

# Ergebnisbericht

Prospektive randomisierte klinische Studie zur Beurteilung der Effizienz und Sicherheit einer inhalativen Sedierung mit Sevofluran im Vergleich zu einem intravenösen Sedierungskonzept mit Propofol bei langzeitsedierten Intensivpatienten

KKSH-044

Bezeichnung der Prüfpräparate:  
Sevofluran (Sevorane®);  
Propofol (Disoprivan®2%) + Midazolam (Dormicum®5mg/ml)

Indikation:  
Analosedierung von Intensivpatienten

Phase der klinischen Prüfung:  
Phase II

EudraCT-Nummer: 2007-006087-30

Register-Nummer: ISCRTN: 90609144

Datum der Fassung: 30.06.2020  
Status der Fassung: V02 Final

## Leiter der klinischen Prüfung

Dr. med. Martin Schmale  
Universitätsklinikum Halle  
Klinik für Anästhesiologie und Operative  
Intensivmedizin  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)

## Sponsor

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
vertreten durch den Kanzler, vertreten durch den  
Dekan der Medizinischen Fakultät,  
Magdeburger Str. 8, 06112 Halle /Saale

## Autor des Ergebnisberichtes

Prof. Dr. med. Michael Bucher  
Tel.: +49 (0) 345 557 2322

Studienbeginn: 18.02.2009 (FPI)  
Studienabschluss: 25.10.2011 (LPO)

## 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.

Direktor der Universitätsklinik  
für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin

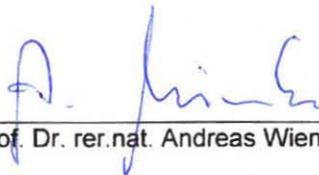


Prof. Dr. med. Michael Bucher

30.06.2020

Datum

Biometriker



Prof. Dr. rer.nat. Andreas Wienke

10.7.2020

Datum

## Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studententabelle	4
5	Studientitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfstellen	4
8	Publikationen	4
9	Studienzeitraum	4
10	Entwicklungsphase	5
11	Studienziele	5
12	Methodik	6
13	Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer	6
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	8
15	Informationen über Testprüfpräparate	8
16	Dauer der Anwendung	9
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	10
18	Evaluationskriterien	10
18.1	Wirksamkeit	10
18.2	Sicherheit	10
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	11
20	Zusammenfassung/Schlussfolgerungen	11
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit	11
20.2	Ergebnisse Sicherheit	13
20.3	Schlussfolgerung	20
21	Datum des Berichtes	21
22	Anhänge	22
22.1	Flow Diagramm	22

## 1 Name des Sponsors

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, vertreten durch den Kanzler, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, endvertreten durch den Leiter der Klinischen Prüfung

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
Sevorane®	Sevofluran
Disoprivan®2%	Propofol
Dormicum®5mg/ml	Midazolam

## 4 Individuelle Studententabelle

Nicht zutreffend

## 5 Studientitel

Prospektive randomisierte klinische Studie zur Beurteilung der Effizienz und Sicherheit einer inhalativen Sedierung mit Sevofluran im Vergleich zu einem intravenösen Sedierungskonzept mit Propofol bei langzeitsedierten Intensivpatienten

- Prüfplan Version FINAL 3, (07.11.2008) war die erste sowohl von der federführenden Ethikkommission positive bewertete als auch von der BOB genehmigte Version und somit die erste Version nach der Studienpatienten behandelt wurden. Version FINAL 2, (04.09.2008) wurde nur von der BOB genehmigt, Version FINAL 1 (07.07.2008) erhielt keine Genehmigung durch die BOB und keine positive Bewertung durch die Ethikkommission.
- Prüfplan Version 4 (01.02.2010) umfasste nicht-bewertungspflichtige Änderungen (Kenntnisnahme durch federführende EK am 01.03.2010):
  - Organisatorisch bedingte Änderungen im Einwilligungsprozess
  - Organisatorisch bedingte Anpassung der Erfassungszeiträume der Routineparameter im eCRF.
  - Umzugsbedingte Änderungen der Telefon- und FAX-Nummern des KKS Halle

6 Prüfer	7 Prüfstellen
Dr. med. Jens Soukup (bis 21.12.10), Dr. med. Martin Schmale (ab 21.12.10)	01: Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle/Saale

## 8 Publikationen

Soukup J, Selle A, Wienke A, Steighardt J, Wagner NM, Kellner P. Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:135. Published 2012 Aug 10. doi:10.1186/1745-6215-13-135

## 9 Studienzeitraum

Datum des Ersteinschlusses: 18.02.2009

Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten: 25.10.2011

Das einzige Prüfzentrum rekrutierten zwischen dem 18.02.2009 und 10.10.2011 insgesamt 79 Patienten (Tabelle 1).

Vorzeitiger Rekrutierungsabbruch aufgrund von personellen Umstrukturierungen und Interessenkonflikten mit den behandelnden operativen Fachabteilungen.

Sowohl unter ethischen als auch ökonomischen Aspekten war die Fortsetzung der Studie bei dem Fehlen von Studienpatienten im gesamten Jahr 2012 nicht mehr sinnvoll. Eine weitere Verzögerung der abschließenden Auswertung war aus wissenschaftlicher Sicht nicht sinnvoll.

**Tabelle 1: Patienteneinschluss und Auswertungskollektive**

Rekrutierung und Studiendauer	
First patient in	19FEB2009
Last patient in	10OCT2011
Last patient out	25OCT2011
Rekrutierungsdauer [d]	964
Studiendauer [d]	979
Anzahl Patienten registriert	79
Anzahl Patienten randomisiert	79

Kein Patient verletzte die Aufnahmekriterien. **Alle 79 Patienten** (40 in Gruppe P und 39 in Gruppe S) erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und bildeten somit das **Safety-Auswertungskollektiv** zur Auswertung der unerwünschten Ereignisse und der sekundären Variablen zur Sicherheit. Für **69 Patienten** (36 in Gruppe P und 33 in Gruppe S), konnte eine Aufwachzeit bestimmt werden, diese gingen in das **Intention-to-treat (ITT)-Auswertungskollektiv** für die Wirksamkeitsanalyse ein. **67 Patienten** (36 in Gruppe P und 31 in Gruppe S) erfüllten die folgenden definierten Bedingungen für die Auswertbarkeit „**per protocol (PP)**“:

- Die Aufwachzeit wurde bestimmt.
- Ein-/Ausschlusskriterien wurden nicht verletzt.
- Das reguläre Studienende wurde erreicht.
- Falls in Gruppe P: Hat Disoprivan, aber kein Sevofluran erhalten (außer bei Gruppenwechsel von Gruppe S in Gruppe P).

Falls in Gruppe S: Hat Sevofluran erhalten, kann außerdem Disoprivan erhalten haben.

## 10 Entwicklungsphase

Phase II. Alle Prüfpräparate waren zum Beginn der klinischen Prüfung bereits zugelassen.

## 11 Studienziele

Studienziel war der Vergleich der Aufwachzeiten unter dem neuen Analgosedierungskonzept der „Inhalativen Sedierung“ (Anwendung von Sevofluran mit Hilfe des Anästhesie-Rezirkulierungs-Systems „AnaConDa®“) im Vergleich zum konventionellen intravenösen Sedierungskonzept mit Disoprivan 2 % in der Langzeitsedierung intensivmedizinischer Patienten. Es sollte gezeigt werden, dass die Aufwachzeiten nach Langzeitsedierung unter dem neuen Analgosedierungskonzept der „Inhalativen Sedierung“ mit Sevofluran signifikant kürzer sind als unter dem konventionellen intravenösen Sedierungskonzept mit Disoprivan.

