

Aus der Klinik für Chirurgie des Gemeinschaftskrankenhauses
Havelhöhe, Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cholicitrat bei
postoperativer Darmatonie, Ergebnisse einer prospektiven,
randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Canan Ceran

aus Hamm-Westfalen

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H.-P. Lemmens
 2. Prof. Dr. med. J.-M. Langrehr
 3. Priv.-Doz. Dr. med. G. Puhl

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungs- und Tabellenübersicht.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1. Historischer Rückblick über den Ileus.....	1
1.2. Allgemeines zum Ileus.....	1
1.3. Der mechanische Ileus	2
1.4. Der paralytische Ileus	3
1.4.1. Die postoperative Darmatonie (Ileus).....	3
1.5. Medikamentöse Therapie der postoperativen Darmatonie	4
1.5.1. Cholicitrat (Neurotropan®)	5
2. Zielsetzung der Studie und Fragestellungen.....	6
3. Material und Methoden.....	7
3.1. Studiendesign und Studienablauf	7
3.2. Dauer der Studie	9
3.3. Auswahl der Patientenpopulation	9
3.3.1. Einschlusskriterien.....	9
3.3.2. Ausschlusskriterien.....	10
3.3.3. Studienabbruch	11
3.4. Therapien.....	11
3.4.1. Prüfpräparat	11
3.4.2. Verblindung.....	12
3.4.3. Vorbehandlung und Begleittherapie	13

3.5. Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen	14
3.5.1. Methoden zur Erfassung der Wirksamkeit.....	14
3.5.2. Methoden zur Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit	15
3.5.3. Wirksamkeitsvariablen	16
3.6. Statistische Methoden und Fallzahlschätzung.....	17
3.6.1. Statistische Methoden	17
3.6.2. Fallzahlschätzung	18
3.6.3. Ersetzung fehlender Werte.....	18
3.7. Änderungen in der Studiendurchführung.....	19
4. Durchführung der Studie nach ethischen Prinzipien	20
5. Ergebnisse	21
5.1. Studienpatienten	21
5.2. Prüfplanverletzungen	22
5.3. Auswertungskollektive.....	23
5.4. Wirksamkeitsanalyse	25
5.4.1. Demographische Daten.....	25
5.4.2. Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse.....	35
5.5. Sicherheitsanalyse.....	44
5.5.1. Unerwünschte Ereignisse	44
5.5.2. Laboruntersuchungen.....	51
5.5.3. Vitalzeichen und körperlicher Befund	51
6. Diskussion	53
6.1. Wirksamkeit von Cholicitrat gegenüber Placebo.....	53
6.2. Operatives/Perioperatives Management.....	54
6.3. Medikamentöse Therapie.....	59
6.4. Nebenwirkungen.....	62

7. Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	66
Lebenslauf	74
Danksagung	75
Erklärung	76

Abbildungs- und Tabellenübersicht

Abb. 1: Patientenübersicht.....	22
Abb. 2: Darstellung der Auswertungskollektive.....	24
Abb. 3: Geschlechtsverteilung.....	26
Abb. 4: Operationsverfahren.....	27
Abb. 5: Operationsmethode.....	28
Abb. 6: Perioperative Medikation.....	28
Abb. 7: OP-Dauer in min (Median-Wert).....	29
Abb. 8: Vor- und Begleiterkrankungen.....	30
Abb. 9: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen nach Organsystem.....	31
Abb.10: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen nach Hauptbegriff.....	31
Abb.11: Körperliche Untersuchung an h0 – Patienten mit pathologischem Befund bei den einzelnen Körperbereichen.....	32
Abb.12: Anzahl der Patienten mit Begleitmedikation.....	33
Abb.13: Anzahl der Patienten mit postoperativen Analgetika.....	34
Abb.14: Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie bei h0.....	34
Abb.15: Kostaufbau.....	35
Abb.16: Anzahl der Patienten mit Symptomen der postoperativen Darmatonie bei h0 und h132.....	39
Abb.17: Zentrumsanalyse: Dauer (h) vom Ende der OP bis zur ersten Defäkation (Median-Wert).....	42
Abb.18: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) – Safety-Kollektiv.....	45
Abb.19: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen Organsystem (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv.....	46
Abb.20: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Hauptbegriff (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv.....	47
Abb.21: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Hauptbegriff, die im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv.....	48
Abb.22: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Hauptbegriff, die während der Injektion auftraten (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv.....	48

Tab. 1:	Untersuchungsablauf – Teil 1.....	8
Tab. 2:	Untersuchungsablauf – Teil 2.....	8
Tab. 3:	Testpräparat	12
Tab. 4:	Referenzpräparat (Placebo).....	12
Tab. 5:	Wirksamkeits-, Sicherheits- und Verträglichkeitsmessungen (Flow chart).....	16
Tab. 6:	Verteilung der randomisierten Patienten auf die Behandlungsgruppen	21
Tab. 7:	Verteilung der Patienten auf die Auswertungskollektive	24
Tab. 8:	Auswertungskollektive für die Wirksamkeitsanalyse	25
Tab. 9:	Demographische Daten (MW \pm SD) – ITT-Kollektiv.....	25
Tab.10:	Vor- und Begleiterkrankungen	29
Tab.11:	Dauer (h) vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation	36
Tab.12:	Kaplan-Meier-Analyse der Dauer (h) vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation ..	37
Tab.13:	Dauer von der ersten Injektion bis zur ersten Defäkation, vom OP-Ende bis zum Auftreten des ersten Flatus sowie von der ersten Injektion bis zum Auftreten des ersten Flatus	38
Tab.14:	Anzahl (%) der Patienten mit Defäkation bzw. Flatus im Verlauf der Studie	38
Tab.15:	Summenscore für Symptome der postoperativen Darmatonie (ohne Darmgeräusche) im Verlauf	40
Tab.16:	Dauer vom Ende der OP bis zur Entlassung für Patienten, die nicht länger als 14 Tage stationär verblieben	40
Tab.17:	Zentrumsanalyse: Dauer (h) vom Ende der OP bis zur ersten Defäkation (Median-Wert).....	42
Tab.18:	Dauer (h) vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation – PP-Kollektiv	43
Tab.19:	Anzahl der Injektionen – Safety-Kollektiv	44
Tab.20:	Eigenschaften der unerwünschten Ereignisse – Safety-Kollektiv	50
Tab.21:	Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) sowie Puls (Schläge/min, MW \pm SD) bei h0 (vor der ersten Injektion) sowie die Veränderung zwischen h0 und h132 – Safety-Kollektiv.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
AMG	Arzneimittelgesetz
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AV	Atrioventrikulär
BMI	Body Mass index
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CRO	Contract Research Organization (Auftragsforschungsinstitut)
DG	Darmgeräusch
Gamma-GT	Gammaglutamyltransferase
GCP	Good Clinical Practice
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonization
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LA	Lokalanästhesie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIC	Minimal Invasive Chirurgie
MW	Mittelwert
NB	Normbereich
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
PDA /PDK	Periduralanästhesie / Periduralkatheter
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PP	Per-protocol
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standard Deviation (Standartabweichung)

SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Syn. Aspartataminotransferase AST)
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Syn. Alaninaminotransferase ALT)
SOP	Standard Operating Procedure
UE	Unerwünschtes Ereignis

1. Einleitung:

1.1. Historischer Rückblick über den Ileus

Seit mehr als 2000 Jahren beschäftigt das Phänomen „Ileus“ die Ärzte. Bereits Hippokrates hatte die Symptome des Darmverschlusses mit folgenden Befunden geschildert: Häufiges Erbrechen, Unfähigkeit ein Getränk bei sich zu behalten, heftige Leibschmerzen, kein Durstempfinden, plötzliche Hitzeanfälle, kalte Extremitäten, Schlaflosigkeit, wenig und dünner Urin, wenig und unverdauter, dünner Stuhlgang. Schon damals wurden zur Behandlung zum Beispiel die Verabreichung von Klistieren empfohlen. Bei nicht Eintreten der erwünschten Wirkung des Klistiers, wurde als nächster Schritt mit Hilfe eines Schlauches Luft in den Darm eingebracht bis der Bauch aufgetrieben wurde, anschließend wurde der Schlauch herausgezogen und es wurde ein weiteres Klistier verabreicht (Hartel W. et al., 2001).

Weiterhin wurden Erbrechen, Singultus oder Delirien als schlechte Prognosesymptome beim Ileus definiert. Praxagoras von Kos (Dogmatiker, bedeutender Nachfolger von Hippokrates, Lehrer von Herophilus) hatte nach Caelius Aurelianus den Ileus beschrieben und dabei bereits die Laparotomie und die Enterotomie empfohlen (Hartel W. et al., 2001).

1.2. Allgemeines zum Ileus

Charakteristisch für den Ileus ist eine gestörte Darmpassage, wobei hier in der Regel zwischen einem mechanischen und paralytischen Ileus unterschieden wird. Es folgt je nach Ausmaß der Passagestörung eine weitere Unterteilung in einen kompletten und einen inkompletten Ileus bzw. Subileus (Böhm B., 2006).

Hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes und der Symptomatik differenziert man zwischen einem Ileus im proximalen und distalen Dünndarm sowie einem Dickdarmileus.

Bei Behinderung der Darmpassage im Jejunum, kurz hinter dem Treitzschen Band, spricht man von einem proximalen Dünndarmileus. Primär ist hierbei häufig ein wiederholtes Erbrechen zu beobachten, während Schmerzen und eine vermehrte Peristaltik als sekundäre Symptome zu verzeichnen sind (Böhm B., 2006).

Beim distalen Dünndarmileus leiden die Patienten vornehmlich unter kolikartige Schmerzen durch die zunehmende Peristaltik wohingegen das häufige Erbrechen eher in den Hintergrund tritt (Böhm B., 2006).

Nach anfänglicher Steigerung der Motilität zur Überwindung der Stenose erschlafft der Darm später durch toxische Einflüsse. Nach ungefähr zwei Tagen entwickelt sich aus dem primär lokalen Vorgang ein zunehmend systemisches Geschehen, das sowohl durch die Bakteriämie als auch durch die Endotoxinämie bedingt ist. Man kann in diesem Fall von einem zunehmend toxischen und septischen Krankheitsbild ausgehen (Böhm B., 2006).

Anders als beim Dünndarmileus ist der Dickdarmileus vornehmlich durch einen ausgeprägten Meteorismus gekennzeichnet. Hier treten Schmerzen und Erbrechen eher im fortgeschrittenen Stadium auf (Böhm B., 2006).

1.3. Der mechanische Ileus

Beim mechanischen Ileus muss unterschieden werden, ob ein alleiniger Verschluss oder ein Verschluss mit zusätzlicher Störung der Darmdurchblutung vorliegt (Strangulationsileus). Ein Strangulationsileus findet sich meist auf dem Boden einer Inkarceration, einer Invagination oder eines Volvulus. Selten kann auch mal ein Bridenileus eine Strangulation verursachen (Nagel E. et al., 2006).

