

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

- Synopse -

Version 01, Datum 05.02.2021

Xenon-inhalation: elimination of xenon and its effect on erythropoietin-levels in blood of healthy volunteers

Monozentrische, prospektive, doppelt-blind randomisierte und Placebo kontrollierte Studie

EudraCT Nummer: 2014-000973-38

Vorlage-Nummer: 4039735

Kurztitel: XEPO

Sponsor der klinischen Prüfung:

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

Leiter der klinischen Prüfung:

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint
Direktor Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel: 0241 80 36707
Fax: 0241 80 82406
E-Mail: rrossaint@ukaachen

Autor des Abschlussberichtes:

Univ.-Prof. Dr. med. Mark Coburn
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn,
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn,
Tel.: 0228/28714110, Fax: 0228/28714115

Sowie Koautoren:

Priv.-Doz. Dr. med Christian Stoppe, Dr. med. Julia Wallqvist, geb. Ney

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

PrüfzentrumKlinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen**EudraCT**

2014-000973-38

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 / VertreterDekanat der medizinischen
Fakultät Uniklinik RWTH Aachen_____
Univ.-Prof. Dr. rer.net Stefan Uhlig_____
Ort, Datum**Leiter der Klinischen Prüfung**Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint
Direktor Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen_____
Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint_____
Ort, Datum**Autor/-in des Ergebnisberichtes**Univ.-Prof. Dr. med. Mark Coburn
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Bonn_____
Univ.-Prof. Dr. med. Mark Coburn_____
Ort, Datum

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
Titel der Studie	Xenon-inhalation: elimination of xenon and its effect on erythropoetin-levels in blood of healthy volunteers
Prüfer der klinischen Prüfung	Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint Direktor Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel: 0241 80 36707 Fax: 0241 80 82406 E-Mail: rrossaint@ukaachen.de
Studienzentrum:	Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Anästhesiologie Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Publikationen	
Studienzeitraum	First-Patient-In: 19.05.2014 Last-Patient-Out: 25.10.2014 Die Studiendauer beträgt pro Patient 5-10 Tage (je nach zugehöriger Gruppe: einmal vs. dreimal Inhalation) Die klinische Prüfung wurde am 01.12.2014 vorzeitig abgebrochen. Es handelte sich bei der XEPO Studie um eine Pilotstudie an gesunden Probanden mit einem explorativen Charakter. Die Studie hatte zum Ziel, möglichst effektiv in kurzer Zeit – im Kontext der damaligen hoch aktuellen Diskussion – erste Informationen über den potenziell leistungssteigernden Effekt von Xenon aufzudecken. Aufgrund der Tatsache, dass die Zwischenanalyse bereits einen deutlichen EPO Anstieg nach 45-minütiger Xenon Inhalation (30%) zeigte und es sich um eine zeitaktuelle Fragestellung handelte, sahen wir uns verpflichtet, diese Ergebnisse umgehend mit der Öffentlichkeit und anderen

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
	Wissenschaftlern zu teilen und der WADA (World Doping Agentur) zur Verfügung zu stellen. Die Fragestellung konnte durch die erlangten Erkenntnisse umfassend beantwortet werden, sodass keine weiteren Probanden eingeschlossen werden mussten und die Studie frühzeitig beendet wurde.
Phase der klinischen Prüfung	Phase III
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG; Phase III-Studie
Studienziele	Untersuchung des Effektes einer Xenon Inhalation auf den Erythropoetin-Spiegel im Blut gesunder Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten mit der Fragestellung, ob Xenon als Erythropoese induzierendes, Sauerstoffkapazität förderndes und somit potenziell leistungssteigerndes Mittel eingestuft werden muss.
Primärer Zielparameter	Erythropoetin Spiegel im Blut der Probanden vor der Inhalation, sowie 2, 4 und 8 Stunden nach Beendigung der 1. Inhalation, 22-24 und 46-48 nach Beendigung jeder Inhalation, sowie 70-72, 94-96 und 118-120 Stunden nach der letzten Inhalation.

