

Ergebnisbericht

ACE-Hemmer zur Lungenprotektion bei beatmeten Patienten mit akutem Lungenversagen - Pilotstudie

ACEmeVent-Pilot

Bezeichnung der Prüfpräparate:

Enalaprilat

Indikation:

Invasive, mechanische Beatmung bei akutem Lungenversagen (ALI/ARDS)

Phase der klinischen Prüfung:

Phase 2b

EudraCT-Nummer: 2010-020403-75

Register-Nummer: DRKS00000156

Datum der Fassung: 10.01.2017

Status der Fassung: final 1.0

Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. Hubert Wirtz
Universität Leipzig
Abteilung für Pneumologie
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

Sponsor

Universität Leipzig
Ritterstr. 26; 04109 Leipzig
gesetzlicher Vertreter des Sponsors:
Prof. Dr. Hubert Wirtz

Autor des Abschlussberichtes

Dr. Dirk Hasenclever,
Nicole Köppe-Bauernfeind
Zentrum für Klinische Studien Leipzig – KKS
Universität Leipzig
Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

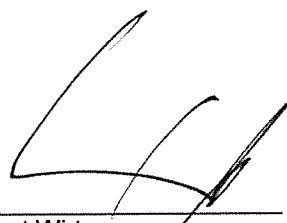
Studienbeginn: 10.05.2012

Studienabschluss: 17.01.2016


Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.


Sponsor/Bevollmächtigter des
Sponsors und
Leiter der Klinischen Prüfung/
Hauptprüfer


Prof. Dr. Hubert Wirtz
Datum 10.01.2017

Biometriker


Dr. Dirk Hasenclever
Datum 2017-01-12

Projektmanagement


Nicole Köppe-Bauernfeind
Datum 12.01.2017

Inhalt

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studententabelle	4
5	Studientitel	4
6	Prüfer	5
7	Prüfzentren	5
8	Publikationen	5
9	Studienzeitraum (in Jahren)	5
10	Entwicklungsphase	5
11	Studienziele	5
11.1	Primäres Ziel	5
11.2	Sekundäre Ziele	5
12	Methodik	6
13	Gesamtzahl Studienteilnehmer	7
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	7
14.1	Einschlusskriterien	7
14.2	Ausschlusskriterien	7
15	Informationen über Testprüfpräparate	9
16	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	11
17	Evaluationskriterien	11
17.1	Sicherheit	11
17.2	Wirksamkeit	12
18	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	13
19	Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen	13
19.1	Ergebnisse Sicherheit	13
19.2	Ergebnisse Wirksamkeit	16
19.3	Schlussfolgerung	18
20	Anhänge	19
20.1	Liste Prüfer/Prüfzentren	19
20.2	CONSORT Flow Diagramm	20
	Baseline - Patientenbeschreibung	21
	Baseline - Begleiterkrankungen	22

1 Name des Sponsors

Universität Leipzig
Ritterstr. 26
04109 Leipzig

gesetzlicher Vertreter des Sponsors:
Prof. Dr. Hubert Wirtz

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
EnaHEXAL® i.v. 1,25 mg Injektionslösung	Enalaprilat

4 Individuelle Studientabelle

nicht zutreffend.

5 Studientitel

ACE-Hemmer zur Lungenprotektion bei beatmeten Patienten mit akutem Lungenversagen – Pilotstudie

Aktuelle Version des Prüfplans:

Final 4.0 vom 05.02.2015 inklusive Amendments 1 vom 01.08.2012, Amendment 2 vom 09.10.2013 und Amendment 3 vom 05.02.2015

Nr.	Ethikkommission		Bundesoberbehörde		Inhalt	Betroffene Dokumente (ab Amendment gültige Version)
	Einreichung	Positive Bewertung	Einreichung	Genehmigung		
00	14.06.2011	04.08.2011	14.06.2011	07.10.2011		Pruefplan_final1.0_2011-05-25 Pruefplan_final1.0_2011-09-07
01	14.08.2012	09.10.2012	14.08.2012	13.11.2012	Prüfplanänderung Anmeldung Prüfzentrum Köln PI-Wechsel in Aachen	Pruefplan_final2.0_2012-08-01
02	09.10.2013	28.11.2013	09.10.2013	13.11.2013	Prüfplanänderung An-/Abmeldung Prüfzentren Änderung Patienteninformation	Pruefplan_final3.0_2013-10-09 Patienteninfo_final2.0_2013-09-12 Notfallsituation_Konsiliar_final2.0_2013-09-12 Patienteninfo_Genpolymorphismus_final2.0_2013-09-12
03	10.02.2015	10.03.2015	10.02.2015	03.03.2015	Prüfplanänderung Abmeldung Prüfzentrum Hamburg	Pruefplan_final4.0_2015-02-05

6 Prüfer	7 Prüfzentren
<i>Name Prüfer</i>	<i>Adresse Prüfzentrum des Prüfers</i>

Die Liste der Prüfzentren inkl. Name und Adresse der Prüfer befindet sich im Anhang, Kapitel 21.1.

8 Publikationen

Sind In Arbeit, bisher Einreichung eines Abstracts beim ATS (American Thoracic Society) Kongress in Washington 2017.

9 Studienzeitraum (in Jahren)

Datum des Ersteinschlusses: 10.05.2012

Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Studienteilnehmers: 17.01.2016

10 Entwicklungsphase

Die ACEmeVent-Pilot-Studie war eine Phase IIb Studie.

11 Studienziele

Das Ziel dieser Phase-IIb-Studie war es, die Sicherheit sowie erste Hinweise auf die Wirksamkeit einer Behandlung mit dem ACE-Hemmer Enalaprilat bei invasiv mechanisch beatmeten Patienten mit ALI/ARDS zu untersuchen.

11.1 Primäres Ziel

Die primären Zielkriterien der klinischen Prüfung im Hinblick auf die Sicherheit sind die Nierenfunktion, die kardiovaskulären Funktionen sowie das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Das primäre Zielkriterium in Bezug auf die Bewertung der Wirksamkeit ist die Beatmungsdauer bei Patienten mit ALI/ARDS. Anhand der beatmungsfreien Tage soll die Regeneration der Lunge ermittelt werden.

