

**Sponsor:**  
RWTH Aachen – CTC-A  
**LKP/Prüfer:**  
*Univ.-Prof. PD Dr. med.  
Michael Fries*  
Zentrum: *Klinik für  
Anästhesiologie*

XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE  
HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER  
REANIMATION

**EudraCT-Nr:**  
**2010-022679-71**  
**CTC-A-Nr.: 10-015**

## **Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG - Synopse -**

Version 01, 22.12.2015

# **XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION Protokollversion 02.1, 10.03.2014**

PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE, MONOZENTRISCHE STUDIE

**Eudra-CT Nummer: 2010-022679-71**

**Vorlage-Nummer: 61-3910-4036963**

**Kurztitel: -XENON MTH-**

### **Sponsor der klinischen Prüfung:**

RUVTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan  
der Medizinischen Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Stefan Uhlig

### **Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:**

PD Dr. med. Michael Fries  
Oberarzt  
Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen

### **Autor des Abschlussberichtes:**

CTC-A, Uniklinik RWTH Aachen,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,  
Tel.: 0241/80 , Fax: 0241/80

<p><b>Sponsor:</b> RWTH Aachen – CTC-A <b>LKP/Prüfer:</b> <i>Univ.-Prof. PD Dr. med. Michael Fries</i> Zentrum: <i>Klinik für Anästhesiologie</i></p>	<p>XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION</p>	<p><b>EudraCT-Nr:</b> <b>2010-022679-71</b> <b>CTC-A-Nr.: 10-015</b></p>
---	---	--

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsnamen des Arzneimittels</b>	Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V), Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sohl-Strasse 5, D-40235 Düsseldorf; Zulassungsnummer: 56582.00.00
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Xenon (Xe)
<b>Titel der Studie</b>	Xenon und milde therapeutische Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation (Xenon MTH)
<b>Prüfer der klinischen Prüfung</b>	PD Dr. med. Michael Fries Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstraße 30 52074 Aachen Tel: 0241 80 35063 Fax: 0241 80 33 80444 E-Mail: mfries@ukaachen.de
<b>Studienzentrum:</b>	Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Anästhesiologie Pauwelsstraße 30 52074 Aachen Tel: 0241 80 35063 Fax: 0241 80 33 80444 E-Mail: mfries@ukaachen.de
<b>Publikationen</b>	-/-
<b>Studienzeitraum</b>	First-Patient-In: 26.01.2012 Last-Patient-Out: nn.08.2012 Die Studiendauer beträgt pro Patient 28 Tage nach Herzstillstand Ursprünglich geplante Gesamtstudiendauer: vier Jahre
<b>Art des Vorhabens</b>	Klinische Studie der Phase II, AMG
<b>Studienziele</b>	Auf den neuen Erkenntnissen über die neuroprotektiven

<p><b>Sponsor:</b> RWTH Aachen – CTC-A <b>LKP/Prüfer:</b> <i>Univ-Prof. PD Dr. med. Michael Fries</i> Zentrum: <i>Klinik für Anästhesiologie</i></p>	<p>XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION</p>	<p><b>EudraCT-Nr:</b> <b>2010-022679-71</b> <b>CTC-A-Nr.: 10-015</b></p>
--	---	--

