

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und  
Schmerztherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

**Sicherheit und Effektivität von Amisulprid  
zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Aline Heller

aus Heidenheim an der Brenz

Würzburg, Februar 2021

**Referent:** Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke  
**Koreferent:** Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel  
**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 08. Juli 2021**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	<i>Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen</i> .....	1
1.2	<i>PONV-Risikofaktoren</i> .....	2
1.3	<i>PONV-Prophylaxe</i> .....	3
1.4	<i>PONV-Therapie</i> .....	4
1.5	<i>Dopamin-Rezeptor-Antagonisten</i> .....	5
1.5.1	Droperidol.....	6
1.5.2	Amisulprid .....	6
1.6	<i>Zielsetzung</i> .....	8
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>9</b>
2.1	<i>Studiendesign</i> .....	9
2.2	<i>Zeitlicher Ablauf</i> .....	9
2.3	<i>Auswahl der Studienteilnehmer</i> .....	10
2.3.1	Einschlusskriterien .....	11
2.3.2	Ausschlusskriterien .....	12
2.4	<i>Studienablauf</i> .....	14
2.4.1	Randomisierung .....	14
2.4.2	Rescue-Medikation .....	14
2.4.3	Ende der primären Studienperiode .....	15
2.4.4	Sicherheits Follow-Up .....	15
2.5	<i>Sicherheitsvariablen</i> .....	16
2.5.1	Unerwünschte Ereignisse .....	16
2.5.2	Schwerwiegende/ nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	16
2.5.3	Zusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und Studienmedikation .....	17
2.5.4	Schweregrade unerwünschter Ereignisse:.....	19

2.6	<i>Effektivitätsvariablen</i> .....	20
2.7	<i>Statistische Methoden</i> .....	20
2.8	<i>Ethikvotum</i> .....	20
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1	<i>Deskriptive Statistik</i> .....	21
3.1.1	Zusammensetzung der Studienpopulation.....	22
3.1.2	Analysegruppen .....	23
3.2	<i>Sicherheitsevaluation</i> .....	24
3.3	<i>Unerwünschte Ereignisse</i> .....	25
3.3.1	Anzahl und Zusammensetzung unerwünschter Ereignisse .....	26
3.3.2	Intensität unerwünschter Ereignisse .....	29
3.3.3	Zusammenhang zwischen Studienmedikation und unerwünschtem Ereignis .....	31
3.3.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Tod .....	33
3.4	<i>Evaluation des klinischen Labors</i> .....	35
3.4.1	Laborparameter im Zeitverlauf .....	35
3.4.2	Werte außerhalb des Referenzbereichs .....	36
3.4.3	Klinisch signifikante individuelle Veränderungen .....	39
3.5	<i>Effektivitätsevaluation</i> .....	40
3.5.1	Complete Response.....	41
3.5.2	Gebrauch von Rescue-Medikation.....	42
3.5.3	Signifikante Übelkeit.....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>43</b>
4.1	<i>Diskussion von Material und Methoden</i> .....	44
4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i> .....	47
4.2.1	Studienpopulation und Verteilung .....	47
4.2.2	Anzahl und Zusammensetzung unerwünschter Ereignisse .....	48
4.2.3	Intensität unerwünschter Ereignisse .....	50

4.2.4	Zusammenhang zwischen Studienmedikation und unerwünschtem Ereignis .....	51
4.2.5	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Tod .....	52
4.2.6	Evaluation der klinischen Laborparameter .....	53
4.2.7	Evaluation der Effektivität von Amisulprid .....	54
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>Verzeichnis .....</b>	<b>58</b>
6.1	<i>Abbildungsverzeichnis .....</i>	<i>58</i>
6.2	<i>Tabellenverzeichnis .....</i>	<i>59</i>
6.3	<i>Literaturverzeichnis .....</i>	<i>60</i>

## 1 Einleitung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (englisch: „postoperative nausea and vomiting“, kurz: PONV) stellt mit einer Inzidenz von circa 30 % nach wie vor eine häufige Komplikation in der postoperativen Phase dar. Bei bestimmten Patientenkollektiven beträgt die Inzidenz sogar bis zu 75% [1-4].

PONV wird von Patienten als eine der am meisten belastenden anästhesiologischen Nebenwirkungen empfunden und kann, neben Störungen im Elektrolythaushalt und Dehydrierung zu schwerwiegenden, potentiell letalen Komplikationen führen. Beschrieben sind Fälle von subkutanem Emphysem, Mediastinalemphysem, und dem Boerhaave Syndrom [5-9].

Neben der Einschränkung des Patientenwohlbefindens führt PONV zu wirtschaftlichen Mehrkosten, beispielsweise durch verlängerten Aufenthalt im Aufwachraum, stationäre Aufnahme bei ambulant geplanten Eingriffen, sowie Mehrkosten, die im Rahmen der Behandlung der Komplikationen entstehen [10-13].

### 1.1 Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen stellen physiologische Schutzmechanismen des Körpers vor potentiell schädlichen Substanzen dar. Übelkeit und Erbrechen werden im Brechzentrum, einem im Hirnstamm gelegenen funktionellen Zentrum koordiniert. Eine Stimulation der dort exprimierten Rezeptoren oder der dort endenden Afferenzen führt zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Am Brechzentrum beteiligt sind die chemosensible Triggerzone in der Area postrema, sowie Afferenzen aus dem Gastrointestinaltrakt und dem Vestibularorgan [14, 15]. Die Area postrema stellt einen Teil des zirkumventrikulären Organs dar, einem Bereich des zentralen Nervensystems mit fenestrierter Blut-Hirn-Schranke [16]. Die maßgeblich im Brechzentrum exprimierten Rezeptoren sind: Dopamin- ( $D_2$ ), Histamin- ( $H_1$ ), Serotonin- ( $5-HT_3$ ), Acetylcholin- ( $m-ACh$ ) und Neurokinin 1- ( $NK_1$ ) Rezeptoren. Die Therapie von Übelkeit und Erbrechen beruht somit auf einer Blockade der im Brechzentrum exprimierten Rezeptoren. Weiterhin können zur Therapie von Übelkeit und

Erbrechen Glucocorticoide, bei hierfür ungeklärtem Wirkmechanismus, eingesetzt werden [14, 15].

## 1.2 PONV-Risikofaktoren

Der genaue Entstehungsmechanismus von PONV ist weitestgehend ungeklärt [15]. Es konnten jedoch unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten von PONV identifiziert werden [17, 18]. Ein oft verwendetes Messinstrument zur Prädiktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PONV ist der vereinfachte Risikoscore nach Apfel, welcher sich, im Vergleich mit komplexeren Risikoscores, besser zur Erfassung des PONV-Risikos eignet. Die hier erfassten Risikofaktoren für das Auftreten von PONV sind: Nichtraucherstatus, weibliches Geschlecht, hohe Wahrscheinlichkeit von postoperativem Opioidbedarf und positive Anamnese für PONV oder Reisekrankheit, wobei das Risiko für das Auftreten von PONV mit jedem zusätzlich bestehenden Risikofaktor steigt [18, 19].

Unter den genannten Risikofaktoren ist der postoperative Opioidgebrauch, als anästhesiologisch direkt beeinflussbarer Faktor, besonders hervorzuheben. Eine dosisabhängige Steigerung des PONV-Risikos veranschaulicht das emetogene Potenzial von Opioiden und unterstreicht die Bedeutung kombinationsanästhesiologischer Verfahren [20].

Ein weiterer bedeutender, jedoch nicht im vereinfachten Risikoscore nach Apfel berücksichtigter, Faktor für die Entstehung von PONV ist die Auswahl des Hypnotikums. Hierbei stellt der Einsatz volatiler Anästhetika im Vergleich zu einer Total-intravenösen Anästhesie mit Propofol als Aufrechterhaltungshypnotikum einen wichtigen anästhesiologischen Risikofaktor für das Auftreten von PONV dar [21, 22].

Bezüglich des Einflusses der Art des operativen Eingriffs auf das PONV-Risiko herrscht in der Literatur Uneinigkeit. So existieren Risikoscores, die ebenfalls die Art des operativen Eingriffs zur Einschätzung des PONV-Risikos heranziehen und es wird ein Zusammenhang zwischen der Art des operativen Eingriffs und

dem Auftreten von PONV, mit einem höheren Auftreten nach beispielsweise gynäkologischen, abdominellen und orthopädischen Eingriffen beschrieben [23-26].

Jedoch ist es aufgrund der vielen Variablen wie Patientenalter und -zusammensetzung, Geschlecht, (Nicht-)Raucherstatus, Art der Anästhesie und postoperativem Schmerzmanagement schwer, den alleinigen Effekt des operativen Eingriffs auf das PONV-Risiko zu beurteilen [27]. Die beschriebene höhere Rate an PONV könnte somit ebenfalls durch die Angehörigkeit zum Risikokollektiv (Vorhandensein patientenbezogener Risikofaktoren wie weibliches Geschlecht, postoperativer Gebrauch von Opioiden) erklärt werden. In den vereinfachten Risikoscores stellt die Art des operativen Eingriffs somit keinen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von PONV dar [18].

### *1.3 PONV-Prophylaxe*

Die Therapie von PONV basiert auf einem mehrzeitigen Konzept mit präoperativer Erfassung individueller Risikofaktoren, Evaluation der Narkoseart, Evaluation einer PONV-Prophylaxe sowie Therapie und im Falle von manifester PONV multimodaler PONV-Therapie.

Wie bereits erwähnt stellt der Einsatz volatiler Anästhetika einen wichtigen anästhesiologischen Risikofaktor für das Auftreten von PONV dar. Somit sollte bei PONV-Hochrisikopatienten die Durchführung einer Total-intravenösen Anästhesie mit Propofol als Aufrechterhaltungshypnotikum erwogen werden [21, 22].

Unabhängig von der Wahl der Narkoseart wird auch in der aktuell überarbeiteten Leitlinie von Gan und Kollegen die Applikation einer PONV-Prophylaxe bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von PONV empfohlen. Die hierzu empfohlenen Substanzklassen sind: Serotonin- (5-HT<sub>3</sub>), Histamin- (H<sub>1</sub>), Acetylcholin- (m-ACh), Neurokinin 1- (NK<sub>1</sub>) und Dopamin- (D<sub>2</sub>)-Rezeptor-Antagonisten, sowie Glucocorticoide [28].



Eine weitere, nicht medikamentöse Form der PONV-Prophylaxe und Therapie ist die Akupressur. Die Akupressur ist eine modifizierte Form der Akupunktur und stammt aus dem Gebiet der traditionellen chinesischen Medizin. Bei der Akupressur wird Druck auf speziell definierte Körperpunkte ausgeübt, um so therapeutische Effekte zu erzielen. Eine randomisiert-kontrollierte Studie zeigte eine signifikant niedrigere Inzidenz für PONV nach Akupressur des „C6“-Punktes (Druckpunkt im Bereich der medialen Unterarmseite). Hier zeigte sich sowohl für die PONV-Prophylaxe, als auch für die Therapie manifester PONV ein Vorteil gegenüber Placebo [29].

#### 1.4 PONV-Therapie

Manifestiert sich PONV trotz einer bereits verabreichten Prophylaxe, soll die zur Therapie verwendete Substanz einer anderen Substanzklasse als die zur Prophylaxe verwendete Substanz angehören [28]. Auch hier werden oben genannte Substanzklassen empfohlen. Jedoch ist bisher lediglich die Effektivität der Gruppe der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten zur Therapie von PONV ausreichend erforscht und nachgewiesen [30].

Tabelle 1: Substanzklassen und Wirkstoffe zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach [28]

<b>Substanzklasse</b>	<b>Wirkstoffe</b>
5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonisten	Ondansetron, Granisetron, Dolastron, Tropisetron, Ramosetron, Palonosetron
H <sub>1</sub> -Rezeptor-Antagonisten	Dimenhydrinat, Meclizin
m-Ach-Rezeptor-Antagonisten	Scopolamin (transdermal)
NK <sub>1</sub> -Rezeptor-Antagonisten	Aprepitant, Casopitant, Ralopitant
D <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten	Droperidol, Haloperidol, Metoclopramid
Glucocorticoide	Dexamethason, Methylprednisolon

## 1.5 Dopamin-Rezeptor-Antagonisten

Tabelle 2: Lokalisation und Wirkung der Dopamin-Rezeptoren nach [31]

<i>Lokalisation</i>	<i>Wirkung bei Stimulation</i>	<i>Wirkung bei Hemmung</i>
<i>peripher</i>		
Gastrointestinaltrakt	Erbrechen, Hemmung von Darmperistaltik	Beschleunigung der Passage durch den GI-Trakt, antiemetisch
<i>zentrales Nervensystem</i>		
limbisches System	Emotion, kognitive Funktion	antipsychotisch
area postrema (Breachzentrum)	Übelkeit und Erbrechen	antiemetisch
Adenohypophyse	Hemmung der Freisetzung von Prolaktin	Hyperprolaktinämie
Basalganglien	Motorik	parkinsonartige motorische Störungen
Ncl. Accumbens	Triebkontrolle, Aktivierung des Belohnungssystem	Anhedonie, Antriebslosigkeit

Dopamin gehört zur Gruppe der Neurotransmitter und vermittelt seine Wirkung über Dopamin-Rezeptoren. Diese sind sowohl im zentralen Nervensystem als auch peripher lokalisiert. Im zentralen Nervensystem bewirkt Dopamin eine Aktivierung des Belohnungssystems und kann Suchtverhalten auslösen. Viele Antipsychotika bewirken daher eine Symptombesserung durch Blockade der Dopamin-Rezeptoren.

Erwähnenswert ist weiterhin die Wirkung von Dopamin im extrapyramidalmotorischen System, hier spielt Dopamin bei der zielgerichteten Ausführung von Bewegungen eine essentielle Rolle. Bei Hemmung beziehungsweise Verlust der dopaminergen Neurone, wie im Falle von Morbus Parkinson, kann eine typische Symptomatik mit Tremor, Rigor und Akinesie beobachtet werden [31].

Auf der hypophysären Ebene hemmt Dopamin die Freisetzung von Prolaktin. Dies kann bei Dauertherapie mit Dopamin-Rezeptor-Antagonisten zu Hyperprolaktinämie führen [32].

Über den D<sub>2</sub>-Rezeptor im Brechzentrum bewirkt Dopamin die Auslösung von Übelkeit und Erbrechen. Zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen können somit Dopamin (D<sub>2</sub>)-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt werden [14, 32].

#### 1.5.1 Droperidol

Droperidol, ein D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist aus der Gruppe der Butyrophenone, wurde, bis zu einer „Black-Box“-Warnung der US-amerikanischen Food and Drug Administration im Jahr 2001 flächenmäßig zur Therapie von PONV verwendet. Eine „Black-Box“-Warnung ist ein, von der US-amerikanischen Food and Drug Administration ausgesprochener Hinweis auf potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen und wird auf dem Beipackzettel der jeweiligen Medikamente vermerkt. Für die Verwendung von Droperidol warnte die Food and Drug Administration vor durch QT-Zeit-Verlängerungen ausgelösten Torsade-de-Pointes-Tachykardien. Die Warnung begründete sich unter anderem auf 127 gemeldete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über einen Zeitraum von fünf Jahren, bei schätzungsweise mehreren Millionen Anwendungen. Unter den 127 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fanden sich 17 Fälle von QT-Zeit-Verlängerung oder Torsade-de-Pointes-Tachykardien.