Sekundäre Studienziele waren die Ermittlung der Effizienz (Erreichte Sedierungstiefe zur angestrebten Sedierungstiefe), Sicherheit (hämodynamischen bzw. laborchemischen Veränderungen unter beiden Sedierungskonzepten), Outcome (Auftreten beatmungsassoziiertes Pneumonien, Myokardischämien, Beatmungszeit, ITS-Verweildauer) und Ökonomie (Prozesskostenanalyse) des neuen Analgosedierungskonzeptes der „Inhalativen Sedierung“.

**Primärer Zielparameter:** Aufwachzeit (Zeit von der Beendigung der Sedierung bis zur Extubation des Patienten oder der Spontanatmung bei tracheotomierten Patienten, gemessen in Minuten) nach einer Langzeitsedierung intensivmedizinischer Patienten.

Eine Langzeitsedierung ist als optimal anzusehen, wenn zusätzlich zum organoprotektiven Potential eine schnelle Wirkbeendigung möglich ist. Erstrebenswert ist ein schnelles Aufwachen des Patienten mit möglichst geringen interindividuellen Abweichungen.

#### **Sekundäre Zielparameter:**

- Anteil von Messungen (in 2-stündlichem Abstand) mit Übereinstimmung der erreichten Sedierungstiefe zur angestrebten Sedierungstiefe in Prozent getrennt für Sedierungsphase und nach Sedierungsende
- Hämodynamische Parameter RR sys mittel, min und max, MAP mittel, min und max, HF mittel, min und max und SpO2 mittel im zeitlichen Verlauf (ca. 1h/6h/12h, täglich nach Sedierungsbeginn / nach Sedierungsende erhoben): Für jeden Patienten wurden die 24h-Mittelwerte berechnet.
- Laborchemische Nieren- und Leberfunktionsparameter ALAT, ASAT, GGT, Bilirubin, Quick, PTT, Harnstoff, Kreatinin und Cystatin C im zeitlichen Verlauf (täglich erhoben)
- Fluorid im Serum im zeitlichen Verlauf (täglich erhoben)
- ACTH und Cortisol im Serum im zeitlichen Verlauf (täglich erhoben)
- Auftreten beatmungsassoziierter Pneumonien (ja/nein)
- Auftreten von Myokardischämien (ja/nein)
- Beatmungszeit (in Stunden)
- ITS-Verweildauer (in Tagen)
- LEP-Score (3x täglich erhoben): Mittelwert je Patient jeweils während Sedierungsphase und nach Sedierungsende

## **12 Methodik**

Es handelt sich um eine offene, zweiarmige, kontrollierte, randomisierte monozentrische Phase II-Studie.

Insgesamt sollten 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Nach dem Einschluss von 79 Patienten wurde die Rekrutierung aus organisatorischen Gründen gestoppt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Gruppe P (n=40) beinhaltete die intravenöse Analgosedierung mit Disoprivan/Remifentanil via Perfusor in Anlehnung an die gültigen S2-Leitlinien der DGAI. Gruppe S (n=39) wurde mit Sevofluran/ Remifentanil analgosediert. Die Applikation des volatilen Wirkstoffs wurde mit einem AnaConDa® System durchgeführt.

Eingangsuntersuchungen: Die Eingangsuntersuchungen (Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien) erfolgten unmittelbar vor der geplanten Aufnahme in die Studie.

Studienbehandlung: Regulär dauerte die Studienbehandlung für den einzelnen Patienten bis zum Wegfall der Sedierungsindikation. Studienende war am 3. Tag nach der Extubation.

Nachbeobachtung: Die anschließende Nachbeobachtungszeit endete mit der medizinischen Verlegungsfähigkeit des Patienten von der Intensivstation.

Zwischenauswertung: Eine Zwischenauswertung war nicht vorgesehen und wurde nicht durchgeführt.

## **13 Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer**

Geplante Fallzahl: 100 Patienten / gescreente Patienten: 163 / registrierte Patienten: 79 / randomisierte Patienten: 79 / Abbrüche, Drop-outs, Protokollverletzer: 12 Patienten (Tabelle 2., Flussdiagramm im Anhang).

Tabelle 2 Grund für vorzeitiges Studienende, randomisiert n=79

Grund für Studienende		Gruppe P n=40		Gruppe S n=39		Total n=79	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Reguläres Ende	Nein	4	(10)	8	(21)	12	(15)
	Ja	36	(90)	31	(79)	67	(85)
	Total	40	(100)	39	(100)	79	(100)
Abbruch, Entscheidung des Prüfers	Ja	0	(0)	1	(3)	1	(1)
Abbruch, Widerruf der Einwilligung	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Abbruch der Studientherapie u. Beginn anderer Therapie	Ja	0	(0)	1	(3)	1	(1)
Patient verstorben	Ja	4	(10)	6	(15)	10	(13)
anderer Grund	Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)

**Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika:** 49 Männer und 20 Frauen im Alter von 21 bis 85 Jahren (Median 65 Jahre) bildeten das ITT-Auswertungskollektiv. In Gruppe P waren es 23 Männer und 13 Frauen im Alter von 21 bis 85 Jahren (Median 65 Jahre); in Gruppe S 26 Männer und 7 Frauen im Alter von 21 bis 82 Jahren (Median 66 Jahre). Angaben zu Körpergewicht, Körpergröße und BMI enthält (Tabelle 3)

Tabelle 3 Körpergewicht, Körpergröße, BMI (ITT-Kollektiv)

Gruppe	Gewicht (kg)			Körpergröße (cm)			BMI		
	P n=36	S n=33	Total n=69	P n=36	S n=33	Total n=69	P n=36	S n=33	Total n=69
<b>N</b>	36	33	69	35	32	67	35	32	67
<b>Missing</b>	0	0	0	1	1	2	1	1	2
<b>MW</b>	79.7	89.3	84.3	171.5	176.0	173.6	27.24	28.71	27.94
<b>Std</b>	20.0	19.2	20.1	8.7	8.4	8.8	6.57	4.98	5.87
<b>Min</b>	45	60	45	154	158	154	17.6	20.8	17.6
<b>Q1</b>	67.5	75.0	70.0	165.0	170.0	168.0	22.86	25.14	24.22
<b>Median</b>	77.5	85.0	80.0	170.0	176.0	175.0	26.12	26.87	26.51
<b>Q3</b>	90.0	100.0	100.0	180.0	181.0	180.0	29.86	32.86	30.11
<b>Max</b>	143	142	143	185	195	195	52.5	39.9	52.5

Der Initiale SAPS II-Score lag im Mittel bei  $38.5 \pm 12.3$  (Tabelle 4)

Tabelle 4 Initialer SAPS II-Score, ITT n=69

Initial SAPS II	Gruppe P n=36	Gruppe S n=33	Total n=69
<b>N</b>	36	33	69
<b>MW</b>	38.8	38.3	38.5
<b>Std</b>	13.7	10.9	12.3
<b>Min</b>	6	12	6
<b>Q1</b>	29.0	31.0	29.0
<b>Median</b>	40.0	38.0	38.0
<b>Q3</b>	49.0	45.0	47.0
<b>Max</b>	65	65	65

Die Analgosedierung wurde am häufigsten aufgrund des postoperativen Zustands oder einer cerebralen Erkrankung durchgeführt (Tabelle 5).