11.2 Sekundäre Ziele

Die sekundären Zielkriterien dienen dazu, den Einfluss der Therapie mit Enalaprilat auf

- die Mortalität an Tag 28 und Tag 60 nach Therapiebeginn
- den Beatmungsstatus an Tag 28
- die Anzahl der Tage ohne Organversagen bis Tag 28
- den höchsten SOFA-Score-Wert während der Behandlung auf der Intensivstation und maximal bis Tag 28
- Tage außerhalb der Intensivstation (bis Tag 28)
- Veränderungen der Oxygenierung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

zu ermitteln.

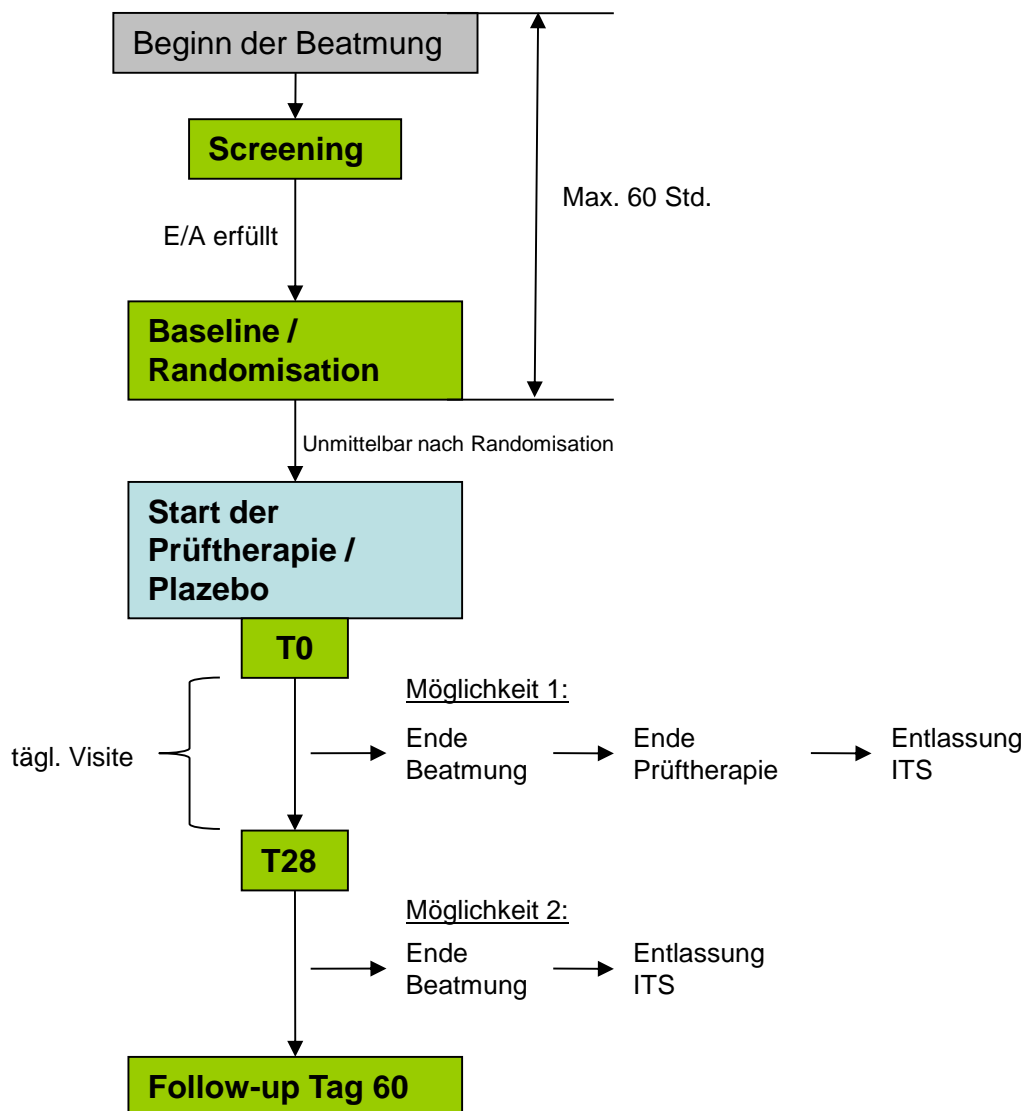
12 Methodik

Bei der vorliegenden klinischen Prüfung handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Phase IIb Pilot-Studie zur Ermittlung der Sicherheit und Untersuchung von Hinweisen auf die Wirksamkeit von maximal 10 mg Enalaprilat pro Tag im Vergleich zu Placebo bei invasiv mechanisch beatmeten Patienten.

Die Patienten wurden einer der beiden Interventionen zufällig zugewiesen. Das Randomisationsverhältnis für die zwei Studienarme betrug 1:1. Es erfolgte eine Stratifikation nach den teilnehmenden Zentren, nach bestehender Vorbehandlung mit ACE-Hemmern (ja/nein) sowie nach Schweregrad der Erkrankung (ALI/ARDS). Zur Randomisation wurde der modifizierte Minimierungsalgorithmus nach Pocock (53) angewandt.

Sowohl die Mitglieder der Prüfgruppe als auch der Patient waren gegenüber der Prüfsubstanz (Enalaprilat / Placebo) verblindet.

Ablaufdiagramm



Die Therapiedauer mit Enalaprilat bzw. Placebo betrug maximal 28 Tage pro Patient, in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer. Die Nachbeobachtungszeit endete 60 Tage nach Therapiebeginn.

13 Gesamtzahl Studienteilnehmer

Unter Berücksichtigung der statistischen Fehlergrößen, des Randomisationsverhältnisses und der klinisch relevanten Therapieeffekte wurde eine Fallzahl von 93 auswertbaren Patienten pro Arm, d.h. 186 für die gesamte Studie geplant.

Unter Berücksichtigung der Drop-out-Rate von 10-12% ergab sich eine Gesamtzahl von 210 zu randomisierenden Patienten (105 Patienten pro Arm).

Die Rekrutierung der Patienten verlief sehr langsam, so dass in Absprache mit dem BMBF (DLR) im Juni 2014 die Anzahl der Patienten von 210 Patienten auf 60 Patienten reduziert und die Entscheidung mittels Amendment 3 vom 10.02.2015 bei der Bundesoberbehörde und der Ethikkommission angezeigt wurde.

Es wurden 61 Patienten für die Studie randomisiert.

Die Studienpopulation wird im CONSORT-Flussdiagramm in Anhang 19.2 näher beschrieben.