Kritiker der „Black-Box“-Warnung wiesen auf die geringe Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hin, die bei der Gabe von Droperidol in Dosierungen unter 2,5 mg auftrat [33]. Dies ist insofern von Interesse, da in den Leitlinien zur PONV-Prophylaxe und -Therapie für die Verwendung von Droperidol eine Dosierung von 0,625-1,25 mg empfohlen wird [28].

Nach Ausspruch der Warnung reduzierte sich der Gebrauch von Droperidol zur PONV-Therapie und Prophylaxe jedoch deutlich und sank von 47 % auf 5 % [34].

#### 1.5.2 Amisulprid

Amisulprid gehört als selektiver D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist zur Gruppe der atypischen Neuroleptika und ist in Deutschland zur Therapie der Schizophrenie zugelassen [35, 36].

### 1.5.2.1 Amisulprid zur Behandlung der Schizophrenie

Die zur Behandlung der Schizophrenie verwendete Tagesdosis von Amisulprid beträgt bis zu 800 mg, in oraler Darreichungsform [37].

Aus dem Wirkmechanismus (Blockade der D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren) ergeben sich die möglichen Nebenwirkungen. Gefürchtet sind aufgrund der essentiellen Rolle von Dopamin bei der Ausübung von Bewegungen, extrapyramidal-motorische Störungen. Hierzu zählen parkinsonartige Symptome wie Tremor, Rigor und Brady- bzw. Akinesie, sowie Akathisie [38].

Im Vergleich zu konventionellen Neuroleptika lösen atypische Neuroleptika wie Amisulprid seltener Nebenwirkungen dieser Art aus (31 % gegenüber 15 %,  $p < 0,01$ ) [36, 39, 40]. So wurde bei der Verwendung von Amisulprid in einer Dosierung von 50 – 300 mg täglich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen gegenüber einer Placebokontrolle beobachtet [40].

Weitere erwähnenswerte Nebenwirkungen in der Dauertherapie mit Amisulprid sind eine Gewichtszunahme um  $2,2 \pm 3,5$  kg in den ersten sechs Wochen der Therapie und endokrinologische Störungen wie Gynäkomastie oder Amenorrhoe [41, 42].

### 1.5.2.2 Amisulprid zur Prophylaxe und Therapie von PONV

Das Potential von Amisulprid zur PONV-Therapie wurde bereits in klinischen Studien gezeigt. Für die intravenöse Verabreichung von Amisulprid in den Dosierungen 5 mg und 10 mg zur PONV-Prophylaxe konnte eine gute Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit erhöhtem PONV-Risiko nachgewiesen werden. Hier zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Complete Response gegenüber der Placebo-Gruppe (57,1 % gegenüber 46,6 %,  $p < 0,001$ ) und signifikant niedrigere Rate an Erbrechen, Übelkeit und Gebrauch einer Rescue-Medikation (13,8 % vs. 20,0%,  $p = 0,003$ , 50,0 % vs. 58,3 %,  $p = 0,002$ , 40,9 % vs. 49,4 %,  $p = 0,002$ ) [43]. Weiterhin konnte die Wirksamkeit zur PONV-Therapie bei Patienten ohne vorherige Applikation einer Prophylaxe nachgewiesen werden [44].

An 30 gesunden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren wurde vor und nach einmaliger, intravenöser Gabe von 5 mg bzw. 10 mg Amisulprid, die herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit untersucht. Hier konnte die für Droperidol beschriebene signifikante QT-Zeit-Verlängerung, nicht beobachtet werden [45].

### *1.6 Zielsetzung*

PONV stellt weiterhin ein bedeutendes Problem in der perioperativen Phase dar. Es führt zu Reduktion des Patientenwohlbefindens sowie zu wirtschaftlichen Mehrkosten und kann teilweise zu potentiell tödlichen Komplikationen führen. Eine effiziente PONV-Therapie ist daher unabdingbar. Bisher ist jedoch lediglich die Gruppe der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten zur Therapie von PONV ausreichend erforscht [30]. Gerade bei Versagen der Erstlinientherapie sind, da die Wiederholung einer Gabe eines 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten keinen positiven Effekt auf die Wirkung hat, weitere Substanzklassen mit gutem Risiko-Nutzen-Profil zur PONV-Therapie wünschenswert [46].

Hier könnte das atypische Neuroleptikum Amisulprid eine weitere Therapieoption darstellen. Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien konnten bereits die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös verabreichtem Amisulprid zur PONV-Prophylaxe, sowie zur Therapie bei Patienten, ohne vorherige Prophylaxe nachweisen [43, 44, 47]. Sowohl unter medizinischen als auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten ist eine generelle PONV-Prophylaxe für alle Patienten als nicht sinnvoll zu erachten [48]. Eine Kombinationstherapie mit Prophylaxe für Risikopatienten und Therapie manifester PONV mittels einer weiteren Substanzklasse ist jedoch durchaus sinnvoll und empfohlen [28].

Ziel der im Folgenden beschriebenen Studie war es somit, die Sicherheit und Effektivität von intravenös verabreichtem Amisulprid in den Dosierungen 5 mg und 10 mg zur Therapie manifester PONV nach vorheriger Gabe einer PONV-Prophylaxe zu untersuchen und mit einem Placebo zu vergleichen. Die vorherige Gabe einer, nicht der Gruppe der Dopamin-Antagonisten angehörenden PONV-Prophylaxe, war Voraussetzung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden speziell die Aspekte Sicherheit und Verträglichkeit einer einmaligen intravenösen Gabe von Amisulprid in dieser klinischen Situation beleuchtet.

## **2 Material und Methoden**

### *2.1 Studiendesign*

Die durchgeführte Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit drei parallelen Studienarmen.

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einem der drei Studienarme zugeteilt:

- 5 mg-Gruppe: intravenöse Gabe von 5 mg Amisulprid
- 10 mg-Gruppe: intravenöse Gabe von 10 mg Amisulprid
- Placebo-Gruppe: intravenöse Gabe eines Placebos

Die Studie fand an 21 Zentren, verteilt auf vier Länder (Deutschland, Frankreich, USA und Kanada) statt. Die Datenerfassung erfolgte in anonymisierter Form über einen elektronischen Case Report Form (eCRF), dieser entspricht einem elektronischen Prüfbogen. Es wurden die basalen Patientendaten (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit), Begleiterkrankungen, Dauermedikation und Risikofaktoren für PONV erfasst.

### *2.2 Zeitlicher Ablauf*

Zeitlich wurde die Studie in drei Abschnitte eingeteilt:

1. Screening und Rekrutierung geeigneter Patienten. Dies fand von Tag -28 (vier Wochen vor der geplanten Operation) bis zum Tag 0 (Operationstag), meist im Rahmen der Prämedikationsvisite statt.
2. Primäre Studienperiode: Diese begann mit dem erstmaligen Auftreten von PONV oder dem Verlangen nach antiemetischer Medikation. Das Ende der primären Studienperiode war 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation oder, falls dies vor Ablauf der 24 Stunden stattfand, mit Gabe eines weiteren Antiemetikums bei ausbleibender Besserung (Rescue-Medikation) erreicht.
3. Sicherheits-Follow-Up: Das Sicherheits-Follow-Up fand um den siebten postoperativen Tag statt und diente der Gewinnung von weiteren Informationen bezüglich unerwünschter Ereignisse und mitverabreichter Medikation.

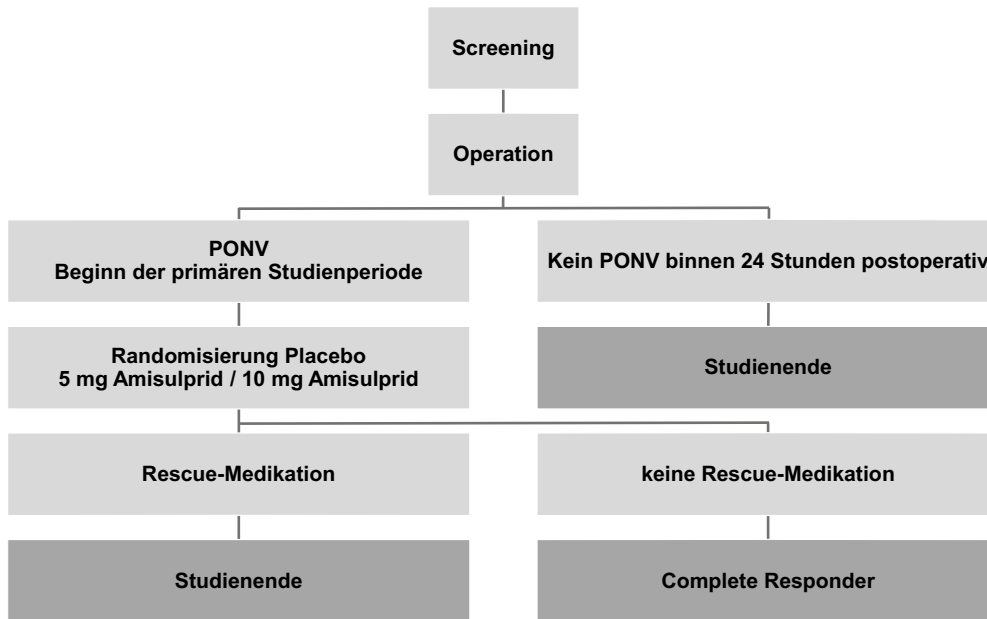


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs

Beginn der primären Studienperiode war die Gabe der Studienmedikation. Das Ende der primären Studienperiode war 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation oder mit Gabe eines Antiemetikums als Rescue-Medikation erreicht. Als Complete Responder wurden diejenigen Patienten bezeichnet, bei denen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation kein Erbrechen oder Würgen auftrat und denen kein Rescue-Antiemetikum verabreicht werden musste.

### 2.3 Auswahl der Studienteilnehmer

In die Studie eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit elektivem ambulantem oder stationärem operativem Eingriff und mäßig bis hohem Risiko, an PONV zu leiden. Die Faktoren, die zur Evaluation des PONV-Risikos herangezogen wurden, werden im folgenden Abschnitt erläutert. Das Screening erfolgte im Rahmen der Prämedikationsvisite durch ärztliche Mitglieder des Studienteams.

Voraussetzung war die Durchführung des Eingriffs unter balancierter Allgemeinanästhesie mit volatilen Anästhetika und einer geplanten Narkosedauer von mindestens einer Stunde. Ein weiteres Kriterium war die

intraoperative Applikation einer medikamentösen PONV-Prophylaxe mit einem Antiemetikum, welches nicht der Gruppe der Dopamin-Antagonisten angehört.

Faktoren, die zur Evaluation des Risikos eine manifeste PONV zu entwickeln hinzugezogen wurden, waren:

- vergangene Episode von PONV oder Reiseübelkeit in der Anamnese
- Nichtraucherstatus
- Angehörigkeit zum weiblichen Geschlecht
- hohe Wahrscheinlichkeit des Gebrauchs von Opioiden zur postoperativen Schmerzbehandlung

Das Zutreffen von zwei Punkten wurde als mäßiges Risiko, das Zutreffen von drei oder mehr Punkten als hohes Risiko eine manifeste PONV-Episode zu entwickeln festgelegt.

### 2.3.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten zum Studieneinschluss zutreffen:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- freiwillig erteilte, schriftliche Einverständniserklärung
- elektive Operation unter balancierter Allgemeinanästhesie mit inhalativer Komponente und einer geschätzten Narkosedauer von mindestens einer Stunde
- mäßig bis hohes Risiko für PONV
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ausschluss einer Schwangerschaft
- Voraussetzung zur Randomisierung:
  - Auftreten einer erstmaligen Episode von PONV bis zu 24 Stunden nach Wundverschluss, zur Behandlung derer keine andere antiemetische Medikation verabreicht wurde
  - Bis 24 Stunden vor erstmaligem Auftreten von PONV durfte keine Einnahme von Dopamin-Antagonisten erfolgen



### 2.3.2 Ausschlusskriterien

Bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen:

- Der geplante Eingriff war ein Transplantationseingriff oder postoperatives Erbrechen könnte aus anderen Gründen stark gesundheitsgefährdend für den Patienten sein
- Operation ohne Allgemeinanästhesie
- Einnahme von Amisulprid aus anderer Indikation bis zu zwei Wochen vor Screening
- Bestehende Allergie gegen Amisulprid oder einen der Bestandteile
- Aktuell oder anamnestisch signifikante Erkrankung des Gleichgewichtssystems
- Prolaktin-abhängiger Tumor oder Phäochromozytom
- Bestätigte oder vermutete Alkoholabhängigkeit in den letzten sechs Monaten
- Hinweise auf eine klinisch signifikante Hypokaliämie (Kalium im Serum < 3,0 mmol/l)
- Einnahme von Medikamenten die das Risiko des Auftretens von Torsade de Pointes-Tachyrythmien erhöhen (Klasse IA Antirrythmika: Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Klasse III Antiarrhythmika: Amiodaron, Sotalol, sowie Bepridil, Cisaprid, Thioridazin, Methadon, Erythromycin i.v., Vinacimin i.v., Halofantrin, Pentamidin und Sparfloxacin)
- Bekannte klinisch bedeutende Herzrhythmusstörungen oder kongenitales Long-QT-Syndrom
- Schwangere oder stillende Personen
- Behandlung mit Levodopa
- Erkrankung an Morbus Parkinson
- Verabreichung einer emetogenen Chemotherapie bis zu vier Wochen vor Studienteilnahme
- Epilepsie
- Andere Erkrankungen durch welche der Patient, nach Ansicht des Prüfarztes, zur Studienteilnahme ungeeignet ist

- Vorherige Teilnahme an dieser oder einer anderen klinischen Studie während der letzten vier Wochen
- Patienten unter gesetzlicher Betreuung

Ferner konnten die Studienteilnehmer ihre Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit, ohne Angaben von Gründen, widerrufen.

## 2.4 Studienablauf

Beginn der primären Studienperiode war das erstmalige Auftreten von PONV, definiert wurde dies als die erstmalige Episode von Erbrechen, Würgen oder dem Verlangen nach antiemetischer Medikation in den ersten 24 Stunden nach Wundverschluss.

### 2.4.1 Randomisierung

Die Studienteilnehmer wurden zu gleichen Teilen auf die drei Studienarme aufgeteilt. Die Randomisierung erfolgte doppelblind mithilfe von Randomisierungs-codes. So wussten weder Patient noch Studienmitarbeiter, welcher Gruppe der jeweilige Patient zugewiesen wurde. Für den Notfall standen die Randomisierungs-codes einem Bevollmächtigten zur Verfügung.

Die Applikation erfolgte als (kontinuierliche) intravenöse Gabe über einen Zeitraum von zwei Minuten über einen peripher- oder zentralvenösen Katheter. Es erfolgte eine Dokumentation der Übelkeitsintensität zu festgelegten Zeitpunkten (zu Beginn der primären Studienperiode, zu den Zeitpunkten null, fünf, 15, 30 Minuten, sowie zwei und 24 Stunden nach Studienmedikationsgabe). Alle außerhalb dieser Zeitpunkte auftretenden Episoden von Übelkeit oder Erbrechen wurden ebenfalls dokumentiert).