**Tabelle 5 Grund der Analgosedierung, ITT n=69**

Analgosedierung		Gruppe P n=36		Gruppe S n=33		Total n=69	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
postoperativ	Nein	13	(36)	10	(30)	23	(33)
	Ja	23	(64)	23	(70)	46	(67)
	Total	36	(100)	33	(100)	69	(100)
Sepsis	Nein	32	(89)	32	(97)	64	(93)
	Ja	4	(11)	1	(3)	5	(7)
	Total	36	(100)	33	(100)	69	(100)
kardiale Erkrankung	Nein	34	(94)	33	(100)	67	(97)
	Ja	2	(6)	0	(0)	2	(3)
	Total	36	(100)	33	(100)	69	(100)
pulmonale Erkrankung	Nein	28	(78)	26	(79)	54	(78)
	Ja	8	(22)	7	(21)	15	(22)
	Total	36	(100)	33	(100)	69	(100)
cerebrale Erkrankung	Nein	24	(67)	19	(58)	43	(62)
	Ja	12	(33)	14	(42)	26	(38)
	Total	36	(100)	33	(100)	69	(100)
sonstiges	Nein	36	(100)	31	(94)	67	(97)
	Ja	0	(0)	2	(6)	2	(3)
	Total	36	(100)	33	(100)	69	(100)

## 14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Diagnosen: Intubierte Patienten mit zu erwartender Notwendigkeit einer Langzeitsedierung >48 h

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Unterzeichnete Einwilligungserklärung durch Patienten oder gesetzlichen Vertreter
- Laufende maschinelle Beatmung < 48 h

Ausschlusskriterien:

- Fehlende Indikation zur Sedierung
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Akutes Lungenversagen
- Existentes schweres Leberversagen
- Primär infauste Prognose
- Teilnahme an einer anderer Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Kontraindikationen gegen die Studienmedikation

## 15 Informationen über Testprüfpräparate

**Sevorane®** (Wirkstoff: Sevofluran (Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethylether)): Zulassungsnummer 34054.00.00, 100%, 250ml Flüssigkeit zur Herstellung

eines Dampfes zur Inhalation; Verabreichung: bei Maskeneinleitung mit reinem Sauerstoff oder Sauerstoff-Lachgas-Gemischen inspiratorische Konzentrationen von bis zu 8% Sevorane®. Titration nach klinischen Kriterien unter Berücksichtigung des Alters individuell für jeden Patienten. Es wurde nicht-studienspezifisch gekennzeichnete Handelsware aus dem normalen Klinik- bzw. Praxisbedarf verwendet. Daher erfolgte keine gesonderte Erfassung der Chargen-Nummern.

**Disoprivan® 2% (Wirkstoff: Propofol):** Zulassungsnummer 19817.01.00. 20mg/ml; 50 ml Emulsion zur Injektion/Infusion; Verabreichung: Die notwendige Dosis (Erhaltung einer zufriedenstellenden Sedierung) variiert beträchtlich bei verschiedenen Patienten und sollte dem Alter angepasst werden. Mit Dosen von 0,6- 8 mg/kg/h wurde bei den meisten Patienten eine zufriedenstellende Sedierung erreicht. Um das Risiko von Entzugerscheinungen (Agitation, Angst) zu minimieren, sollte die Infusion am Ende der Behandlung stufenweise abgesetzt werden. Es wurde nicht-studienspezifisch gekennzeichnete Handelsware aus dem normalen Klinik- bzw. Praxisbedarf verwendet. Daher erfolgte keine gesonderte Erfassung der Chargen-Nummern.

**Dormicum® (Wirkstoff: Midazolam (als Midazolamhydrochlorid)):** Zulassungsnummer 41119.02.00. 5 mg/ml, 1mg/ml Injektions-/Infusionslösung; Die Dosierung wurde individuell gewählt und Dormicum so titriert, bis der gewünschte Sedierungsgrad je nach klinischem Bedarf, körperlichem Zustand, Alter und Begleitmedikation erreicht war. Im Allgemeinen wurde eine Initialdosis von 0,03-0,3 mg/kg sowie eine Erhaltungsdosis von 0,03-0,2 mg/kg/h angewendet. Es wurde nicht-studienspezifisch gekennzeichnete Handelsware aus dem normalen Klinik- bzw. Praxisbedarf verwendet. Daher erfolgte keine gesonderte Erfassung der Chargen-Nummern.

## 16 Dauer der Anwendung

Die Sedierungsphase dauerte in Gruppe P zwischen 35.7 und 362.0 Stunden und in Gruppe S zwischen 39.0 und 284.2 Stunden (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten pro Sedierungstag gibt Tabelle 7.

**Tabelle 6 Sedierungsphase, ITT n=69**

Sedierungsphase [h]	Gruppe P n=36	Gruppe S n=33	Total n=69
<b>N</b>	36	33	69
<b>MW</b>	121.07	143.81	131.95
<b>Std</b>	71.51	67.23	69.93
<b>Min</b>	35.7	39.0	35.7
<b>Q1</b>	69.67	93.00	73.00
<b>Median</b>	94.72	137.00	118.00
<b>Q3</b>	162.83	183.50	180.67
<b>Max</b>	362.0	284.2	362.0

Tabelle 7 Anzahl Patienten je Sedierungstag, ITT n=69

Sedierungstag	Gruppe P	Gruppe S	Total
	n=36	n=33	n=69
	N	N	N
1	36	33	69
2	36	33	69
3	35	32	67
4	26	26	52
5	17	24	41
6	13	20	33
7	10	14	24
8	8	12	20
9	6	7	13
10	4	6	10
11	2	3	5
12	1	2	3
13	1	.	1
14	1	.	1
15	1	.	1
16	1	.	1

## 17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Intravenöse Analgosedierung in Anlehnung an die gültigen S2-Leitlinien der DGAI mit Disoprivan 2%/Remifentanyl via Perfusor, wobei ab dem 4. Tag eine Umstellung der Medikation auf Dormicum/Remifentanyl vorgesehen war.

## 18 Evaluationskriterien

### 18.1 Wirksamkeit

Die Hauptauswertung zur Wirksamkeit richtete sich nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip. Zusätzlich wurde bzgl. des primären Zielkriteriums eine Auswertung „per protocol“ durchgeführt.

Primäre Zielgröße war die Aufwachzeit (Zeit von der Beendigung der Sedierung bis zur Extubation des Patienten oder der Spontanatmung bei tracheotomierten Patienten, gemessen in Minuten) nach einer Langzeitsedierung intensivmedizinischer Patienten. Eine Langzeitsedierung ist als optimal anzusehen, wenn zusätzlich zum organoprotektiven Potential eine schnelle Wirkbeendigung möglich ist. Erstrebenswert ist ein schnelles Aufwachen des Patienten mit möglichst geringen interindividuellen Abweichungen.

### 18.2 Sicherheit

Die Sicherheitsanalysen wurden im 79 Patienten (40 in Gruppe P und 39 in Gruppe S) umfassenden Safety-Auswertungskollektiv durchgeführt.

Sekundäre Zielgrößen zur Sicherheit waren

- die hämodynamischen Parameter RR sys mittel, min und max, MAP mittel, min und max, HF mittel, min und max und SpO2 mittel im zeitlichen Verlauf
- die laborchemischen Nieren- und Leberfunktionsparameter ALAT, ASAT, GGT, Bilirubin, Quick, PTT, Harnstoff, Kreatinin und Cystatin C im zeitlichen Verlauf
- Fluorid im Serum im zeitlichen Verlauf
- ACTH und Cortisol im Serum im zeitlichen Verlauf.

### Analyse der Unerwünschten Ereignisse

Die AEs wurden mit MedDRA (Version 12.0, deutsch) codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefaßt und nach Schweregrad und Kausalität von Sevofluran, Disoprivan und Dormicum aufgeschlüsselt. Trat bei einem Patienten mehrfach dasselbe AE auf PT-Ebene auf, wurde nur dasjenige mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Bei Auswertung der Kausalität wurden jedoch alle AEs, auch mehrfach je Patient auftretende, berücksichtigt. In Tabelle 11 sind beide Anzahlen gegenübergestellt.