<p><b>Sponsor</b></p>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de</p>
<p><b>Handelsnamen des Arzneimittels</b></p>	<p>Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V), Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sohl-Strasse 5, D-40235 Düsseldorf; Zulassungsnummer: 56582.00.00</p>
<p><b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b></p>	<p>Xenon (Xe)</p>
	<p>Eigenschaften des Xenons und dem derzeitigen Stand der medizinischen Routine mit MTH basierend und den sich daraus ergebenden Fragen zur zusätzlichen Anwendung von Xenon zu MTH nach kardiopulmonaler Reanimation zur Sicherheit und Durchführbarkeit, sowie den Wirksamkeitsgrad der kombinierten Therapiemaßnahme betreffend, wurden die Durchführbarkeit und die Sicherheit der kombinierten Anwendung als Hauptziel der Studie definiert.</p>
<p><b>Primärer Zielparameter</b></p>	<p>Durchführbarkeit und Sicherheit einer kombinierten Anwendung von Xenon und der milden therapeutischen Hypothermie bei erfolgreich reanimierten Patienten nach OHCA. Vor dem Hintergrund des nur sehr geringen Nebenwirkungsprofils von Xenon als Anästhetikum und der neuroprotektiven Effekte, die Xenon in tierexperimentellen Studien aufweist, wurde das mit der Xenonapplikation einhergehende Risiko in diesem Setting gering als gering eingeschätzt, der Nutzen jedoch viel versprechend.</p>
<p><b>Sekundäre Zielparameter</b></p>	<p>Einfluss der Kombinationstherapie von Xenon und MTH auf das neurologisches Outcome, die kardiologische Funktion und die Mortalität bei erfolgreich reanimierten Patienten nach OHCA. Offene Fragen bzgl. des Erholungsausmaßes der neurologischen Funktionen nach der zusätzlichen zweistündigen Ventilation mit Xenon bzw. im Vergleich zur alleinigen MTH.</p>
<p><b>Studiendesign</b></p>	<p>Prospektive, randomisierte, monozentrische Studie. Bei der Teilnahme an der Studie wurden die Patienten nach Einschluss in zwei Gruppen verteilt (Randomisierungsprogramm): bei der ersten Gruppe (Behandlungsgruppe) werden die Patienten zusätzlich zur milden therapeutischen Hypothermie (MTH) eine 2-stündige Xenonventilation innerhalb von 1-3</p>

<p><b>Sponsor:</b> RWTH Aachen – CTC-A <b>LKP/Prüfer:</b> <i>Univ-Prof. PD Dr. med. Michael Fries</i> Zentrum: <i>Klinik für Anästhesiologie</i></p>	<p>XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION</p>	<p><b>EudraCT-Nr:</b> <b>2010-022679-71</b> <b>CTC-A-Nr.: 10-015</b></p>
--	---	--

<p><b>Sponsor</b></p>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de</p>
<p><b>Handelsnamen des Arzneimittels</b></p>	<p><b>Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V), Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sohl-Strasse 5, D-40235 Düsseldorf; Zulassungsnummer: 56582.00.00</b></p>
<p><b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b></p>	<p><b>Xenon (Xe)</b></p>
<p></p>	<p>Stunden nach der Reanimation bekommen. Die Patienten der zweiten Gruppe (Kontrollgruppe) werden ausschließlich mit MTH behandelt.</p>
<p><b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b></p>	<p>Handelsname: Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V) Wirksubstanz: Xenon Anwendungsgebiet: Anästhetikum; zur Aufrechterhaltung einer Narkose in Kombination mit anderen volatilen Anästhetika und/oder Opioiden im Rahmen einer balancierten Anästhesie bei Erwachsenen. Kombinierte Anwendung von Xenon und der milden therapeutischen Hypothermie bei erfolgreich reanimierten Patienten nach OHCA soll bzgl. Sicherheit und Durchführbarkeit geprüft werden.</p>
<p><b>Behandlung/Intervention</b></p>	<p>Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten werden leitlinienkonform auf der kardiologischen Intensivstation mit MTH behandelt. Hypothermie wird durch ein standardisiertes Verfahren mittels eines intravenösen Kühlungssystems (Coolgard; ZOLL Temperature Management) erreicht, über 24 Stunden bei 33°C aufrecht erhalten und anschließend durch kontrolliertes Wiedererwärmen von 0,5°C/h aufgehoben. Eine Sedierung erfolgt mittels kontinuierlicher Applikation von Propofol und Sufentanil. Falls nötig werden Muskelrelaxantien eingesetzt, um Muskelzittern zu vermeiden. Alle Patienten werden kontrolliert mechanisch beatmet (6-8ml/kg KG), wobei die adäquate Sauerstoffversorgung mittels Pulsoxymetrie und Blutgasanalysen überwacht wird (SpO2 &gt;94%). Mittels arteriellem- und zentralvenösem Katheter werden die hämodynamischen Parameter nach Reanimation überwacht und die Möglichkeit zur Applikation eines Vasopressors gegeben (MAP &lt; 65mmHg). Außerdem wird bei allen Patienten der</p>