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
Sekundäre Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Eliminationskinetik</u> von Xenon mit Hilfe der Massenspektroskopie nach Beendigung der Xenon-Inhalation, gemessen aus dem Blut und Ausatemluft 2, 4, 8, 22-24, 46-48, 70-72, 94-96 und 118-120 Stunden nach der Xenon Inhalation • <u>Hämodynamische Parameter</u> (HF, RR, EKG, SpO₂, rSO₂, tSO₂) • <u>Laborparameter</u>: Hb, Erythrozyten, Hämatokrit • <u>Inflammationsmarker</u>: Procalcitonin, Interleukine (IL-6, IL-8, IL-10), Leukozyten, Thrombozyten, endothelial progenitor cells (EPCs) • <u>Transkriptionsfaktor/ Wachstumsfaktoren</u>: Hypoxia inducible factor (HIF)1α, Fibroblast Growth Factors (FGFs), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Mechano Growth Factors (MGFs), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF), macrophage migration inhibitory factor (MIF), stromal cell-derived factor (SDF-1a)
Studiendesign	Monozentrische, prospektive, doppelt-blind randomisierte und Placebo kontrollierte Studie
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>Handelsname: Xenon pro Anaesthesia 100 % (v/v) der Air Liquide Medical GmbH</p> <p>Wirksubstanz: XENON (133XE); (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)</p> <p>Dosis: 15-30%</p> <p>Anwendungsgebiet: Anästhesie</p> <p>Art der Einnahme: Inhalation über einen speziellen Respirator mit einem geschlossenen System (Gerät Felix Dual,</p>

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
	Taema, ALMS, Frankreich): sowohl für die Xenon-Anästhesie, als auch die Kontrollanästhesie Chargennummer: 121010X1P2
Behandlungsdauer	45 Minuten
Vergleichsbedingung/ -medikation	Handelsname: nicht zutreffend Wirksubstanz: Raumluft mit O2 Dosis: FiO2 60-75% Anwendungsgebiet: Anästhesie Art der Einnahme: Inhalation über einen speziellen Respirator mit einem geschlossenen System (Gerät Felix Dual, Taema, ALMS, Frankreich): sowohl für die Xenon-Anästhesie, als auch die Kontrollanästhesie Chargennummer: keine
Gesamtzahl Patienten	Geplante Fallzahl: N=144; geplante Fallzahl aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch (Erklärung s. oben) nicht erreicht Gescreente Probanden: 37 Eingeschlossene und randomisierte Probanden: 37 Drop-outs: 1
Studienpopulation	Gesunde männliche volljährige Probanden
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Volljährige, geschäftsfähige, kaukasische, männliche Probanden > 18 Jahren, ohne bekannte Vorerkrankung oder Hausmedikation • Personen, die in der Lage und Willens sind, die Anweisungen des Studienpersonals zu verstehen und ihnen Folge zu leisten • Unterschriebene Probandeneinwilligung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Raucher