## **19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren**

Die Aufwachzeit als Hauptzielkriterium wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test (zweiseitig,  $\alpha=5\%$ ) analysiert. Als Effektmaß wurde die Hodges-Lehmann-Mediandifferenz mit 95%-Konfidenzintervall geschätzt. Der Anteil von Messungen mit Übereinstimmung der erreichten Sedierungstiefe zur angestrebten Sedierungstiefe, die Beatmungszeit, die ITS-Verweildauer und die Prozesskosten (mittlerer LEP-Score) wurden explorativ ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet, die binären Nebenzielkriterien (Auftreten beatmungsassoziierter Pneumonien, Auftreten von Myokardischämien) mittels Chi-Quadrat-Test. Die p-Werte wurden nicht für multiples Testen korrigiert.

Die Nebenzielkriterien zur Sicherheit (häemodynamische bzw. laborchemische Nieren- und Leberfunktionsparameter, Fluoridkonzentration, ACTH und Cortisol im Serum) wurden deskriptiv im zeitlichen Verlauf je Gruppe tabelliert, wobei die Anzahl valider Werte angegeben wurde. Der zeitliche Verlauf von Fluorid, ACTH und Cortisol wurde zusätzlich in Boxplots dargestellt.

Die unerwünschten Ereignisse (AE) wurden mit dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA® Version 12.0, deutsch) codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefasst. Die AEs wurden deskriptiv ausgewertet nach Häufigkeit, Schweregrad und Kausalität.

## **20 Zusammenfassung/Schlussfolgerungen**

### 20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

#### Analysen des primären Endpunktes:

Primäre Zielgröße war die Aufwachzeit (Zeit von der Beendigung der Sedierung bis zur Extubation des Patienten oder der Spontanatmung bei tracheotomierten Patienten, gemessen in Minuten) nach einer Langzeitsedierung intensivmedizinischer Patienten.

Im ITT-Auswertungskollektiv lag die mediane Aufwachzeit (Abbildung 1) in Gruppe P (n=36) bei 350 Minuten gegenüber 28 Minuten in Gruppe S (n=33). Die Hodges-Lehmann-Schätzung ergab eine Mediandifferenz zwischen Gruppe S und Gruppe P von -204 min mit 95% CI [-1120 min, -55 min]. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test,  $z=-4.7341$ ,  $p<0.0001$ , ITT n=69). Die zusätzliche Auswertung „per protocol“ bestätigte dieses Ergebnis, die Aufwachzeit war in Gruppe S statistisch signifikant kürzer als in Gruppe P. Im PP-Auswertungskollektiv (n=67) entsprachen in beiden Gruppen die medianen Aufwachzeiten denen des ITT-Auswertungskollektivs.

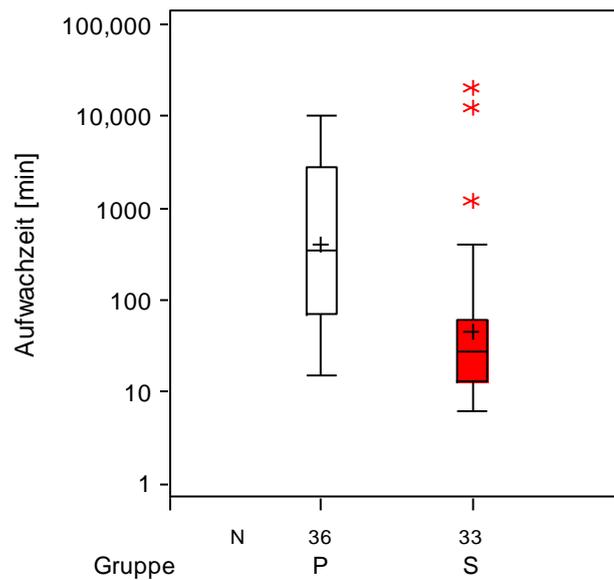


Abbildung 1: Boxplot: Aufwachzeit je Gruppe, ITT n=69

#### Analysen sekundärer Endpunkte:

Der Anteil von Messungen mit Übereinstimmung der erreichten Sedierungstiefe zur angestrebten Sedierungstiefe betrug im Median (Q1, Q3) in der Sedierungsphase in Gruppe P 83.6% (66.9%,97.8%) und in Gruppe S 92.3% (77.6%,97.3%).

Die Beatmung (Abbildung 2) dauerte in Gruppe P zwischen 83 und 1454 Stunden (im Median 326 Stunden) und in Gruppe S zwischen 49 und 1843 Stunden (im Median 396 Stunden).

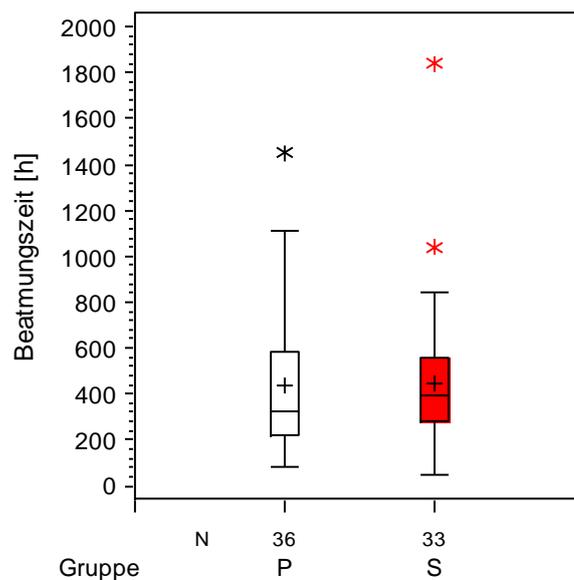


Abbildung 2 Boxplot: Beatmungszeit je Gruppe, ITT n=69

Beatmungsassoziierte Pneumonien traten bei 7 von 36 Patienten in Gruppe P und bei 8 von 33 Patienten in Gruppe S auf. Eine Myokardischämie kam bei einem Patienten in Gruppe P und bei keinem Patienten in Gruppe S vor.

Auf ITS verbrachten die Patienten in Gruppe P zwischen 3.6 und 67.9 Tagen (im Median 3.6 Tage) und in Gruppe S zwischen 3.2 und 89.4 Tagen (im Median 20.99 Tage). Allerdings konnte die ITS-Verweildauer von 5 Patienten in Gruppe P und 4 Patienten in Gruppe S nicht bestimmt werden.

Der mittlere LEP-Score zur Beurteilung des Pflegeaufwandes hatte in der Sedierungsphase einen Mittelwert ( $\pm$  Std) von  $234.0 \pm 16.5$  in Gruppe P und  $240.3 \pm 19.2$  in Gruppe S; nach Sedierungsende von  $230.7 \pm 16.0$  in Gruppe P und  $232.2 \pm 18.3$  in Gruppe S.

## 20.2 Ergebnisse Sicherheit

Alle hämodynamischen Parameter zeigten eine Stabilität, d.h. eine signifikante und klinisch relevante Veränderung im zeitlichen Verlauf war bei keinem der jeweiligen Gruppen zu verzeichnen.

