

**Einfluss einer präinterventionellen kalorienreduzierten Diät auf die Nierenfunktion
nach Kontrastmittelexposition bei Risikopatienten**

Sponsor

Universität zu Köln
Albertus-Magnus-Platz
50923 Köln

Leiter der klinischen Prüfung:

Dr. med. Volker Burst
Klinik II für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Study code: Protocol-Code: CR_KMN
DRKS-ID: DRKS0004361
EudraCT-Nummer: 2012-003696-18
University of Cologne: uni-koeln-1547

Investigational medicinal product: Accupaque 300™
Indication: nephroprotection during contrast medium exposure
Development phase: IV
First patient in: 10.07.2013
Last patient out: 07.10.2016
Principal investigator: PD. Dr. V. Burst
Sponsor: University of Köln

Date of the report: 09.05.2018

The study was conducted in compliance with the good clinical practice (GCP), including the archiving of essential documents.

Synopsis

Sponsor: Universität zu Köln	
Prüfpräparat: Accupaque 300™	
Wirkstoff: Iohexol	
Titel der Studie: Einfluss einer präinterventionellen kalorienreduzierten Diät auf die Nierenfunktion nach Kontrastmittelexposition bei Risikopatienten/Effect of a preinterventional calorie restriction on renal function after contrast agent exposition in patients at risk	
Prüfplanversionen: Prüfplanversion 26 vom 25.05.2013, Amendmend 1: Prüfplanversion 27 vom 12.08.2014: Änderung: Der Prüfungszeitraum wurde aufgrund eines Rekrutierungsrückstandes verlängert. Ein redaktioneller Fehler in der Probandenversicherung wurde korrigiert, Eine Änderung der Fachinformation des Prüfmedikamentes wurde in den Prüfplan eingefügt. Amendmend 2: Prüfplanversion 28 vom 12.10.2015 Änderung: Der Prüfungszeitraum wurde aufgrund eines Rekrutierungsrückstandes verlängert. Der Versicherungszeitraum wurde angepasst.	
Leiter der klinischen Prüfung: Dr. med. Volker Burst Klinik II für Innere Medizin Uniklinik Köln Kerpener Str. 62 50937 Köln	
Prüfzentrum: Klinik II für Innere Medizin Uniklinik Köln Kerpener Str. 62 50937 Köln	
Publikation: ausstehend	
first patient in: 10.07.2013 last patient out: 07.10.2016	Phase: IV
Studienziel: Es soll im Sinne eines „proof of concept“ untersucht werden, ob eine kurzfristige Kalorienreduktion vor Kontrastmittelexposition die Entwicklung einer Kontrastmittelnephropathie günstig beeinflusst.	
Methoden: Monozentrische klinische Prüfung, kontrollierte, prospektive, unverblindete, zweiarmige Studie	
Fallzahl (geplant und analysiert) ITT: 80 (Behandlungsgruppe 40, Kontrollgruppe 40)	
Diagnose und Haupteinschlusskriterien: Diagnose: Notwendigkeit einer Kontrastmittelexposition im Rahmen einer elektiven Koronarangiographie mit erhöhtem Risiko einer Kontrastmittelnephropathie bei chronischer Niereninsuffizienz	

Sponsor: Universität zu Köln
Prüfpräparat: Accupaque 300™
Wirkstoff: Iohexol
<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen über 18 Jahre 2. Kaukasische Abstammung 3. elektive Koronarangiographie 4. die Indikationsstellung zur Koronarangiographie erfolgt durch die betreuenden zuweisenden Ärzte oder durch die Kliniken für Innere Medizin der Uniklinik Köln 5. Schriftliches Einverständnis bei vorliegender Geschäftsfähigkeit 6. Mindestens einer der folgenden Risikofaktoren (nach Aktenlage): <ul style="list-style-type: none"> • Serumkreatinin > 1,1 mg/dl bei Männern oder Serumkreatinin > 0,9 mg/dl bei Frauen • Diabetes mellitus • pAVK • Herzinsuffizienz mit NYHA 3-4 oder EF ≤ 50% • Alter ≥ 70 Jahre
<p>Prüfprodukt (Dosierung, Art der Anwendung, Batch-Nummer) Accupaque 300™, Diagnostikum, Anwendung im Rahmen der regulären Heilfürsorge, Batch-Nummern: 11848462, 11999705, 12169354, 12322355, 12386797, 12617822, 12878455, 13044900, 13222036; 12031624, 12090620, 12138247, 12192325, 12212227, 12268477, 12271102, 12282982, 12290547, 12365518, 12380230, 12388975, 12560276, 12617823, 12677665, 12691269, 12895360, 12880525, 12917247, 13053664, 13156369, 13097344, 13304753</p>
Vergleichsubstanz : keine
Dauer der Behandlung: einmalige Applikation des Prüfproduktes im Rahmen der regulären Heilfürsorge
Entblindung: unverblindet
<p>Wirksamkeitsbeurteilung:</p> <p>Bei der im Rahmen der Studie genutzte Prüfsubstanz handelt es sich um ein Diagnostikum. In der klinischen Prüfung wurde die Wirksamkeit der Intervention (kalorienreduzierte Diät) auf die Abschwächung einer bekannten Nebenwirkung (Kontrastmittelnephropathie/Kreatininanstieg) der Prüfsubstanz beurteilt, so dass sich die Wirksamkeitsbeurteilung auf die Intervention bezieht.</p> <p>Die Änderung des Kreatinins von Stunde 0 zu 48 Stunden nach OP (Wert zu Stunde 48 minus Wert zu Stunde 0) unterschied sich nicht signifikant zwischen Diät- und Kontrollgruppe. Die Diätgruppe in der ITT wies eine mittlere Differenz von 0.07 ± 0.35 (Mittelwert \pm SD [mg/dl]) auf, die Kontrollgruppe 0.13 ± 0.21 [mg/dl]. Die ANOVA war nicht signifikant, der Faktor Gruppe hatte einen p-Wert von 0.4861 und auch die Kovariate Kreatininwert zu Baseline war in beiden Gruppen ähnlich ($p=0.8963$).</p>