### 2.4.2 Rescue-Medikation

Bis zur Beendigung der primären Studienperiode sollte keine andere antiemetische Medikation verabreicht werden. Bei anhaltender Übelkeit oder Erbrechen war die Gabe eines Antiemetikums als sogenannte Rescue-Medikation möglich. Die Gabe der Rescue-Medikation sollte, soweit vertretbar, frühestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation erfolgen. Mit Gabe dieser endete die primäre Studienperiode für diesen Patienten. Als Rescue-Medikation wurde bevorzugt Ondansetron verwendet, sofern dies nicht ebenfalls zur PONV-Prophylaxe verwendet wurde.

#### 2.4.3 Ende der primären Studienperiode

Die primäre Studienperiode endete 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine Laborkontrolle folgender Parameter: Blutbild (Hämoglobin, Thrombozytenanzahl, Leukozytenanzahl) und klinische Chemie (Natrium, Kalium, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Alkalische Phosphatase (AP), Kreatinin, Harnstoff).

Dies erfolgte bei allen Patienten, auch bei jenen, die eine Rescue-Medikation erhalten hatten.

Wenn es der Gesundheitszustand des Patienten zuließ, konnte eine Entlassung ab zwei Stunden nach Gabe der Studienmedikation erfolgen. In diesem Fall erfolgte die Blutentnahme zum Zeitpunkt der Entlassung. Dem Patienten wurde dann ein Tagebuch mit Fragen über eingenommene Medikamente, zum Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder unerwünschter Arzneimittelwirkungen während der 24 Stunden nach Studienmedikationsgabe mitgegeben. Am Ende der primären Studienperiode wurden diese Informationen telefonisch abgefragt.

Für Patienten, die in den ersten 24 Stunden postoperativ kein PONV entwickelten, war die Studie/ Nachbeobachtung nach Ablauf der ersten 24 postoperativen Stunden beendet.

#### 2.4.4 Sicherheits Follow-Up

Das Sicherheits Follow-Up erfolgte zwischen dem siebten und zehnten postoperativen Tag. Dabei wurden die mitverabreichte Medikation sowie eventuell auftretende unerwünschte Ereignisse dokumentiert und durch einen Prüfarzt auf ihren Schweregrad und einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation überprüft.

## 2.5 Sicherheitsvariablen

Sicherheit und Verträglichkeit wurden über die Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und Laborauffälligkeiten erfasst.

Folgende Laborparameter wurden vor Studienmedikationsgabe sowie nach Ablauf der 24-stündigen primären Studienperiode oder, falls dies vorher geschah, zum Entlasszeitpunkt erfasst:

- Blutbild (Hämoglobin, Thrombozytenanzahl, Leukozytenanzahl)
- Werte der klinischen Chemie (Natrium, Kalium, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Alkalische Phosphatase (AP), Kreatinin, Harnstoff)

### 2.5.1 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse stellten jegliches Auftreten von schädlichen und unbeabsichtigten medizinischen Ereignissen dar. Ein Zusammenhang zwischen dem verabreichten Medikament und dem medizinischen Ereignis musste nicht bestehen.

### 2.5.2 Schwerwiegende/ nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegend wurden unerwünschte Ereignisse definiert, die eine signifikante Gefahr für das Wohl des Patienten darstellten und bei denen mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:

- letaler Ausgang
- Lebensbedrohlich
- Verlängerung des stationären Aufenthalts oder erneute stationäre Aufnahme
- bleibende oder signifikante Behinderung
- Erfordernis einer medizinischen Intervention, um oben genanntes zu verhindern

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mussten dem Studienleiter innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden.

Als nicht schwerwiegend wurden unerwünschte Ereignisse bezeichnet, auf die keines der oben genannten Kriterien zutraf.

### 2.5.3 Zusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und Studienmedikation

Der Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation wurde in folgende Kategorien eingeteilt:

- **Wahrscheinlich:**

Ein unerwünschtes Ereignis wurde als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet, wenn es (die ersten drei Punkte mussten erfüllt sein):

- In nachvollziehbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikationsgabe stand,
- nicht durch bekannte Eigenschaften oder Umstände des Patienten erklärt werden konnte (klinischer Zustand, Umwelt, andere verabreichte Therapien),
- sich bei Beendigung der Therapie oder Reduktion der Dosis verbesserte,
- einem bekannten Reaktionsmuster der mutmaßlich ursächlichen Medikation folgte,
- bei erneuter Gabe wiederauftrat

- **Möglich:**

Ein unerwünschtes Ereignis, dessen Zusammenhang mit der Studienmedikation zwar unwahrscheinlich erschien, das aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Ein unerwünschtes Ereignis wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet, wenn es (die ersten zwei Punkte mussten erfüllt sein):

- In nachvollziehbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikationsgabe stand,

- durch bekannte Eigenschaften oder Umstände des Patienten erklärt werden konnte (klinischer Zustand, Umwelt, andere verabreichte Therapien),
- einem bekannten Reaktionsmuster der mutmaßlich ursächlichen Medikation folgte

- Entfernt:

Ein unerwünschtes Ereignis wurde als entfernt mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet, wenn es:

- In keinem nachvollziehbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikationsgabe auftrat,
- leicht durch bekannte Eigenschaften oder Umstände des Patienten erklärt werden konnte (klinischer Zustand, Umwelt, andere verabreichte Therapien),
- keinem bekannten Reaktionsmuster auf die vermutete Medikation folgte,
- bei erneuter Gabe nicht wiederauftrat

- Nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend:

Ein unerwünschtes Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft, wenn es klar und unbestreitbar durch fremde Faktoren (z.B. Krankheiten, Umweltfaktoren) verursacht wurde. Die Kriterien der Kategorien „wahrscheinlich“, „möglich“ und „entfernt“ in Zusammenhang mit dem verabreichten Medikament durften nicht zutreffen.

Alle unerwünschten Ereignisse, die den Kategorien „wahrscheinlich“, „möglich“ oder „entfernt“ mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend angehörten, wurden bis zum Sistieren oder zur Stabilisierung verfolgt. Bei unerwünschten Ereignissen, die nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, erfolgte eine Beobachtung bis zum Sicherheits-Follow-Up.

#### 2.5.4 Schweregrade unerwünschter Ereignisse:

Unerwünschte Ereignisse wurden in folgende Schweregrade unterteilt:

- Leicht: Vorhandensein von Symptomen, jedoch ohne Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Mäßig: Vorhandensein von Symptomen, mit Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Schwer: Symptome, durch die die Patientin/ der Patient nicht in der Lage ist zu Arbeiten oder den Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen
- Lebensbedrohlich: stellt eine unmittelbare Bedrohung für das Leben der Patientin/des Patienten dar



## 2.6 *Effektivitätsvariablen*

Die Effektivitätsvariable beschrieb Erfolg oder Versagen der initialen PONV-Therapie. Erfolg war als Ausbleiben von Erbrechen oder Würgen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation, ohne die Gabe eines anderen Rescue-Antiemetikums, definiert.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation wurde jedes Auftreten von Erbrechen, Würgen oder Übelkeit, ebenso wie die Gabe eines Rescue-Antiemetikums dokumentiert. Die Schwere der Übelkeit wurde zu festgelegten Zeitpunkten (null, fünf, 15, 30 Minuten, sowie zwei und 24 Stunden nach Studienmedikationsgabe) abgefragt und dokumentiert. Dies geschah mithilfe einer 11-stufigen verbalen Rating Skala (=VRS) von 0 (keine Übelkeit) bis 10 (maximal vorstellbare Übelkeit).

## 2.7 *Statistische Methoden*

Zur Sicherheitsevaluation wurde keine statistische Auswertung durchgeführt. Die Sicherheit der Studienmedikation wurde durch die Erfassung von Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, sowie durch die Erfassung von Laboranomalien in absoluten Fall- und Prozentzahlen beurteilt.

Zur Effektivitätsanalyse wurde die Inzidenz der Effektivitätsvariable der Amisulprid 5 mg- und Amisulprid 10 mg-Gruppe mit der Inzidenz der Effektivitätsvariable der Placebo-Gruppe verglichen. Hierzu wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Mithilfe des Hommel's Tests wurde der p-Wert für Multiplizitätsanalysen korrigiert. Als Signifikanzniveau (p-Wert) wurde der Wert 0,05 festgelegt.

## 2.8 *Ethikvotum*

Die Ethikanträge der einzelnen Studienzentren wurden an die zuständigen Ethikkommissionen gestellt, seitens der Ethikkommissionen wurden keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie geäußert (Kennzeichen: AFmu-681/2015 Ethik Heidelberg, Eudra CT-Nr.: 2015-003992-30).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

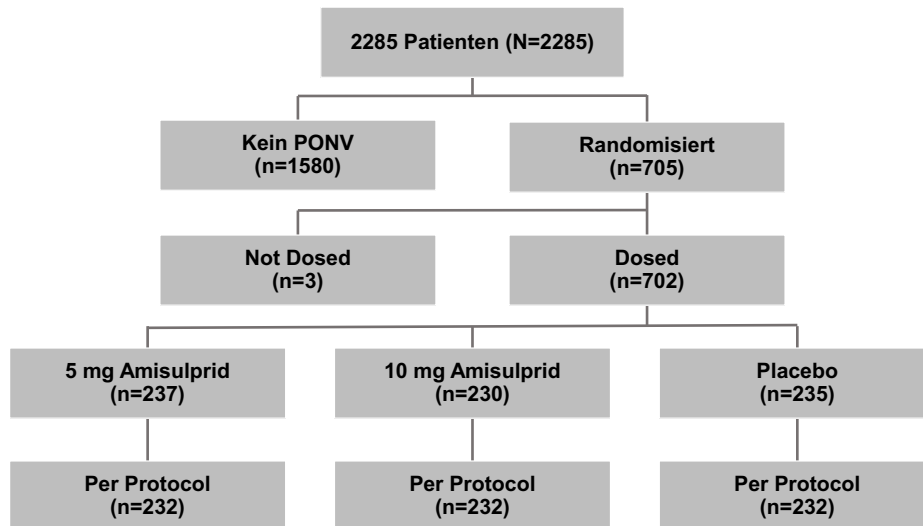


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Studienpopulation und Randomisierung

Zusammengefasst wurden über einen Zeitraum von zehn Monaten 2285 Patienten in die Studie eingeschlossen. 705 Patienten entwickelten PONV und wurden randomisiert. Die restlichen 1580 Patienten zeigten keine Anzeichen von PONV und schieden aus der Studie aus.

Drei der randomisierten Patienten widerriefen Ihre Einwilligung nach Randomisierung und erhielten somit keine Studienmedikation.

Die Studienmedikation wurde insgesamt 702 Patienten verabreicht, hiervon wurden 237 Patienten der 5 mg-Gruppe, 230 Patienten der 10 mg-Gruppe und 235 Patienten der Placebo-Gruppe zugeteilt.

### 3.1.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

Tabelle 3: Geschlechter- und Altersverteilung (mITT-Population)

<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>
Mittleres Alter in Jahren	46	47
Weiblich (%)	213 (90)	208 (90)
Männlich (%)	24 (10)	22 (10)

Die demographischen Eigenschaften zeigten sich in allen drei Studienarmen ähnlich, ohne bedeutende Abweichungen zwischen den einzelnen Analysegruppen.

Tabelle 4: Art des Eingriffs (mITT-Population)

<b>Art des Eingriffs</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>
offen chirurgisch - n (%)	108 (46)	98 (43)
laparoskopisch - n (%)	129 (54)	132 (57)

Tabelle 5: Anzahl der PONV-Risikofaktoren (mITT-Population)

<b>Anzahl an PONV-Risikofaktoren</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>
1 Risikofaktor – n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)
2 Risikofaktoren – n (%)	17 (7)	10 (4)
3 Risikofaktoren – n (%)	90 (38)	108 (47)
4 Risikofaktoren – n (%)	129 (54)	111 (48)

### 3.1.2 Analysegruppen

Nach Datenerfassung ließen sich drei Analysegruppen bilden: Safety-Population, modified intended to treat (mITT)-Population und Per-Protocol-Population. Die Safety-Population und mITT-Population bestanden beide aus demselben Patientenkollektiv: allen randomisierten Patienten (N=705), die die Studienmedikation erhielten (n=702).

Die Per Protocol (PP)-Population setzte sich zusammen aus allen randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und ohne bedeutende Protokollabweichungen behandelt wurden (n=671).

*Tabelle 6: Zusammensetzung der Analysegruppen*

<b>Population</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=232)</b>
mITT - n (%)	237 (100)	230 (99)
Safety - n (%)	237 (100)	230 (99)
Per Protocol - n (%)	232 (98)	219 (94)

### 3.2 Sicherheitsevaluation

Die Sicherheitsevaluation erfolgte durch Erfassung und Analyse der Art und Häufigkeit der beobachteten unerwünschten Ereignisse und Laborauffälligkeiten.

Die Sicherheitsevaluation wurde anhand der Safety-Population durchgeführt. Die Safety-Population schloss alle 702 Patienten ein, denen die Studienmedikation verabreicht wurde. Ein frühzeitiges Ausscheiden aus der Studie durch Protokollabweichungen war hierfür irrelevant.

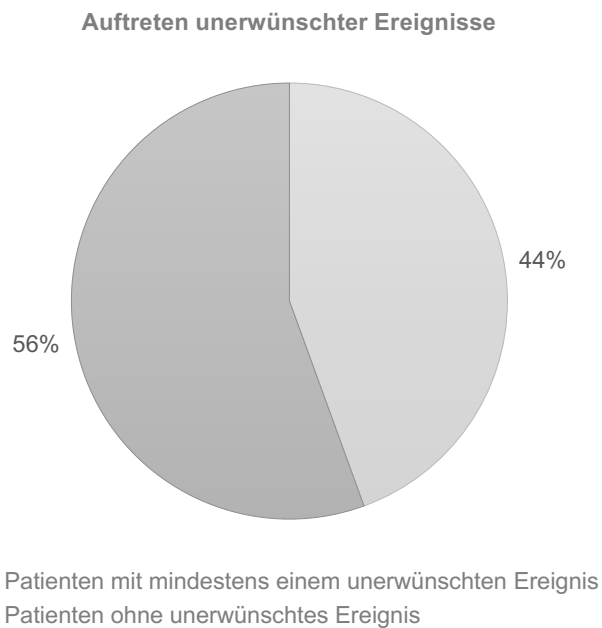
Fünf Patienten wurde nicht die komplette Dosis der Studienmedikation verabreicht. Gründe hierfür waren Brennen beziehungsweise Schmerzen der Injektionsstelle bei drei Patienten (je einem pro Studienarm) und vergessene Gabe beziehungsweise administrative Fehler bei zwei Patienten (je einem pro Therapiegruppe).

*Tabelle 7: Randomisierung der Patienten (Safety-Population)*

<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>
Randomisiert und dosiert - n (%)	237 (100)	230 (100)
Studie beendet - n (%)	231 (98)	226 (98)

Gründe für das Nichtbeenden der Studie waren Nichterreichbarkeit zum Sicherheits-Follow-Up bei 14 Patienten (5 mg-Gruppe: 5 Patienten, 10 mg-Gruppe: 4 Patienten und Placebo-Gruppe: 5 Patienten), sowie administrative Fehler bei einem Patienten.