Beispielhaft erfolgt in nachfolgender Tabelle 8 die deskriptive Darstellung des mittleren arteriellen Blutdrucks für beide Gruppen

**Tabelle 8 MAP mittel, Safety n=79**

	MAP mittel [mmHg]	N	MW	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max	
<b>Gruppe P n=40</b>	<b>Baseline</b>	.	40	84.8	16.2	50	72.5	83.0	91.0	127
	<b>Tag während Sedierung</b>	<b>1</b>	39	83.1	10.8	66	75.5	82.5	91.3	110
		<b>2</b>	39	83.8	7.7	69	79.0	84.0	87.0	101
		<b>3</b>	38	82.6	8.6	66	78.0	84.0	88.0	103
		<b>4</b>	29	82.3	8.9	70	76.0	83.0	85.0	105
		<b>5</b>	19	85.7	8.8	72	79.0	84.0	91.0	105
		<b>6</b>	14	86.2	12.9	59	80.0	86.0	96.0	109
		<b>7</b>	11	84.8	13.1	72	73.0	79.0	95.0	111
		<b>8</b>	8	81.9	8.0	70	78.5	81.0	84.0	98
		<b>9</b>	6	84.8	10.0	71	77.0	86.3	94.0	95
		<b>10</b>	4	87.8	14.5	72	75.5	89.0	100.0	101
		<b>11</b>	2	89.8	1.8	89	88.5	89.8	91.0	91
		<b>12</b>	1	70.0	.	70	70.0	70.0	70.0	70
		<b>13</b>	1	68.0	.	68	68.0	68.0	68.0	68
		<b>14</b>	1	76.0	.	76	76.0	76.0	76.0	76
		<b>15</b>	1	78.0	.	78	78.0	78.0	78.0	78
		<b>16</b>	1	79.0	.	79	79.0	79.0	79.0	79
	<b>Sedierungsende</b>	.	37	83.6	15.2	56	74.0	82.0	92.0	116
	<b>Tag nach Sedierungsende</b>	<b>1</b>	36	89.6	11.7	63	81.0	90.5	95.5	117
<b>2</b>		36	87.3	11.1	66	80.5	88.0	94.0	111	
<b>3</b>		36	87.6	12.5	64	78.5	87.5	98.0	110	

	MAP mittel [mmHg]	N	MW	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max	
<b>Gruppe S n=39</b>	<b>Baseline</b>	.	39	80.3	11.7	57	72.0	79.0	84.0	112
	<b>Tag während Sedierung</b>	<b>1</b>	39	82.5	11.0	56	76.5	80.0	89.5	113
		<b>2</b>	39	82.3	10.0	60	77.0	81.5	88.0	114
		<b>3</b>	38	84.0	7.9	67	78.5	84.0	90.0	102
		<b>4</b>	33	85.4	10.0	65	80.5	85.0	91.0	115
		<b>5</b>	28	84.9	8.0	67	80.0	84.5	90.3	103
		<b>6</b>	25	86.3	9.6	68	80.0	86.0	91.0	110
		<b>7</b>	19	84.7	11.8	61	77.0	83.0	92.0	108
		<b>8</b>	15	84.0	7.4	73	77.0	83.5	88.0	100
		<b>9</b>	11	83.5	7.5	71	74.0	84.0	91.0	91
		<b>10</b>	7	82.1	5.6	76	79.0	79.0	87.0	92
		<b>11</b>	3	80.0	5.3	76	76.0	78.0	86.0	86
		<b>12</b>	2	83.0	12.7	74	74.0	83.0	92.0	92
	<b>Sedierungsende</b>	.	34	83.1	13.9	61	73.0	82.5	90.0	128
	<b>Tag nach Sedierungsende</b>	<b>1</b>	32	90.3	9.7	63	85.5	91.0	98.0	109
<b>2</b>		31	89.6	12.3	54	84.0	89.0	99.0	115	
<b>3</b>		30	89.4	10.3	65	82.0	90.5	95.0	113	

Ebenso mit entsprechend typischem ITS-Verlauf, aber ohne gruppenspezifische Unterschiede zeigen sich die Laborparameter für die Leber und Niere (Tabellen 9 und 10) sowie von Cortisol und ACTH. Auch hier sind nachfolgend die relevanten Parameter deskriptiv aufgelistet bzw. im Boxplot visualisiert.

Tabelle 9 MW ALAT

ALAT [ $\mu\text{mol/l*s}$ ]		N	MW	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max		
Gruppe P n=40	Baseline	.	38	0.724	0.633	0.14	0.290	0.515	0.980	2.72	
	Tag während Sedierung	1	40	0.715	0.888	0.13	0.270	0.420	0.770	5.28	
		2	39	1.205	3.854	0.13	0.230	0.460	0.750	24.47	
		3	33	0.717	0.628	0.11	0.310	0.540	0.880	2.76	
		4	24	0.682	0.513	0.14	0.300	0.475	0.920	2.15	
		5	15	0.687	0.417	0.15	0.280	0.760	1.130	1.39	
		6	10	1.309	1.175	0.24	0.650	0.895	1.690	4.10	
		7	10	1.147	1.242	0.24	0.490	0.745	1.090	4.48	
		8	8	1.129	1.143	0.20	0.440	0.850	1.235	3.78	
		9	5	1.348	1.776	0.18	0.390	0.570	1.140	4.46	
		10	3	1.420	1.140	0.55	0.550	1.000	2.710	2.71	
		11	2	0.880	0.311	0.66	0.660	0.880	1.100	1.10	
		12	1	0.630	.	0.63	0.630	0.630	0.630	0.63	
		13	1	0.630	.	0.63	0.630	0.630	0.630	0.63	
		14	1	0.550	.	0.55	0.550	0.550	0.550	0.55	
15		1	0.660	.	0.66	0.660	0.660	0.660	0.66		
Gruppe S n=39	Tag nach Sedierungs- ende	1	33	0.824	0.567	0.17	0.410	0.730	1.060	2.31	
		2	34	0.831	0.524	0.21	0.410	0.720	1.290	2.47	
		3	35	1.021	1.192	0.17	0.410	0.810	1.130	7.35	
	Baseline	.	38	0.695	1.216	0.10	0.250	0.395	0.690	7.49	
		Tag während Sedierung	1	39	0.625	0.837	0.10	0.230	0.410	0.640	5.22
			2	39	0.578	0.574	0.10	0.230	0.420	0.690	3.16
			3	37	0.601	0.519	0.10	0.290	0.470	0.700	2.47
			4	31	0.603	0.373	0.10	0.350	0.550	0.810	1.50
			5	27	0.563	0.344	0.10	0.310	0.490	0.800	1.54
6			23	0.594	0.377	0.10	0.290	0.500	0.840	1.41	
7			16	0.635	0.444	0.01	0.360	0.515	0.960	1.67	
8			12	0.724	0.434	0.25	0.385	0.595	1.060	1.44	
9			9	0.842	0.717	0.30	0.380	0.390	1.310	2.35	
10			6	0.742	0.446	0.36	0.370	0.590	1.170	1.37	
11			2	0.945	0.290	0.74	0.740	0.945	1.150	1.15	
12	1		0.940	.	0.94	0.940	0.940	0.940	0.94		
Tag nach Sedierungs- ende	1	32	0.901	0.873	0.10	0.395	0.655	1.250	4.41		
	2	30	1.219	1.103	0.10	0.540	0.900	1.710	5.46		
	3	30	1.413	1.037	0.11	0.620	1.185	2.000	4.94		

