

PROTOKOLRESUMÉ

Titel	Et randomiseret, komparativt, åbent forsøg med intravenøs indgift af jern isomaltosid 1000 (Monofer [®]) administreret som høj enkelt dosis infusion eller standard behandling af kvinder efter postpartum blødning
Kort titel	Behandling af kvinder efter fødselsrelateret blødning
Forsøgsnummer	P-Monofer-PP-01
Sponsor:	Pharmacosmos A/S Rørvangsvej 30 4300 Holbæk Tlf. nr.: +45 59 48 59 59
Forsøgsansvarlige	Jens Langhoff-Roos
Investigator	Obstetrisk Klinik Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø Tlf.nr.: +45 35451371

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indholdsfortegnelse	2
1 Baggrund og formål	3
2 Behandling og metode	4
3 Hvem kan indgå	5
4 Hvervning	6
5 Bivirkninger, risici og ulemper	7
6 Statistiske overvejelse	8
7 Økonomi	9
8 Offentligørelse	10
9 Videnskabsetisk redegørelse	10

1 BAGGRUND OG FORMÅL

Postpartum blødning (PPB) defineres som blodtab over 500 ml i forbindelse med fødslen. En vigtig klinisk konsekvens af PPB er forekomsten af postpartum jernmangel (jernmangel efter fødslen) med eller uden anæmi (blodmangel, lav blodprocent).

Postpartum jernmangel anæmi er forbundet med flere kliniske konsekvenser, mest fremtrædende er fysisk træthed. Også forsinket igangsættelse af mælkeproduktionen og tidligt amme ophør er forbundet med jernmangel anæmi. Det er i øjeblikket uvist, om behandling kan mindske de kliniske konsekvenser og om biokemiske markører, såsom f.eks. hæmoglobin (Hb) og ferritin kan måle tilstanden og forudsige behandlingseffekt. *Ferritin* giver et indtryk af hvor stort jerndepotet/jernmanglen er, og *hæmoglobin* er et udtryk for blodprocenten.

Standard behandlingen af postpartum jernmangel anæmi er ofte oral jerntilskud (jerntabletter), mens blodtransfusion af røde blodlegemer er forbeholdt svære eller symptomgivende tilfælde. Behandling med jerntabletter er ofte forbundet med betydelige gener fra mavetarmkanalen, hvilket kan føre til dårlig overholdelse og efterlevelse af behandlingen. Mange tager enten ikke den ordinerede mængde, eller de holder helt op med at tage jerntabletterne.

De kliniske konsekvenser af postpartum jernmangel uden anæmi er ikke kendt i detaljer. Men jernmangel uden anæmi hos kvinder i den fødedygtige alder er forbundet med træthed, nedsat fysisk formåen, påvirket kognitive funktion samt humørsvingninger. Det er derfor muligt, at postpartum jernmangel uden anæmi bidrager væsentligt til fysisk træthed i den første tid af barselsperioden, og at jernbehandling er gavnlige for disse kvinder.

Hypotesen i dette forsøg er, at intravenøs (IV) jern er mere effektivt i forhold til standard behandling ved behandling af jernmangel med eller uden anæmi hos kvinder med postpartum blødning primært målt ved fysisk træthed.

Det IV jernprodukt man benytter i dette forsøg er et relativt nyt produkt, som hedder Monofer[®] (jern isomaltosid 1000). Dette lægemiddel blev godkendt til behandling af patienter af Sundhedsstyrelsen i Danmark i 2009.

Monofer[®] har i tidligere undersøgelser vist en god sikkerhedsprofil, og på grund af dets farmakologiske profil er en testdosis ikke nødvendig. Dette giver mulighed for fleksibel dosering, herunder korrektion af jernmangel ved anvendelse af høj dosis indgivet på ét besøg.

Monofer[®] synes optimalt til behandling af jernmangel hos kvinder umiddelbart efter fødslen, da de dels har brug for hurtig korrektion af deres jernunderskud og dels er indlagt i meget kort tid. Det vil efterfølgende være svært og uhensigtsmæssigt for dem at møde på Obstetrisk klinik for flere infusioner i begyndelsen af barselsperioden. Den korte behandlingstid samt at korrektionen af jernmanglen kan opnås ved én infusion er derfor altafgørende.