14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

14.1 Einschlusskriterien

ALLE nachfolgenden Kriterien mussten erfüllt sein:

- Vorliegen invasiver mechanischer Beatmung und Beatmungsbeginn liegt nicht länger als 60 Stunden zurück
- akutes Lungenversagen (acute lung injury (ALI) / acute respiratory distress syndrome (ARDS)) definiert durch:
 - plötzliches Einsetzen des Lungenversagens und
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) und
 - bilaterale pulmonale Verschattungen in der Thoraxaufnahme, die mit einem Ödem vereinbar sind und
- den Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz als Ursache dieses Zustandes, d.h. pulmonaler kapillärer Verschlussdruck ≤ 18 mmHg, falls gemessen, oder fehlende Zeichen einer klinisch manifesten Linksherzinsuffizienz.
- Alter mindestens 18 Jahre
- schriftliche Einwilligungserklärung durch Patienten oder dessen gesetzlichen Betreuer oder Bevollmächtigten oder Bestätigung durch einen Konsiliararzt liegt vor

14.2 Ausschlusskriterien

- Patienten dürften nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen, wenn mindestens EINES der folgenden Kriterien zutrifft:
- Positiver Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter.¹

¹ Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nur in klinische Prüfungen eingeschlossen werden, wenn sie eine hocheffektive Kontrazeption durchführen, um eine Schwangerschaft im Verlauf der Studie auszuschließen. Durch das intensivmedizinische Setting in Verbindung mit der Schwere der Erkrankung ist eine sexuelle Abstinenz während der Behandlung mit der Prüfmedikation gegeben. Daher ist es

- Stillende Frauen
- Hinweise auf erhöhten intrakraniellen Druck
- Hinweise auf neuromuskuläre Erkrankungen, sofern sie die Spontanatmung beeinträchtigen
- Bekannte Sichelzellanämie
- Schwere chronische respiratorische Insuffizienz bei vorbestehender Lungenerkrankung
- Schwere Adipositas mit einem BMI > 45 kg/qm
- Verbrennung von mehr als 30% der Körperoberfläche
- Andere Situationen, in denen die erwartete 6-Monatssterblichkeit über 50% liegt
- Patienten nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 12 Monate
- nach Lungentransplantation
- Leberzirrhose Child Pugh C
- Folgende Kontraindikation für einzusetzende Therapie (z.B. Überempfindlichkeit) bzw. Gegenanzeigen gemäß Fachinformation:
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Enalaprilat, einen der sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer
 - anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie, bei hereditären oder idiopathischen Angioödemem)
 - Hinweise auf Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere)
 - Zustand nach Nierentransplantation
 - Bekannte hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie
 - primärer Hyperaldosteronismus
 - primäre Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz (CHILD/PUGH C)
 - Dialysebehandlung mit und Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. AN 69®). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Enahexal® i.v. 1,25 mg Injektionslösung besteht die Gefahr, dass anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum Schock) auftreten. Diese Kombination darf nicht angewandt und muss vermieden werden, z.B. durch den Gebrauch anderer Membranen bei der Dialyse.
 - LDL-Apherese: Während einer LDL (low-density lipoprotein) Apherese mit Dextransulfat können unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten.
 - Bekannte Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte: Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z. B. Bienen-, Wespenstich) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE Hemmers können lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten.
- Die Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Prüfung. Die Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen muss mindestens 30 Tage vor Einschluss beendet sein.
- weitergehende Beziehung zum Prüfarzt (z.B. Mitarbeiter, Verwandte, Kollegen)
- vorbekanntes nephrotisches Syndrom mit Proteinurie von mehr als 1 g/Tag
- klinisch relevante Elektrolytstörungen nach Einschätzung des behandelnden Prüfarztes

gerechtfertigt, auch Frauen im gebärfähigen Alter einzuschließen, bei denen zum Zeitpunkt des Einschlusses keine weiteren Angaben zur Kontrazeption erhoben werden können. Ein Schwangerschaftstest muss durchgeführt werden.

- Bekannte gestörte Immunreaktion oder Kollagenkrankheit (z. B. Lupus erythematoses, Sklerodermie)
- gleichzeitige systemische Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetabolite, Allopurinol, Procainamid oder Lithium) mit Ausnahme der leitliniengerechten Behandlung von vorbestehenden Erkrankungen oder der Sepsis mit Glukokortikoiden.

15 Informationen über Testprüfpräparate

Enalaprilat

Generische Bezeichnung	Enalaprilat
Bereitstellung	Sponsor
Hersteller Prüfpräparat	Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig Leitung: Dr. Roberto Frontini Liebigstr. 20 04103 Leipzig Telefon: +49-341-97 18900 roberto.frontini@medizin.uni-leipzig.de
Verwendete Arzneimittelform / Stärke / Hilfsstoffe	10 mg Enalaprilat als Injektionslösung in Injektionsfläschchen (10 ml) zur Herstellung einer Infusionslösung (50 ml) Klare, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung Hilfsstoffe: Benzylalkohol Natriumchlorid Natriumhydroxid Wasser für Injektionszwecke
Behältnis / Verpackung / Einheiten pro Packung	Ein Injektionsfläschchen entspricht einer Tagesdosis. 30 solcher Fläschchen werden in einer größeren Patientenpackung zusammengefasst (Gesamtmenge für einen Patienten für maximal 28 Tage Prüftherapie und zwei zusätzlichen Tagesdosen als Reserve).
Lagerung und Aufbewahrungshinweise	15-25 °C
Haltbarkeit von angebrochenen Behältnissen	Angebrochene Injektionsfläschchen müssen sofort verwendet werden.
Herstellung der Applikationsform	Der Inhalt eines Injektionsfläschchens von 10,0 ml entspricht der Tagesdosis von 10 mg Enalaprilat und wird mit NaCl 0.9% auf 50 ml aufgezogen. Bei Patienten mit Hypernatriämie darf die Infusionslösung in Ausnahmefällen auch mit 5 %iger Glukoselösung hergestellt werden. In diesen Fällen muss aber immer eine Kontaktaufnahme mit dem LKP erfolgen. Diese Lösung wird kontinuierlich via Perfusor in zwei Dosierungen (2 ml/h, d.h. 10 mg/Tag oder 1 ml/h, d.h. 5 mg/Tag) appliziert. Diese Lösung wird alle 24 Stunden neu hergestellt. Eventuelle Reste werden vernichtet und der Schlauch

	wird ausgetauscht. Reste im Schlauch werden vernichtet.
Lagerung und Haltbarkeit der Applikationsform	24 Stunden

