

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg**

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

**Effektivität von APD421 (Amisulprid zur i.v.-Injektion) zur PONV-Therapie
nach fehlgeschlagener PONV-Prophylaxe**

Eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Almut Caspari

aus Günzburg

Würzburg, April 2023

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen	1
1.1.1	Definitionen und pathophysiologische Mechanismen	1
1.1.2	Inzidenz und Risikoeinschätzung	4
1.1.3	Komplikationen	9
1.1.4	Bisherige Prophylaxe und Therapie	10
1.2	Amisulprid	14
1.2.1	Wirkmechanismus und ursprüngliche Anwendung	14
1.2.2	Amisulprid und PONV	16
1.3	Fragestellung	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Patientenauswahl	20
2.2.1	Einschlusskriterien	20
2.2.2	Ausschlusskriterien	21
2.2.3	Populationsgröße	23
2.3	Eingesetzte Medikamente	23
2.3.1	Perioperative PONV-Prophylaxe	23
2.3.2	Studienmedikament	24
2.3.3	Placebo	25
2.3.4	Rescue-Medikation	26
2.4	Studienablauf	27
2.4.1	Präoperative Phase	27
2.4.2	Perioperative Phase	28
2.4.3	Postoperative Phase	29
2.4.3.1	Randomisierung und primärer Studienzeitraum	29
2.4.3.2	Nachbetreuung	31
2.4.4	Vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme	32
2.5	Datenerhebung	32
2.6	Statistik	33
2.6.1	Definition der Wirksamkeitsendpunkte	33
2.6.2	Statistische und analytische Methoden	34
2.6.3	Analysepopulationen	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Patienten und Analysepopulationen	36
3.2	Demografische und anamnestische Daten	38
3.3	Peri- und postoperative Daten	39
3.4	Effektivität von APD421	40
3.4.1	Primärer Studienendpunkt	40
3.4.2	Sekundäre Studienendpunkte	47
3.4.2.1	Übelkeit	47
3.4.2.2	Emesis	54
3.4.2.3	Rescue-Medikation	55

4	Diskussion.....	58
4.1	APD421 10 mg versus Placebo.....	58
4.1.1	Primärer Studienendpunkt	58
4.1.2	Sekundäre Studienendpunkte	61
4.2	APD421 5 mg versus Placebo.....	63
4.3	Vergleich mit bislang etablierten Substanzen zur PONV-Therapie	63
4.4	Methodenkritik	68
5	Zusammenfassung	71
6	Literaturverzeichnis.....	73
Appendix		
I	Abkürzungsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Studiendokumente	
V	Danksagung	

1 Einleitung

Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen (PONV) zählen heute, da lebensbedrohliche Narkosezwischenfälle deutlich zurückgegangen sind, zu den häufigsten und aus Patientensicht unangenehmsten Nebenwirkungen im Rahmen eines operativen Eingriffs und der damit einhergehenden Anästhesie [1-5]. So bewerteten Patient*innen in einer Studie von *Macario* et al. postoperatives Erbrechen noch vor Schmerzen, Awareness oder Shivering als am wenigsten wünschenswertes perioperatives Outcome [6]. Laut *Gan* et al. waren Patient*innen bereit, durchschnittlich 56\$ für ein fiktives, zuverlässiges PONV-Medikament auszugeben; bei Patient*innen, die zuvor bereits postoperative Übelkeit oder postoperatives Erbrechen erlebt hatten, lag dieser Wert sogar bei durchschnittlich 73\$ bzw. 100\$ [7]. In einer Umfrage, die *Eberhart* et al. unter deutschen Anästhesist*innen durchführten, wurde PONV von über 90 Prozent der Befragten als relevantes anästhesiologisches Problem angesehen [8]. Dabei handelt es sich keineswegs um eine neuartige Problematik: bereits gut ein Jahr nach Einführung der Äther- und Chloroformnarkose in Großbritannien beschrieb John Snow 1848 das Phänomen des postoperativen Erbrechens [9-11]. Trotz aller seither erfolgten Weiterentwicklungen von Narkoseverfahren, risikoadaptierter Prophylaxe und Therapie muss PONV weiterhin als „big ,little problem“ der Anästhesie bezeichnet werden [12]. Zwar ist das Problem seit den 1990er Jahren zunehmend in den Fokus der wissenschaftlichen Bearbeitung gerückt, doch auch die zahlreichen, seither erschienenen Publikationen und durchgeführten Studien konnten noch keine vollkommen zufriedenstellende Strategie zur Prophylaxe oder Therapie von PONV aufzeigen [13-15].

1.1 Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen

1.1.1 Definitionen und pathophysiologische Mechanismen

Der Begriff PONV beschreibt das Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen bzw. Würgen innerhalb von 24 Stunden nach einem operativen Eingriff.

Übelkeit ist das unangenehme, aber schmerzlose Gefühl, erbrechen zu müssen, ohne dass es jedoch tatsächlich zu Würgen oder Erbrechen kommt [10, 16]. Es wird für gewöhnlich

im Bereich von Pharynx und Oberbauch verortet und tritt häufig in wellenartig wechselnder Intensität auf [9]. Physiologischerweise dient es gemeinsam mit Seh-, Geruchs- und Geschmackssinn als Schutzmechanismus gegen die orale Aufnahme von Giftstoffen. Vor allem nach bereits erfolgter Passage in den Magen soll durch eine Aktivierung des afferenten Schenkels des Brechreflexes und die dadurch verursachte Übelkeit eine weitere Ingestion toxischer Substanzen verhindert und eine Aversionsentwicklung bewirkt werden [17]. Starke Übelkeit kann mit vegetativen Begleitsymptomen wie Schwitzen, vermehrtem Speichelfluss und Tachykardie einhergehen und schließlich in Würgen oder Erbrechen übergehen [10].

Erbrechen ist definiert als schwallartige, gewaltsame retrograde Magenentleerung. Zunächst kommt es hierbei, vermittelt durch parasympathische Efferenzen, zur Relaxation des proximalen Magens und zu einer vom Jejunum ausgehenden retrograden peristaltischen Welle. Schließlich wird der Mageninhalt durch rhythmische Kontraktionen von Zwerchfell und Bauchwandmuskulatur und die damit verbundene abdominelle Druckerhöhung schwallartig ausgeworfen [9]. Hiervon abzugrenzen ist das Würgen, bei dem es zwar zur Aktivierung derselben Muskelgruppen, jedoch nicht zum tatsächlichen Auswurf von Mageninhalt kommt [16]. Erbrechen und Würgen können unter dem Begriff Emesis zusammengefasst werden.

Auf pathophysiologischer Ebene handelt es sich bei der Entstehung und Koordination von Übelkeit und Erbrechen um außerordentlich komplexe Mechanismen. Die Detektion auslösender Faktoren im sogenannten funktionellen Brechzentrum im Bereich der Formatio reticularis der Medulla oblongata erfolgt im Wesentlichen über zwei afferente Mechanismen. Zum einen werden periphere vagale Afferenzen, ausgelöst vor allem durch eine Aktivierung von Mechanorezeptoren im Bereich der gastrointestinalen Muskulatur oder von enterochromaffinen Zellen mit konsekutiver Serotoninausschüttung, nach einer Umschaltung im Nucleus tractus solitarii in das zentrale Nervensystem weitergeleitet. Auch im Nucleus tractus solitarii selbst kann aufgrund zahlreicher muskarinerger und cholinergerezeptoren sowie durch Enkephaline eine vagale Stimulation ausgelöst werden. Zum anderen kann im Rahmen des zentralen Mechanismus die Chemorezeptor-Triggerzone in der Area postrema aktiviert werden. Diese befindet sich am Boden der Rautengrube im

kaudalen Teil des vierten Ventrikels, besitzt keine effektive Blut-Hirn-Schranke und zeichnet sich durch eine starke Vaskularisation aus. Sie dient mit ihrer hohen Dichte an Dopamin-, Histamin-, Opioid-, Serotonin- und weiteren Rezeptoren als Detektionszone für in Blut und Liquor zirkulierende, emetisch wirkende Substanzen. Darüber hinaus verdeutlichen die anatomische Nähe von Area postrema und funktionellem Brechzentrum zu den Kerngebieten des olfaktorischen, des visuellen und des Vestibularsystems sowie zu kreislaufregulatorischen Zentren und ihre Lage im Bereich des Foramen magnum das komplexe Zusammenspiel oben genannter Mechanismen mit kardiovaskulären Veränderungen, Gleichgewichtsstörungen, intrakranieller Druckerhöhung und vielen weiteren Faktoren bei der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen. Durch übergeordnete Hirnabschnitte wie das limbische System kann eine Modulation dieser Mechanismen, vor allem durch eine Regulierung der Sensibilität des funktionellen Brechzentrums, erfolgen [10, 18].

Der efferente, motorische Schenkel des Brechreflexes wird sowohl durch das autonome als auch durch das somatische Nervensystem vermittelt. Hierbei werden eine Vielzahl physiologischer Bewegungsabläufe und Reflexe im Hirnstamm zu einem hochkomplexen Bewegungsmuster koordiniert, dessen Ablauf sich in drei Phasen gliedern lässt. Zunächst kommt es in der *Prä-Ejektionsphase*, auch *Prodromalphase* oder *Nauseakomplex* genannt, zu einer gesteigerten Aktivität von sympathischem sowie parasympathischem Nervensystem. Klinisch äußert sich dies durch Hypersalivation, Kaltschweißigkeit, Tachykardie, Blässe, Pupillendilatation und vermehrte Übelkeit. Bedeutsam ist diese Phase vor allem für Patient*innen mit koronaren Vorerkrankungen, da das Risiko für Arrhythmien, Blutdruckentgleisungen oder gar Myokardinfarkte deutlich ansteigt. Es kann, muss jedoch nicht zum Übergang in die *Ejektionsphase* kommen, in der eine vagal vermittelte, vom Jejunum ausgehende retroperistaltische Welle sowie die Relaxation des proximalen Magens stattfinden. Dies stellt die Elimination von Giftstoffen aus dem Dünndarm und die Anhebung des Magen-pH-Wertes zum Schutz der Ösophagusschleimhaut sicher. Beim Würgen kommt es durch synchrone, rhythmische Kontraktionen von Zwerchfell, Bauchwand- und Interkostalmuskulatur zur Oszillation des Mageninhalts gegen den noch geschlossenen unteren Ösophagussphinkter und somit zu einer erheblichen abdominellen Drucksteigerung. Das eigentliche Erbrechen wird durch eine tiefe Inspiration und anschließende

Ruhigstellung der Atmung in Atemmittellage eingeleitet. Daraufhin kommt es zur Relaxation des unteren Ösophagussphinkters, der Kontraktion des Antrums, einer erneuten Bauchpresse und somit zum schwallartigen Auswurf des Mageninhalts. In der *Post-Ejektionsphase* werden autonome und viszerale Reize reduziert und der Körper so in eine Ruhephase gebracht. Übelkeit kann hierbei weiterhin vorhanden sein [9, 18-20].

Die genaue Pathophysiologie von PONV ist bislang nicht bekannt. Es wird angenommen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, an dem verschiedene periphere und zentrale afferente Mechanismen, vermittelt über cholinerge, dopaminerge, histaminerge und serotonerge Rezeptoren, beteiligt sind [15]. Eine Rolle bei der Entstehung scheinen unter anderem patientenspezifische Risikofaktoren, perioperativer Stress, eine mechanische Manipulation am Gastrointestinaltrakt und im Rachenraum, die Lokalität des Eingriffs, pharmakologische Effekte sowie postoperative Schmerzen zu spielen [19, 21, 22]. Diese vielfältigen Risikofaktoren und ihr Einfluss auf die PONV-Inzidenz werden im Folgenden näher erläutert.

1.1.2 Inzidenz und Risikoeinschätzung

Lag die PONV-Inzidenz zu Zeiten der Äthernarkose noch bei bis zu 80%, wird sie heute mit durchschnittlich 20-30% nach Allgemeinanästhesien angegeben [11, 20, 23-25]. Dennoch gibt es auch weiterhin Patientengruppen, bei denen das PONV-Risiko mit bis zu 80% deutlich höher liegt [26, 27]. Verantwortlich für diese großen Inzidenzunterschiede sind die vielfältigen Einflussfaktoren auf die Entwicklung von PONV. Sie lassen sich in patientenabhängige, anästhesiebedingte, operativ bedingte und postoperative Risikofaktoren einteilen. Im Folgenden wird ausschließlich auf die für erwachsene Patient*innen bekannten und diskutierten Faktoren bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie eingegangen.

Patientenabhängige Risikofaktoren

Als unabhängige patientenspezifische Prädiktoren für die Entwicklung von PONV gelten heute vor allem das weibliche Geschlecht, der Nichtraucherstatus sowie eine PONV-Vorgeschichte und/oder eine Neigung zu Reiseübelkeit [28]. Das weibliche Geschlecht als bedeutsamster Faktor zeigt in verschiedenen Studien und Reviews eine Risikosteigerung um das Zwei- bis Vierfache [11, 28-32]. Der genaue Mechanismus hierfür ist unbekannt,

am wahrscheinlichsten scheint eine geschlechtshormonelle Ursache [32]. Für eine positive PONV-Anamnese und/oder eine Neigung zu Reiseübelkeit wird in der Literatur ein zwei- bis dreifach erhöhtes PONV-Risiko postuliert, hierbei scheint eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit des Brechzentrums ursächlich [11, 28, 33]. Denkbar ist auch eine Sensibilisierung afferenter Bahnen, die ein erneutes Auftreten von PONV begünstigt [9]. Der genaue Mechanismus der Risikoerhöhung bei Nichtrauchern etwa um das Zweifache, erstmalig beschrieben durch *Cohen* et al., ist ebenfalls nicht bekannt [34]. Diskutiert werden funktionelle Veränderungen von Neurorezeptoren des dopaminergen Systems oder eine Induktion von Cytochrom-P450-Isoenzymen in der Leber durch chronische Nikotinexposition [28, 30, 35].

Weitere Faktoren wie das Patientenalter, der BMI, der präoperative ASA-Status und die Phase des Menstruationszyklus werden immer wieder als PONV-Risikofaktoren diskutiert. Ein niedrigeres Alter geht vermutlich mit einem erhöhten PONV-Risiko einher, wobei kein linearer Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und abnehmender PONV-Inzidenz besteht [28, 29, 34]. Für den Einfluss eines erhöhten BMI auf das PONV-Risiko ist die Datenlage widersprüchlich. Neuere Publikationen legen jedoch nahe, dass kein direkter Zusammenhang zwischen BMI und PONV-Inzidenz besteht [28, 32, 34, 36]. Auch der Einfluss des Menstruationszyklus auf die Entwicklung von PONV wurde lange diskutiert, ein prädiktiver Wert wird jedoch in einer Vielzahl von Untersuchungen verneint [11, 28, 31, 37, 38]. Für die patientenspezifischen Komorbiditäten, erfasst anhand des ASA-Scores, konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden [28].

Anästhesiebedingte Risikofaktoren

Den größten anästhesiespezifischen Einfluss auf das PONV-Risiko zeigt die Verwendung inhalativer Anästhetika, heutzutage üblicherweise Iso-, Des- oder Sevofluran. Im Vergleich zur rein intravenösen Aufrechterhaltung der Narkose (TIVA) mit Propofol tritt PONV nach Inhalationsanästhesien etwa zwei- bis dreimal häufiger auf, wobei dieser Unterschied vor allem in der frühen postoperativen Phase (bis 2 Stunden postoperativ) zu beobachten und von der Expositionsdauer (Faktor 1,5 pro Stunde) abhängig ist. Zwischen den einzelnen inhalativen Anästhetika bestehen hierbei keine relevanten Inzidenzunterschiede [11, 28, 39-42].

Zur Narkoseeinleitung und intraoperativ in moderaten Dosierungen verabreichte Opiode führen zu einer geringen, jedoch nicht signifikanten Risikoerhöhung für PONV [11, 28, 43]. Für die Rolle von postoperativen Opioidgaben sei auf die im weiteren Verlauf erläuterten postoperativen Risikofaktoren verwiesen.

Ein intraoperatives BIS-Monitoring scheint die PONV-Inzidenz hingegen zu senken. Ob dies direkt auf eine Dosisreduktion der verwendeten Anästhetika oder auf indirekte Effekte wie verringerten intraoperativen Stress oder geringere Blutdruckschwankungen zurückzuführen ist, ist nicht abschließend geklärt [44, 45].

Kontrovers diskutiert werden zudem Einflussfaktoren wie eine reine Maskennarkose im Gegensatz zu einer Intubationsnarkose, intraoperative unterstützte Spontanatmung versus kontrollierte Beatmung, das Legen einer Magensonde bzw. das Absaugen über diese vor der Extubation, die perioperative inspiratorische Sauerstoffkonzentration, die Berufserfahrung des Anästhesisten sowie die Wahl des Muskelrelaxans und dessen Antagonisierung. Für keinen der Faktoren konnte jedoch eine eindeutige, signifikante PONV-Risikosteigerung gezeigt werden [11, 44]. Auf den Einfluss von Lachgas wird in dieser Arbeit aufgrund der nicht mehr regelhaften Anwendung im Rahmen von Allgemeinanästhesien nicht eingegangen.

Operativ bedingte Risikofaktoren

Nicht nur die Narkoseführung, sondern auch der operative Eingriff selbst kann Einfluss auf die Entwicklung von PONV haben. So beschrieb unter anderen *Lerman* bereits 1992 ein erhöhtes PONV-Risiko für offen-abdominelle, laparoskopische und gynäkologische Eingriffe, Strabismus-Operationen oder HNO-Eingriffe. Unterschiedliche Mechanismen wie die mechanische Irritation vagaler oder vestibulärer Afferenzen, eine gastrointestinale Reizung durch das Verschlucken von Blut, das Auslösen des okuloemetischen Reflexes durch Zug an den äußeren Augenmuskeln oder eine plötzliche Verschiebung der Sehachsen wurden als ursächlich angesehen [10, 20, 46, 47]. Neuere Untersuchungen legen jedoch nahe, dass nach Herausrechnung anderer gesicherter Risikofaktoren mittels multivariater Analysen – wie beispielsweise der hohe Anteil weiblicher Patientinnen bei laparoskopischen und gynäkologischen Eingriffen oder das fast ausschließlich kindliche Patientenkollektiv bei

Strabismus-Operationen – nur wenige Eingriffe mit einer eigenständigen Erhöhung der PONV-Inzidenz bei Erwachsenen einhergehen [11, 30, 31]. So werden in aktuellen Publikationen meist nur noch offen-abdominelle Eingriffe und Laparoskopien oder mangels Reproduzierbarkeit der Ergebnisse keine bestimmten Operationen mehr als unabhängige PONV-Risikofaktoren angeführt [15, 28, 48, 49].

Auch die Dauer des operativen Eingriffs wurde immer wieder als Risikofaktor für PONV diskutiert, allerdings ist hiermit stets untrennbar eine längere Anästhesiedauer und somit eine höhere Anästhetika-Exposition verbunden. Daher lässt sich kein alleiniger Effekt der Operationsdauer auf das PONV-Risiko nachweisen [20, 32].

Postoperative Einflussfaktoren

Opioidgaben im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie steigern das PONV-Risiko dosisabhängig um etwa den Faktor 1,5, wobei keine lineare Beziehung zwischen steigender Opioiddosis und PONV-Risiko besteht. Verantwortlich hierfür sind Wirkungen auf μ -Opioidrezeptoren in der Chemorezeptor-Triggerzone sowie eine direkte Stimulation des vestibulocochleären Systems über verschiedene Rezeptoren. Welches Opioid zum Einsatz kommt, spielt dabei eine untergeordnete Rolle [22, 28, 50].

Hiermit ist stets die Frage verbunden, ob auch postoperative Schmerzen per se, die wiederum zu einem gesteigerten Opioidbedarf führen können, zur Entwicklung von PONV beitragen. Dies wird in verschiedenen Publikationen diskutiert, konnte jedoch bislang nicht eindeutig belegt werden [10, 11, 19, 25, 51].

Postoperativ auftretender Stress, perioperative Angst oder eine positive Erwartungshaltung bei PONV in der Vorgeschichte sind ebenfalls mögliche Faktoren für die Entstehung von PONV. Allerdings ist ihr Einfluss schwer zu objektivieren oder gar quantifizieren, weshalb auch hier keine abschließenden Aussagen zu treffen sind. Als mögliche Pathomechanismen wären eine erhöhte Katecholaminfreisetzung, vermehrte Aerophagie oder eine negative Prägung im Sinne einer Konditionierung denkbar. Ebenfalls nicht hinreichend belegt sind mögliche Einflussfaktoren wie postoperative Bewegungsreize – beispielsweise beim Umlagern oder durch Mobilisation – oder der Zeitpunkt der ersten postoperativen

Nahrungsaufnahme. Hier kann eine Überschneidung mit bekannten unabhängigen Risikofaktoren wie Reiseübelkeit oder PONV in der Vorgeschichte bestehen [10, 11, 19, 20, 46, 49].

Gebräuchliche Risikoscores

Um die vielfältigen Einflussfaktoren auf die Entwicklung von PONV in den klinischen Alltag einzubeziehen, gibt es schon seit geraumer Zeit Bemühungen, das individuelle PONV-Risiko anhand von prädiktiven Risikoscores abzuschätzen. *Palazzo et al.* stellten bereits 1993 eine mittels logistischer Regression ermittelte Formel vor, in die die Faktoren postoperative Opioidgabe, PONV-Anamnese, Geschlecht und Reisekrankheit mit unterschiedlicher Gewichtung eingehen [52]. *Koivuranta et al.* bezogen in eine ähnliche Formel anstelle der Opioidgabe den Nichtraucherstatus sowie die Operationsdauer ein [53].

Im Jahr 1998 publizierten *Apfel et al.* ebenfalls eine Gleichung für eine logistische Funktion, die die Faktoren weibliches Geschlecht, Alter, Raucherstatus, PONV und/oder Kinetose sowie Anästhesiedauer berücksichtigt [54]. Da sich derartige mathematische Gleichungen jedoch für den klinischen Alltag, vor allem für die rasche präoperative Abschätzung des individuellen PONV-Risikos, als zu kompliziert erwiesen, wurde der heute weit verbreitete, vereinfachte Apfel-Score entwickelt. Dieser bezieht sich ohne weitere Gewichtung auf die vier gesicherten PONV-Risikofaktoren weibliches Geschlecht, PONV-Vorgeschichte und/oder anamnestische Kinetose, Nichtraucherstatus und erwartete postoperative Opioidgabe. Bei Vorliegen von 0, 1, 2, 3 bzw. 4 Risikofaktoren wird hieraus ein PONV-Risiko von 10, 21, 39, 61 bzw. 78% abgeleitet [24]. Dieser in Tabelle 1 dargestellte vereinfachte Score zeigt in verschiedenen Publikationen zur Validierung einen mit komplizierteren mathematischen Formeln vergleichbaren prädiktiven Wert und hat sich daher in der alltäglichen Anwendung sowie in aktuellen Guidelines zur PONV-Prophylaxe und -Therapie durchgesetzt [29, 49, 55-58]. Eine weitere Vereinfachung ergibt sich aus der Zuteilung der Patient*innen in die drei Gruppen niedriges, moderates bzw. hohes PONV-Risiko bei Vorliegen von 0 bis 1, 2 bzw. 3 bis 4 Risikofaktoren [14, 55].

Tabelle 1: Risikoeinschätzung nach vereinfachtem Apfel-Score

Risikofaktor	Punkte nach vereinfachtem Apfel-Score
Weibliches Geschlecht	1
PONV-Vorgeschichte und/oder anamnestische Kinetose	1
Nichtraucherstatus	1
Erwartete postoperative Opioidgabe	1
Ermitteltes PONV-Risiko	Niedrig: 0-1 Punkte Moderat: 2 Punkte Hoch: 3-4 Punkte

1.1.3 Komplikationen

Während Übelkeit und Erbrechen in ihrer physiologischen Funktion dem Schutz vor der Aufnahme toxischer Substanzen dienen, handelt es sich bei PONV um eine inadäquate körperliche Reaktion, die für die betroffenen Patient*innen sehr unangenehm ist und besonders bei massivem Erbrechen unerwünschte oder selten sogar lebensbedrohliche Auswirkungen haben kann [9]. Durch die immensen Kräfte, die beim Würgen oder Erbrechen in manchen Teilen des Körpers aufgebaut werden, kann es zu Rupturen (Boerhaave-Syndrom) oder Schleimhauteinrissen (Mallory-Weiss-Syndrom) des Ösophagus, Wund- und Nahtdehiszenz, Gefäßrupturen bis hin zu einer intraokularen Blutung mit daraus resultierender Erblindung, Rippenfrakturen sowie zu einem subkutanen oder Mediastinalemphysem und Pneumothoraces kommen. Darüber hinaus können durch die Wirkung von Anästhetika oder Analgetika Schutzreflexe vermindert sein, die im Normalfall zum Verschluss der Atemwege während des Erbrechens führen. Dies führt zu einer erhöhten Aspirationsgefahr mit der Gefahr einer konsekutiv auftretenden Aspirationspneumonie. Auch Dehydratation sowie Entgleisungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushalts sind mögliche, aufgrund der meist begrenzten Dauer des postoperativen Erbrechens jedoch seltene Folgen [9, 19, 20, 59].

Neben den beschriebenen physischen Folgen spielen auch psychologische Faktoren bei der Verarbeitung von PONV eine Rolle. Patient*innen, die in der Vergangenheit bereits unter PONV litten, haben ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten von PONV. Wie bereits in Kapitel 1.1.2 erwähnt, kann hierbei neben einer individuellen Veranlagung auch eine negative Erwartungshaltung im Sinne einer Konditionierung eine Rolle spielen [9, 46,

60]. Analog zur Entwicklung von Aversionen gegen bestimmte Nahrungsmittel durch Übelkeit oder Erbrechen nach dem Verzehr könnte es durch PONV zu einer Aversion oder gar Ablehnung weiterer Operationen und damit verbundener Narkosen kommen [9, 61].

Nicht zu vernachlässigen sind auch monetäre Aspekte, die durch eine zunehmende Ökonomisierung des Gesundheitssystems an Bedeutung gewinnen [5]. Das Auftreten von PONV kann beispielsweise durch ungeplante stationäre Aufnahmen nach ambulant geplanten Operationen, eine verlängerte Verweildauer im Aufwachraum, längere Krankenhausaufenthalte, eine höhere Bindung pflegerischer und ärztlicher Personalressourcen sowie den Einsatz antiemetischer Medikamente zusätzliche Kosten verursachen [62-67]. Auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus können weitere, indirekte Kosten wie eine vorübergehende Arbeitsunfähigkeit der Patient*innen oder pflegender Angehöriger entstehen [68].

1.1.4 Bisherige Prophylaxe und Therapie

Dank der intensiven Erforschung von PONV seit mehreren Jahrzehnten gibt es mittlerweile eine Vielzahl von Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten, die in der Prophylaxe und Therapie von PONV zum Einsatz kommen können. Auch konkrete Handlungsempfehlungen zum Einsatz derselben sind vorhanden, es mangelt jedoch immer noch an einer konsequenten, flächendeckenden Umsetzung [1, 69]. Auch konnte bislang keine Strategie entwickelt werden, die eine vollständige Vermeidung oder stets erfolgreiche Therapie von PONV mit sich bringt [13]. Im Folgenden wird explizit nicht auf die Anwendung von Amisulprid zur PONV-Prophylaxe und -Therapie eingegangen, da sich diese Substanz zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Studie noch nicht in der regulären klinischen Anwendung befand.

Prophylaxe

Eine wirksame und umfassende Reduktion des PONV-Risikos beinhaltet die Vermeidung bekannter Risikofaktoren und beginnt somit bereits bei der Auswahl des Narkoseverfahrens. Lokal- und periphere Regionalanästhesien gehen im Gegensatz zur Allgemeinanästhesie nur in Einzelfällen mit perioperativer Übelkeit oder Erbrechen einher, am ehesten bedingt durch Überdosierungen oder akzidentelle intravasale Injektionen mit

systemischer Ausbreitung des Lokalanästhetikums [70-72]. Kommt es bei rückenmarksnahen Verfahren zu Übelkeit und Erbrechen, dann tritt diese in der Regel bereits intraoperativ und nicht im Sinne des klassischen PONV auf. Ursächlich ist hierbei eine Sympathikolyse und der damit verbundenen Blutdruck- und Herzfrequenzabfall. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 3,5 bis 15% beziffert [73, 74].

Ist eine Allgemeinanästhesie gewünscht oder durch den geplanten operativen Eingriff angezeigt, kann das PONV-Risiko durch eine intravenöse Narkoseführung und somit die Vermeidung emetogener inhalativer Anästhetika signifikant gesenkt werden [11]. In einer Übersichtsarbeit von *Tramèr* et al. zur PONV-Reduktion in der frühen postoperativen Phase wird für eine TIVA mit Propofol im Gegensatz zur Verwendung volatiler Anästhetika eine Number needed to treat (NNT) von nur 5 postuliert [75]. Dies bedeutet, dass durchschnittlich 5 Patient*innen eine TIVA mit Propofol erhalten müssen, um einen Fall von PONV zu vermeiden. *Apfel* et al. geben die relative Risikoreduktion durch die Verwendung von Propofol anstelle volatiler Anästhetika mit 19% an [76]. Auch die Reduktion postoperativer Opioidgaben durch eine multimodale Schmerztherapie, beispielsweise mit nichtsteroidalen Antirheumatika, α_2 -Agonisten oder regionalanästhesiologischen Verfahren zusätzlich zur Allgemeinanästhesie, trägt zur Vermeidung von PONV bei [44, 49]. Eine adäquate perioperative Hydrierung der durch Nüchternheit oder präoperative abführende Maßnahmen oft dehydrierten Patient*innen kann das PONV-Risiko ebenfalls signifikant senken [77]. Eine mögliche nicht-medikamentöse Maßnahme zur Risikoreduktion stellt die mechanische oder elektrische Stimulation des Akupunkturpunkts P6 am Handgelenk dar [78-80]. Dass diese einfache, non-invasive Methode bislang keinen flächendeckenden Einsatz erfährt, mag an der noch unzureichenden Datenlage, fehlenden exakten Angaben zu Art und Zeitpunkt der Anwendung sowie der mangelnden Vertrautheit vieler Anästhesisten mit Akupunkturtechniken liegen [56, 81]. Für die Anwendung von Ingwer als PONV-Prophylaxe konnte von *Morin* et al. kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Effekt nachgewiesen werden [82].