Tabelle 10 MW Kreatinin

Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ]		N	MW	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max		
Gruppe P n=40	Baseline	.	40	143.7	150.8	43	73.0	89.5	146.5	763	
	Tag während Sedierung	1	39	127.8	131.4	38	68.0	91.0	123.0	799	
		2	39	118.9	113.6	16	63.0	83.0	137.0	705	
		3	34	122.8	98.6	32	66.0	90.5	147.0	575	
		4	24	142.4	131.6	45	80.5	108.5	168.5	698	
		5	16	151.1	141.9	44	71.5	102.5	161.5	617	
		6	10	185.9	205.7	51	73.0	112.0	231.0	739	
		7	10	170.2	178.1	56	74.0	99.0	160.0	639	
		8	8	100.3	45.7	51	68.0	100.5	107.0	200	
		9	5	100.6	61.4	57	69.0	76.0	93.0	208	
		10	3	177.0	191.4	64	64.0	69.0	398.0	398	
		11	2	69.5	20.5	55	55.0	69.5	84.0	84	
		12	1	74.0	.	74	74.0	74.0	74.0	74	
		13	1	64.0	.	64	64.0	64.0	64.0	64	
		14	1	54.0	.	54	54.0	54.0	54.0	54	
15		1	60.0	.	60	60.0	60.0	60.0	60		
Gruppe S n=39	Tag nach Sedierungs- ende	1	36	116.3	130.0	24	54.5	76.0	130.0	774	
		2	36	114.8	106.8	21	55.5	71.5	145.5	567	
		3	35	111.9	122.8	30	53.0	66.0	138.0	699	
	Baseline	.	37	120.1	82.3	47	72.0	97.0	117.0	441	
		Tag während Sedierung	1	38	118.4	62.8	52	78.0	100.5	139.0	350
			2	39	115.8	61.7	51	77.0	99.0	123.0	359
			3	37	117.8	69.0	46	81.0	95.0	126.0	404
			4	31	123.8	81.2	61	81.0	99.0	130.0	447
			5	26	121.4	53.4	55	81.0	106.0	137.0	276
			6	23	126.1	47.3	67	91.0	106.0	160.0	248
			7	16	138.1	55.2	49	100.5	119.5	178.5	237
			8	12	121.2	48.4	46	82.0	114.0	151.0	209
			9	9	116.4	45.4	45	94.0	109.0	140.0	198
			10	6	139.2	66.7	50	108.0	137.5	148.0	254
			11	2	88.5	55.9	49	49.0	88.5	128.0	128
12	1		57.0	.	57	57.0	57.0	57.0	57		
Tag nach Sedierungs- ende	1	31	124.0	50.6	50	92.0	109.0	149.0	251		
	2	31	123.3	56.3	48	80.0	110.0	154.0	252		
	3	31	122.3	60.3	43	80.0	102.0	143.0	275		