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Krankheiten, bei denen die geplante Behandlung kontraindiziert ist • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Xenon, oder gegenüber Placebo • Nicht geschäftsfähige Personen • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Trauma mit Blutverlust während der Studienperiode oder innerhalb der letzten 2 Monate zuvor Blutspende während der Studienperiode oder innerhalb der letzten 2 Monate zuvor
<u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u>	<p>Bewertung der Sicherheit während der Inhalation:</p> <p>Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Mitteldruck wurden alle 5 Minuten gemessen und alle 15 Minuten von Eintreffen in den Behandlungsraum (alter Aufwachraum innerhalb des Zentral-OPs, mit allen benötigten technischen Voraussetzungen) bis zum Verlassen des Behandlungsraums und während der Überwachung im Anschluss dokumentiert. Das EKG wurde während der Inhalation des Gasgemisches und während der Überwachung im Anschluss kontinuierlich abgeleitet und evaluiert. Ebenso wurde die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie während und nach der Inhalation kontinuierlich überwacht und alle 15 Minuten dokumentiert. Die Beatmungsparameter wurden mit Hilfe des Felix Dual® durch den Studienarzt kontinuierlich angezeigt und alle 15 Minuten während der Inhalation notiert (FiO₂, Sättigung, Fe O₂, CO₂et, AMV, AF, Beatmungsdrücke). Die Konzentration und Dosis der Prüfmedikation wurde durch die Messung der inspiratorischen Konzentration und der Gesamtdauer der</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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
	Studienmedikamentexposition bei jedem Probanden erfasst. Das Auftreten von AEs und SAEs wurde erfasst. Bewertung der Sicherheit während der Visiten: Die Probandensicherheit wurde durch eine engmaschige klinische Untersuchung inklusive Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) bei jeder Visite des Studienarztes vom Einschluss bis zum Studienende sichergestellt. Während der Inhalation des Gasgemisches wurden die Vitalparameter im Abstand von 5 Minuten kontrolliert. Neben den Visiten stand immer ein Studienarzt des Studienteams per Telefon zur Verfügung, um mögliche aufkommende Ereignisse zu registrieren und zu evaluieren. Das Auftreten von AEs wurde GCP konform bei jeder Visite erfasst und an der entsprechenden Stelle im CRF dokumentiert.
<u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u>	Die Wirksamkeit der Xenon Inhalation wurde im Vergleich zu einer Inhalation von Raumluft mit angepasster FiO2 gemessen. Die Probanden wurden dazu in verschiedene Gruppen randomisiert. Auf diese Weise konnten in einem parallelen Design verschiedene Xenon-Konzentrationen (15 vs. 30%) im Vergleich zur Inhalation von Raumluft mit entsprechender FiO2 getestet werden. Gemessen wurde jeweils der Erythropoetin-Spiegel im Blut der Probanden vor der Inhalation, sowie 2, 4 und 8 Stunden nach Beendigung der 1. Inhalation, 22-24 und 46-48 nach Beendigung jeder Inhalation, sowie 70-72, 94-96 und 118-120 Stunden nach der letzten Inhalation. Zudem wurde die Xenon Konzentration im Blut und in der Ausatemluft mit Hilfe der Massenspektroskopie untersucht.

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
	Die folgenden sekundären Parameter wurden zusätzlich zur Beurteilung der Xenon Inhalation im Vergleich zur Raumluft Inhalation untersucht: <ul style="list-style-type: none"> - Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) - Einfache Blutuntersuchungen: Hb, Erythrozyten, Hämatokrit, Testosteron - Komplexe Blutuntersuchungen im Hinblick auf oxidativen Stress, Inflammation und Wachstumsfaktoren zur Beurteilung des Effektes von Xenon auf die Freisetzung verschiedener Mediatoren und nachfolgender Anpassungsprozesse
Statistische Methoden:	Sämtliche Daten wurden pseudoanonymisiert aufgezeichnet und anonymisiert ausgewertet. Die Probandendaten wurden nach Erhebung pseudonymisiert, indem die Probanden in der Reihenfolge des Studieneinschlusses durchnummeriert wurden. Einzuschließende Probanden wurden vor Studienbeginn nach einem computerautomatisierten Zufallsprinzip in einen der Studienarme randomisiert. Alle gesammelten Daten wurden deskriptiv entsprechend dem Studienprotokoll erfasst. Die deskriptive Auswertung für die Baseline- und Outcome-Variablen erfolgte mit Hilfe der üblichen Maßzahlen und Kenngrößen, Graphiken und Tests (p-Werte) in Abhängigkeit der Skalenniveaus der Merkmale. Parametrische Daten wurden mit ANOVA bzw. T-Test, nichtparametrische Daten mit dem Chi2-Test ausgewertet.
Wesentliche Prüfplanänderungen:	Um zu erforschen ob eine einmalige Xenon Inhalation bereits ausreicht, um den Erythropoetin Spiegel im Menschen zu erhöhen, wurde nachträglich zu der bereits bewilligten dreimaligen Inhalation folgende Änderung bei der

