

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

- Synopse -

Version 02, Datum 01.04.2021

Studientitel

**Einfluss einer Xenonanästhesie auf die Nierenfunktion von Patienten nach
einer Nierenteilresektion**

Studiendesign:

prospektive, randomisierte, doppelt -verblindete, kontrollierte Phase III Studie

EudraCT Nummer: 2012-005698-30

Vorlage-Nummer: 4038829

Kurztitel: PaNeX = Partielle Nephrektomie unter Xenon

Sponsor der klinischen Prüfung:

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

Prüferin:

Dr. med. Astrid Fahlenkamp, Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 88179, Fax: 0241/80 82406

Autorin des Ergebnisberichtes:

Dr. med. Ana Kowark, Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 35766, Fax: 0241/80 82593

| Prüfer | Prüfzentrum | EudraCT |
|------------------------|---|----------------|
| Dr. med. A. Fahlenkamp | Klinik für Anästhesiologie Uniklinik RWTH Aachen | 2012-005698-30 |

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.

Sponsor / Vertreter

Dekanat der Medizinischen
Fakultät RWTH Aachen

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

Ort, Datum

Prüferin

Dr. med. Astrid Fahlenkamp

Ort, Datum

Autor/in des Ergebnisberichtes

Dr. med. Ana Kowark

Ort, Datum

| | | |
|------------------------|---|----------------|
| Prüfer | Prüfzentrum | EudraCT |
| Dr. med. A. Fahlenkamp | Klinik für Anästhesiologie Uniklinik RWTH Aachen | 2012-005698-30 |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| Titel der Studie | Einfluss einer Xenonanästhesie auf die Nierenfunktion von Patienten nach einer Nierenteilresektion |
| Prüfer der klinischen Prüfung | PD Dr. med. Astrid Veronika Fahlenkamp Institut zum Zeitpunkt der Prüfung: Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen |
| Studienzentrum/-zentren: | Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Anästhesiologie Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen |
| Publikationen | Ana Stevanovic, Patrick Schaefer, Mark Coburn, Rolf Rossaint, Christian Stoppe, Peter Boor, David Pfister, Axel Heidenreich, Hildegard Christ, Martin Hellmich, Astrid V Fahlenkamp. <i>Renal function following xenon anesthesia for partial nephrectomy - An explorative analysis of a randomized controlled study</i> . PLoS One, 2017 Patrick Schäfer, Astrid Fahlenkamp, Rolf Rossaint, Mark Coburn, Ana Kowark. <i>Better haemodynamic stability under xenon anaesthesia than under isoflurane anaesthesia during partial nephrectomy - a secondary analysis of a randomised controlled trial</i> . BMC Anesthesiology, 2019 |
| Studienzeitraum | First-Patient-In: 17.07.2013 Last-Patient-Out: 08.01.2016 Die Studiendauer beträgt pro Patient: Moment der schriftlichen Einwilligung bis zum Entlassungstag, maximal jedoch bis zum siebten postoperativen Tag. |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

PrüfzentrumKlinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen**EudraCT**

2012-005698-30

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| Phase der klinischen Prüfung | Phase III |
| Art des Vorhabens | Pilotstudie; Klinische Prüfung nach dem AMG, Phase III - Studie |
| Studienziele | Mit der Auswahl eines für die Nierenfunktion günstigen Anästhetikums die durch den Ischämie-Reperfusionsschaden bedingte postoperative Verschlechterung der Nierenfunktion nach organerhaltender Operation abschwächen, damit eine klinisch wirksame Organprotektion zeigen und zur Entwicklung eines wirksamen nephroprotektiven Konzepts für organerhaltene Operationen bei Patienten mit Nierentumoren beitragen. |
| Primärer Zielparameter | Maximaler Abfall der GFR (Absolutwert in ml/min/1,73 m² KOF) gemessen als Differenz zwischen dem präoperativen Ausgangswert und dem niedrigsten Wert innerhalb der ersten sieben Tage nach Nierenteilresektion. |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2012-005698-30

| | |
|--|--|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| Sekundäre Zielparameter | <ul style="list-style-type: none"> • Demographische Daten: Alter, Größe, BMI • Anästhesiedaten: Anästhetika-Konzentrationen, Opiatverbrauch und die inspiratorischen Sauerstoffkonzentration während der Narkose • Direkte Tumorresektions- und Manipulations- bzw. Ischämiezeit • Intraoperativer Blutverlust • Dauer der Anästhetika-Exposition vor und nach der direkten Tumorresektionszeit und somit der Ischämiezeit • Tumorgöße und –histologie; ggf. Nachweis von HIF-1α im gesunden Resektionsrandgewebe • Auftreten von macrophage migration-inhibiting factor (MIF) im Serum Verlauf der GFR, bestimmt mit dem Cystatin C-Wert im Serum, bis zum Entlasstag, längstens 7 Tage postoperativ • Verlauf des Serum-Kreatinins bis zum Entlasstag, längstens 7 Tage lang postoperativ Urinausscheidung während des Eingriffes und innerhalb der ersten 48 h postoperativ • Ggf. Bestimmung von KIM-1(kidney injury molecule)- oder NGAL aus Urinproben vor und nach Resektion (kidney injury molecule)-1 oder NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin • Auftreten eines akuten Nierenversagens (acute kidney injury) nach der AKIN-Klassifikation • Auftreten von AE`s und SAE`s • Erfassung der Nierenfunktion nach 3-6 Monaten durch Bestimmung des Serum-Kreatinins und der GFR über den Cystatin C Wert |
| Studiendesign | Prospektive, randomisierte, einfach/doppelt -verblindete, kontrollierte Phase III Studie. |
| Prüfmedikation / Behandlungsstrategie | Handelsname: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Wirksubstanz: Xenon Dosis: 60% Xenon/ 40% O2 |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2012-005698-30