### 3.3 Unerwünschte Ereignisse



*Abbildung 3: Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Safety-Population)*

Insgesamt wurden bei 312 Patienten (44% der Patienten der Safety-Population) 663 unerwünschte Ereignisse beobachtet. Übelkeit oder Erbrechen wurden erst nach Ablauf der 24-stündigen primären Studienperiode als unerwünschte Ereignisse gezählt, da diese die Effektivitätsparameter der Studie darstellten.

### 3.3.1 Anzahl und Zusammensetzung unerwünschter Ereignisse

Anteil schwerwiegender/ nicht schwerwiegender unerwünschte Ereignisse

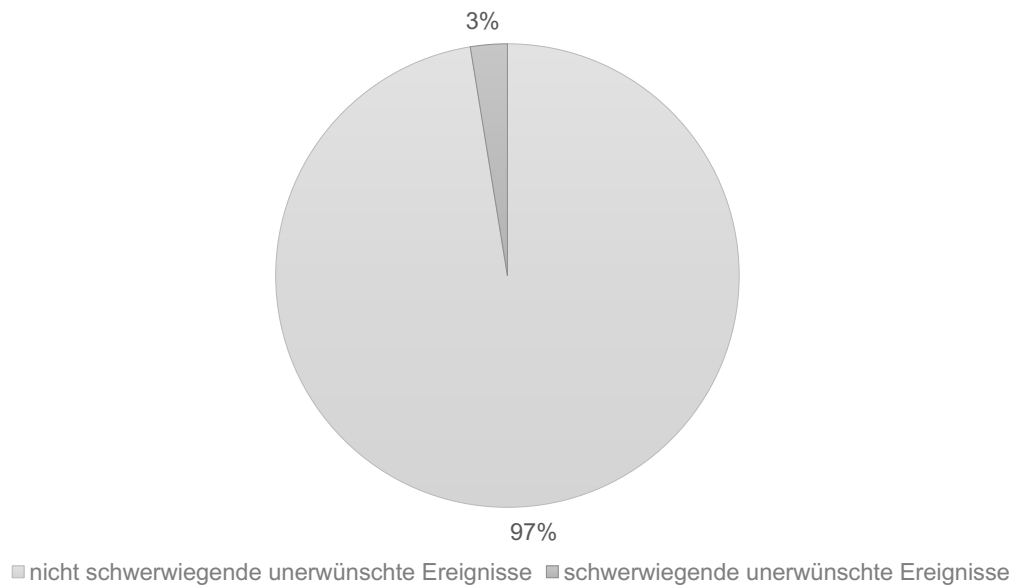


Abbildung 4: Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse an allen beobachteten unerwünschten Ereignissen (Safety-Population)

Von den 663 beobachteten unerwünschten Ereignissen wurden 17 der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zugeordnet. Diese traten bei insgesamt 14 (2 %) Patienten der Studienpopulation auf. Ein bedeutender Unterschied zwischen den Studienarmen bestand nicht. Kein unerwünschtes Ereignis führte zum Tod.

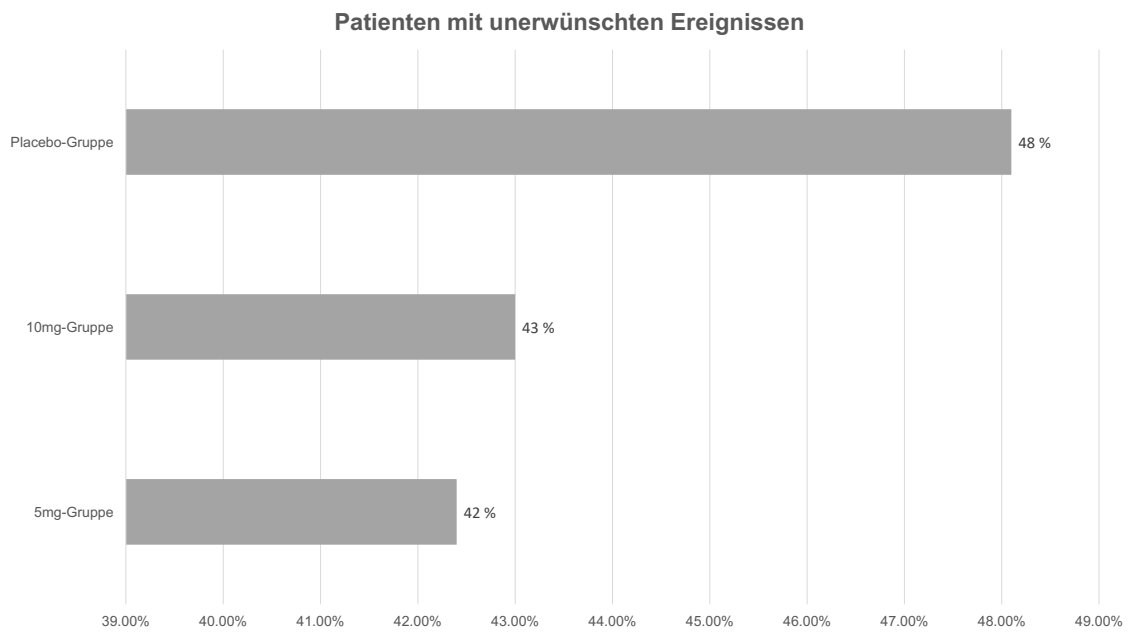


Abbildung 5: Vergleich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in den drei Studienarmen (Safety-Population)

Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen war in der Placebo-Gruppe mit 48 % höher als in der 5 mg-Gruppe (42 %) und 10 mg-Gruppe (43%).



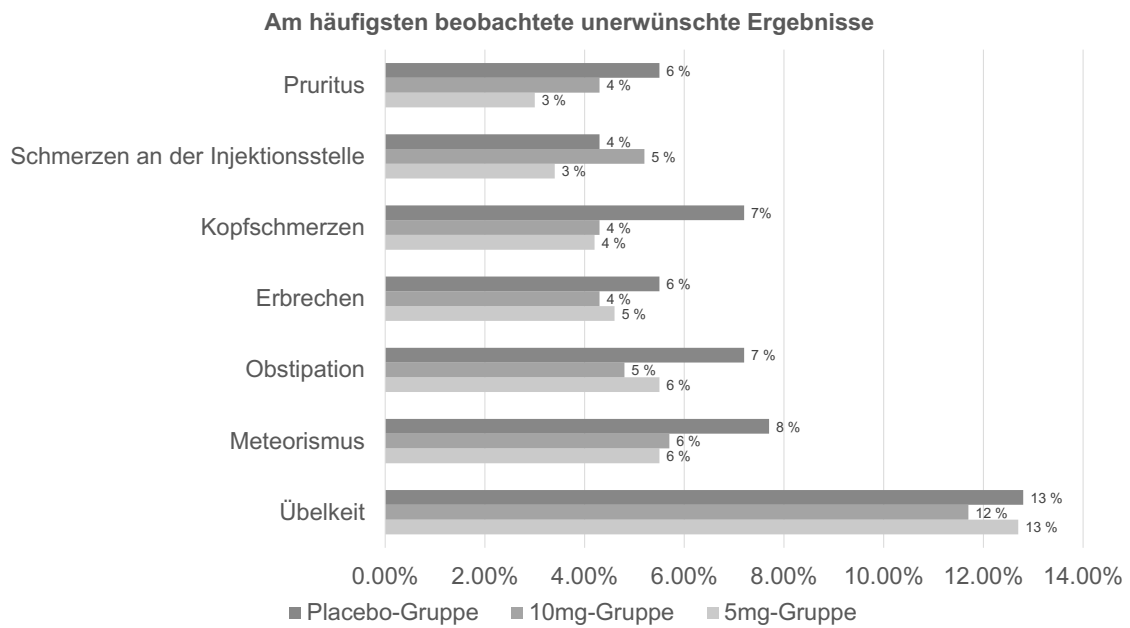


Abbildung 6: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens fünf Prozent der Studienteilnehmer auftraten (Safety-Population)

Aufgelistet werden die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens fünf Prozent der Patienten auftraten. Zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignissen zählten Übelkeit, Meteorismus und Obstipation. Übelkeit und Erbrechen wurden erst bei Auftreten nach Ablauf der 24-stündigen primären Studienperiode als unerwünschte Ereignisse gewertet.

### 3.3.2 Intensität unerwünschter Ereignisse

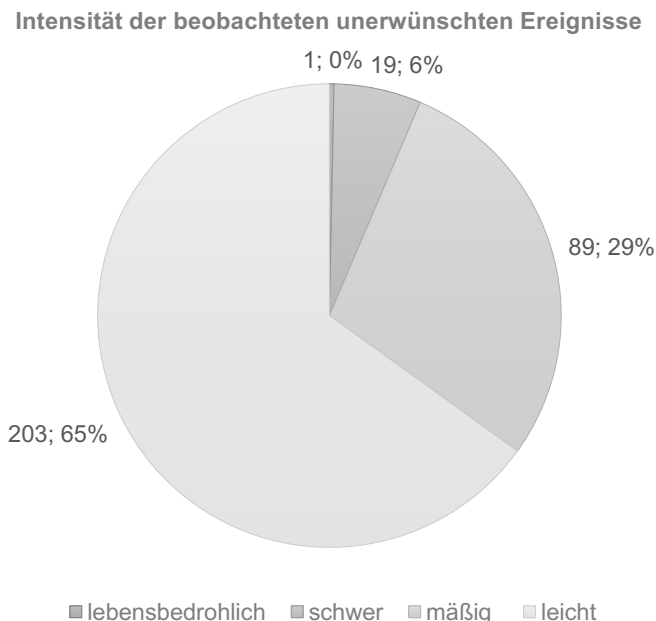


Abbildung 7: Anteil der unerwünschten Ereignisse der verschiedenen Intensitäten an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Safety-Population)

65 % der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, litten unter unerwünschten Ereignissen, die als „leicht“ eingestuft wurden. Für die Kategorie „mäßig“ waren dies 28,7 % der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, für die Kategorie „schwer“ 6 %. Es wurde ein lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten der 10 mg-Gruppe beobachtet. Dies entspricht 0,3 % der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Es handelte sich hierbei um einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses wurde nicht auf die Studienmedikation zurückgeführt.

An der gesamten Safety-Population gemessen kam es bei den meisten Patienten zu Ereignissen die als „leicht“ (28 % der Patienten der 5 mg-Gruppe, 31 % der Patienten der 10 mg-Gruppe, 28 % der Patienten der Placebo-Gruppe) oder „mäßig“ (12 % der Patienten der 5 mg-Gruppe, 10 % der Patienten der 10 mg-Gruppe, 16 % der Patienten der Placebo-Gruppe) eingestuft wurden. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei insgesamt 3 % der Patienten der Safety-

Population beobachtet. Hierbei gab es keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Therapie-Gruppen (jeweils 2 % in der 5 mg-Gruppe, 2 % und in der 10 mg-Gruppe, 4 % in der Placebo-Gruppe).

Die am häufigsten beobachteten schweren unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit und Erbrechen nach der 24-stündigen primären Studienperiode. Übelkeit trat bei zwei Patienten, Erbrechen bei drei Patienten auf. Die restlichen schweren unerwünschten Ereignisse betrafen jeweils nur einzelne Personen. Diese waren: Oberbauchschmerzen, Colitis, Gastroenteritis, intraabdominelles Hämatom, postoperative Blutung, Anastomoseninsuffizienz, Hypästhesie, Migräne, Hypertonie, Lungenembolie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen, Rückenschmerzen, Postlumbalpunktionssyndrom, Zahnfraktur, Anämie und Leukozytose.

Wie bereits oben beschrieben wurde ein lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis beobachtet. Das Ereignis war ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt und trat bei einem Patienten aus der 10 mg-Gruppe auf. Es stand nicht mit der Studienmedikation in Verbindung.

*Tabelle 8: Übelkeit und Erbrechen als unerwünschte Ereignisse der Intensität "schwer"*

<b>Schweres unerwünschtes Ereignis</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>
Übelkeit - n (%)	-	1 (0,4)
Erbrechen - n (%)	1 (0,4)	-

### 3.3.3 Zusammenhang zwischen Studienmedikation und unerwünschtem Ereignis

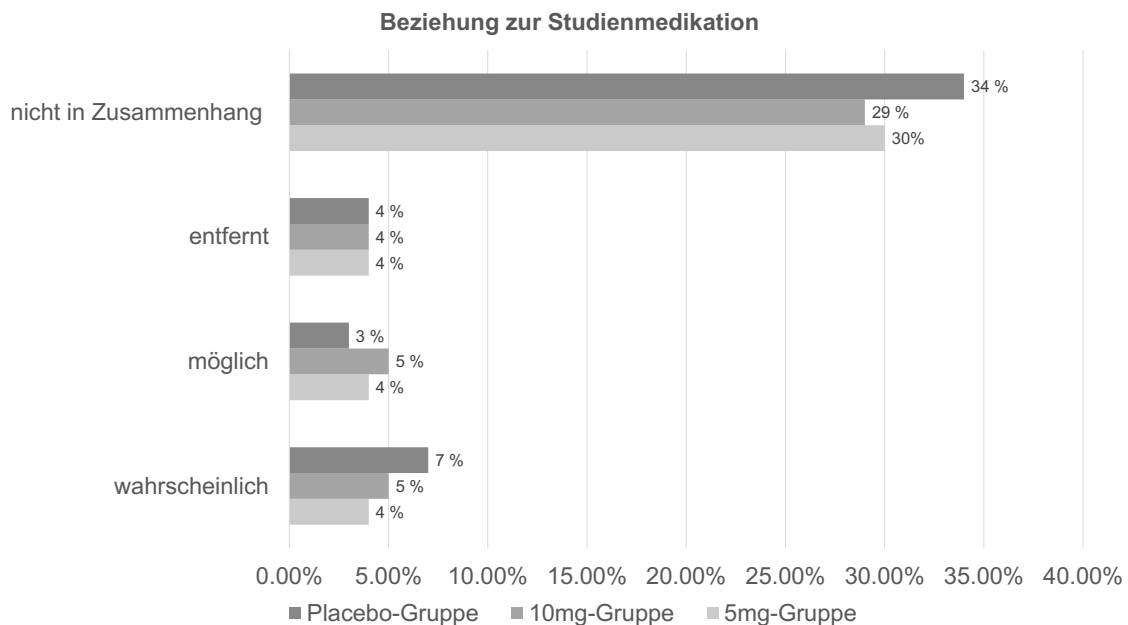


Abbildung 8: Darstellung des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Beziehungsgrad zur Studienmedikation (Safety-Population)

Bei Insgesamt 31 % der Patienten (30 % der Patienten in der 5 mg-Gruppe, 29 % in der 10 mg-Gruppe, 34 % in der Placebo-Gruppe) traten unerwünschte Ereignisse auf, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Dies stellte den größten Teil der unerwünschten Ereignisse dar. Bei insgesamt 4 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse beobachtet, die der Kategorie „entfernt“ mit der Studienmedikation in Verbindung stehend zugeordnet wurden. Bei insgesamt 4 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse beobachtet, die möglicherweise durch die Studienmedikation bedingt waren (5 mg-Gruppe: 4 %, 10 mg-Gruppe: 5 %, Placebo-Gruppe: 3 %).

Bei 6 % der Patienten (5 mg-Gruppe: 4 %, 10 mg-Gruppe: 5 %, Placebo-Gruppe: 7 %) wurden unerwünschte Ereignisse beobachtet, die wahrscheinlich durch die Studienmedikation ausgelöst wurden. Das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis dieser Kategorie war Schmerz an der Injektionsstelle und trat bei 4 % der gesamten Patienten auf.

Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse, wahrscheinlich durch Studienmedikation bedingt (Safety-Population)

<i>Behandlungsgruppe</i>	<i>5 mg Amisulprid (N=237)</i>	<i>10 mg Amisulprid (N=230)</i>	<i>Placebo (N=235)</i>	<i>Total (N=702) n - (%)</i>
Übelkeit	1	1	2	4 (0,6)
Obstipation	-	1	1	2 (0,3)
Erbrechen	1	1	-	2 (0,3)
Diarrhoe		1	-	1 (0,1)
Schwellung der Lippe	-	1	-	1 (0,1)
Speichel Hypersekretion	1	-	-	1 (0,1)
Kopfschmerzen	3	2	2	7 (1,0)
Schwindel	1	-	-	1 (0,1)
Tremor	-	-	1	1 (0,1)
Schmerzen an der Injektionsstelle	2	2	-	4 (0,6)
Pruritus	1	1	2	4 (0,6)
erythematöser Ausschlag	-	1	-	1 (0,1)
Leukozytose	-	-	1	1 (0,1)
Schlafstörung	-	-	1	1 (0,1)
Harnverhalt	-	1	-	1 (0,1)

### 3.3.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Tod

Tabelle 10: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der 5 mg- und 10 mg-Gruppe (Safety-Population)

<b>5 mg Amisulprid</b>
postoperative Blutung
pelviner Abszess
Vorfall von periorbitalem Fett
Hypästhesie
akutes Nierenversagen
postoperative Gallenleckage
<b>10 mg Amisulprid</b>
Harnwegsinfekt
akuter Myokardinfarkt
Veränderung des mentalen Status
Ileus
gastrointestinale Blutung

Bei insgesamt 14 Patienten (2 %) der Studienpopulation traten 17 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Diese waren gleichmäßig auf die drei Studienarme verteilt (5 mg-Gruppe: sechs schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei sechs Patienten (3 %), 10 mg-Gruppe: fünf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei drei Patienten (1 %), Placebo-Gruppe: sechs schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei fünf Patienten (2 %)).

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als lebensbedrohlich eingestuft. Hierbei handelte es sich um einen akuten Nicht-ST-Hebungs-Infarkt bei einem Patienten der 10 mg-Gruppe. Dieses Ereignis war nicht durch die Studienmedikation bedingt, der Patient erholte sich.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten bei einzelnen Personen der jeweiligen Gruppen auf und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft. Alle Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erholten sich und, bis auf ein schwerwiegendes unerwünschtes

Ereignis (Hypästhesie bei einem Patienten der 5 mg-Gruppe) bildeten sich alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse folgenlos zurück.

Zehn der 17 schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse machten eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie notwendig. Bei den restlichen sieben Ereignissen war keine weitere Therapie nötig.

Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten.

### 3.4 Evaluation des klinischen Labors

Die Evaluation des klinischen Labors erfolgte durch Erfassung und Analyse der Laborparameter im Zeitverlauf.

#### 3.4.1 Laborparameter im Zeitverlauf

Tabelle 11: Zeitliche Entwicklung der Blutbildparameter (Safety-Population)

<i>Behandlungsgruppe</i>	<i>5 mg Amisulprid</i>	<i>10 mg Amisulprid</i>	<i>Placebo</i>
Hämoglobin in mg/dl	-0,41	-0,64	-0,69
Thrombozytenanzahl x 10 <sup>9</sup> /l	-6,5	-9,8	-14,7
Leukozytenzahl x 10 <sup>9</sup> /l	+2,5	+0,72	+2,15

In der Tabelle aufgeführt wird die Veränderung der Blutbildparameter (Hämoglobinwert, Thrombozytenanzahl und Leukozytenzahl) im zeitlichen Verlauf vor und 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Der Hämoglobin-Mittelwert sowie die Thrombozytenzahlen zeigten in allen drei Studienarmen postoperativ gegenüber dem Ausgangswert einen leichten Abwärtstrend. Der Mittelwert der Leukozytenzahl stieg nach Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert leicht an.

Tabelle 12: Zeitliche Entwicklung der klinisch-chemischen Laborparameter (Safety-Population), ( $\emptyset$ : arithmetisches Mittel)

	<i>Ausgangswert <math>\emptyset</math></i>	<i>nach Behandlung (<math>\emptyset</math>)</i>	<i>Änderung (<math>\emptyset</math>)</i>
Natrium mmol/l	138,53	141,59	+3,06
Kalium mmol/l	4,41	4,48	+0,07
GOT IU/l	28,02	30,81	+2,79
GPT IU/l	24,77	28,43	+3,66
AP IU/l	62,70	59,93	-2,77

Die Mittelwerte des Serumnatriums aller drei Studienarme zeigten einen Anstieg von 138,5 mmol/l auf 141,6 mmol/l nach Behandlung. Der Kalium-Mittelwert stieg durchschnittlich von einem Ausgangswert von 4,4 mmol/l auf 4,5 mmol/l nach



Behandlung an. Der GOT-Mittelwert stieg nach Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert leicht an. Der GPT-Mittelwert verhielt sich ähnlich. Der Mittelwert der AP sank, im Vergleich zum Ausgangswert, nach Behandlung leicht ab.

Der Kreatinin-Mittelwert stieg vom Ausgangswert zum Nach-Behandlungs-Wert leicht an. Der Mittelwert des Serumharnstoff zeigte sich leicht sinkend im Vergleich zum Ausgangswert.

Hierbei zeigten sich keine klinisch bedeutenden Unterschiede zwischen den drei Studienarmen.

#### 3.4.2 Werte außerhalb des Referenzbereichs

Die Mehrheit der hämatologischen und klinisch-chemischen Laborparameter lagen in allen drei Studienarmen vor und nach Behandlung im Referenzbereich, Abweichungen werden im Folgenden beschrieben. Erwähnenswert ist, dass zwischen den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede auftraten und den im Folgenden beschriebenen Veränderungen keine klinische Bedeutung beigemessen wurde.

##### 3.4.2.1 Blutbild

Ein Patient (0,2 % der Safety-Studienpopulation) der 10 mg-Gruppe wies einen Hämoglobinausgangswert oberhalb des Referenzbereichs auf, nach Behandlung lag dieser im Normbereich.

Die Anzahl von Patienten mit Thrombozytenwerten oberhalb des Referenzbereichs war mit 12 (2 %) (Ausgangswert) beziehungsweise zehn Patienten (1 %) (nach Behandlung) sehr gering. Die Anzahl von Patienten mit Thrombozytenwerten unterhalb des Referenzbereichs betrug 32 (5 %) zum Ausgangszeitpunkt und 35 (6 %) nach Behandlung.

Bei insgesamt 139 Patienten (22 %) bestand zum Ausgangszeitpunkt eine Erhöhung der Leukozytenzahl über die obere Normgrenze. Sechs Patienten (1 %) wiesen Werte auf, die im Bereich des doppelten Normwertes lagen, ein Patient (0,2 %) zeigte Werte, die dem Dreifachen des Normalen entsprachen. Nach Behandlung steigerte sich die Anzahl der Patienten mit Erhöhung der Leukozytenzahl. Insgesamt zeigten sich nach Behandlung 251 Patienten (45 %)

mit Erhöhung des Leukozytenwertes über die obere Normgrenze, darunter befanden sich fünf Patienten (1 %) deren Leukozytenzahl dem Wert der zweifachen Norm entsprach.

Hier gab es keinen bedeutenden Unterschied zwischen den drei Studienarmen. 29 % der Patienten lagen mit den Hämoglobinwerten vom Ausgangszeitpunkt bis nach Behandlung unterhalb des Referenzbereichs. Der Hämoglobinwert von 22 % der Patienten in der 5 mg-Gruppe und 22 % der Patienten der 10 mg-Gruppe sank von einem Ausgangswert innerhalb des Referenzbereichs auf einen Nach-Behandlungs-Wert unterhalb des Referenzbereichs. Dieser Wert betrug in der Placebo-Gruppe 26 %.

Bei 2 % der Patienten der 5 mg-Gruppe, 5 % der Patienten der 10 mg Gruppe und 5 % der Patienten der Placebo-Gruppe sank die Thrombozytenanzahl von einem Ausgangswert innerhalb des Referenzbereichs nach Behandlung auf einen Wert unterhalb des Referenzbereichs ab.

Die Leukozytenanzahl von 14 % der Patienten lag vom Ausgangszeitpunkt bis nach Behandlung oberhalb des Referenzbereichs. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Studienarmen. Bei 33 % der Patienten in der 5 mg-Gruppe, 24 % der Patienten in der 10 mg-Gruppe und 32 % der Patienten in der Placebo-Gruppe stieg die Leukozytenanzahl von einem Ausgangswert innerhalb des Referenzbereichs auf einen nach-Behandlungs-Wert oberhalb des Referenzbereichs an.

#### 3.4.2.2 Klinische Chemie

Die Prozentzahl der Patienten mit AST-Erhöhung über den oberen Referenzbereich stieg von 11 % (Ausgangswert) auf 16 % nach Behandlung. Im Ausgangswert wiesen 4 % der Patienten eine Erhöhung des AST-Wertes auf das Zweifache der Norm auf, nach Behandlung betrug dieser Wert ebenfalls 4 %. Eine Erhöhung des AST-Wertes auf das Dreifache der Norm wiesen zum Ausgangszeitpunkt 2 % der Patienten auf, nach Behandlung lag dieser Wert ebenfalls bei 2 %.

Ähnliches konnte beim ALT-Wert beobachtet werden. Hier betrug die Prozentzahl der Patienten mit ALT-Erhöhung über den oberen Referenzbereich

zum Ausgangszeitpunkt 10 % und 12 % nach Behandlung. 3 % der Patienten wiesen zum Ausgangszeitpunkt eine Erhöhung des AST-Wertes auf das Zweifache der Norm auf, nach Behandlung betrug dieser Wert 4 %. Eine Erhöhung des AST-Wertes auf das Dreifache der Norm wiesen zum Ausgangszeitpunkt 2 % der Patienten und nach Behandlung ebenfalls 2 % der Patienten auf.

Bei wenigen Patienten (insgesamt: 5 %) fanden sich zum Ausgangszeitpunkt oder nach Behandlung eine Erhöhung der AP-, Kreatinin-, Harnstoff-, Natrium- oder Kaliumwerte auf Werte oberhalb des Normbereichs. Es gab jeweils keinen, einen oder zwei Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt Werte aufwiesen, die dem Zwei- oder Dreifachen der Norm entsprechen.

Die Anzahl von Patienten mit AST-Werten, die zum Ausgangszeitpunkt innerhalb des Referenzbereichs und nach Behandlung oberhalb des Referenzbereichs lagen, war mit 9 % niedrig und ähnlich in allen drei Studienarmen. 2 % der Patienten zeigten, nach normwertigen AST-Ausgangswert einen Nach-Behandlungswert unterhalb des Referenzbereichs. Ähnliches wurde beim ALT-Wert beobachtet: Bei 3 % der Patienten mit normwertigem Befund zum Ausgangszeitpunkt, zeigte sich nach Behandlung ein ALT-Wert unterhalb des Normbereichs. Bei 5 % der Patienten mit normwertigem Befund zum Ausgangszeitpunkt zeigten sich nach Behandlung erhöhte ALT-Werte.

Die Anzahl der Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt einen normwertigen AP-Wert aufwiesen und nach Behandlung einen Wert unterhalb des Referenzbereichs zeigten betrug 5 % der Safety-Population. 0,4 % der Patienten mit normwertiger AP zum Ausgangszeitpunkt zeigten nach Behandlung eine AP-Wert-Erhöpfung auf Werte oberhalb des Referenzbereichs.

Die Veränderungen am Kreatininwert zeigten sich ähnlich in allen drei Studienarmen. Es zeigten sich hier nur geringe Veränderungen: 2 % der Patienten mit normwertigem Ausgangskreatinin zeigten eine Verringerung des Kreatininwerts auf Werte unterhalb des Referenzbereichs nach Behandlung. 3 % der Patienten mit normwertigem Ausgangskreatinin, zeigten nach Behandlung eine Kreatiniwert-Erhöpfung auf Werte oberhalb des Referenzbereichs.

Bei 9 % der Patienten kam es zu einer Senkung des Harnstoffwerts aus dem normwertigen Bereich zum Ausgangszeitpunkt auf einen Wert unterhalb des Referenzbereichs nach Behandlung. Auch hier zeigte sich kein bedeutender Unterschied zwischen den einzelnen Studienarmen.

6 % der Patienten mit normwertigem Natrium zum Ausgangszeitpunkt zeigten nach Behandlung eine Verringerung des Natriumwerts unterhalb des Referenzbereichs. 0,4 % der Patienten mit normwertigen Ausgangsnatrium zeigten nach Behandlung eine Erhöhung des Serumnatriums oberhalb des Referenzbereichs.

#### 3.4.3 Klinisch signifikante individuelle Veränderungen

Keine der Veränderungen der Laborparameter wurde als klinisch signifikant bewertet, keine der Veränderungen der Laborparameter erforderte medizinisches Eingreifen.

### 3.5 Effektivitätsevaluation

Der Hauptfokus der Arbeit liegt auf der Untersuchung der Sicherheit der Studienmedikation. Dennoch werden zur Vollständigkeit auch einzelne Aspekte der Effektivitätsevaluation vorgestellt.

Die Effektivitätsvariable beschreibt Erfolg oder Versagen der initialen PONV-Therapie. Erfolg war als Ausbleiben von Erbrechen oder Würgen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation, ohne die Gabe eines Rescue-Antiemetikums, definiert. Erfolg in der primären Effektivitätsvariable wird im Folgenden auch als Complete Response bezeichnet. Zur Effektivitätsanalyse wurde die Effektivitätsvariable unter den Gruppen mithilfe des Chi-Quadrat Tests verglichen. Das Signifikanzniveau für das Auftreten von Erfolg in der Effektivitätsvariable wurde auf einen p-Wert von 2,5 % festgelegt. Die mITT-Population stellte die Studienpopulation der Effektivitätsanalyse dar. Da in der mITT-Population jedoch auch die Daten derjenigen Patienten mit bedeutenden Protokollabweichungen enthalten sind, wurde die Per Protocol-Population ebenso für die primäre Effektivitätsanalyse ausgewertet.

Das Zutreffen eines der folgenden bedeutenden Protokollabweichungen führte zum Ausschluss aus der Per-Protocol-Population:

- Patienten unter gesetzlicher Betreuung
- Nichtzutreffen von Einschluss-/Ausschlusskriterien (1 Patient)
- Unbeabsichtigte Gabe eines Antiemetikums vor (1 Patient) oder nach Gabe der Studienmedikation (12 Patienten)
- Studienmedikation nicht in voller Dosierung verabreicht (5 Patienten)
- Keine PONV-Prophylaxe erfolgt (8 Patienten)
- Perioperative Gabe eines Dopamin-Antagonisten (4 Patienten)

Bei 31 Patienten wurden bedeutende Protokollabweichungen erfasst, diese führten zum Ausschluss aus der PP-Gruppe.