Zur medikamentösen PONV-Prophylaxe stehen Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten wie 5-HT₃-Antagonisten, Kortikosteroide, NK₁-Rezeptor-Antagonisten, Dopaminrezeptor-Antagonisten und Antihistaminika zur Verfügung [69]. 5-

HT₃-Antagonisten wie Ondansetron oder Granisetron werden bereits seit den 1990er-Jahren zur PONV-Prophylaxe eingesetzt und weisen eine gute Wirksamkeit bei intravenöser Gabe gegen Ende der durchgeführten Operation auf [83-85]. Auch das Kortikosteroid Dexamethason bewirkt, in niedriger Dosierung intravenös zur Narkoseeinleitung verabreicht, mit einer NNT von etwa 4 eine signifikante PONV-Reduktion [86, 87]. Der oral einzunehmende NK₁-Rezeptor-Antagonist Aprepitant bzw. das parenteral verfügbare Prodrug Fosaprepitant können bei Gabe zur Narkoseeinleitung vor allem das Risiko für postoperatives Erbrechen, nicht jedoch das Risiko für postoperative Übelkeit deutlich verringern [88]. Fosaprepitant scheint hierbei gegenüber anderen Substanzen überlegen und gegenüber einigen Wirkstoffkombinationen gleichwertig zu sein, allerdings fehlen bislang direkte Vergleichsstudien mit etablierten Wirkstoffen außer Ondansetron [89]. Bereits 1963 wurden antiemetische Eigenschaften des D₂-Dopaminrezeptor-Antagonisten Droperidol entdeckt. Mit einer NNT von 5 bei niedrigdosierter Verabreichung zur Narkoseeinleitung kann Droperidol eine deutliche Reduktion der PONV-Inzidenz bewirken und wurde lange Zeit regelhaft zur PONV-Prophylaxe verabreicht [90]. Im Jahr 2001 erschien eine „Black Box Warning“ der Food and Drug Administration aufgrund von möglicher QT-Zeitverlängerung und daraus resultierenden Torsade-de-Pointes-Arrhythmien durch Droperidol, weshalb die Anwendung der Substanz nur noch äußerst zurückhaltend empfohlen wurde [91]. Nachdem mehrere Studien für die Anwendung von Droperidol zur PONV-Prophylaxe kein gehäuftes Auftreten entsprechender Arrhythmien feststellen konnten, ist der Wirkstoff weiterhin fester Bestandteil aktueller Guidelines [49, 92-94]. Für das Antihistaminikum Dimenhydrinat wird von *Kranke et al.* für Patient*innen mit einem hohen PONV-Risiko eine NNT von 5 angegeben, allerdings fehlen valide Daten bezüglich Zeitpunkt der Anwendung und optimaler Dosierung sowie für Patient*innen mit geringerem PONV-Risiko [95].

Abgesehen von generellen Maßnahmen wie einer bevorzugten Anwendung von Regionalanästhesien, einer adäquaten Hydrierung und einer Opioid-sparenden multimodalen perioperativen Analgesie wird die tatsächliche Durchführung einer PONV-Prophylaxe im Rahmen einer Allgemeinanästhesie aufgrund der Abwägung zwischen Nutzen einerseits sowie Risiken und Kosten andererseits nicht für alle Patient*innen empfohlen [69, 96, 97].

Vielmehr wird in den aktuellen Guidelines eine risikoadaptierte, multimodale Strategie bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor nach vereinfachtem Apfel-Score für sinnvoll erachtet [49, 76]. Für Patient*innen mit 1-2 Risikofaktoren wird die Anwendung von zwei, für Patient*innen mit 3-4 Risikofaktoren die Anwendung von drei bis vier der oben erwähnten nicht-medikamentösen und medikamentösen Interventionsmöglichkeiten zur Risikoreduktion empfohlen [49]. Durch Kombination einer intravenösen Narkoseführung mit Propofol mit bis zu drei Antiemetika aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen kann so eine relative Risikoreduktion von bis zu 70% erreicht werden [76]. Häufig wird eine Kombination aus 4 mg Dexamethason zur Narkoseeinleitung und einem 5-HT₃-Antagonisten (z.B. 4 mg Ondansetron) gegen Ende der Operation, gegebenenfalls erweitert um einen NK₁-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant) oder seltener einen Dopaminantagonisten (z.B. Droperidol), verwendet [5, 14, 22]. Unumstritten ist hierbei, dass die Kombination mehrerer Wirkstoffe der Anwendung eines einzelnen Präparats überlegen ist [98].

Ein Problem in der Prophylaxe von PONV ist, neben der Tatsache, dass kein Wirkstoff Übelkeit und Erbrechen hundertprozentig verhindern kann, die mangelhafte Umsetzung vorhandener Guidelines im klinischen Alltag. *Kooij* et al. konnten zeigen, dass die Implementierung von automatisierten Erinnerungen zur Verschreibung einer medikamentösen PONV-Prophylaxe im Prämedikationsgespräch oder zur tatsächlichen perioperativen Verabreichung derselben dazu führten, dass die Prophylaxe in etwa doppelt so häufig verschrieben bzw. verabreicht wurde [99, 100]. In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass aus diesen Maßnahmen auch tatsächlich eine signifikante Reduktion der PONV-Inzidenz resultiert, insbesondere bei Patient*innen mit einem hohen PONV-Risiko [101].

Therapie

Kommt es nach einer Allgemeinanästhesie zum Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen, stehen zur Therapie prinzipiell ebenfalls die Substanzen aus oben genannten Wirkstoffklassen zur Verfügung. Bei Patient*innen, die keine perioperative PONV-Prophylaxe erhalten haben, werden in erster Linie 5-HT₃-Antagonisten, bei unzureichender Wirkung zusätzlich Dexamethason, NK₁-Rezeptor-Antagonisten, Dopaminrezeptor-Antagonisten oder Antihistaminika eingesetzt [102-105]. Bei Patient*innen, die bereits eine medikamentöse

PONV-Prophylaxe erhalten haben, besteht das Problem, dass die erneute Gabe eines Präparats aus derselben Substanzklasse innerhalb von 6 Stunden keinen therapeutischen Effekt zeigt [106-109]. Daher ist auf die bevorzugte Verwendung von Wirkstoffen aus anderen Substanzklassen als den bereits verabreichten zu achten. Insgesamt bleibt eine effektive PONV-Therapie insbesondere nach fehlgeschlagener Prophylaxe problematisch, da die zur Verfügung stehenden Substanzklassen begrenzt und trotz teils jahrzehntelanger Anwendung wenig evidenzbasierte Behandlungsstrategien vorhanden sind [102].

Analog zur PONV-Prophylaxe stehen in der Therapie von manifestem PONV ebenfalls nicht-medikamentöse Ansätze zur Verfügung. So stellt die Stimulation des Akupunkturpunktes P6 eine therapeutische Option bei PONV dar, insbesondere bei Anwendung in Kombination mit einem HT₃-Antagonisten scheint es zu einem additiven Effekt zu kommen [110, 111]. Die Anwendung einer Aromatherapie mittels Inhalation von 2-Propanol kann den Bedarf an medikamentöser antiemetischer Rescue-Therapie senken, für die Inhalation mit Auszügen aus Minze, Ingwer, Kardamom oder Lavendel konnte hingegen kein Effekt nachgewiesen werden [112].

1.2 Amisulprid

1.2.1 Wirkmechanismus und ursprüngliche Anwendung

Amisulprid ist ein Benzamid-Derivat und selektiver Dopaminrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität zu den Rezeptor-Subtypen D₂ und D₃ im limbischen System, der bereits seit 1986 als orales Antipsychotikum angewendet wird [113]. Er zeigt keine Affinität zu anderen Dopaminrezeptor-Subtypen und nur geringe Affinität zu adrenergen, histaminergen, cholinergen und serotonergen Rezeptoren [114]. Eine Ausnahme hiervon stellt die hohe Affinität zum 5-HT_{7a}-Rezeptor dar, der für antidepressive Effekte von Amisulprid verantwortlich gemacht wird [115]. In niedrigen Dosierungen von 50-300 mg/d erfolgt eine bevorzugte Blockade von präsynaptischen Dopamin-Autorezeptoren, woraus eine erhöhte Dopaminausschüttung resultiert. Dies führt zur Besserung einer Negativsymptomatik im Rahmen einer Schizophrenie. In höheren Dosierungen von 400-800 mg/d werden hauptsächlich postsynaptische Rezeptoren blockiert und so die Dopaminwirkung vermindert,

wodurch eine Kontrolle der Positivsymptomatik erreicht werden kann. Amisulprid wird aufgrund seines Wirkprofils als atypisches Neuroleptikum bezeichnet [113, 116, 117].

Nach oraler Einnahme von Amisulprid lassen sich zwei Spitzen in der Plasmakonzentration feststellen: Zunächst eine kleinere etwa eine Stunde nach Einnahme, die Maximalkonzentration wird schließlich 3-4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist mit etwa 17% gering und das Verteilungsvolumen beträgt 5,8 L/kg, wodurch es zu einer raschen Verteilung des Wirkstoffs in das Zielgewebe kommt. Die absolute orale Bioverfügbarkeit liegt bei circa 50%. Ein geringer Teil der Dosis wird zu zwei inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die hauptsächliche Elimination findet jedoch durch unveränderte renale Ausscheidung statt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt hierbei 12 Stunden. Das Interaktionspotential mit anderen Medikamenten ist gering, da Amisulprid keine Inhibierung von Cytochrom-P450-Isoenzymen verursacht und wie bereits erwähnt eine geringe Plasmaeiweißbindung zeigt. Bei Niereninsuffizienz wird aufgrund der um den Faktor 2,5 bis 3 verminderten renalen Elimination eine Dosisreduktion empfohlen. Bei über 65-jährigen Patient*innen konnten nach oraler Einnahme von 50 mg Amisulprid eine um 10-30% erhöhte Plasmakonzentration und eine um 45% verminderte unveränderte renale Ausscheidung festgestellt werden, eine Dosisanpassung scheint jedoch nicht notwendig [113, 114, 118-123].

Amisulprid ist aufgrund der Erfahrungen aus der langjährigen klinischen Anwendung als Antipsychotikum als sehr sicheres Medikament einzuschätzen, nichtsdestotrotz sind einige mögliche Nebenwirkungen bekannt. Wie auch bei anderen Antipsychotika kann es dosisabhängig zu extrapyramidalen Bewegungsstörungen wie Akathisie, parkinsonoiden Symptomen und akuter Dystonie kommen, jedoch deutlich seltener als beispielsweise durch Haloperidol oder Risperidon [124-126]. Des Weiteren kommt es durch den Dopamin-D₂-Rezeptorantagonismus zu einer Prolaktinerhöhung, die wiederum zu Amenorrhö, Galaktorrhö oder Libido- und Potenzstörungen führen kann. Im Vergleich zu anderen Antipsychotika tritt Amenorrhö etwas häufiger auf, diese Beobachtung erreichte jedoch keine statistische Signifikanz [113]. Eine weitere mögliche Nebenwirkung von Amisulprid ist eine moderate Gewichtszunahme von durchschnittlich 0,8 kg in 10 Wochen bzw. 1,4 kg nach einem Jahr, die jedoch geringer ausfällt als bei der Einnahme von Risperidon oder

Olanzapin. [114, 127]. Diabetogene Effekte treten nicht auf, im Gegenteil scheinen Insulinresistenz sowie Cholesterin- und Glukosespiegel im Blut sogar abzunehmen [128]. Schlafstörungen können bei der Einnahme von Amisulprid etwa genauso häufig wie bei anderen Antipsychotika beobachtet werden [113]. Sedierende Effekte treten im Vergleich zu anderen Wirkstoffen seltener auf, dies wird auf die geringe Affinität zu histaminergen Rezeptoren zurückgeführt [125]. Eine immer wieder diskutierte und potenziell gefährliche Nebenwirkung ist die Verlängerung der QTc-Zeit in EKG-Analysen durch die Einnahme von Amisulprid, die zwar selten, im Vergleich zu anderen Antipsychotika wie Olanzapin oder Haloperidol jedoch signifikant häufiger auftritt [125]. Insbesondere bei Überdosierung kann es hierbei zu lebensbedrohlichen Torsade-de-Pointes-Arrhythmien kommen [129].

Insgesamt hat sich Amisulprid in der langjährigen Anwendung als sicheres und effektives atypisches Neuroleptikum bewährt, was sich nicht zuletzt in der geringen Rate an Einnahmeabbrüchen in verschiedenen Studien widerspiegelt [113, 125, 130].

1.2.2 Amisulprid und PONV

Nachdem die Anwendung von Droperidol als Antiemetikum seit der „Black Box Warning“ der FDA aus dem Jahr 2001 deutlich zurückgegangen ist, wurde die Suche nach alternativen Substanzen mit Angriffspunkt an Dopaminrezeptoren intensiviert [91]. In präklinischen Studien wurde von *Darmani* et al. bereits 1999 eine antiemetische Wirksamkeit des Benzamid-Derivats Sulpirid festgestellt, das mit Amisulprid strukturell eng verwandt ist. Die antiemetische Wirkung wird über den Antagonismus an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren vermittelt, die bei der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen eine Rolle spielen [131]. Für die Durchführung von klinischen Studien zum Einsatz von Amisulprid in der Prophylaxe und Therapie von PONV wurde zunächst eine intravenös applizierbare Form der Substanz entwickelt, da eine perioperative parenterale Verabreichung deutlich praktikabler ist als eine orale Einnahme [132].

Im Jahr 2012 wurde eine erste Dosisfindungsstudie mit Amisulprid zur PONV-Prophylaxe durchgeführt. Es wurden bei Narkoseeinleitung 1 mg, 5 mg bzw. 20 mg Amisulprid oder ein Placebo intravenös verabreicht, wobei die Gabe von 5 mg Amisulprid den größten Effekt zeigte [133]. Im Anschluss wurde in zwei Phase-3-Studien die Effektivität der Gabe von

5 mg Amisulprid zur PONV-Prophylaxe mit Placebo bei Patient*innen mit mindestens zwei Risikofaktoren nach vereinfachtem Apfel-Score verglichen. Die relative Risikoreduktion für das Auftreten von Emesis oder einen Bedarf an antiemetischer Rescue-Medikation innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ durch Amisulprid betrug in beiden Studien etwa 20% [134]. Eine ähnlich designte Studie mit Patient*innen mit mindestens 3 PONV-Risikofaktoren, die jedoch zusätzlich eine weitere nicht-dopaminerge medikamentöse PONV-Prophylaxe zur Narkoseeinleitung erhielten, zeigte ebenfalls eine relative Risikoreduktion um circa 20% durch die Gabe von Amisulprid [135]. Dies deckt sich mit der Beobachtung von *Apfel et al.*, die für jedes zusätzlich verabreichte prophylaktische Antiemetikum eine relative Risikoreduktion um 20-25% feststellten [76].

Amisulprid ist jedoch nicht nur zur Prophylaxe, sondern auch für die Therapie von manifestem PONV von Interesse, da hierfür Substanzklassen verwendet werden sollten, die nicht bereits in der Prophylaxe zum Einsatz kamen. Da eine Prophylaxe im klinischen Alltag sehr häufig mit 5-HT₃-Antagonisten und/oder Dexamethason durchgeführt wird, erscheint Amisulprid als Dopaminantagonist als geeignete therapeutische Option [49]. In einer ersten Studie konnten *Candiotti et al.* bei Patient*innen mit manifestem PONV, die keine perioperative Prophylaxe erhalten hatten, eine signifikant bessere Wirkung von 5 und 10 mg Amisulprid gegenüber Placebo nachweisen. Zwischen den beiden Dosierungen bestanden hierbei keine signifikanten Unterschiede [136]. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie untersucht nun die Effektivität von Amisulprid zur Therapie von manifestem PONV bei Patient*innen mit moderatem bis hohem PONV-Risiko, die zuvor bereits eine medikamentöse Prophylaxe erhalten haben. Die erhobenen Daten wurden bereits von *Habib et al.* publiziert [137].

Das aus der Anwendung als orales Antipsychotikum bekannte günstige Nebenwirkungsprofil von Amisulprid bestätigt sich auch bei der niedrigdosierten intravenösen Gabe. Einzig eine passagere, milde Erhöhung des Prolaktinspiegels sowie Schlafstörungen werden etwas häufiger als nach der Gabe von Placebo beobachtet [138]. Zudem kommt es nach intravenöser Gabe von Amisulprid zwar zu einer dosisabhängigen Verlängerung der QTc-Zeit, jedoch tritt selbst in supratherapeutischer Dosierung von 40 mg keine Verlängerung auf über 500 ms auf, ab der potenziell lebensbedrohlichen Torsade-de-Pointes-

Arrhythmien auftreten können [139]. Somit ist Amisulprid auch im perioperativen Kontext als sicheres und – soweit bislang untersucht – effektives Medikament einzuschätzen.

1.3 Fragestellung

Die vorliegende randomisierte, prospektive, in Parallelgruppen durchgeführte, Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 5 mg bzw. 10 mg APD421 (Amisulprid zur i.v.-Injektion) zur Therapie von manifestem PONV bei Patient*innen mit moderatem bis hohem PONV-Risiko nach fehlgeschlagener PONV-Prophylaxe mit anderen Substanzklassen zu untersuchen. Hierfür wurde als primäres Zielkriterium die erfolgreiche PONV-Behandlung festgesetzt, definiert als das Ausbleiben von weiteren emetischen Episoden in Form von Würgen oder Erbrechen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden sowie keine Gabe von Rescue-Medikation im Zeitraum von 0 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments. Sekundäre Zielkriterien waren das Auftreten und die Stärke von Übelkeit oder signifikanter Übelkeit, das Auftreten von Erbrechen oder Würgen, der Bedarf an antiemetischer Rescue-Medikation, die Zeit bis zum Versagen der initialen PONV-Therapie, die im Aufwachraum verbrachte Zeit sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer nach Applikation des Studienmedikaments. Außerdem wurden verschiedene Subanalysen, wie beispielsweise eine unterschiedliche Wirksamkeit nach Geschlecht, Operationsart, Zeitpunkt des Auftretens der qualifizierenden PONV-Episode, Anzahl der verwendeten perioperativen PONV-Prophylaxelinien und Anzahl der vorhandenen PONV-Risikofaktoren durchgeführt. Der primäre Studienzeitraum erstreckte sich hierbei ab Applikation des Studienmedikaments bzw. Placebos über 24 Stunden.

Es wurde angenommen, dass Amisulprid in diesem Zeitraum eine im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Wirksamkeit zur PONV-Therapie nach fehlgeschlagener medikamentöser PONV-Prophylaxe zeigen würde.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie mit der Substanz APD421 (Amisulprid zur i.v.-Injektion) zur Behandlung von manifestem PONV bei Patient*innen, die bereits eine perioperative medikamentöse PONV-Prophylaxe erhalten hatten. Sie wurde nach Zustimmung der jeweils zuständigen Ethikkommissionen in Parallelgruppen an 23 Prüfzentren in den USA, Kanada, Frankreich und Deutschland im Auftrag von und finanziert durch Acacia Pharma Ltd. durchgeführt, unter anderem an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Würzburg (Ethikkommission Heidelberg, Kennzeichen AFmu-681/2015). Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme Placebo, APD421 5 mg und APD421 10 mg aufgeteilt. Die Randomisierung wurde nach dem Studienzentrum stratifiziert. Die Zielpopulation wurde auf 700 randomisierte Patient*innen festgesetzt, um pro Studienarm ca. 230 auswertbare Datensätze zu erhalten. Es existierten keine Vorgaben bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung.

Die Studie wurde unter der Referenznummer NCT02646566 bei ClinicalTrials.gov sowie unter der Referenznummer 2015-003992-30 bei EudraCT registriert. Die erhobenen Daten aller Studienzentren wurden durch Acacia Pharma Ltd. gesammelt und ausgewertet. Sie wurden für die vorliegende Promotionsarbeit zur Verfügung gestellt und eine ausdrückliche Erlaubnis zur Verwendung und Veröffentlichung erteilt.

Die Aufgabe der Promovenden bestand in der vollumfänglichen Betreuung der Studienpatient*innen und Datenerhebung am Studienzentrum Würzburg. Dies umfasste die Entwicklung eines geeigneten peri- und postoperativen Datenerhebungsbogens (siehe Anhang), die Verabreichung des Studienmedikamentes bzw. Placebos, die interne Dokumentation aller peri- und postoperativ Daten, das Einpflegen der Daten in ein Erfassungssystem von Acacia Pharma Ltd. sowie die Betreuung der durchgeführten Audits durch Premier Research Group Ltd..

2.2 Patientenauswahl

Die Studie wurde an erwachsenen Patient*innen (Mindestalter 18 Jahre) durchgeführt, bei denen ein elektiver ambulanter oder stationärer Eingriff unter Inhalationsanästhesie von mindestens einer Stunde erwarteter Dauer vorgenommen wurde. Voraussetzung für eine Applikation des Studienmedikaments war das Auftreten von PONV im Zeitraum von bis zu 24 Stunden nach Narkose-Ende (= qualifizierende PONV-Episode) bei zuvor erfolgter perioperativer PONV-Prophylaxe. Es sollte nach Beurteilung durch den Versuchsleiter ein moderates bis hohes PONV-Risiko im Sinne des vereinfachten Apfel-Scores vorliegen. Besonderes Augenmerk wurde zudem auf sichere Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter gelegt.

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden ausschließlich Patient*innen eingeschlossen, die jedes der folgenden Kriterien erfüllten:

- Männliche oder weibliche Patient*innen im Alter von mindestens 18 Jahren;
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung;
- Patient*innen, die sich einem Elektiveingriff (offene oder laparoskopische Technik) unter Allgemeinanästhesie (außer geplanter total-intravenöser Anästhesie) unterziehen, der von Narkoseeinleitung bis zur Extubation mindestens eine Stunde dauert;
- Patient*innen mit einem nach Urteil der Prüfärzt*innen mittleren bis hohen PONV-Risiko. Bei der Urteilsbildung sollten folgende Risikofaktoren besonders beachtet werden: PONV und/oder Kinetose in der Anamnese, habituelle Nichtraucher oder ehemalige Raucher, weibliches Geschlecht, erwarteter postoperativer Einsatz von Opioid-Analgetika;
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter: die Fähigkeit und Bereitschaft, ab dem Zeitpunkt des Screenings bis mindestens 48 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation eine höchst effektive Form der Empfängnisverhütung anzuwenden (wie in

der ICH M3 Guidance definiert: z.B. Verzicht auf Geschlechtsverkehr; chirurgische Sterilisation [der Patientin oder des Partners]; orales Kombinationskontrazeptivum; Doppel-Barriere-Methode der Empfängnisverhütung wie die Benutzung eines Intrauterinpeessars [IUP] oder einer Portiokappe mit Spermizid in Verbindung mit der Verwendung eines Kondoms durch den Partner; oder eine andere Methode bzw. Kombination von Methoden mit einer Versagerquote von allgemein < 1% pro Jahr);

- Für die Randomisierung der Patient*innen mussten außerdem alle der vier folgenden Kriterien erfüllt sein:
 - Die Patient*innen mussten sich einem nicht-ausgeschlossenen chirurgischen Eingriff unterzogen haben.
 - Die Patient*innen mussten eine prä- oder perioperative PONV-Prophylaxe erhalten haben, die keinen Dopaminantagonisten beinhaltete.
 - Die Patient*innen mussten eine erste PONV-Episode, definiert als ein- oder mehrmaliges Würgen bzw. Erbrechen und/oder das Verlangen nach antiemetischer Medikation zur Behandlung von Übelkeit, nicht später als 24 Stunden nach Operationsende (Wundverschluss) und vor Entlassung aus dem Krankenhaus erlitten haben, für die sie noch nicht anderweitig antiemetisch behandelt wurden (= qualifizierende PONV-Episode).
 - Die Patient*innen durften im Zeitraum von 24 Stunden vor dem Beginn der Operation bis zum Zeitpunkt der qualifizierenden PONV-Episode keinen Dopaminantagonisten (weder als PONV-Prophylaxe noch zu anderen Zwecken) erhalten haben, der vermutlich Übelkeit oder Erbrechen vorbeugt oder behandelt.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patient*innen, bei denen mindestens eines der folgenden Kriterien vorlag, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

- Patient*innen, die sich einer Transplantation oder einer anderen Operation unterziehen, bei der postoperative Emesis eine wesentliche Gefahr für die Patient*innen darstellt;
- Patient*innen, die nur eine Lokalanästhesie und/oder einen regionalen neuroaxialen (intrathekalen oder epiduralen) Block erhalten;
- Patient*innen, die innerhalb der vergangenen 2 Wochen Amisulprid für jedwede Indikation erhalten haben;
- Patient*innen, die auf Amisulprid oder einen anderen Bestandteil von APD421 allergisch reagieren;
- Patient*innen mit signifikanter vorbestehender vestibulärer Erkrankung oder Schwindel in der Vorgeschichte;
- Patient*innen mit einem bekannten prolaktinabhängigen Tumor (z. B. Prolaktinom der Hypophysendrüse, Brustkrebs) oder einem Phäochromozytom;
- Patient*innen mit dokumentiertem oder vermutetem Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 6 Monaten;
- Patient*innen mit direktem oder indirektem Nachweis für klinisch signifikante Hypokaliämie, wie z. B. ein Serumkaliumspiegel $< 3,0$ mmol/l;
- Patient*innen, die im postoperativen Zeitraum und vor der Gabe des Studienmedikaments eine Medikation mit einem erheblichen Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie erhalten haben, einschließlich Antiarrhythmika der Klasse Ia wie Chinidin, Disopyramid, Procainamid; Antiarrhythmika der Klasse III wie Amiodaron und Sotalol; und anderer Medikationen wie Bepridil, Cisaprid, Thioridazin, Methadon, Erythromycin i.v., Vincamin i.v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin etc.;
- Patient*innen mit dokumentierter, klinisch signifikanter kardialer Arrhythmie oder kongenitalem Long-QT-Syndrom;
- Schwangere oder stillende Patientinnen;

- Patient*innen, die Levodopa erhalten;
- Patient*innen mit der Diagnose eines Morbus Parkinson;
- Patient*innen, die in den vergangenen 4 Wochen eine emetogene Chemotherapie gegen ein Malignom erhalten haben;
- Patient*innen mit Epilepsie in der Vorgeschichte;
- Patient*innen mit einer anderen Begleiterkrankung, die sie nach Meinung des Prüfarztes für die Studie ungeeignet macht;
- Patient*innen, die zuvor an dieser Studie teilgenommen haben oder die innerhalb der vergangenen 28 Tage (oder einer längeren Ausschlusszeit, falls dies die nationale oder lokale Gesetzgebung erfordert) an einer anderen interventionellen klinischen Studie zu pharmakologischen Therapien teilgenommen haben;
- Patient*innen unter gesetzlicher Betreuung.

2.2.3 Populationsgröße

Die Zielpopulation der Studie lag bei 700 randomisierten Patient*innen, um schlussendlich ca. 690 auswertbare Datensätze zu erhalten, entsprechend ca. 230 Datensätzen pro Studienarm. Dafür wurde ein Studieneinschluss von ca. 2500 Patient*innen für notwendig gehalten, da qualifizierende PONV-Episoden nur bei ca. 30 % der Patient*innen erwartet wurden. Die Verteilung der Patient*innen auf die Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1, die Randomisierung wurde nach dem Studienzentrum stratifiziert. Bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung existierten keine Vorgaben.

2.3 Eingesetzte Medikamente

2.3.1 Perioperative PONV-Prophylaxe

Es war den behandelnden Anästhesist*innen freigestellt, welche und wie viele der bislang üblichen Wirkstoffe zur perioperativen antiemetischen Prophylaxe eingesetzt wurden (siehe hierzu auch Kapitel 1.1.4). Einzig Dopaminantagonisten sollten aufgrund ihres im Vergleich zum Studienmedikament ähnlichen Wirkmechanismus nicht verwendet werden.

Die Gabe mindestens eines Medikaments zur perioperativen PONV-Prophylaxe war vorgeschrieben, eine fehlende Prophylaxe wurde als grober Verstoß gegen das Studienprotokoll gewertet.

2.3.2 Studienmedikament

APD421 ist ein von Acacia Pharma Ltd. entwickelter Arzneistoff und enthält Amisulprid zur i.v.-Injektion in den Konzentrationen 1,25 mg/ml bzw. 2,5 mg/ml. Es wurde in dieser Studie in den Dosierungen 5 mg und 10 mg gegen ein Placebo angewendet.

Die Auswahl der verwendeten Dosierungen beruhte auf einer vorangegangenen Dosisfindungsstudie, in der eine Dosis von 5 mg Amisulprid die höchste Wirksamkeit zur PONV-Prävention zeigte und aufgrund der geringeren Wirksamkeit sowohl von 1 mg als auch von 10 mg Amisulprid eine glockenförmige Dosis-Wirkungs-Kurve postuliert wurde [133]. Für niedrigere Dosierungen wurde aufgrund pharmakodynamischer und -kinetischer Erkenntnisse nach ca. 12 Stunden keine Wirksamkeit mehr angenommen, sodass für den hier festgesetzten primären Studienzeitraum von 24 Stunden keine optimale therapeutische Abdeckung gegeben gewesen wäre. Die Überprüfung der Wirksamkeit einer Dosis von 10 mg APD421 erschien sinnvoll, da ein höherer Wirkstoffbedarf zur Durchbrechung von manifestem PONV im Vergleich zur PONV-Prävention nicht ausgeschlossen werden konnte.