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

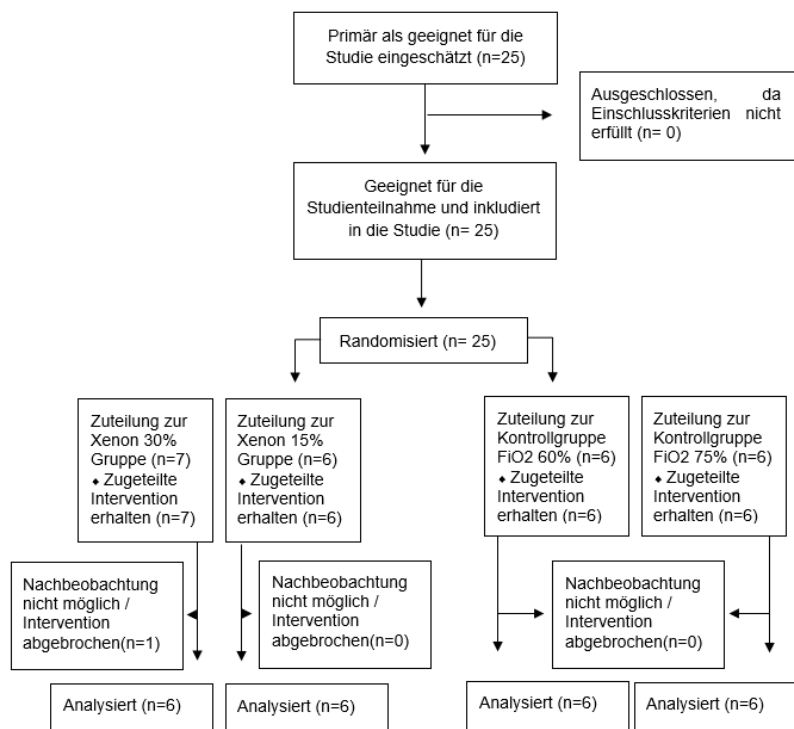
EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
	<p>Ethikkommission beantragt, bewilligt und in der Prüfplanversion 2.1 festgehalten:</p> <p>„Beantragt wurde eine Erweiterung um eine Probandengruppe mit einmaliger Inhalation von 15% und 30% Xenon über 45 und 60 Minuten. Die Bewertung der Prüfplanerweiterung erforderte keine erneute Risikobewertung der Studie, da mit Votum vom 10.04.2014 bereits eine 3-malige Inhalation von 15% und 30% Xenon über bis zu 90 Minuten von der Ethik-Kommission zustimmend bewertet wurde. Wegen der Dringlichkeit erfolgte die Bewertung satzungsgemäß (keine besonderen Schwierigkeiten medizinischer, ethischer oder rechtlicher Art) im vereinfachten Verfahren durch den Vorsitzenden und den stellv. Vorsitzenden der Ethik Kommission.“ (EK 059/14)</p> <p>Die Analysen zeigten, dass es nach einer Inhalation mit 30% Xenon für 45 Minuten zu einem Anstieg von Erythropoetin kommt. Da es sich um eine hoch zeitaktuelle Fragestellung handelte, sahen wir uns verpflichtet, diese Ergebnisse umgehend mit der Öffentlichkeit und anderen Wissenschaftlern zu teilen und der WADA (World Doping Agentur) zur Verfügung zu stellen. Die Fragestellung konnte durch die erlangten Erkenntnisse umfassend beantwortet werden, sodass keine weiteren Probanden eingeschlossen und keine weiteren Interventionen durchgeführt werden mussten. Die Studie wurde demnach am 01.12.2014 frühzeitig beendet.</p>
<p><u>ZUSAMMENFASSUNG:</u> <i>Wirksamkeitsergebnisse:</i></p> <p>1. Dreimalige 45-minütige Inhalation</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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)

In dieser Gruppe wurden 25 gesunde Probanden willkürlich einer der Interventionsgruppen (30% Xenon- oder 15% Xenongruppe) oder der jeweiligen Kontrollgruppe (FiO₂ 60% oder FiO₂ 75%) zugeordnet (siehe Flussdiagramm 1). Bei einem der Patienten musste die Inhalation aufgrund von Übelkeit und Erbrechen abgebrochen werden, was als AE (adverse event) im CRF vermerkt wurde.