### 3.5.1 Complete Response

Tabelle 13: Complete Response (mITT-Population)

<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>	<b>Placebo (N=235)</b>
Auftreten von Complete Response - n (%)	80 (34)	96 (42)	67 (29)

Die Differenz im Auftreten von Complete Response in der 10 mg-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 13 % (95 %-Konfidenzintervall 4,63 – 21,83) und war statistisch signifikant (p=0,001 (p=0,003 korrigiert)). Die Differenz der 5 mg-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 5 % (95 % Konfidenzintervall -3,10 – 13,59) und war mit einem p-Wert von 0,109 nicht statistisch signifikant.

Tabelle 14: Complete Response (Per Protocol-Population)

<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=232)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=219)</b>	<b>Placebo (N=220)</b>
Auftreten von Complete Response - n (%)	78 (34)	90 (41)	63 (29)

Die Differenz im Auftreten von Complete Response in der 10 mg-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 12 % (95 %-Konfidenzintervall 3,62 - 21,30) und war statistisch signifikant (p=0,003 (p=0,006 korrigiert)). Die Differenz der 5 mg-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 5 % (95 %-Konfidenzintervall -3,54 – 13,51) und war mit einem p-Wert von 0,126 nicht statistisch signifikant.

### 3.5.2 Gebrauch von Rescue-Medikation

Tabelle 15: Gebrauch eines Rescue-Antiemetikums (mITT-Population)

<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>	<b>Placebo (N=235)</b>
Rescue-Medikationsgabe – n (%)	155 (65)	127 (55)	163 (69)

Beim Gebrauch eines Rescue-Antiemetikums betrug die Differenz zwischen der 10 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe 14 % (95 %-Konfidenzintervall -22,86 – 5,42) und war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Differenz zwischen der 5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe im Gebrauch eines Rescue-Antiemetikums betrug 4 % (95 %-Konfidenzintervall -12,41- 4,49). Bei einem p-Wert von 0,179 war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant

### 3.5.3 Signifikante Übelkeit

Tabelle 16: Auftreten signifikanter Übelkeit (mITT-Population)

<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>5 mg Amisulprid (N=237)</b>	<b>10 mg Amisulprid (N=230)</b>	<b>Placebo (N=237)</b>
Auftreten von signifikanter Übelkeit - n (%)	135 (57)	111 (48)	139 (59)

Episoden von Übelkeit, die in der 11-stufigen Skala den Wert vier oder mehr erreichten, wurden als signifikant bezeichnet. Signifikante Übelkeit trat in der 5 mg-Gruppe bei 135 Patienten (57 %), in der 10 mg-Gruppe bei 111 Patienten (48 %) und in der Placebo-Gruppe bei 139 Patienten (59 %) auf. Die Differenz der 10 mg-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 11 % (95 %-Konfidenzintervall -19,9 - 1,88) und war statistisch signifikant ( $p=0,009$ ). Die Differenz zwischen der 5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe betrug 2 % und war mit einem p-Wert von 0,315 nicht statistisch signifikant.

#### **4 Diskussion**

Ziel der Studie war es, die Sicherheit und Effektivität von intravenös verabreichtem Amisulprid in den Dosierungen 5 mg und 10 mg zur Therapie manifester PONV, nach Versagen einer PONV-Prophylaxe, untereinander und gegenüber einem Placebo zu vergleichen. Insgesamt wurden 2285 Patienten in die Studie eingeschlossen, hiervon entwickelten 705 Patienten PONV und wurden randomisiert auf die drei Studienarme (Amisulprid 5 mg-Gruppe, Amisulprid 10 mg-Gruppe, Placebo-Gruppe) verteilt. Die Sicherheitsevaluation erfolgte durch Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie durch Erfassung von Laborparametern.

Insgesamt wurde bei 44 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (312 Patienten mit 663 Ereignissen). Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen war in der Placebo-Gruppe höher als in der 5 mg- und 10 mg-Gruppe.

Bei den meisten Patienten kam es zu unerwünschten Ereignissen, die den Kategorien „leicht“ oder „mäßig“ zuzurechnen waren. Die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse (3 % der Patienten) und die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (2 % der Patienten) war niedrig und vergleichbar in allen drei Studienarmen.

Die meisten unerwünschten Ereignisse, sowie alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingestuft.

Es kam zu einem lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignis, dieses stand nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Tod oder zum Studienausschluss führten. Es gab keine klinisch signifikanten Auffälligkeiten in den hämatologischen oder klinisch-chemischen Laborparametern.



#### 4.1 *Diskussion von Material und Methoden*

Die Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit drei parallelen Studienarmen. Die Studie fand an 21 Zentren, verteilt auf vier Länder (Deutschland, Frankreich, USA und Kanada) statt. Die Datenerfassung erfolgte in anonymisierter Form über einen elektronischen Prüfbogen (elektronischer Case Report Form: eCRF).

Eine Stärke der Studie ist das Studiendesign, randomisiert-kontrollierte Studien haben nach Systematic Reviews mit Metaanalyse den höchsten Evidenzgrad [49]. Die doppelte Verblindung, durch welche weder der Studienteilnehmer noch der Studienarzt wissen, welchem Studienarm der Patient zugeordnet war, ist eine weitere Stärke der Arbeit und hilft, systematische Fehler zu vermeiden [50].

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte sowohl durch Durchsicht der Patientenakten, als auch durch persönliche Gespräche mit den Studienteilnehmern. Dies lässt eine hohe Erfassungsrate vermuten. Ein Übersehen unerwünschter Ereignisse, etwa durch fehlende Dokumentation oder Nicht-Erwähnen durch die Studienteilnehmer wurde durch diese doppelte Erfassung zu minimieren versucht.

Die Nachbeobachtung von allen unerwünschten Ereignissen, die nicht der Kategorie „nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ angehörten, sowie die Nachbeobachtung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte bis zur Auflösung der Ereignisse. Dies zeigt ebenfalls eine exakte und ausführliche Erfassung der unerwünschten Ereignisse inklusive ihrer möglichen Komplikationen.

Sowohl vor als auch nach Gabe der Studienmedikation wurde eine Blutprobe der Patienten entnommen und auf Blutbild-Auffälligkeiten sowie auf Auffälligkeiten in den Elektrolyt-, Leber-, Kreatinin-, und Harnstoffwerten untersucht. So konnten eventuell entstehende Laborauffälligkeiten im Zeitverlauf beurteilt werden.

Vergleichbare Arbeiten wurden erfolgreich zur Erforschung der Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie von PONV mit Granisetron durchgeführt. Hier wurden unerwünschte Ereignisse durch ein persönliches Gespräch mit dem Studienteilnehmer, sowie durch Beobachtung durch den Studienarzt erfasst.

Weiterhin erfolgte ebenfalls eine Untersuchung auf Laborauffälligkeiten unter Betrachtung des Blutbildes, der Elektrolytwerte, sowie der Harnstoff- und Leberwerte [51].

Durch gezielte Auswahl von Studienteilnehmern mit mäßig bis hohem PONV-Risikoprofil und vorheriger Gabe einer PONV-Prophylaxe erfolgte die Untersuchung des Studienmedikaments an einer PONV-Risikogruppe, dem Patientenkollektiv, das am meisten von einer Erweiterung der Therapie profitieren könnte.

Als Limitation des Studiendesigns könnte der reguläre Nachbeobachtungszeitraum von sieben bis zehn Tagen betrachtet werden. Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Sicherheits-Follow-Up auftraten, konnten somit übersehen werden. Diesbezüglich ist jedoch erwähnenswert, dass die Halbwertszeit von 10 mg intravenös appliziertem Amisulprid 3,7 Stunden beträgt [52]. Dies macht ein erstmaliges Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach sieben bis zehn Tagen unwahrscheinlich.

Eine weitere Limitation des Studiendesigns ist die fehlende Durchführung eines EKG zum Ausschluss signifikanter QT-Zeit-Verlängerungen nach intravenöser Gabe von Amisulprid. Eine Studie beobachtete an 40 gesunden Probanden einen Anstieg der herzfrequenzkorrigierten QT-Zeit um durchschnittlich 2,0 ms bis maximal 5,0 ms bei Gabe von 5 mg intravenösem Amisulprid. In einer erhöhten Dosierung von 40 mg intravenös appliziertem Amisulprid zeigte sich ein maximaler Anstieg der herzfrequenzkorrigierten QT-Zeit um 23,4 ms [53]. Eine weitere Studie konnte keine signifikante Verlängerung der QT-Zeit durch intravenöse Gabe von Amisulprid in den Dosierungen 5 mg und 10 mg an einer Studienpopulation von 30 gesunden Probanden mittleren Alters nachweisen [45]. In Zusammenschau mit den klinischen Ergebnissen, die ebenfalls keinen Anhalt auf Herzrhythmusstörungen erbrachten, kann – zumindest in Bezug auf ein Patientenkollektiv mit geringem kardialen Risikoprofil – bislang keine Häufung signifikanter QT-Zeit-Verlängerungen festgestellt werden. Zu bedenken gilt, dass die Studien eine limitierte externe Validität aufweisen und die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko übertragbar sind.

Die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität von intravenös verabreichtem Amisulprid erfolgte lediglich als Vergleich der verschiedenen Dosierungen (5 mg, 10 mg) gegeneinander und gegenüber einem Placebo. Ein Vergleich mit einem weiteren Antiemetikum wäre zur Beurteilung der Über-/ oder Unterlegenheit von intravenös verabreichtem Amisulprid bezüglich Sicherheit und Effektivität sinnvoll. Exemplarisch vergleicht eine Metaanalyse das Sicherheitsprofil von Droperidol mit dem Sicherheitsprofil von Ondansetron und Dexamethason und zeigt keinen klinisch relevanten Anstieg von unerwünschten Ereignissen bei der Verwendung von Droperidol zur PONV-Prophylaxe [54].

Das Studiendesign impliziert eine Untersuchung der Sicherheit und Effektivität von intravenös verabreichtem Amisulprid zur Therapie von PONV nach Versagen einer PONV-Prophylaxe. Untersucht wurde dies an einem Patientenkollektiv mit erhöhtem Risikoprofil für PONV.

Eine noch zu untersuchende Fragestellung wäre der Vergleich zwischen intravenös verabreichtem Amisulprid bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit gegenüber einem Placebo sowie gegenüber einem weiteren Antiemetikum.

Obwohl einige kleinere Studien eine klinisch relevante QT-Zeit-Verlängerung nach intravenöser Gabe von Amisulprid an einem Kollektiv junger, gesunder Patienten ausschließen konnten, wären zur vollständigen Erfassung weitere Untersuchungen mit breiter gefassten Einschlusskriterien nötig.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Studienpopulation und Verteilung

Die Verteilung der Studienteilnehmer erfolgte randomisiert und zu gleichen Teilen auf die drei Studienarme. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs zeigte sich in allen drei Gruppen ähnlich. Mit 702 randomisierten Patienten wurde die angestrebte Fallzahl erreicht. Eine weitere Stärke ist die hohe Rate der Patienten, die die Studie beendeten (98 % der Safety-Population). Weiterhin zeigte sich bezüglich der Art des durchgeführten Eingriffs der Anteil von Patienten mit offenchirurgischen Operation zu Patienten mit laparoskopischen Operationen in allen drei Studienarmen etwa gleich groß.

Als Limitation der Arbeit, könnte der mit 90 % überproportional hohe Anteil an weiblichen Studienteilnehmern gesehen werden. Dies könnte zu einer schlechteren Übertragbarkeit der Ergebnisse auf männliche Patienten führen. Ein hoher Anteil weiblicher Patienten am Studienkollektiv in PONV-Studien wird vor allem durch den Risikofaktor „weibliches Geschlecht“ bedingt. Vergleichbare Studien weisen ebenfalls einen hohen Anteil weiblicher Studienteilnehmer auf. So wurde die Wirksamkeit von Granisetron zur Therapie von PONV an einem Studienkollektiv mit 89 % weiblichen Studienteilnehmern untersucht [51]. Die Therapie von PONV mittels intravenösem Amisulprid, jedoch ohne vorhergehende Prophylaxe, wurde an einem Studienkollektiv mit einem Anteil weiblicher Studienteilnehmer von 76 % erforscht [44]. Dies kann durch das Einschlusskriterium „Bestehen von mäßig bis hohem PONV-Risiko“ erklärt werden. Weibliches Geschlecht stellt den stärksten unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von PONV dar [21]. Somit könnte der hohe Frauenanteil einen Vorteil für die Evaluation der Wirksamkeit des Studienmedikaments an einem Risikokollektiv darstellen. Dieses Argument wird weiterhin dadurch gestützt, dass bei den meisten Patienten drei oder vier der vier Risikofaktoren für PONV vorlagen.

Zusammenfassend ist besonders der hohe Anteil weiblicher Studienteilnehmer am Patientenkollektiv zu erwähnen. Die Übertragbarkeit auf ein allgemeines

Patientenkollektiv ist nicht sicher gegeben. Jedoch ist der hohe Anteil an weiblichen Studienteilnehmern ein Hinweis auf die Evaluation der Sicherheit und Effektivität an einem PONV-Risikokollektiv. Eine Möglichkeit zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse wäre die Untersuchung an einem Patientenkollektiv mit höherem Anteil männlicher Studienteilnehmer. Aufgrund der niedrigeren Inzidenz bei männlichen Patienten, könnte es jedoch schwierig sein ähnlich hohe Fallzahlen zu erreichen [55].

#### 4.2.2 Anzahl und Zusammensetzung unerwünschter Ereignisse

Insgesamt kam es bei 312 Patienten zu 663 unerwünschten Ereignissen. Das Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Amisulprid zeigte sich sowohl in der 5 mg-, als auch in der 10 mg-Gruppe gut.

Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen war in der Placebo-Gruppe (48 %) höher als in der 5 mg- (42 %) und 10 mg-Gruppe (43 %). Eine ähnlich hohe bis höhere Rate im Auftreten von unerwünschten Ereignissen besteht für Granisetron und Ondansetron, beides Substanzen aus der Klasse der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, die zur Therapie von PONV verwendet und empfohlen werden [28, 51, 56].

Als Stärke kann das von Amisulprid gezeigte ausgeprägt benigne Risikoprofil gewertet werden. Die häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren: Übelkeit, Meteorismus, Obstipation, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle und Pruritus. Übelkeit und Erbrechen wurden erst bei Auftreten 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation als unerwünschte Ereignisse erfasst.

Es bestehen starke Ähnlichkeiten zu dem in der Vorarbeit zur Therapie manifester PONV ohne vorherige Prophylaxe beobachtetem Profil. Hier zählten ebenfalls Meteorismus, Übelkeit, Obstipation und Schmerzen an der Injektionsstelle zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignissen [44].

Die Konsistenz der Ergebnisse lässt auf eine weitere Reproduzierbarkeit und Gültigkeit der Beobachtungen schließen.

Bei der Dauertherapie mit Amisulprid zur Behandlung von Schizophrenie werden täglich 200-800 mg Amisulprid in oraler Darreichungsform eingenommen. Hier zählten Schlafstörungen, Angststörungen, Agitation, Extrapyramidal-motorische Störungen, Hyperkinesie, Gewichtszunahme und bei weiblichen Patienten Amenorrhoe zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen [57].

Extrapyramidal-motorische Störungen wie Rigor, Tremor oder Hypokinesie, sowie die weiteren in der Dauertherapie mit Amisulprid beobachteten unerwünschten Ereignisse, traten in der durchgeführten Studie nicht auf. Dies zeigt ein geringes Risikoprofil einer Einmalgabe von Amisulprid und ist ein weiterer Hinweis für das dosisabhängige Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen [57, 58].