| | |
|--------------------------------------|--|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | <p>Anwendungsgebiet: Anästhesie Art der Einnahme: inhalativ Chargennummer: n.a.</p> <p>Nach Einschluss des Patienten in die Studie wurde die Baseline-Untersuchung durch den Studienarzt durchgeführt. Hier erfolgten neben einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung zum Aufdecken von Ausschlusskriterien die Erfassung von demographischen Daten (Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Alter, ASA-Status u.a.), Ausgangsdaten der Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung unter Raumluft), der Laborparameter (kleines Blutbild, Gerinnungsparameter, Serum-Harnstoff, Transaminasen, Creatinkinase), und besonders der präoperativen GFR (bestimmt mit dem Cystatin C-Wert im Serum) und des Serum-Kreatinins. Die Daten wurden in einem Papier- Case Report Form (CRF) händisch erfasst.</p> <p>Am Tag der Operation erhielten alle Patienten zur postoperativen Schmerztherapie vor der Allgemeinanästhesie eine thorakalen Periduralanästhesie (PDA). Kurz vor Einleitung wurde durch den durchführenden Studienarzt der Randomisierungsumschlag geöffnet und die vorgesehene Therapie unter weiterer Nichtinformation des Patienten sowie des Operators vorbereitet. Die Allgemeinanästhesie wurde mit Propofol und Sufentanil sowie Rocuronium nach gewichtsadaptierter Dosis eingeleitet. Nach Intubation erhielten die Patienten je nach ihrer Randomisierung entweder Xenon mit Ziel 60 % Xenon/ 40% O₂, oder Isofluran mit Ziel 1,0 Vol. % Isofluran/40 %O₂ in Luft. Die Allgemeinanästhesie wurde mithilfe der PDA und titriertem Sufentanil supplementiert. Der arterielle Mitteldruck wurde mit Hilfe von titriertem Noradrenalin kontinuierlich über 65 mmHg gehalten. Die Operation wurde nach den Standards der Klinik für Urologie durchgeführt. Die Anästhesie- und Sicherheitsdaten wurden in fünf minütigen Abständen, die</p> |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | <p>Urinausscheidung am Ende der Anästhesie dokumentiert. Die Schnitt-Naht-Zeit, die Manipulations bzw. Klemmzeit und die Exposition mit Anästhetika bis zum Beginn der Ischämie und nach Ende bis zur Ausleitung wurden in Zusammenarbeit des Studienarztes mit dem Operateur bestimmt und im CRF erfasst. Das Tumorpräparat wird in das Institut für Pathologie gegeben, und dort nach einem Schnellschnitt auf Tumorfreiheit der Schnittränder der weiteren Diagnostik zugeführt. Die Maßdaten sowie die Histologie des Präparats wurden durch das Institut für Pathologie bestimmt.</p> <p>Vor Beginn der OP, nach Resektionsende, im Aufwachraum und am 1. bzw. für Urin noch am 2. postoperativen Tag wurden vier zusätzliche Blutproben und 5 Urinproben zur Bestimmung möglicher Xenoneffekte auf molekularer Ebene, die mit einer Organprotektion in Verbindung stehen könnten, für die Nachuntersuchung bei positivem nephroprotektiven Effekt, entnommen.</p> <p>Die Nachobservation erfolgte bis zur Entlassung, längstens jedoch bis zum siebten Tag nach dem Eingriff. Täglich führte der Studienarzt eine morgendliche Blutentnahme zur Bestimmung der Retentionswerte und weiteren sekundären Outcomeparameter wie bereits beschrieben und eine Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) durch und erfasste die Werte im CRF. Aufgrund der Frühmobilisation wurde den meisten Patienten der Urinkatheter bereits am 1. postoperativen Tag entfernt, hierdurch war die Urinmengenbestimmung nicht mehr möglich und es wurde unsererseits auf diesen Parameter verzichtet. In Kooperation mit den behandelnden Urologen wurde das Vorliegen eines akuten Nierenversagens nach den Kriterien der AKIN am ersten und zweiten postoperativen Tag bestimmt, die Behandlung erfolgte durch die Klinik für Urologie. Nach einer Abschlussuntersuchung durch den Studienarzt endete die Studienteilnahme für die Patienten am Tag seiner Entlassung, spätestens jedoch am siebten postoperativen Tag. Der Langzeitverlauf der Retentionsparameter wurde nach 3 bis 6 Monaten</p> |

| | |
|---|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | postoperativ beim Hausarzt des Patienten erfragt und erfasst. |
| Behandlungsdauer | Dauer der Operation |
| Vergleichsbedingung/ -medikation | Handelsname: Forene®, 250ml, Firma Abbott Wirksubstanz: Isofluran Dosis: 1,2 Vol.% Isoflurane/ 40% O2/Luftgemisch Anwendungsgebiet: Anästhesie Art der Einnahme: inhalativ Chargennummer: n.a. |
| Gesamtzahl Patienten | Geplante Fallzahl: 50 Gescreente Patienten: 70 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 46 Drop-outs: 0 |
| Studienpopulation | Patienten mit einem hochgradigen Verdacht auf ein Nierenkarzinom, bei welchen nach den aktuellen Standards und Leitlinien der Gesellschaft für Urologie von der behandelnden urologischen Klinik eine Nierenteilresektion vorgesehen war (Stadium 1 und 2: Tumorgroße ≤ 7 cm und/oder > 7 cm und Beschränkung auf eine Niere), sofern alle unten genannten Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien vorlag. |
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • unterschriebene Einwilligungserklärung • Nierenkarzinom mit Beschränkung auf eine Niere • Operative Therapie: Nierenteilresektion • Männliche oder weibliche Patienten, ≥ 18 Jahre • Eine durch den Patienten unterschriebene Einverständniserklärung, nach ausführlicher Aufklärung über die Studie durch eine Prüfarzt |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • chronische Niereninsuffizienz mit einer präoperativen GFR < 60 ml/min/1,73 m² KOF • American Society of Anesthesiologists (ASA) Status > III • Bekannte Kontraindikationen und Allergien gegen Propofol, Sufentanil, Xenon, Isoflurane, oder Rocuronium • Schwere kardiale Vorerkrankungen (NYHA > III), akutes |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2012-005698-30