Flussdiagramm 1 für die dreimalige 45-minütige Xenon

1a. Dreimalige 45minütige Inhalation mit XE 30%, FiO₂ 60% und N₂ 10% (Interventionsgruppe) oder Raumluf mit FiO₂ 60% (Kontrollgruppe)

Die Baseline Charakteristika der beiden Gruppen zeigten einen signifikanten Unterschied was die EPO Werte vor der Inhalation betrifft. So waren die Baseline EPO Werte in der Kontrollgruppe

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)

signifikant kleiner als in der Interventionsgruppe (9,5 vs 11,4 U/l). Die EPO Werte zeigten im Verlauf keine signifikanten Anstiege in der Xenongruppe (siehe Abbildung 1a). In der Kontrollgasgruppe (O₂ 60%) konnte nach 8 Stunden (32%, $p=0.009$) und 48 Stunden (33%, $p=0.028$) ein signifikanter Anstieg des EPO Spiegels im Vergleich zu den Baseline Werten beobachtet werden (siehe Abbildung 1b). Zwischen den Gruppen ergaben sich jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

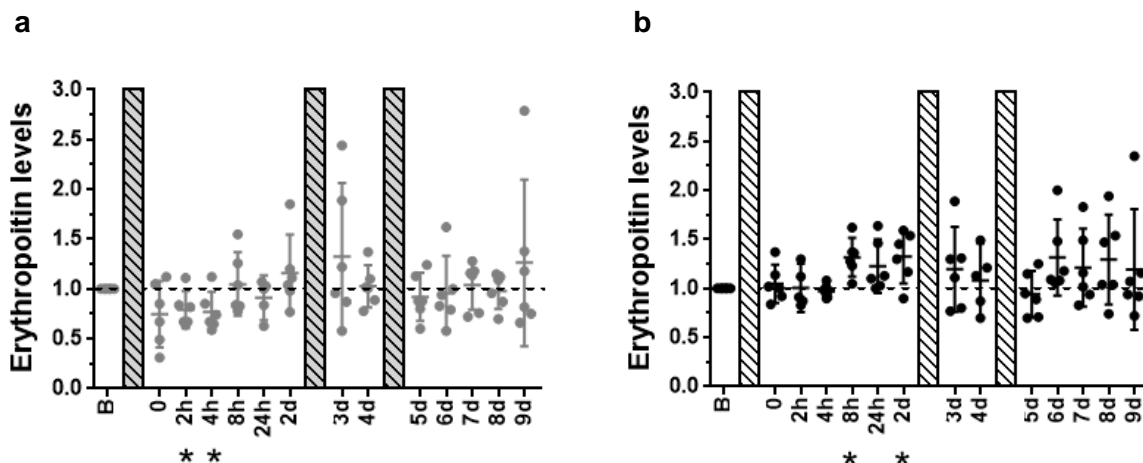


Abbildung 1: Normierte Serum Erythropoietin Werte vor und nach der dreimaligen Xenon (Xe 30%, O₂ 60%, N₂ 10%) (a) und Kontrollgas (FiO₂ 60% mit Raumluft) (b) Inhalation; * $p \leq 0.05$; im Vergleich zu den Baseline Werten.

1b. Dreimalige 45-minütige Inhalation mit XE 15%, FiO₂ 75% und N₂ 10% (Interventionsgruppe) oder Raumluft mit FiO₂ 75% (Kontrollgruppe)

Die Basis EPO Werte waren in Xenon- und Kontrollgruppe vergleichbar (13,8 vs 13,5 U/l). Im Verlauf zeigten sich weder signifikante Unterschiede in den jeweiligen Gruppen im Vergleich zum Basiswert noch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 2). Die EPO

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)

Werte zeigten einen nicht signifikanten Anstieg in der Xenongruppe um 18% nach 8 Stunden, 14% nach 24 Stunden und 20% nach 48 Stunden (Abbildung 2a). Nach der zweiten und dritten Inhalation schwanken die Werte, und es lässt sich keine Tendenz beobachten.