Liegt ein Volvulus vor, handelt es sich wegen der bestehenden Darmischämie, um ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild, das eine umgehende chirurgische Therapie erfordert.

Ebenfalls unterscheidet man beim mechanischen Ileus je nach Ätiologie in extraluminäre Ursachen durch Kompression von außen (Adhäsionen, Briden, Hernien usw.), in intramurale Ursachen durch pathologische Wandveränderungen (entzündliche Darmerkrankungen, stenosierender Tumor, Strikturen usw.) sowie in intraluminale Ursachen durch Verlegung des Lumens (Fremdkörper, Gallensteine, Invagination usw.) (Brunn H. et al., 2009).

Bei den Patienten, die wegen eines Ileus in eine chirurgische Klinik eingewiesen werden, liegt in der Mehrzahl der Fälle ein mechanischer Ileus vor; Lokalisation des Verschlusses zu 2/3 auf Dünndarmniveau, zu 1/3 auf Dickdarmniveau. Ursachen für einen mechanischen Dünndarmileus sind zu 60% Adhäsionen, Briden, zu 30% bösartige Tumoren (überwiegend Peritonealkarzinose) und zu 10% Hernien. Ursachen für einen mechanischen Dickdarmileus sind zu 70% Kolonkarzinome. Die restlichen 30% können verursacht werden durch divertikulitische Stenosen, durch Stenosen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, durch eingeklemmte Hernien oder selten auch durch einen Volvulus (Brunn H. et al., 2009).

1.4. Der paralytische Ileus

Die häufigste Ileusform stellt der paralytische Ileus dar, dem in der Regel eine funktionelle Störung zugrunde liegt (Brunn H. et al., 2009).

Auslöser für einen paralytischen Ileus sind unter anderem metabolische Störungen (Diabetes mellitus, Urämie), Elektrolytstörungen (erniedrigter Kaliumspiegel), Myopathien, Durchblutungsstörungen oder reflektorische Störungen (Peritonitis, sonstige Entzündungen). Eine Darmparalyse kann aber auch durch medikamentös-toxische Störungen (Opiate, Katecholamine, Laxantienabusus) hervorgerufen werden. Auch der unbehandelte mechanische Ileus geht sekundär in eine Darmparalyse über. Eine wichtige Sonderform des paralytischen Ileus ist der postoperative Ileus bzw. die postoperative Darmatonie (Brunn H. et al., 2009).

1.4.1. Die postoperative Darmatonie (Ileus)

Beim postoperativen Ileus kommt es nach abdominalen Eingriffen mit Eröffnung des Abdomens zu einer mehr oder minder stark ausgeprägten Paralyse von Magen und Darm mit Akkumulation von Gas und Flüssigkeit sowie einer verzögerten Passage. Die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Motilität ist in den unterschiedlichen Magen- und Darmabschnitten verschieden, im Dünndarm nach 5-24 Stunden, im Magen nach 1-3 Tagen, im Kolon nach 2-5 Tagen, wobei die Wiederaufnahme der Kolonaktivität von proximal nach distal verläuft (Brunn H. et al., 2009).

Wesentliche Faktoren für die Entstehung eines postoperativen Ileus sind einerseits das direkte chirurgische Trauma, die Eröffnung der Bauchhöhle und ein mechanischer Reiz am Peritoneum, andererseits wird der postoperative Ileus durch neurogene und inflammatorische Mechanismen beeinflusst. In Zusammenhang mit der Operation kommt es zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems, was zu einer Hemmung der gastrointestinalen Motilität führt. Desweiteren kommt es durch die Traumatisierung zur Ausschüttung von Neurotransmittern und Entzündungsmediatoren, wie z.B. Stickstoffmonoxid (NO), vasoactive intestinale peptide (VIP), Tumornekrosefaktor – Alpha (TNF-Alpha), Interleukin 1b und 6, die eine direkte pathologische Wirkung auf das enterale Nervensystem haben und somit zur Störung der gastrointestinalen Motilität führen (Zeinali F. et al., 2009). Darüber hinaus führen Opiate, die nach abdominalen chirurgischen Eingriffen als Analgetika eingesetzt werden, durch die Stimulierung der μ -Rezeptoren am Darm zu einer Hemmung der gastrointestinalen Motilität (Kreis M.E. et al. 2003). Ein weiterer Faktor ist ein mögliches Ungleichgewicht des Flüssigkeitshaushalts infolge von überschießender Flüssigkeitssubstitution intra- und perioperativ (Brunn H. et al., 2009).

Bei der physiologischen Darmparese (postoperativer Ileus) und Fehlen weiterer pathologischer Befunde kann eine spontane Darmentleerung ohne spezielle Maßnahmen 3-6 Tage lang abgewartet werden (Stewart D. et al., 2010; Zingg U. et al., 2008).

Grundsätzlich ist jedoch die Vermeidung des ausgedehnten postoperativen Ileus durch präventive Maßnahmen die Therapie der Wahl (Stewart D. et al., 2010; Zingg U. et al., 2008).

Als präventive Maßnahme empfiehlt sich, wie man seit einigen Jahren weiß, die Anwendung des Fast-Track-Verfahrens. Dazu gehören eine minimal traumatisierende Chirurgie, zum Beispiel laparoskopische Operationstechniken. Ebenso prophylaktisch als auch therapeutisch wirksam sind die Sympathikolyse durch thorakale Epiduralanästhesie über 2-3 Tage, eine frühe postoperative orale Ernährung sowie eine möglichst frühe postoperative Mobilisation des Patienten (Stewart D. et al., 2010; Zingg U. et al., 2008). Eine weitere präventive Maßnahme ist die Verwendung nichtsteroidaler, antiinflammatorischer Substanzen im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie. Diese bewirken neben der Einsparung von Opioiden zur Schmerztherapie einen direkten antientzündlichen Effekt in der Darmwand (Kreis M.E. et al., 2003).

1.5. Medikamentöse Therapie der postoperativen Darmatonie

Zur Therapie der postoperativen Darmatonie werden verschiedene Medikamente angewandt. Zu nennen sind hier: Metoclopramid (Paspertin®), Neostigmin, Laxantien, Erythromycin und Cisaprid (Prepulsid®). Metoclopramid ein Dopaminrezeptor Antagonist bewirkt über Rezeptoren im oberen Gastrointestinaltrakt eine Beschleunigung der Magenentleerung. Des Weiteren wirkt Metoclopramid auf Rezeptoren im Bereich der Area postrema im Hirnstamm und hemmt Übelkeit sowie Brechreiz. Eine motilitätsfördernde Wirkung des Metoclopramid auf den unteren Gastrointestinaltrakt ist noch unklar. Neostigmin, ein Acetylcholinesterasehemmer zeigt bezüglich einer Zunahme der Darmmotilität nur eine bedingte Wirkung am unteren Gastrointestinaltrakt. Zu beachten sind hierbei allerdings die bestehenden Nebenwirkungen wie Bronchospasmus und Bradykardie, weswegen eine strenge Indikationsstellung bzw. Dosisanpassung eingehalten werden muss. Bei Laxantien beruht der Wirkmechanismus überwiegend auf eine Zunahme des Stuhlvolumens, eine direkt stimulierende Wirkung auf die gastrointestinale Motilität ist ebenso noch unklar. Erythromycin ein Makrolidantibiotikum und gleichzeitig ein Motilin-Rezeptor-Agonist führt am oberen Gastrointestinaltrakt zu einer propulsiven Wirkung, eine motilitätsfördernde Wirkung am unteren Gastrointestinaltrakt ist bisher nicht geklärt. Cisaprid als Prokinetikum wirkt am 5HT-4-Rezeptor agonisierend und führt

zu einer Freisetzung von Acetylcholin in der Darmwand und erzeugt so eine Zunahme der Darmmotilität. Da Cisaprid nicht nur selektiv am 5HT-4-Rezeptor der Darmwand wirkt sondern auch am Herzen schwere Herzrhythmusstörungen wie das Torsade de Pointes-Syndrom mit tödlichem Ausgang verursachen kann, wurde es vor einigen Jahren vom Markt genommen. Insgesamt gibt es zu den oben genannten Medikamenten keine großen und ausreichend valide Studien. (Davidson E.D. et al., 1979; Cheape J.D., 1991; Brown T.A. et al., 1999; Smith A.J. et al., 2000; Myrhoj T. et al., 1989; Costa S.D. et al., 1994; Stewart D. et al., 2010).

1.5.1. Cholincitrat (Neurotropan®)

Der Wirkstoff Cholincitrat, ein Parasympathomimetikum, wirkt am Darm Peristaltik-fördernd und beschleunigt die Magen-Darm-Passage. Bei tierexperimentellen Anwendungen des Präparates zeigte sich eine Anregung der gastrointestinalen Motilität mit beschleunigter Magenentleerung und rascher Defäkation. Nachweise über eine Anwendung am Menschen existieren nur bedingt. Neurotropan® ist im Allgemeinen gut verträglich. Im Rahmen der Injektion der Substanz können als Ausdruck einer erhöhten parasympathischen Aktivität cholinerge Effekte auftreten, die sich z. B. in Gesichtsrötung mit Wärme- und Druckgefühl im Kopf, verstärktem Tränen- und Speichelfluss, vertiefter Atmung, Tachykardie, Schwindelgefühl oder Akkomodationsstörungen äußern. Selten kommt es zu Blutdruckabfall und kurzzeitiger Atemnot. Diese Symptome sind reversibel und klingen nach der intravenösen Injektion rasch wieder ab. Die Nebenwirkungen treten nur während der Injektion auf, sie sind von kurzer Dauer und in aller Regel nicht therapiebedürftig.

Das Medikament Cholincitrat (Neurotropan®) ist durch die Arzneimittelzulassungsbehörde in Deutschland zugelassen und unterliegt keiner Verschreibungspflicht. Als Aktivator des parasympathischen Nervensystems wird es in der Naturheilkundemedizin zur Therapie bei vegetativer Dystonie eingesetzt. Erzielt werden soll ein Ausgleich zwischen Sympathikus und Parasympathikus und somit eine Harmonisierung des vegetative Nervensystem. Die Applikation erfolgt intravenös als Infusionstherapie.

2. Zielsetzung der Studie und Fragestellungen

Im Rahmen einer prospektiven doppelblinden randomisierten Multicenterstudie wurde die Wirksamkeit einer Cholicitrattherapie zur Prävention der postoperativen Darmatonie untersucht. Folgende Fragen sollten beantwortet werden.