| | |
|---|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Koronarsyndrom innerhalb der letzten 24h, hämodynamische Instabilität, Bedarf einer inotropen Unterstützung • schwere Lungen- und Atemwegserkrankungen (FeV1/FVC < 70% und FeV1 < 30% des Sollwertes), oder schwere respiratorische Insuffizienz mit einem PaO2 von <60mmHg, oder Heimsauerstofftherapie, COPD GOLD IV • Patienten mit schweren neurologischen Vorerkrankungen • Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck • Patienten mit einer Veranlagung zur malignen Hyperthermie • Frauen während Schwangerschaft / Stillzeit • Nicht-Einwilligungsfähigkeit • Ablehnung der Studie durch den Patienten • Teilnahme an weiteren Studien innerhalb der letzten 30 Tage • Sprach-/ Verständigungsprobleme im Rahmen der Aufklärung • Personen, die aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind. • Personen, die in einem Abhängigkeits-/Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer stehen. |
| <u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u> | <p>Als sekundäre Zielsetzung dieser Studie wurde die Überprüfung der Machbarkeit und Sicherheit der Xenon-Anästhesie gegenüber dem Vergleichsstandard Isoflurananästhesie bei Patienten zur nierenerhaltenden Tumoresektion festgelegt.</p> <p>Hierzu wurden verschiedene sekundäre Outcome-Parameter als Sicherheitsparameter definiert und mit in die Datenakquise und Evaluation für jeden Patienten der Studie aufgenommen, wie bereits oben aufgelistet.</p> |
| <u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u> | <p>Als primärer Outcomeparameter dieser Studie wurde der maximale Abfall der GFR innerhalb eines Zeitraums von 7 postoperativen Tagen im Vergleich zum Ausgangswert vor Operation definiert. Die Ermittlung der GFR erfolgte hierbei aufgrund der Aufwendigkeit der direkten Messung und</p> |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2012-005698-30

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | möglicher Unannehmlichkeiten für die Patienten als Abschätzung mit einer kombinierten Formel, die sowohl den Kreatininwert als auch das Cystatin S im Serum mit einbezog. |
| Statistische Methoden: | <p>Die Fallzahlplanung wurde bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls durch den verantwortlichen Biometriker vom Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität Köln (IMSIE) ausgeführt. Basierend auf dem regelhaften postoperativen Abfall der GFR um 30 %, entsprechend maximal 54 ml/min/1,73 m² KOF bei einem nierengesunden Erwachsenen mit maximal 180 ml/min/1,73 m² KOF, erschien uns ein um ein Drittel geringerer Abfall (10% vom Ausgangswert weniger, also gesamt GFR-Abfall maximal 20 %) in der Xenon-Gruppe, entsprechend 36 ml/min/1,73 m² KOF als ein klinisch relevanter Unterschied anzusehen. Bei einer angenommenen Streuung σ in der Größenordnung von ca. 80% des Mittelwertunterschiedes δ von 30 ml/min/1,73 m² KOF, einer Power von $1 - \beta = 80 \%$ und einem 2-seitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5 \%$ wurde eine Fallzahl von 23 Patienten pro Gruppe als Minimum berechnet, um eine Signifikanz des Effekts zu sehen. Da wir aus Erfahrungen bei früheren Studien mit einer Drop-out Rate von 10 % gerechnet haben, sollten 2 Patienten pro Gruppe zur Kompensation etwaiger Verluste zusätzlich eingeschlossen werden.</p> <p>Nach Eingabe der Daten aus dem CRF in eine Datenmaske und Überprüfung auf Fehlerfreiheit nach dem Vier-Augen Prinzip wurden die Daten an den verantwortlichen Statistiker des IMSIE übergeben. Die Hauptzielvariable wurde primär mit einer Kovarianzanalyse mit dem Faktor Gruppe und der Kovariaten Ausgangswert über einen 2-seitigen Mann-Whitney-Test zum Niveau von 5% ausgewertet. Die primäre Auswertung wurde nach dem Intention-to-Treat-Prinzip durchgeführt, das auch Patienten mit ungeplanten Nephrektomien einschloss, die sekundäre nach dem Per-Protocol-Prinzip. Die Nebenzielvariablen wurden mit üblichen 2-Stichproben-Tests deskriptiv bzw. explorativ ausgewertet.</p> |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2012-005698-30

| | |
|--|--|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | <p>Die deskriptive Auswertung für die Baseline- und Outcome-Variablen fand mit Hilfe der üblichen Maßzahlen und Kenngrößen, in Abhängigkeit der Skalenniveaus der Merkmale, statt.</p> <p>Die statistische Analyse setzte sich wie folgt zusammen: Die Daten aller Patienten gingen in die Intention to treat Analyse als primärer Auswertung ein. In der sekundären Analyse wurden die Patienten ausgeschlossen, die intraoperativ ungeplant eine Nephrektomie erhalten hatten: 19 der 23 Patienten der Isoflurangruppe und 22 der 23 Patienten der Xenongruppe gingen in die Per Protocol Analyse mit ein.</p> |
| Wesentliche Prüfplanänderungen: | <p>Bei der Durchführung der Studie machte die nach Beginn der Rekrutierung im Vergleich zum Zeitpunkt der Fallzahlschätzung und Studiendauerplanung deutlich reduzierte Fallzahl an partiellen Nephrektomien. Die Fallzahl lag ab den Rekrutierungszeitpunkt (ab hier valide Erfassung) bei ca. 25/Jahr; anstelle von 100/Jahr, die laut Klinik für Urologie in den Vorjahren stattgefunden hatten und der Fallzahlschätzung zugrunde lag. Die Gründe für die deutliche Reduktion der Fallzahlen sind nicht offensichtlich. Möglicherweise haben ein geändertes Zuweiser-Verhalten bei niedergelassenen Urologen zugunsten umliegender Krankenhäuser oder aber eine zufällige Reduktion der aktuellen Fallzahlen im Stadtgebiet Aachen im Durchführungszeitraum der Studie zu dieser Reduktion beigetragen. Trotz der wie vorab geschätzt guten Rekrutierungsrate der Patienten von 80-90% konnten so pro Jahr nur ca. 20 Patienten eingeschlossen werden. Dazu kam ein verzögerter Start des Studieneinschlusses, da bis Mitte Juli 2013 kein Patient zum Studieneinschluss geeignet war. Hierdurch verlängerte sich der Rekrutierungszeitraum und damit die Studiendauer deutlich, von initial geplanten acht Monaten zu letztendlich zweieinhalb Jahren (von Juli 2013 bis Januar 2016).</p> <p>Aufgrund der Verzögerung der Studienteilnehmerrekrutierung wegen geringer Fallzahlen gab es einen zusätzlichen personellen Engpass im Rahmen des Studienpersonals. Zwei</p> |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2012-005698-30