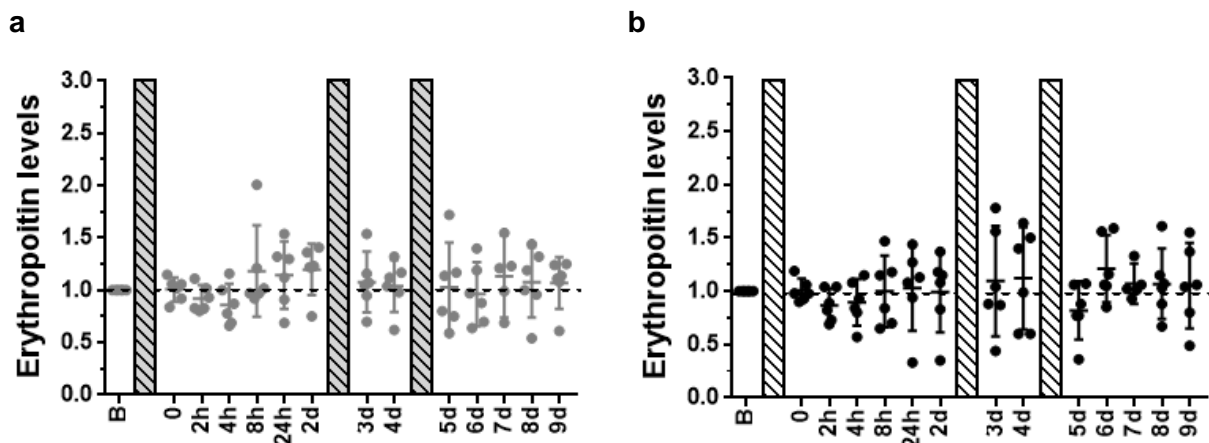
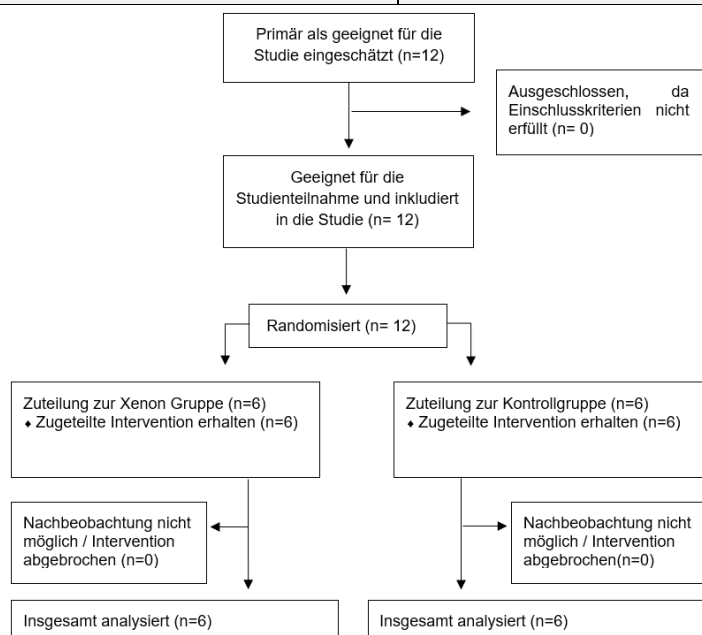


Abbildung 2: Normierte Serum Erythropoietin Werte vor und nach der dreimaligen Xenon- (Xe 15%, O₂ 75%, N₂ 10%) (a) und Kontrollgas (FiO₂ 75% mit Raumluft) (b) Inhalation; *p≤0.05; im Vergleich zu den Baseline Werten.

2. Einmalige 45-minütige Inhalation mit XE 30%, FiO₂ 60% und N₂ 10% (Interventionsgruppe) oder Raumluft mit FiO₂ 60% (Kontrollgruppe)

In dieser Gruppe wurden die Probanden der einmaligen Xenon- (30%) oder Kontrollgas Inhalation zugeordnet (siehe Flussdiagramm 2). Auch in dieser Gruppe gab es keine Ausfälle während und nach der Inhalation. Statistische Analysen ergaben, dass keine signifikanten Unterschiede der demographischen Daten zwischen den Gruppen bestanden.