1. Hat Cholicitrat eine motilitätsfördernde Wirkung am Gastrointestinaltrakt und kann das Präparat zur Behandlung der postoperativen Darmatonie eingesetzt werden?
2. Zeigen sich im Rahmen der Studie bisher unbekannte schwere unerwünschte Wirkungen des Medikamentes?

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Studienablauf

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III.

Es wurden 120 Patienten (60 Patienten pro Behandlungsgruppe) im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit postoperativer Darmatonie (definiert als Ausbleiben von Flatus und Defäkation für 48 h nach OP-Ende) nach Hemikolektomie, Sigma-, Transversum- oder Rektumresektion ohne endständiges oder protektives Ileostoma ohne Peritonitis in die klinische Prüfung eingeschlossen. Geeignet war jeder Patient, der die definierten Einschlusskriterien erfüllte und bei dem keines der definierten Ausschlusskriterien zutraf (siehe unter Punkte 3.3.1. und 3.3.2.). Die Patienten wurden bei Erfüllung aller Einschluss- und nicht Vorhandensein aller Ausschlusskriterien beim Untersuchungszeitpunkt h0 nach einem vorgegebenen Randomisierungsschlüssel zufällig einer der zwei Behandlungsgruppen zugewiesen.

Die Injektion der Prüfmedikation wurde alle 12 Stunden ab h0 (= 48 h bis 49 h nach OP-Ende) bis h108 oder bis zum Eintreten der ersten Defäkation (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher eintritt) intravenös mit einer Injektionsdauer von 5 Minuten verabreicht. Damit erhielt ein Patient höchstens 10 Injektionen und wurde maximal 5 Tage behandelt. Bei Patienten, bei denen bis einschließlich zur 10. Injektion keine Defäkation eingetreten war, folgte eine 24-stündige Nachbeobachtung im Anschluss an die 10. Injektion. Damit betrug die maximale Studiendauer pro Patient 6 Tage.

Zu jedem Untersuchungstermin wurde das Auftreten von Defäkation bzw. Flatus seit dem letzten Untersuchungstermin geprüft. Tab. 1 und Tab. 2 zeigen schematisch den Studienablauf.

Tab. 1: Untersuchungsablauf – Teil 1

Kriterien	Baseline, Injektion h0 (48 h – 49 h nach OP-Ende)	Folgende Injektionen h12, h24, h36, h48, h60, h72, h84, h96, h108	Abschlussuntersuchung bei h132 oder zum Zeitpunkt der Defäkation, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt
Aufklärung und schriftliche Einwilligung	X		
Ein- und Ausschlusskriterien	X		
Anamnese (OP-Indikation, prä- und intra- operative Analgesie bis h0)	X		
Postoperative Analgesie ab h0 (PDA und weitere Analgesie)	X	X	X
Perioperative Flüssigkeitssubstitution	X		
Demografische Daten	X		
Relevante Vorerkrankungen	X		
Begleiterkrankungen	X		
Begleitmedikation	X	X	X

Tab. 2: Untersuchungsablauf – Teil 2

Kriterien	Baseline, Injektion h0 (48 h – 49 h nach OP-Ende)	Folgende Injektionen h12, h24, h36, h48, h60, h72, h84, h96, h108	Abschlussuntersuchung bei h132 oder zum Zeitpunkt der Defäkation, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt
Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie	X	X ¹	X
Blutdruck, Puls	X ²	X ²	X
Gewicht	X		X
Körperliche Untersuchung	X		X
Randomisierung	X		
Sicherheitslabor ³	X		X
Erfassung des Kostaufbau (parenterale, enterale und orale Ernährung)	X	X ¹	X
Flatus		X jederzeit nach der ersten Injektion	
Defäkation		X jederzeit nach der ersten Injektion	
Injektion der Prüfmedikation	X	X	
Compliance	X	X	
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X
Dauer von OP-Ende bis zur Entlassung			X
Abschlussbeurteilung			X

¹ Einmal / 24 Stunden

² Jeweils vor der Injektion, unmittelbar am Ende der Injektion und 10 Minuten nach Ende der Injektion

³ Hb, Hkt, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, SGOT, SGPT, gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Glucose

3.2. Dauer der Studie

Der zeitliche Umfang der Studie betrug insgesamt ca. 33 Monate. Sie wurde im Oktober 2005 (Einschluss erster Patient: 22.10.2005) begonnen und im Juni 2008 (Abschluss letzter Patient 04.06.2008) beendet.

3.3. Auswahl der Patientenpopulation

Geeignet für die Studie waren männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit postoperativer Darmatonie. Die postoperative Darmatonie wird hier definiert als das Ausbleiben von Flatus und Defäkation für 48 h nach Operationsende. Weiterhin wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen eine Hemikolektomie, Sigma-, Transversum- oder Rektumresektion ohne endständiges oder protektives Ileostoma durchgeführt wurde und die keine Peritonitis entwickelt hatten.

3.3.1. Einschlusskriterien

1. Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren
2. Vorangegangene Hemikolektomie, Sigma-, Transversum- oder Rektumresektion ohne endständiges oder protektives Ileostoma ohne Peritonitis
3. Postoperative Darmatonie (definiert als Ausbleiben von bemerktem Flatus und Defäkation für 48 h nach OP-Ende)
4. OP-Dauer der vorangegangenen OP \geq 60 Minuten
5. ASA-Klasse $<$ 4
6. Karnofsky-Index post-OP \geq 50 %
7. Schriftliche Patienteneinverständniserklärung
8. Wirksame Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter (Injektate, Implantate, kombinierte orale Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz, Vasektomie des Sexualpartners)

3.3.2. Ausschlusskriterien

1. Überempfindlichkeit gegen Cholinцитrat oder einen der sonstigen Bestandteile der Prüfmedikation
2. Hypotonie (Blutdruck < 100 mmHg systolisch und < 60 mmHg diastolisch), symptomatische Hypotonie (z. B. Blutdruck-bedingter Schwindel) oder orthostatische Hypotonie
3. Schwere Herzrhythmusstörungen (Tachyarrhythmien, Bradyarrhythmien, AV-Block II. und III. Grades, Adam-Stokes Anfälle) oder Zustand nach Myokardinfarkt
4. Erhöhter Tonus der Bronchialmuskulatur (z. B. Asthma bronchiale oder hyperreagibles Bronchialsystem)
5. Undurchführbarkeit der vorgesehenen Untersuchungsmaßnahmen (z. B. durch: Fehlendes Instruktionsverständnis; mangelnde Kooperation und Motivation; Beeinträchtigung der Sinnesorgane, die die Wahrnehmung, Kommunikation oder Feinmotorik wesentlich beeinflussen)
6. Gleichzeitige systemische (nicht-topische) Therapie mit Begleitmedikation aus einer der folgenden Substanzgruppen:
 - Cholinesterasehemmer (z. B. Neostigmin)
 - Systemische Cholinergika (Parasympathomimetika)
 - Systemische Parasympatholytika
 - Systemische Sympatholytika
 - Laxantien
 - Cisaprid
 - Metoclopramid
 - Erythromycin
 - Dexpanthenol
7. Dekompression oder Darmmassage
8. Darmeinlauf
9. Derzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Einnahme anderer Substanzen zur klinischen Prüfung in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn
10. Teilnahme an dieser Prüfung zu einem früheren Zeitpunkt
11. Drogen-, Medikamenten- und / oder Alkoholmissbrauch aktuell oder in der Anamnese
12. Schwangerschaft oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne adäquate Kontrazeption
13. Stillzeit
14. Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
15. Morbus Parkinson

3.3.3. Studienabbruch

Die Studie sollte u. a. abgebrochen werden:

- Bei Notwendigkeit einer anderen Therapie der postoperativen Darmatonie als mit der Studienmedikation (z. B. eine der unter den Ausschlusskriterien 6 bis 8 genannten Therapien)
- Wenn an mehr als einem aufeinanderfolgenden oder an > 2 nicht aufeinanderfolgenden vorgesehenen Injektionsterminen die Studienmedikation nicht verabreicht wurde
- Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, pathologische Laborwerte eingeschlossen, wenn die Fortführung der Studie ein unvertretbar hohes Risiko für den Patienten darstellen würde
- Bei einer neuen oder interkurrenten schweren Erkrankung, die mit Wahrscheinlichkeit die Durchführung der klinischen Prüfung beeinträchtigt
- Bei Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Falls der Notfallumschlag geöffnet wurde
- Bei mangelnder Mitarbeit des Patienten
- Oder dessen persönlicher Entscheidung, aus welchen Gründen auch immer, nicht weiter an der Studie teilzunehmen

Der Abbruch der Studie bei einem Patienten wurde im Prüfbogen (CRF) mit Angabe des Zeitpunktes beschrieben und begründet. Eine Abschlussuntersuchung wurde von dem Prüfer durchgeführt. Die Befunde zu diesem Zeitpunkt wurden als Abschlussbefunde dokumentiert. Die Abschlussuntersuchung entsprach der Untersuchung zum Zeitpunkt h132.

3.4. Therapien

3.4.1. Prüfpräparat

Der Studiensponsor, Phönix Laboratorium GmbH, stellte die für die Studie benötigte Medikation (Testpräparate und Referenzpräparate) und entsprechende Analysezertifikate zur Verfügung.

Die Prüfpräparate wurden entsprechend den Richtlinien für Good Manufacturing Practice hergestellt. Sie wurden vom Sponsor (über GKM Gesellschaft für Therapieforchung mbH) den Prüfzentren in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt, um die Studie protokollgemäß durchführen zu können.

Tab. 3: Testpräparat

Testpräparat	
Arzneilich wirksame Bestandteile:	Cholincitrat
Sonstige Bestandteile:	Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke
Chargen-Nummer:	Ch.-B.: 60905-01, haltbar bis 12/2009
Darreichungsform:	Injektionslösung
Verpackung:	Ampullen zu je 1 ml
Farbe:	Farblos
Art der Verabreichung:	Zur langsamen i.v. Injektion
Dosierung:	Alle 12 Stunden ab h0 bis h108 oder bis zum Eintreten der Defäkation (je Ampulle 300,2 mg Cholincitrat = 187 mg Cholin+)
Hersteller:	Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH im Auftrag der Phönix Laboratorium GmbH

Tab. 4: Referenzpräparat (Placebo)

Referenzpräparat (Placebo)	
Arzneilich wirksame Bestandteile:	Kein arzneilich wirksamer Bestandteil
Sonstige Bestandteile:	Physiologische Kochsalzlösung
Chargen-Nummer:	Ch.-B.: 60905-01, haltbar bis 12/2009
Darreichungsform:	Injektionslösung
Verpackung:	Ampullen zu je 1 ml
Farbe:	Farblos
Art der Verabreichung:	Zur langsamen i.v. Injektion
Dosierung:	Alle 12 Stunden ab h0 bis h108 oder bis zum Eintreten der Defäkation
Hersteller:	Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH im Auftrag der Phönix Laboratorium GmbH

3.4.2. Verblindung

Die klinische Prüfung wurde doppelblind durchgeführt. Testpräparat und Referenzpräparat waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die Studienmedikation wurde von der Phönix Laboratorium GmbH nach den nationalen und internationalen Erfordernissen verpackt und beschriftet. Die Beschriftungsetiketten auf jeder Ampulle wurden als Abziehetiketten hergestellt. Der abziehbare Teil der Etiketten wurde an einer dafür vorgesehenen Stelle im Prüfbogen

einklebt. In Übereinstimmung mit den Regelungen des AMG (§ 10 AMG) enthielt die Beschriftung Informationen in deutscher Sprache zu Name und Adresse des Herstellers und der CRO, Inhalt, galenische Zubereitung, Menge, Name des arzneilich wirksamen Bestandteils (Cholincitrat / Placebo), Art der Einnahme, Dosierungshinweis, Chargenbezeichnung, Lagerungsbedingungen, Hinweise, EudraCT-Nummer, Studiennummer, Patienten-Nummer und Haltbarkeitsdatum.