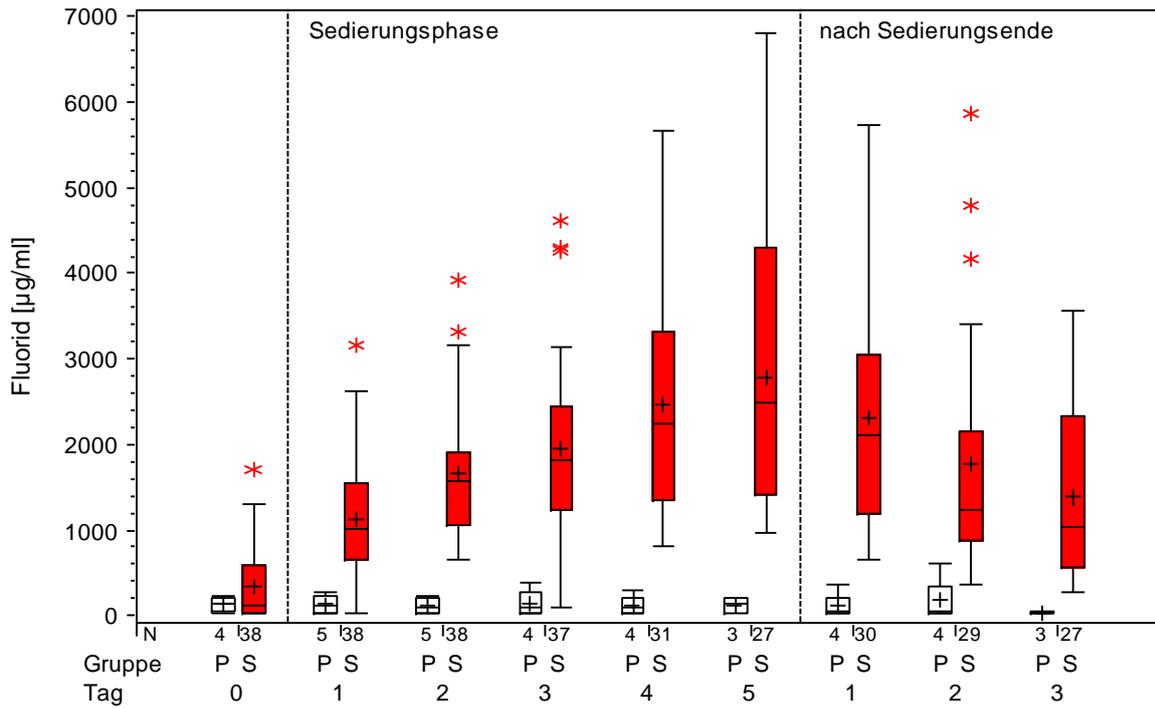


Abbildung 3 Fluorid im zeitlichen Verlauf, Safety n=79

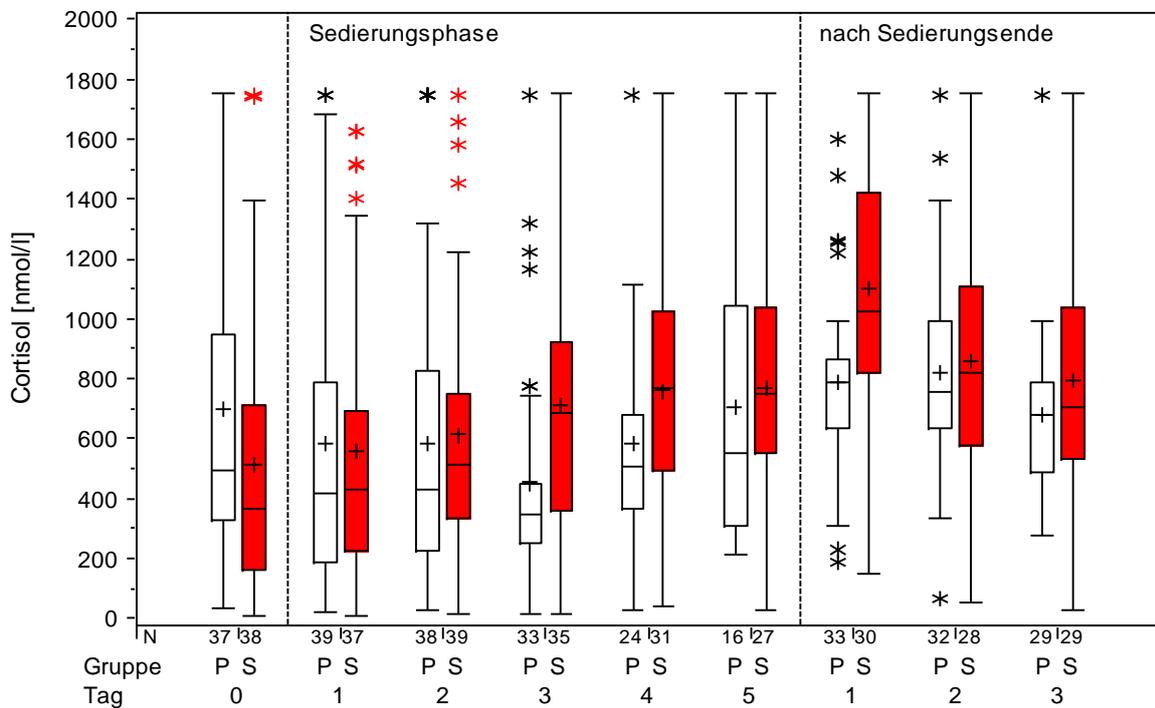


Abbildung 4 Boxplot: Cortisol im zeitlichen Verlauf, Safety n=79

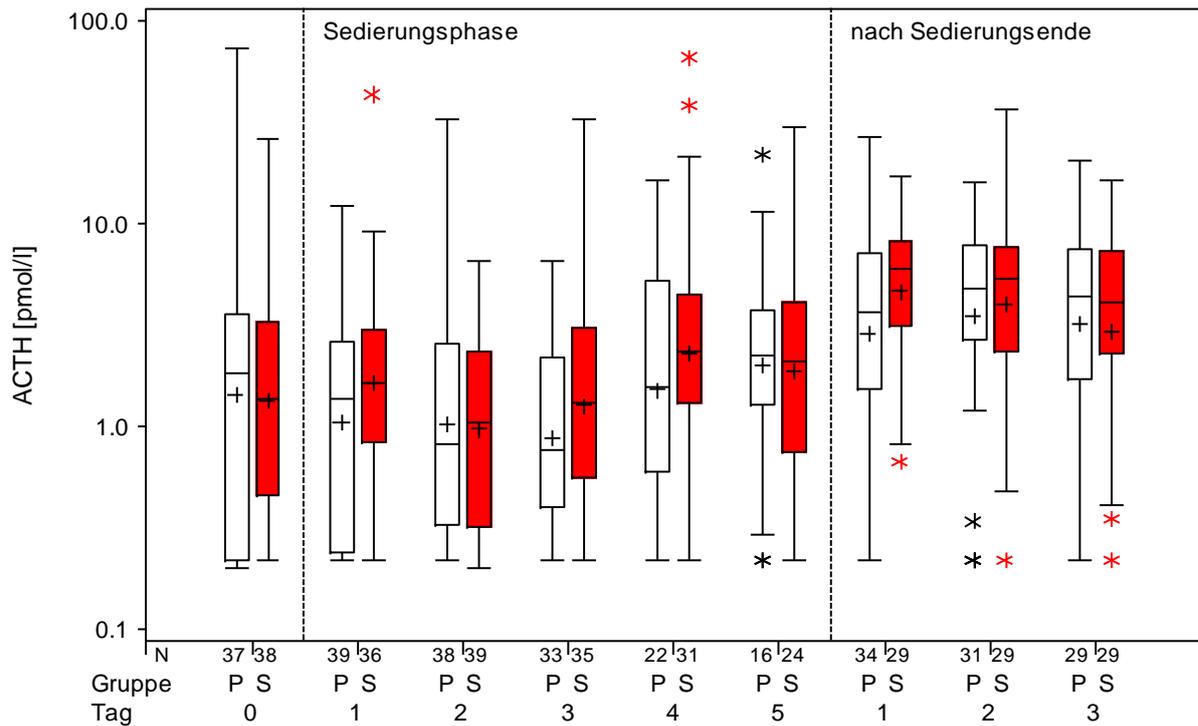


Abbildung 5 : ACTH im zeitlichen Verlauf, Safety n=79

Analyse der Unerwünschten Ereignisse:

Insgesamt hatten 37 von 79 Patienten mindestens ein AE, davon 14 von 40 Patienten in Gruppe P und 23 von 39 Patienten in Gruppe S. Die beiden häufigsten AEs waren in Gruppe P respiratorische Insuffizienz und septischer Schock bei 3 bzw. 2 Patienten; in Gruppe S Lungenembolie und Pneumonie bei 4 bzw. 3 Patienten. Schwere AEs erlitten 7 Patienten in Gruppe P und 9 Patienten in Gruppe S. Im Einzelnen waren dies in Gruppe P septischer Schock und respiratorische Insuffizienz bei je 2 Patienten, Blutung, Lungenembolie und Stenose der Koronararterie bei je einem Patienten. In Gruppe S betraf es einen Patienten mit akutem Nierenversagen und Sepsis, je 2 Patienten mit Hirnoedem bzw. septischem Schock sowie je einen Patienten mit Lungenembolie, Pneumonie, Versagen mehrerer Organe bzw. intrakranieller Druckerhöhung. In Gruppe S wurde die Kausalität von Sevofluran bei allen AEs mit „keine“ oder unwahrscheinlich (in einem Fall) bewertet. Die Kausalität von Disoprivan und Dormicum wurde in beiden Gruppen immer mit „keine“ angegeben.

Tabelle 11 AEs nach SOC, Safety n=79, N: Anzahl der Patienten, N AE: Anzahl der AEs, N AE\*Anzahl aller AEs

Adverse Events nach System Organ Class (SOC)	Gruppe P n=40			Gruppe S n=39			Total n=79		
	N	N AE	N AE*	N	N AE	N AE*	N	N AE	N AE*
Any AE	14	16	17	23	30	31	37	46	48
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	6	6	6	11	12	12	17	18	18
Erkrankungen des Immunsystems	1	1	1	0	0	0	1	1	1
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	0	2	2	2	2	2	2
Erkrankungen des Nervensystems	1	1	2	3	4	4	4	5	6
Herzerkrankungen	2	2	2	1	1	1	3	3	3
Gefaesserkrankungen	1	1	1	1	1	1	2	2	2

Adverse Events nach System Organ Class (SOC)	Gruppe P n=40				Gruppe S n=39				Total n=79			
	N			N	N			N	N			N
	N	N	AE	AE*	N	N	AE	AE*	N	N	AE	AE*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5		5	5	6		6	7	11		11	12
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0		0	0	1		1	1	1		1	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0		0	0	1		1	1	1		1	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0		0	0	1		1	1	1		1	1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0		0	0	1		1	1	1		1	1

### Auflistung der Todesfälle, der anderen Schweren Unerwünschten Ereignisse und der anderen signifikanten unerwünschten Vorfälle

In Gruppe P traten bei 6 von 40 Patienten insgesamt 7 SAEs auf, in Gruppe S bei 9 von 39 Patienten je ein SAE. In Gruppe P waren das je 2 Patienten mit septischem Schock bzw. respiratorischer Insuffizienz, ein Patient mit anaphylaktischem Schock und Blutung sowie ein weiterer Patient mit Lungenembolie. Die SAEs in Gruppe S waren Hirnoedem, septischer Schock und Sepsis bei 2 je Patienten, Lungenembolie, Versagen mehrerer Organe und intrakranielle Druckerhöhung bei je einem Patienten.

**Tabelle 12 SAEs nach SOC und PT, Safety n=79, N: Anzahl der Patienten, N SAE: Anzahl der SAEs**

SAEs nach SOC und PT	Gruppe P n=40		Gruppe S n=39		Total n=79		
	N		N		N		
	N	SAE	N	SAE	N	SAE	
Any SAE	6	7	9	9	15	16	
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2	2	4	4	6	6	
			Sepsis	2	2	2	2
			Septischer Schock	2	2	4	4
Erkrankungen des Immunsystems	1	1	0	0	1	1	
			anaphylaktischer Schock	1	1	1	1
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	3	3	3	3	
			Hirnoedem	0	0	2	2
			intrakranieller Druck erhoeht	0	0	1	1
Gefaesserkrankungen	1	1	0	0	1	1	
			Blutung	1	1	1	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3	3	1	1	4	4	
			Lungenembolie	1	1	2	2
			respiratorische Insuffizienz	2	2	2	2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	1	1	1	1	
			Versagen mehrerer Organe	0	0	1	1

In Gruppe P verstarben 4 von 40 Patienten und in Gruppe S 6 von 39 Patienten. Die Todesursachen waren in Gruppe P Sepsis, septischer Schock, hämorrhagischer Schock und Lungenembolie, in Gruppe S Sepsis (bei 2 Patienten), septischer Schock, septisches Multiorganversagen, Hirntod und Lungenembolie.

### 20.3 Schlussfolgerung

Studienziel dieser zweiarmigen, kontrollierten, randomisierten, monozentrischen, prospektiven Studie der Phase II für Intensivpatienten mit Indikation zur Analgosedierung war der Vergleich zweier Sedierungskonzepte. Als primäres Studienziel wurden die Aufwachzeiten unter dem neuen Analgosedierungskonzept der „Inhalativen Sedierung“ (Anwendung von Sevofluran mit Hilfe des Anästhesie-Rezirkulierungs-Systems „AnaConDa®“) und unter dem konventionellen intravenösen Sedierungskonzept mit Disoprivan 2 % nach der Langzeitsedierung intensivmedizinischer Patienten verglichen. Sekundäre Zielgrößen zur Wirksamkeit waren der Anteil von Messungen mit Übereinstimmung der erreichten Sedierungstiefe zur angestrebten Sedierungstiefe, die Beatmungszeit, die ITS-Verweildauer, der mittlere LEP-Score, das Auftreten beatmungsassoziierter Pneumonien und das Auftreten von Myokardischämien. Sekundäre Zielgrößen zur Sicherheit waren hämodynamische Parameter, laborchemischen Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Fluorid, ACTH und Cortisol im Serum im zeitlichen Verlauf.