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)



Flussdiagramm 2 für die dreimalige 45-minütige Xenon (Xe 15%, O₂ 75%, N₂ 10%) oder Raumluft mit FiO₂ 75% Inhalation

In der Xenongruppe (siehe Abbildung 3a) zeigte sich ein signifikanter EPO Anstieg 8 Stunden nach der Intervention (57%), mit einem Spitzenwert nach 96 Stunden (67%) im Vergleich zu den Ausgangswerten. Im Gegensatz dazu fand in der O₂ Kontrollgruppe (siehe Abbildung 3b) kein signifikanter EPO Anstieg statt.

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)

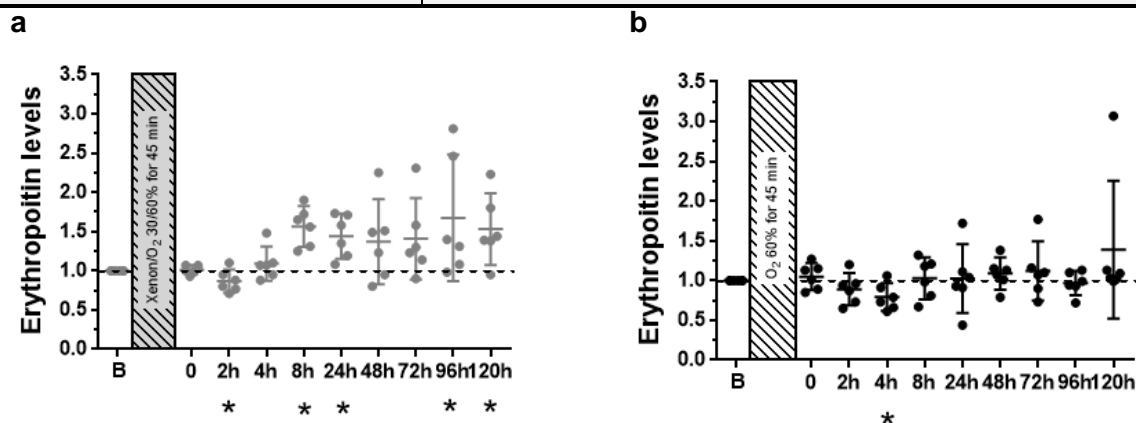


Abbildung 3: Serum Erythropoietin Spiegel im Blut gesunder Probanden nach 45-minütiger Inhalation des Xenon Gasgemisches (XE 30%, O₂ 60%, N₂ 10%) in der Interventionsgruppe (a) und des Sauerstoffgasgemisches (Raumluf mit 60% O₂) in der Kontrollgruppe (b). *p≤0.05; im Vergleich zu den Baseline Werten.

Die zirkulierenden Testosteron Spiegel zeigten keine Unterschiede in beiden Gruppen. Der Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) stieg nach 4 und 8 Stunden signifikant an (p=0.005), wohingegen keine Veränderungen der anderen Zytokine und Wachstumsfaktoren observiert werden konnten. In einem in vitro Chemotaxis Assay konnte eine Tendenz zu einer erhöhten Endothelial progenitor cell (EPC) Migration zum Serum der Xenon Gruppe gesehen werden (p=0.080).

Nachweisbar war Xenon in gasdichten Behältern bis zu 24 Stunden sowohl in der Ausatemluft (minimale Konzentration 4.67 ± 5.32 lg/ml) als auch im Blut (minimale Konzentration 17.0 ± 4.99 lg/ml), siehe Abbildung 4.

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)

