

**Abschlussbericht gemäß §13 Absatz 9 GCP-V****- Synopse -**

Version 01, Datum 07.09.2020

**Xenon-anesthesia on patients undergoing major liver-resection:  
randomized controlled trial**monozentrische, kontrollierte, doppelblinde, randomisierte,  
zweiarmige, parallele, interventionelle klinische Prüfung**EudraCT Nummer: 2016-003684-19****Vorlage-Nummer: 4042477****Kurztitel: XeLiv****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:**Dr. med. Ana Kowark  
Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik RWTH Aachen,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,  
Tel.: 0241/80 35766, Fax: 0241/80 33 35766**Autor des Abschlussberichtes:**Kim Julia Kraxner  
Center for Translational & Clinical Research (CTC-A)  
Uniklinik RWTH Aachen,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,  
Tel.: 0241/80 38053, Fax: 0241/80 3380092

**Prüfer**

Dr. med. Ana Kowark.

**Prüfzentrum**Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen**EudraCT**

2016-003684-19

**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**

RWTH Aachen, im Auftrag des  
Sponsorvertreters, die  
Koordinierende Geschäftsführerin  
des CTC-A

\_\_\_\_\_  
Dr. med. Susanne Isfort\_\_\_\_\_  
Ort, Datum**Leiter der Klinischen Prüfung**\_\_\_\_\_  
Dr. med. Ana Kowark\_\_\_\_\_  
Ort, Datum**Autor/in des Ergebnisberichtes**\_\_\_\_\_  
Kim Julia Kraxner\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

**Prüfer**

Dr. med. Ana Kowark.

**Prüfzentrum**

Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-003684-19

<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>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>LENOXe®</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Xenon</b>
<b>Titel der Studie</b>	Xenon-anesthesia in patients undergoing major liverresection: randomized controlled trial
<b>Prüfer der klinischen Prüfung</b> <i>Bei multizentrisch einen Prüfer pro Zentrum nennen</i>	Dr. med. Ana Kowark Klinik für Anästhesiologie Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
<b>Studienzentrum/-zentren:</b> <i>Bei multizentrisch alle Zentren aufführen</i>	Klinik für Anästhesiologie Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
<b>Publikationen</b>	Nicht zutreffend.
<b>Studienzeitraum</b>	First-Patient-In: n.z. Last-Patient-Out: n.z. Die Studiendauer beträgt pro Patient: n.z.  Nicht zutreffend, da nicht mit der Patientenrekrutierung begonnen werden konnte. Das Zentrum wurde am 11.04.2018 initiiert, jedoch konnte aufgrund eines wartungspflichtigen Narkosegerätes, welches zur Durchführung der Studie zwingend erforderlich war, nicht mit der Studie begonnen werden. Diese Wartung konnte aufgrund einer Insolvenz der zuständigen Wartungsfirma nicht durchgeführt werden. Auch die Versuche eine andere Wartungsfirma zu beauftragen bzw. ein Ersatzgerät zu organisieren scheiterten. Daher wurde im Einvernehmen von Leiter der Studie und Sponsor beschlossen, die Studie zu beenden und abzumelden.
<b>Phase der klinischen Prüfung</b>	IV
<b>Art des Vorhabens</b>	Nachweis der Überlegenheit von Xenon gegenüber Desflurane im Rahmen einer operativen Leberteilektomie (≥3 Segmente)
<b>Studienziele</b>	Das primäre Studienziel ist die Evaluation einer möglichen

**Prüfer**

Dr. med. Ana Kowark.

**Prüfzentrum**Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen**EudraCT**

2016-003684-19

<b>Sponsor</b>	<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>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>LENOXe®</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Xenon</b>
	Überlegenheit von Xenon gegenüber Desflurane in Bezug auf die postoperative Inzidenz von Leberversagen nach einer Resektion. Sekundär wird eine mögliche Überlegenheit von Xenon gegenüber Desflurane auf bestimmte Outcome-Parameter beurteilt (Mortalität, Dauer des Krankenhausaufenthalts, postoperative unerwünschte Ereignisse, maximale Leberfunktion nach der Operation).
<b>Primärer Zielparameter</b>	Postoperatives Ausmaß der Leberschädigung und Einschränkung der Leberfunktion nach Leberteilresektion bis zum postoperativen Tag (POD) 7
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Perioperative Labordaten</li><li>• Pathohistologie des resezierten Lebergewebes</li><li>• Asservierung von Teilen des resezierten Lebergewebes für weitere Laboranalysen</li><li>• Gewicht des resezierten Lebergewebes bezogen auf das Körpergewicht (%BW) und Flächenmessung mittels Computertomographie</li><li>• Intraoperativer und postoperativer Blutverluste</li><li>• LiMax-Test POD 4, optional</li><li>• intraoperative Gabe von Kristalloiden, Kolloiden, Erythrozytenkonzentraten, Plasma und Thrombozytenkonzentraten</li><li>• Postoperative unerwünschte Ereignisse</li><li>• Mortalität</li><li>• Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes</li></ul>
<b>Studiendesign</b>	monozentrische, kontrollierte, doppelblinde, randomisierte, zweiarmige, parallele, interventionelle klinische Prüfung
<b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Handelsname: Handelsname: LENOXe®</li><li>• Wirksubstanz: Xenon</li></ul>

**Prüfer**

Dr. med. Ana Kowark.