Sponsor: Universität zu Köln

Prüfpräparat: Accupaque 300™

Wirkstoff: Iohexol

Ergebnisse der ANCOVA für Änderung des Kreatinin 48h nach Koronarintervention:

N	Population	p-Werte ANCOVA		
		Gesamt-modell	Faktor Gruppe	Faktor Baseline -Kreatinin
67	ITT	0.7808	0.4861	0.8963
80	ITT mit LOCF	0.7965	0.5347	0.9469
63	PP	0.6359	0.3434	0.7551
74	PP mit LOCF	0.6396	0.3493	0.8448

Folgende Parameter wurden als Sekundärziele untersucht:

- Anstieg des Serumkreatinins in mg/dl 24 h nach Beginn der Koronarintervention- Neutrophilen-Gelatinase assoziiertes Lipocalin (NGAL in µg/l) im Urin 24h nach Beginn der Koronarintervention (Kontrastmittelexposition)
- Cystatin C im Plasma (mg/l) 24 h nach Beginn der Koronarintervention (Kontrastmittelexposition).

Für die Änderung des Kreatinins von Stunde 0 zu 24 Stunden nach OP (Wert zu Stunde 24 minus Wert zu Stunde 0) waren alle ANCOVA-Modelle signifikant. Allerdings unterschied sich die Kreatinindifferenz nicht bzgl. der Studiengruppen, sondern war abhängig vom Kreatininwert zu Baseline.

Ergebnisse der ANCOVA für Änderung des Kreatinin 24h nach Koronarintervention:

N	Population	p-Werte ANCOVA		
		Gesamt-modell	Faktor Gruppe	Faktor Baseline - Kreatinin
72	ITT	0.0490	0.3978	0.0145
80	ITT mit LOCF	0.0146	0.4168	0.0038
67	PP	0.0469	0.3208	0.0140
74	PP mit LOCF	0.0366	0.3045	0.0106

Ergebnisse der weiteren sekundären Zielparameter:

	DR group (n=40)	control group (n=40)	p
Cystatin C: d0 [mg/L]	1.5(1.15,2.0)	1.2(1.0,2.0)	<0.001
Δ Cystatin C: d0 to 24h post PCI, [mg/L]	0.0(-0.1,0.1)	0.1(0.0,0.2)	0.077
NGAL in urine: d0, [µmol/L]	13.8(10.0,26.3)	10(10.0,15.8)	0.058
Δ NGAL: d0 to 24h post PCI, [µmol/L]	2.5(-0.1,27,2)	5.9(0.0,13.0)	0.914