2 BEHANDLING OG METODE

Forsøget er et randomiseret, komparativt åbent forsøg. Om der behandles med Monofer[®] eller standard behandling vil blive afgjort ved tilfældig fordeling, og der vil således være 50 % chance for at få Monofer[®] og 50 % chance for at få standard behandling.

Der skal i alt indgå 200 forsøgspersoner, der alle rekrutteres blandt kvinder med postpartum blødning indenfor 48 timer efter fødsel på Obstetrisk klinik på Rigshospitalet.

For den enkelte strækker forsøget sig over 12 uger med 5 besøg af en jordemoder eller læge hjemme hos deltageren efter udskrivelse fra hospitalet.

Baseline besøget vil foregå inden hjemsendelse efter fødslen. Ved alle besøg vil forsøgspersonen blive spurgt om relevante medicinske informationer, herunder hvilken medicin de tager, de vil blive spurgt til deres velbefindende, om de oplever bivirkninger etc. Der udover vil de blive bedt om at besvare og udfylde et par spørgeskemaer.

Ved de 6 besøg tages blodprøver (ca. 5 ml pr. gang svarende til i alt ca. 30 ml i hele forsøget). Alle blodprøver analyseres på Klinisk Biokemisk afdeling på Rigshospitalet. Blodprøverne destrueres straks efter analyse, ifølge Rigshospitalets dertil gældende standardprocedure.

Ved opfølgingsbesøgene på dag 3 og dag 7 indsamles mælkeprøver (ca. 3 ml pr. gang svarende til i alt ca. 6 ml i hele forsøget). Mælkeprøverne fryses og opbevares på Klinisk Biokemisk afdeling på Rigshospitalet for senere analyse af jernindholdet. Det vil sige, at der oprettes en såkaldt forskningsbiobank, hvor mælkeprøverne forventes at opbevares i 1 måned, maksimalt 6 måneder. Mælkeprøverne sendes og analyseres løbende i partier til laboratoriet i Tyskland og alle prøver destrueres umiddelbart efter endt analyse. Det vil sige alle prøverne analyseres og destrueres inden forsøgets afslutning.

1. besøg – Baseline (indenfor 48 timer efter fødsel)

- Før der påbegyndes forsøgsrelaterede undersøgelser, skal forsøgspersonen have afgivet sit skriftlige samtykke til at deltage i forsøget. Det vil sige, at de skal have gennemlæst deltagerinformationen, have mundtlig forklaring af det sundhedsfaglige personale (en jordemoder eller læge) og mulighed for at stille spørgsmål, samt have tid til at overveje deres deltagelse
- Det sundhedsfaglige personale vil stille en række spørgsmål for at vurdere om forsøgets kriterier for deltagelse er opfyldt
- Der tages blodprøver
-
- Der udleveres spørgeskemaer, som forsøgspersonen bedes om at udfylde. Spørgsmålene handler primært om fysisk træthed. Det tager ca. 5 minutter at besvare spørgsmålene

- Forsøgspersonen randomiseres (tilfældig fordeling) til enten Monofer[®] eller standard behandling. Forsøgspersoner i Monofer[®]-gruppen indgives en infusion i en blodåre. Infusionen varer 15 minutter
- Der måles blodtryk og puls
- Der spørges til forsøgspersonens velbefindende med henblik på at kunne vurdere eventuelle bivirkninger

2. besøg og 3. besøg – henholdsvis 3 og 7 dage efter fødsel

- Der spørges til forsøgspersonens velbefindende og til eventuelle bivirkninger
- Der spørges til ændringer i den medicin forsøgspersonen eventuelt får
- Der tages blodprøver
- Der tages en mælkeprøve.
- Der udleveres spørgeskemaer, som forsøgspersonen bedes besvare. Spørgsmålene handler primært om fysisk træthed. Det tager ca. 5-10 minutter at besvare spørgsmålene

4, 5 og 6. besøg – henholdsvis 3, 8 og 12 uger efter fødsel

- Der spørges til forsøgspersonens velbefindende og til eventuelle bivirkninger
- Der spørges til ændringer i den medicin forsøgspersonen eventuelt får
- Der tages blodprøver
- Der udleveres spørgeskemaer, som forsøgspersonen bedes besvare. Spørgsmålene handler primært om træthed og humørpåvirkninger. Det tager ca. 10-15 minutter at besvare spørgsmålene

3 HVEM KAN INDGÅ

Kvinder diagnosticeret med postpartum blødning indenfor 48 timer efter fødsel, og som opfylder følgende kriterier kan inkluderes.