Die verwendeten Studienmedikamente wurden von PCI Pharma verpackt, mit eindeutigen Randomisierungsnummern versehen und an die Studienzentren verschickt. Zur Applikation des Studienmedikaments wurden insgesamt 4 ml APD421 aufgezogen und dem*der Patient*in nach Verdünnung mit 6 ml NaCl über einen Zeitraum von zwei Minuten langsam intravenös verabreicht. Es war nicht erkennbar, bei welchen der Medikamente es sich um Placebo bzw. APD421 in einer der Dosierungen 5 mg oder 10 mg handelte, da alle Substanzen gleichermaßen durchsichtig und farblos waren. Die zufällige Verteilung der Patient*innen auf die Studienarme wurde durch das Benutzen der jeweils nächsten Medikation nach aufsteigender Nummerierung ermöglicht und die Randomisierung nach dem Studienzentrum stratifiziert. Zuvor war durch PCI Pharma im Rahmen der Blockrandomisierung eine computergenerierte Zufallsverteilung der verschiedenen Medikamente durchgeführt worden. Zusammen mit der Medikation erhielt jedes Studienzentrum versiegelte

Entblindungscodes, um bei Auftreten eines Notfalls feststellen zu können, ob ein*e Patient*in APD421 in einer der beiden Dosierungen oder Placebo erhalten hatte.

Bei Eintreffen der Medikation am Studienzentrum wurde das Studienmedikament vom dortigen Studienpersonal auf Identität, Menge, Schäden, Intaktheit der Siegel und Überschreiten der vorgeschriebenen Maximaltemperatur überprüft und eventuelle Abweichungen unverzüglich dem Sponsor gemeldet. Anschließend wurde das Studienmedikament im jeweiligen Studienzentrum bis zur Applikation unter kontinuierlicher Temperaturüberwachung gelagert, da es bis zur Applikation insgesamt nicht länger als 48 Stunden ungekühlt sein durfte. Die Anzahl der verwendeten oder verworfenen Medikamente wurde auf einem Protokoll nachgehalten. Am Ende der Studie wurden alle Studienmedikamente, verwendete sowie nicht verwendete, mitsamt Verpackung an PCI Pharma zurückgesendet.

2.3.3 Placebo

Die Verwendung eines Placebos wurde als ethisch vertretbar angesehen, da den Studienpatient*innen dadurch keine anderweitige etablierte Therapie verwehrt blieb. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie gab es kein zur PONV-Therapie nach bereits verabreichter, erfolgloser perioperativer Prophylaxe zugelassenes Medikament. Zudem steht, wie bereits zu Beginn erläutert, in 70-80 % der PONV-Fälle Übelkeit im Gegensatz zu Erbrechen im Vordergrund (siehe Kapitel 1.1.2). Dies kann für die betroffenen Patient*innen zwar sehr unangenehm sein, führt jedoch nur äußerst selten zu lebensbedrohlichen Komplikationen. Auch postoperatives Erbrechen ist sehr selten mit einem signifikanten Mortalitätsrisiko verbunden. Die medizinischen Risiken einer Placebo-Therapie oder ineffektiven APD421-Therapie waren somit vernachlässigbar. Patient*innen, für die postoperatives Erbrechen aufgrund des bei ihnen durchgeführten Eingriffs eine relevante Gefährdung dargestellt hätte, wurden zudem durch die festgelegten Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2.2) von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Des Weiteren wurden die an der Studie teilnehmenden Patient*innen ab dem Auftreten von PONV mit anschließender Verabreichung des Studienmedikaments bis zum Erfolg der Therapie oder der Gabe einer Rescue-Medikation intensiv durch das Studienpersonal betreut und beobachtet. Bei Verlangen

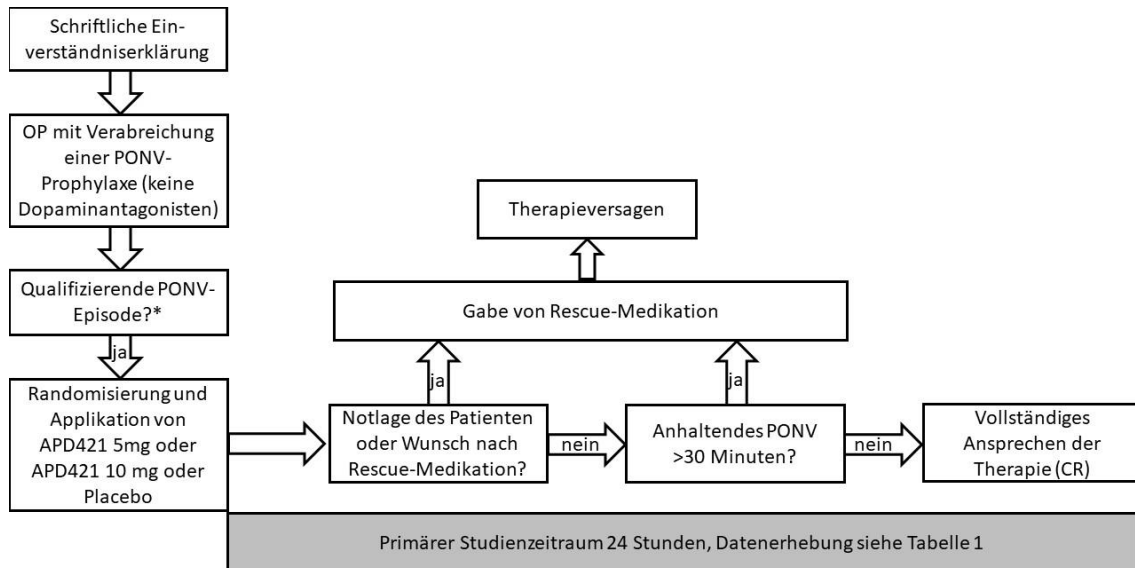
nach Rescue-Medikation in Form von klinisch routinemäßig eingesetzten Antiemetika wurde dem Patientenwunsch unverzüglich nachgekommen. Auch in Fällen, in denen dies durch die Versuchsleiter*innen oder ihre Vertreter*innen als im Sinne des*der Studienpatienten*in sinnvoll angesehen wurde, wurde eine Rescue-Medikation verabreicht. Bei sichtbarem Leidensdruck von Studienpatient*innen wurde nach Ablauf des primären Studienzeitraums von 30 Minuten ggf. eine Empfehlung zur Rescue-Medikation durch das Studienpersonal ausgesprochen.

2.3.4 Rescue-Medikation

Bei Versagen des Studienmedikaments sollten als Rescue-Medikation wenn möglich Substanzen zum Einsatz kommen, die nicht bereits zur perioperativen PONV-Prophylaxe verwendet wurden. Hierbei wurde, falls nicht bereits prophylaktisch verabreicht, eine Gabe von Ondansetron 4 mg i.v. favorisiert. Den behandelnden Prüfärzt*innen stand es jedoch frei, nach eigenem Ermessen zusätzliche oder alternative Substanzen als Rescue-Medikation einzusetzen. Dabei sollte allerdings aufgrund des zum Studienmedikament ähnlichen Wirkmechanismus möglichst auf den Einsatz weiterer Dopaminantagonisten verzichtet werden. Zudem sollte darauf geachtet werden, dass jegliche Medikamente mit antiemetischem Potential (siehe Liste in Anhang 3) nur im Sinne einer Rescue-Medikation bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen und nicht zu anderen Zwecken zu verwenden, da sie bei Auswertung der Studie unabhängig vom eigentlichen Anwendungszweck als Rescue-Medikation angesehen wurden.

2.4 Studienablauf

Einen Überblick über den Ablauf der Studie gibt Abbildung 1:



*wenn nein, dann Beendigung der Studienteilnahme ohne weitere Maßnahmen
CR = Complete Response

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs, modifiziert nach [140]

2.4.1 Präoperative Phase

Die Auswahl von für die Studie geeigneten Patient*innen erfolgte maximal 28 Tagen vor der geplanten Operation bis hin zum Operationstag im Rahmen eines eingehenden Aufklärungsgesprächs. Die Patient*innen wurden hinsichtlich der bei ihnen geplanten Operation, ihrer PONV-Risikofaktoren, ihrer Begleitmedikation, ihrer Vorerkrankungen, einer möglichen Schwangerschaft und der Erfüllung aller weiteren Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Ihnen wurde eine schriftliche Patienteninformation zur Erklärung der Studie ausgehändigt. Darüber hinaus erfolgte eine ausführliche mündliche Aufklärung über Vorteile und Risiken der Studienteilnahme durch eine*n Studienarzt*ärztin. Anschließend hatten die Patient*innen ausreichend Bedenkzeit sowie die Gelegenheit, Fragen zur Studie zu stellen, bevor eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie erfolgte. Die von Patient*in und Prüfarzt*ärztin unterschriebene Einverständniserklärung wurde den Patient*innen in Kopie mitgegeben und, falls gewünscht, auch den behandelnden Hausarzt*innen eine Information über die Studienteilnahme zugesendet. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde zum Ausschluss einer Schwangerschaft zwischen dem

Zeitpunkt der Einverständniserklärung und dem Operationstag ein Schwangerschaftstest aus Serum oder Urin durchgeführt.

Mit Einschluss in die Studie wurde jedem*jeder Patienten*in eine spezifische Screening-Nummer zugeordnet, mit der jederzeit eine eindeutige Identifikation möglich war. Diese Nummer blieb während der gesamten Studiendauer bestehen, auch wenn Patient*innen nicht randomisiert wurden, ihr Einverständnis zurückzogen oder zunächst fälschlicherweise (trotz Erfüllen eines Ausschlusskriteriums) in die Studie eingeschlossen wurden. In den papiergebundenen Quelldaten wurden zudem die Namen der Patient*innen erfasst, jedoch zur Wahrung der Anonymität nicht in das zentrale elektronische Datenerhebungssystem (eCRF) eingespeist. Als weitere demografische Daten wurden das Datum der Einverständniserklärung, die Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien, das Vorliegen oben genannter PONV-Risikofaktoren (siehe Kapitel 2.2.1), Alter, Geschlecht, Ethnie, Gebärfähigkeit sowie, falls zutreffend, das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests dokumentiert. Zudem wurden als anamnestische Daten die bestehenden Vorerkrankungen und Voroperationen erfasst.

2.4.2 Perioperative Phase

Die Patient*innen wurden nach dem im jeweiligen Prüfzentrum üblichen Vorgehen zur Operation aufgenommen, anschließend erfolgte die Durchführung des elektiven Eingriffs. Eine geplante Inhalationsanästhesie war hierbei zwar Einschlusskriterium, eine nach Ermessen der behandelnden Anästhesist*innen durchgeführte alternative Anästhesietechnik (auch eine TIVA oder Lokal- bzw. Regionalanästhesie) führten jedoch nicht automatisch zum Ausschluss aus der Studie, da auch hier die Möglichkeit eines qualifizierenden PONV-Events erhalten blieb. Im Rahmen der Narkose wurde eine nach Ermessen der betreuenden Anästhesist*innen angemessene PONV-Prophylaxe mit 4 mg Dexamethason i.v., 4 mg Ondansetron i.v., einer Kombination beider Medikamente oder anderen hierfür üblichen Wirkstoffen durchgeführt. Als perioperative PONV-Prophylaxe waren aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus des Studienmedikaments einzig Dopaminantagonisten mit antiemetischem Potential ausgeschlossen. Davon abgesehen entsprach das perioperative und anästhesiologische Vorgehen, inklusive postoperativer Verlegung der Patient*innen in den

Aufwachraum und auf periphere Stationen sowie Entlassung der Patient*innen aus dem Krankenhaus den lokal üblichen Abläufen.

Für alle teilnehmenden Patient*innen wurden Datum und Art der Operation (offener bzw. laparoskopischer Eingriff) erhoben. Bei randomisierten Patient*innen wurden zusätzlich die Art und Dauer der Anästhesie, die Dauer der Operation und jegliche zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose verwendeten Medikamente inklusive genauer Dosierung und Verabreichungsweg dokumentiert.

2.4.3 Postoperative Phase

2.4.3.1 Randomisierung und primärer Studienzeitraum

Einen Überblick über wichtige Zeitpunkte und Abläufe im primären Studienzeitraum gibt Tabelle 2:

Tabelle 2: Abläufe im primären Studienzeitraum, modifiziert nach [140]

Zeitpunkt nach Applikation des Studienmedikaments	0min	5min	15min	30min	2h	24h / bei Entlassung*
Applikation des Studienmedikaments	X					
Erfassen von Übelkeit anhand der verbalen 11-Punkte-Skala	X**	X	X	X	X	
Erfassen spontaner Angaben von Übelkeit und Erbrechen	←-----X----->***					
Erfassen der Gabe von Rescue-Medikation	←-----X----->***					

* je nachdem, welcher Zeitpunkt früher eintrat

** unmittelbar vor Applikation des Studienmedikaments

*** bei Entlassung vor Ablauf von 24 Stunden Erfassen mithilfe eines Fragebogens und telefonische Abfrage der Daten

Der primäre Studienzeitraum begann mit dem Auftreten einer qualifizierenden PONV-Episode innerhalb von 24 Stunden nach Operationsende, die durch das Auftreten von Erbrechen oder den Patientenwunsch nach antiemetischer Medikation bei bestehender Übelkeit definiert war. Er dauerte nach Applikation des Studienmedikaments 24 Stunden an. Bei Auftreten einer qualifizierenden PONV-Episode wurden unverzüglich die Stärke des Würgens bzw. Erbrechens (mild, moderat, stark) oder die Stärke der Übelkeit auf einer verbalen 11-Punkte-Skala (numerische Angabe von 0 = keine Übelkeit bis 10 = schlimmste vorstellbare Übelkeit) dokumentiert. Anschließend wurde das Studienmedikament

(Placebo, APD421 5 mg oder APD421 10 mg) langsam über zwei Minuten i.v. appliziert. Hierbei entsprach die Identifikationsnummer des verwendeten Studienmedikaments der Randomisierungsnummer des*der Patienten*in, die ab diesem Zeitpunkt anstelle der Screening-Nummer zur eindeutigen Identifikation der Patient*innen herangezogen wurde.

Anschließend wurde der*die Patient*in über einen Zeitraum von 30 Minuten kontinuierlich durch Studienpersonal überwacht sowie 5, 15 und 30 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments erneut anhand der verbalen 11-Punkte-Skala die Stärke der Übelkeit abgefragt (akzeptierte zeitliche Abweichung jeweils ± 5 Minuten). Auch weitere Episoden von Würgen oder Erbrechen und spontane Übelkeitsangaben durch die Patient*innen wurden dokumentiert. In diesen 30 Minuten nach Randomisierung sollten, außer auf ausdrücklichen Patientenwunsch oder möglicher Gefährdung der Patient*innen durch starkes Erbrechen oder starke Übelkeit, möglichst keine weiteren antiemetisch wirksamen Substanzen, sog. Rescue-Medikation, verabreicht werden. Bei Anwendung von Rescue-Medikation innerhalb der ersten 30 Minuten nach Applikation der Studienmedikation wurde dies als Therapieversagen gewertet.

2 Stunden und 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments erfolgte eine weitere Abfrage und Dokumentation von Übelkeit und/oder Erbrechen anhand der verbalen 11-Punkte-Skala mit einer akzeptierten Abweichung von ± 30 Minuten bzw. ± 2 Stunden. Auch weitere, spontane Angaben von Übelkeit und/oder Erbrechen durch den*die Patienten*in sowie die Gabe weiterer antiemetisch wirksamer Substanzen im primären Studienzeitraum bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments wurden dokumentiert. Bei Entlassung eines*einer Patienten*in aus dem Krankenhaus vor Ablauf der 24 Stunden wurde dem*der Patienten*in ein Erhebungsbogen zur Eigendokumentation weiterer PONV-Episoden und eingenommener Medikamente mitgegeben und nach 24 Stunden alle Eintragungen telefonisch abgefragt. Der Fragebogen musste anschließend im Original an das Studienzentrum zurückgesendet werden.

Für alle randomisierten Patient*innen wurden anhand des Narkoseprotokolls, des Protokolls aus dem Aufwachraum, der stationären Dokumentation, der Nachbefragung nach

24 Stunden und ggf. (bei Entlassung aus dem Krankenhaus vor Ablauf des primären Studienzeitraums) anhand des mitgegebenen Fragebogens folgende Daten für den primären Studienzeitraum in den Quelldaten und im eCRF erfasst:

- Dauer des Aufenthalts der Patient*innen im Aufwachraum;
- Zeitpunkt des Auftretens und Art der qualifizierenden PONV-Episode;
- Zeitpunkte und Ergebnisse der geplanten Übelkeitsabfragen;
- spontane Angaben von Übelkeit und/oder Erbrechen durch die Patient*innen;
- Gabe von Rescue-Medikation inklusive Dosierung und Verabreichungsweg;
- Gabe jeglicher Begleitmedikation mit genauer Dosierung und Art der Verabreichung.

2.4.3.2 Nachbetreuung

Nach Ende des primären Studienzeitraums wurden die randomisierten Patient*innen zur Erfassung der Sicherheit des Studienmedikaments und möglicher Nebenwirkungen für weitere 7 Tage nachbetreut. Hierfür wurden die lokal übliche Dokumentation im Rahmen des stationären Aufenthalts sowie Angaben der Patient*innen bei einer telefonischen oder persönlichen Nachbefragung 7 Tage nach Applikation des Studienmedikaments herangezogen. Das Augenmerk wurde dabei auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse als mögliche Nebenwirkungen des Studienmedikaments und jegliche eingenommene Begleitmedikation der Patient*innen inklusive Dosierung und Verabreichungsweg gelegt. Für diese Nachbefragung gab es ein akzeptiertes Zeitfenster von Tag 5 bis Tag 14 nach Applikation des Studienmedikaments. Alle im Rahmen der Nachbefragung erhobenen Daten wurden sowohl in den Quelldaten als auch im eCRF erfasst.

Die zur Sicherheit des Studienmedikaments erhobenen Daten werden in der vorliegenden Arbeit nicht näher betrachtet.

2.4.4 Vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme

Den Patient*innen war es jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich, ihre Teilnahme an der Studie zurückzuziehen. Dabei wurde jedoch versucht, insbesondere nach bereits erfolgter Medikamentengabe, zumindest das Einverständnis der Patient*innen für eine Nachbefragung nach 7 Tagen bezüglich der Medikamentensicherheit zu erhalten (siehe Kapitel 2.4.3.2).

Auch von Seiten der Versuchsleiter*innen war ein Ausschluss von Patient*innen aus der Studie ohne deren explizites Einverständnis möglich. Dies war insbesondere der Fall bei zwischenzeitlich aufgetretener neuer Erkrankung, unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Studienteilnahme, mangelnder Kooperationsbereitschaft oder sonstigen Situationen, in denen ein Ausschluss im Interesse der Patient*innen lag. Die betreffenden Patient*innen wurden hierüber von einem*r Prüfarzt*ärztin informiert und die Gründe erläutert.

Falls es zu einer vorzeitigen Beendigung der Studienteilnahme kam, wurde dies mitsamt Gründen sowohl in den Quelldaten als auch im eCRF erfasst.

2.5 Datenerhebung

Die erfassten Daten sind detailliert in den Kapiteln 2.4.1 bis 2.4.4 erläutert, einen Überblick gibt Tabelle 3:

Tabelle 3: Übersicht über die Datenerhebung im Rahmen der Studie, modifiziert nach [140]

	Präoperativ (Tag -28 bis 0 vor OP)	perioperativ	primärer Studienzeitraum	Nachbetreuung (bis Tag 7 nach Randomisierung)
Schriftliche Einverständniserklärung	X			
Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien	X			
Demografische Daten	X			
Anamnestische Daten	X			
Operations- und Anästhesiedaten		X		
Applikation des Studienmedikaments		X		
Erfassen von Übelkeit und Erbrechen*			X	
Erfassen der Gabe von Rescue-Medikation			X	
Erfassen von Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen			←-----X-----→	

*Details siehe Tabelle 2

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patient*innen erfolgte eine Dokumentation der im Rahmen der Studie erhobenen Daten in Papierform als sogenannte Quelldaten. Zur zentralen Dokumentation und Auswertung der Studie wurden alle hierfür relevanten Daten zeitnah nach Erhebung anonymisiert in eine elektronische Datenbank (eCRF) eingespeist und an Acacia Pharma Ltd. Übertragen. Alle eingegangenen Daten wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft, bei Auffälligkeiten wurde ein Query an das Studienzentrum geschickt, das dort bearbeitet wurde.

Alle erhobenen Daten wurden außerdem regelmäßig durch den Vergleich der Quelldaten mit dem eCRF überprüft, hierfür wurden Monitore der Premier Research Group Ltd. eingesetzt, die die Studienzentren regelmäßig besuchten. Diese überprüften auch die Aktualität aller Protokolle bezüglich der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen und der Verwendung von Studienmedikamenten.

Des Weiteren wurde ein unabhängiges Komitee für Datenmonitoring eingesetzt, das aus zwei zertifizierten Anästhesisten und einem beratenden Statistiker bestand. Dieses Komitee betrachtete schon im Verlauf der Studie alle vier bis sechs Monate ein weiteres Mal alle bis dahin erhobenen entblindeten Daten. Bei Bedenken bezüglich der Patientensicherheit im Rahmen der Studie hätte dieses Komitee die Möglichkeit gehabt, nach Überprüfung eines Zusammenhangs unerwünschter Ereignisse mit einer der APD421-Dosierungen einen Studienabbruch zu veranlassen.

2.6 Statistik

2.6.1 Definition der Wirksamkeitsendpunkte

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit der Substanz wurde definiert als dichotome Variable, nämlich als Erfolg oder Versagen der primären PONV-Therapie durch das Studienmedikament. Ein Erfolg, im Folgenden „complete response“ (CR) genannt, war hierbei als Ausbleiben jeglicher weiterer emetischen Episoden (Würgen oder Erbrechen) im Zeitraum von 30 Minuten (um der Studienmedikation ausreichend Zeit zur Entfaltung der Wirksamkeit zu geben) bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments sowie keine Gabe weiterer antiemetisch wirksamer Substanzen (= Rescue-Medikation) im

gesamten Zeitraum bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments definiert. Ein Therapieversagen lag somit vor, sobald dem*der Patienten*in nach Randomisierung eine Rescue-Medikation verabreicht wurde oder im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments weitere emetische Episoden auftraten.

Als sekundäre Endpunkte in Bezug auf die Wirksamkeit der Substanz wurden das Auftreten von Übelkeit (VRS-Score ≥ 0) oder signifikanter Übelkeit (VRS-Score ≥ 4) unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs mittels der Fläche unter der Kurve für Übelkeitswerte (= Area under the curve [AUC]), das Auftreten von Würgen oder Erbrechen nach Applikation des Studienmedikaments, der Bedarf an weiterer antiemetischer Medikation (= Rescue-Medikation) und die Zeit bis zum Versagen der primären Therapie mit dem Studienmedikament definiert. Außerdem wurden Unteranalysen zur Wirksamkeit des Studienmedikaments in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens der qualifizierenden PONV-Episode, das Geschlecht, die Operationsart, die Anzahl der verwendeten perioperativen Prophylaxelinien und die Anzahl der vorliegenden PONV-Risikofaktoren durchgeführt.

2.6.2 Statistische und analytische Methoden

Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte durch den Vergleich der Inzidenz der verschiedenen möglichen Endpunkte Erfolg (CR) und Versagen der primären PONV-Therapie zwischen jeder der beiden APD421-Gruppen und der Placebo-Gruppe mittels Pearson's χ^2 -Test. Als Grenzwert zur Feststellung der statistischen Signifikanz im Vergleich der Inzidenz des Erfolgs der primären PONV-Therapie zwischen den APD421-Gruppen und der Placebo-Gruppe wurde ein einseitiger P-Wert von $\alpha = 0,0125$ festgelegt.

Sekundäre Endpunkte wie das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen und der Einsatz weiterer antiemetischer Medikation wurden anhand der Inzidenzunterschiede zwischen den beiden APD421-Gruppen und der Placebo-Gruppe ebenfalls jeweils mittels Pearson's χ^2 -Test analysiert. Sekundäre Endpunkte, bei denen ein Zeitintervall analysiert wurde (z.B. Zeit zwischen Narkoseende und Auftreten der qualifizierenden PONV-Episode), wurden mittels Log-rank Test zwischen den drei Gruppen verglichen. Sekundäre Endpunkte mit zeitlicher Kontinuität (z.B. Stärke der Übelkeit) wurden mit Hilfe eines Mann-Whitney Tests zwischen den APD421-Gruppen und der Placebo-Gruppe verglichen.

2.6.3 Analysepopulationen

Alle Entscheidungen, die den Ausschluss von Patient*innen aus einer der Analysepopulationen betrafen, wurden vor Entblindung der Daten getroffen. Die Exklusionen wurden zusammen mit den entsprechenden Gründen dokumentiert.

Alle Studienpatient*innen, die ihr schriftliches Einverständnis gegeben und ein Studienmedikament (Placebo, APD421 5 mg oder APD421 10 mg) erhalten haben, wurden in die sogenannte modifizierte Intention-to-Treat-Population (mITT-Population) eingeschlossen. Alle Patient*innen dieser Gruppe wurden mit dem Begriff „evaluierbar“ bezeichnet.

Als weitere Untergruppe wurden in die Per-Protocol-Population (PP-Population) alle Patient*innen einbezogen, die in die Studie eingewilligt, ein Studienmedikament erhalten und die Studie ohne grobe Protokollverletzungen beendet haben. Grobe Protokollverletzungen waren hierbei jene, von denen hinreichend angenommen werden konnte, dass sie eine bedeutende Auswirkung auf den primären Endpunkt hatten. Dies betraf insbesondere die unabsichtliche Anwendung von Medikamenten mit antiemetischem Wirksamkeitspotential zu anderen Indikationen als zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen. Da bei diesen Medikamenten ein Einfluss auf die Entwicklung von Übelkeit und/oder Erbrechen nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden sie unabhängig vom eigentlichen Anwendungszweck bei der Auswertung der Studie als Rescue-Medikation angesehen.

Ein Stichprobenumfang von ca. 690 evaluierbaren Patient*innen (durchschnittlich 230 pro Studienarm) sollte hierbei eine Teststärke von mindestens 90% bei einem gesamten einseitigen α von 0,0125 des Nachweises eines Unterschieds von 0,16 zwischen der Ansprechrate in der Placebo-Gruppe (Annahme 0,30) und einer der APD421-Gruppen (Annahme 0,46) liefern. Zum Ausgleich von Multiplizität aus zwei paarweisen Vergleichen mit Placebo wurde eine angepasste Bonferroni-Korrektur nach Hommel angewendet, um so ein globales einseitiges α von 0,025 zu erreichen.

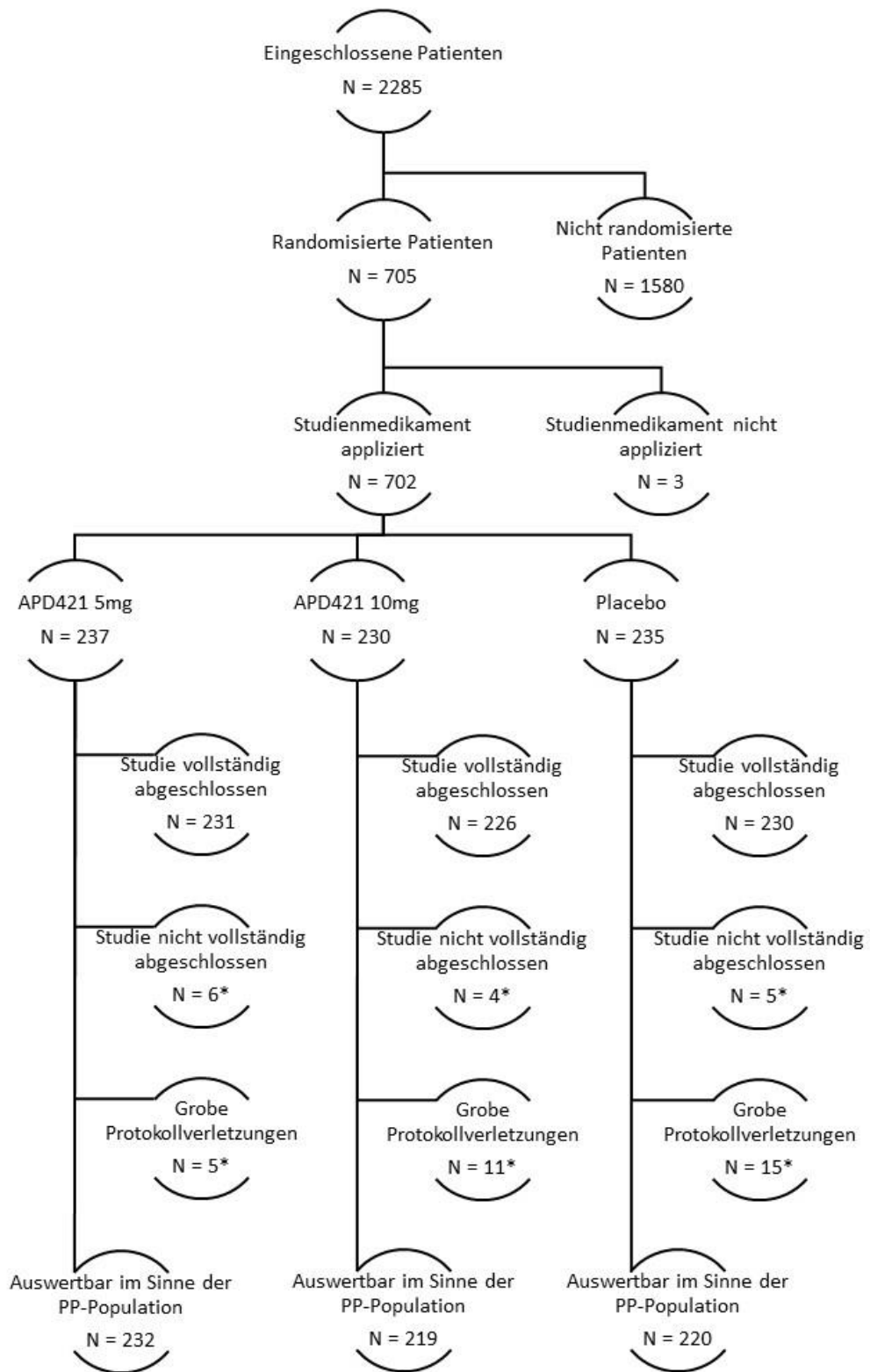
3 Ergebnisse

3.1 Patienten und Analysepopulationen

Insgesamt gaben 2285 Patient*innen ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme und wurden somit in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 705 Patient*innen randomisiert, die restlichen 1580 Patient*innen hatten kein qualifizierendes PONV-Ereignis. Drei der randomisierten Patient*innen erhielten kein Studienmedikament, da sie ihr Einverständnis nach Aufziehen aber vor Applikation des Medikaments widerriefen (2) oder eine Medikation verweigerten (1). Somit wurden 702 Patient*innen randomisiert und erhielten ein Studienmedikament, davon 237 in der Gruppe APD421 5 mg, 230 in der Gruppe APD421 10 mg und 235 in der Placebo-Gruppe.