Sponsor: Universität zu Köln			
Prüfpräparat: Accupaque 300™			
Wirkstoff: Iohexol			
Statistische Methodik: <u>Primärziel</u>			
Die Differenz des Serumkreatinins 48h nach Beginn der Koronarintervention (Kontrastmittelexposition) zum Serumkreatinin an Tag 0 vor Intervention wird in den beiden Studiengruppen mittels ANCOVA (Baseline-Adjustierung) in der ITT-Population verglichen. Eine PP-Analyse wird ebenfalls durchgeführt, ebenso Subgruppenanalysen für Geschlecht, BMI-Klasse (normal / übergewichtig), Kontrastmittelmenge, und Risikofaktoren für CIN. Fehlende Werte werden mehrfach ersetzt und einer gepoolten Auswertung zugeführt.			
<u>Sekundärziele</u>			
Die quantitativen Merkmale werden in 2-Gruppen-Vergleichen mittels ANCOVA oder ggf. nichtparametrischen Methoden (fehlende Werte werden hier gemäß last observation carried forward ersetzt) analysiert. Die Auswertung der kategoriellen Variablen erfolgt mittels Chiquadrat- oder Fisher-Tests. Darüber hinaus sollen multiple Regressionmodelle zum Einsatz kommen, etwa zur Exploration von Subgruppen-Effekten.			
Sicherheitsanalyse:			
Die Sicherheitsanalysen im Rahmen dieser klinischen Studie bezieht sich auf die formale Prüfsubstanz, das Diagnostikum Accupaque™ (Zulassungsnummer 3004002.00.00, GE Healthcare Buchler). Die Applikation erfolgte der Substanz erfolgte bei ALLEN Patienten (Diätgruppe, sowie Kontrollgruppe) im Rahmen der klinischen Routine als Diagnostikum während der im Rahmen der regulären Heilfürsorge durchgeführten Herzkatheteruntersuchung.			
In u.s. Tabelle findet sich eine kurze Zusammenfassung der im Rahmen der Untersuchung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Ereignisse mit milder Intensität, welche keinen Kausalzusammenhang mit der Gabe des Prüfpräparates aufwiesen. Es zeigten sich insgesamt 2 SAE während der Studie (Patient ID 31, Patient ID 68). Beide Ereignisse stellen eine Progredienz der Grunderkrankung dar. Bei Patient ID 31 trat das Ereignis vor Applikation der Prüfpräparates auf, bei Patient ID 68 wurde das Ereignis nicht zusammenhängend mit der Prüfmedikation bewertet.			
Bei den unerwünschten Ereignissen, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen wurde, handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um das Auftreten eines akuten Nierenversagens, welches eine bekannte Nebenwirkung des Prüfpräparates darstellt.			
Häufigkeit unerwünschter Ereignisse:			
Variable	Diät	Kontrolle	Summe
Adverse events	22	10	32
Patienten mit AE	17	10	27
<u>Intensität</u>			
leicht	20	8	28
mittel	1	1	2
schwer	1	1	2

Sponsor: Universität zu Köln

Prüfpräparat: Accupaque 300™

Wirkstoff: Iohexol

<u>Kausalzusammenhang</u>			
Sicher	1	1	2
Wahrscheinlich	2	1	3
Möglich	4	0	4
unwahrscheinlich	10	4	14
nicht beurteilt/nicht beurteilbar	5	4	9
<u>SAE</u>	1	1	2

Art der unterwünschte Ereignisse:

Beschreibung	Gruppe	SAE	Anzahl der Vorkommnisse
Acute Kidney Injury	Diet	No	3
	Control	No	2
Angina Pectoris	Control	No	1
Cardiac Ischemia	Control	Yes	1
Circulatory Collaps	Diet	No	1
Diarrhoe	Diet	No	1
Groin hematoma	Control	No	1
Hematoma	Diet	No	1
Hyperglycemia	Diet	No	1
Hypertension	Diet	No	1
	Control	No	1
Hypokalemia	Diet	No	1
Hypotension	Diet	No	1
	Control	No	2
Lateral hematoma next to puncture site of cardiac catheter	Diet	No	1
Nausea	Diet	No	1
Numbness in right arm	Diet	No	1
Numbness in right middle finger	Diet	No	1
Numbness in right thigh	Diet	No	1
Numbness in right leg	Control	No	1
Orthostatis dysregulation	Diet	No	1
Progression coronary artery disease	Diet	Yes	1
Sensivity disorder in right leg	Diet	No	1

Sponsor: Universität zu Köln			
Prüfpräparat: Accupaque 300™			
Wirkstoff: lohexol			
Tachyarrhythmia absoluta	Diet	No	1
Thoracic pain	Diet	No	1
Urinary tract infection	Diet	No	1
Thoracic pain rear sternum	Diet	No	1
Unclear pain	Control	No	1
Zusammenfassung der Ergebnisse:			
<p>Wirksamkeit: Die Wirksamkeitsanalyse dieses Berichts bezieht sich nicht auf die Prüfsubstanz, bei dem es sich um ein Diagnostikum handelt, sondern auf die Intervention der Kalorienreduktion. Im Rahmen der Studie wurde durch die Intervention keine signifikante Abschwächung der bekannten Nebenwirkung in der ITT oder PP erreicht.</p>			
<p>Verträglichkeit: Die Sicherheitsanalyse dieses Berichts bezieht sich auf die Prüfsubstanz, welche seit vielen Jahren in der klinischen Routine eingesetzt wird, und im Rahmen der Studie ausschließlich im Rahmen der regulären Heilfürsorge verabreicht wurde. Während der Studie traten keine Todesfälle auf. Die UE im Rahmen der Studie waren größtenteils von milder Intensität. Es traten 2 SAE auf, welche keine kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat aufwiesen.</p>			
Datum des Berichts: 09.05.2018, aktualisiert 12.3.2020			