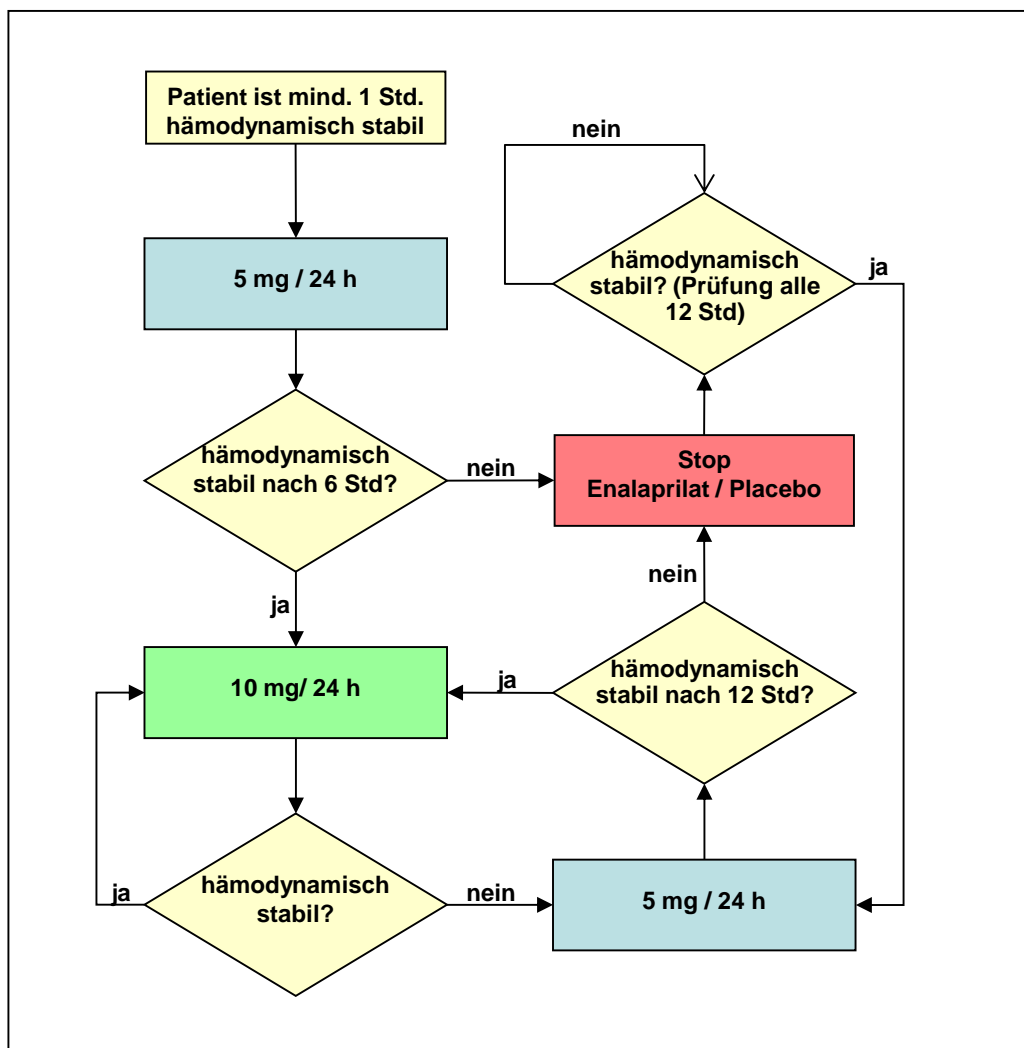
Das Prüfpräparat und das Placebo wurden hergestellt, verblindet und verpackt durch die Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig (UKL) (Liebigstr. 20, 04103 Leipzig) entsprechend den Anforderungen der Good Manufacturing Practice (GMP). Die für die Verblindung erforderlichen Angaben erhielt die Apotheke des UKL vom KKS. Sowohl die Chargennummer, als auch die Mindesthaltbarkeit war auf den Verpackungen angegeben.

Die Studienmedikation wurde entsprechend den Anforderungen des §10 Arzneimittelgesetz und der ICH-GCP Guideline E6 gekennzeichnet.

Dauer der Anwendung

Die Therapiedauer mit Enalaprilat bzw. Placebo betrug maximal 28 Tage pro Patient, in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer.

Die Prüfmedikation wurde über einen Perfusor in einen venösen Zugang infundiert. Die angestrebte Dosis betrug 10 mg/24 h. Die Dosisanpassung erfolgte wie folgt (schematische Darstellung):



16 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Placebo

Generische Bezeichnung	Natriumchloridlösung (0,9 %)
Bereitstellung	Sponsor
Hersteller Prüfpräparat	Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig Leitung: Dr. Roberto Frontini Liebigstr. 20 04103 Leipzig Telefon: +49-341-97 18900 roberto.frontini@medizin.uni-leipzig.de
Verwendete Arzneimittelform / Stärke / Hilfsstoffe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Natriumchloridlösung (0,9 %) in Injektionsfläschchen (10 ml) zur Herstellung einer Infusionslösung (50 ml) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klare, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung ▪ Hilfsstoffe: keine
Behältnis / Verpackung / Einheiten pro Packung	Ein Injektionsfläschchen entspricht einer Tagesdosis. 30 solcher Fläschchen werden in einer größeren Patientenpackung zusammengefasst (Gesamtmenge für einen Patienten für maximal 28 Tage Prüftherapie und zwei zusätzlichen Tagesdosen als Reserve).
Lagerung und Aufbewahrungshinweise	s. Enalaprilat
Haltbarkeit von angebrochenen Behältnissen	Angebrochene Injektionsfläschchen müssen sofort verwendet werden.
Herstellung der Applikationsform	<p>Der Inhalt eines Injektionsfläschchens von 10,0 ml wird mit NaCl 0.9% auf 50 ml aufgezogen.</p> <p>Bei Patienten mit Hypernatriämie darf die Infusionslösung in Ausnahmefällen auch mit 5 %iger Glukoselösung hergestellt werden. In diesen Fällen muss aber immer eine Kontaktaufnahme mit dem LKP erfolgen.</p> <p>Diese Lösung wird kontinuierlich via Perfusor in zwei Dosierungen (2 ml/h, d.h. 10 mg/Tag oder 1 ml/h, d.h. 5 mg/Tag) appliziert.</p> <p>Diese Lösung wird alle 24 Stunden neu hergestellt. Eventuelle Reste werden vernichtet und der Schlauch wird ausgetauscht. Reste im Schlauch werden vernichtet.</p>
Lagerung und Haltbarkeit der Applikationsform	24 Stunden

17 Evaluationskriterien

17.1 Sicherheit

Die Sicherheit wurde anhand der folgenden Parameter untersucht:

In Bezug auf die Nierenfunktion:

- **Tag ohne Nierenersatztherapie (RRTFD)** bis Tag 28

Es wird jeder volle Lebenstag zwischen Tag 0 und Tag 28 gezählt, an welchem der Patient keine Nierenersatztherapie erhalten hat. Bei intermittierender Dialyse werden alle Tage zwischen Beginn und Ende der Dialyse als Tage mit Nierenersatztherapie gewertet.