| | |
|--------------------------------------|--|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | <p>der Studienärzte, die am Patienteneinschluss und der Studiendurchführung teilnehmen sollten wurden im Rahmen ihrer klinischen Rotation in andere Bereiche versetzt und standen damit für die Studiendurchführung kurzfristig nicht mehr zur Verfügung. Da hierdurch die Aufteilung in zwei Studienärzte (einen Durchführer und einen Auswerter) nicht mehr durchgehend gewährleistet werden konnte, sahen wir uns gezwungen, die ursprüngliche Planung mit zwei Studienärzten im Dezember 2013 auf einen Studienarzt zu ändern. Nach intensiver Diskussion im Studienteam sowie mit dem Sponsor und der Ethikkommission sahen wir jedoch die Unabhängigkeit der Ergebnisse durch diese Änderung im Studienplan nicht gefährdet, da der primäre Outcomeparameter weiterhin auf Basis von durch ein unbeteiligtes Labor bestimmten Werten ohne Einfluss subjektiver Bewertungen berechnet wurde und die gesamte Auswertung der Studie Untersucher-unabhängig in einem externen Institut für Statistik durchgeführt werden sollte. Die Änderung wurde mit einer Note to file dem Studienprotokoll beigelegt; die Verblindung des Patienten und des Operators blieben über den gesamten Durchführungszeitraum erhalten. Die Fertigstellung der Studie interferierte zuletzt mit einer Berufung des Urologischen Chefarztes von Aachen an eine andere Universität zum September 2015 und damit dem vorzeitigen Weggang des Großteils der Klinikmitarbeiter und damit auch der in dieser Studie für die Operation verantwortlichen Kollegen bis zum November 2015. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu neuen Operateuren, der zeitlichen Verzögerung aufgrund des neuen Berufungsverfahrens und der zum Zeitpunkt des Weggangs der Operateure erreichten Mindestfallzahl mit der die Power für diese Studie berechnet worden war, entscheiden wir uns für eine vorzeitige Beendigung der Studie und Auswertung der erreichten Mindestfallzahl. Zu keinem Zeitpunkt wurde diese Entscheidung von der Beobachtung einer etwaigen Unterlegenheit eines der beiden Studienpräparate beeinflusst. Der Nachbeobachtungszeitraum von 3-6</p> |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| | Monaten der bereits eingeschlossenen Patienten blieb davon ebenfalls unbeeinflusst. |

ZUSAMMENFASSUNG:

Nierenmalignome sind eine häufige und in ihrer Inzidenz steigende Ursache von transienten Nierenfunktionsstörungen im Rahmen ihrer operativen Behandlung durch partielle Nephrektomie. Oft stellt sich die GFR nach dem operativen Eingriff nach einem initial deutlichen Abfall auf ein niedrigeres Niveau gegenüber dem Ausgangswert ein. Subklinisch eingeschränkte Nierenfunktion kann so in eine klinisch manifeste Niereninsuffizienz mit entsprechenden individuellen und sozioökonomischen Auswirkungen münden. Das Edelgas Xenon hat als Anästhetikum ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit hoher hämodynamischer Stabilität. Daneben konnten experimentell nephroprotektive Eigenschaften für Xenon nachgewiesen werden. Das Ziel dieser randomisierten Pilotstudie war die Untersuchung einer möglichen Nephroprotektion durch Xenonanästhesie am Menschen.

Von den gescreenten 70 Patienten konnten 46 in die Studie eingeschlossen und bezüglich der Intervention randomisiert werden. Vier ursprünglich geplante Patienten wurden nicht eingeschlossen aufgrund des verfrühten Weggangs des operativen Teams. 23 Patienten in der Isoflurangruppe erhielten zur partiellen Nephrektomie eine Anästhesie mit 1.0 Vol Isofluran in 40%O₂/Luft, 23 Patienten in der Xenongruppe eine Anästhesie mit 60% Xenon/40% O₂, jeweils supplementiert mit Sufentanil titriert nach klinischem Bedarf und einer thorakalen PDA.

Alle Patienten komplettierten die intrahospitale Nachbeobachtungszeit. Von 10 der 23 Patienten der Isoflurangruppe und von 8 der 23 Patienten der Xenongruppe gab es keine Daten vom Hausarzt nach 3-6 Monaten.

Wirksamkeitsergebnisse: In der Intention to treat Analyse war der maximale Abfall der GFR mit 12,4 ml/min/1,73cm² KOF in der Xenongruppe signifikant niedriger als in der Isoflurangruppe mit 23,6 ml/min/1,73cm² KOF. Die präoperative mittlere Ausgangs-GFR betrug 90,2 ml/min/1,73cm² KOF in der Isoflurangruppe und 86,7 ml/min/1,73cm² KOF in der Xenongruppe. Damit entsprach die prozentuale maximale GFR Abnahme in der Isoflurangruppe 21,3% was innerhalb der aus der Literatur und unseren präoperativen Überlegungen zugrundeliegenden Range lag. Die prozentuale maximale GFR Abnahme in der Xenon-Gruppe betrug 10,8% und entsprach dem in der statistischen Planung als signifikant angesehenem Unterschied. In der Per Protocol- Analyse war der maximale Abfall der GFR mit 10,9 ml/min/1,73cm² KOF in der Xenongruppe ebenfalls niedriger mit einer Tendenz zur Signifikanz (p=0.084) als in der Isoflurangruppe mit 19,7 ml/min/1,73cm² KOF. Die präoperative mittlere Ausgangs-GFR betrug 92,0 ml/min/1,73cm² KOF in der Isoflurangruppe und

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |

86,7ml/min/1,73cm² KOF in der Xenongruppe. Damit entsprach die prozentuale maximale GFR-Abnahme in der Isoflurangruppe 18,1% was innerhalb des aus der Literatur und unseren präoperativen Überlegungen zugrundeliegenden Bereichs lag. Die prozentuale maximale GFR Abnahme in der Xenongruppe betrug 9,4% und entsprach einer Halbierung des maximalen GFR Abfalls wie in der Intention to treat Analyse.