Schlafstörungen konnten hier nicht beobachtet werden. Diese zählten jedoch in einer Vorarbeit zur Prophylaxe von PONV mittels intravenöser Gabe von Amisulprid ebenfalls zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen [47]. Dort wurde in einem der Studienarme eine Dosierung von 20 mg Amisulprid verwendet, sodass man hieraus schließen kann, dass Schlafstörungen mit steigender Dosis auftreten.

Unerwünschte Ereignisse wie Torsade de Pointes-Tachykardien, die auf einer Verlängerung der QT-Zeit beruhen, wurden ebenfalls nicht beobachtet. Studien lassen auf ein plasmakonzentrationsabhängiges Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen schließen. Für eine Dosierung von 5 mg und 10 mg konnte, wie oben bereits beschrieben an einem Kollektiv von jungen, gesunden Probanden, keine klinisch signifikante Verlängerung der QT-Zeit beobachtet werden [45, 53].

Das Profil von unerwünschten Ereignissen in den Therapie-Gruppen ähnelte stark dem der Placebo-Gruppe. Ein bedeutender Unterschied zwischen den unerwünschten Ereignissen in den Therapie-Gruppen und der Placebo-Gruppe konnte auch in den Vorarbeiten nicht beobachtet werden [43, 44, 47]. Dies zeigt, dass für eine Einmalgabe von intravenösem Amisulprid kein spezifisches

Risikoprofil besteht. Die Reproduzierbarkeit der Beobachtungen weist auf eine allgemeine Gültigkeit dieser hin.

Eine Limitation der Studie ist, dass keine statistische Auswertung der unerwünschten Ereignisse durchgeführt wurde. Da es sich bei den Ergebnissen der Sicherheitsauswertung um eine Beobachtung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse handelt, wurde hier auf eine statistische Auswertung verzichtet. Diese wäre jedoch sicherlich zur Belegung der Gültigkeit der Ergebnisse von Interesse.

Das beobachtete Profil an unerwünschten Ereignissen war benigne. Das Spektrum und die Anzahl der beobachteten unerwünschten Ereignisse ähnelten sich stark in allen drei Studienarmen. Dies zeigt, dass für eine intravenöse Einmalgabe von Amisulprid in den Dosierungen 5 mg und 10 mg kein spezifisches Risikoprofil besteht. Neurologische Störungen konnten, ebenso wie Torsade de Pointes-Arrhythmien nicht beobachtet werden. Dies belegt die Unbedenklichkeit einer intravenösen Einmalgabe von 5 mg oder 10 mg Amisulprid.

#### 4.2.3 Intensität unerwünschter Ereignisse

Bei den meisten Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, die den Intensitäten „leicht“ oder „mäßig“ angehörten. Unerwünschte Ereignisse der Intensität „schwer“ wurden bei insgesamt 3 % der Patienten der Safety-Population beobachtet und waren damit sehr selten. Es wurde zwar ein lebensbedrohliches Ereignis beobachtet, dieses stand jedoch nicht in Verbindung mit der Studienmedikation. Dies zeigt erneut das leichtgradige Risikoprofil einer Einmalgabe von intravenös appliziertem Amisulprid.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse der Intensität „schwer“ wurden außer Übelkeit und Erbrechen alle weiteren unerwünschten Ereignisse dieser Intensität lediglich bei einzelnen Personen beobachtet. Bei insgesamt fünf Patienten wurden die unerwünschten Ereignisse Übelkeit und Erbrechen der Intensität „schwer“ beobachtet. Drei dieser Patienten gehörten der Placebo-Gruppe an. Bei

einem Patienten der 5 mg-Gruppe wurde Erbrechen und bei einem Patienten der 10 mg-Gruppe Übelkeit als schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. Bezogen auf die Therapie-Gruppen traten auch diese Ereignisse bei einzelnen Personen auf. Dies spricht gegen schwere Übelkeit, oder schweres Erbrechen als spezifische Nebenwirkungen der Einmalgabe von Amisulprid.

Auch in Vorarbeiten zur Untersuchung des Einflusses von intravenösem Amisulprid als PONV-Prophylaxe bzw. zur PONV-Therapie ohne vorherige Prophylaxe zeigten sich insgesamt wenige unerwünschte Ereignisse der Intensität „schwer“. Die beobachteten traten hauptsächlich bei Einzelpersonen auf. Auch hier gab es keine lebensbedrohlichen Ereignisse, die der Studienmedikation zugerechnet wurden [43, 44].

Hervorzuheben ist, dass eine einmalige intravenöse Gabe von Amisulprid mit einem Spektrum unerwünschter Ereignisse, die überwiegend den Intensitäten „leicht“ oder „mäßig“ angehören als sicher angesehen wird. Weiterhin besteht kein spezifisches Risikoprofil der sehr selten beobachteten schweren oder lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignisse.

#### 4.2.4 Zusammenhang zwischen Studienmedikation und unerwünschtem Ereignis

Als Beweis für das geringe Risikoprofil einer Einmalgabe von intravenösem Amisulprid kann angesehen werden, dass die meisten unerwünschten Ereignisse nicht der Studienmedikation zuzurechnen waren.

Unerwünschte Ereignisse, die als „wahrscheinlich“, „möglicherweise“ oder „entfernt“ mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, waren selten.

Dennoch wurden bei insgesamt 6 % der Patienten unerwünschte Ereignisse beobachtet, die als „wahrscheinlich“ mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingestuft wurden. Das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis dieser Kategorie waren „Schmerzen an der Injektionsstelle“. Dieses trat bei insgesamt 4 % der Patienten auf und gehörte zu den unerwünschten Ereignissen, die am häufigsten beobachtet wurden. Es zeigte sich kein



Unterschied zwischen den Therapie-Gruppen und der Placebo-Gruppe. Insgesamt konnte bei drei Patienten (je einem pro Studienarm) aufgrund dieses unerwünschten Ereignisses nicht die volle Dosis appliziert werden. Vorarbeiten zeigen ähnliche Ergebnisse zum Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle [43, 44].

Erklärbar ist das unerwünschte Ereignis „Schmerzen an der Injektionsstelle“ sowohl durch die Applikation der Studienmedikation als auch durch die Manipulation an der peripheren Venenverweilkanüle. Das Ereignis ist jedoch, obwohl mit Patientendiskomfort verbunden, unbedenklich.

Die Tatsache, dass die meisten unerwünschten Ereignisse nicht mit der Studienmedikation in Verbindung standen, ist ein Beleg für die Sicherheit und Unbedenklichkeit der Studienmedikation.

Für das unerwünschte Ereignis „Schmerzen an der Injektionsstelle“ kann ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden. Obwohl dieses unerwünschte Ereignis für den Patienten sehr unangenehm sein kann, ist es nicht gesundheitsgefährdend. Dass das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis das „wahrscheinlich“ mit der Studienmedikation in Verbindung stand, kein gesundheitsgefährdendes Ereignis per se, sondern lediglich das Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle darstellt, ist ein weiteres Indiz für das leichtgradige Nebenwirkungsprofil von intravenös verabreichtem Amisulprid.

#### 4.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Tod

Leider konnten bei insgesamt 2 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet werden. Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in allen drei Studienarmen ähnlich. Jedes dieser unerwünschten Ereignisse trat bei einzelnen Personen auf.

Trotz des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war die Rate dieser sehr niedrig. Kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war der Studienmedikation zuzurechnen. Ferner führte kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zum Tod oder zum Studienausschluss.

Vorarbeiten zeigen ähnlich niedrige Raten im Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, auch diese standen nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang [43, 44, 47].

Demgegenüber stehen Untersuchungen zur Sicherheit der Dauertherapie mit Amisulprid zur Behandlung der chronischen Schizophrenie. Hier wurden bei 10 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet, jedoch waren diese hauptsächlich durch die psychiatrische Grunderkrankung der Studienteilnehmer bedingt. Bei 8% der Studienteilnehmer wurde die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendet, der Hauptgrund für Beendigung der Studie war das Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen [57].

Die niedrige Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, kein zum Tode oder zum Studienausschluss führendes unerwünschtes Ereignis und die Tatsache, dass kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit der Studienmedikation in Verbindung stand, belegt die Sicherheit der Studienmedikation. Eine einmalige Gabe von Amisulprid ist sicher und führt nicht zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die in der Dauertherapie beobachteten teilweise schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse „extrapyramidal-motorische Störungen“, die dort oft zum Studienausschluss führten treten dosisbedingt auf und konnten hier nicht beobachtet werden [57, 58].

#### 4.2.6 Evaluation der klinischen Laborparameter

Die Mehrheit der hämatologischen und klinisch-chemischen Laborparameter lag in den drei Studienarmen vor und nach Behandlung im Referenzbereich. Die Anzahl der Patienten mit Erhöhung von laborchemischen oder hämatologischen Laborparametern über die obere Normgrenze war in allen drei Studienarmen sehr gering. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen und den Veränderungen wurde, aufgrund lediglich geringgradig

ausgeprägter, sowie durch den klinischen Kontext erklärbarer Veränderungen, keine klinische Bedeutung beigemessen.

Es traten keine bedeutenden Unterschiede im Zeitverlauf der Parameter der Hämatologie und klinischen Chemie auf.

Die erfassten Parameter liegen im Einklang mit den in Vorarbeiten erfassten und decken das Spektrum der geläufigsten Laborveränderungen ab. Ein Unterschied zwischen den Studienarmen bezüglich Laboränderungen bestand auch in den Vorarbeiten nicht [43].

Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Laborparameter im Zeitverlauf beobachtet. Dies ist im Einklang mit den Beobachtungen der unerwünschten Ereignisse und zeigt die Sicherheit der Studienmedikation.

#### 4.2.7 Evaluation der Effektivität von Amisulprid

Die Überlegenheit von Amisulprid in der Dosierung 10 mg zur Therapie manifester PONV, nach vorheriger Gabe einer Prophylaxe, gegenüber einem Placebo konnte statistisch nachgewiesen werden. Bei Patienten der 10 mg-Gruppe trat signifikant häufiger Complete Response auf als bei Patienten der Placebo-Gruppe. Patienten der 10 mg-Gruppe benötigten seltener eine Rescue-Medikation als Patienten der Placebo-Gruppe. Weiterhin verblieb bei Patienten der 10 mg-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe seltener signifikante Übelkeit. Dies belegt die Effektivität der Studienmedikation zur Behandlung manifester PONV nach Versagen einer Prophylaxe.

Die 5 mg-Gruppe schien im Auftreten von Complete Response, Gebrauch von Rescue-Medikation und im Auftreten von signifikanter Übelkeit ebenfalls der Placebo-Gruppe überlegen. Jedoch erreichten die Ergebnisse hier keine statistische Signifikanz.

Zur PONV-Prophylaxe konnte in Vorarbeiten bereits eine Überlegenheit von Amisulprid in der Dosierung 5 mg gegenüber einem Placebo gezeigt werden [43]. Eine Dosierung von 20 mg wurde ebenfalls untersucht und zeigte sich in der PONV-Prophylaxe weniger effektiv als die Dosierung 5 mg. Dennoch zeigte sich auch für die Dosierung 20 mg eine höhere Rate an Complete Response als in

der Placebo-Gruppe, die Ergebnisse hier erreichten jedoch keine statistische Signifikanz [47] .

Zur Therapie von PONV an Patienten, die keine vorherige Prophylaxe erhalten hatten, zeigte eine Arbeit eine Überlegenheit von Amisulprid in den Dosierungen 5 mg und 10 mg gegenüber einem Placebo [44].

Hieraus kann man auf eine optimale Dosis zur Therapie an Risikopatienten von 10 mg und zur Therapie von PONV an nicht Risikopatienten von 5-10 mg schließen.

Als Limitation der Studie könnte die Tatsache angesehen werden, dass keine Analyse zur Untersuchung der Therapie von PONV an Subgruppen des Patientenkollektivs durchgeführt wurde. Eine weitere Limitation der Studie könnte der hohe Anteil an weiblichen Studienteilnehmern darstellen. Dieser war jedoch hauptsächlich bedingt durch das Einschlusskriterium von mäßig-hohem PONV-Risiko, bei dem die Angehörigkeit zum weiblichen Geschlecht bereits einen Risikofaktor darstellt und ein hoher Anteil weiblicher Studienteilnehmer somit für Studien zu PONV nicht unüblich ist [44, 51].

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Vorarbeiten kann man ableiten, dass für Patienten, die einem PONV-Risikokollektiv angehören die optimale Dosierung von Amisulprid zur Therapie von PONV 10 mg beträgt. Für Patienten mit geringem PONV-Risiko wäre eine Dosierung von 5 mg-10 mg zur PONV-Therapie geeignet [44]. Die optimale Dosierung zur PONV-Prophylaxe beträgt 5 mg [43, 47].

Eine weitere interessante Fragestellung wäre eine Subgruppenanalyse bezüglich der Anzahl der Risikofaktoren und dem Geschlecht der Studienteilnehmer. Hieraus könnten Informationen zur optimalen Therapie einzelnen Patientenkollektive gewonnen werden.

## 5 Zusammenfassung

PONV stellt trotz des medizinischen Fortschritts mit einer Inzidenz von circa 30 % weiterhin ein relevantes Problem in der postoperativen Phase dar und führt neben Minderung des Patientenwohlbefinden auch zu wirtschaftlichen Mehrkosten [4, 9-11]. Bisher wurde hauptsächlich die Gruppe der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten zur Therapie von PONV ausreichend erforscht [30].

Amisulprid ist ein atypisches Neuroleptikum, das zur Behandlung der Schizophrenie verwendet wird. Amisulprid gehört zur Gruppe der D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und wirkt hierüber antiemetisch [36, 39].

Ziel der Studie war, die Sicherheit und Effektivität einer intravenösen Einmalgabe von Amisulprid in den Dosierungen 5 mg und 10 mg zur Therapie von PONV, nach Versagen einer PONV-Prophylaxe, untereinander und gegenüber einem Placebo zu vergleichen. Es handelte sich hierbei um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

Die Sicherheitsevaluation erfolgte durch Erfassen unerwünschter Ereignisse und Erfassen von Laborauffälligkeiten. Die primäre Effektivitätsanalyse der Studie war ein Vergleich der Inzidenz von Complete Response zwischen den Therapie-Gruppen und der Placebo-Gruppe.

Insgesamt wurde bei 44 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (312 Patienten mit 663 Ereignissen). Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen war in der Placebo-Gruppe höher als in den Therapie-Gruppen. Die meisten Patienten wiesen unerwünschten Ereignisse auf, die den Intensitäten „leicht“ oder „mäßig“ angehörten, die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse standen nicht mit der Studienmedikation in Verbindung.

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren mit einer Inzidenz von 3 %, bzw. 2 % sehr selten. Es wurde ein lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis beobachtet, dieses war, ebenso wie alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, nicht der Studienmedikation zuzurechnen. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Tod oder zum Studienausschluss führten.

Es wurden keine klinisch signifikanten Auffälligkeiten in den hämatologischen oder klinisch-chemischen Laborparametern im Zeitverlauf beobachtet. Ebenso gab es unter den Studienarmen keine bedeutenden Unterschiede im Zeitverlauf der Laborparameter.