Von den 702 randomisierten und mit dem Studienmedikament behandelten Patient*innen, die der mITT-Population entsprechen, schlossen 687 Patienten die Studie vollständig ab, 15 Patient*innen beendeten die Studie nicht komplett. Der Grund hierfür lag bei 14 Patient*innen in einer nicht durchgeführten mündliche Nachbefragung nach 7 Tagen (davon 5 in der Gruppe APD421 5 mg, 4 in der Gruppe APD421 10 mg und 5 in der Placebo-Gruppe), bei einem*einer Patienten*in der Gruppe APD421 5 mg wurde ein „Behandlungsversagen“ als Ursache dokumentiert. Bei 31 Patient*innen der mITT-Population (4,4%) kam es zu groben Protokollverletzungen wie Nichterfüllung eines Ein- oder Ausschlusskriteriums (1 in der Gruppe APD421 10 mg), versehentliche Gabe eines Antiemetikums vor (1 in der Placebo-Gruppe) bzw. nach (1 in der Gruppe APD421 5 mg, 6 in der Gruppe APD421 10 mg, 5 in der Placebo-Gruppe) Applikation des Studienmedikaments, unvollständige Applikation des Studienmedikaments (2 in der Gruppe APD421 5 mg, 2 in der Gruppe APD421 10 mg, 1 in der Placebo-Gruppe) aufgrund von Schmerzen bei der Injektion oder fehlerhafter Dosierung, fehlende Gabe perioperativer PONV-Prophylaxe (1 in der Gruppe APD421 5 mg, 7 in der Placebo-Gruppe) oder prä- bzw. perioperative Gabe eines D₂-Antagonisten (1 in der Gruppe APD421 5 mg, 2 in der Gruppe APD421 10 mg, 1 in der Placebo-Gruppe). Alle 31 betreffenden Patient*innen mit groben Protokollverletzungen wurden aus der PP-Population ausgeschlossen, sodass diese schließlich noch 671 Patienten umfasste.

Eine Übersicht über alle Patientengruppen der Studie gibt Abbildung 2:



* Details siehe Kapitel 3.1.

Abbildung 2: Verteilung der eingeschlossenen Studienpatient*innen, modifiziert nach [140]

Eine Übersicht über die Patientenzahlen der verschiedenen Analysegruppen gibt Tabelle 4:

Tabelle 4: Analysepopulationen, modifiziert nach [140]

Randomisierte Patienten	APD421 5mg N = 237 n (%)	APD421 10mg N = 232 n (%)	Placebo N = 236 n (%)	Gesamt N = 705 n (%)
miTT-Population	N = 237 n = 100%*	N = 230 n = 99,1%*	N = 235 n = 99,6%*	N = 702 n = 99,6%*
PP-Population	N = 232 n = 97,9%*	N = 219 N = 94,4%*	N = 220 n = 93,2%*	N = 671 n = 95,2%*

3.2 Demografische und anamnestische Daten

Einen Überblick über die erhobenen demografischen Daten der miTT-Population gibt Tabelle 5. Das Durchschnittsalter der Studienpatient*innen lag bei 46,3 Jahren (Spannbreite 18 bis 85 Jahre), die Geschlechtsverteilung lag bei 90,2% (N = 633) weiblichen und 9,8% (N = 69) männlichen Studienpatient*innen. Weiß mit 82,3% (N = 578), schwarz mit 8,8% (N = 62) und asiatisch mit 2,7% (N = 19) waren die häufigsten Ethnien unter den Studienpatient*innen. Bei Patient*innen aus Studienzentren in Frankreich wurde die Ethnie aus rechtlichen Gründen nicht erfasst. Für die demografischen Daten gab es zwischen den drei Studienarmen keine relevanten Unterschiede, ebenso wenig zwischen miTT- und PP-Population.

Tabelle 5: Demografische Daten der miTT-Population, modifiziert nach [140]

		APD421 5mg N = 237 n (%)	APD421 10mg N = 230 n (%)	Placebo N = 235 n (%)	Gesamt N = 702 n (%)
Alter in Jahren	Durchschnitt	45,8	46,9	46,0	46,3
	Bandbreite	18-84	18-85	18-81	18-85
Geschlecht	Weiblich	N = 213 n = 89,9%	N = 208 n = 90,4%	N = 212 n = 90,2%	N = 633 n = 90,2%
	Männlich	N = 24 n = 10,1%	N = 22 n = 9,6%	N = 23 n = 9,8%	N = 69 n = 9,8%
Ethnie	Weiß	N = 196 n = 82,7%	N = 189 n = 82,2%	N = 193 n = 82,1%	N = 578 n = 82,3%
	Schwarz	N = 19 n = 8,0%	N = 21 n = 9,1%	N = 22 n = 9,4%	N = 62 n = 8,8%
	Asiatisch	N = 5 n = 2,1%	N = 6 n = 2,6%	N = 8 n = 3,4%	N = 19 n = 2,7%
	Andere bzw. keine Angabe	N = 17 n = 7,2%	N = 14 n = 6,1%	N = 12 n = 5,1%	N = 43 n = 6,1%

Auch bezüglich der vorliegenden PONV-Risikofaktoren gab es zwischen den verschiedenen Studienarmen und Analysepopulationen keine bemerkenswerten Unterschiede, die im Folgenden genannten Prozentzahlen beziehen sich auf die mITT-Population. Wie bereits erwähnt, lag der Risikofaktor „weibliches Geschlecht“ bei 90,2% der Patient*innen (N = 633) vor, „PONV in der Vorgeschichte“ bei 50,4% der Patient*innen (N = 354) und „Reiseübelkeit in der Vorgeschichte“ bei 35,8% der Patient*innen (N = 251). Bei 97,3% der Patient*innen (N = 683) wurde ein postoperativer Opioidanalgetika-Gebrauch erwartet, 72,6% der Patient*innen (N = 510) waren habituelle Nichtraucher oder ehemalige Raucher. Die Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren summierte sich somit bei keinem Patient*innen auf null, bei 0,6% der Patient*innen (N = 4) auf einen, bei 4,8% der Patient*innen (N = 34) auf zwei, bei 43,2% der Patient*innen (N = 303) auf drei und bei 51,4% der Patient*innen (N = 361) auf vier Risikofaktoren.

3.3 Peri- und postoperative Daten

Eine Übersicht über die relevanten Operationszeiten und Krankenhausaufenthaltsdauer der mITT-Population gibt Tabelle 6, es gab jeweils keine relevanten Unterschiede zur PP-Population. 53,4% der Patient*innen (N = 375) wurden laparoskopisch und 46,6% (N = 327) offen-chirurgisch operiert, hierbei gab es keine nennenswerten Verteilungsunterschiede zwischen den drei Studienarmen. Die mittlere Operationsdauer betrug 100,0 Minuten für den Studienarm APD421 10 mg bzw. 101,0 Minuten für die Studienarme APD421 5 mg und Placebo, die Anästhesiedauer mit Einsatz inhalativer Anästhetika betrug im Durchschnitt 126,0 Minuten für APD421 5 mg, 127,0 Minuten für APD421 10 mg und 134,0 Minuten für Placebo. 98,4% der Patient*innen (N = 691) erhielten mit Halogenkohlenwasserstoffen (Sevofluran, Desfluran oder Isofluran) inhalative Anästhetika, 1,6% der Patient*innen (N = 11) erhielten keinerlei inhalative Anästhetika (drei in der Gruppe APD421 5 mg, vier in der Gruppe APD421 10 mg, 4 in der Placebo-Gruppe). 98,9% der Patient*innen (N = 694) der mITT-Population erhielten eine perioperative PONV-Prophylaxe, die am häufigsten gewählten Wirkstoffe waren hierbei 5-HT₃-Antagonisten mit 78,9% (N = 554; überwiegend Ondansetron) und Glukokortikoide mit 65,7% (N = 461; überwiegend Dexamethason). Andere Wirkstoffe wie Scopolamin, Aprepitant und Promethazin wurden bei insgesamt 8,7% der Patient*innen (N = 61) angewendet. 1,1% der

Patient*innen (N = 8) erhielten keine PONV-Prophylaxe (1 in der Gruppe APD421 5 mg, 7 in der Placebo-Gruppe), diese Patient*innen wurden aus der PP-Population ausgeschlossen, sodass dort 100% der Patient*innen eine perioperative PONV-Prophylaxe erhielten.

Alle Patient*innen erhielten perioperative Begleitmedikationen, die häufigsten waren in absteigender Häufigkeit 5-HT₃-Antagonisten (88,0%), Glukokortikoide (69,7%), natürliche Opiumalkaloide (68,4%), Anilide (48,7%), Heparine (42,5%), Propionsäurederivate (36,8%) und Protonenpumpeninhibitoren (30,3%). Alle weiteren Wirkstoffe wurden für jeweils weniger als 30% der Patient*innen dokumentiert.

Die nach einer im Aufwachraum erfolgten Randomisierung noch ebendort verbrachte Zeit unterschied sich für die einzelnen Studienarme, sie betrug durchschnittlich 96,0 Minuten für APD421 10 mg, 102,5 Minuten für APD421 5 mg und 116,0 Minuten für Placebo. Auch die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Applikation des Studienmedikaments verhielt sich entsprechend mit durchschnittlich 24,43 Stunden für APD421 10 mg, 24,75 Stunden für APD421 5 mg und 29,18 Stunden für Placebo.

Tabelle 6: Peri- und postoperative Zeiten der mITT-Population

	APD421 5mg	APD421 10mg	Placebo	Gesamtdurchschnitt
Durchschnittliche OP-Dauer*	101,0min	100,0min	101,0min	100,7min
Durchschnittliche Dauer der Inhalationsanästhesie	126,0min	127,0min	134,0min	129,0min
Durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Aufwachraum**	102,5min	96,0min	116,0min	104,8min
Durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts**	24,75h	24,43h	29,18h	26,12h

*Schnitt-Naht-Zeit

**nach Applikation des Studienmedikaments

3.4 Effektivität von APD421

3.4.1 Primärer Studienendpunkt

Eine erfolgreiche PONV-Therapie mit dem Studienmedikament wurde als „complete response“ (im Folgenden CR) bezeichnet. CR war hierbei definiert als Ausbleiben von emetischen Episoden (Würgen oder Erbrechen) im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden

nach Applikation des Studienmedikaments sowie kein Gebrauch von Rescue-Medikation im gesamten primären Studienzeitraum (0 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments). Als primäre Analysepopulation wurde die mITT-Population herangezogen. Da die Betrachtung der PP-Population jedoch exaktere Daten in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit der Substanz liefern könnte, werden auch diese zum Vergleich dargestellt.

Einen Überblick über das Auftreten von CR in der mITT-Population mit Unterteilung nach den verschiedenen Studienarmen gibt Tabelle 7. In der mITT-Population trat CR bei 33,8% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 80; 95% Konfidenzintervall [KI] 27,72 bis 39,78%), bei 41,7% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 96; 95% KI 35,37 bis 48,11%) und bei 28,5% der Patient*innen der Placebo-Gruppe (N = 67; 95% KI 22,74 bis 34,28%) ein. Der Unterschied zwischen APD421 10 mg und Placebo betrug somit 13,23 Prozentpunkte (95% KI 4,63 bis 21,83), dies war mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant (bereinigtes p = 0,003). Zwischen APD421 5 mg und Placebo betrug der Unterschied 5,24 Prozentpunkte (95% KI -3,10 bis 13,59), dies war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,109; bereinigtes p = 0,109). Die Bereinigung des p-Werts beugt einer Multiplizität der paarweisen Vergleiche der beiden APD-Gruppen mit Placebo vor, hierfür wurde eine Bonferroni-Korrektur nach Hommel verwendet. Die bereinigte Odds-Ratio (OR) für das Auftreten von CR unter Verwendung einer Cochran-Mantel-Haenszel-Analyse betrug für APD421 5 mg versus Placebo 1,24 (95% KI 0,84 bis 1,86; p = 0,142, bereinigtes p = 0,142) und für APD421 10 mg versus Placebo 1,81 (95% KI 1,22 bis 2,69; p = 0,002, bereinigtes p = 0,003). Unter Anwendung einer logistischen Regressionsanalyse betrug die OR für APD421 5 mg versus Placebo 1,27 (95% KI 0,85 bis 1,91; p = 0,124, bereinigtes p = 0,124) und für APD421 10 mg versus Placebo 1,85 (95% KI 1,23 bis 2,76; p = 0,001, bereinigtes p = 0,003). Somit erreichten nur die Ergebnisse für APD421 10 mg statistische Signifikanz.

Betrachtet man die Häufigkeit von CR genauer nach Zeiträumen nach Applikation des Studienmedikaments, so ergeben sich die ebenfalls in Tabelle 7 dargestellten Werte. Für APD421 10 mg versus Placebo betrug der Unterschied von CR im Intervall 0 bis 2 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments 20,20 Prozentpunkte (95% KI 11,47 bis 28,93;

$p < 0,001$), im Intervall 0 bis 4 Stunden nach Applikation 22,11 Prozentpunkte (95% KI 13,25 bis 30,97; $p < 0,001$) und im Intervall 0 bis 6 Stunden nach Applikation 19,84 Prozentpunkte (95% KI 11,03 bis 28,65; $p < 0,001$). Für APD421 5 mg versus Placebo ergaben sich für die gleichen Zeiträume Unterschiede von 7,18 Prozentpunkten (95% KI -1,80 bis 16,16; $p = 0,059$), 7,28 Prozentpunkten (95% KI -1,56 bis 16,12; $p = 0,053$) und 9,01 Prozentpunkten (95% KI 0,32 bis 17,69; $p = 0,021$).

Tabelle 7: CR nach Zeiträumen in der mITT-Population, modifiziert nach [140]

	APD421 5mg N = 237 n (%)	APD421 10mg N = 230 n (%)	Placebo N = 235 n (%)	Gesamt N = 702 n (%)
CR im Intervall 0-2h*	N = 134 n = 56,5% p = 0,059	N = 160 n = 69,6% p < 0,001	N = 116 n = 49,4%	N = 410 n = 58,4%
CR im Intervall 0-4h*	N = 105 n = 44,3% p = 0,053	N = 136 n = 59,1% p < 0,001	N = 87 n = 37,0%	N = 328 n = 46,7%
CR im Intervall 0-6h*	N = 99 n = 41,8% p = 0,021	N = 121 n = 52,6% p < 0,001	N = 77 n = 32,8%	N = 297 n = 42,3%
CR im Intervall 0-24h*	N = 80 n = 33,8% p = 0,109 (bereinigtes p = 0,109)	N = 96 n = 41,7% p = 0,001 (bereinigtes p = 0,003)	N = 67 n = 28,5%	N = 243 n = 34,6%

*nach Applikation des Studienmedikaments

In der PP-Population lag die Inzidenz von CR bei 33,6% der Patient*innen in der Gruppe APD421 5 mg (N = 78; 95% KI 27,54 bis 39,70%), bei 41,1% der Patient*innen in der Gruppe APD421 10 mg (N = 90; 95% KI 34,58 bis 47,61%) und bei 28,6% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe (N = 63; 95% KI 22,66 bis 34,60%). Der Unterschied zwischen APD421 10 mg und Placebo betrug somit 12,46 Prozentpunkte (95% KI 3,62 bis 21,30) und war wie in der mITT-Population statistisch signifikant ($p = 0,003$, bereinigtes $p = 0,006$). Zwischen APD421 5 mg und Placebo betrug der Unterschied 4,98 Prozentpunkte (95% KI -3,54 bis 13,51), dies war auch hier nicht statistisch signifikant ($p = 0,126$; bereinigtes $p = 0,126$).

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse in Bezug auf das Auftreten von CR in der mITT-Population unter Berücksichtigung verschiedener Voraussetzungen und Einflussfaktoren sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Bei Betrachtung der Häufigkeit des Auftretens von CR unter Berücksichtigung des Geschlechts zeigte sich für weibliche Patientinnen zwischen APD421 5 mg und Placebo ein Unterschied von 1,74 Prozentpunkten (95% KI -6,94 bis 10,42; $p = 0,347$), zwischen APD421 10 mg und Placebo betrug der Unterschied 11,61 Prozentpunkte (95% KI 2,58 bis 20,64; $p = 0,006$). Bei männlichen Patienten betrug der Unterschied zwischen APD421 5 mg und Placebo 36,41 Prozentpunkte (95% KI 10,01 bis 62,82; $p = 0,003$), zwischen APD421 10 mg und Placebo waren es 28,46 Prozentpunkte (95% KI 0,98 bis 55,94; $p = 0,021$).

Berücksichtigt man die Art des Krankenhausaufenthaltes der Patient*innen, unterteilt in ambulant (Entlassung noch am Operationstag) oder stationär (mindestens eine Nacht im Krankenhaus), so ergaben sich beim Vergleich von APD421 10 mg mit Placebo Unterschiede in der Häufigkeit von CR von 17,04 Prozentpunkten für ambulante Patient*innen (95% KI 0,21 bis 33,88; $p = 0,024$) und von 11,22 Prozentpunkten für stationäre Patient*innen (95% KI 1,29 bis 21,15; $p = 0,013$). Beim Vergleich von APD421 5 mg mit Placebo ergaben sich Unterschiede von 7,60 Prozentpunkten für ambulante Patient*innen (95% KI -9,06 bis 24,27; $p = 0,186$) und von 3,92 Prozentpunkten für stationäre Patient*innen (95% KI -5,63 bis 13,47; $p = 0,211$).

Bezieht man die Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren der Patient*innen in die Häufigkeit von CR mit ein, so ergab sich im Vergleich von APD421 10 mg mit Placebo ein Unterschied von 15,82 Prozentpunkten bei Vorliegen von drei Risikofaktoren (95% KI 2,94 bis 28,70; $p = 0,008$) und von 9,59 Prozentpunkten bei Vorliegen von vier Risikofaktoren (95% KI -2,31 bis 21,49; $p = 0,057$). Der Unterschied zwischen APD421 5 mg und Placebo war mit 5,08 Prozentpunkten bei Vorliegen von drei Risikofaktoren (95% KI -8,16 bis 18,32; $p = 0,226$) und 3,79 Prozentpunkten bei Vorliegen von vier Risikofaktoren (95% KI -7,37 bis 14,95; $p = 0,253$) geringer und nicht statistisch signifikant. Die Patientengruppen mit nur einem oder zwei vorliegenden Risikofaktoren waren zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse zu liefern.

Unter Berücksichtigung der angewendeten Operationstechnik ergaben sich für das Auftreten von CR folgende Unterschiede: zwischen APD421 10 mg und Placebo gab es bei

laparoskopischen Operationen einen Unterschied von 19,38 Prozentpunkten (95% KI 7,80 bis 30,96; $p < 0,001$) und bei offen-chirurgischen Operationen von 6,54 Prozentpunkten (95% KI -6,20 bis 19,29; $p = 0,157$). Zwischen APD421 5 mg und Placebo betrug der Unterschied 4,12 Prozentpunkte bei laparoskopischen Operationen (95% KI -6,99 bis 15,23; $p = 0,234$) und 7,58 Prozentpunkte bei offen-chirurgischen Operationen (95% KI -4,85 bis 20,02; $p = 0,116$).

Ein weiterer betrachteter Einflussfaktor auf die Häufigkeit von CR in der mITT-Population war der Zeitpunkt des Einsetzens der qualifizierenden PONV-Episode nach Operationsende. Hierbei gab es im Vergleich von APD421 10 mg mit Placebo einen Unterschied von 13,71 Prozentpunkten bei Einsetzen von PONV innerhalb von 0 bis 2 Stunden nach Operationsende (95% KI 3,57 bis 23,84; $p = 0,004$), von 14,63 Prozentpunkten bei Einsetzen innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach Operationsende (95% KI 5,49 bis 23,76; $p < 0,001$) und von 4,37 Prozentpunkten bei Einsetzen innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach Operationsende (95% KI -19,2 bis 27,94; $p = 0,358$). Parallel dazu ergaben sich zwischen APD421 5 mg und Placebo Unterschiede von 5,46 Prozentpunkten für das Einsetzen innerhalb von 0 bis 2 Stunden nach Operationsende (95% KI -4,01 bis 14,92; $p = 0,129$), 8,12 Prozentpunkten für das Einsetzen innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach Operationsende (95% KI -0,63 bis 16,87; $p = 0,034$) und -11,06 Prozentpunkten für das Einsetzen innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach Operationsende (95% KI -36,27 bis 14,15; $p = 0,805$).

Bei Berücksichtigung der Anzahl der perioperativ erhaltenen Prophylaxelinien der Patient*innen bei der Häufigkeit von CR ergaben sich für den Vergleich von APD421 10 mg mit Placebo Unterschiede von 15,50 Prozentpunkten für Patient*innen mit einer Prophylaxelinie (95% KI 3,81 bis 27,18; $p = 0,005$) und von 12,82 Prozentpunkten für Patient*innen mit zwei Prophylaxelinien (95% KI -1,10 bis 26,74; $p = 0,036$). Im Vergleich von APD421 5 mg mit Placebo waren dies entsprechend 11,94 Prozentpunkte für Patient*innen mit einer Prophylaxelinie (95% KI 0,08 bis 23,80; $p = 0,024$) und -2,56 Prozentpunkte für Patient*innen mit zwei Prophylaxelinien (95% KI -15,51 bis 10,38; $p = 0,651$). Die Patientengruppen mit drei oder mehr Prophylaxelinien waren sehr klein, daher waren alle hier ausgewerteten Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

Ein weiterer Faktor ist der Ort des Auftretens der qualifizierenden PONV-Episode, bei 73,9% der Patient*innen der mITT-Population war dies der Aufwachraum. Für diese Patient*innen betrug der Unterschied in der Häufigkeit von CR für den Vergleich von APD421 10 mg mit Placebo 14,08 Prozentpunkte (95% KI 4,15 bis 24,02; $p = 0,003$), für den Vergleich von APD421 5 mg mit Placebo waren es 8,09 Prozentpunkte (95% KI -1,54 bis 17,72; $p = 0,050$). Betrachtet man die Patient*innen, deren qualifizierende PONV-Episode außerhalb des Aufwachraums stattfand, so betrugen die Unterschiede für den Vergleich von APD421 10 mg mit Placebo 11,0 Prozentpunkte ($p > 0,025$) und für den Vergleich von APD421 5 mg mit Placebo -2,8 Prozentpunkte ($p > 0,025$); diese Ergebnisse erreichten somit keine statistische Signifikanz.

Tabelle 8: Häufigkeit von CR in der mITT-Population unter Berücksichtigung verschiedener Voraussetzungen

Einflussfaktor		Unterschied zwischen APD421 10mg und Placebo in Prozentpunkten	Unterschied zwischen APD421 5mg und Placebo in Prozentpunkten
Geschlecht	Weiblich	11,61 ($p = 0,006$)	1,74 ($p = 0,347$)
	männlich	28,46 ($p = 0,021$)	36,41 ($p = 0,003$)
Art des Krankenhausaufenthaltes	Ambulant	17,04 ($p = 0,024$)	7,60 ($p = 0,186$)
	Stationär	11,22 ($p = 0,013$)	3,92 ($p = 0,211$)
Anzahl der vorliegenden PONV-Risikofaktoren	Drei	15,82 ($p = 0,008$)	5,08 ($p = 0,226$)
	Vier	9,59 ($p = 0,057$)	3,79 ($p = 0,253$)
Operationsart	Laparoskopisch	19,38 ($p < 0,001$)	4,12 ($p = 0,234$)
	Offen	6,54 ($p = 0,157$)	7,58 ($p = 0,116$)
Zeitpunkt des Auftretens von PONV nach Operation	0-2h	13,71 ($p = 0,004$)	5,46 ($p = 0,129$)
	0-4h	14,63 ($p < 0,001$)	8,12 ($p = 0,034$)
	4-24h	4,37 ($p = 0,358$)	-11,06 ($p = 0,805$)
Anzahl der verabreichten Prophylaxe-Linien	Eine	15,50 ($p = 0,005$)	11,94 ($p = 0,024$)
	Zwei	12,82 ($p = 0,036$)	-2,56 ($p = 0,651$)
Ort der qualifizierenden PONV-Episode	Im Aufwachraum	14,08 ($p = 0,003$)	8,09 ($p = 0,050$)
	Außerhalb des Aufwachraums	11,00 ($p > 0,025$)	-2,80 ($p > 0,025$)

Übersichtlich lassen sich die Ergebnisse zur Häufigkeit von CR nach der Zeit bzw. gegenteilig die Zeit bis zur ersten Nichterfüllung eines der Kriterien für CR in einer Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 3) darstellen. Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf des primären Studienzeitraums weiterhin alle Kriterien für CR zu erfüllen, war in der mITT-Population für beide APD421-Gruppen höher als für die Placebo-Gruppe, eine Berechnung des Risikoquotienten ergab einen Wert von 0,86 für die Gruppe APD421 5 mg (95% KI 0,69 bis 1,07) und von 0,63 für die Gruppe APD421 10 mg (95% KI 0,50 bis 0,80). Die Cox-Regression zeigte,

dass die Zeit bis zur ersten Verletzung eines der Kriterien für CR bei Vergleich mit der Placebo-Gruppe in der Gruppe APD421 10 mg statistisch signifikant länger war ($p < 0,001$), jedoch nicht in der Gruppe APD421 5 mg ($p = 0,084$). Die Ergebnisse der PP-Population waren sehr ähnlich (Risikoquotient für APD421 5 mg 0,86 mit 95% KI 0,68 bis 1,07; für APD421 10 mg 0,63 mit 95% KI 0,50 bis 0,80; Cox-Regression mit $p = 0,090$ für APD421 5 mg versus Placebo, Cox-Regression mit $p < 0,001$ für APD421 10 mg versus Placebo). Die Zeit, zu der 25% der Patient*innen ein erstes Kriterium für CR verletzt hatten, betrug für APD421 5 mg 43,0 Minuten, für APD421 10 mg 70,0 Minuten und für Placebo 35,0 Minuten. Die Zeit, zu der bei 50% der Patient*innen eine solche Verletzung eines Kriteriums vorlag, betrug für APD421 5 mg durchschnittlich 188,0 Minuten, für APD421 10 mg 443 Minuten und für Placebo 120,0 Minuten. In paarweisen Vergleichen der beiden APD421-Gruppen mit Placebo ergab sich hieraus eine statistische Signifikanz für APD421 10 mg ($p < 0,001$), jedoch nicht für APD421 5 mg ($p = 0,084$).

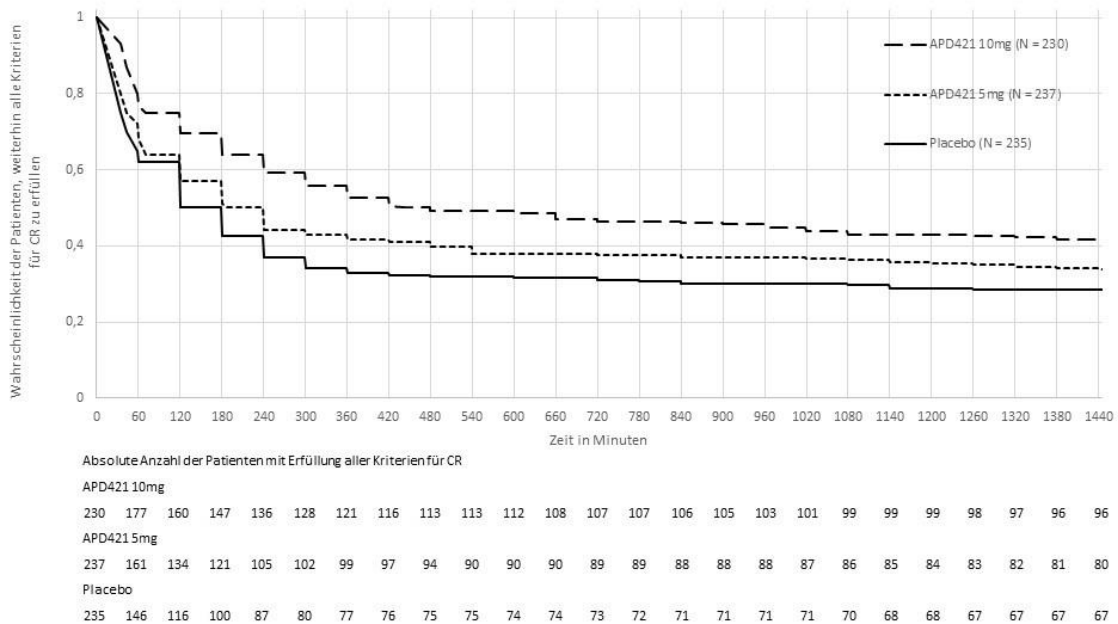


Abbildung 3: Zeit bis zur ersten Verletzung eines Kriteriums für CR in der mITT-Population, modifiziert nach [140]

3.4.2 Sekundäre Studienendpunkte

3.4.2.1 Übelkeit

Auftreten von Übelkeit

Als Auftreten von Übelkeit wurde eine Angabe von ≥ 1 Punkt(en) auf der verbalen 11-Punkte-Skala durch die Patient*innen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments definiert. Nach diesen Kriterien trat Übelkeit in der mITT-Population bei 77,2% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 183; 95% KI 71,88 bis 82,56%), bei 70,9% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 163; 95% KI 65,00 bis 76,74%) und bei 77,0% der Patient*innen der Placebo-Gruppe auf (N = 181; 95% KI 71,64 bis 82,40%). In paarweisen Vergleichen der beiden APD421-Gruppen mit Placebo ergaben sich Unterschiede von 0,19 Prozentpunkten für APD421 5 mg versus Placebo (95% KI -7,39 bis 7,77; p = 0,520) und von -6,15 Prozentpunkten für APD421 10 mg versus Placebo (95% KI -14,11 bis 1,81; p = 0,065), beide Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den Effekt des Ausschlusses des Zeitraums von 0 bis 30 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments bei Festlegung der sekundären Studienendpunkte zu beurteilen. Unter Berücksichtigung jeglichen Auftretens von Übelkeit im Zeitraum von 0 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments trat Übelkeit bei 93,7% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 222; 95% KI 90,57 bis 96,77%), bei 92,2% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 212; 95% KI 88,70 bis 95,64%) und bei 93,6% der Patient*innen der Placebo-Gruppe auf (N = 220; 95% KI 90,49 bis 96,74%). In paarweisen Vergleichen der beiden APD421-Gruppen mit Placebo ergaben sich Unterschiede von 0,05 Prozentpunkten für APD421 5 mg versus Placebo (95% KI -4,35 bis 4,46; p = 0,510) und von -1,44 Prozentpunkten für APD421 10 mg versus Placebo (95% KI -6,11 bis 3,23; p = 0,272), beide Ergebnisse waren somit auch hier nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: Auftreten von Übelkeit im primären Studienzeitraum in der mITT-Population

	APD421 5mg N = 237 n (%)	APD421 10mg N = 230 n (%)	Placebo N = 235 n (%)
Auftreten von Übelkeit im Zeitraum 30min bis 24h*	N = 183 n = 77,2%	N = 163 n = 70,9%	N = 181 n = 77,0%
Auftreten von Übelkeit im Zeitraum 0min bis 24h*	N = 222 n = 93,7%	N = 212 n = 92,2%	N = 220 n = 93,6%

*nach Applikation des Studienmedikaments

Auftreten von signifikanter Übelkeit

Betrachtet man nur das Auftreten von signifikanter Übelkeit, definiert als eine Angabe von ≥ 4 Punkten auf der verbalen 11-Punkte-Skala durch die Patient*innen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments, so trat diese deutlich seltener auf. In der mITT-Population trat signifikante Übelkeit bei 57,0% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 135; 95% KI 50,66 bis 63,27%), bei 48,3% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 111; 95% KI 41,80 bis 54,72%) und bei 59,1% der Patient*innen der Placebo-Gruppe auf (N = 139; 95% KI 52,86 bis 65,43%) auf. In paarweisen Vergleichen der beiden APD421-Gruppen mit Placebo ergaben sich Unterschiede von -2,19 Prozentpunkten für APD421 5 mg versus Placebo (95% KI -11,09 bis 6,71; $p = 0,315$) und von -10,89 Prozentpunkten für APD421 10 mg versus Placebo (95% KI -19,90 bis -1,88; $p = 0,009$), eine statistische Signifikanz war also nur für APD421 10 mg gegeben.