| Analysis | Intention to Treat | | | Per Protocol | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Group | Isoflurane (n=23) | Xenon (n=23) | P-value ^a | Isoflurane (n=19) | Xenon (n=22) | P-value ^a |
| Baseline GFR [ml min ⁻¹ 1,73 cm ²] | 90.2 ± 14.0, 85.6 (16) | 86.7 ± 17.8, 88.0 (26.4) | 0.668 | 92.0 ± 12.7, 95.1 (15.9) | 86.7 ± 18.2, 88.3 (26.4) | 0.464 |
| Max GFR decrease [%] | 21.3 | 10.8 | - | 18.1 | 9.4 | - |
| Max GFR decrease [ml min ⁻¹ 1,73 cm ²] | 23.6 ± 18.6, 22.1 (39.8) | 12.4 ± 17.0, 10.8 (27.6) | 0.032 | 19.7 ± 17.7, 17.0 (26.3) | 10.9 ± 15.7, 10.7 (24.8) | 0.084 |
| -Surgery with hilar clamping | (n=8), 27.0 ± 18.8, 24.6 (37.9) | (n=10), 18.2 ± 20.3, 21.1 (37.1) | 0.053 | (n=8), 27.0 ± 18.8, 24.6 (37.9) | (n=9), 15.2 ± 19.0, 14.6 (36.8) | 0.233 |
| -Surgery without hilar clamping | (n=15), 21.8 ± 18.9, 17.0 (37.2) | (n=13), 7.9 ± 13.0, 8.4 (14.7) | 0.174 | (n=11), 14.4 ± 15.5, 8.7 (20.3) | (n=13), 7.9 ± 13.0, 8.4 (14.7) | 0.268 |

GFR, glomerular filtration rate; max, maximum; n, number; POD, postoperative day. ^a P-values are from Mann-Whitney U-test, except for maximum GFR decrease (ANOVA). Data are presented as means ± standard deviation, median (interquartile range) or as percentage.

Sicherheitsergebnisse:

Die Zusammensetzung beider Interventionsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Geschlechts, Alters, Größe, Gewicht, ASA-Status oder dem präoperativen Vorliegen ausgewählter chronischer Erkrankungen. Keiner der Patienten hatte eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz:

| Group | Total (n=46) | Isoflurane (n=23) | Xenon (n=23) | P-value ^a |
|---|--------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| Sex: m/f [n] (%) | 32/14 (69.9/30.4) | 15/8 (65.2/34.8) | 17/6 (73.9/26.1) | 0.749 |
| Age [yrs.] | 60.2 ± 14.2, 59.5 (19) | 60.0 ± 14.6, 61 (23) | 60.4 ± 14.2, 59 (20) | 0.912 |
| Height [cm] | 173 ± 9.2, 173 (21) | 173 ± 8.7, 175 (12) | 173 ± 9.8, 172 (14) | 0.991 |
| Weight [kg] | 81.4 ± 14.9, 82 (24) | 81.1 ± 16.1, 82 (26) | 81.7 ± 14.0, 82 (23) | 0.834 |
| ASA I/II/III [n] (%) | 4/31/11 (8.7/67.4/23.9) | 2/17/4 (8.7/73.9/17.4) | 2/14/7 8.7/60.9/30.4) | 0.663 |
| Preoperative baseline values of renal function variables | | | | |
| Baseline GFR [ml min ⁻¹ 1,73 cm ²] | 88.5 ± 16.0, 87.9 (18.8) | 90.2 ± 14.0, 85.6 (16) | 86.7 ± 17.8, 88.0 (26.4) | 0.668 |
| Baseline creatinine [mg dl ⁻¹] | 0.9 ± 0.2, 0.9 (0.2) | 0.8 ± 0.1, 0.8 (0.1) | 0.9 ± 0.2, 0.9 (0.2) | 0.169 |

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2012-005698-30

| | | | | |
|---|--|-----------------------|-------------------------|--------|
| Sponsor | 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 | | | |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott | | | |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran | | | |
| Baseline cystatin C [mg dl ⁻¹] | 0.9 ± 0.2, 0.9 (0.3) | 0.9 ± 0.2, 0.9 (0.3) | 1.0 ± 0.2, 0.9 (0.3) | 0.553 |
| Baseline urea [mg dl ⁻¹] | 31.8 ± 7.6, 32 (9) | 28.3 ± 7.8, 30 (7) | 34.9 ± 6.1, 34.5 (8.5) | 0.023* |
| Baseline NGAL in serum [ng ml ⁻¹] | 23.9 ± 7.6, 23.6 (10.6) | 24.0 ± 7.1, 21.6 (12) | 23.8 ± 8.2, 24.7 (10.6) | 0.869 |
| Baseline NGAL in urine [ng ml ⁻¹] | 5.9 ± 9.3, 2.8 (4.8) | 7.3 ± 11.1, 3.7 (6) | 4.5 ± 7.0, 2.5 (3.2) | 0.067 |

ASA, American Society of Anesthesiologists; GFR, glomerular filtration rate; n, number; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin a P-values are from Fisher's exact test (qualitative data) or Mann-Whitney U-test (quantitative data), respectively. * Significant P-value <0.05. Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number and percentage

| Group | Total (n=46) | Isoflurane (n=23) | Xenon (n=23) | P-value ^a |
|--------------------------------|--------------|-------------------|--------------|----------------------|
| Cardiac insufficiency: NYHA II | 7 | 3 | 4 | 1.0 |
| CAD | 2 | 1 | 1 | 1.0 |
| Myocardial Infarction | 2 | 1 | 1 | 1.0 |
| COPD/Asthma | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1.0 |
| NIDDM/IDDM | 7/1 | 3/0 | 4/1 | 0.699 |
| Renal Insufficiency | 0 | 0 | 0 | 1.0 |
| Hypertension | 24 | 12 | 12 | 1.0 |
| Stroke | 1 | 1 | 0 | 1.0 |
| PAOD | 0 | 0 | 0 | 1.0 |
| Alcohol/Drugs | 0/0 | 0/0 | 0/0 | |

CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; n, number; NIDDM, non insulin dependent diabetes mellitus; NYHA, New York Heart Association; PAOD, peripheral artery occlusive disease. ^a P-values were calculated using Fisher's exact test. Data are presented as numbers of patients.