Der prüfende Arzt erhielt für jeden Patienten einen versiegelten Umschlag, in dem die Behandlung verzeichnet war. Dieser Umschlag durfte nur im Notfall geöffnet werden. Falls der Umschlag geöffnet wurde, musste der Prüfarzt den Leiter der klinischen Prüfung und den Projektleiter der Phönix Laboratorium GmbH und den Monitor informieren, auf dem Notfallumschlag Datum und Grund des Öffnens angeben und dies mit seiner Signatur bestätigen. Die Entblindung durch Öffnen des Notfallumschlages führte zu einem sofortigen Abbruch der Studie für den betreffenden Patienten. Am Ende der Untersuchungsphase der klinischen Prüfung wurden die Notfallumschläge wieder an den klinischen Monitor zurückgegeben und von diesem auf Unversehrtheit überprüft. Die Aufbewahrung der Notfallumschläge erfolgte im Archiv des Auftraggebers.

3.4.3. Vorbehandlung und Begleittherapie

Jede Medikation außer der Studienmedikation wurde als Begleitmedikation definiert und musste, zusammen mit der Medikation, die während des letzten Monats vor Studienbeginn eingenommen wurde, vollständig im CRF dokumentiert werden.

Eine medikamentöse Begleittherapie wegen therapiebedürftiger Begleiterkrankungen oder Grunderkrankungen war während des Untersuchungszeitraumes für alle Medikamente, mit Ausnahme der unten aufgeführten Substanzen, zulässig. Sie wurde während der Studie nach Möglichkeit konstant gehalten und dokumentiert.

Nicht zulässig war die systemische (nicht-topische) Einnahme von Präparaten aus folgenden Gruppen oder folgende Einzelsubstanzen:

- Cholinesterasehemmer (z. B. Neostigmin)
- Systemische Cholinergika (Parasympathomimetika)
- Systemische Parasympatholytika
- Systemische Sympatholytika
- Laxantien
- Cisaprid

- Metoclopramid
- Erythromycin
- Dexpanthenol

3.5. Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen

3.5.1. Methoden zur Erfassung der Wirksamkeit

Defäkation und Flatus

Der genaue Zeitpunkt der ersten Defäkation bzw. Flatus mit Angabe des Datums und der Uhrzeit wurde vom Klinikpersonal registriert und im CRF dokumentiert. Der Patient war angehalten das Klinikpersonal nach der ersten Defäkation bzw. Flatus umgehend zu informieren.

Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie

Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie wurden vom Studienanfang (h0) bis zum Studienende (h132) alle 24 Stunden wie folgt erhoben:

- Abdominelle Schmerzen (keine, leichte, mittelgradige, starke)
- Abdominelle Distension (keine, leichte, mittelgradige, starke)
- Magen-Darm Krämpfe (keine, leichte, mittelgradige, starke)
- Übelkeit (keine, leichte, mittelgradige, starke)
- Erbrechen (kein, leichtes, mittelgradiges, starkes)

Es wurde für alle Symptome ein Summensymptomscore berechnet. Für die Ausprägung der Symptome standen hierfür folgende Werte zur Verfügung:

keine	0 Punkte
leichte / s	1 Punkt
mittelgradige / mittelgradiges	2 Punkte
starke / starkes	3 Punkte

Zusätzlich wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten (h0 und h132) die Ausprägung von Darmgeräuschen in folgender Abstufung erfasst: keine, leichte, mittelgradige und starke.

Dauer vom OP-Ende bis zur Entlassung

Zur Berechnung der Dauer vom Operationsende bis zur Entlassung wurde für alle Patienten, die nicht länger als 14 Tage postoperativ stationär blieben, das Datum der Entlassung im CRF dokumentiert.

3.5.2. Methoden zur Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Bei allen Untersuchungszeitpunkten nach der Randomisierung und der ersten Injektion der Prüfmedikation, beginnend bei h0, wurde der Patient nach unerwünschten Ereignissen gefragt. Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse erfolgte anhand standardisierter Formulare im CRF.

Vitalparameter

Die Messungen von Blutdruck und Puls erfolgten jeweils unmittelbar vor der Injektion der Studienmedikation sowie unmittelbar am Ende der Injektion und 10 Minuten nach Ende der Injektion sowie zusätzlich bei der Abschlussuntersuchung.

Das Körpergewicht wurde bei der Untersuchung h0 und bei der Abschlussuntersuchung erfasst.

Sicherheitslabor

Die Abnahme der Sicherheitslaborparameter erfolgte bei h0 und h132. Die Bestimmung wurde im Labor des jeweiligen Prüfzentrums durchgeführt. Es wurden folgende Parameter erhoben: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, SGOT, SGPT, gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Glucose.

Tab. 5: Wirksamkeits-, Sicherheits- und Verträglichkeitsmessungen (Flow chart)

Messung	Baseline, Injektion h0 (48 h – 49 h nach OP-Ende)	Folgende Injektionen h12, h24, h36, h48, h60, h72, h84, h96, h108	Abschlussuntersuchung bei h132 oder zum Zeitpunkt der Defäkation, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt
Wirksamkeitsmessung			
Defäkation	jederzeit nach der ersten Injektion		
Flatus	jederzeit nach der ersten Injektion		
Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie	X	X ¹	X
Dauer vom OP-Ende bis zur Entlassung			X
Sicherheits- und Verträglichkeitsmessung			
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X
Blutdruck, Puls	X ²	X ²	X
Körpergewicht	X		X
Sicherheitslabor	X ³		X ³

¹ Einmal / 24 Stunden

² Jeweils vor der Injektion, unmittelbar am Ende der Injektion und 10 Minuten nach Ende der Injektion

³ Hb, Hkt, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, SGOT, SGPT, gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Glucose

3.5.3. Wirksamkeitsvariablen

Primäres Zielkriterium

Dauer vom Ende der Operation bis zum Eintreten der ersten Defäkation

Sekundäre Zielkriterien

- Dauer von der ersten Injektion der Studienmedikation bis zum Eintreten der ersten Defäkation
- Anteil der Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie (im Verlauf der maximal 10 Injektionen + 24 Stunden Nachbeobachtung) zur Defäkation kommt
- Dauer vom Ende der Operation bis zum Auftreten des ersten Flatus

- Dauer von der ersten Injektion der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Flatus
- Anteil der Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie (im Verlauf der maximal 10 Injektionen + 24 Stunden Nachbeobachtung) zum Auftreten von Flatus kommt
- Veränderung der Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie
- Für Patienten, die nicht länger als 14 Tage postoperativ stationär bleiben: Dauer vom OP-Ende bis zur Entlassung

3.6. Statistische Methoden und Fallzahlschätzung

3.6.1. Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden die Studiendaten in das SAS-System, Version 9.2 eingelesen und im SAP vom 12.08.2008 spezifiziert. Im Folgenden werden die wesentlichen Punkte der statistischen Planung präsentiert.

Auswertungskollektiv

Die Studienpatienten wurden bei der Auswertung in drei verschiedene Kategorien (Safety-Kollektiv, Intention-to-treat-Kollektiv, Per-protocol-Kollektiv) unterteilt. Die Verträglichkeit sollte für alle Patienten untersucht werden, die zumindest einmal mit dem Prüfpräparat behandelt wurden (Safety-Kollektiv).

Die Wirksamkeit von Cholincitrat sollte für zwei Kollektive ausgewertet werden: Zum Intention-to-treat-Kollektiv (ITT) zählen alle Patienten, für die eine Bewertung der Wirksamkeit möglich war. Voraussetzung hierfür war die Teilnahme an der Studie bis zum Zeitpunkt der Defäkation oder der Erhalt von mindestens fünf Injektionen.

Das Per-protocol-Kollektiv (PP) besteht aus allen Patienten des ITT-Kollektivs, die keine schwerwiegenden Prüfplanverletzungen aufwiesen.

Teststatistische Auswertung

Die primäre statistische Auswertung basierte auf dem ITT-Kollektiv. Die Wirksamkeitskriterien wurden zusätzlich für das PP-Kollektiv ausgewertet. Die konfirmatorische Analyse des primären Zielkriteriums erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests. Folgende Hypothesen wurden überprüft: $H_0: \mu_V = \mu_P$ versus $H_1: \mu_V \neq \mu_P$, wobei μ_V (μ_P) den Erwartungswert des primären Zielkriteriums unter Verum (Placebo) bezeichnet. Der Test wurde zweiseitig durchgeführt mit $\alpha = 0,05$.

Zudem wurden die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in der mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzten Dauer bis zur Defäkation mit dem Log-Rank-Test überprüft. Die teststatistische Überprüfung des primären Zielkriteriums erfolgte konfirmatorisch. Sämtliche sekundären Zielkriterien wurden explorativ auf Gruppenunterschiede getestet.

Deskriptive Analyse

Quantitative Variablen wurden durch basisstatistische Kenngrößen wie Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum, Median und Maximum beschrieben. Für ordinal skalierte Daten und qualitative Variablen wurden absolute und relative Häufigkeitsverteilungen berechnet. Begleitmedikamente wurden nach dem ATC-System (deutsche Fassung, Version 2008) codiert und gemäß den interessierenden Codierungsebenen ausgewertet.

Begleiterkrankungen und unerwünschte Ereignisse wurden nach dem MedDRA®-System, deutsche Version 11.0, codiert und nach Hauptbegriff (Preferred Term) und Organsystem (System Organ Class) statistisch analysiert.