Auch hier wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den Effekt des Ausschlusses des Zeitraums von 0 bis 30 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments bei Festlegung der sekundären Studienendpunkte zu beurteilen. Unter Berücksichtigung des Zeitraums von 0 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments trat signifikante Übelkeit bei 78,1% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 185; 95% KI 72,79 bis 83,33%) bei 74,8% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 172; 95% KI 69,17 bis 80,39%) und bei 76,6% der Patient*innen der Placebo-Gruppe auf (N = 180; 95% KI 71,18 bis 82,01%). In paarweisen Vergleichen der beiden APD421-Gruppen mit Placebo ergaben sich Unterschiede von 1,46 Prozentpunkten für APD421 5 mg versus Placebo (95% KI -6,09 bis 9,02; $p = 0,648$) und von -1,81 Prozentpunkten für APD421 10 mg versus

Placebo (95% KI -9,61 bis 5,98; $p = 0,324$), keines dieser beiden Ergebnisse war somit statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10: Auftreten von signifikanter Übelkeit im primären Studienzeitraum in der mITT-Population

	APD421 5mg N = 237 n (%)	APD421 10mg N = 230 n (%)	Placebo N = 235 n (%)
Auftreten von signifikanter Übelkeit im Zeitraum 30min bis 24h*	N = 135 n = 57,0%	N = 111 n = 48,3%	N = 139 n = 59,1%
Auftreten von signifikanter Übelkeit im Zeitraum 0min bis 24h*	N = 185 n = 78,1%	N = 172 n = 74,8%	N = 180 n = 76,6%

*nach Applikation des Studienmedikaments

Maximale Schwere der Übelkeit

Die maximale Schwere der Übelkeit entspricht dem höchsten von einem*iner Patienten*in genannten Wert auf der verbalen 11-Punkte-Skala über alle geplanten Übelkeitsabfragen und spontanen Angaben hinweg. In der mITT-Population lag die durchschnittliche maximale Schwere der Übelkeit für die Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg bei 4,1 (Standardabweichung 3,08), für die Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg bei 3,6 (Standardabweichung 3,03) und für die Patient*innen der Placebo-Gruppe bei 4,2 (Standardabweichung 3,04). Die paarweisen Vergleiche der beiden APD421-Gruppen mit Placebo waren für APD421 10 mg statistisch signifikant ($p = 0,008$), nicht jedoch für APD421 5 mg ($p = 0,420$).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den Effekt des Ausschlusses des Zeitraums von 0 bis 30 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments bei Festlegung der sekundären Studienendpunkte zu beurteilen. Unter Berücksichtigung des Zeitraums von 0 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments lag die durchschnittliche maximale Schwere der Übelkeit für die Gruppe APD421 5 mg bei 5,5 (Standardabweichung 2,67), für die Gruppe APD421 10 mg bei 5,0 (Standardabweichung 2,70) und für die Placebo-Gruppe bei 5,5 (Standardabweichung 2,77). Die paarweisen Vergleiche der beiden APD421-Gruppen mit Placebo waren auch hier nur für APD421 10 mg statistisch signifikant ($p = 0,025$), nicht jedoch für APD421 5 mg ($p = 0,514$). Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: Durchschnittliche maximale Schwere der Übelkeit im primären Studienzeitraum in der mITT-Population

	APD421 5mg (N = 237) Max. SD	APD421 10mg (N = 230) Max. SD	Placebo (N = 235) Max. SD
Durchschnittliche maximale Schwere der Übelkeit im Zeitraum 30min bis 24h*	Max. = 4,1 SD = 3,08	Max. = 3,6 SD = 3,03	Max. = 4,2 SD = 3,04
Durchschnittliche maximale Schwere der Übelkeit im Zeitraum 0min bis 24h*	Max. = 5,5 SD = 2,67	Max. = 5,0 SD = 2,70	Max. = 5,5 SD = 2,77

*nach Applikation des Studienmedikaments

Max. = Durchschnitt der maximal angegebenen Punktzahl auf der verbalen 11-Punkte-Skala; SD = Standardabweichung

Durchschnittliche Schwere der Übelkeit zu den geplanten Abfragezeitpunkten

Die durchschnittliche Schwere der Übelkeit bei den geplanten Übelkeitsabfragen in der mITT-Population ist in Tabelle 12 dargestellt. Die Schwere der Übelkeit war für die drei Studienarme vor Applikation des Studienmedikaments ähnlich und ließ in allen Gruppen nach Applikation des Studienmedikaments nach. Für die Gruppe APD421 10 mg ergaben sich bei jeder geplanten Abfrage etwas geringere Werte als für die Gruppen APD421 5 mg und Placebo.

Tabelle 12: Durchschnittliche Schwere der Übelkeit zu den geplanten Abfragezeitpunkten in der mITT-Population, modifiziert nach [140]

Zeitpunkt	APD421 5mg N = 237 Durchschnitt ± SD	APD421 10mg N = 230 Durchschnitt ± SD	Placebo N = 235 Durchschnitt ± SD
0 Minuten*	6,2 ± 2,23	6,3 ± 2,29	6,3 ± 2,22
5 Minuten**	4,1 ± 2,65	3,7 ± 2,68	4,1 ± 2,67
15 Minuten**	3,4 ± 2,74	2,6 ± 2,41	3,2 ± 2,71
30 Minuten**	2,6 ± 2,59	1,9 ± 2,42	2,5 ± 2,55
2 Stunden**	1,4 ± 2,30	1,2 ± 1,98	1,6 ± 2,43

*unmittelbar vor Applikation des Studienmedikaments

**nach Applikation des Studienmedikaments

Entwicklung der Schwere der Übelkeit

Die Entwicklung der Schwere der Übelkeit nach Applikation des Studienmedikaments wurde als Area under the curve (AUC) durch Auftragen der Werte aller geplanten

Übelkeitsabfragen und spontanen Übelkeitsangaben auf der verbalen 11-Punkte-Skala gegen die Zeit berechnet, wie dies beispielsweise auch in Studien zur Schmerzentwicklung üblich ist. Die AUC wurde für die Zeiträume 0 bis 60 Minuten, 0 bis 120 Minuten und 0 bis 180 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments berechnet. Ein höherer Wert bedeutete hierbei eine höhere durchschnittliche Übelkeit der Patient*innen und somit eine schlechtere Wirksamkeit des Medikaments. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Für die ersten 60 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments ergab sich in der mITT-Population hierbei ein durchschnittlicher Wert von 2959,9 (Standardabweichung 1906,7) für die Gruppe AD421 5 mg, von 2363,5 (Standardabweichung 1763,8) für die Gruppe APD421 10 mg und von 3022,5 (Standardabweichung 2125,8) für die Placebo-Gruppe. Bei Schätzung der Mediane der Gruppen nach Hodges-Lehmann ergab sich im paarweisen Vergleich der APD421-Gruppen mit Placebo ein Wert von -531,6 (95% KI -900,0 bis -214,3; $p < 0,001$) für die Gruppe APD421 10 mg und ein Wert von 0,0 (95% KI -334,9 bis 352,7; $p = 0,496$) für die Gruppe APD421 5 mg, statistische Signifikanz war somit nur für APD421 10 mg gegeben.

Für den Zeitraum von 0 bis 120 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments ergab sich in der mITT-Population für die AUC ein durchschnittlicher Wert von 5102,1 (Standardabweichung 3777,4) für die Gruppe AD421 5 mg, von 4001,5 (Standardabweichung 3794,8) für die Gruppe APD421 10 mg und von 5367,7 (Standardabweichung 4385,3) für die Placebo-Gruppe. Bei Schätzung der Mediane der Gruppen nach Hodges-Lehmann ergab sich im paarweisen Vergleich der APD421-Gruppen mit Placebo ein Wert von -1045,4 (95% KI -1787,5 bis -402,8; $p < 0,001$) für die Gruppe APD421 10 mg und ein Wert von -28,6 (95% KI -649,5 bis 550,0; $p = 0,450$) für die Gruppe APD421 5 mg, auch hier erreichte also nur das Ergebnis für APD421 10 mg statistische Signifikanz.

Für den Zeitraum von 0 bis 180 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments ergab sich in der mITT-Population ein durchschnittlicher Wert der AUC von 6994,7 (Standardabweichung 5659,6) für die Gruppe AD421 5 mg, von 5637,9 (Standardabweichung 6046,6) für die Gruppe APD421 10 mg und von 7629,2 (Standardabweichung 6640,2) für die

Placebo-Gruppe. Bei Schätzung der Mediane der Gruppen nach Hodges-Lehmann ergab sich im paarweisen Vergleich der APD421-Gruppen mit Placebo ein Wert von -1618,3 (95% KI -2591,8 bis -678,8; $p < 0,001$) für die Gruppe APD421 10 mg und ein Wert von -251,3 (95% KI -1202,7 bis 565,7; $p = 0,258$) für die Gruppe APD421 5 mg, wieder war nur das Ergebnis für APD421 10 mg statistisch signifikant.

Tabelle 13: Entwicklung der Schwere der Übelkeit in der mITT-Population

	APD421 5mg (N = 237) AUC SD	APD421 10mg (N = 230) AUC SD	Placebo (N = 235) AUC SD
0 bis 60min*	AUC = 2959,9 SD = 1906,7	AUC = 2363,5 SD = 1763,8	AUC = 3022,5 SD = 2125,8
0 bis 120min*	AUC = 5102,1 SD = 3777,4	AUC = 4001,5 SD = 3794,8	AUC = 5367,7 SD = 4385,3
0 bis 180min*	AUC = 6994,7 SD = 5659,6	AUC = 5637,9 SD = 6046,6	AUC = 7629,2 SD = 6640,2

*nach Applikation des Studienmedikaments
AUC = Fläche unter der Kurve; SD = Standardabweichung

Veränderung der Schwere der Übelkeit relativ zum Ausgangswert

Als Ausgangswert für die Betrachtung der Veränderung der Schwere der Übelkeit nach Applikation des Studienmedikaments wurde das durchschnittliche Ergebnis der Übelkeitsabfrage unmittelbar vor Applikation anhand der verbalen 11-Punkte-Skala herangezogen. Dieser Ausgangswert war für die drei Studienarme mit durchschnittlich 6,2 (Spannbreite 1 bis 10) in der Gruppe APD421 5 mg, 6,3 (Spannbreite 1 bis 10) in der Gruppe APD421 10 mg und 6,2 (Spannbreite 2 bis 10) in der Placebo-Gruppe nahezu gleich. Als Vergleichswert wurde der im gesamten primären Studienzeitraum höchste angegebene Wert auf der verbalen 11-Punkte-Skala nach Applikation des Studienmedikaments herangezogen, dieser lag bei durchschnittlich 5,5 (Spannbreite 0 bis 10) in der Gruppe APD421 5 mg, 5,0 (Spannbreite 0 bis 10) in der Gruppe APD421 10 mg und 5,5 (Spannbreite 0 bis 10) in der Placebo-Gruppe.

Die absolute Verringerung der Schwere der Übelkeit wurde als Differenz zwischen Ausgangswert und höchstem angegebenen Wert im Zeitraum von 0 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments berechnet. Eine Verringerung von ≥ 4 Punkten

vom Ausgangswert nach der verbalen 11-Punkte-Skala trat bei 6,9% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 16), bei 16,3% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 37) und bei 10,5% der Patient*innen der Placebo-Gruppe (N = 24) auf. Eine absolute Verringerung um 2-3 Punkte vom Ausgangswert trat entsprechend bei 25,8% (N = 60), 25,6% (N = 58) beziehungsweise 23,7% (N = 54) der Patient*innen der drei Gruppen APD421 5 mg, APD421 10 mg und Placebo auf. Eine absolute Verringerung um < 2 Punkte vom Ausgangswert trat in der Gruppe APD421 5 mg bei 67,4% der Patient*innen (N = 157), in der Gruppe APD421 10 mg bei 58,1% der Patient*innen (N = 132) und in der Placebo-Gruppe bei 65,8% der Patient*innen (N = 150) auf.

Die relative Verringerung der Übelkeit wurde durch Division der absoluten Verringerung durch den Ausgangswert berechnet. Eine Verringerung um $\geq 50\%$ trat bei 18,0% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 42), bei 21,6% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 49) und bei 19,3% Patient*innen der Placebo-Gruppe (N = 44) auf. Eine relative Verringerung um 25-49% trat entsprechend bei 17,2% (N = 40), 20,3% (N = 46) beziehungsweise 15,8% (N = 36) der Patient*innen der drei Gruppen APD421 5 mg, APD421 10 mg und Placebo auf. Eine relative Verringerung um < 25% trat in der Gruppe APD421 5 mg bei 64,8% der Patient*innen (N = 151), in der Gruppe APD421 10 mg bei 58,1% der Patient*innen (N = 132) und in der Placebo-Gruppe bei 64,9% der Patient*innen (N = 148) auf.

Tabelle 14 bietet einen Überblick über diese Ergebnisse:

Tabelle 14: Veränderung der Schwere der Übelkeit relativ zum Ausgangswert in der mITT-Population

		APD421 5mg N = 233 n (%)	APD421 10mg N = 227 n (%)	Placebo N = 228 n (%)
Durchschnittlicher Ausgangswert	Vor Applikation des Studienmedikaments, verbale 11-Punkte-Skala	6,2 (Spannbreite 1-10)	6,3 (Spannbreite 1-10)	6,2 (Spannbreite 2-10)
Durchschnittliche höchste Angabe	Nach Applikation des Studienmedikaments, verbale 11-Punkte-Skala	5,5 (Spannbreite 0-10)	5,0 (Spannbreite 0-10)	5,5 (Spannbreite 0-10)
Absolute Veränderung vom Ausgangswert	≥ 4 Punkte	N = 16 n = 6,9%	N = 37 n = 16,3%	N = 24 n = 10,5%
	2-3 Punkte	N = 60 n = 25,8%	N = 58 n = 25,6%	N = 54 n = 23,7%
	< 2 Punkte	N = 157 n = 67,4%	N = 132 n = 58,1%	N = 150 n = 65,8%
Relative Veränderung vom Ausgangswert	≥ 50%	N = 42 n = 18,0%	N = 49 n = 21,6%	N = 44 n = 19,3%
	25-49%	N = 40 n = 17,2%	N = 46 n = 20,3%	N = 36 n = 15,8%
	< 25%	N = 151 n = 64,8%	N = 132 n = 58,1%	N = 148 n = 64,9%

3.4.2.2 Emesis

Das Auftreten von Emesis war definiert als Episode von Würgen oder Erbrechen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments. Nach diesen Kriterien trat Emesis in der mITT-Population bei 18,1% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 43; 95% KI 13,24 bis 23,05%), bei 15,7% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 36; 95% KI 10,96 bis 20,35%) und bei 28,5% der Patient*innen der Placebo-Gruppe auf (N = 67; 95% KI 22,74 bis 34,28%). In paarweisen Vergleichen der beiden APD421-Gruppen mit Placebo ergaben sich Unterschiede von -10,37 Prozentpunkten für APD421 5 mg versus Placebo (95% KI -17,94 bis -2,79; p = 0,004) und von -12,86 Prozentpunkten für APD421 10 mg versus Placebo (95% KI -20,30 bis -5,42; p < 0,001), beide Ergebnisse waren somit statistisch signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den Effekt des Ausschlusses des Zeitraums von 0 bis 30 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments bei Festlegung der sekundären Studienendpunkte zu beurteilen. Unter Berücksichtigung aller Episoden von Würgen oder Erbrechen im Zeitraum von 0 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments trat Emesis bei 19,0% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 45; 95% KI 13,99 bis 23,98%), bei 16,5% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg

(N = 38; 95% KI 11,72 bis 21,32%) und bei 31,1% der Patient*innen der Placebo-Gruppe auf (N = 73; 95% KI 25,15 bis 36,98%). In paarweisen Vergleichen der beiden APD421-Gruppen mit Placebo ergaben sich somit Unterschiede von -12,08 Prozentpunkten für APD421 5 mg versus Placebo (95% KI -19,82 bis -4,33; p = 0,001) und von -14,54 Prozentpunkten für APD421 10 mg versus Placebo (95% KI -22,16 bis -6,92; p < 0,001), beide Ergebnisse waren statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst:

Tabelle 15: Auftreten von Emesis im primären Studienzeitraum in der mITT-Population

	APD421 5mg N = 237 n (%)	APD421 10mg N = 230 n (%)	Placebo N = 235 n (%)
Auftreten von Emesis im Zeitraum 30min bis 24h*	N = 43 n = 18,1%	N = 36 n = 15,7%	N = 67 n = 28,5%
Auftreten von Emesis im Zeitraum 0min bis 24h*	N = 45 n = 19,0%	N = 38 n = 16,5%	N = 73 n = 31,1%

*nach Applikation des Studienmedikaments

3.4.2.3 Rescue-Medikation

Eine im primären Studienzeitraum verabreichte Medikation wurde dann als Rescue-Medikation angesehen, wenn sie im eCRF explizit als zu diesem Zweck gegeben dokumentiert wurde oder wenn es sich – unabhängig vom Zweck der Verabreichung – um einen Wirkstoff der im Studienprotokoll definierten entsprechenden Liste von Medikamenten mit antiemetischem Potential handelte (siehe Anhang 3).

Betrachtet man die mITT-Population, so erhielten mit 63,4% (N = 445) fast zwei Drittel der Patient*innen Rescue-Medikation, die häufigste Wirkstoffgruppe waren hierbei 5-HT₃-Antagonisten (44,4% der mITT-Population; N = 312). Im Detail erhielten 65,4% der Patient*innen der Gruppe APD421 5 mg (N = 155; 95% KI 59,34 bis 71,46%), 55,2% der Patient*innen der Gruppe APD421 10 mg (N = 127; 95% KI 48,79 bis 61,64%) und 69,4% der Patient*innen der Placebo-Gruppe (N = 163; 95% KI 63,47 bis 75,26%) Rescue-Medikation (siehe Tabelle 16). In paarweisen Vergleichen der APD421-Gruppen mit der Placebo-Gruppe ergab sich somit ein Unterschied von -3,96 Prozentpunkten für APD421 5 mg versus Placebo (95% KI -12,41 bis 4,49; p = 0,179) und von -14,14 Prozentpunkten für

APD421 10 mg versus Placebo (95% KI -22,86 bis -5,42; $p < 0,001$), nur das Ergebnis für APD421 10 mg erreichte statistische Signifikanz.

Tabelle 16: Verabreichung von Rescue-Medikation in der mITT-Population

	APD421 5mg N = 237 n (%)	APD421 10mg N = 230 n (%)	Placebo N = 235 n (%)
Verabreichung von Rescue-Medikation im Zeitraum bis 24h nach Applikation des Studienmedikaments	N = 155 n = 65,4%	N = 127 n = 55,2%	N = 163 n = 69,4%

Die Zeit bis zur ersten Verabreichung von Rescue-Medikation ist für die drei Studienarme in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4 dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit, keine Rescue-Medikation zu benötigen, war in der mITT-Population für beide APD421-Gruppen höher als für die Placebo-Gruppe, eine Berechnung des Risikoquotienten ergab einen Wert von 0,88 für die Gruppe APD421 5 mg (95% KI 0,71 bis 1,10) und von 0,62 für die Gruppe APD421 10 mg (95% KI 0,49 bis 0,79). Die Cox-Regression zeigte, dass die Zeit bis zur ersten Verwendung von Rescue-Medikation bei Vergleich mit der Placebo-Gruppe in der Gruppe APD421 10 mg statistisch signifikant länger war ($p < 0,001$), jedoch nicht in der Gruppe APD421 5 mg ($p = 0,135$). Die Ergebnisse der PP-Population waren sehr ähnlich (Risikoquotient für APD421 5 mg 0,87 mit 95% KI 0,69 bis 1,09; für APD421 10 mg 0,61 mit 95% KI 0,48 bis 0,78; Cox-Regression mit $p = 0,116$ für APD421 5 mg versus Placebo und mit $p < 0,001$ für APD421 10 mg versus Placebo). Die Zeit, zu der 25% der Patient*innen eine erste Rescue-Medikation benötigt hatten, betrug für APD421 5 mg 43,0 Minuten, für APD421 10 mg 75,0 Minuten und für Placebo 36,0 Minuten. Die Zeit, zu der 50% der Patient*innen eine Rescue-Medikation benötigt hatten, betrug für APD421 5 mg 206,0 Minuten, für APD421 10 mg 743,0 Minuten und für Placebo 130,0 Minuten. In paarweisen Vergleichen der APD421-Gruppen mit Placebo ergab sich hieraus eine statistische Signifikanz für die Gruppe APD421 10 mg ($p < 0,001$), jedoch nicht für die Gruppe APD421 5 mg ($p = 0,135$).

3 Ergebnisse

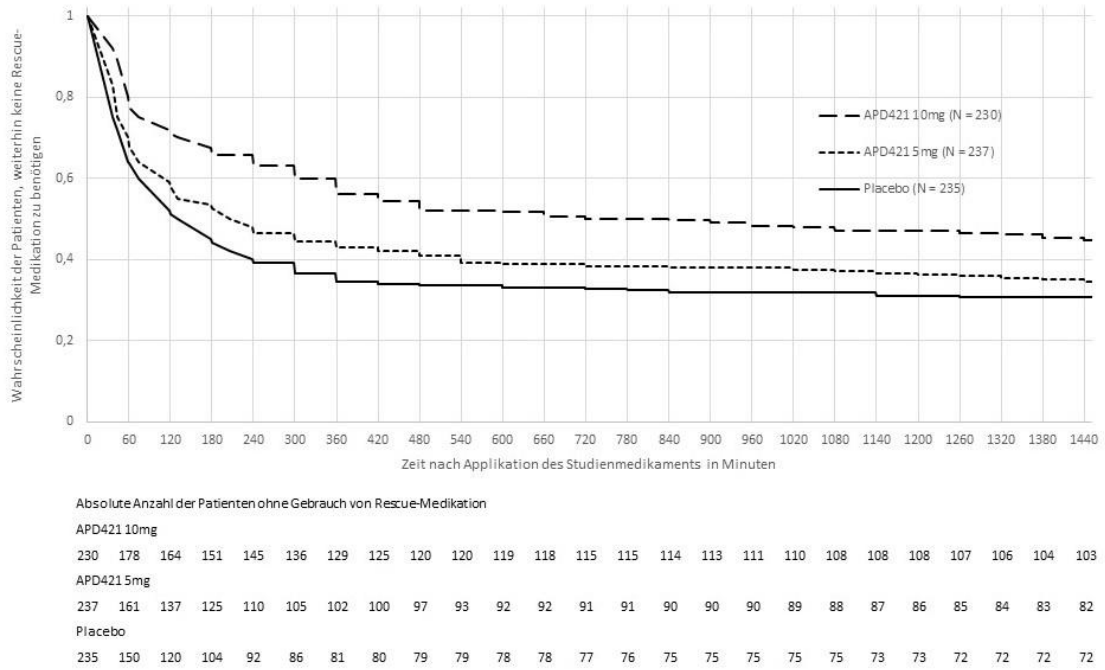


Abbildung 4: Zeit bis zur ersten Verabreichung von Rescue-Medikation in der mITT-Population, modifiziert nach [140]

4 Diskussion

Die vorliegende randomisierte, prospektive, in Parallelgruppen durchgeführte, Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie untersuchte die Effektivität einer Einzeldosis APD421 5 mg bzw. 10 mg zur Therapie von manifestem PONV bei Patient*innen, die mindestens eine perioperative PONV-Prophylaxe einer anderen Substanzklasse erhalten hatten. Als primärer Endpunkt wurde die erfolgreiche PONV-Behandlung (Complete Response) festgesetzt, definiert als das Ausbleiben von weiteren emetischen Episoden in Form von Würgen oder Erbrechen im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments. Sekundäre Zielkriterien waren das Auftreten und die Stärke von Übelkeit oder signifikanter Übelkeit, das Auftreten von Erbrechen oder Würgen und der Bedarf an antiemetischer Rescue-Medikation. Außerdem wurden verschiedene Subanalysen, wie beispielsweise eine unterschiedliche Wirksamkeit nach Geschlecht, Operationsart, Zeitpunkt des Auftretens der qualifizierenden PONV-Episode, Anzahl der verwendeten perioperativen PONV-Prophylaxelinien und Anzahl der vorhandenen PONV-Risikofaktoren durchgeführt. Der primäre Studienzeitraum erstreckte sich hierbei ab Applikation des Studienmedikaments bzw. Placebos über 24 Stunden.

4.1 APD421 10 mg versus Placebo

4.1.1 Primärer Studienendpunkt

Eine Einzeldosis von 10 mg APD421 war gegenüber der Gabe von Placebo signifikant effektiver in der Therapie von PONV nach einer fehlgeschlagenen PONV-Prophylaxe. CR trat in diesem Studienarm im gesamten Studienzeitraum mit 41,7% um 13,23 Prozentpunkte häufiger auf, die bereinigte OR betrug 1,85 gegenüber Placebo. Insbesondere im Zeitraum bis 6 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments zeigte APD421 10 mg mit einer um ca. 20 Prozentpunkten höheren CR-Rate als Placebo Überlegenheit. Die Zeit bis zur ersten Verletzung eines der Kriterien für CR war für Patient*innen der APD421-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe. Der Risikoquotient für die Nichterfüllung eines Kriteriums betrug 0,63 für APD421 10 mg versus Placebo. Da sich im zeitlichen Verlauf die Kaplan-Meier-Kurven zur Verletzung des ersten Kriteriums für CR der APD421- und der Placebo-Gruppe zumindest annähern, stellt sich die Frage, ob für eine länger anhaltende

Wirksamkeit eine höhere Dosis als 10 mg APD421 vorteilhaft sein könnte (siehe Abbildung 3). Dagegen spricht, dass *Kranke* et al. in einer Dosisfindungsstudie mit APD421 zur PONV-Prophylaxe keine bessere Wirksamkeit von APD421 20 mg gegenüber APD421 5 mg feststellen konnten. Eine Dosis von 10 mg APD421 wurde hier allerdings nicht getestet [133]. Zudem ist nicht auszuschließen, dass zur Durchbrechung von manifestem PONV höhere Dosen benötigt werden könnten als zur bloßen PONV-Prophylaxe. Ebenfalls stellt sich die Frage nach der möglichen Sinnhaftigkeit einer repetitiven Gabe von APD421. Hiergegen ist einzuwenden, dass für andere, zur PONV-Prophylaxe etablierte Substanzen kein weiterer therapeutischer Effekt bei erneuter Gabe nachweisbar ist (siehe Kapitel 1.1.4).

Berücksichtigt man das Geschlecht bei der Häufigkeit des Auftretens von CR, so lag der Unterschied zwischen APD421 10 mg und Placebo bei weiblichen Patientinnen bei 11,61 Prozentpunkten und bei männlichen Patienten bei 28,46 Prozentpunkten. Dies legt den Schluss nahe, dass das Studienmedikament bei männlichen Patienten bessere Wirksamkeit zeigen könnte. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass der Anteil männlicher Patienten bei weniger als 10% lag, sodass die Aussagekraft für diese Untergruppe begrenzt ist. Für weibliche Patientinnen liegt das Ergebnis hingegen folgerichtig in etwa im Bereich des Ergebnisses der Gesamtpopulation, da diese zu über 90% aus weiblichen Patientinnen bestand.