Hinsichtlich der Anästhesie unterschieden sich die beiden Gruppen nicht in Bezug auf Gesamtanästhesiedauer, mittlerer Herzfrequenz und mittlerer Narkosetiefe, gemessen mit dem Bispektralindex. Die mittlere Anästhetikakonzentration bezogen auf den MAC-Wert von Isofluran und Xenon war vergleichbar. Der mittlere systolische und der mittlere diastolische Blutdruck waren in der Xenongruppe signifikant höher. Die mittlere inspiratorische Sauerstoffkonzentration und die mittlere Noradrenalinosis in µg/min waren signifikant höher in der Isoflurangruppe. Bis auf die Manipulationszeit an der Niere, die in der Isoflurangruppe in der Intention to treat-Analyse tendenziell länger war ohne Signifikanz und die Dauer der Anästhetikaexposition vor Manipulation an der Niere, die in beiden Analysen in der Isoflurangruppe signifikant länger war, lagen in beiden Gruppen bezüglich der einzelnen Kenngrößen und Analysen keine statistischen Unterschiede vor:

| Sponsor | 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 | | | | | |
|--|--|-----------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott | | | | | |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran | | | | | |
| Analysis | Intention to Treat | | | Per Protocol | | |
| Group | Isoflurane (n=23) | Xenon (n=23) | P-value ^a | Isoflurane (n=19) | Xenon (n=22) | P-value ^a |
| Duration of surgical intervention [min] | 147.7 ± 57.6, 139 (99) | 136.8 ± 58.8, 149 (93) | 0.575 | 145.6 ± 58.8, 139 (99) | 136.0 ± 60.0, 142.5 (93) | 0.610 |
| Kidney manipulation time [min] | 28.8 ± 17.7, 24 (15) | 25.0 ± 22.0, 19 (16) | 0.084 | 26.9 ± 15.2, 23 (17) | 25.6 ± 22.3, 19 (16) | 0.193 |
| Hilar clamping time [min] | 12.4 ± 5.3 (n=8), 11 (3.5) | 16.3 ± 9.0 (n=10), 14.5 (9) | 0.315 | 12.4 ± 5.3 (n=8), 11 (3.5) | 16.7 ± 9.4 (n=9), 15 (9) | 0.334 |
| Exposure to an-esthetic before kidney manipulation [min] | 118.1 ± 42.8, 109 (74) | 86.6 ± 44.8, 77.5 (57) | 0.014 | 120.2 ± 45.8, 108 (79) | 85.3 ± 45.5, 76 (51) | 0.013 |
| Exposure to an-esthetic after kidney manipulation [min] | 43.0 ± 16.9, 43 (26) | 46.2 ± 22.4, 38 (27) | 0.829 | 42.3 ± 17.0, 43 (22) | 46.7 ± 22.8, 39 (27) | 0.704 |
| Total infusion of crystalloids [ml] | 2130.4 ± 907.3, 2000 (1500) | 2037.0 ± 817.2, 2000 (1000) | 0.702 | 2184.2 ± 974.8, 2000 (1500) | 2015.9 ± 830.0, 2000 (1000) | 0.511 |
| Total infusion of colloids [ml] | 833.3 ± 577.4 (n=3), 500 (1000) | 500 ± 0 (n=4), 500 (0) | 0.248 | 833.3 ± 577.4 (n=3), 500 (1000) | 500 ± 0 (n=4), 500 (0) | 0.248 |
| Total blood loss [ml] | 348.6 ± 376.8, 150 (300) | 231.6 ± 192.4, 220 (270) | 0.361 | 345.8 ± 389.9, 150 (350) | 231.6 ± 192.4, 220 (270) | 0.428 |
| Total urine output [ml] | 279.9 ± 409.1, 120 (176) | 234.6 ± 206.5, 170 (200) | 0.308 | 295.3 ± 418.7, 140 (182) | 229.5 ± 211.7, 150 (150) | 0.496 |

Min, minutes; n, number. ^a P-values are from Mann-Whitney U-test. Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range).

Die Daten der histopathologischen Analysen zwischen beiden Interventionsgruppen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich: die Tumorgößen und die histologischen Klassifikationen der Tumoren waren vergleichbar in beiden Gruppen: Neben der überwiegenden Diagnose eines Nierenzellkarzinoms wurden histologisch vereinzelt auch Onkozytome, Angiomyolipome, wenige Zysten und ein Adenom je Gruppe festgestellt.

| Analysis | Intention to Treat | | | Per Protocol | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|
| Group | Isoflurane (n=23) | Xenon (n=23) | P-value ^a | Isoflurane (n=19) | Xenon (n=22) | P-value ^a |
| Renal tissue excision volume [cm³] | 312.2 ± 773.2, 61.2 (173.7) | 149.8 ± 217.1, 46.3 (231.3) | 0.829 | 210.0 ± 688.1, 32 (81.1) | 134 ± 210.2, 39.4 (89.4) | 0.416 |
| Renal tissue excision weight [g] | 194.1 ± 287.8, 109 (178.6) | 53.2 ± 73.1, 22.5 (58.9) | 0.122 | 85.8 ± 106.6, 50.5 (127.1) | 39.4 ± 49.7, 22 (58.3) | 0.407 |
| Tumor size [cm] | 4.2 ± 2.5, 4.1 (3.6) | 3.6 ± 2.0, 3.4 (2.2) | 0.510 | 3.4 ± 1.8, 3.2 (3) | 3.6 ± 2.1, 3.5 (2.4) | 0.799 |