Es war eine Fallzahl von 50 Patienten je Gruppe geplant, um 47 auswertbare Patienten je Gruppe zu erhalten. Die Patientenrekrutierung wurde aus organisatorischen Gründen vorzeitig abgebrochen, so dass tatsächlich insgesamt 79 Patienten randomisiert wurden, davon 40 Patienten in Gruppe P (Disoprivan) und 39 Patienten in Gruppe S (Sevofluran). Das reguläre Studienende erreichten insgesamt 12 Patienten nicht, davon 4 in Gruppe P und 8 in Gruppe S. Die 69 Patienten (36 in Gruppe P und 33 in Gruppe S), für die eine Aufwachzeit bestimmt werden konnte, bildeten das Intention-to-treat (ITT)-Auswertungskollektiv für die Wirksamkeitsanalyse. Das Per-protocol-Auswertungskollektiv ging aus dem ITT-Auswertungskollektiv hervor; ohne die beiden Patienten aus Gruppe S, die das reguläre Studienende nicht erreichten, umfaßte somit 67 Patienten. Die Sicherheitsanalysen wurden im Safety-Auswertungskollektiv, dem alle 79 randomisierten Patienten angehörten, durchgeführt.

Das ITT-Auswertungskollektiv bestand aus 26 Männern und 7 Frauen im Alter von 21 bis 82 Jahren (Median 66 Jahre) in Gruppe S sowie 23 Männern und 13 Frauen im Alter von 21 bis 85 Jahren (Median 65 Jahre) in Gruppe P. Die Patienten in Gruppe S hatten im Mittel einen Initialen SAPS II-Score von  $38.3 \pm 10.9$  und in Gruppe P von  $38.8 \pm 13.7$ .

Die Aufwachzeit in Gruppe S war statistisch signifikant kürzer als in Gruppe P ( $p < 0.0001$ , ITT  $n=69$ ). Die nach Hodges-Lehmann geschätzte Mediandifferenz zwischen Gruppe S und Gruppe P betrug -204 min mit 95%-CI [-1120 min, -55 min]. Die mediane Aufwachzeit lag in Gruppe S ( $n=33$ ) bei 28 min gegenüber 350 min in Gruppe P ( $n=36$ ). Bei der Fallzahlberechnung war von einer mittleren Aufwachzeit von  $22.8 \text{ min} \pm 6.7 \text{ min}$  für Gruppe S und  $132 \text{ min} \pm 258 \text{ min}$  für Gruppe P ausgegangen worden.

Bei der explorativen Analyse der sekundären Zielgrößen zur Wirksamkeit wurden keine Hinweise auf Gruppenunterschiede gefunden. Die Schätzungen der Hodges-Lehmann-Mediandifferenzen (Gruppe S - Gruppe P) mit 95% CI ergaben für die Übereinstimmung zwischen dem angestrebten und dem erreichten RAS-Score 2.3% [-3.1%,13.0%] (ITT  $n=69$ ) in der Sedierungsphase; für die Beatmungszeit 17.5h [-109.0h,149.0h] ( $n=69$ ); für die ITS-Verweildauer 0.31d [-6.44d,7.49d] ( $n=60$ ,  $n_{\text{miss}}=9$ ); für den mittleren LEP-Score 5.2 [-3.5,14.1] ( $n=69$ ) in der Sedierungsphase und 1.2 [-7.1,10.0] ( $n=67$ ,  $n_{\text{miss}}=2$ ) nach Sedierungsende. Beatmungsassozierte Pneumonien traten bei 8 von 33 Patienten in Gruppe S und bei 7 von 36 Patienten in Gruppe P auf ( $\chi^2=0.23$ ,  $p=0.6293$ , ITT  $n=69$ ); Myokardischämien bei keinem Patienten in Gruppe S und bei einem Patienten in Gruppe P ( $\chi^2=0.93$ ,  $p=0.3348$ , ITT  $n=69$ ).

Die sekundären Zielgrößen zur Sicherheit wurden tabellarisch und für Fluorid, ACTH und Cortisol auch grafisch im Gruppenvergleich dargestellt. AEs hatten 23 von 39 Patienten in Gruppe S und 14 von 40 Patienten in Gruppe P (Safety-Auswertungskollektiv n=79). Für alle AEs wurde jeweils kein oder (in einem Fall) ein unwahrscheinlicher kausaler Zusammenhang zur Gabe von Sevofluran, Disoprivan oder Dormicum festgestellt. Die beiden häufigsten AEs waren in Gruppe S Lungenembolie und Pneumonie bei 4 bzw. 3 Patienten; in Gruppe P respiratorische Insuffizienz und septischer Schock bei 3 bzw. 2 Patienten. Schwere AEs erlitten 9 Patienten in Gruppe S (Hirnoedem und septischer Schock bei je 2 Patienten, akutes Nierenversagen und Sepsis bei ein und demselben Patienten, Lungenembolie, Pneumonie, Versagen mehrerer Organe und intrakranielle Druckerhöhung bei je einem Patienten) und 7 Patienten in Gruppe P (septischer Schock und respiratorische Insuffizienz bei je 2 Patienten, Blutung, Lungenembolie und Stenose der Koronararterie bei je einem Patienten). In Gruppe S gab es 9 SAEs (Hirnoedem, septischer Schock und Sepsis bei 2 je Patienten, Lungenembolie, Versagen mehrerer Organe und intrakranielle Druckerhöhung bei je einem Patienten); in Gruppe P bei 6 Patienten insgesamt 7 SAEs (septischer Schock bzw. respiratorische Insuffizienz bei je 2 Patienten, anaphylaktischer Schock und Blutung bei ein und demselben Patienten, Lungenembolie bei einem Patienten). In Gruppe S verstarben 6 von 39 Patienten; in Gruppe P 4 von 40 Patienten. Zu den Todesursachen gehörten in beiden Gruppen Sepsis, septischer Schock und Lungenembolie; außerdem in Gruppe S septisches Multiorganversagen und Hirntod; in Gruppe P hämorrhagischer Schock.

Im Rahmen dieser Studie zum Vergleich von zwei Sedierungskonzepten für Intensivpatienten konnte gezeigt werden, daß die Aufwachzeiten nach Langzeitsedierung unter dem neuen Analgosedierungskonzept der „Inhalativen Sedierung“ mit Sevofluran signifikant kürzer waren als unter dem konventionellen intravenösen Sedierungskonzept mit Disoprivan. Dieses Ergebnis bestätigt bisherige, noch wenig vorhandene publizierte Studien. Im Unterschied zu diesen Studien lag in unserem Fall ein wenig in Bezug auf das intensivmedizinische Grundleiden selektiertes Patientengut vor. Wesentlich hervorzuheben ist auch in diesem Zusammenhang der Sicherheitsaspekt von Sevofluran in der Langzeitanwendung bei kritisch kranken Patienten. Theoretische Bedenken hinsichtlich einer negativen Beeinflussung der Leber- und Nierenfunktion konnten hier nicht bestätigt werden.

Diese Ergebnisse der vorliegenden Studie können als Basis für die Konzeption eine umfassenden multizentrische Studie genutzt werden.

## **21 Datum des Berichtes**

Version V01 Final: 08. Oktober 2013

**Version V02 Final: 30. Juni 2020**

## 22 Anhänge

### 22.1 Flow Diagramm