1. a. Kvinder med PPB ≥ 700 ml og ≤ 1000 ml
 eller
 b. Kvinder med PPB > 1000 ml og Hb $> 6,5$ g/dl (4,0 mmol/l) (målt minimum 12 timer efter fødslen)
2. Villig til at deltage og har afgivet skriftligt informeret samtykke

Hvis et eller flere af følgende kriterier er opfyldt, kan forsøgspersonen ikke indgå i forsøget:

1. Kvinder < 18 år
2. Fødsel af flerlinger
3. Peripartum blodtransfusion med røde blodlegemer (blodtransfusion givet i forbindelse med fødslen)
4. Jernoverload eller forstyrrelser i jernudnyttelsen (f.eks. hæmokromatose og hæmosiderose)
5. Kendt overfølsomhed over for IV jern eller hjælpestofferne i forsøgslægemidlet
6. Kvinder med en anamnese med aktiv astma indenfor de seneste 5 år eller en anamnese med multiple allergier
7. Kendt dekomenseret levercirrhose og aktiv hepatitis
8. Kvinder med HELLP-syndrom (Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count) defineret i henhold til guideline fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
9. Aktiv akut infektion vurderet ved klinisk skøn
10. Rheumatoid arthritis med symptomer eller tegn på aktiv led inflammation
11. Anamnese med anæmi forårsaget af f.eks. thalassæmi, hyperplenisme eller hæmolytisk anæmi (kendt hæmatologisk lidelse bortset fra jernmangel)
12. Ikke i stand til at læse, tale og forstå det danske sprog
13. Deltagelse i et andet klinisk forsøg, hvor forsøgslægemidlet ikke har passeret 5 halveringstider inden baseline besøget
14. Enhver anden medicinsk tilstand, som efter investigators skøn kan gøre forsøgspersonen uegnet til gennemførelse af forsøget eller udsætte forsøgspersonen for en potentiel risiko ved deltagelse. For eksempel absolut indikation for blodtransfusion, malignitet (ondartet kræft), ukontrolleret hypertension (forhøjet blodtryk), ustabil iskæmisk hjertesygdom eller ukontrolleret diabetes mellitus (sukkersyge)

4 HVERVNING

Forsøgspersonerne til dette forsøg rekrutteres blandt kvinder med postpartum blødning \geq 700 ml indenfor 48 timer efter fødsel på Obstetrisk klinik på Rigshospitalet.

Under deres graviditet vil de få udleveret skriftlig information med beskrivelse af forsøget. De vil herved have tid til at læse informationen igennem, samt drøfte eventuel deltagelse med pårørende.

Såfremt de diagnosticeres med postpartum blødning ≥ 700 ml, vil de få udleveret den fulde deltagerinformation, blive mundtlig informeret samt blive tilbudt deltagelse i forsøget.

Forsøgspersoner med svær postpartum blødning svarende til en blødning > 1000 ml afventer Hb måling minimum 12 timer efter fødslen før vurdering om deltagelse i studiet. Ved Hb $> 6,5$ g/dL (4,0 mmol/L) vil de blive tilbudt deltagelse i forsøget.

Den mundtlige information vil blive givet uforstyrret enten på fødestuen eller på opvågningsafsnittet ved barselsgangen afhængigt af fødselsmåden. Forsøgsdeltageren oplyses om sin ret til at have en bisidder eller en pårørende med til samtalen.

Før indhentelse af det informerede samtykke, vil det blive sikret, at forsøgsdeltageren får tid og mulighed for at læse deltagerinformationen igennem, får mulighed for at få besvaret eventuelle spørgsmål samt overveje, hvorvidt hun ønsker at deltage eller ej. Forsøgsdeltageren oplyses både mundtligt og skriftligt om deres ret til at tale med en læge, før de afgiver deres informerede samtykke.

Såfremt forsøgsdeltageren ønsker at indgå i forsøget dateres og underskrives samtykkeformularen af forsøgsdeltageren samt den sundhedsfaglige person, som har givet informationen. Dette vil enten være en jordemoder eller læge tilknyttet forsøget.