3.6.2. Fallzahlschätzung

Es wurde eine Fallzahlschätzung für die Überprüfung der statistischen Überlegenheit von Cholicitrat über Placebo durchgeführt. Die Ergebnisse bisheriger Studien lassen die Annahme zu, dass ohne Behandlung mit einer mittleren Dauer der Darmatonie von etwa 4 Tagen zu rechnen ist. Für die Standardabweichung ergibt sich ein Schätzwert von 1,5 Tagen. Legt man die Dauer von 4 Tagen als Annahme für die Placebo-Gruppe zugrunde und geht von einer erwarteten Verbesserung von 25% unter der Behandlung mit Cholicitrat aus (d.h. um eine mittlere Verkürzung um einen Tag), so ergibt sich bei Durchführung eines zweiseitigen Signifikanztests unter Anwendung des t-Test-Modells (mit $\alpha=0,05$, $\beta=0,10$ und $\Delta=1,0$) die Anzahl von 49 auswertbaren Patienten pro Gruppe.

Berücksichtigt man eine Drop-out-Rate nach Randomisierung von etwa 10 %, die Unsicherheiten bzgl. der statistischen Annahmen und die Verwendung eines nichtparametrischen Tests an Stelle des t-Tests, so sollten mindestens 60 Patienten pro Behandlungsgruppe eingeschlossen werden.

3.6.3. Ersetzung fehlender Werte

Das primäre Zielkriterium war definiert als die Dauer vom Ende der Operation bis zum Eintreten der ersten Defäkation. Patienten, bei denen aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs nicht bestimmbar war, ob vor Ablauf der maximal 132 Stunden Studiendauer Defäkation eingetreten

war, wurden als „Therapieversager“ betrachtet. Bei „Therapieversagern“ wurde der fehlende Wert für die Dauer vom Ende der Operation bis zur Defäkation durch die maximal mögliche Dauer (180 h) ersetzt. Voraussetzung hierfür war jedoch, dass der Patient mindestens 5 Injektionen erhalten hat (siehe Definition des ITT-Kollektivs).

3.7. Änderungen in der Studiendurchführung

Im Verlauf der Studie wurden zwei Amendements formuliert. Folgende inhaltliche Änderungen wurden im Amendement Nr. 01 beschrieben: Zur Verbesserung der Patientenrekrutierung wurden die Einschlusskriterien zur Fast-Track Methode und thorakale Katheter Periduralanästhesie gestrichen. Zudem wurde beim Einschlusskriterium zur OP-Dauer die Obergrenze von 300 min fallen gelassen. Weiterhin wurde der im Einschlusskriterium 6 geforderte Karnofsky-Index post-OP $\geq 80\%$ auf $\geq 50\%$ reduziert, um eine Kongruenz zu der im Einschlusskriterium 5 geforderten ASA-Klasse < 4 herzustellen.

Amendement Nr. 02 war ebenfalls zur Beschleunigung der Patientenrekrutierung erforderlich und bezog sich im Wesentlichen auf das Einschlusskriterium Nr. 2: Zum einen wurde die Beschränkung auf laparotomische Eingriffe fallen gelassen und zusätzlich laparoskopische Eingriffe erlaubt. Zum anderen wurde auf die Einschränkung der linksseitigen Hemikolektomien verzichtet und alle Kolonresektionen eingeschlossen.

Die genannten Änderungen im Studienablauf wurden bei geeigneter Datenlage im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht.

4. Durchführung der Studie nach ethischen Prinzipien

Die Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum hat vor Studienbeginn die Unterlagen zur klinischen Prüfung mit der Studien-Nummer CC 0401 (Protokoll, Lebenslauf des Leiters der klinischen Prüfung, Patienteninformation und Einwilligungserklärung) unter ethischen, juristischen und medizinisch-wissenschaftlichen Gesichtspunkten geprüft und am 18.05.2005 erklärt, dass gegen die klinische Prüfung in der vorliegenden Form keine Bedenken bestehen.

Die klinische Prüfung wurde gemäß „Gute Klinische Praxis für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der „Europäischen Gemeinschaft“ in Verbindung mit der „International Conference on Harmonization“ (ICH GCP-Richtlinien) und den ethischen Prinzipien basierend auf der Deklaration von Helsinki (Version Somerset West, Südafrika, Oktober 1996) sowie den zum Zeitpunkt der Studie geltenden gesetzlichen Bestimmungen bezüglich der Anwendung neuer und zugelassener Arzneimittel am Patienten durchgeführt.

Schriftliche Einverständniserklärung

Vor der ersten Untersuchung im Rahmen der Studie wurde jeder Patient über Inhalt, Zielsetzung und die im Laufe der Studie durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich informiert. Jeder Patient erklärte sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und die Weitergabe der Studiendaten an lokale und nationale Behörden durch seine datierte Unterschrift.

5. Ergebnisse

5.1. Studienpatienten

Insgesamt wurden 122 Patienten randomisiert.

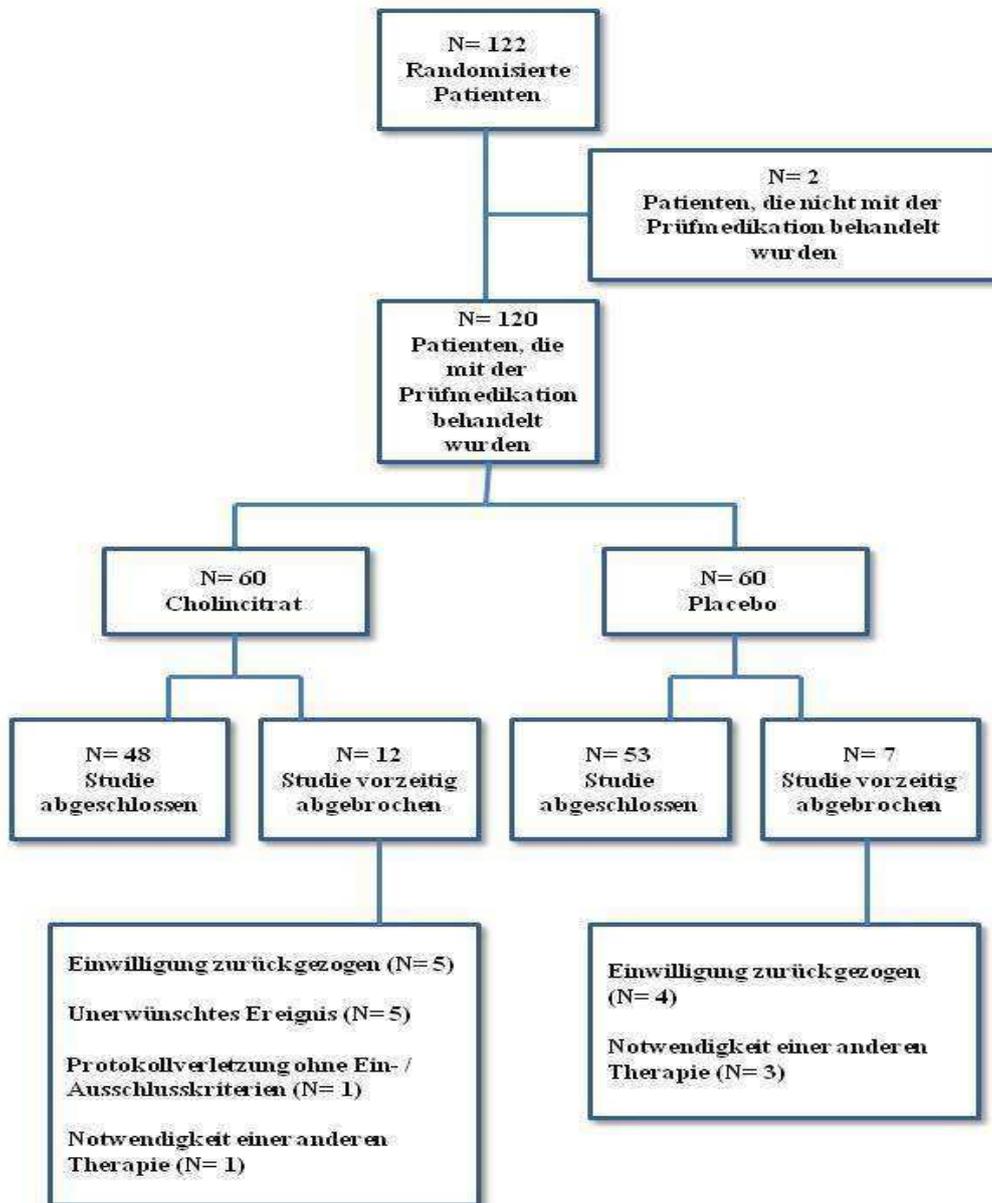
Von der statistischen Analyse wurden 2 Patienten ausgeschlossen, die nicht mit der Prüfmedikation behandelt wurden. Damit wurden 120 Patienten randomisiert, die mindestens 1-mal die Prüfmedikation erhielten. Sie wurden in 8 Prüfzentren behandelt.

Insgesamt brachen 19 der 120 mit der Prüfmedikation behandelten Patienten die Studie vorzeitig ab (Cholincitrat: 12 Patienten, Placebo: 7 Patienten).

Tab. 6: Verteilung der randomisierten Patienten auf die Behandlungsgruppen

	Cholincitrat	Placebo	Gesamt
Randomisiert	62	60	122
Ausschluss von der statistischen Analyse	2	0	2
Auswertbare Patientendokumentationen	60	60	120
Vorzeitiger Abbruch	12	7	19

Abb. 1: Patientenübersicht



5.2. Prüfplanverletzungen

Prüfplanverletzungen, die einen Einfluss auf das primäre Zielkriterium haben könnten, wurden wie folgt kategorisiert:

- Verletzung von Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Abweichungen vom Injektionsschema
- Auswertbarkeit des primären Zielkriteriums

Sämtliche Prüfplanverletzungen wurden im Rahmen eines Blind Review Meetings hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Studienergebnis bewertet. Demzufolge wurden folgende Patienten aus den jeweiligen Auswertungskollektiven ausgeschlossen.

5.3. Auswertungskollektive

Ausschluss aus dem Safety-Kollektiv

Insgesamt wurden 122 Patienten randomisiert.

Vom Safety-Kollektiv wurden alle Patienten ausgeschlossen, die nicht mit der Prüfmedikation behandelt wurden. Betroffen waren zwei Patienten in der Cholicitratgruppe.

Das Safety-Kollektiv umfasst damit 120 Patienten (Cholicitrat: 60 Patienten, Placebo: 60 Patienten).

Ausschluss aus dem ITT-Kollektiv

Aus dem ITT-Kollektiv wurden sämtliche Patienten des Safety-Kollektivs ausgeschlossen, für die die Dauer bis zum Eintreten der ersten Defäkation nicht bestimmt wurde und die zugleich weniger als 5 Injektionen erhielten. Insgesamt wurden 13 Patienten des Safety-Kollektivs vom ITT-Kollektiv ausgeschlossen (Cholicitrat: 10 Patienten, Placebo: 3 Patienten). Es umfasst damit 107 Patienten (Cholicitrat: 50 Patienten, Placebo: 57 Patienten).