**Prüfzentrum**

Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-003684-19

<b>Sponsor</b>	<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>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>LENOXe®</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Xenon</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis: 50-60 Vol. % inspiratorisch, mit einem Ziel BIS-Indexwert zwischen 40 und 60</li> <li>• Anwendungsgebiet: Aufrechterhaltung einer Vollnarkose (balancierte Anästhesie/Inhalationsanästhesie)</li> <li>• Art der Einnahme: Inhalation über Endotrachealtubus</li> <li>• Chargennummer: n.z.</li> </ul>
<b>Behandlungsdauer</b>	Die Studienteilnahme endet mit der telefonischen Nachbeobachtung am 30. postoperativen Tag.
<b>Vergleichsbedingung/-medikation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Handelsname: Suprane®</li> <li>• Wirksubstanz: Desflurane</li> <li>• Dosis: 4-5 Vol. % endexpiratorisch, mit einem Ziel BIS-Indexwert zwischen 40 und 60</li> <li>• Anwendungsgebiet: Aufrechterhaltung einer Vollnarkose (balancierte Anästhesie/Inhalationsanästhesie)</li> <li>• Art der Einnahme: Inhalation über Endotrachealtubus</li> <li>• Chargennummer: n.z.</li> </ul>
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Fallzahl: 74 Patienten (37 Patienten pro Behandlungsarm)</li> <li>• Gescreente Patienten: 0</li> <li>• Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 0</li> <li>• Drop-outs: 0</li> </ul>
<b>Studienpopulation</b>	Patienten, mit geplanter elektiver Leberteilresektion
<b>Einschlusskriterien</b>	1. Leberteilresektion ≥ 3-Segment 2. ≥ 18 Jahre 3. Beide Geschlechter 4. ASA I-III 5. Schriftliche Einverständniserklärung vor Studienteilnahme
<b>Ausschlusskriterien</b>	1. Schwere Lungen- oder Atemwegserkrankung 2. Schwere Lebererkrankung (Child-Pugh-Klasse >A)

<b>Sponsor</b>	<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>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>LENOXe®</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Xenon</b>
	3. Allergie/Hypersensibilität gegenüber der Studien- medikamenten 4. ASA ≥ IV 5. Patienten mit Prädisposition für eine maligne Hyperthermie 6. Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Verhütungsmethoden anwenden 7. Patienten mit erhöhtem intrakraniell Druck 8. Nicht einwilligungsfähige Patienten 9. Patienten mit Präeklampsie oder Eklampsie 10. Patienten mit voraussichtlich erhöhtem intra- und postoperativem Sauerstoffbedarf 11. Patient mit schwer reduzierter Herzfunktion 12. Alle Kontraindikationen für eine Xenon-Narkose gemäß der Fachinformation LENOXe® 13. Parallele Teilnahme an einer interventionellen klinischen Prüfung oder Einnahme eines anderen Prüfpräparates 14. 30 Tagen vor Einschluss in die Studie.
<b><u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontinuierliche Überwachung und Dokumentation (alle 5 min) der Narkosetiefe (BIS)</li> <li>Standard-Sicherheitsparameter: Kontinuierliche Überwachung des Elektrokardiogramms (EKG), transkutane Messungen der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO2) und der endtidalen Kohlendioxidkonzentration (CO2), sowie Messung des invasiven Blutdrucks (IBP) und des zentralvenösen Drucks (ZVD). Dokumentation von SpO2, IBP, ZVD und CO2 erfolgt alle 5 Minuten.</li> <li>Erfassung von unerwünschten Ereignissen</li> <li>Kontinuierliche Überwachung und Dokumentation (15 min Intervall) der Beatmungsparameter (Pmax, Pmean, PEEP)</li> <li>Erfassung eingriffsbezogener Daten</li> </ul>
<b><u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u></b>	Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung der postoperative Leberschädigung und Änderung der

**Prüfer**

Dr. med. Ana Kowark.

