

Untersuchungen und Labordiagnosen

(siehe Protokoll Appendix IV für Blutvolumina)

- **Körperliche Untersuchung 1:** Vitalfunktionen (Pulsrate, Blutdruck sitzend, Temperatur), Gewicht, Größe, Ausschluss anderer schwerer Nieren- oder anderer Erkrankungen, die den Verlauf der Alport Erkrankung beeinflussen könnten.
- **Körperliche Untersuchung 2:** Vitalfunktionen (Pulsrate, Blutdruck sitzend, Temperatur), Gewicht, Größe.
- **Urin-Panel 1:** Gemessene Kreatinin-Clearance, gProtein/gKrea und gAlbumin/gKrea (24-Stunden Kreatinin, Protein, und Albumin Ausscheidung), geschätztes gProtein/gKrea, geschätztes gAlbumin/gKrea, spontanes Sediment.
- **Urin- und Blut-Panel 3:** Asservierung von 2 mL Serum und 10 mL Urin für die Entwicklung von Serum- und Urin-Markern der Nierenfunktion. Aufbewahrung bei -20°C bis zum Versand (auf Trockeneis) zum Studienzentrum Göttingen.
- **Blut-Panel 1:** Blutbild, differentielles Blutbild, Kalium, Blutglukose, Serum Kreatinin, Serum Harnstoff, Serum Harnsäure, Albumin, GOT, GPT, AP, g-GT, Bilirubin, Cholesterin, CRP, zusätzliche Parameter nach Ermessen des Prüfarztes.
- **Blut-Panel 2:** Blutbild, Kalium, Blutglukose, Serum Kreatinin, GPT, zusätzliche Parameter nach Ermessen des Prüfarztes.
- **Blut-Panel 4** (nur wenn indiziert): Asservierung von 2 mL EDTA-Blut für DNA Extraktion zur Bestätigung oder erneute Prüfung von Alport Mutationen. Aufbewahrung bei -20°C bis zum Versand (Trockeneis) zum Studienbüro, Göttingen.

Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs)

Bitte melden Sie **unverzüglich** alle SAEs, d.h. **innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten bzw. Bekanntwerden**, an den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP, Prüfzentrum Göttingen) **und** an das klinische Auftragsforschungsinstitut (IFS GmbH, Göttingen):

Fax: +49 (0)551 39 8906 (Prüfzentrum)

Fax: +49 (0)551 39 171293 (IFS GmbH)

→ Dem sofortige Bericht folgt ein **ausführlicher Bericht** an die gleichen Adressen.

Den **Prüfplan** finden Sie im **Downloadbereich der Studien-Datenbank**.

EARLY PRO-TECT

Alport

Frühe prospektive Therapiestudie zur Verzögerung des Nierenversagens bei Kindern mit Alport Syndrom

Ramipril versus Placebo

Leiter der Klinischen Prüfung: Prof. Dr. Oliver Gross

EudraCT Nummer: 2010-024300-10

Prüfplan: Version 2.0, 28. Februar 2012

Studienbüro **O. Gross, J. Krügel, F. Weber**
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
Abt. Nephrologie und Rheumatologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel: +49 551 - 39-6910
Fax: +49 551 - 39-6911
E-Mail: studie@alport.de
Homepage: www.alport.de/EARLY_PRO-TECT_Alport



...und Nick Niere

Hintergrund

Für die Behandlung von Kindern mit Alport Syndrom und Proteinurie sind ACE-Hemmer (ACEis) die off-label Behandlung der Wahl für die meisten Kindernephrologen, obwohl ACEis nicht für diese Indikation zugelassen sind. Die Anwendung von ACE-Hemmern bei Kindern mit Alport Syndrom wurde noch in keiner prospektiven kontrollierten Studie untersucht.