Ausschluss aus dem PP-Kollektiv

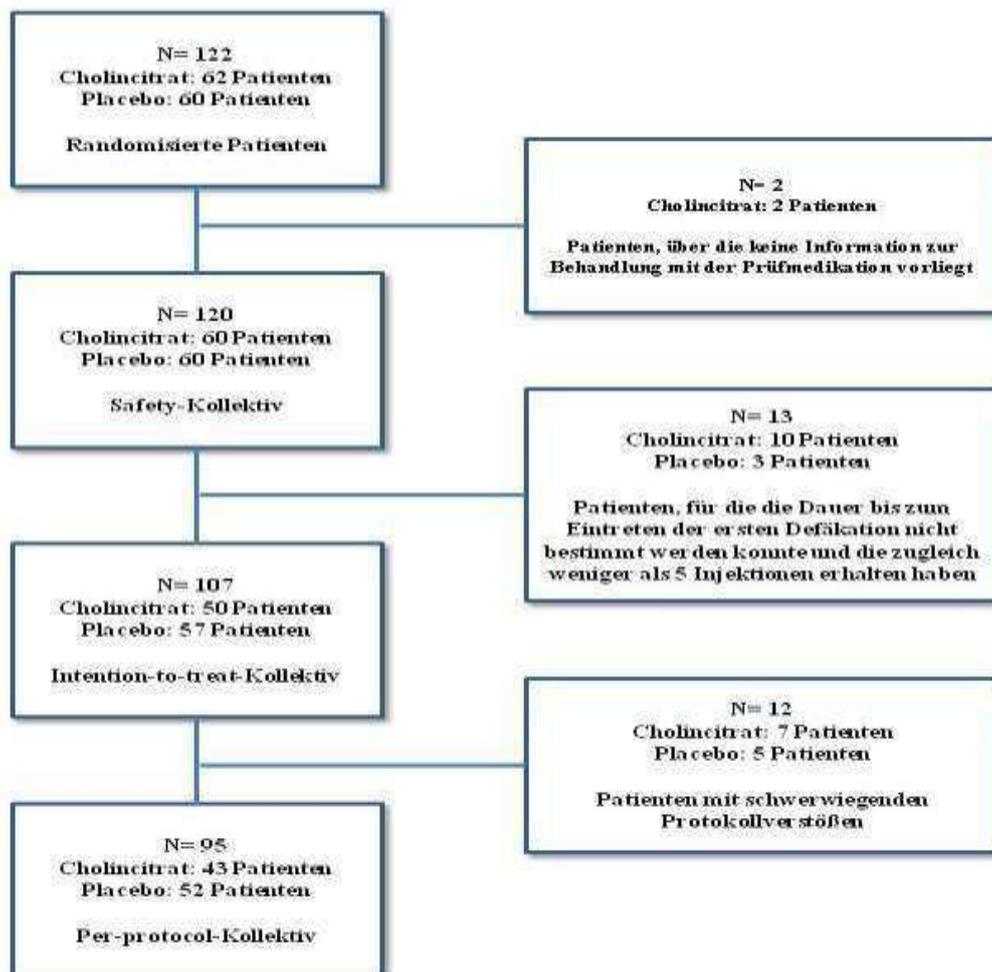
Aus dem PP-Kollektiv wurden sämtliche Patienten des ITT-Kollektivs ausgeschlossen, für die schwerwiegende Abweichungen vom Prüfplan festgestellt wurden. Bei einem Patienten (Placebo) lag eine Verletzung des Einschlusskriteriums Nr. 4 vor, bei 2 Patienten (beide Cholicitrat) die Verletzung des Einschlusskriteriums Nr. 3. Bei 7 Patienten (Cholicitrat: 3, Placebo: 4) traf das Ausschlusskriterium Nr. 6 zu. Bei 2 Patienten (beide Cholicitrat) wurde das Prüfpräparat nicht verabreicht. Insgesamt wurden 12 Patienten des ITT-Kollektivs aus dem PP-Kollektiv ausgeschlossen (Cholicitrat: 7 Patienten, Placebo: 5 Patienten). Es umfasst damit 95 Patienten (Cholicitrat: 43 Patienten, Placebo: 52 Patienten).

Die Anzahl auswertbarer Patientendokumentationen für die einzelnen Auswertungskollektive zeigt folgende Tabelle.

Tab. 7: Verteilung der Patienten auf die Auswertungskollektive

Auswertungskollektiv	Cholincitrat	Placebo	Gesamt
Safety	60	60	120
ITT	50	57	107
PP	43	52	95

Abb. 2: Darstellung der Auswertungskollektive



5.4. Wirksamkeitsanalyse

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten auf die Auswertungskollektive für die Wirksamkeitsanalyse.

Tab. 8: Auswertungskollektive für die Wirksamkeitsanalyse

Kollektiv	Cholincitrat	Placebo	Gesamt
ITT	50	57	107
PP	43	52	95

Die statistische Analyse der demografischen Daten und anderer Daten bei Patientenaufnahme basiert auf dem ITT-Kollektiv (N = 107, Cholincitrat: 50 Patienten, Placebo: 57 Patienten).

5.4.1. Demographische Daten

Patientendaten

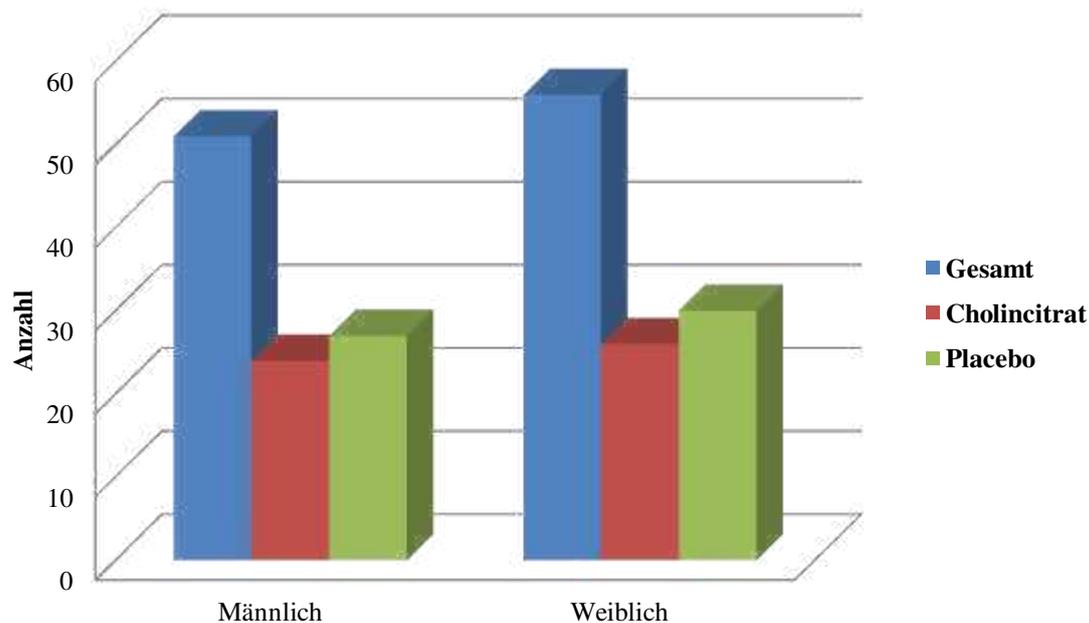
Es wurden etwa gleich viele Frauen wie Männer (Frauen: 52,3 %) in die Studie eingeschlossen. Die Patienten waren zwischen 31 und 85 Jahre alt. Das mittlere Patientenalter betrug 64,5 Jahre. Das mittlere Körpergewicht und die mittlere Körpergröße betragen 77,9 kg bzw. 169,5 cm. Der mittlere Body Mass Index (BMI) lag bei 27,1 kg/m². Bei 61,7 % der Patienten war der BMI-Wert über der oberen Grenze des Normbereichs. Die ethnische Zugehörigkeit war bei allen Patienten kaukasisch.

Alle demografischen Daten waren etwa gleich über die Behandlungsgruppen verteilt.

Tab. 9: Demographische Daten (MW ± SD) – ITT-Kollektiv

Parameter	Cholincitrat (N=50)	Placebo (N=57)	Gesamt (N=107)
Alter (Jahre)	63,8 ± 12,1	65,2 ± 11,7	64,5 ± 11,8
Körpergewicht	77,3 ± 16,3	78,5 ± 16,3	77,9 ± 16,2
Körpergröße	168,6 ± 9,5	170,2 ± 9,4	169,5 ± 9,4
Body Mass Index (kg/m ²)	27,1 ± 5,1	27,1 ± 5,1	27,1 ± 5,1

Abb. 3: Geschlechtsverteilung



Allgemeine Risikofaktoren

18 Patienten waren aktuelle Raucher (16,8 %), 58 hatten nie geraucht (54,2 %) und 31 Patienten waren ehemalige Raucher (29 %, im Durchschnitt seit 16,8 Jahren). Von den 18 aktuellen Rauchern rauchten 3 Patienten täglich mehr als 20 Zigaretten. 15,9 % der Patienten konsumierten häufig Alkohol.

Die Risikofaktoren waren im Wesentlichen gleich über die Behandlungsgruppen verteilt. Lediglich der Anteil der ehemaligen Raucher war in der Placebogruppe etwas höher als in der Cholicitratgruppe (35,1 % vs. 22 %).

Anamnestische Daten

Die häufigsten OP-Indikationen gemäß MedDRA®-Hauptbegriff waren Kolonkarzinom (43 % der Patienten) und Divertikulitis (22,4 %). Am häufigsten wurden bei den Patienten eine Hemikolektomie (40,2 %) sowie eine Sigmaresektion (38,3 %) durchgeführt. Eine kombinierte Sigma- und Rektumresektion erfolgte bei 11,2 % und nur eine alleinige Rektumresektion bei 3,7 % der Patienten. Andere Arten der Operationen wurden bei 6,5 % der Patienten durchgeführt. Die meisten Patienten (76,6 %) erhielten eine laparotomische Operation, wohingegen bei 23,4 % der Patienten die Operation laparoskopisch erfolgte.

Präoperative Medikation wurde am Abend vor der OP an 44,9 % der Patienten ausgegeben, am Tag der OP an 98,1 % der Patienten. Die Patienten erhielten gemäß ATC-Code Ebene 2 (Abend-

und Tagesmedikation zusammengefasst) größtenteils Psycholeptika (N05: 92,5 %), Anästhetika (N01: 73,8 %), Muskelrelaxanzien (M03: 69,2 %) und Analgetika (N02: 45,8 %). Alle anderen Medikamente wurden bei nur 6,5 % der Patienten oder seltener gegeben.

Die Dauer der OP betrug durchschnittlich 168,5 min (SD: 65,3 min). Die kürzeste OP dauerte 45 min, die längste 393 min.