Bezüglich der Art des Krankenhausaufenthaltes trat CR bei ambulanten Patient*innen nach Gabe von APD421 10 mg um 17,04 Prozentpunkte häufiger auf als nach Placebo-Gabe. Für stationäre Patient*innen betrug der Unterschied hingegen nur 11,22 Prozentpunkte. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass üblicherweise eher kurze und wenig invasive Eingriffe ambulant durchgeführt werden, bei denen PONV-Risikofaktoren wie die Expositionsdauer gegenüber inhalativen Anästhetika und die postoperative Opioidgabe geringer ausgeprägt sind (siehe Kapitel 1.1.2). Die geringere kumulative Dosis verwendeter Anästhetika und das Ausbleiben repetitiver Opioidgaben können dazu beitragen, dass es im Sinne einer CR nach der qualifizierenden PONV-Episode im weiteren Studienzeitraum nicht zu einem erneuten Auftreten von Würgen oder Erbrechen kommt [42, 50]. Ein Fortbestehen von PONV über einen längeren Zeitraum kann bei ambulanten Patient*innen zudem zu einem verlängerten Klinikaufenthalt oder gar zu einer ungeplanten stationären

Aufnahme führen [62, 65]. Dies könnte zu einer Verschiebung von Patient*innen ohne CR hin zu den als stationär ausgewerteten Patient*innen führen und so zu der beobachteten Differenz im Auftreten von CR zwischen ambulant und stationär durchgeführten Operationen beitragen.

Bei laparoskopisch durchgeführten Operationen betrug der Unterschied für CR zwischen APD421 10 mg und Placebo 19,38 Prozentpunkte, bei offen-chirurgischen Operationen waren es 6,54 Prozentpunkte, wobei Letzteres nicht statistisch signifikant war. Mögliche Erklärungsansätze hierfür könnten eine ausgeprägtere intraabdominelle Manipulation sowie ein größerer Schmerzreiz sein, verbunden mit höheren intraoperativen und repetitiven postoperativen Opioidgaben.

Für Patient*innen mit 3 PONV-Risikofaktoren ergab sich für das Auftreten von CR ein Unterschied von 15,82 Prozentpunkten zwischen APD421 10 mg und Placebo, bei Patient*innen mit 4 Risikofaktoren waren dies 9,59 Prozentpunkte (statistisch nicht signifikant). Für die Patient*innen mit einem bzw. zwei Risikofaktoren gibt es aufgrund der geringen Gruppengrößen keine aussagekräftigen Ergebnisse. Ein möglicher Erklärungsansatz für ein schlechteres Ansprechen von Patient*innen mit mehr Risikofaktoren könnte sein, dass diese auch postoperativ bestehen bleiben. Solange die verabreichten Anästhetika nicht vollständig eliminiert sind und möglicherweise repetitive Opioidgaben erfolgen, könnte es somit leichter zu einem erneuten Auftreten oder Fortbestehen von PONV kommen.

Patient*innen, die präoperativ eine PONV-Prophylaxelinie erhalten hatten, zeigten für das Auftreten von CR einen Unterschied von 15,5 Prozentpunkten zwischen APD421 10 mg und Placebo, Patient*innen mit zwei Prophylaxelinien hingegen nur einen Unterschied von 12,82 Prozentpunkten. Letzteres war auch hier nicht statistisch signifikant. Dies legt den Schluss nahe, dass die Therapie von manifestem PONV umso schwieriger ist, je mehr fehlgeschlagene Prophylaxelinien verabreicht wurden. Dies scheint der Fall zu sein, obwohl die in dieser Studie zur Prophylaxe verwendeten Wirkstoffe aus anderen Substanzklassen als Amisulprid waren. Eine mögliche Begründung hierfür könnte analog zu *Apfel et al.*, in deren Studie je prophylaktischer Intervention eine relative-Risikoreduktion um 20% erreicht werden konnte, darin liegen, dass auch der therapeutische Effekt jeder weiteren

Maßnahme bei manifestem PONV diesem Muster folgt und somit eine immer geringere absolute Risikoreduktion bzw. Wirkung zeigt [76].

Je später die qualifizierende PONV-Episode auftrat, desto geringer war der Unterschied im Auftreten von CR zwischen APD421 10 mg und Placebo: Bei Beginn innerhalb von 2 Stunden postoperativ betrug die Differenz 13,71 Prozentpunkte, innerhalb von 4 Stunden 14,63 Prozentpunkte, bei Beginn nach 4 bis 24 Stunden postoperativ nur noch 4,37 Prozentpunkte ($p = 0,358$). In engem Zusammenhang dazu steht auch der Ort, an dem die qualifizierende PONV-Episode auftrat. War dies der Aufwachraum, so betrug der Unterschied 14,08 Prozentpunkte, außerhalb des Aufwachraums hingegen 11,0 Prozentpunkte, zweites Ergebnis war ebenfalls nicht statistisch signifikant. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit der präoperativ erhaltenen PONV-Prophylaxe, die bei 78,9% der Patient*innen mit 5HT₃-Antagonisten und lediglich bei 65,7% der Patient*innen mit Glukokortikoiden durchgeführt wurde. *Wang* et al. zeigten in einer Metaanalyse randomisierter Studien, dass Dexamethason im Vergleich zu Ondansetron in Bezug auf die Verhinderung von PONV in der späten postoperativen Phase überlegen ist [141]. Da in der vorliegenden Arbeit nicht analysiert wurde, welche Prophylaxe(n) Patient*innen mit spät aufgetretenem PONV erhalten hatten, lässt diese Beobachtung keine sicheren Rückschlüsse zu. Allerdings könnte sie ein Hinweis darauf sein, dass spät auftretendes PONV aufgrund des Abklingens der Wirkung von manchen Prophylaxelinien und somit des Wegfallens additiver Effekte auch schwieriger zu therapieren ist.

4.1.2 Sekundäre Studienendpunkte

Übelkeit (VRS ≥ 1 Punkt) trat in der Gruppe APD421 10 mg um 6,15 Prozentpunkte seltener auf als in der Placebogruppe, dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Signifikante Übelkeit (VRS ≥ 4 Punkte) trat mit einer Differenz von 10,89 Prozentpunkten hingegen signifikant seltener auf. Die maximale Schwere der Übelkeit betrug für die Gruppe APD421 10 mg durchschnittlich 0,6 VRS-Punkte weniger als für Placebo, auch dies war statistisch signifikant. Die AUC für die Entwicklung der Schwere der Übelkeit innerhalb von ein, zwei bzw. drei Stunden nach Applikation des Studienmedikaments war für alle Zeiträume in der Gruppe APD421 10 mg signifikant kleiner. Die Reduktion der Schwere der

Übelkeit verglichen mit dem Ausgangswert war in der Gruppe APD421 10 mg um durchschnittlich 0,6 VRS-Punkte größer als in der Placebogruppe.

Diese Ergebnisse zeigen, dass 10 mg APD421 in Bezug auf die Schwere der Übelkeit im Allgemeinen Überlegenheit gegenüber Placebo zeigt. Allerdings trat nur die sogenannte signifikante Übelkeit mit ≥ 4 Punkten auf der VRS-Skala auch signifikant seltener auf als nach Placebo-Gabe, für die weniger schwere Übelkeit mit 1-3 Punkten trifft dies nicht zu. Dies bedeutet, dass insbesondere bei leichter Übelkeit keine vollständige Linderung erreicht werden kann. Zwar bleibt aus Patientensicht unklar, warum eine Übelkeit von VRS = 3 Punkten weniger signifikant sein soll als bei einem Wert von 4 Punkten, da diese Einschätzung individuell sehr unterschiedlich ausfallen dürfte. Allerdings kann der seltenere Gebrauch von Rescue-Medikation als klinisch relevanter, objektiver Hinweis auf einen deutlich geringeren Leidensdruck der Patient*innen verstanden werden, die APD421 10 mg statt Placebo erhalten haben.

Die Gabe von Rescue-Medikation war in der Gruppe APD421 10 mg um 14,14 Prozentpunkte seltener nötig als in der Placebogruppe, auch die Zeit bis zur ersten Verwendung einer Rescue-Medikation war signifikant länger. Der Risikoquotient für das Benötigen einer solchen Rescue-Medikation betrug 0,62 für APD421 10 mg versus Placebo. Hier nähern sich – analog zur ersten Verletzung eines Kriteriums für CR – im zeitlichen Verlauf die Kaplan-Meier-Kurven der APD421- und der Placebogruppe einander an (siehe Abbildung 4), sodass sich auch hier die Frage nach einer eventuell länger anhaltenden Wirkung einer höheren Dosis oder der Sinnhaftigkeit einer repetitiven Gabe von APD421 stellt.

Würgen oder Erbrechen, zusammengefasst unter dem Begriff Emesis, traten nach der Gabe von 10 mg APD421 um 12,86 Prozentpunkte seltener auf als nach der Gabe von Placebo. Dieses eindeutig wirkende Ergebnis kann einerseits mit der besseren Objektivierbarkeit des Vorkommens von Emesis zusammenhängen, da es sich hierbei um einen von außen beobachtbaren und nicht rein subjektiven Vorgang handelt. Andererseits kann auch der Wirkmechanismus von APD421 eine Rolle spielen, da Dopaminrezeptoren durch ihre Dichte in der Area postrema entscheidend am Auslösen des Würgereflexes beteiligt sind [20].

4.2 APD421 5 mg versus Placebo

Alle für APD421 10 mg durchgeführten Analysen wurden analog auch für die Dosis von 5 mg vorgenommen. Lediglich hinsichtlich des Auftretens von CR bei Patient*innen mit einer Prophylaxelinie, bei männlichen Patienten sowie im Intervall von 0-6 Stunden nach Randomisierung (nicht jedoch für 0-2 bzw. 0-4 Stunden) zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von APD421 5 mg gegenüber Placebo. Zudem trat Emesis mit einer Differenz von 10,37 Prozentpunkten signifikant seltener auf. All diese Beobachtungen waren jedoch geringer ausgeprägt als nach der Gabe von APD421 10 mg. Für alle übrigen Studienendpunkte zeigte APD421 5 mg zwar meist eine geringe Überlegenheit gegenüber Placebo, die gewonnenen Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Dies bedeutet, dass die Unterschiede zu gering ausfielen, um ein zufälliges Zustandekommen auszuschließen. Daher wird auf die separate Diskussion der Ergebnisse zu APD421 5 mg verzichtet.

4.3 Vergleich mit bislang etablierten Substanzen zur PONV-Therapie

Da meist nur die Ergebnisse für APD421 10 mg statistische Signifikanz erreichten, werden im Folgenden diese Resultate für den Vergleich mit der Wirksamkeit bislang etablierter Substanzen zur PONV-Therapie herangezogen. Bei Betrachtung der aktuellen Guidelines fällt auf, dass *Gan et al.* für das Auftreten von PONV nach fehlgeschlagener medikamentöser Prophylaxe eine sehr limitierte Datenlage zur evidenzbasierten Therapie konstatieren [49]. Es wird empfohlen, zur Therapie andere als die zur Prophylaxe verwendeten Substanzklassen zu verabreichen. Im Folgenden sollen exemplarisch einige der in den aktuellen Guidelines genannten Wirkstoffe betrachtet werden. Allerdings liegen nur für wenige Substanzen Studien vor, die die Wirksamkeit nach fehlgeschlagener PONV-Prophylaxe untersuchen, sodass nicht immer eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie gegeben ist. Zudem ist die Aussagekraft mancher Studien aufgrund kleiner Studienpopulationen eingeschränkt. Dies mag unter anderem daran liegen, dass es bei nicht zuverlässig vorhersehbaren PONV-Raten einer großen Anzahl eingeschlossener Studienpatient*innen bedarf, um schließlich eine ausreichende Anzahl auswertbarer Datensätze zu erhalten. Darüber hinaus könnte das Interesse der

Pharmaindustrie, entsprechend aufwändige Studien zu finanzieren, aufgrund unsicherer finanzieller Erfolgsaussichten begrenzt sein. Insbesondere das Testen bereits auf dem Markt etablierter und daher meist günstiger Substanzen erscheint unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten wenig attraktiv [104, 142].

5-HT₃-Antagonisten

Für den Fall, dass zur PONV-Prophylaxe noch keine 5-HT₃-Antagonisten zum Einsatz kamen oder dass seit der ersten Gabe bereits mehr als 6 Stunden vergangen sind, gelten diese als Therapie der ersten Wahl. Manche der im Folgenden angeführten Studien untersuchten auch gezielt die Wirksamkeit eines anderen Wirkstoffs aus derselben Substanzklasse zur PONV-Therapie nach fehlgeschlagener Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Antagonisten.

Choi et al. konnten in einer nicht Placebo-kontrollierten Studie zur PONV-Therapie ohne vorherige Prophylaxe eine CR-Rate von 44,1% für eine Dosis von 4 mg Ondansetron bzw. von 52,9% für eine Dosis von 0,3 mg Ramosetron feststellen. CR war hierbei definiert als keine weitere emetische Episode und kein Bedarf an weiterer antiemetischer Medikation für 24 Stunden nach Randomisierung [103].

In einer ebenfalls nicht Placebo-kontrollierten Studie von *Yazbeck-Karam* et al. zeigte sich für Ondansetron eine CR-Rate von 55% zur PONV-Therapie, wobei 79% der Patient*innen bereits eine nicht näher definierte perioperative PONV-Prophylaxe erhalten hatten. CR war als Ausbleiben von PONV für 4 Stunden ab Randomisierung definiert, bei Betrachtung eines Zeitraums von 24 Stunden ab Randomisierung wurde noch eine CR-Rate von 49% erreicht [143].

Meyer et al. konnten bei ambulanten Patient*innen für die Gabe von 4 mg Ondansetron zur PONV-Therapie eine CR-Rate von 30% und für die Gabe von 12,5 mg Dolasetron von 60% feststellen, wobei CR als ausbleibende Gabe von Rescue-Medikation bis zur Entlassung definiert wurde. Hierbei hatten 30% bzw. 20% der Patient*innen bereits eine nicht näher definierte PONV-Prophylaxe erhalten [144].

Beim Vergleich von 4 mg Ondansetron, 0,1 mg und 1 mg Granisetron zur PONV-Therapie nach fehlgeschlagener Prophylaxe mit Ondansetron stellten *Candiotti* et al. CR-Raten von

57%, 68% bzw. 60% fest, wobei die Unterschiede nicht statistisch signifikant waren. CR war definiert als kein weiteres Auftreten von PONV und kein Bedarf an weiterer Rescue-Medikation für einen Zeitraum von 30 Minuten nach Randomisierung [107]. Bei dieser Studie gilt es, die mit 28 bzw. 30 Patientinnen je Studienarm sehr kleine Populationsgröße zu beachten. Zudem ist der auf 30 Minuten beschränkte Zeitraum zur Definition von CR als sehr kurz einzuschätzen. Wendet man diesen Zeitraum analog auf APD 421 10 mg an, erhält man hier eine CR-Rate von >70%.

Diemunsch et al. postulierten im Jahr 1997 für eine Dosis von 4 mg Ondansetron zur PONV-Therapie bei Patient*innen ohne vorherige Prophylaxe CR-Raten von 59% bzw. 44% in Bezug auf emetische Episoden bzw. Übelkeit im Studienzeitraum von 24 Stunden ab Randomisierung [145].

Mit einer CR-Rate von 41,7% über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Randomisierung erreicht eine Dosis von 10 mg APD421 unter Berücksichtigung verschiedener Studien somit vergleichbar gute Resultate wie das als Therapie der ersten Wahl angegebene Ondansetron und andere 5-HT₃-Antagonisten. Da Wirkstoffe dieser Substanzklasse sehr häufig bereits zur PONV-Prophylaxe verwendet wurden und aufgrund fehlender Überlegenheit gegenüber Placebo zur Therapie nicht erneut verabreicht werden sollten, stellt APD421 in dieser Konstellation eine hilfreiche Alternative dar [106].

Dopaminantagonisten

Habib et al. untersuchten im Jahr 2005 verschiedene Substanzen auf ihre Wirksamkeit zur PONV-Therapie nach fehlgeschlagener Prophylaxe mit Ondansetron oder Droperidol. Als CR wurde hierbei keine weitere Übelkeit oder Erbrechen sowie keine Gabe einer Rescue-Medikation für 2 Stunden nach Randomisierung definiert. Eine Dosis von 10 mg Metoclopramid erzielte hierbei CR-Raten von 65% nach Ondansetron-Prophylaxe bzw. 51% nach Droperidol-Prophylaxe. Für 0,625 mg bis 1,25 mg Droperidol ergaben sich analog dazu gemittelte CR-Raten von 65% bzw. 56% [108]. Insgesamt scheinen die untersuchten Dopaminantagonisten nach einer Prophylaxe mit dem 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron bessere Wirksamkeit zu zeigen als nach eine Prophylaxe aus derselben Substanzklasse. Dies

untermauert die Aussage, dass zur PONV-Therapie andere Substanzklassen als die zur Prophylaxe verwendeten zum Einsatz kommen sollten [49].

Die bereits in Bezug auf Ondansetron erwähnte Studie von *Yazbeck-Karam* et al. postuliert für eine Gabe von 1 mg Haloperidol zur PONV-Therapie eine CR-Rate von 59% bei Betrachtung des primären Studienzeitraums von 4 Stunden sowie eine CR-Rate von 53% für den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Stunden ab Randomisierung. Hierbei hatten 52% der Patient*innen bereits eine nicht näher definierte perioperative PONV-Prophylaxe erhalten [143].

Die ebenfalls bereits für Ondansetron erwähnte Studie von *Diemunsch* et al. zeigte für die Gabe von 10 mg Metoclopramid zur PONV-Therapie ohne vorherige Prophylaxe im 24-stündigen Studienzeitraum CR-Raten von 41% in Bezug auf weitere emetische Episoden bzw. 34% in Bezug auf Übelkeit [145].

In der Zusammenschau ist eine direkte Vergleichbarkeit der teils recht hoch erscheinenden CR-Raten in den betrachteten Publikationen mit den vorliegenden Daten zu APD421 selten gegeben. Nur teilweise wurde eine perioperative PONV-Prophylaxe durchgeführt, insbesondere sind jedoch die Beobachtungszeiträume meist deutlich kürzer angelegt als die in dieser Arbeit veranschlagten 24 Stunden. Überträgt man verschiedene Studienzeiträume auf die vorliegenden Ergebnisse für APD421 10 mg, erhält man auch hier CR-Raten von bis zu 70% (Beobachtungszeit 2 Stunden ab Randomisierung), die im Vergleich zu 41,7% CR-Rate bei Betrachtung des gesamten 24-stündigen Studienzeitraums deutlich höher liegen. Insgesamt betrachtet stellen Dopaminantagonisten aufgrund ihrer im Vergleich zu 5-HT₃-Antagonisten selteneren Verwendung als PONV-Prophylaxe bei einem Versagen ebendieser jedoch eine wirksame Therapieoption dar.

NK₁-Rezeptor-Antagonisten

Bereits 1999 führten *Diemunsch* et al. eine Placebo-kontrollierte Studie zur Therapie von etabliertem PONV mit dem NK₁-Rezeptor-Antagonisten GR205171 (Vofopitant) durch, in der die Substanz im 24-stündigen Studienzeitraum Überlegenheit hinsichtlich des Bedarfs an Rescue-Medikation und des weiteren Auftretens von Übelkeit oder Erbrechen zeigte.

Allerdings ist die Studiengröße mit 18 Patient*innen je Studienarm sehr klein und es werden hinsichtlich der Ergebnisse keine genauen Zahlen genannt [146].

Kranke et al. verglichen im Jahr 2015 die Wirksamkeit von Vestipitant mit Ondansetron zur Therapie von manifestem PONV trotz vorheriger Prophylaxe mit Ondansetron. Hierbei erreichten sechs verschiedene Dosierungen zwischen 4 mg und 36 mg Vestipitant insgesamt eine CR-Rate von 56%, wobei CR als keine weitere emetische Episode und kein Bedarf an Rescue-Medikation im Zeitraum von 10 min bis 24 Stunden nach Randomisierung definiert war [104]. In Bezug auf PONV konnten von dieser Studie abgesehen für Aprepitant, Vestipitant, Rolapitant oder Fosaprepitant ausschließlich Arbeiten zur perioperativen Prophylaxe gefunden werden.

Dieses sehr vielversprechende Ergebnis ist konsistent mit einer Vielzahl an Studien zu NK₁-Rezeptor-Antagonisten zur Prävention und Therapie von Chemotherapie-induzierter Übelkeit, in denen diese sehr gute Wirksamkeit zeigen. *Apfel* et al. attestierten NK₁-Rezeptor-Antagonisten bereits im Jahr 2008 eine anderen Substanzen überlegene antiemetische Wirkung [147]. Diese bestätigt sich auch im Vergleich der erwähnten Studie zu Vestipitant mit den in dieser Arbeit in Bezug auf APD421 gefundenen Ergebnissen.

Antihistaminika

Habib et al. führten im Jahr 2007 eine nicht Placebo-kontrollierte Studie zur Effektivität von Promethazin bei Patient*innen mit manifestem PONV nach perioperativer PONV-Prophylaxe mit Ondansetron durch. Dosen zwischen 6,25 mg und 25 mg Promethazin erreichten hierbei jeweils CR-Raten von etwa 68%, wobei CR als kein weiteres Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder Bedarf an antiemetischer Medikation für die Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum definiert war [109].

In der für mehrere Dopaminantagonisten bereits beschriebenen Studie von *Habib* et al. aus dem Jahr 2005 ergab sich für Dimenhydrinat eine CR-Rate von 75% nach Ondansetron bzw. von 78% nach Droperidol-Prophylaxe. Für Dosen von 6,25 mg bis 25 mg Promethazin zeigten sich analog dazu gemittelte CR-Raten von 78% bzw. 77% [108]. Wiederum gilt es, den mit 2 Stunden sehr kurzen Studienzeitraum bei der Bewertung der hoch

erscheinenden Werte zu berücksichtigen. APD421 10 mg erreicht bei Betrachtung eines Zeitraums von 2 Stunden nach Randomisierung eine mit 70% ebenfalls sehr hohe CR-Rate.

Moser et al. erreichten in einer Studie zur Therapie von manifestem PONV ohne vorherige PONV-Prophylaxe für die Gabe von 6,25 mg bzw. 12,5 mg Promethazin Effektivitätsraten von 74% bzw. 68% bei Abfrage von Übelkeit oder Erbrechen eine Stunde nach Randomisierung und von 67% bzw. 80% 3 Stunden nach Randomisierung. Allerdings wurde hier nur das Vorliegen von Übelkeit und Erbrechen zum Abfragezeitpunkt, nicht jedoch für den kompletten Zeitraum seit der Randomisierung betrachtet [148]. Daher ist eine Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit den vorliegenden Ergebnissen zu APD421 kaum gegeben.

4.4 Methodenkritik

Die vorliegende Studie wurde als prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. Hierdurch sollte eine mögliche Voreingenommenheit des Studienpersonals und der Patient*innen minimiert werden. Der Vergleich mit einem Placebo ist die solideste Art, die Wirksamkeit einer Substanz zu überprüfen. Zugleich entstand teilnehmenden Patient*innen durch die Verwendung von Placebo kein Nachteil, da es zum Zeitpunkt der Studie keine zugelassene Substanz für die Behandlung von manifestem PONV nach fehlgeschlagener Prophylaxe gab. Das prospektive Studiendesign ermöglichte die Abfrage und Erhebung aller gewünschter Daten, dies gestaltet sich bei retrospektiven Analysen oftmals schwierig. Insgesamt entsprechen das Studiendesign und die Auswertung der erhobenen Daten bewährten Vorgehensweisen bei der Erforschung von PONV, die unter anderem von *Apfel* et al. postuliert wurden [149]. Auch die Verwendung eines vereinfachten PONV-Risikoscores wird dort favorisiert, da ein komplexerer Score keine bessere Vorhersagekraft besitzt.

Ein möglicher Kritikpunkt betrifft die Auswahl der in der Studie verwendeten Dosierungen von APD421. Hierfür wurde sich auf eine Dosisfindungsstudie verlassen, bei der APD421 als PONV-Prophylaxe verabreicht wurde. Zwar zeigte dort eine höhere Dosis von 20 mg APD421 keine bessere Wirksamkeit als die hier unter anderem verwendeten 5 mg APD421 [133]. Allerdings kann nicht von vornherein ausgeschlossen werden, dass zur Durchbrechung von manifestem PONV nach erhaltener Prophylaxe eine höhere Dosis auch

eine bessere Wirkung gezeigt hätte. Dieser Theorie wurde insofern begegnet, dass die in der Dosisfindungsstudie nicht verabreichte Dosis von 10 mg APD421 verwendet wurde, die prompt eine höhere CR-Rate zeigte. Dies schließt jedoch nicht aus, dass eine noch höhere Dosis möglicherweise noch effektiver in der PONV-Therapie wäre.

Aus ethischer Sicht ist ein kritischer Punkt, dass Patient*innen mit hohem PONV-Risiko explizit keine TIVA und insgesamt keine festgelegte, risikoadaptierte PONV-Prophylaxe verabreicht wurde. Dies steht den Empfehlungen der damals aktuellsten Guidelines zum PONV-Management entgegen, die für diese Patient*innen die Anwendung von mindestens zwei Interventionen zur PONV-Prophylaxe fordern [150]. Dieses Vorgehen wird damit gerechtfertigt, dass die an der Studie teilnehmenden Patient*innen im Rahmen der postoperativen Betreuung hinsichtlich des Auftretens von PONV besonders engmaschig überwacht wurden, beim Auftreten von PONV einer sofortigen Behandlung zugeführt wurden und ihnen somit kein Nachteil entstanden ist. Zudem wurden Eingriffe, bei denen postoperatives Erbrechen eine Patientengefährdung bedeutet hätte, von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Bezüglich der Studienpopulation fällt der mit 90,2% sehr hohe Anteil weiblicher Patientinnen auf. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das weibliche Geschlecht als eindeutiger unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von PONV gilt und somit die PONV-Inzidenz bei Frauen deutlich höher liegt als bei Männern [11]. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass APD421 bei Männern eine schlechtere Wirksamkeit zeigt als bei Frauen, im Gegenteil war in der durchgeführten Studie die CR-Rate bei männlichen Patienten sogar höher.

Bei Auswertung der Ergebnisse wurde die mITT-Population als primäre Studienpopulation gewählt. Im Gegensatz zur PP-Population lagen hier bei 31 Patient*innen sogenannte grobe Protokollverletzungen vor, von denen hinreichend angenommen werden konnte, dass sie eine bedeutende Auswirkung auf den primären Studienendpunkt hatten. Insbesondere betraf dies die unabsichtliche Verabreichung antiemetisch wirksamer Medikamente, die unvollständige Applikation des Studienmedikaments oder die fehlende Gabe einer perioperativen PONV-Prophylaxe. Vergleicht man beispielsweise die CR-Rate der beiden Populationen für APD421 10 mg, so beträgt diese in der mITT-Population 41,7%, in der

PP-Population hingegen 41,1%. Dieser Unterschied mag marginal erscheinen, dennoch ist festzustellen, dass die Verwendung der PP-Population als primäre Studienpopulation ein geringeres Verzerrungsrisiko aufgewiesen hätte.

Bei fehlenden Daten in Bezug auf den primären oder sekundäre Studienendpunkte wurde das jeweilige Kriterium als in Bezug auf die Studie schlechteres Ergebnis gewertet. Beispielsweise wurde bei fehlenden Daten zur Erfüllung der CR-Kriterien (keine Gabe von Rescue-Medikation, kein Vorkommen von Übelkeit oder Emesis) angenommen, dass keine CR vorlag. Bei innerhalb der ersten 24 Stunden nach der qualifizierenden PONV-Episode aus der Studie ausscheidenden Patient*innen wurde die Zeit bis zur ersten Verletzung eines Kriteriums für CR auf den Zeitpunkt des Ausscheidens festgelegt. Diese Handhabung sollte sicherstellen, dass es keine Verzerrung in Richtung eines APD421 bevorzugenden Ergebnisses gibt.

Limitationen der Studie sind die Begrenzung der Studienpopulation auf erwachsene Patient*innen und der Ausschluss diverser Vorerkrankungen. Daher lassen sich keine Aussagen zur Wirksamkeit von APD421 bei Kindern, zu möglichen Wechselwirkungen mit diversen Medikamenten oder zum Einfluss verschiedener Vorerkrankungen auf die Wirksamkeit treffen. Auch ist die Größe der Studienpopulation begrenzt; zwar erreichen die Ergebnisse statistische Signifikanz, allerdings ginge eine größere Anzahl an Studienpatient*innen auch mit einer höheren Aussagekraft einher. Es bleibt also abzuwarten, ob sich die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse in größeren Untersuchungen mit weiter gefassten Einschlusskriterien bestätigen lassen. Auch ein direkter Vergleich von APD421 mit bislang verwendeten Substanzen wird dazu beitragen, den Stellenwert von Amisulprid in der PONV-Therapie zu ermitteln.

5 Zusammenfassung

Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen sind eine der häufigsten und für Patient*innen unangenehmsten Nebenwirkungen einer Allgemeinanästhesie. Der Begriff PONV beschreibt das Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen bzw. Würgen innerhalb von 24 Stunden nach einem operativen Eingriff. Zur präoperativen Einschätzung des PONV-Risikos hat sich der vereinfachte Apfel-Score bewährt, der die vier Faktoren weiblichen Geschlecht, PONV oder Kinetose in der Vorgeschichte, Nichtraucherstatus und erwarteter postoperativer Opioidbedarf einbezieht. Hieraus kann eine Einteilung in Patient*innen mit niedrigem (0-1 Punkte), moderatem (2 Punkte) und hohem PONV-Risiko (3-4 Punkte) abgeleitet werden. Trotz der Vielfalt an mittlerweile bekannten Maßnahmen und Substanzen zur PONV-Prophylaxe und -Therapie gibt es noch keine Strategie, die eine sichere Vermeidung oder stets wirksame Therapie von PONV garantieren kann. In niedriger Dosierung intravenös verabreicht, zeigte Amisulprid als Dopaminantagonist an den Rezeptortypen D₂ und D₃ in verschiedenen Studien zur Prophylaxe bzw. Therapie von PONV vielversprechende Ergebnisse. Der Wirkstoff ist seit mehreren Jahrzehnten als orales Antipsychotikum im Einsatz und hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende randomisierte, prospektive, in Parallelgruppen durchgeführte, Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Einzeldosis APD421 10 mg bzw. 5 mg zur Therapie von manifestem PONV nach fehlgeschlagener PONV-Prophylaxe. Insgesamt wurden 702 Patient*innen aufgrund einer qualifizierenden PONV-Episode randomisiert, wovon 230 Patient*innen APD421 10 mg, 237 APD421 5 mg und 235 Placebo erhielten. „Complete response“ wurde definiert als Ausbleiben jeglicher weiterer emetischen Episoden (Würgen oder Erbrechen) im Zeitraum von 30 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments sowie keine Gabe weiterer antiemetisch wirksamer Substanzen (= Rescue-Medikation) im gesamten Zeitraum bis 24 Stunden nach Applikation des Studienmedikaments. Die CR-Raten lagen bei 41,7% für APD421 10 mg, 33,8% für APD421 5 mg und 28,5% für Placebo. Im Vergleich der APD421-Gruppen mit Placebo erreichte lediglich das Ergebnis für APD421 10 mg statistische Signifikanz. Auch hinsichtlich des Auftretens und der Schwere von Übelkeit, Würgen oder Erbrechen und des Bedarfs an Rescue-Medikation im primären Studienzeitraum

bis 24 Stunden nach Randomisierung zeigte die Dosis von 10 mg APD421 Überlegenheit gegenüber Placebo. Die Dosis von 5 mg APD421 zeigte für die meisten Endpunkte hingegen keine statistisch signifikante Überlegenheit über Placebo.