<p><b>Sponsor:</b> RWTH Aachen – CTC-A <b>LKP/Prüfer:</b> <i>Univ-Prof. PD Dr. med.</i> <i>Michael Fries</i> Zentrum: <i>Klinik für Anästhesiologie</i></p>	<p>XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION</p>	<p><b>EudraCT-Nr:</b> <b>2010-022679-71</b> <b>CTC-A-Nr.: 10-015</b></p>
---	---	--

<p><b>Sponsor</b></p>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de</p>
<p><b>Handelsnamen des Arzneimittels</b></p>	<p><b>Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V), Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sohl-Strasse 5, D-40235 Düsseldorf; Zulassungsnummer: 56582.00.00</b></p>
<p><b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b></p>	<p><b>Xenon (Xe)</b></p>
	<p>Blutglukosespiegel streng überwacht und ggf. durch Insulingabe zwischen 120-180mg/dl gehalten. Die Behandlungsgruppe erhält zusätzlich zu den oben genannten Maßnahmen innerhalb von 1-3 Stunden nach erfolgreicher Reanimation für 2 Stunden 65%-70% Xenon und entsprechend 30-35% Sauerstoff. Falls notwendig, wird der inspiratorische Sauerstoff erhöht, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung (SpO<sub>2</sub>&gt;94%) zu gewährleisten. Das Gasgemisch wird über ein xenonfähiges Beatmungsgerät, das eine ökonomische Beatmung mit dem Edelgas ermöglicht, appliziert. Während der Xenonbehandlung wird ein erfahrener Anästhesist die Applikation überwachen. Die Kontrollgruppe erhält gemäß dem Protokoll keine dieser zusätzlichen Behandlungsmaßnahmen.</p> <p>Zudem wurden in der Behandlungsphase neben routinemäßig erhobenen Daten folgende Parameter erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse – Überwachung der Sauerstoffversorgung</li> <li>• arterieller- und zentralvenöser Katheter-Überwachung der hämodynamischen Parameter</li> </ul> <p>Zur Bestimmung des Erholungsausmaßes der neurologischen Funktionen wurden folgende Daten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemische Marker (S-100 Protein, NSE) unmittelbar nach der Applikation sowie am 1., 3., 5. und nach 14 Tagen;</li> <li>• konventioneller neurologischer Outcome Score am 28. Tag</li> <li>• Elektrophysiologisches Monitoring zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit des Nervensystems mittels evozierten Potentiale am 14. Tag</li> <li>• Transthorakale Echokardiographie zur Beurteilung der kardialen Funktion durch die Erhebung des Herz-Zeit-Volumens</li> </ul>

<p><b>Sponsor:</b> RWTH Aachen – CTC-A <b>LKP/Prüfer:</b> <i>Univ-Prof. PD Dr. med. Michael Fries</i> Zentrum: <i>Klinik für Anästhesiologie</i></p>	<p>XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION</p>	<p><b>EudraCT-Nr:</b> <b>2010-022679-71</b> <b>CTC-A-Nr.: 10-015</b></p>
--	---	--

<p><b>Sponsor</b></p>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de</p>
<p><b>Handelsnamen des Arzneimittels</b></p>	<p><b>Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V), Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sohl-Strasse 5, D-40235 Düsseldorf; Zulassungsnummer: 56582.00.00</b></p>
<p><b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b></p>	<p><b>Xenon (Xe)</b></p>
<p></p>	<p>und des Kontraktilitätsindex am 1. und 7. Tag nach dem Herzstillstand.</p>
<p><b>Vergleichsbedingung/ medikation</b></p>	<p>Handelsname: Standard Care, leitlinienkonform ohne zusätzliche Behandlung Wirksubstanz: / Anwendungsgebiet: /</p>
<p><b>Gesamtzahl Patienten</b></p>	<p>Fallzahl: 30 Gescreente Patienten: Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 6 Drop-outs: /</p>
<p><b>Studienpopulation</b></p>	<p>Patienten, die einen Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses erlitten haben, bei denen eine kardiopulmonale Reanimation erfolgreich war und die anschließend in der Medizinischen Klinik I des UK Aachen behandelt wurden.</p>
<p><b>Einschlusskriterien</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- weibliche und männliche Patienten,</li> <li>- Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses,</li> <li>- kardiopulmonale Reanimation</li> <li>- Behandlung mit milder therapeutischer Hypothermie in der Medizinischen Klinik I des UKA Aachen</li> <li>- Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> </ul>
<p><b>Ausschlusskriterien</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten unter 18 Jahren</li> <li>- Hoher inspiratorischer Sauerstoffbedarf (&gt; 70%) zur Aufrechterhaltung einer adäquaten arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO2 &gt; 94%) bei Behandlungsbeginn</li> <li>- Bekannte Allergie gegen Xenon</li> <li>- Schwangere und Stillende</li> <li>- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen</li> </ul>