Sponsor

**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**

Handelsname des Arzneimittels

**Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide
Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott**

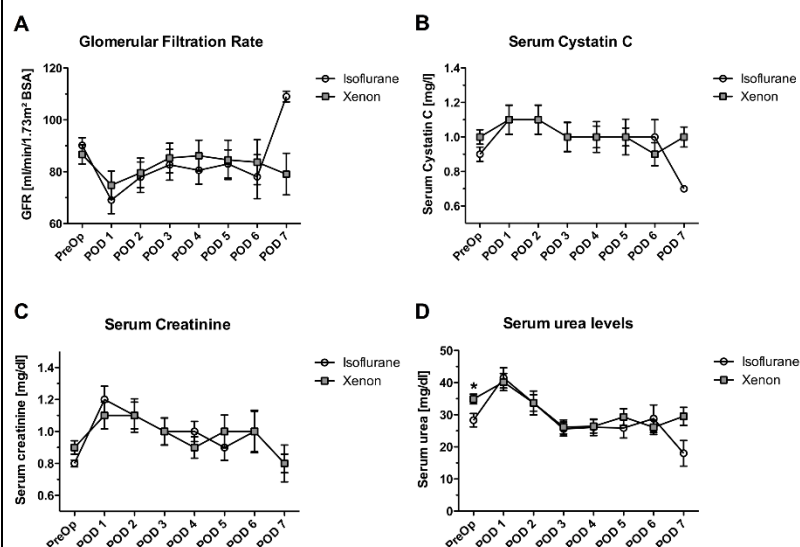
Wirkstoff/ Aktive Substanz

Xenon, Isofluran

| | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|
| Tumor histological classification | | | 0.639 | | | 0.870 |
| -Renal Carcinoma [n] (%) | 19 (82.6) | 15 (65.2) | | 15 (78.9) | 14 (63.6) | |
| -Oncocytoma [n] (%) | 0 (0) | 2 (8.7) | | 0 (0) | 2 (9.1) | |
| -Angiomyolipoma [n] (%) | 2 (8.7) | 3 (13) | | 2 (10.5) | 3 (13.6) | |
| -Adenoma [n] (%) | 1 (4.3) | 1 (4.3) | | 1 (5.3) | 1 (4.5) | |
| -Cyst [n] (%) | 1 (4.3) | 2 (8.7) | | 1 (5.3) | 2 (9.1) | |

n, number. * P-values are from Fisher's exact test (qualitative data) or Mann-Whitney U-test (quantitative data), respectively. Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number and percentage.

Die GRF fiel vom Ausgangswert auf einen initialen Nadir am 1. postoperativen Tag ab und steigt danach in beiden Gruppen bis zum Entlasstag wieder an. Die Werte in der Isoflurangruppe lagen zwischen dem ersten und sechsten postoperativen Tag tendenziell niedriger als in der Xenongruppe ohne statistische Signifikanz. Umgekehrt zur GFR verhielt es sich mit dem Serumwerten für Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff in beiden Gruppen: nach einem initialen Anstieg (der für Kreatinin in der Isoflurangruppe tendenziell höher ausfiel als in der Xenongruppe ohne statistische Signifikanz) sanken die Werte in beiden Gruppen bis zum Ende des Observationszeitraum erneut auf ihr Ausgangslevel ab. Da der Großteil der Patienten bereits am 6. postoperativen Tag entlassen wurde, standen am postoperativen Tag 7 (entspricht T8) in beiden Gruppen jeweils nur noch 3 Patienten für die Auswertung zur Verfügung, was eine valide Mittelwertberechnung für diesen Zeitpunkt unmöglich machte und so den nicht in den Verlauf passenden Wert in beiden Gruppen erklären könnte.



| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |

Daten sind dargestellt als Mittelwert \pm Standard Deviation. * P-Werte <0.05 . POD, postoperative day; PreOP, preoperative baseline values

(A) zeigt die perioperative GFR vom präoperativen bis zum 7. postoperativen Tag (POD). Die P-Werte für die bestimmten Zeitpunkte stellen sich wie folgt dar: $P = 0.464$ präoperativ, $P = 0.715$ POD 1, $P = 0.507$ POD 2, $P = 0.703$ POD 3, $P = 0.988$ POD 4, $P = 0.959$ POD 5, $P = 0.908$ POD 6, und $P = 0.050$ POD 7.

(B) zeigt die perioperativen Serum Cystatin C-Werte vom präoperativen bis zum POD 7. Die entsprechenden P-Werte für die bestimmten Zeitpunkte stellen sich wie folgt dar: $P = 0.339$ präoperativ, $P = 0.914$ POD 1, $P = 0.533$ POD 2, $P = 0.673$ POD 3, $P = 0.815$ POD 4, $P = 0.481$ POD 5, $P = 0.685$ POD 6, und $P = 0.050$ POD 7.

(C) zeigt die perioperative Serum Kreatinin-Werte vom präoperativen bis zum POD 7. Die entsprechenden P-Werte stellen sich wie folgt dar: $P = 0.150$ präoperativ, $P = 0.774$ POD 1, $P = 0.308$ POD 2, $P = 0.334$ POD 3, $P = 0.861$ POD 4, $P = 0.354$ POD 5, $P = 1.0$ POD 6, und $P = 0.513$ POD 7.

(D) zeigt die perioperativen Serum Urea bzw. Harnstoff-Werte vom präoperativen bis zum POD 7. Die entsprechenden P-Werte stellen sich wie folgt dar: $P = 0.007$ präoperativ, $P = 0.792$ POD 1, $P = 0.188$ POD 2, $P = 0.649$ POD 3, $P = 0.608$ POD 4, $P = 0.230$ POD 5, $P = 0.713$ POD 6, und $P = 0.076$ POD 7. Die frühe postoperative Nierenfunktion wurde bis zum POD 7 analysiert oder bis zur Entlassung, falls diese vor dem POD lag. Daten vom POD 7 waren nur für 3 Patienten in jeder Gruppe vorliegend.

Unerwünschte Ereignisse traten in der Isoflurangruppe signifikant häufiger auf als in der Xenongruppe (2.1 ± 1.3 vs. 0.9 ± 0.9 ; $p = 0.002$). Hauptanteilig waren hier die intraoperativen katecholaminpflichtigen Hypotonien mit 19 von 23 vs. 10 von 23; $p = 0.013$. Weitere unerwünschte Ereignisse wie auch das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach der AKIN-Klassifikation waren in beiden Gruppen nicht statistisch unterschiedlich:

| Analysis | Intention to Treat | | | Per Protocol | | |
|---|--|--|----------------------|--|--|----------------------|
| | Isoflurane (n=23) | Xenon (n=23) | P-value ^a | Isoflurane (n=19) | Xenon (n=22) | P-value ^a |
| Adverse events [n] | 2.3 \pm 1.4, 2 (2) | 1.0 \pm 1.0, 1 (2) | 0.001 | 2.1 \pm 1.4, 1 (2) | 0.9 \pm 0.9, 1 (1) | 0.003 |
| -Intraoperative hypotension, requiring catecholamines [y/n] (%) | 19/4 (82.6/17.4) | 10/13 (43.5/56.5) | 0.013 | 16/3 (84.2/15.8) | 9/13 (40.9/59.1) | 0.009 |
| -Nausea [y/n] (%) | 7/16 (30.4/69.6) | 3/20 (13.0/87.0) | 0.284 | 5/14 (26.3/73.7) | 3/19 (13.6/86.4) | 0.436 |
| -Vomiting [y/n] (%) | 2/21 (8.7/91.3) | 1/22 (4.3/95.7) | 1.000 | 1/18 (5.3/94.7) | 1/21 (4.5/95.5) | 1.000 |
| -Acute kidney injury [y/n] (%), AKIN 1/2 | 11/12 (47.8/52.2), 7/4 | 7/16 (30.4/69.6), 6/1 | 0.387 | 8/11 (42.1/57.9), 6/2 | 6/16 (27.3/72.7), 6/0 | 0.320 |
| -Anemia, requiring PRBC transfusion [y/n] (%) | 4/19 (17.4/82.6) | 0/23 (0/100) | 0.109 | 4/15 (21.1/78.9) | 0/22 (0/100) | 0.038 |
| -Post-operative bleeding/hematoma [y/n] (%) | 4/19 (17.4/82.6) | 0/23 (0/100) | 0.109 | 4/15 (21.1/78.9) | 0/23 (0/100) | 0.038 |
| -Surgical Revision [y/n] (%) | 1/22 (4.3/95.7) | 0/23 (0/100) | 1.000 | 1/18 (5.3/94.7) | 0/22 (0/100) | 0.463 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|-------|---|---|---|
| Sponsor | 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 | | | | | |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott | | | | | |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran | | | | | |
| -Nephrectomy [y/n] | 4 | 1 | 0.346 | 0 | 0 | - |
| Serious adverse event [n] | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - |

AKIN, Acute Kidney Injury Network; n, number; PBRC, packed red blood cells; y/n, yes/ no. ^a P-values are from Fisher's exact test (qualitative data) or Mann-Whitney U-test (quantitative data), respectively. Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number and percentage.

Die Krankenhausverweildauer war mit durchschnittlich 6 Tagen in beiden Gruppen vergleichbar. Das Serumkreatinin und die auf Basis des Kreatinins berechnete GFR unterschieden sich nach 3-6 Monaten in beiden Interventionsgruppen nicht statistisch signifikant.

| Analysis | Intention to Treat | | | Per Protocol | | |
|--|------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| | Isoflurane (n=23) | Xenon (n=23) | P-value ^a | Isoflurane (n=19) | Xenon (n=22) | P-value ^a |
| Length of hospital stay [d] | 6.1 ± 1.8, 6 (2) | 6.5 ± 4.1, 5 (2) | 0.599 | 6.2 ± 1.8, 6 (2) | 6.5 ± 4.2, 5 (2) | 0.559 |
| Renal function at 3-6 months | Isoflurane (n=13) | Xenon (n=15) | | Isoflurane (n=11) | Xenon (n=15) | |
| -Serum creatinine [mg dl ⁻¹] | 1.0 ± 0.3, 1 (0.4) | 1.0 ± 0.2, 1 (0.4) | 0.695 | 1.0 ± 0.3, 1.0 (0.5) | 1.0 ± 0.2, 1.0 (0.4) | 0.736 |
| -GFR (creatinine) [ml min ⁻¹ 1.73m ²] | 75.0 ± 18.1, 70 (23.7) | 82.1 ± 16.0, 78.4 (19.6) | 0.300 | 78.9 ± 16.6, 76.8 (24.4) | 82.1 ± 16.0, 78.4 (19.6) | 0.622 |
| -Urea [mg dl ⁻¹] | 34.5 ± 11.2, 35 (8.6) | 36.2 ± 11.5, 34 (17.7) | 0.879 | 34.5 ± 11.2, 35 (8.6) | 36.2 ± 11.5, 34 (17.7) | 0.879 |

GFR, glomerular filtration rate; n, number. ^a P-values are from Mann-Whitney U-test. Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range).

SCHLUSSFOLGERUNG:

Die Ergebnisse dieser Studie liefern die ersten Daten dafür, dass die Verwendung von Xenon anstelle eines anderen Anästhetikums zur Anästhesie während einer Operation mit Ischämie-Reperfusionsschaden der Nieren und postoperativ vorübergehend eingeschränkter Nierenfunktion tatsächlich von Vorteil für die Abschwächung des Ischämie-Reperfusionsschadens ist. Eine Anästhesie mit dem Anästhetikum Xenon für Patienten, die sich einer partiellen Nephrektomie unterziehen ist durchführbar und sicher in Bezug auf die postoperative renale Funktion. Es wurden keine signifikanten Effekte auf die frühe Nierenfunktion gefunden und weniger adverse events in der Xenongruppe als in der Isoflurankontrollgruppe festgestellt.

Prüfer

Dr. med. A. Fahlenkamp

PrüfzentrumKlinik für Anästhesiologie
Uniklinik RWTH Aachen**EudraCT**

2012-005698-30

| | |
|---|---|
| Sponsor | 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 |
| Handelsname des Arzneimittels | Xenon: LenoXe®, 100% v/v, Air Liquide Isofluran: Forene®, 250ml, Firma Abbott |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Xenon, Isofluran |
| <p>Die Studie ist klein und daher müssen zunächst weitere Studien mit Untersuchung eines nephroprotektiven Effekts am Menschen in größeren Kollektiven folgen bevor man belastbare Aussagen treffen kann. Trotzdem ist das Ergebnis sehr vielversprechend und lässt erwarten, dass weitere Studien, auch mit industrieller Förderung, beantragt werden und zustande kommen. Aufgrund der weiten Verbreitung einer präexistenten chronischen Nierenerkrankung in der Bevölkerung, der Zunahme hochbetagter und multimorbider Patienten im Kollektiv der operativen Fächer und der herausragenden individuellen und sozioökonomischen Bedeutung einer Niereninsuffizienz hinsichtlich Mortalität und chronischer Morbidität ist die Etablierung effizient nephroprotektiver Maßnahmen in Leitlinien sehr wünschenswert, und Xenon ein vielversprechender Kandidat, für diese Indikation in Zukunft verwendet zu werden.</p> | |