Es konnte in dieser Studie somit die Wirksamkeit von 10 mg APD421 zur Therapie von manifestem PONV nach fehlgeschlagener PONV-Prophylaxe gezeigt werden. Allerdings weist die Studie Limitationen hinsichtlich des Patientenkollektivs auf, da im Vorfeld Kinder sowie Patient*innen mit diversen Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen von der Teilnahme ausgeschlossen wurden. Zudem besteht die Population zu über 90% aus weiblichen Patientinnen, was in Anbetracht des um das Zwei- bis Vierfach erhöhten PONV-Risikos bei Frauen allerdings logisch erscheint. Somit bleiben weitere Studien mit erweitertem Patientenkollektiv hinsichtlich Vorerkrankungen und Patientenalter abzuwarten.

Auffällig ist, dass die Überlegenheit von APD421 10 mg gegenüber Placebo im Studienzeitraum bis 24 Stunden nach Randomisierung kontinuierlich abnimmt. Daraus ergibt sich die Überlegung, ob eine höhere Dosis APD421 eine längere Wirksamkeit mit sich gebracht hätte oder ob eine repetitive Gabe sinnvoll sein könnte. Studien zu anderen, bereits etablierten Substanzen zur PONV-Prophylaxe bzw. -Therapie zeigten zwar bislang keine erneute Wirkung bei repetitiver Gabe, allerdings lassen sich diese Ergebnisse nicht einfach pauschalisieren.

Um den zukünftigen Stellenwert von APD421 in der PONV-Therapie einschätzen zu können, bleiben weitere Studien abzuwarten, beispielsweise mit einem breiter gefächerten Patientenkollektiv oder im direkten Vergleich mit bereits klinisch etablierten Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen.

6 Literaturverzeichnis

1. Golembiewski J, Chernin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Am J Health-Syst Ph.* 2005;62(12):1247-60.
2. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting - can it be eliminated? *JAMA.* 2002;287(10):1233-6.
3. van Wijk MGF, Smalhout B. A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital. *Anaesthesia.* 1990;45(8):679-82.
4. Watcha MF. Nausea and vomiting: choice of drugs and treatment. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 1996;9(4):300-5.
5. Kranke P, Eberhart LHJ. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Anaesthesiology.* 2011;28(11):758-65.
6. Macario A, Weinger M, Carney S, et al. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesthesia & Analgesia.* 1999;89(3):652-8.
7. Gan TJ, Sloan F, Dear GdL, et al. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesthesia & Analgesia.* 2001;92(2):393-400.
8. Eberhart LHJ, Morin AM, Felbinger TW, et al. Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1998;33(09):545-51.
9. Andrews PLR. Physiology of Nausea and Vomiting. *British Journal of Anaesthesia.* 1992;69:2S-19S.
10. Biedler A, Wilhelm W. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Der Anaesthesist.* 1998;47(2):145-58.
11. Apfel CC, Roewer N. Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Fiktionen und Fakten. Der Anaesthesist.* 2000;49(7):629-42.
12. Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg.* 1991;73(3):243-5.
13. Eberhart LHJ, Kranke P. Postoperative nausea and vomiting: is everything now solved or still more questions than answers? *European Journal of Anaesthesiology.* 2016;33(12):878-80.
14. Kovac AL. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs.* 2013;73(14):1525-47.
15. Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Journal of Anesthesia.* 2017;31(4):617-26.
16. Korttila K. The Study of Postoperative Nausea and Vomiting. *British Journal of Anaesthesia.* 1992;69, Supplement 1:20S-3S.
17. Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S, et al. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 1990;68(2):325-45.
18. Bardenheuer HJ, Taut F. Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie.* 1997;32(10):617-9.

19. Mayr A, Kerger H. Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 1999;40(4):202-6.
20. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992;77(1):162-84.
21. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*. 2014;722:55-66.
22. Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting – a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015;16(7):1069-77.
23. Davies RM. Some Factors affecting the Incidence of Post-anaesthetic Vomiting. *British Medical Journal*. 1941;2(4216):578-80.
24. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693-700.
25. Kovac AL. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. *Drugs*. 2000;59(2):213-43.
26. Unkel W, Peters J. Postoperative Nausea und Emesis: Mechanismen und Behandlung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998;33(09):533-44.
27. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105(6):1615-28.
28. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(5):742-53.
29. Apfel CC, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *International Anesthesiology Clinics*. 2003;41(4):13-32.
30. Apfel CC, Roewer N. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Der Anaesthesist*. 2004;53(4):377-92.
31. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(6).
32. Simanski C, Waldvogel HH, Neugebauer E. Postoperative Nausea und Emesis (PONV). Klinische Bedeutung, Grundlagen, Prophylaxe und Therapie. *Der Chirurg*. 2001;72(12):1417-26.
33. Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: Etiology. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1984;31(2):178-87.
34. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, et al. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994;78(1):7-16.
35. Chimbira W, Sweeney BP. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2000;55(6):540-4.
36. Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, et al. An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(2):160-6.

37. Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M. Menstruationszyklus in der postoperativen Phase: Der Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen. *Der Anaesthetist*. 2000;49(6):532-5.
38. Gratz I, Allen E, Afshar M, et al. The effects of the menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of ondansetron. *Anesthesia and Analgesia*. 1996;83(3):565-9.
39. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, 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):659-68.
40. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, et al. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *European Journal of Anaesthesiology*. 1998;15(4):433-45.
41. Macario A, Dexter F, Lubarsky D. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am J Health-Syst Ph*. 2005;62(1):63-8.
42. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P. PONV: A problem of inhalational anaesthesia? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2005;19(3):485-500.
43. Jakobsson J, Davidson S, Andreen M, et al. Opioid supplementation to propofol anaesthesia for outpatient abortion: a comparison between alfentanil, fentanyl and placebo. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1991;35(8):767-70.
44. Öbrink E, Jildenstål P, Oddby E, et al. Post-operative nausea and vomiting: update on predicting the probability and ways to minimize its occurrence, with focus on ambulatory surgery. *International Journal of Surgery*. 2015;15:100-6.
45. Leslie K, Myles PS, Chan MTV, et al. Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(4):498-505.
46. Lerman J. Surgical and Patient Factors Involved in Postoperative Nausea and Vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;69, Supplement 1:245-325.
47. Kenny GNC. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994;49:6-10.
48. Apfel CC, Kranke P, Piper S, et al. Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Der Anaesthetist*. 2007;56(11):1170-80.
49. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;31(2):411-48.
50. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, et al. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(5):1343-8.
51. Andersen R, Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1976;23(4):366.
52. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *British Journal of Anaesthesia*. 1993;70(2):135-40.
53. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52(5):443-9.

54. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1998;42(5):495-501.
55. Smith CA, Ruth-Sahd L. Reducing the incidence of postoperative nausea and vomiting begins with risk screening: an evaluation of the evidence. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2016;31(2):158-71.
56. Rüsç D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, et al. Übelkeit und Erbrechen nach Operationen in Allgemeinanästhesie: eine evidenzbasierte Übersicht über Risikoeinschätzung, Prophylaxe und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107(42):733-41.
57. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, et al. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 2002;88(2):234-40.
58. Eberhart LHJ, Seeling W, Staack AM, et al. Validierung eines Risikoscores zur Vorhersage von Erbrechen in der postoperativen Phase. *Der Anaesthetist*. 1999;48(9):607-12.
59. Bremner WGM, Kumar CM. Delayed surgical emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 1993;71(2):296-7.
60. Purkis IE. Factors that influence postoperative vomiting. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1964;11(4):335-53.
61. Pelchat ML, Rozin P. The special role of nausea in the acquisition of food dislikes by humans. *Appetite: Journal for Intake Research*. 1982;3(4):341-51.
62. Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery — a prospective study. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1998;45(7):612-9.
63. Meeks GR, Waller GA, Meydrech EF, et al. Unscheduled hospital admission following ambulatory gynecologic surgery. *Obstetrics & Gynecology*. 1992;80(3):446-50.
64. Kranke P, Schuster F, Eberhart LH. Recent advances, trends and economic considerations in the risk assessment, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007;8(18):3217-35.
65. Chung F, Mezei G. Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;89(6):1352-9.
66. Watcha MF, White PF. Post-operative nausea and vomiting: do they matter? *European Journal of Anaesthesiology*. 1995;12:18-23.
67. Carroll NV, Miederhoff PA, Cox FM, et al. Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1994;6(5):364-9.
68. Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia*. 1994;49:30-3.
69. Kranke P. General multimodal or scheduled risk-adopted postoperative nausea and vomiting prevention: just splitting hairs? *British Journal of Anaesthesia*. 2015;114(2):190-3.
70. Barker JP, Vafidis GC, Hall GM. Postoperative morbidity following cataract surgery. A comparison of local and general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1996;51(5):435-7.

71. Chilvers CR, Kinahan A, Vaghadia H, et al. Pharmacoeconomics of intravenous regional anaesthesia vs general anaesthesia for outpatient hand surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1997;44(11):1152-6.
72. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999;91(1):109-18.
73. Sansonnens J, Taffé P, Burnand B. Higher occurrence of nausea and vomiting after total hip arthroplasty using general versus spinal anesthesia: an observational study. *BMC Anesthesiology*. 2016;16(1):44-51.
74. Tarkkila P, Isola J. A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1992;36(6):554-8.
75. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;78(3):247-55.
76. Apfel CC, Bacher A, Biedler A, et al. Eine faktorielle Studie von 6 Interventionen zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Der Anaesthesist*. 2005;54(3):201-9.
77. Jewer JK, Wong MJ, Bird SJ, et al. Supplemental perioperative intravenous crystalloids for postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(3): Art. No.: CD012212.
78. Lee A, Chan SKC, Fan LTY. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(11):Art. No.: CD003281.
79. Frey UH, Scharmann P, Löhlein C, et al. P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(5):620-5.
80. Larson JD, Gutowski KA, Marcus BC, et al. The effect of electroacustimulation on postoperative nausea, vomiting, and pain in outpatient plastic surgery patients: a prospective, randomized, blinded, clinical trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010;125(3):989-94.
81. Streitberger K, Kranke P. Evidence for the efficacy of acupressure for preventing post-operative nausea and vomiting: an ongoing debate. *European Journal of Anaesthesiology*. 2011;28(6):396-8.
82. Morin AM, Betz O, Kranke P, et al. Ist Ingwer ein sinnvolles Antiemetikum für die postoperative Phase? *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2004;39(5):281-5.
83. Alon E, Biro P, Lenzlinger PM, et al. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a randomized double-blind comparison with droperidol. *Der Anaesthesist*. 1994;43(8):500-3.
84. Sun R, Klein K, White PF. The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;84(2):331-6.
85. Wilson AJ, Diemunsch P, Lindeque BG, et al. Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 1996;76(4):515-8.

86. De Oliveira GS, Jr., Santana Castro-Alves LJ, Ahmad S, et al. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;116(1):58-74.
87. Wang J-J, Ho S-T, Tzeng J-I, et al. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;91(1):136-9.
88. Singh PM, Borle A, Rewari V, et al. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*. 2016;92:87-98.
89. Weibel S, Rücker G, Eberhart LHJ, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(10):Art. No.: CD012859.
90. Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2000;47(6):537-51.
91. U.S. Food and Drug Administration. Inapsine (droperidol) Dear Healthcare Professional Letter 2001 [13.07.2022]. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113165136/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm173778.htm>.
92. Nuttall GA, Malone AM, Michels CA, et al. Does low-dose droperidol increase the risk of polymorphic ventricular tachycardia or death in the surgical patient? *Anesthesiology*. 2013;118(2):382-6.
93. Gan TJ, White PF, Scuderi PE, et al. FDA "black box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting: is it justified? *Anesthesiology*. 2002;97(1):287.
94. Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG. Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *Am J Health-Syst Ph*. 2007;64(11):1174-86.
95. Kranke P, Morin AM, Roewer N, et al. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(3):238-44.
96. White PF, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;89(6):1337-9.
97. Pierre S, Corno G, Benais H, et al. A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting — a continuous quality improvement initiative. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2004;51(4):320-5.
98. Awad K, Ahmed H, Abushouk AI, et al. Dexamethasone combined with other antiemetics versus single antiemetics for prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2016;36:152-63.
99. Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, et al. Decision support increases guideline adherence for prescribing postoperative nausea and vomiting prophylaxis. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(3):893-8.
100. Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, et al. Automated reminders increase adherence to guidelines for administration of prophylaxis for postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;27(2):187-91.

101. Kooij FO, Vos N, Siebenga P, et al. Automated reminders decrease postoperative nausea and vomiting incidence in a general surgical population. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(6):961-5.
102. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology*. 2001;1(1):2.
103. Choi YS, Sohn H-M, Do S-H, et al. Comparison of ramosetron and ondansetron for the treatment of established postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blinded multicenter trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:601-6.
104. Kranke P, Thompson JP, Dalby PL, et al. Comparison of vestipitant with ondansetron for the treatment of breakthrough postoperative nausea and vomiting after failed prophylaxis with ondansetron. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;114(3):423-9.
105. Ormel G, Romundstad L, Lambert-Jensen P, et al. Dexamethasone has additive effect when combined with ondansetron and droperidol for treatment of established PONV. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(10):1196-205.
106. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, 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):453-9.
107. Candiotti KA, Nhuch F, Kamat A, et al. Granisetron versus ondansetron treatment for breakthrough postoperative nausea and vomiting after prophylactic ondansetron failure: a pilot study. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(6):1370-3.
108. Habib AS, Gan TJ. The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2005;17(1):62-5.
109. Habib AS, Reuveni JD, Taguchi AJ, et al. A comparison of ondansetron with promethazine for treating postoperative nausea and vomiting in patients who received prophylaxis with ondansetron: A retrospective database analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(3):548-51.
110. Cheong KB, Zhang J-p, Huang Y, et al. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting - a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2013;8(12):e82474.
111. Coloma M, White PF, Ogunnaike BO, et al. Comparison of acustimulation and ondansetron for the treatment of established postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1387-92.
112. Hines S, Steels E, Chang A, et al. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(3):Art. No.: CD007598.
113. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. *International Clinical Psychopharmacology*. 1999;14(4):209-18.
114. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(13):933-56.

115. Abbas AI, Hedlund PB, Huang X-P, et al. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology*. 2009;205(1):119-28.
116. Perrault G, Depoortere R, Morel E, et al. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D₂/D₃ dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;280(1):73-82.
117. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D₂/D₃ receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;280(1):83-97.
118. Canal M, Chaufour S, Lavanant C, et al. Amisulpride pharmacokinetics: No difference between young and elderly subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10:331.
119. Canal M, MacMahon M, Kwan J, et al. Amisulpride: kinetics in patients with renal failure. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10:330.
120. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2002;17(1):1-13.
121. Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P. Amisulpride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 1996;6(3):237-56.
122. Gillet G, Dormerque L, Canal M, et al. Amisulpride does not inhibit cytochrome P450 isozymes. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10:331-2.
123. Solian product information 2006. Available from: http://www.mentalmeds.org/prescription_meds/Solian.pdf.
124. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2000;15(1):13-22.
125. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
126. Rein W, Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety profile of amisulpride in short- and long-term use. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000;101(400):23-7.
127. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, et al. Amisulpride is an "atypical" antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology*. 2004;173(1):112-5.
128. Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2010;2:205-11.
129. Isbister GK, Balit CR, Macleod D, et al. Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010;30(4):391-5.
130. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, et al. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(2):180-90.

131. Darmani NA, Zhao W, Ahmad B. The role of D₂ and D₃ dopamine receptors in the mediation of emesis in *Cryptotis parva* (the least shrew). *Journal of Neural Transmission*. 1999;106(11):1045-61.
132. Gilbert JC, Gristwood RW, Cooper N, et al., inventors; Acacia Pharma Ltd., assignee. Use of amisulpride as an anti-emetic 2017.
133. Kranke P, Eberhart L, Motsch J, 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):938-45.
134. Gan TJ, Kranke P, Minkowitz HS, et al. Intravenous amisulpride for the prevention of postoperative nausea and vomiting: two concurrent, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 2017;126(2):268-75.
135. Kranke P, Bergese SD, Minkowitz HS, et al. Amisulpride prevents postoperative nausea and vomiting in patients at high risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1099-106.
136. Candiotti KA, Kranke P, Bergese SD, 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):1098-105.
137. Habib AS, Kranke P, Bergese SD, et al. Amisulpride for the rescue treatment of postoperative nausea or vomiting in patients failing prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Anesthesiology*. 2019;130(2):203-12.
138. Smyla N, Eberhart L, Weibel S, et al. Amisulpride for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review (meta-analysis). *Drugs of the Future*. 2019;44(6):453.
139. Täubel J, Ferber G, Fox G, 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):339-48.
140. Study DP10019: Clinical Study Report. Acacia Pharma Clinical Development Department, 2017.
141. Wang X-X, Zhou Q, Pan D-B, et al. Dexamethasone versus ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiology*. 2015;15:118.
142. Darvall JN, Leslie K. Pounds of prevention but only ounces of cure: the need for more research on the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2019;130(2):183-5.
143. Yazbeck-Karam VG, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, et al. Haloperidol versus ondansetron for treatment of established nausea and vomiting following general anesthesia: a randomized clinical trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(2):438-44.
144. Meyer TA, Roberson CR, Rajab MH, et al. Dolasetron versus ondansetron for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;100(2):373-7.
145. Diemunsch P, Conseiller C, Clyti N, et al. Ondansetron compared with metoclopramide in the treatment of established postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;79(3):322-6.

146. Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B, et al. Antiemetic activity of the NK₁ receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;82(2):274-6.
147. Apfel CC, Malhotra A, Leslie JB. The role of neurokinin-1 receptor antagonists for the management of postoperative nausea and vomiting. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2008;21(4):427-32.
148. Moser JD, Caldwell JB, Rhule FJ. No more than necessary: safety and efficacy of low-dose promethazine. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(1):45-8.
149. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(8):921-8.
150. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Society for Ambulatory Anesthesiology: Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;118(1):85-113.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

APD421	Amisulprid zur i.v.-Injektion
ASA-Status	Scoring-System der American Society of Anesthesiologists zur Einteilung von Patienten bezüglich ihres körperlichen Zustandes
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CR	Complete Response
d	Tag(e)
eCRF	electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	U.S. Food and Drug Administration
h	Stunde(n)
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
mg	Milligramm
ms	Millisekunde(n)
min	Minute(n)
mITT-Population	modified Intent-To-Treat-Population
NaCl	Kochsalzlösung
NNT	Number needed to treat
OR	Odd's Ratio
QTc-Zeit	frequenzkorrigierte QT-Zeit
PONV	postoperative nausea and vomiting
PP-Population	Per-Protocol-Population
TIVA	total intravenöse Anästhesie
VRS	Verbal Rating Scale

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs, modifiziert nach [140] ...	27
Abbildung 2: Verteilung der eingeschlossenen Studienpatient*innen, modifiziert nach [140]	37
Abbildung 3: Zeit bis zur ersten Verletzung eines Kriteriums für CR in der mITT- Population, modifiziert nach [140]	46
Abbildung 4: Zeit bis zur ersten Verabreichung von Rescue-Medikation in der mITT- Population, modifiziert nach [140]	57

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risikoeinschätzung nach vereinfachtem Apfel-Score.....	9
Tabelle 2:	Abläufe im primären Studienzeitraum, modifiziert nach [140]	29
Tabelle 3:	Übersicht über die Datenerhebung im Rahmen der Studie, modifiziert nach [140]	32
Tabelle 4:	Analysepopulationen, modifiziert nach [140]	38
Tabelle 5:	Demografische Daten der mITT-Population, modifiziert nach [140]	38
Tabelle 6:	Peri- und postoperative Zeiten der mITT-Population.....	40
Tabelle 7:	CR nach Zeiträumen in der mITT-Population, modifiziert nach [140].....	42
Tabelle 8:	Häufigkeit von CR in der mITT-Population unter Berücksichtigung verschiedener Voraussetzungen	45
Tabelle 9:	Auftreten von Übelkeit im primären Studienzeitraum in der mITT- Population.....	48
Tabelle 10:	Auftreten von signifikanter Übelkeit im primären Studienzeitraum in der mITT-Population	49
Tabelle 11:	Durchschnittliche maximale Schwere der Übelkeit im primären Studienzeitraum in der mITT-Population	50
Tabelle 12:	Durchschnittliche Schwere der Übelkeit zu den geplanten Abfragezeitpunkten in der mITT-Population, modifiziert nach [140]	50
Tabelle 13:	Entwicklung der Schwere der Übelkeit in der mITT-Population	52
Tabelle 14:	Veränderung der Schwere der Übelkeit relativ zum Ausgangswert in der mITT-Population	54
Tabelle 15:	Auftreten von Emesis im primären Studienzeitraum in der mITT- Population.....	55
Tabelle 16:	Verabreichung von Rescue-Medikation in der mITT-Population	56

IV Studiendokumente

Anhang 1: Informed Consent Form

PATIENTENINFORMATIONSBLETT UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Titel der Forschungsstudie: Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit APD421 (Amisulprid zur IV-Injektion) zur Behandlung von bestehender postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Patienten, die vorherige Prävention erhielten.

Kurztitel der Studie: Phase-III-Studie zu APD421 als PONV-Behandlung (bei vorheriger Prävention).

Studienarzt: Prof. Dr. Peter Kranke

Adresse und Kontakt: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Oberdürrbacherstr. 6
97080 Würzburg
Tel. 0931/20130050

Einleitung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie werden gebeten, an einer klinischen Prüfung zur Behandlung von PONV teilzunehmen, deren Details in diesem Patienteninformationsblatt enthalten sind. PONV ist die Abkürzung der englischen Wörter „Postoperative Nausea and Vomiting“ also postoperative Übelkeit und Erbrechen. Dieses Patienteninformationsblatt erklärt das Folgende:

- Zweck der Studie
- Dauer der Studie
- geplante Behandlungen
- Vorteile und Risiken der Teilnahme
- Umgang mit Ihren Daten und Proben
- Patienten- / Teilnehmerrechte

Bitte lesen Sie diese Informationen sorgfältig durch, damit Sie entscheiden können, ob Sie teilnehmen möchten oder nicht. Ihr(e) Studienarzt/Studienärztin wird Ihnen die Studie im Detail erklären und Sie können ihm/ihr Fragen stellen, falls Sie welche haben sollten. Falls Sie sich zur Teilnahme entschließen, werden Sie gebeten, ein Formular (Einwilligungserklärung) zu unterschreiben, wodurch Sie bestätigen, dass Sie die vorgelegten Informationen vollständig verstanden und der Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben.

Falls Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, werden Sie gebeten, mit dem Studienarzt in allen studienbezogenen Maßnahmen, die in diesem Dokument beschrieben sind, zu kooperieren. Ihr Hausarzt wird, wenn Sie dies wünschen, ebenfalls über Ihre Teilnahme an dieser Studie unterrichtet.

Eine Beschreibung der klinischen Studie wird unter <http://clinicaltrials.gov/> (betrieben vom US-amerikanischen Gesundheitsinstitut) sowie unter <http://eudrapharm.eu> (wie laut europäischem Recht vorgeschrieben) verfügbar sein. Diese Websites enthalten keinerlei Angaben, anhand derer Sie identifiziert werden könnten. Die Websites enthalten höchstens eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Sie können diese Websites jederzeit besuchen.

Hintergrund

Bisher ist nicht umfassend geklärt, wie PONV zustande kommt. Ein wichtiger Mechanismus betrifft jedoch die Freisetzung von körpereigenen Botenstoffen aus der Darmwand. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn eine Person etwas Unangenehmes oder Verdorbenes isst oder wenn der Darm während der Operation bewegt wird. Die körpereigenen Botenstoffe werden über den Blutkreislauf ins Gehirn transportiert, wo sie eine so genannte „Triggerzone“ aktivieren, was Übelkeit verursacht. Medikamente, die diese körpereigenen Botenstoffe blockieren, indem sie deren Andocken an Rezeptoren in der Triggerzone oder an einer anderen Stelle des Gehirns unterbinden, können dazu beitragen, PONV zu behandeln.

Das im Rahmen dieser Studie geprüfte Medikament heißt APD421. Bei APD421 handelt es sich um ein Medikament zur Behandlung von Übelkeit, das die Behandlung von PONV verbessern könnte. Die Studie wird prüfen, wie wirksam und sicher APD421 ist.

Ca. 700 Patienten werden gebeten, an der Studie teilzunehmen. Die Studie wird in ca. 23 Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, USA und Kanada durchgeführt. Die Gesamtstudiendauer von der Behandlung des ersten Patienten bis zur letzten Nachbeobachtung des letzten einbezogenen Patienten wird ca. 9 Monate dauern.

Welchen Zweck verfolgt diese Studie?

Zweck dieser Studie ist es zu bewerten, wie das Prüfmedikament (APD421) im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von PONV wirkt. Hervorzuheben ist, dass es sich hierbei um eine PONV handelt, die trotz vorheriger Gabe eines präventiven Medikaments auftritt. Ein Placebo ist ein „Scheinmedikament“, das wie das echte Medikament aussieht, aber keinen aktiven Wirkstoff enthält. Die Studie wird untersuchen, wie gut das neue Prüfmedikament PONV behandelt.

Warum wurde ich ausgewählt?

Sie wurden gebeten, an dieser Studie teilzunehmen, weil Sie in naher Zukunft eine Operation unter Vollnarkose haben werden und Ihr Arzt Sie darauf hingewiesen hat, dass Sie ggf. PONV erleiden könnten. Aus diesem Grund wird Ihnen Ihr Arzt präventiv ein etabliertes Medikament gegen PONV vor der Operation geben um zu verhindern, dass Sie PONV bekommen. Allerdings bekommen etwa 30 – 40 % der Patienten trotz präventiver Medikamente PONV nach einer Operation.

Muss ich teilnehmen?

Nein, Ihre Teilnahme an dieser medizinischen Forschungsstudie ist freiwillig. Sie müssen sich nicht sofort entscheiden. Sie können sich Zeit lassen und abwägen, ob Sie teilnehmen möchten, und diese Angelegenheit mit Verwandten, Freunden oder Ihrem Hausarzt besprechen, bevor Sie eine Entscheidung fällen. Sie können die Studie jederzeit verlassen, auch dann, wenn Sie die Einwilligungserklärung unterschrieben haben. Sie müssen keine Begründung angeben und weder Ihre aktuelle noch zukünftige Behandlung noch Ihre Beziehung zum Studienarzt und der Klinik werden dadurch beeinträchtigt.

Welches Medikament soll getestet werden?

Das Prüfmedikament heißt APD421. Es wird intravenös verabreicht und enthält Amisulprid, ein Medikament, das zugelassen ist und in Tablettenform seit mehr als 25 Jahren zur Behandlung von Schizophrenie weit verbreitet ist. APD421 wirkt durch die Blockierung von den Rezeptoren eines körpereigenen Botenstoffes, der als Dopamin bekannt ist. Eine Anzahl von Medikamenten, die bereits genehmigt und im allgemeinen Gebrauch sind, wirken auf diese Art um PONV zu behandeln.

In dieser Studie soll geprüft werden, wie wirksam APD421 bei der Behandlung von PONV ist.

Wenn Sie der Teilnahme an dieser Studie zustimmen und bei Ihnen dann Übelkeit und/oder Erbrechen nach der Operation auftreten, wird Ihnen die Behandlung, die Sie erhalten, auf randomisierter Basis zugewiesen:

- Arm 1: Placebo
- Arm 2: APD421 (in der Dosis 5 mg)
- Arm 3: APD421 (in der Dosis 10 mg)

Sie können nicht selbst entscheiden, welcher Gruppe Sie zugewiesen werden. Die Zuordnung erfolgt nach dem Zufallsprinzip (ähnlich dem Werfen einer Münze) im Verhältnis 1:1:1.

Zur korrekten Auswertung der gewonnenen Studieninformationen ist es wichtig, dass weder Sie, noch der Prüfarzt oder andere Mitglieder des Studienpersonals, die an der Beurteilung studienbezogener Daten beteiligt sind, wissen, welche Behandlung Sie erhalten (sog. „Verblindung“). In Notfällen oder im Falle von schwerwiegenden Ereignissen besteht jedoch jederzeit die Möglichkeit, Ihren Prüfarzt unverzüglich über die Behandlung, die Sie erhalten haben, zu informieren (sog. „Entblindung“).

Sie werden während der gesamten Dauer der Studie überwacht und alle Nebenwirkungen, die mit APD421 stehen könnten, werden protokolliert.

Was geschieht, wenn ich mich für eine Teilnahme entscheide?