<p><b>Sponsor:</b> RWTH Aachen – CTC-A <b>LKP/Prüfer:</b> <i>Univ-Prof. PD Dr. med. Michael Fries</i> Zentrum: <i>Klinik für Anästhesiologie</i></p>	<p>XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION</p>	<p><b>EudraCT-Nr:</b> <b>2010-022679-71</b> <b>CTC-A-Nr.: 10-015</b></p>
--	---	--

<p><b>Sponsor</b></p>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de</p>
<p><b>Handelsnamen des Arzneimittels</b></p>	<p>Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V), Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sohl-Strasse 5, D-40235 Düsseldorf; Zulassungsnummer: 56582.00.00</p>
<p><b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b></p>	<p>Xenon (Xe)</p>
<p>Prüfung</p>	
<p><b><u>Darstellung der Sicherheit</u></b></p>	<p>Das Risiko einer Nebenwirkungsreaktion durch die Xenoninhalation wurde im Rahmen der Nutzen/Risikobewertung als gering bis nicht vorhanden eingeschätzt. Diese initiale Annahme kann aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten noch nicht abschließend beurteilt werden. Nichtsdestotrotz sind bislang keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetreten und es liegen keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse in Bezug auf das Prüfpräparat bzw. die Studiendurchführung vor.</p>
<p><b><u>Darstellung Wirksamkeit</u></b></p>	<p>Aufgrund der geringen Zahl an untersuchten Patienten kann sich keine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit von Xenon ableiten lassen.</p>
<p><b>Statistische Methoden:</b></p>	<p>Alle kontinuierlichen und kategorialen Variablen sollen mit entsprechenden Testverfahren(t-Test, Mann-Whitney U-Test, chi2-Test) auf signifikante Unterschiede überprüft werden. Die Hypothese ist, dass die zusätzliche Applikation von Xenon zur Hypothermie sicher und durchführbar ist. Zusätzlich soll eine Subgruppenanalyse bezüglich der Art des Herzstillstandes (shockable oder non-shockable rhythm) und dem neurologischen Erholungsausmaß durchgeführt werden.</p>
<p><b>Substanzielle Prüfplanänderungen</b></p>	<p>Amendment 01: Verlängerung der Studienlaufzeit bis zum 31.12.2014 aufgrund von schleppender Rekrutierung. Weiterhin Verringerung der Studienteilnehmerzahl von 100 auf 30, Dropouts werden ersetzt.</p>

<p><b>Sponsor:</b> RWTH Aachen – CTC-A <b>LKP/Prüfer:</b> <i>Univ.-Prof. PD Dr. med. Michael Fries</i> Zentrum: <i>Klinik für Anästhesiologie</i></p>	<p>XENON UND MILDE THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE NACH KARDIOPULMONALER REANIMATION</p>	<p><b>EudraCT-Nr:</b> <b>2010-022679-71</b> <b>CTC-A-Nr.: 10-015</b></p>
---	---	--

<p><b>Sponsor</b></p>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de</p>
<p><b>Handelsnamen des Arzneimittels</b></p>	<p>Xenon pro Anaesthesia 100% (V/V), Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sohl-Strasse 5, D-40235 Düsseldorf; Zulassungsnummer: 56582.00.00</p>
<p><b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b></p>	<p>Xenon (Xe)</p>

**ZUSAMMENFASSUNG:**

Die hier dargestellte Phase II Studie musste aufgrund von logistischen Problemen, die sich hauptsächlich durch eine zu geringe Patientenrekrutierung auszeichnete, abgebrochen werden.

**SCHLUSSFOLGERUNG:**

Aus den vorliegenden Daten lässt sich keine sinnvolle Ableitung der vorgeschlagenen Endpunkte ableiten.