Hovedparten af forsøgsdeltagerne forventes at blive inkluderet inden for få timer efter fødslen, da de fleste i dag forlader hospitalet inden for fire til seks timer efter fødslen. De vil enten blive udskrevet til hjemmet eller til barselshotellet.

Informeret samtykke vil blive indhentet før forsøgsrelaterede procedurer påbegyndes.

5 BIVIRKNINGER, RISICI OG ULEMPER

Monofer[®]

Akutte, alvorlige anafylaktoide reaktioner kan forekomme ved intravenøs indgift af jernpræparater, selvom de ikke er almindelige. De forekommer sædvanligvis inden for de første få minutter efter indgift og er generelt karakteriseret ved pludselig åndedrætsbesvær og/eller kardiovaskulær kollaps; dødsfald er rapporteret. Mindre alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekommer, men er heller ikke almindelige. De kan omfatte nældefeber, udslæt, kløe, kvalme og skælven. Indgift stoppes øjeblikkeligt, hvis der observeres tegn på anafylaktoide reaktioner.

Forsinkede reaktioner kan forekomme og være alvorlige. Disse er kendetegnet ved led- og muskelsmerter, eventuelt feber, og kan indtræde fra adskillige timer og op til fire dage efter indgift. Symptomerne varer sædvanligvis ved i to til fire dage og aftager spontant eller efter brug af lettere smertestillende midler. Forværring af ledsmerter ved rheumatoid arthritis (leddegigt) kan forekomme. Lokale reaktioner kan forekomme i form af ømhed og betændelse på eller nær injektionsstedet samt smerter og betændelse i den injicerede vene.

Niveauet for risiko og omfanget af bivirkninger ved Monofer[®] varierer mellem deltagere og er beskrevet nedenfor.

Ikke almindelige bivirkninger: Sløret syn, følelsesløshed, åndenød, kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse, rødme, kløe, udslæt, hedeture, feber, dysfoni, og kramper.

Sjældne bivirkninger: Hjerterytmeforstyrrelser, hurtig puls, tab af bevidsthed, krampeanfald, svimmelhed, træthed, rastløshed, skælven, ændret mental status, brystsmerte, lavt blodtryk, muskelsmerter, ledsmerter, hævelser omkring øjnene, svedudbrud og diarré.

Meget sjældne bivirkninger: Hjertebanken, hæmolyse, hovedpine, ændret fornemmelse ved berøring, forbigående døvhed og højt blodtryk.

Jerntabletter

Gener ved indtagelse af jerntabletter omfatter sortfarvning af afføringen, kvalme, mavesmerter, diarré, forstoppelse samt misfarvning af tænderne (reversibel).

Af øvrige ulemper ved forsøget kan nævnes, at der ved hvert besøg vil blive taget blodprøver samt såfremt det er muligt mælkeprøver. Blodprøvetagningen kan være forbundet med ubehag i form af smerte og svie ved indstiksstedet, samt risiko for infektion og blodansamling.

6 STATISTISKE OVERVEJELSE

Beregningen af antallet af forsøgspersoner er baseret på det primære endepunkt, samlet ændring i fysisk træthed fra baseline til uge 12.

Der anvendes et 2-sidet signifikans niveau på 5 % samt en statistisk styrke på 80 %.

Tabellen nedenfor viser beregning af antallet af forsøgspersoner per behandlingsarm baseret på superioritet og normal fordelte data ved forskellige standardafvigelser (SD) samt kliniske relevante forskelle. Randomisering vil ske i forholdet 1:1 for de to grupper.

Difference	SD					
	4.0	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5
1.7	88	93	97	102	107	111
1.8	79	83	87	91	95	100
1.9	71	75	78	82	86	90
2.0	64	67	71	74	77	81

I et tidligere non-inferioritets forsøg hvor fysisk trætheds subskalaen af the Multidimensional Fatigue inventory (MFI) blev anvendt i en lignende population, blev non-inferioritet margin sat til 1,3 point. Ved anvendelse af en subskala af MFI vil den maksimale ændring i scoren være 16 points, og for at kunne vise superioritet, sættes den mindste klinisk relevant ændring til 1,8 point. I en tidligere undersøgelse viste SD sig at være ca. 4,2. Derfor er 87 forsøgsdeltagere per behandlingsgrupper nødvendigt, for at vise superioritet.