Studienbedingte Untersuchungen und Maßnahmen werden grundsätzlich erst nach Ihrer schriftlichen Einwilligung zur Studie vorgenommen. Wenn Sie sich für eine Teilnahme an dieser Studie entscheiden, werden Sie den Arzt für eine Eingangsuntersuchung (Screening-Visite) und am Tag der Operation aufsuchen. Bei jeder dieser Visiten werden die folgenden Schritte durchgeführt:

Screening-Visite (bis zu 28 Tage vor dem Termin der Operation):

- Die Screening-Visite kann bis zu 1 Stunde dauern.
- Ihr Studienarzt wird das PONV-Risiko durch Fragen ermitteln und feststellen, ob Sie die Studienkriterien für eine Teilnahme erfüllen. Sie werden nur an der Studie teilnehmen können, wenn bei Ihnen ein mittleres bis hohes Risiko für das Auftreten von PONV vorliegt.
- Die vollständigen Details der Studie werden mit Ihnen besprochen und falls Sie der Teilnahme zustimmen, werden Sie gebeten, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie einen Urin- oder Bluttest machen, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Tag der Operation: vor oder nach der Operation

Es wird eine Blutprobe entnommen für eine Blutuntersuchung zur Bestimmung des Blutbildes und bestimmter Blutwerte wie z.B. Natrium, Kalium (sog. „klinische Chemie“). Die Menge beläuft sich auf ca. 10 ml (2 Teelöffel).

Tag der Operation: wenn bei Ihnen kein PONV auftritt

Nach Ihrer Operation werden Sie bis zu 24 Stunden beobachtet, um festzustellen, ob bei Ihnen PONV auftritt. Falls bei Ihnen vor Ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus oder vor 24 Stunden kein PONV auftritt, je nachdem was früher erfolgt, werden Sie nicht in die Studie eingeschlossen und es wird keine weitere Behandlung erfolgen.

Tag der Operation: wenn bei Ihnen PONV auftritt

Falls bei Ihnen PONV auftritt bevor Sie aus dem Krankenhaus entlassen werden, und innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende Ihrer Operation, werden die folgenden Tests und Behandlungen vorgenommen:

- Ihnen wird das Studienmedikament (APD421 in einer Dosis von 5 oder 10 mg oder Placebo) durch intravenöse Injektion über etwa 2 Minuten verabreicht.
- Sie werden kurz vor der Gabe des Studienmedikaments und nach 5, 15 und 30 Minuten sowie 2 Stunden nach Erhalt des Studienmedikaments gebeten den Grad der Übelkeit von 0 ((keine Übelkeit) bis 10 (denkbar stärkste Übelkeit) zu bewerten.
- Falls sich PONV bei Ihnen nach 30 Minuten nicht gebessert hat, wird Ihnen ein zusätzliches Medikament gegen Übelkeit und Erbrechen verabreicht. **Falls Sie vor diesem Zeitpunkt ein zusätzliches Medikament gegen Übelkeit und Erbrechen wünschen oder falls Ihr Arzt dies für notwendig hält, wird Ihnen dies sofort gegeben.** Das empfohlene Antiemetikum ist Ondansetron, jedoch kann der Prüfarzt wenn gewünscht alternative oder zusätzliche Medikamente verwenden.
- In der Stunde vor Ihrer Entlassung, oder nach 24 Stunden, falls Sie sich noch im Krankenhaus befinden, wird Ihnen eine weitere Blutprobe zur Bestimmung des Blutbildes entnommen. Die Menge beläuft sich auf ca. 10 ml (2 Teelöffel).
- Sollten Sie bereits vor dem Ablauf von 24 Stunden, nach Ihrer Operation, aus dem Krankenhaus entlassen werden, erhalten Sie ein Tagebuch von Ihrem Prüfarzt oder einem Mitglied des Studienteams. Bitte dokumentieren Sie in dieses Tagebuch, ob Sie seit der letzten Untersuchung bis zu 24 Stunden, nachdem Sie das Studienmedikament erhalten haben, weiterhin Übelkeit oder Erbrechen verspüren. Das Tagebuch ist an den Prüfarzt bzw. das Studienteam zurückzusenden. Für die Zurücksendung Ihres Tagebuches an das Krankenhaus wird Ihnen ein frankierter und adressierter Rücksendeumschlag zur Verfügung gestellt.
- Der Prüfarzt oder ein Mitglied des Studienteams wird Sie 24 Stunden nach Erhalt der Studienmedikation kontaktieren, um die Eintragungen in Ihrem Tagebuch zu erfragen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Originalseiten Ihres Tagesbuchs in das Krankenhaus zurückbringen oder zurücksenden. Die gelbe Kopie (Durchschlag) bewahren Sie an einem sicheren Ort auf.
- Sollten Sie zusätzlich einwilligen an der Substudie teilzunehmen, die den Blutspiegel von APD421 untersucht, werden fünf Blutproben am Tag der Operation bzw. am Tag darauf entnommen. Die Proben werden zu den folgenden Zeitpunkten entnommen:
 - 5 min, 30 min, 2 Std. und 6 Std. nach Gabe des Studienmedikaments (es sei denn Sie wurden zu diesem Zeitpunkt schon aus dem Krankenhaus entlassen).
 - zum Zeitpunkt Ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus, wenn dieser nicht innerhalb von 2 Stunden zu der vorherigen Blutentnahme liegt.

- 24 Std. nach Gabe des Studienmedikaments, es sei denn Sie wurden bereits vorher aus dem Krankenhaus entlassen.
- Insgesamt werden bei den 5 vorgesehenen Probenentnahmen nicht mehr als 24 ml Blut entnommen, was etwa 5 Teelöffeln entspricht.

Follow-up (Tag 7):

Der Prüfarzt oder ein Mitglied des Studienteams werden Sie ca. 7 Tage nach Ihrer Operation anrufen und Ihnen Fragen zu Nebenwirkungen stellen, die Sie möglicherweise beobachtet haben, oder zu anderen Medikamenten, die Sie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus eingenommen haben. Sofern Sie Ihr Tagebuch nicht zurückgeschickt haben, wird der Anrufer Sie daran erinnern.

Die Durchführung der Studie dauert von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Follow-up ca. 1-5 Wochen.

Gibt es für die Dauer der Studie weitere Einschränkungen?

Sie dürfen zur Vorbeugung von PONV, kurz nach der Operation keine Antiemetika (Übelkeit verhindernde Medikamente) einnehmen. Auch Arzneimittel-Pflaster mit dem Wirkstoff Scopolamin sollten nicht verwendet werden. Die äußerliche, örtliche Anwendung von möglichen Antiemetika (z.B. äußerliche oder inhalative Steroide) ist nicht verboten.

Welche alternativen Therapien gibt es?

Es existieren unterschiedliche Therapien zur Behandlung von PONV. Das Standardvorgehen zur Verhinderung von PONV umfasst in der Regel die Gabe bestimmter Medikamente (bekannt als Antiemetika) in die Vene (intravenös) des Patienten, ungefähr zur gleichen Zeit, zu der die Narkose gestartet wird. Patienten, bei denen ein höheres Risiko besteht, dass nach einer Operation Übelkeit und Erbrechen auftreten, erhalten oft zwei wirksame Medikamente in Kombination zur Vorbeugung gegen PONV. Sollte ein Patient nach der Operation trotzdem unter Übelkeit und/oder Erbrechen leiden, erhält der Patient weitere Anti-Emetika (Medikamente zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen). Die Behandlung erfolgt gemäß der Standardtherapie des Prüfzentrums. Ihr Prüfarzt wird Sie ausführlich über alternative Behandlungsmöglichkeiten aufklären.

Sollte die Prüfmedikation bei Ihnen nicht oder nicht schnell genug wirken, werden Sie auch im Rahmen dieser Studie, die oben beschriebene Standardtherapie erhalten. Bei einer Studienteilnahme besteht für Sie daher kein wesentlich erhöhtes Risiko, lediglich die Dauer bis zur Verabreichung der Standardtherapie erhöht sich.

Welches sind die Nebenwirkungen der jeweiligen Studien-Medikamente?

Alle Medikamente können Nebenwirkungen haben. In fünf vorhergegangenen klinischen Studien mit mehr als 600 Patienten, hat APD421 nur mit einigen wenigen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden können, die sich nicht wesentlich von denen des Placebos unterscheiden. Einige Patienten verspürten einen leichten Schmerz an der Einstichstelle der APD421-Infusion.

Zur Häufigkeit des Auftretens gelten generell folgende Richtwerte:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10
Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Häufig bis sehr häufig vorkommende Nebenwirkungen, die bei Amisulprid beobachtet wurden (wenn es in viel höherer Dosierung gegeben wurde zur Behandlung von Schizophrenie) sind Bewegungsstörungen, unkontrollierte Bewegungen, vermehrter Speichelfluss, Schlaflosigkeit, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen und Ruhelosigkeit.

Schläfrigkeit und Störungen des Magen- und Darmtraktes wie Verstopfung, Mundtrockenheit und Übelkeit werden selten oder gelegentlich beobachtet.

Während der Blutentnahme können an der Einstichstelle Schmerzen und/oder blaue Flecken auftreten. Das Risiko einer Venenentzündung oder von Blutgerinnseln (Thrombose) kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Blutentnahme kann in seltenen Fällen eine Nervenschädigung an der Einstichstelle vorkommen.

Sie können gerne diese Nebenwirkungen mit dem Prüfarzt und Ihrem Hausarzt besprechen.

Da Amisulprid in der Form einer Infusion noch in der Erforschung ist, kann es auch noch unbekannte Nebenwirkungen geben.

Könnte es zu einer allergischen Reaktion kommen?

Manchmal kommt es vor, dass Patienten allergisch auf Medikamente reagieren. Eine schlimme allergische Reaktion kann auch zum Tode führen. Anzeichen einer möglicherweise lebensbedrohlichen allergischen Reaktion können sein:

- Hautausschlag
- Atembeschwerden
- Atemgeräusche
- Plötzlicher Blutdruckabfall (Schwindelgefühl)
- Schwellungen in und um Mund, Kehle oder Augen

- Beschleunigter Puls
- Schweißausbrüche

Bitte holen Sie sich umgehend medizinische Hilfe und kontaktieren Sie den Prüfarzt oder das Studienpersonal, sollte eine dieser oder andere Nebenwirkungen während der Studie bei Ihnen auftreten.

Welche möglichen Vorteile hat die Teilnahme?

Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass Sie einen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie haben werden. Einige Teilnehmer werden möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen haben. Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, werden Sie jedoch unter besondere Beobachtung gestellt, falls bei Ihnen PONV auftritt und Sie das Studienmedikament erhalten, um ein Risiko von Beschwerden und Unwohlsein zu verringern. Wir können nicht garantieren, dass die Studie Ihnen helfen wird, aber die im Rahmen dieser Studie gesammelten Informationen könnten zukünftig zur verbesserten Behandlung von PONV beitragen.

Wer darf an der klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder in den letzten 28 Tagen teilgenommen haben.

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen sowohl Frauen als auch Männer, zwischen dem Zeitpunkt des Screenings und mindestens bis zu 48 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation, zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Diese sind, z. B. Verzicht auf Geschlechtsverkehr, chirurgische Sterilisation (der Patientin oder des Partners), für Frauen ein orales Kombinationskontrazeptivum, Doppel-Barriere-Methode der Empfängnisverhütung wie die Benutzung entweder eines Intrauterinpessars (IUP) oder einer Portiokappe mit Spermizid in Verbindung mit der Verwendung eines Kondoms, oder eine andere Methode oder Kombination von Methoden mit einer Versagerquote von allgemein <1 % pro Jahr.

Sollten Sie oder Ihre Partnerin während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind/ ist, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch stillende Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen, da APD421 mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnte.

Welche Zahlungen werden für die Teilnahme an der Studie geleistet?

Sie erhalten keine Bezahlung für die Teilnahme an dieser Studie, Sie können aber Ihre Reisekosten nach Vorlage der entsprechenden Belege erstattet bekommen. Alle oben aufgeführten Studienmedikamente und Untersuchungen/Tests werden ohne zusätzliche Kosten für Sie bereitgestellt bzw. durchgeführt.

Was passiert, wenn neue Informationen verfügbar werden?

Manchmal werden im Verlauf einer Studie neue Informationen über die Therapie bekannt. In diesem Fall, wird der Studienarzt Ihnen dies mitteilen und mit Ihnen besprechen, ob Sie weiter an der Studie teilnehmen wollen oder nicht. Falls Sie sich gegen den Verbleib in der Studie entscheiden, wird Ihr Studienarzt sicherstellen, dass Ihre Betreuung in angemessener Weise fortgeführt wird. Außerdem wird Ihr Studienarzt eventuelle neue Erkenntnisse daraufhin überprüfen, ob eine weitere Studienteilnahme in Ihrem Interesse ist. Er wird Ihnen seine Überlegungen erläutern und für die Fortsetzung Ihrer Behandlung sorgen.

Was geschieht, wenn die Forschungsstudie beendet wird?

Am Ende der Studie oder wenn die Studie vorzeitig abgebrochen wird, wird Ihr Studienarzt die für Sie am besten geeignete Therapie gemäß der Standardpraxis vor Ort bestimmen.

Was geschieht bei Schwierigkeiten?

Wir erwarten keine gesundheitlichen Probleme aufgrund Ihrer Teilnahme an dieser Studie. Dennoch können, wie bei jeder neuen Therapie, unerwartete Risiken auftreten. Ihr Studienarzt wird alle Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass alle Verletzungsrisiken in dieser Studie minimiert werden. Falls Sie im Verlauf der Studie einen Schaden erleiden, erhalten Sie eine medizinische Behandlung, inkl. Notfallbehandlung, wenn erforderlich, und eine angemessene Nachbehandlung.

Wenn Sie einen Schaden erleiden, der sich direkt auf Ihre Teilnahme an dieser Studie zurückführen lässt, erhalten Sie eine kostenlose medizinische Behandlung. Acacia Pharma Ltd, der Sponsor dieser Studie, hat eine Versicherung abgeschlossen, die alle

Ansprüche bis zu einer Summe von 500.000 € abdeckt, die nachgewiesenermaßen aus Ihrer Teilnahme an dieser Studie resultieren. Während der Dauer der klinischen Prüfung sollte eine andere medizinische Behandlung mit Ausnahme von Notfallsituationen nur nach Rücksprache mit dem Prüfarzt erfolgen. Der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden sind Sie verpflichtet, dies der Versicherung unverzüglich anzuzeigen. Es besteht andernfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verloren geht. Sie müssen den Versicherer entweder selbst benachrichtigen oder können sich zur Vereinfachung an den Prüfarzt wenden, der dann in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert. Der Prüfarzt wird Ihnen eine Kopie dieser Anzeige aushändigen. Die Versicherung wurde bei

Chubb Insurance Company of Europe SE
Direktion für Deutschland
Grafenberger Allee 295
40237 Düsseldorf
Tel: +49 211 8773 0
Fax: +49 211 8773 333
Police-No.: 99500167

abgeschlossen.

Die Versicherungsbedingungen wurden ausgehändigt. Wir weisen Sie insbesondere auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Leistungen) und Punkt 4.3 sowie Punkt 4.4. (zu Ihren Obliegenheiten) hin.

Eine Wegeunfallversicherung besteht nicht.

Wird meine Teilnahme an dieser Studie vertraulich behandelt?

Umgang mit persönlichen Daten/Datenschutz:

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen (wie Alter, Geschlecht, rassische und ethnische Herkunft) von Ihnen durch den Prüfer erhoben und im Prüfzentrum in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, übermittelt und ausgewertet.

Der Vorgang der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) Ihrer Daten bedeutet, dass Ihre persönlichen Identifikationsmerkmale (wie z.B. Name, Geburtsdatum, Anschrift) durch eine Nummer ersetzt werden. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Der Prüfer erstellt und archiviert eine Entschlüsselungsliste, mit deren Hilfe die pseudonymisierten Daten zu ihrer Person, soweit erlaubt und erforderlich, wieder zugeordnet werden können. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz beschriebenen Voraussetzungen.

Ohne Ihre Einwilligung zur Verarbeitung der Sie betreffenden Daten können Sie nicht an der o.g. klinischen Prüfung teilnehmen.

Die von Ihnen im Rahmen der o.g. klinischen Studie erhobenen und gespeicherten Daten werden, soweit erforderlich, zur Einsichtnahme durch die zuständige Überwachungsbehörde oder Beauftragte des Sponsors zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung bereitgehalten.

Die Sie betreffenden Daten werden, soweit erforderlich, in pseudonymisierter Form weitergegeben

- a) an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
- b) im Falle eines Antrags auf Zulassung an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde,
- c) im Falle unerwünschter Ereignisse des zu prüfenden Arzneimittels an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde sowie von dieser an die Europäische Datenbank,
- d) an Stellen im europäischen und nichteuropäischen Ausland, die Konzerngesellschaften des Sponsors sind und gegebenenfalls von diesen an die dort zuständigen Zulassungsbehörden.

Die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer Daten ist unwiderruflich. Sofern Sie die Einwilligung zur Teilnahme an der o.g. Studie widerrufen, dürfen die Sie betreffenden gespeicherten Daten verwendet werden, soweit dies erforderlich ist, um

1. Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
2. sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden,
3. der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen,

Die Sie betreffenden Daten werden bei der Prüfstelle und dem Sponsor für die Dauer von 15 Jahren nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung gespeichert. Sie können Auskunft über die Sie betreffenden Daten erhalten, sofern dies nicht aufgrund einer zwischenzeitlich vorgenommenen Löschung der identifizierenden Merkmale und Kennwörter zur Entschlüsselung technisch unmöglich ist. Bitte wenden Sie sich in diesem Fall an den Prüfer. Unrichtig verarbeitete Daten, die Sie betreffen, werden auf Ihren Wunsch hin korrigiert.

Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die Blutproben werden nur zu Zwecken dieser klinischen Studie entnommen und verwendet. Übriges Probenmaterial wird nach Beendigung der Studie vernichtet. Die Blutproben werden im lokal für das Zentrum zuständigen Labor untersucht.

Sollten Sie der Teilnahme an der Substudie zustimmen, werden die zusätzlich entnommenen Proben zur Analyse an das folgende Labor gesendet. Diese Proben werden nach der Studiauswertung vernichtet.

Quotient Bioresearch Limited
Newmarket Road, Fordham
Cambridgeshire
CB7 5WW
United Kingdom
+44 1638 720 500

Indem Sie diese Einwilligungserklärung unterschreiben, stimmen Sie der Entnahme von Blutproben, wie oben beschrieben zum Zweck dieser Studie zu.

Sollten Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden die Blutproben, die noch nicht analysiert wurden unverzüglich vernichtet.

Was geschieht mit den Ergebnissen dieser Forschungsstudie?

Die Ergebnisse dieser Studie dürfen europäischen und internationalen Zulassungsbehörden vorgelegt werden, die ggf. die tatsächlichen Krankenakten prüfen dürfen. Die Ergebnisse dürfen außerdem auf wissenschaftlichen Konferenzen und in Fachmagazinen nur in anonymisierter Form vorgestellt bzw. veröffentlicht werden. Die Ergebnisse der Forschung dürfen während der Studie und nach Abschluss der Studie veröffentlicht werden. Sie können auf Anfrage Kopien der Veröffentlichungen von Ihrem Studienarzt und von den medizinischen Fachmagazinen anfordern. Ihre Identität wird in keiner Publikation offen gelegt.

Wer organisiert und finanziert die Forschung?

Acacia Pharma Ltd finanziert diese Studie und Patheon UK Ltd ist der Hersteller von APD421. Acacia Pharma Ltd hat ein Forschungsinstitut namens Premier Research Group Limited gebeten, diese Studie in seinem Namen durchzuführen.

Acacia Pharma Ltd wird das Krankenhaus dafür bezahlen, Sie in diese Studie aufgenommen zu haben, um die Arbeitszeit und die Krankenhauskosten abzudecken.

Dieses Projekt wird gesponsert von:

Acacia Pharma Limited
Harston Mill
Cambridge
CB22 7GG, GB
Telefon: + 44 (0) 1223 875130
Fax: + 44 (0) 1223 875131

Dieses Projekt wird überwacht durch:

Premier Research Group Limited 1st Floor, Rubra 2 Mulberry Business Park Fishponds Road, Wokingham Berkshire RG41 2GY, GB Telefon: + 44 (0) 118 936 4000	Deutsche Niederlassung : Premier Research Germany Limited Europaplatz 5 64293 Darmstadt, Deutschland Tel. : +49 (0)6151 8280-0
---	--

Wer hat die Studie geprüft?

Die Studie wurde gemäß den örtlichen Vorschriften von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg als für die Studienleitung zuständige Ethikkommission und den Behörden in den Ländern geprüft, die an dieser Studie teilnehmen.

Kontakt für weitere Informationen

Falls Sie im Verlauf der Studie weitere Fragen über Ihre Rechte als Forschungsteilnehmer haben sollten, wenden Sie sich bitte an das

Name: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Telefonnummer: (0228) 99-307-30
Fax: (0228) 99-307-5207
Email: ct@bfarm.de

EudraCT-Nummer: 2015-003992-30

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Titel der Forschungsstudie: Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit APD421 (Amisulprid zur IV-Injektion) zur Behandlung von bestehender postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Patienten, die vorherige Prävention erhielten.

Kurztitel der Studie: Phase-III-Studie zu APD421 als PONV-Behandlung (bei vorheriger Prävention)

EudraCT-Nr.: 2015-003992-30

Studienarzt: Prof. Dr. Peter Kranke

Adresse und Kontakt: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Oberdürrbacherstr. 6, 97080 Würzburg, Tel. 0931/20130050

Einwilligung

- Ich bestätige, dass ich das Patienteninformationsblatt für die oben erwähnte Studie gelesen und verstanden habe und die Möglichkeit hatte, Fragen zu stellen. Die ggf. gestellten Fragen wurden in verständlicher bzw. zufriedenstellender Weise beantwortet.
- Ich weiß, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass es mir frei steht, jederzeit meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie ohne Begründung zurückzuziehen, ohne dass dadurch meine Rechte oder meine Behandlung beeinträchtigt werden.
- Es ist zu meiner Sicherheit, dass ich den notwendigen Blutproben zur Durchführung von Laboruntersuchungen zustimme.
- Ich habe die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und die Einzelheiten zur zukünftigen Verwendung meiner Daten verstanden.
- Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung für Patienten, sowie der Versicherungsbestätigung und -bedingungen für diese Studie erhalten.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

- Ich stimme zu, an der Blutspiegel-Substudie (5 Blutproben) teilzunehmen.

JA:

NEIN:

Name des Patienten

Datum:

Unterschrift

Studienarzt

Datum:

Unterschrift

Kopien: Das Original verbleibt im Prüfarztordner; eine Kopie wird dem Patienten ausgehändigt und eine weitere Kopie wird in der Krankenakte des Patienten abgelegt.

Titel der Forschungsstudie:

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit APD421 (Amisulprid zur IV-Injektion) zur Behandlung von bestehender postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Patienten, die vorherige Prävention erhielten.

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d. h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz (Arzneimittelgesetz)

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern im jeweiligen Prüfzentrum aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

a) an den Sponsor (Acacia Pharma Ltd.) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Acacia Pharma Ltd.), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Acacia Pharma Ltd.) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung

weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens 15 Jahre aufbewahrt werden, wie es die vertragliche Aufbewahrungsfrist für diese Studie vorsieht. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6) Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen). Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

7) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die entnommenen Blutproben für diese klinische Prüfung verwendet werden. Die Proben sind ausschließlich für diese Prüfung bestimmt. Etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Prüfung oder Widerruf der Einverständniserklärung vernichtet.

Name des Patienten

Datum:

Unterschrift

Kopien: Das Original verbleibt im Prüfarztordner; eine Kopie wird dem Patienten ausgehändigt und eine weitere Kopie wird in der Krankenakte des Patienten abgelegt.

Anhang 2: postoperative Dokumentationsbögen

PONV III Therapie mit Prophylaxe

Screening:

Name, Vorname:	SAP-Nr.:	Datum der ICF-Unterschrift:
Geburtsdatum:	Fall-Nr.: Screen Nr.: Random-Nr.:	
Aufklärender Initials: Protokollversion: 2.0		
Ethnizität:		
Pharmakokinetik: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Anzahl der Risikofaktoren:	Qualifying PONV event/ Reason for Screen Failure/Non- Enrolled	Schwangerschaftstest (Urin): Datum:
	Datum:	PräOP NS:
Vorgesehener Eingriff:		
Einschluss-Kriterien erfüllt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Patient wurde amaufgeklärt! Patient wurde am ausführlich über Verhütungsmethoden gemäß Inclusion Criteria Nr.5 aufgeklärt!		
Unterschrift Aufklärender:		Datum:

OP:

Datum:

Nahtzeit:

Laborprofil (immer intraoperativ abnehmen):

(Hb, Thrombozyten, Leukozyten, AST,
ALT, alkaline Phosphatase, Creatinin, Harnstoff, Na, Ka)

Unterschrift:

postoperativ

Spontane Dokumentation Übelkeit/Erbrechen:

Nausea-Score /10, Patient wünscht Medikation Datum: Uhrzeit:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
IMP Gabe: Studienmedikation Nr.: _____ jeweils 2ml (total 4ml), über 2 Minute appliziert. Zeitangabe: Handzeichen: 30min. Überwachung nach Gabe der Medikation! Studienmedikation zurück in Kühlschrank legen und austragen! Endlagerung ab 48h ohne Kühlung in C7!	
RandomNr:	

Pre-Planned Nausea Assessment:

	Nicht erfolgt	Uhrzeit	Score	Rescue Med. Vomex 62mg, (bitte zusätzlich in der Patientenkurve dokumentieren!) Uhrzeit: Unterschrift:
5 min(+/- 5min)			/10	
15 min(+/- 5min)			/10	
30 min (+/- 5min)			/10	
2 hr (+/- 30min)			/10	

2-26h (+/-2h bei 24h Wert) Post OP

Datum:

Uhrzeit:

Laborprofil nur wenn Studienmedikation verabreicht wurde: (Hb, Thrombozyten, Leukozyten, AST, ALT, alkaline, Phosphatase, Creatinin, Harnstoff, Na, K) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Tagebuch ausgehändigt wenn Pat. weniger als 24h nach der Naht-Zeit geht. Datum: Unterschrift:

Entlassdatum u. -zeit:

7. Tag (ab Tag 5 bis Tag 14) Follow Up:

Call/Visit Datum:

Uhrzeit:

AE's	JA (AE Form ausfüllen) <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Medikamente nach Entlassung (ohne Rescue Med.)	JA (Con.Med. Form ausfüllen) <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Study exit status	COMPLETED <input type="checkbox"/>	OTHER (specify) <input type="checkbox"/>
Study blind broken?	YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Spontane Dokumentation Übelkeit/Erbrechen/Rescue Medikation:

Fortlaufende Nummerierung beachten!!

1) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
2) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
3) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
4) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
5) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
6) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
7) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:
8) Nausea-Score /10 Datum: Uhrzeit: Resc.Med:	Emesis: <input type="checkbox"/> vomit <input type="checkbox"/> retch Datum: Uhrzeit:

Unterschrift:

Anhang 3: Liste der als Rescue-Medikation gewerteten Wirkstoffe

APPENDIX 4. ANTI-EMETIC AGENTS

Except as noted, these agents must not be used systemically in the pre/peri-operative period. If they are initiated during the Primary Study Period (up to 24 hrs after study medication administration) and prior to the criteria for failure having been met, these agents will be considered as rescue medication.

After the end of the Primary Study Period, these agents may be given freely as required.

Generic name	Brand names (selected)
Dolasetron	Anzemet
Granisetron	Kytril, Kevatril, Axigran, Ribosetron
Ondansetron	Zofran, Zophren, Zuplenz, Axisetron, Cellondan
Palonosetron	Aloxi
Tropisetron	Navoban
Dexamethasone	Decadron, Dexabene, Dexabeta injekt, Dexacortin, Dexaflam injekt, Dexafree, Dexaloscon, Fortecortin, InfectoDexaKrupp, Isopto-Dex, Lipotalon, Maxidex, Mephameson, Monodex, Ozurdex, Solupen, Solutio Cordes Dexa, Spersadex, Totocortin, Tuttozem
Hydrocortisone	
Methylprednisolone	Medrol, Solumedrol
Prednisone/prednisolone	Cortancyl, Solupred
Aprepitant	Emend
Fosaprepitant	Ivemend
Alizapride	Litican, Plitican, Superan, Vergentan
Chlorpromazine	Chlorazin, Thorazine, Largactil
Domperidone	Motilium, Motilio, Peridys
Droperidol	Dehydrobenzperidol, Dridol, Droleptan, Inapsine, Innovar, Xomolix
Haloperidol	Haldol, Serenase
Levopromazine	Levoprome, Nosinan, Nozinan
Metoclopramide	Anausin, Maxolon, Primpéran, Reglan
Metopimazine	Vogalib, Vogalène
Prochlorperazine	Compazine, Stemetil
Cyclizine	Marezine, Valoid
Dimenhydrinate	Gravol, Dramamine, Vomex
Diphenhydramine	Benadryl
Hydroxyzine	Atarax, Vistaril
Promethazine	Phenergan
Scopolamine (in the case of inadvertently applied transdermal scopolamine, only to be considered as rescue if in situ for at least 30 minutes)	TDS, Scopoderm
Lorazepam (dose up to 1 mg acceptable as post-operative anxiolytic/hypnotic)	Ativan, Orfidal

V Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. N. Roewer und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. P. Meybohm für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Würzburg durchzuführen.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. P. Kranke für die Überlassung des Promotionsthemas und seine hervorragende Betreuung während der Datenerhebung sowie der Entstehung dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. med. N. Schlegel danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. B. Schmid für die hilfreichen Korrekturen, die ermutigenden Worte und seine konstruktive Kritik beim Verfassen der Promotionsarbeit.

Weiterhin möchte ich mich beim gesamten beteiligten Studienteam der klinischen Forschung der anästhesiologischen Klinik bedanken, ohne das der reibungslose Studienablauf und die umfangreiche Datenerhebung für diese Arbeit nicht möglich gewesen wären. Auch dem Personal der Universitätsfrauenklinik ist hierfür ein großer Dank auszusprechen.

Ein weiterer Dank gilt Acacia Pharma Ltd. für die Überlassung der Daten zu Promotionszwecken und für die statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinen tiefen Dank für ihre immerwährende liebevolle Unterstützung aussprechen. Auch das eine oder andere mahnende Wort hat entscheidend zum Abschluss dieses Promotionsprojektes beigetragen.