Am Tag vor der OP erhielten 83,2 % der Patienten eine orale (durchschnittlich 2,1 Liter) und 7,5 % eine parenterale Flüssigkeitssubstitution. Am Tag der OP lag der Anteil für eine orale Flüssigkeitssubstitution bei 6,5 % und für eine parenterale Substitution bei 97,2 % (durchschnittlich 4,1 Liter).

Bis auf 3 Patienten (2,8 %) erhielten alle Patienten (97,2 %) eine intra- und postoperative Analgesie und 47,7 % der Patienten einen thorakalen Katheter (PDK). Die am häufigsten verwendeten Präparate (intra- und postoperative Analgesie sowie thorakale Katheter PDK zusammengefasst) gemäß ATC-Code Ebene 3 waren folgende: Andere Analgetika und Antipyretika (N02B:81,3 %), Opioide (N02A: 71 %), Lokalanästhetika (N01B: 57,9 %) und Allgemeinanästhetika (N01A: 40,2 %). Alle anderen Medikamente wurden bei 0,9 % der Patienten eingesetzt.

Abb. 4: Operationsverfahren

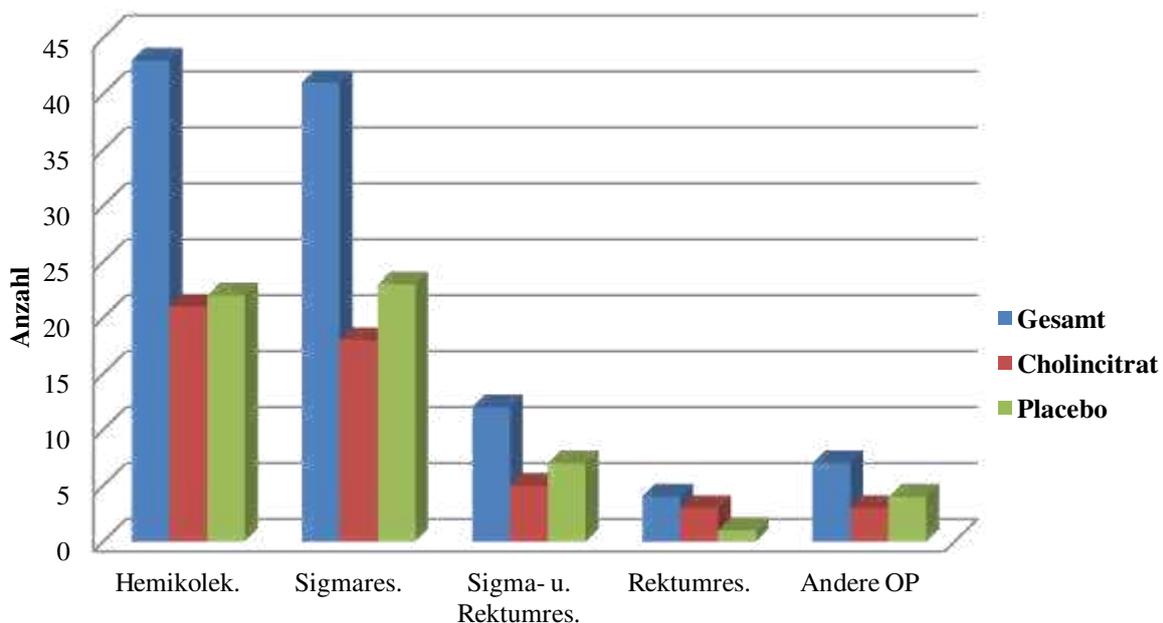


Abb. 5: Operationsmethode

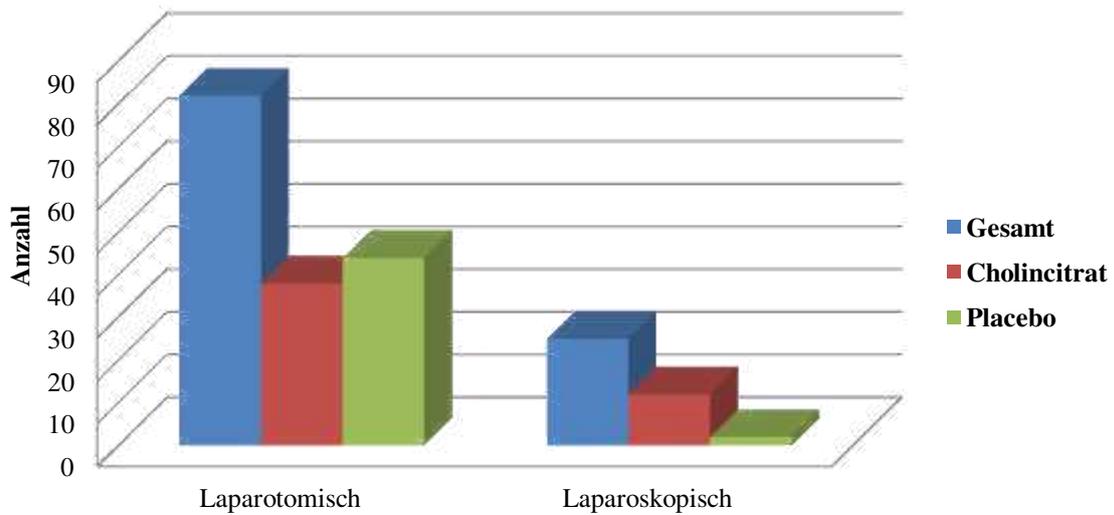
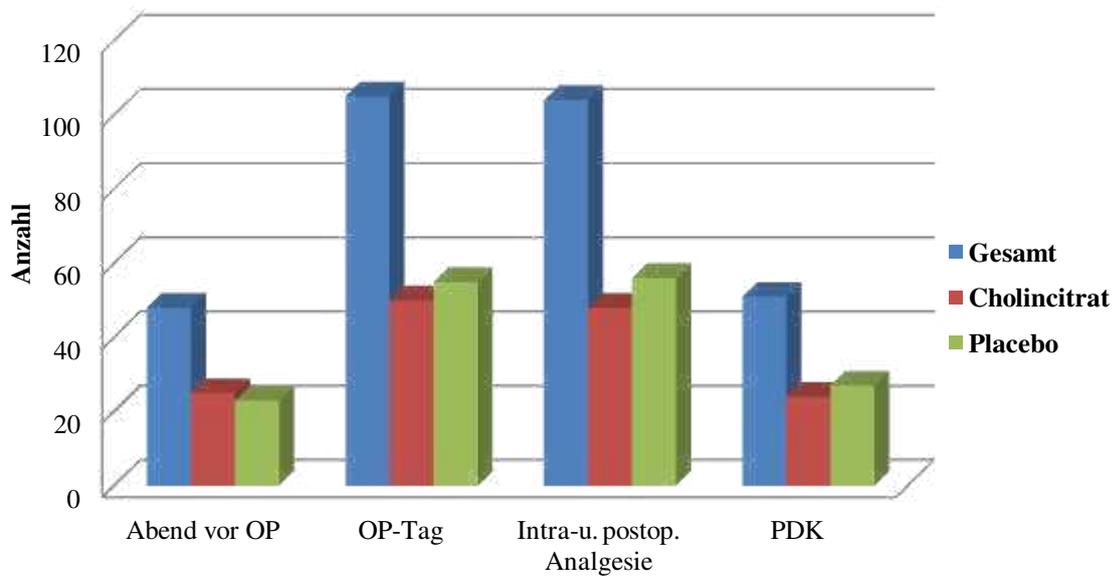
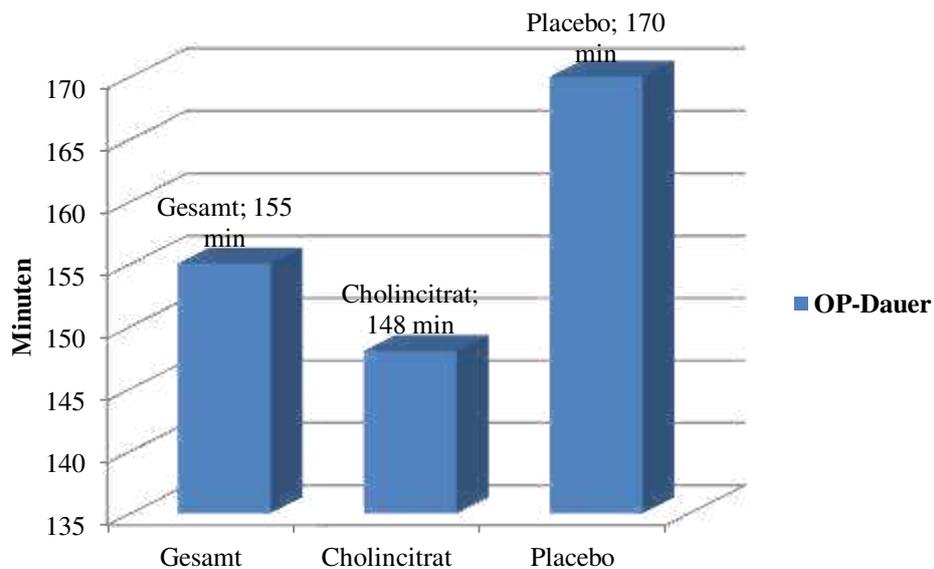


Abb. 6: Perioperative Medikation



Es traten keine wesentlichen Unterschiede in den anamnestischen Parametern zwischen den Behandlungsgruppen auf. Lediglich die mediane Dauer der OP war in der Placebogruppe etwas länger als in der Cholicitratgruppe (170 min vs. 148 min). Der Einfluss der OP-Dauer auf das primäre Zielkriterium wurde im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht (siehe Abschnitt 5.4.2).