- **Chronisches Nierenversagen (RRTc)**, definiert als chronische Behandlungspflicht mit Nierenersatztherapie an Tag 60 (ja/nein)

Dieser Sicherheitsendpunkt wird in zwei Varianten analysiert:

- Anteil der Patienten mit chronischer Behandlungspflicht unter den Patienten, die am Tag 60 leben
 - Anteil der Patienten mit chronischer Behandlungspflicht (an Tag 60) und der verstorbenen Patienten (bis Tag 60) unter den auswertbaren Patienten
- **Veränderung der Nierenfunktion (CREA) bis Tag 28** anhand des Serum-Kreatinins zwischen Tag 0 und Entlassung ITS, maximal jedoch Tag 28.
 - **Mittlere tägliche Flüssigkeitsbilanz (meanFB) bis Tag 5**

Von Tag 0 bis maximal Tag 5 wird auf ITS täglich die Flüssigkeitsbilanz als Differenz zwischen Gesamteinfuhr und Gesamtausfuhr berechnet. Die Differenz wird bzgl. der Verweildauer auf ITS am Studientag normiert.

In Bezug auf die kardiovaskuläre Funktion:

- **Tage ohne vasoaktive Therapie (VASFD) bis Tag 28**
Es wird jeder volle Lebenstag zwischen Tag 0 und Tag 28 gezählt, an welchem der Patient keine vasoaktive Therapie (d.h. Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin) erhalten hat.
- **Maximaler und mittlerer SOFA-Subscore Kreislauf** (maxSOFA-CV und meanSOFA-CV) bis Tag 28
Der SOFA-Subscore Kreislauf wird an jedem Lebenstag zwischen Tag 0 und Entlassung von ITS, maximal jedoch Tag 28, bestimmt. Verstorbene Patienten werden mit dem Maximalwert von 4 Punkten gezählt.
- **Dosis evtl. verabreichter Vasopressoren (VD) bis Tag 28**, die tägliche maximale Dosis, die über mindestens eine Stunde verabreicht wurde, wird für jeden Stationstag erfasst. Es wird die mittlere und auch die maximale Dosis zwischen Tag 0 und Tag 28 analysiert.
- Jegliche weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

17.2 Wirksamkeit

Primärer Endpunkt der Wirksamkeit:

- **Lebenstage ohne Beatmungspflicht** bis Tag 28 (ventilator free days, VFD)
Es wird jeder volle Lebenstag zwischen Tag 0 und Tag 28 gezählt, an welchem der Patient nicht mechanisch beatmet wurde.

Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit:

- Überleben an Tag 28 und Tag 60 nach Randomisation (SV)
- Beatmungsstatus an Tag 28 (BWA), definiert als Einsatz von invasiv mechanischer Beatmung an Tag 28 (ja/nein).
- Dieser Wirksamkeitssendpunkt wird in zwei Varianten analysiert:
 - Anteil der beatmeten Patienten (an Tag 28) unter den Patienten, die am Tag 28 leben
 - Anteil der beatmeten Patienten (an Tag 28) und der verstorbenen Patienten (bis Tag 28) unter den auswertbaren Patienten

- Anzahl Tage ohne Organversagen bis Tag 28 (mit Ausnahme der Lunge) (OFD)
- Der SOFA-Score wird täglich auf ITS erfasst. Jeder volle Lebenstag zwischen Tag 0 und Entlassung von ITS, maximal jedoch Tag 28, ohne Organversagen (mit Ausnahme der Lunge) laut SOFA-Scores wird gezählt. Ein Organversagen liegt nicht vor, wenn der jeweilige Subscore < 2 Punkte beträgt.
- Höchster SOFA-Score-Wert bis Tag 28 (maxSOFA)
- Der SOFA-Score wird an jedem Lebenstag zwischen Tag 0 und Entlassung von der ITS, maximal jedoch Tag 28, bestimmt. Verstorbene Patienten werden mit dem Maximalwert (24 Punkte) gezählt.
- Tage außerhalb der Intensivstation bis Tag 28 (ICUFD)
- Es wird jeder volle Lebenstag zwischen Tag 0 und Tag 28 gezählt, an welchem der Patient außerhalb der Intensivstation war.
- Veränderungen der Oxygenierung bis Tag 28 anhand $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – Ratio (OXY) und SOFA Subscore der Lunge (SOFA-OXY) zwischen Tag 0 und Entlassung ITS, maximal jedoch Tag 28

18 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Die Analysen der Endpunkte erfolgten sowohl deskriptiv als auch durch geeignete statistische Testverfahren. Für metrische Größen werden i.A. folgende statistische Kennzahlen präsentiert, soweit dies im Einzelfall nicht anders ausgewiesen wird:

- Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) und
- Median (M), Minima (Min) und Maxima (Max), unteres Quartil (P25) und oberes Quartil (P75)
- Anzahl der Fehlwerte

Sowohl T-test als auch MW-U-Test und Hodges-Lehmann Schätzer kamen zur Anwendung.

Für kategoriale Daten werden absolute und prozentuale Häufigkeiten und die Anzahl der Fehlwerte präsentiert und mittels Chi-Quadrat-Test analysiert.

Neben den Testergebnissen wurden Effektschätzer mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Die Überlebensrate wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert und dargestellt.

Die Analysepopulation folgt prüfplankonform dem Intention-to-Treat-Prinzip. Sie umfasst N=58 Patienten. Drei Fälle wurden ausgeschlossen, eine Fehlrandomisation und zwei Fälle, in denen das Informed-Consent-Verfahren nicht erfolgreich war.