Ziel der Studie

Dies ist eine multizentrische, Patienten- und Untersucher-verblindete, Placebo-kontrollierte klinische Prüfung der Phase III in pädiatrischen Patienten mit frühen Stadien des Alport Syndroms mit dem Ziel, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit (Verlangsamung des Krankheitsverlaufs) des ACE-Hemmers Ramipril zu untersuchen.

Klinische Alport Krankheitsstadien

0	Mikrohämaturie ohne Mikroalbuminurie
I	Mikroalbuminurie (30-300 mg Albumin/gCrea)
II	Proteinurie >300 mg Albumin/gCrea
III	>25% Rückgang der normalen Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance)
IV	Terminales Nierenversagen (End stage renal failure, ESRF)

Einschlusskriterien

- **Alter:** ≥24 Monate bis <18 Jahre
- Definitive **Diagnose** Alport Syndrom: Nierenbiopsie und/oder Mutationsnachweis
- **Anamnese-Kriterien** (Familiengeschichte, Augen-Veränderungen, Innenohr-Schwerhörigkeit)
- Alport **Stadium 0 oder I** (mit oder ohne ACEi Therapie) bei Screening
- **Einwilligungserklärung** des Patienten und/oder den Eltern/dem gesetzlichen Vertreter

Ausschlusskriterien

- **Unklare Diagnose**
- Alport **Stadien II, III oder IV**
- **Allergien oder Unverträglichkeiten** gegen die Studienmedikation
- **Gegenanzeigen** gegen ACE-Hemmer
- **Zusätzliche Erkrankungen** (Nieren, Lungen oder Herz)
- **Schwangerschaft oder Laktation**
- **Alkohol/Drogen-Missbrauch**



Untersuchungen während der Studie (siehe Protokoll Appendix II)

- **Screening:** Einwilligungserklärung, Einschluss-/Ausschlusskriterien, demografische Grunddaten, Krankengeschichte, Patienten-/Familiengeschichte des Alport Syndroms, Symptome, AEs, Begleitmedikation, körperliche Untersuchung Panel 1, Schwangerschaftstest (wenn indiziert), Urin-Panel 1, Blut-Panel 1
- **Baseline/Ausgangswerte:** Einschluss-/Ausschlusskriterien, Studieneinschluss und Randomisierung, AEs, Schwangerschaftstest (wenn indiziert), Urin-Panel 1, Urin- und Blut-Panel 3, Blut-Panel 4
- **Tag 5-15: Kontrolle Hausarzt - Verträglichkeit der Medikation:** Dosierung der Studienmedikation, AEs, Blut Panel 2
- **Behandlungsphase (Monat 1-36, Studienbesuche alle 6 Monate):** Symptome, Dosierung der Studienmedikation, AEs, Begleitmedikation, körperliche Untersuchung Panel 2, Schwangerschaftstest (wenn indiziert), Urin- und Blut-Panel 3, Urin-Panel 1 (**Monat 36:** Wiederholung Urin-Panel 1 innerhalb 1 Woche beim Hausarzt!), Blut-Panel 2 (**Monat 36:** stattdessen Blut-Panel 1!), **Zusätzlich in Monaten 12, 24 und 36:** Familiengeschichte des Alport Syndroms **Zusätzlich Monat 36:** Augenuntersuchung und Hörtest.
- **Nachuntersuchung (Monat 42 oder 6 Monate nach Abbruch):** AEs, Begleitmedikation, körperliche Untersuchung 1, Blut Panel 2

Dosierung der Studienmedikation (siehe auch Protokoll Appendix V)

Pädiatrische Patienten <18 Jahre: Startdosis 1 mg/m²/Tag, Hochdosieren alle zwei Monate auf max. 6 mg/m²/Tag (bzw. bis zur individuell max. tolerierten Dosis, MTD). Dosierung gemäß der Mosteller-Fomel:

$$\text{Mosteller: } \text{Körperoberfläche in m}^2 = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße in cm} \cdot \text{Körpergewicht in kg}}{3600}}$$