Bezüglich der Effektivität konnte eine Überlegenheit von Amisulprid in der Dosierung 10 mg gegenüber dem Placebo im Auftreten von Complete Response, Gebrauch von Rescue Medikation und dem Bestehen von signifikanter Übelkeit gezeigt werden.

Eine intravenöse Einmalgabe von Amisulprid in den Dosierungen 5 mg oder 10 mg erschien sicher und gut verträglich. Es konnte kein spezifisches Profil unerwünschter Ereignisse und keine bedenklichen individuellen unerwünschten Ereignisse beobachtet werden. Weiterhin konnte die Effektivität einer Therapie mit intravenösem Amisulprid in der Dosierung 10 mg zur Behandlung manifester PONV, nach Versagen einer PONV-Prophylaxe belegt werden.

Diese Studie untermauert die Sicherheit und Unbedenklichkeit einer intravenösen Einmalgabe von 5 mg und 10 mg Amisulprid. Weiterhin konnte die Effektivität zur Behandlung manifester PONV nach Versagen einer PONV-Prophylaxe für die Dosierung 10 mg belegt werden.

Bei weiterhin hoher Inzidenz und hohem Leidensdruck der Patienten besteht die Notwendigkeit einer Erweiterung der Therapie [4, 9]. Hierzu eignet sich die Gabe von intravenösem Amisulprid.

Offene Fragen bestehen bezüglich der Sicherheit und Effektivität der Studienmedikation im Vergleich mit einem weiteren Antiemetikum. Dies könnte beispielsweise durch eine Metaanalyse oder eigenständige Studie untersucht werden. Eine weitere interessante Fragestellung wäre eine Subgruppenanalyse zur Klärung der Frage, ob gewisse Patientenkollektive besonders oder weniger stark von einer Therapie mit Amisulprid profitieren.

## 6 Verzeichnis

### 6.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs .....	10
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Studienpopulation und Randomisierung .....	21
Abbildung 3: Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Safety-Population) .....	25
Abbildung 4: Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse an allen beobachteten unerwünschten Ereignissen (Safety-Population) .....	26
Abbildung 5: Vergleich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in den drei Studienarmen (Safety-Population) .....	27
Abbildung 6: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens fünf Prozent der Studienteilnehmer auftraten (Safety-Population).....	28
Abbildung 7: Anteil der unerwünschten Ereignisse der verschiedenen Intensitäten an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Safety-Population).....	29
Abbildung 8: Darstellung des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Beziehungsgrad zur Studienmedikation (Safety-Population)	31

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Substanzklassen und Wirkstoffe zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach [28] .....	4
Tabelle 2: Lokalisation und Wirkung der Dopamin-Rezeptoren nach [31] .....	5
Tabelle 3: Geschlechter- und Altersverteilung (mITT-Population).....	22
Tabelle 4: Art des Eingriffs (mITT-Population).....	22
Tabelle 5: Anzahl der PONV-Risikofaktoren (mITT-Population).....	22
Tabelle 6: Zusammensetzung der Analysegruppen.....	23
Tabelle 7: Randomisierung der Patienten (Safety-Population) .....	24
Tabelle 8: Übelkeit und Erbrechen als unerwünschte Ereignisse der Intensität "schwer".....	30
Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse, wahrscheinlich durch Studienmedikation bedingt (Safety-Population).....	32
Tabelle 10: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der 5 mg- und 10 mg-Gruppe (Safety-Population) .....	33
Tabelle 11: Zeitliche Entwicklung der Blutbildparameter (Safety-Population) ...	35
Tabelle 12: Zeitliche Entwicklung der klinisch-chemischen Laborparameter (Safety-Population), ( $\emptyset$ : arithmetisches Mittel).....	35
Tabelle 13: Complete Response (mITT-Population).....	41
Tabelle 14: Complete Response (Per Protocol-Population).....	41
Tabelle 15: Gebrauch eines Rescue-Antiemetikums (mITT-Population) .....	42
Tabelle 16: Auftreten signifikanter Übelkeit (mITT-Population).....	42



### 6.3 Literaturverzeichnis

1. Kovac, A.L., *Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting*. *Drugs*, 2000. **59**(2): p. 213-243.
2. Phillips, C., et al., *Postoperative nausea and vomiting following orthognathic surgery*. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2015. **44**(6): p. 745-751.
3. Watcha, M.F. and P.F. White, *Postoperative Nausea and Vomiting: Its Etiology, Treatment, and Prevention*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1992. **77**(1): p. 162-184.
4. Apfel, C.C., et al., *A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(24): p. 2441-2451.
5. Toprak, V., et al., *Subcutaneous emphysema following severe vomiting after emerging from general anesthesia*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2004. **48**(7): p. 917-918.
6. Schumann, R. and D.M. Polaner, *Massive Subcutaneous Emphysema and Sudden Airway Compromise After Postoperative Vomiting*. *Anesthesia & Analgesia*, 1999. **89**(3): p. 796-797.
7. Reddy, S., M.W. Butt, and G.S. Samra, *A potentially fatal complication of postoperative vomiting: Boerhaave's syndrome*. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 2008. **25**(3): p. 257-259.
8. Mallick-Searle, T. and M. Fillman, *The pathophysiology, incidence, impact, and treatment of opioid-induced nausea and vomiting*. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 2017. **29**(11): p. 704-710.
9. Macario, A., et al., *Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients*. *Anesthesia & Analgesia*, 1999. **89**(3): p. 652-658.
10. Hill, R.P., et al., *Cost-effectiveness of Prophylactic Antiemetic Therapy with Ondansetron, Droperidol, or Placebo*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2000. **92**(4): p. 958-967.
11. Gold, B.S., et al., *Unanticipated Admission to the Hospital Following Ambulatory Surgery*. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1989. **262**(21): p. 3008-3010.
12. Habib, A.S., et al., *Postoperative nausea and vomiting following inpatient surgeries in a teaching hospital: a retrospective database analysis*. *Current Medical Research and Opinion*, 2006. **22**(6): p. 1093-1099.
13. Blacoe, D.A., E. Cunning, and G. Bell, *Paediatric day-case surgery: an audit of unplanned hospital admission Royal Hospital for Sick Children, Glasgow*. *Anaesthesia*, 2008. **63**(6): p. 610-615.
14. Herdegen, T., et al., *10: Therapeutika am Gastrointestinaltrakt (Ulkus, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen)*, in *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2013. p. 225-227.
15. Andrews, P.L., *Physiology of Nausea and Vomiting*. *British Journal of Anaesthesia*, 1992. **69**: p. 2S-19S.
16. Borison, H.L., *Area Postrema: Chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata*. *Progress in Neurobiology*, 1989. **32**(5): p. 351-390.
17. Koivuranta, M., et al., *A survey of postoperative nausea and vomiting*. *Anaesthesia*, 1997. **52**(5): p. 443-449.

18. Apfel, C.C., et al., *A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting: Conclusions from Cross-validations between Two Centers*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1999. **91**(3): p. 693-700.
19. Apfel, C.C., et al., *Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting*. *British Journal of Anaesthesia*, 2002. **88**(2): p. 234-240.
20. Roberts, G.W., et al., *Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner*. *Anesthesia & Analgesia*, 2005. **101**(5): p. 1343-1348.
21. Apfel, C.C., et al., *Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting*. *British Journal of Anaesthesia*, 2012. **109**(5): p. 742-753.
22. Apfel, C.C., et al., *Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design*. *British Journal of Anaesthesia*, 2002. **88**(5): p. 659-668.
23. Stadler, M., et al., *Difference in Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2003. **98**(1): p. 46-52.
24. Lerman, J., *Surgical and Patient Factors Involved in Postoperative Nausea and Vomiting*. *British Journal of Anaesthesia*, 1992. **69**: p. 24S-32S.
25. Sinclair, D.R., F. Chung, and G. Mezei, *Can Postoperative Nausea and Vomiting Be Predicted?*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1999. **91**(1): p. 109-118.
26. Grabowska-Gaweł, A., K. Porzych, and G. Piskunowicz, *[Risk factors and frequency of postoperative nausea and vomiting in patients operated under general anesthesia]*. *Przegl Lek*, 2006. **63**(2): p. 72-76.
27. Gan, T.J., *Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting*. *Anesthesia & Analgesia*, 2006. **102**(6): p. 1884-1898.
28. Gan, T.J., et al., *Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting*. *Anesthesia & Analgesia*, 2020. **131**(2): p. 411-448.
29. Hofmann, D., et al., *Acupressure in Management of Postoperative Nausea and Vomiting in High-Risk Ambulatory Surgical Patients*. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 2017. **32**(4): p. 271-278.
30. Kazemi-Kjellberg, F., I. Henzi, and M.R. Tramèr, *Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review*. *Biomed Central Anesthesiology*, 2001. **1**(1).
31. Herdegen, T., et al., 3: *Pharmakologisch relevante Transmittersysteme und Ionenkanäle*, in *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2013. p. 80-83.
32. Seifert, R., *Dopaminerges System*, in *Basiswissen Pharmakologie*. 2018, Springer Berlin Heidelberg. p. 91-100.
33. Bailey, P., R. Norton, and S. Karan, *The FDA Droperidol Warning: Is It Justified?* *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002. **97**(1): p. 288-289.
34. Habib, A.S. and T.J. Gan, *The use of droperidol before and after the Food and Drug Administration black box warning: a survey of the members of*

- the Society of Ambulatory Anesthesia*. Journal of Clinical Anesthesia, 2008. **20**(1): p. 35-39.
35. EB, *Amisulprid: Ein neues atypisches Neuroleptikum*. Deutsches Aerzteblatt International, 1999. **96**(17): p. A-1143.
  36. Garbis, H. and P.R. McElhatton, *2.11 - Psychotropic drugs*, in *Drugs During Pregnancy and Lactation (Second Edition)*, C. Schaefer, P. Peters, and R.K. Miller, Editors. 2007, Academic Press: Oxford. p. 288-320.
  37. Linden, M., T. Scheel, and F.X. Eich, *Dosage finding and outcome in the treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride. Results of a drug utilization observation study*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2004. **19**(2): p. 111-119.
  38. Wirshing, W.C., *Movement disorders associated with neuroleptic treatment*. J Clin Psychiatry, 2001. **62 Suppl 21**: p. 15-8.
  39. Herdegen, T., et al., *26: Neuroleptika (Schizophrenie und wahnhaftige Störungen)*, in *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2013. p. 466-468.
  40. Coulouvrat, C. and L. Dondey-Nouvel, *Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies*. International Clinical Psychopharmacology, 1999. **14**(4): p. 209-218.
  41. Wetzel, H., et al., *Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group*. Psychopharmacology, 1998. **137**(3): p. 223-232.
  42. Meister, R., et al., *Comparative Safety of Pharmacologic Treatments for Persistent Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*. Public Library of Science one, 2016. **11**(5).
  43. Kranke, P., et al., *Amisulpride Prevents Postoperative Nausea and Vomiting in Patients at High Risk: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2018. **128**(6): p. 1099-1106.
  44. Candiotti, K.A., et al., *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Intravenous Amisulpride as Treatment of Established Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Who Have Had No Prior Prophylaxis*. Anesthesia & Analgesia, 2019. **128**(6): p. 1098-1105.
  45. Fox, G.M., et al., *Intravenous Amisulpride Does Not Meaningfully Prolong the QTc Interval at Doses Effective for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting*. Anesthesia & Analgesia, 2021. **132**(1): p. 150-159.
  46. Kovac, A.L., et al., *Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial*. Journal of Clinical Anesthesia, 1999. **11**(6): p. 453-459.
  47. Kranke, P., et al., *I.V. APD421 (amisulpride) prevents postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. British Journal of Anaesthesia, 2013. **111**(6): p. 938-945.
  48. Tramèr, M.R., et al., *Cost-effectiveness of ondansetron for postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesia, 1999. **54**(3): p. 226-234.

49. Group:, O.T.o.E.W., et al., *The Oxford 2011 Levels of Evidence*. 2011, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
50. Herkner, H. and M. Müllner, *Verblindung und Bias*, in *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik Grundlagen, Interpretation und Umsetzung: Evidence Based Medicine*. 2011, Springer Verlag: Wien. p. 61-68.
51. Taylor, A.M., et al., *A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-ranging, multicenter study of intravenous granisetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery with general anesthesia*. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1997. **9**(8): p. 658-663.
52. Fox, G.M., et al., *Metabolism and Excretion of Intravenous, Radio-Labeled Amisulpride in Healthy, Adult Volunteers*. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2019. **11**: p. 161-169.
53. Täubel, J., et al., *Thorough QT study of the effect of intravenous amisulpride on QTc interval in Caucasian and Japanese healthy subjects*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2017. **83**(2): p. 339-348.
54. Leslie, J.B. and T.J. Gan, *Meta-Analysis of the Safety of 5-HT3 Antagonists with Dexamethasone or Droperidol for Prevention of PONV*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2006. **40**(5): p. 856-872.
55. Muir, J.J., et al., *Role of Nitrous Oxide and Other Factors in Postoperative Nausea and Vomiting: A Randomized and Blinded Prospective Study*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1987. **66**(4): p. 513-518.
56. Fortney, J.T., et al., *A Comparison of the Efficacy, Safety, and Patient Satisfaction of Ondansetron Versus Droperidol as Antiemetics for Elective Outpatient Surgical Procedures*. *Anesthesia & Analgesia*, 1998. **86**(4): p. 731-738.
57. Colonna, L., et al., *Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia*. *International Clinical Psychopharmacology*, 2000. **15**(1): p. 13-22.
58. Remigton, G. and S. Kapur, *Review: amisulpride is effective and safe for schizophrenia*. *Evidence-Based Mental Health*, 2002. **5**(3): p. 85.

## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. N. Roewer, sowie bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. P. Meybohm für die Möglichkeit der Durchführung der Promotionsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Würzburg.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. P. Kranke für die Überlassung des Themas, die fortwährende, hervorragende Betreuung und seine motivierenden Worte.

Bei Herrn Dr. med. T. Schlesinger möchte ich mich für die konstruktive Kritik, hilfreiche Korrekturen und den stetigen Beistand während der Entstehung der Promotionsarbeit bedanken.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. N. Schlegel danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Ich bedanke mich beim Team der klinischen Forschung der Anästhesiologie des Universitätsklinikum Würzburg für die umfassende Unterstützung im Rahmen der Vor- und Nachbereitung, sowie während der Datenerfassung.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, für ihre immerwährende Unterstützung, Vertrauen und Ermutigungen. Bei meinen Schwestern bedanke ich mich für den Rückhalt und ihre motivierenden Worte. Zuletzt möchte ich mich meinem Freund Sebastian danken, für seine Unterstützung und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten.

## **Lebenslauf**

### Persönliche Angaben

Name: Aline Heller  
Geburtstag: 05.05.1992, Heidenheim an der Brenz  
Nationalität: Deutsch

### Ausbildung

07/2019 **Approbation als Ärztin**  
Regierung von Unterfranken, Würzburg

04/2012 – 05/2019 **Studium der Humanmedizin**  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

09/2002 – 06/2011 **Abitur**  
Schiller-Gymnasium, Heidenheim an der Brenz

### Praktische Erfahrungen

seit 04/2021 *Klinikum Heidenheim,*  
*Klinik für Kinder- und Jugendmedizin*  
**Ärztin in Weiterbildung**

08/2019 – 12/2020 *Universitätsklinikum Heidelberg,*  
*Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie*  
**Ärztin in Weiterbildung**