19 Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen

19.1 Ergebnisse Sicherheit

Als Hauptsicherheitsendpunkt ist im Protokoll die Anzahl der Tage ohne Nierenersatztherapie (RRTFD) bis Tag 28 festgelegt. Im Mittel betrug die Dauer ohne Nierenersatztherapie 20 Tage in der Enalaprilat- und 19,3 Tage in der Placebo-Gruppe (Differenz 0,7 Tage; 95 % CI [-6,5;+5]; $p=0,8$).

Ebenfalls keine Sicherheitsbedenken bestehen bezüglich

- der mittleren Flüssigkeitsbilanz bis Tag 5,
- der Veränderung der Nierenfunktion im Verlauf,
- der Anzahl der Tage ohne vasoaktive Therapie,
- des mittleren SOFA-Scores und
- der kumulierten Dosis evtl. verabreichter Vasopressoren (VD) bis Tag 28.

AE and SAE- Listing

In Tabelle 1 und 2 sind alle aufgetretenen unerwünschten (AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) aufgeführt.

Tabelle 1: all adverse events (MEDRA coded by body system)
(no multiples per patient)

AE-Term (AEBODSYS)	Placebo N=73	Enalaprilat N=68	Total N=141
Vascular disorders	8	9	17
Metabolism and nutrition disorders	10	6	16
Investigations	9	6	15
General disorders and administration site conditions	4	9	13
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	6	11
Cardiac disorders	4	6	10
Gastrointestinal disorders	8	2	10
Psychiatric disorders	7	3	10
Infections and infestations	5	3	8
Injury, poisoning and procedural complications	3	4	7
Renal and urinary disorders	2	5	7
Hepatobiliary disorders	3	3	6
Nervous system disorders	1	4	5
Blood and lymphatic system disorders	1	2	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	0	3

Tabelle 2: SAE-Listing

ACEmeVent-Pilot-Trial

Eurdra-CT-No.: 2010-020403-75

Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs)

From: 10-MAY-12 To: 17-JAN-16

System Organ Class Preferred Term Name of Suspected Drug, if related to any	No. of SAEs	No. of effected patients
Blood and lymphatic system disorders	1	1
Coagulopathy	1	1
Cardiac disorders	4	4
Cardiac arrest	3	3
Low cardiac output syndrome	1	1
Enalaprilat	1	1
Gastrointestinal disorders	1	1
Intestinal ischaemia	1	1
General disorders and administration site conditions	3	3
Multiple organ dysfunction syndrome	3	3
Hepatobiliary disorders	2	2
Acute hepatic failure	1	1
Hepatic ischaemia	1	1
Infections and infestations	5	5
Pneumonia	1	1
Pneumonia cytomegaloviral	1	1
Sepsis	2	2
Septic shock	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	1
Procedural haemorrhage	1	1
Investigations	3	2
Hepatic enzyme increased	1	1
Enalaprilat	1	1
Platelet count decreased	1	1
Enalaprilat	1	1
Prothrombin time prolonged	1	1
Enalaprilat	1	1
Metabolism and nutrition disorders	4	4
Lactic acidosis	2	2
Metabolic acidosis	2	2
Enalaprilat	1	1
Renal and urinary disorders	3	3

page 1 of 2

Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs)

From: 10-MAY-12 To: 17-JAN-16

System Organ Class	No. of SAEs	No. of effected patients
Preferred Term		
Name of Suspected Drug, if related to any		
Acute kidney injury	3	3
Enalaprilat	3	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	3
Hypercapnia	1	1
Hypoxia	1	1
Respiratory failure	2	2

19.2 Ergebnisse Wirksamkeit

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Anzahl der Lebenstage ohne Beatmungspflicht bis Tag 28 (ventilator free days, VFD). Die mittlere Anzahl der VFD betrug 12,3 Tage vs 8,7 Tage (Enalaprilat vs Placebo) (Differenz 3,7 Tage; 95 % CI [-1,8; +9,1]; p=0,18).

Ein weiterer wichtiger Wirksamkeitsendpunkt ist die Anzahl der Lebenstage außerhalb der Intensivstation bis Tag 28. Hier ergab sich mit 8,9 Tagen (Enalaprilat) vs 4,9 Tage (Placebo) ebenfalls ein Trend zu Gunsten des Prüfpreparats: (Differenz 4 Tage; 95 % CI [-0,6; +8,6]; p=0,09).

Im Beobachtungszeitraum bis Tag 28 starben in der Enalaprilat-Gruppe 6 von 29 Patienten vs. 5 von 29 in der Placebo-Gruppe bei einer Gesamtüberlebensrate (OSV) von 81 %. (Tag 60: 7/29 (E) vs. 6/29 (P); OSV: 78 %) (Abb.1).

Weitere Ergebnisse zu Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Endpoints of safety and efficacy analysis

	Placebo (N=29)	Enalaprilat (N=29)	Total (N=58)	p-value
Mean restricted survival time - (Mean±SD)				
Time horizon 28 days	24±8	24±9	24±8	0.89
Time horizon 60 days	50±21	48±22	49±21	0.70
Overall survival - N (%)				
OSV day 28	24 (83)	23 (79)	47 (81)	1.00
OSV day 60	23 (79)	22 (76)	45 (78)	1.00
Renal replacement therapy				
RRT free days - Mean±SD	19±11	20±11	20±11	0.79
RRT among alive Day 60 - N (%)				
death	6 (21)	7 (24)	13 (22)	
no	22 (76)	21 (72)	43 (74)	
yes	1 (3)	1 (3)	2 (3)	