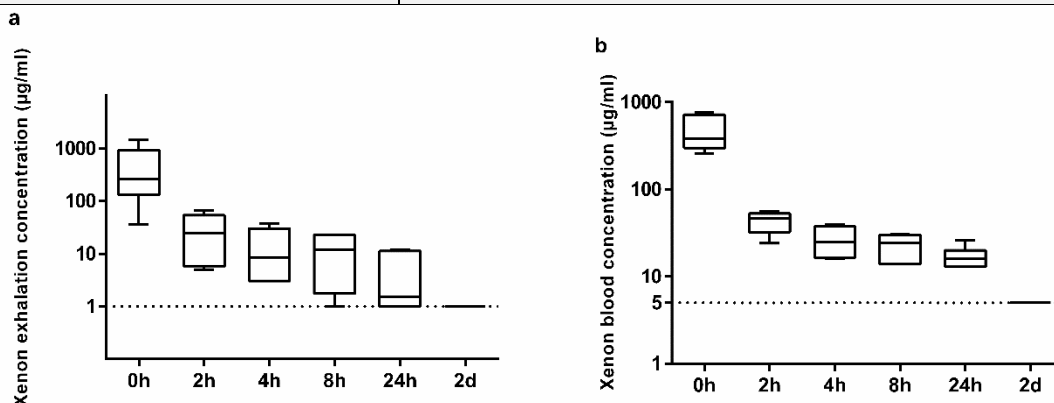


Abbildung 4: Xenon Konzentration in der Ausatemluft (a) und im Blut (b).

Sicherheitsergebnisse:

Die Probandensicherheit wurde durch eine engmaschige klinische Untersuchung inklusive Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) bei jeder Visite des Studienarztes vom Einschluss bis zum Studienende sichergestellt. Sowohl während der Inhalation als auch an den Tagen nach der Inhalation waren die Vitalparameter der Probanden stets unauffällig und nicht pathologisch.

Neben den Visiten stand immer ein Studienarzt des Studienteams per Telefon zur Verfügung, um mögliche aufkommende Ereignisse zu registrieren und zu evaluieren. Während der gesamten Studie sind weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, (Serious Adverse Events, SAE) bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen (Serious Adverse Reactions, SAR) noch suspekt unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR) aufgetreten. Einer der Probanden hatte ein nicht-schwerwiegendes, erwartetes, unerwünschtes Ereignis, und zwar Übelkeit/Erbrechen während der Xenon Inhalation. Die Inhalation wurde umgehend beendet. Der Proband wurde beobachtet und die Vitalparameter überwacht bis die Symptome verschwanden. Eine Behandlung war nicht notwendig. Das Ereignis (Adverse Event, AE) wurde im CRF dokumentiert und dem Sponsor mitgeteilt.

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

Prüfzentrum

Klinik für Anästhesiologie,
Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2014-000973-38

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 pro Anaesthesia 100% (v/v) der Air Liquide Medical GmbH
Wirkstoff/ Aktive Substanz	XENON (133XE) (CAS Nummer: 14932-42-4, EV Substanz Code SUB00104MIG)
<p>Aufgrund der Tatsache, dass die Zwischenanalyse bereits einen deutlichen EPO Anstieg nach 45-minütiger Xenon Inhalation (30%) zeigte und es sich um eine zeitaktuelle Fragestellung handelte, sah sich das steering committee nach Rücksprache mit externen Experten in diesem Gebiet verpflichtet, diese Ergebnisse umgehend mit der Öffentlichkeit und anderen Wissenschaftlern zu teilen und der WADA (World Doping Agentur) zur Verfügung zu stellen, so dass die Untersuchung frühzeitig abgebrochen werden musste. Die Fragestellung konnte durch die erlangten Erkenntnisse umfassend beantwortet werden, sodass keine weiteren Probanden eingeschlossen werden mussten und die Studie frühzeitig beendet wurde.</p> <p><u>SCHLUSSFOLGERUNG:</u></p> <p>Zusammenfassend demonstriert diese Studie, dass eine 45-minütige einmalige subanästhetische Xenon Inhalation (mit XE 30%) innerhalb von 8 Stunden zu einem signifikanten EPO-Anstieg in gesunden Probanden führt und somit als Erythropoese förderndes und potenziell leistungssteigerndes Mittel eingestuft werden muss. Des Weiteren ist Xenon im Blut und in der Ausatemluft bis zu 24 Stunden nachweisbar.</p> <p>Ein Xenon induzierter Erythropoetin Anstieg bietet einen möglichen Angriffspunkt zur perioperativen Optimierung vulnerabler Patientenpopulationen, wovon unter anderem Patienten mit einem erhöhten zu erwartenden Blutverlust profitieren könnten.</p>	