I alt vil 200 forsøgsdeltagere blive randomiseret i forholdet 1:1 til følgende behandlinger:

1. Monofer[®] (100 forsøgsdeltagere)
2. Standard behandling (100 forsøgsdeltagere)

Alle analyser vil blive beskrevet i en statistisk analyse plan.

7 ØKONOMI

Der er lavet en samlet aftale, som dækker to postpartum blødningsforsøg på Rigshospitalet i Danmark. Forsøgene honoreres med 1000 kr. per rekrutteret forsøgsdeltager. Der udover dækkes omkostningerne til jordemoder ressourcer beregnet til 1,5 FTE over 16 måneder svarende til 800.000 kr. Beløbet indbetales til afdelingens forskningskonto.

Sponsor er et dansk medicinalfirma, Pharmacosmos A/S, der udvikler og producerer Monofer[®].

Der ydes ikke noget vederlag til forsøgspersonerne for deres deltagelse.

8 OFFENTLIGØRELSE

En forsøgsrapport vil blive udarbejdet af Pharmacosmos A/S efter forsøgets afslutning. Et resumé af rapporten (i henhold til CPMP/ICH137/95) fremsendes til Sundhedsstyrelsen og Etisk Komité senest 1 år efter afslutningen af forsøget.

Ingen data fra det kliniske forsøg kan offentliggøres, præsenteres, eller kommunikeres, bortset fra til de regulatoriske myndigheder, før frigivelsen af selve forsøgsrapporten, medmindre dette er skriftligt godkendt af Pharmacosmos A/S. Al kommunikation, diskussion eller offentliggørelse af resultater fra forsøget skal ske efter aftale og godkendelse fra Pharmacosmos A/S, der forbeholder sig ret til 90 dage til at reviewe og kommentere fremsendte manuskripter.

Forsøget bliver registreret på Clinicaltrials.gov.

Hvis resultaterne af forsøget bliver publiceret i et tidsskrift, skal ret til forfatterskab baseres på (1) væsentlige bidrag til udformning og design, indsamling af data, eller analyse og fortolkning af data, (2) udarbejdelsen af artiklen eller kritisk gennemgang af det videnskabelige indhold, (3) godkendelse af den endelige version.

9 VIDENSKABSETISK REDEGØRELSE

I dette videnskabelige forsøg behandles halvdelen af forsøgspersonerne med Monofer[®], der er et godkendt og markedsført jernprodukt. Den anden halvdel vil modtage standard behandling, som oftest er anbefaling om at forsætte anvendelsen af jerntabletter, som under graviditeten. Som altid, i forbindelse med kliniske afprøvninger kan der forekomme ukendte virkninger eller komplikationer.

Den enkelte forsøgsperson kan ikke garanteres effekt af behandlingen, men der er stor sandsynlighed for at:

- Forsøgspersonerne, der randomiseres til Monofer[®] oplever en forbedring af de kliniske symptomer forbundet med jernmangel med eller uden anæmi
- Forsøgspersonerne, der randomiseres til standard behandling oplever forbedringer i deres egen og de nyfødtes sundhed, som følge af flere opfølgende hjemmebesøg fra jordemor eller læge, der giver støtte og hjælp med for eksempel amning

I det der anvendes standard behandling som komparativ behandling bliver ingen behandlet anderledes eller dårligere i forhold til den normale behandlings procedure.

Som følge af, at de fleste i dag forlader hospitalet indenfor fire til seks timer efter fødselen fokuseres der ved baseline besøget primært på indhentelse af det informerede samtykke, data til sikring af det primære endepunkt samt indgift af forsøgsmedicinen. Vi finder det

uetisk, urealistisk og uhensigtsmæssigt at bede potentielle forsøgspartagere med et betydeligt blodtab vende tilbage til klinikken efterfølgende dage, hvorfor alle øvrige informationer indsamles ved besøg foretaget af en jordemor eller læge tilknyttet forsøget i forsøgspartagernes hjem.

Den viden, som opnås gennem forsøget vil bidrage med væsentlig videnskabelig information af betydning for den fremtidige behandling kvinder med postpartum blødning, og det er således den forsøgsansvarliges opfattelse, at forsøget er relevant og etisk forsvarligt.