RRT among alive or deceased Day 60 - N (%)				1.00
no	28 (97)	28 (97)	56 (97)	
yes	1 (3)	1 (3)	2 (3)	
Mean Fluid balance - Mean±SD	291.3±1247.8	343.6±1644.1	317.4±1446.8	0.89
Ventilation				
Ventilator free days - Mean±SD	8.7±10.1	12.3±10.7	10.5±10.5	0.19
Ventilation among alive at day 28 - N (%)				0.43
Death	5 (17.2)	6 (20.7)	11 (19.0)	
no	16 (55.2)	19 (65.5)	35 (60.3)	
yes	8 (27.6)	4 (13.8)	12 (20.7)	
Ventilation among alive or deceased at day 28 - N (%)				0.33
no	21 (72)	25 (86)	46 (79)	
yes	8 (28)	4 (14)	12 (21)	
Ventilation among alive at day 60 - N (%)				0.37
Death	6 (20.7)	7 (24.1)	13 (22.4)	
no	19 (65.5)	21 (72.4)	40 (69.0)	
yes	4 (13.8)	1 (3.4)	5 (8.6)	
Ventilation among alive or deceased at day 60 - N (%)				0.35
no	25 (86)	28 (97)	53 (91)	
yes	4 (14)	1 (3)	5 (9)	
Vasoactive therapy				
Vasoactive free days - Mean±SD	16.1±9.9	16.4±10.5	16.3±10.1	0.89
Max. dose of vasopressors - Mean±SD	1.6±3.4	1.6±3.5	1.6±3.4	1.00
Mean dose of vasopressors - Mean±SD	0.8±2.2	0.4±1.1	0.6±1.7	0.47
SOFA-Score (Mean±SD)				
Max SOFA-CV score	2.8±1.3	2.9±1.5	2.9±1.4	0.84
Mean SOFA-CV score	1.7±1.4	1.6±1.4	1.7±1.4	0.78
Max SOFA score	10.9±6.8	11.8±7.5	11.4±7.1	0.63
Mean SOFA score	8.8±6.8	8.8±6.9	8.8±6.8	0.98
Days outside ICU - Mean±SD	4.9±8.0	8.9±9.4	6.9±8.9	0.09

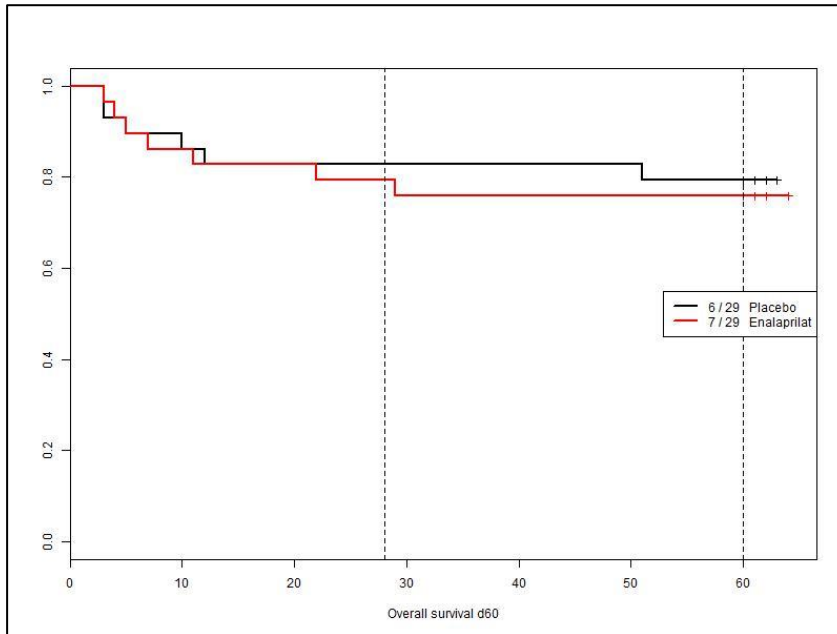


Abb. 1: Überlebenszeitanalyse bis Tag 60

19.3 Schlussfolgerung

Ziel der Studie war es, die Sicherheit der Gabe von Enalaprilat bei invasiv mechanisch beatmeten Patienten zu prüfen und erste Evidenz zur Wirksamkeit zu erheben.

Die Behandlung mit Enalaprilat während mechanischer Beatmung bei Patienten mit akutem Lungenversagen ist sicher. In keinem Sicherheitsaspekt (renal, kardial, zirkulatorisch) gibt es Sicherheitssignale.

Die Power dieser Phase II-Studie ist aufgrund der Fallzahlreduktion (Rekrutierungsschwierigkeiten) gering. In zwei Wirksamkeitsendpunkten gibt es nicht-signifikante Trends zu Gunsten von Enalaprilat: Anzahl der beatmungsfreien Lebenstage bis Tage 28 (8,7 Placebo versus 12,3 Enalaprilat; $p=0.18$), sowie Lebenstage außerhalb der Intensivstation bis Tag 28 (4,03 Placebo versus 8,93 Enalaprilat, $p=0.09$). Beide Effekte wären klinisch relevant; jedoch bedarf es zur Bestätigung dieser Wirksamkeitstrends einer größeren Phase-III-Studie mit ca. 250 Patienten.

20 Anhänge

20.1 Liste Prüfer/Prüfzentren

ID	Prüfer	Prüfzentrum
001	Prof. Dr. Hubert Wirtz	Universitätsklinikum Leipzig - Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie
002	PD Dr. Sven Bercker	Universitätsklinikum Leipzig - Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie
003	Prof. Dr. Armin Sablotzki	Klinikum St. Georg Leipzig gGmbH Leipzig - Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie
004	Dr. Klaus Schwabe	Gesundheitszentrum Bitterfeld/Wolfen gGmbH - Klinik f. Anästhesiologie u. Intensivmedizin
005	Dr. Andreas Gröschel	Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar
007	Prof. Dr. Gernot Marx	Universitätsklinikum Aachen - Fachübergreifende Klinik für operative Intensivmedizin/Studienteam der OIM
008	PD Dr. Stefan Kluge	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf - Klinik für Intensivmedizin
009	Prof. Dr. Maximilian Ragaller	Uniklinik Carl Gustav Carus Dresden - Klinik und PK für Anästhesiologie und Intensivtherapie
010	PD Dr. Harald Fritz	Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau - Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin & Schmerztherapie
011	Prof. Dr. Norbert Weiler	Universitätsklinikum Kiel
012	Prof. Dr. Andreas Weyland	Klinikum Oldenburg
013	Dr. Torben Ostendorf	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau gGmbH
014	Dr. Christian Karagiannidis	Köln, Lungenklinik
015	Prof. Dr. Andreas Meier-Hellmann	Helios Klinikum Erfurt, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin u Schmerztherapie
016	Prof. Dr. Kai Zacharowski	Universitätsklinikum Frankfurt a.M., Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin u Schmerztherapie
017	Dr. Ulrich Jaschinski	Klinikum Augsburg, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Neuroradiologie