**Prüfzentrum**

Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-003684-19

<b>Sponsor</b>	<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>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>LENOXe®</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Xenon</b>
	<p>Leberfunktion, gemessen durch den perioperativen Verlauf der Transaminase Alanin-Aminotransferase (ALAT) an den Tagen POD 0 (Baseline), 1-3, 5 und 7.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <p><u>Präoperativ (Ausganoswert, POD 0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Labordaten: Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl, PT, PTT, Bilirubin, ASAT, Kreatinin, Laktat, Albumin, Cholesterin, INR (International Normalized Ratio)</li> <li>• Maximale Leberfunktionskapazität (LiMAX-Test), optional</li> </ul> <p><u>Intraoperativ (POD1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathohistologie des resezierten Lebergewebes (Differenzierung zwischen Zirrhose und Fibrose)</li> <li>• Asservierung von Teilen des resezierten Lebergewebes für weitere Laboranalysen</li> <li>• Gewicht des resezierten Lebergewebes bezogen auf das Körpergewicht (%BW) und Flächenmessung mittels Computertomographie</li> <li>• Intraoperativer Blutverlust</li> <li>• Intraoperative Gabe von Kristalloiden, Kolloiden, Erythrozytenkonzentraten (RBC), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten</li> <li>• Pringle-Manöver/gesamter Gefäßverschluß</li> <li>• Operationsdauer</li> </ul> <p><u>Postoperativ während des ICU-Aufenthalts:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Labordaten: Hb, Thrombozytenzahl, PT, PTT, Bilirubin, ASAT, Kreatinin, Laktat, Albumin, INR (POD 1-5, 7)</li> <li>• Postoperativer Blutverlust</li> </ul>

**Prüfer**

Dr. med. Ana Kowark.

**Prüfzentrum**

Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-003684-19

<b>Sponsor</b>	<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>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>LENOXe®</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Xenon</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperative Gabe von Kristalloiden, Kolloiden, Erythrozytenkonzentraten (RBC), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten</li> <li>• Postoperativer Laktatverlauf (peak)</li> <li>• LiMAx-Test am POD 4, optional</li> </ul> <p><u>Postoperativ während gesamtem Krankenhausaufenthalt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU-Liegezeit</li> <li>• Krankenhausliegezeit</li> <li>• Erfassung postoperativer unerwünschte Ereignisse (einschließlich Re-Operationen, Sepsis, Wundheilungsstörungen, Blutungen, akute Nierenverletzungen) an POD 1-7 und am Entlassungstag</li> <li>• Mortalität</li> </ul> <p><u>Telefonisches Follow up an POD 30:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Gerinnungsstörung</li> <li>• Wiederaufnahme ins Krankenhaus</li> <li>• andere unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
<b>Statistische Methoden:</b>	<p>Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit werden auf dem Intention To Treat (ITT)-Datensatz präsentiert, der sich aus allen randomisierten Patienten zusammensetzt.</p> <p>Parametrische Daten werden mittels ANOVA und nicht-parametrische Daten mittels zweiseitigem, Fischer-Exakt Test (bei einer Inzidenz &lt;5) oder dem Chi-Quadrat-Test (bei einer Inzidenz &gt;5) analysiert.</p> <p>Entsprechend der Ergebnisse von Frau Prof. Beck-Schimmer, wird eine maximale Differenz des ALAT Spiegels (Vergleich Baseline und Peak) von 30% erwartet. Daraus folgend wurde eine Stichprobengröße von 34 Patienten pro</p>



**Prüfer**

Dr. med. Ana Kowark.

**Prüfzentrum**

Klinik für Anästhesiologie  
Uniklinik RWTH Aachen

**EudraCT**

2016-003684-19

<b>Sponsor</b>	<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>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<b>LENOXe®</b>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<b>Xenon</b>
	<p>Gruppe unter Verwendung des Hypothesentests/Typ-1-Fehler (<math>\alpha = 0,05</math>) und einer Potenz von 0,80 bei einer Effektgröße von <math>d = 0,625</math> berechnet. Unter Berücksichtigung einer Abbruchrate von 3 Patienten pro Gruppe liegt die geplante Patientenzahl bei 37 Patienten pro Gruppe. Insgesamt sollen daher 74 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden.</p>
<b>Wesentliche Prüfplanänderungen:</b>	Nicht zutreffend.
<p><b><u>ZUSAMMENFASSUNG:</u></b></p> <p>Wirksamkeitsergebnisse: Nicht zutreffend.</p> <p>Sicherheitsergebnisse: Nicht zutreffend.</p> <p><b><u>SCHLUSSFOLGERUNG:</u></b></p> <p>Nicht zutreffend, da nicht mit der Patientenrekrutierung begonnen werden konnte. Das Zentrum wurde am 11.04.2018 initiiert, jedoch konnte aufgrund eines wartungspflichtigen Narkosegerätes, welches zur Durchführung der Studie zwingend erforderlich war, nicht mit der Studie begonnen werden. Diese Wartung konnte aufgrund einer Insolvenz der zuständigen Wartungsfirma nicht durchgeführt werden. Auch die Versuche, eine andere Wartungsfirma zu beauftragen bzw. ein Ersatzgerät zu organisieren, scheiterten. Daher wurde im Einvernehmen von Leiter der Studie und Sponsor beschlossen, die Studie zu beenden und abzumelden.</p>	