20.2 CONSORT Flow Diagramm

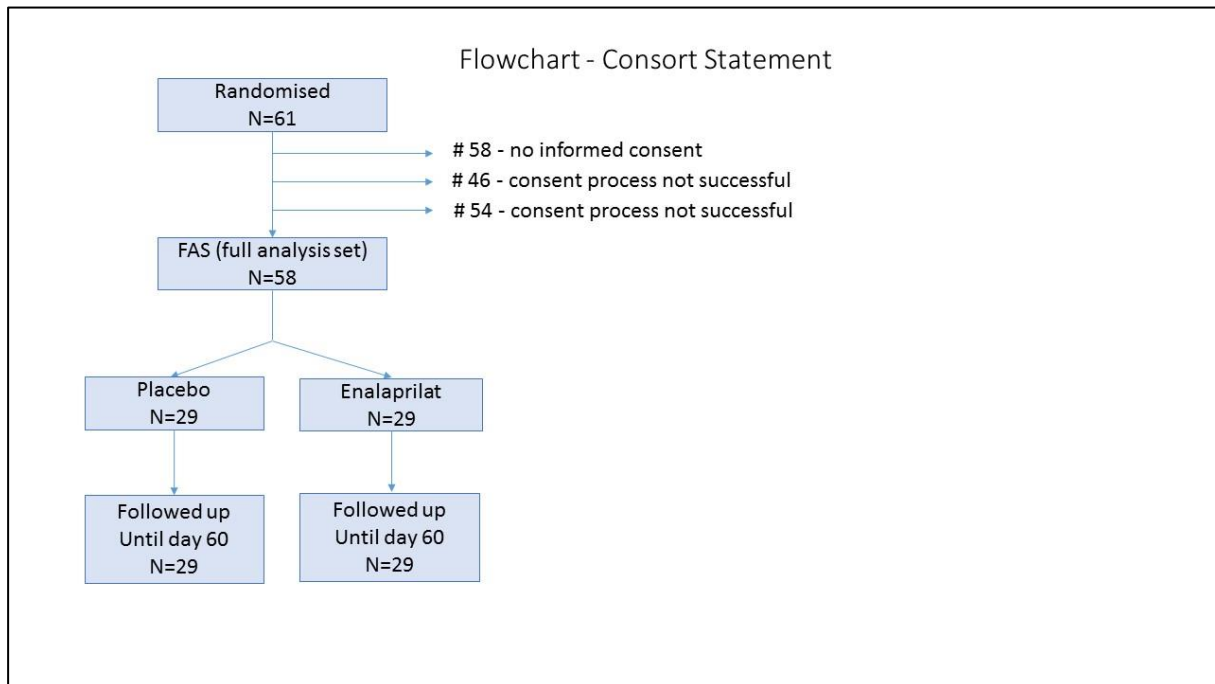


Tabelle 4: Baseline – Patientenbeschreibung

Arm No. of subjects	Placebo (N=29)	Enalaprilat (N=29)	Total (N=58)	p-value
Demographics				
Age [years] - Mean±SD	63.1±13.0	56.9±14.1	60.0±13.8	0.08
Gender- N (%)				1.00
<i>Male</i>	23 (79)	24 (83)	47 (81)	
<i>Female</i>	6 (21)	5 (17)	11 (19)	
Ethnicity - N (%)				1.00
<i>Caucasian</i>	29 (100)	29 (100)	58 (100)	
<i>Asiatic</i>	--	--	--	
<i>Hispanic</i>	--	--	--	
<i>African American or African</i>	--	--	--	
<i>Other</i>	--	--	--	
Physical examination - Mean±SD				
Height in cm	172±8	175±9	174±8	0.18
Weight in cm	83±18	84±15	84±17	0.95
Min. body temperature	37±1	36±1	37±1	0.16
Max. body temperature	38±1	38±1	38±1	0.29
Urine output (ml/24h)	2140±1610	1771±1349	1955±1483	0.36
AT1 blockers - N (%)	7 (24)	4 (14)	11 (19)	1.00
Inclusion and exclusion criteria - N (%)				
Acute lung injury	29 (100)	29 (100)	58 (100)	1.00
Inclusion criteria fulfilled	29 (100)	29 (100)	58 (100)	1.00
No exclusion criteria applicable	29 (100)	29 (100)	58 (100)	1.00
ACE-inhibitor (within the last 7 days)	8 (28)	2 (7)	10 (17)	0.08
Cause of acute lung injury - N (%)				0.37
Pneumonia	14 (48.3)	19 (65.5)	33 (56.9)	
Sepsis	7 (24.1)	3 (10.3)	10 (17.2)	
Aspiration	6 (20.7)	3 (10.3)	9 (15.5)	
Trauma	--	1 (3.4)	1 (1.7)	
Transfusion-related acute lung injury	--	--	--	
Other	2 (6.9)	3 (10.3)	5 (8.6)	

Tabelle 5: Baseline – Begleiterkrankungen

	Enalaprilat (N=29)	Placbo (N=29)	Total (N=58)	p-value
Comorbidities	N (%)	N (%)	N (%)	
Myocardiac infarction	3 (10.3)	2 (6.9)	5 (8.6)	1.00
Heart failure	2 (6.9)	1 (3.4)	3 (5.2)	1.00
Peripheral arterial occlusive disease	6 (20.7)	4 (13.8)	10 (17.2)	0.73
Cerebrovascular disorder	1 (3.4)	3 (10.3)	4 (6.9)	0.61
Dementia	1 (3.4)	--	1 (1.7)	1.00
Chronical lung disease	6 (20.7)	1 (3.4)	7 (12.1)	0.10
Collagenosis	--	--	--	--
Ulcer	5 (17.2)	2 (6.9)	7 (12.1)	0.42
Mild hepatic liver disease	4 (13.8)	2 (6.9)	6 (10.3)	0.67
Moderate/severe hepatic liver disease	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (5.2)	1.00
Diabetes mellitus/without organ damage	6 (20.7)	3 (10.3)	9 (15.5)	0.47
Diabetes mellitus/with organ damage	3 (10.3)	3 (10.3)	6 (10.3)	1.00
Hemiplegia	--	--	--	--
Tetraplegia	--	1 (3.4)	1 (1.7)	1.00
Moderate/severe renal disease	7 (24.1)	4 (13.8)	11 (19.0)	0.50
Leukemia	--	--	--	--
Lymphoma	--	--	--	--
Metastatic solid tumor	--	2 (6.9)	2 (3.4)	0.49
Other tumor	6 (20.7)	4 (13.8)	10 (17.2)	0.73
AIDS	--	--	--	--

Tests are χ^2 for index or nominal Variables