Abb. 7: OP-Dauer in min (Median-Wert)



Vor- und Begleiterkrankungen

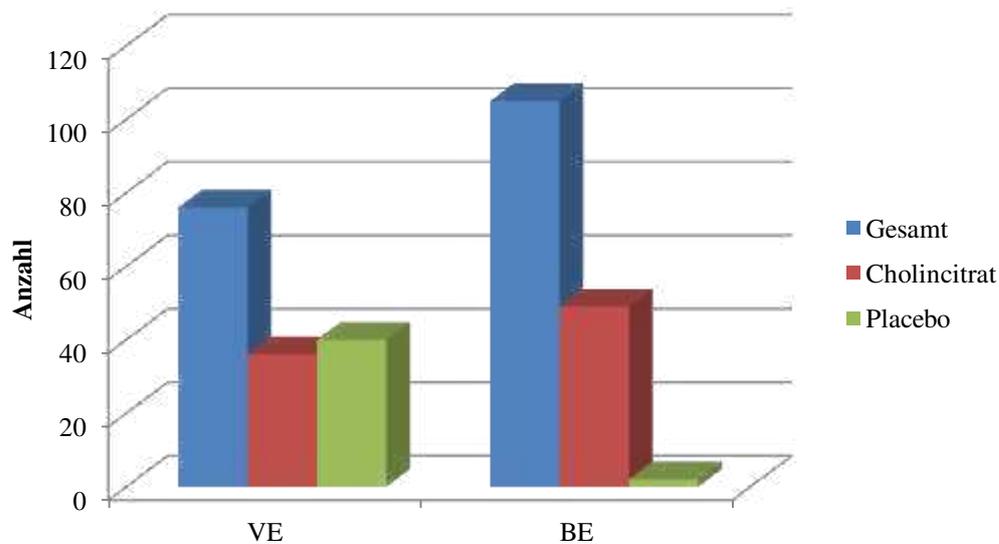
Es wurden alle relevanten Vorerkrankungen und alle aktuell bestehenden Erkrankungen (außer der OP-Indikation) dokumentiert. Sämtliche Erkrankungen wurden mit Hilfe des MedDRA®-Systems nach Organsystem und Hauptbegriff codiert.

Bei 71 % bzw. 98,1 % der Patienten lagen Vor- bzw. Begleiterkrankungen vor. Patienten aus beiden Behandlungsgruppen waren in etwa gleich häufig von den Erkrankungen betroffen.

Tab.10: Vor- und Begleiterkrankungen

Vor- und Begleiterkrankungen	Cholincitrat (N=50)		Placebo (N=57)		Gesamt (N=107)	
	n	%	n	%	n	%
Vorerkrankungen	36	72	40	70,2	76	71
Begleiterkrankungen	49	98	56	98,2	105	98,1

Abb. 8: Vor- und Begleiterkrankungen



Die häufigsten Vorerkrankungen waren folgende: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (31,8 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (29 %), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (23,4 %), chirurgische und medizinische Eingriffe (22,4 %). Alle anderen Organsystemcodes traten in 11,2 % der Fälle oder seltener auf.

Die häufigsten Begleiterkrankungen waren folgende: Gefäßerkrankungen (56,1 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (47,7 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (31,8 %). Die häufigsten Hauptbegriffcodes waren Hypertonie (52,3 %), Adipositas (14 %) und Diabetes mellitus Typ 2 (13,1 %). Alle anderen Hauptbegriffcodes traten in 9,3 % der Fälle oder seltener auf.

Abb. 9: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen nach Organsystem

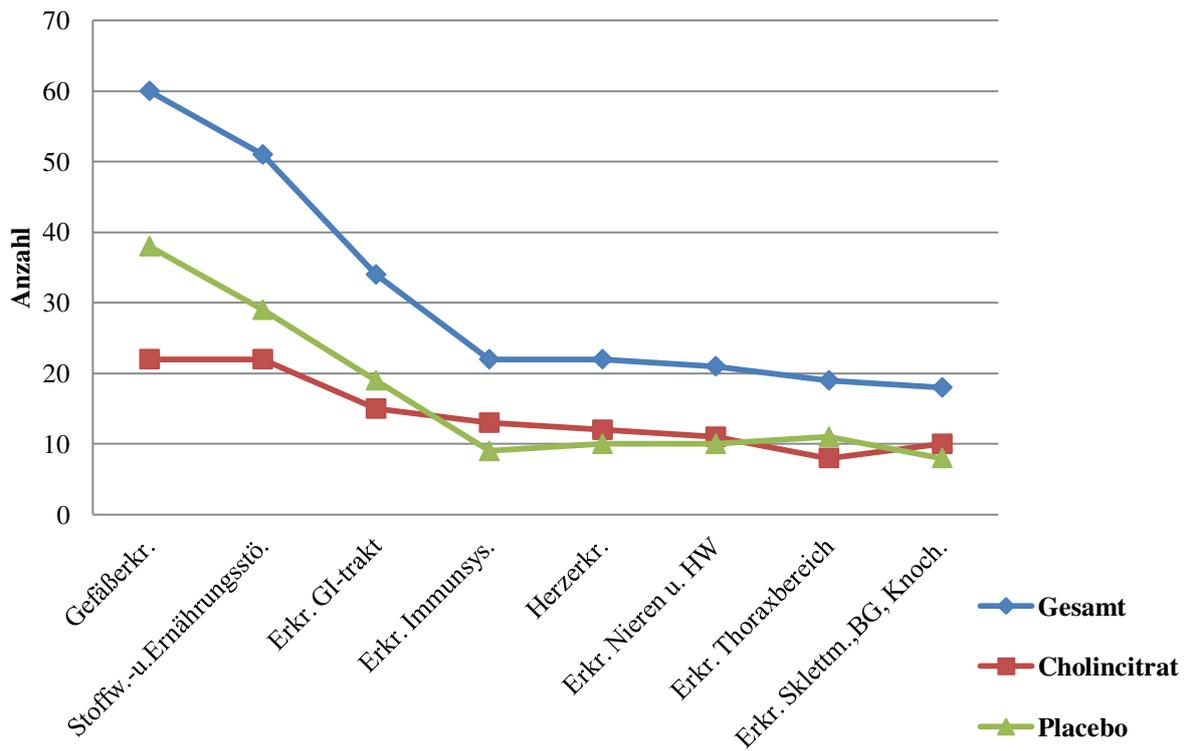
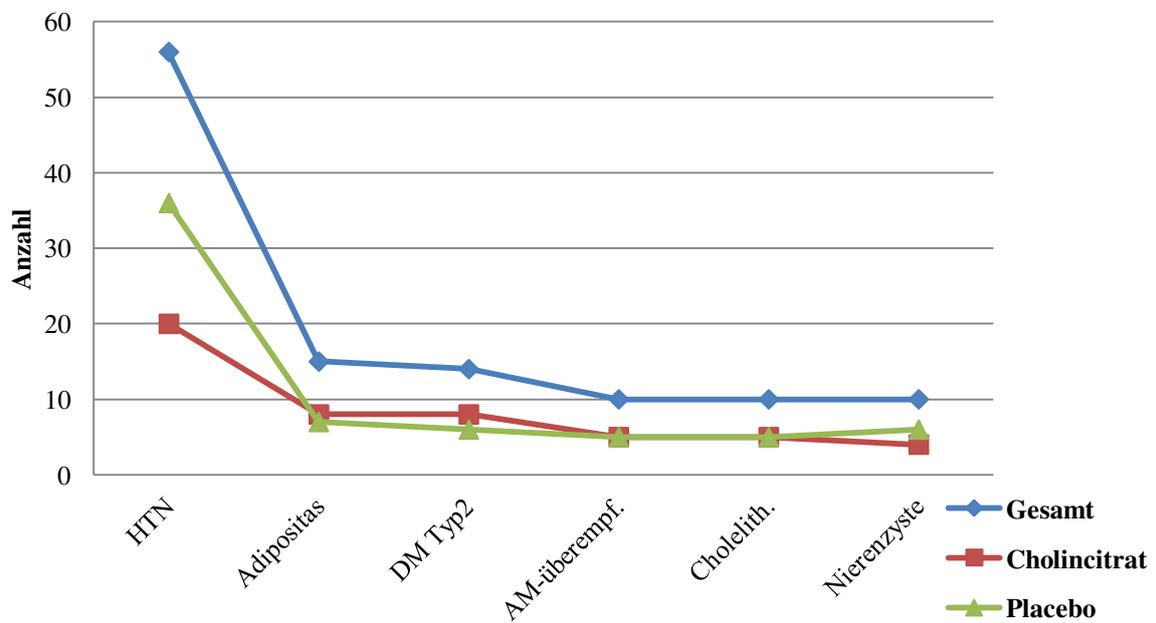


Abb.10: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen nach Hauptbegriff

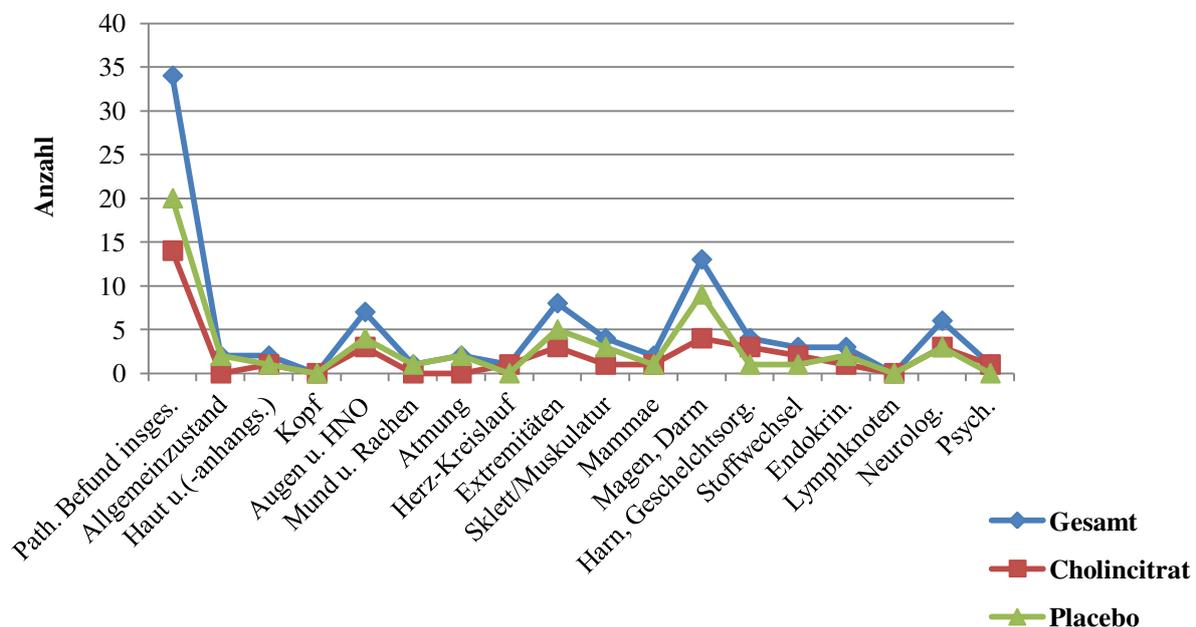


Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung erfolgte in Bezug auf 17 definierte und bei Bedarf auf weitere sonstige Körperbereiche. Pathologische Befunde wurden beschrieben.

Insgesamt wurden zu Beginn der Studie bei 31,8 % der Patienten pathologische Befunde festgestellt (Cholincitrat: 28 %, Placebo: 35,1 %). Am häufigsten zeigten sich insgesamt sowie in den beiden Behandlungsgruppen pathologische Befunde im Magen- und Darmbereich (12,1 % der Patienten).

Abb.11: Körperliche Untersuchung an h0 – Patienten mit pathologischem Befund bei den einzelnen Körperbereichen



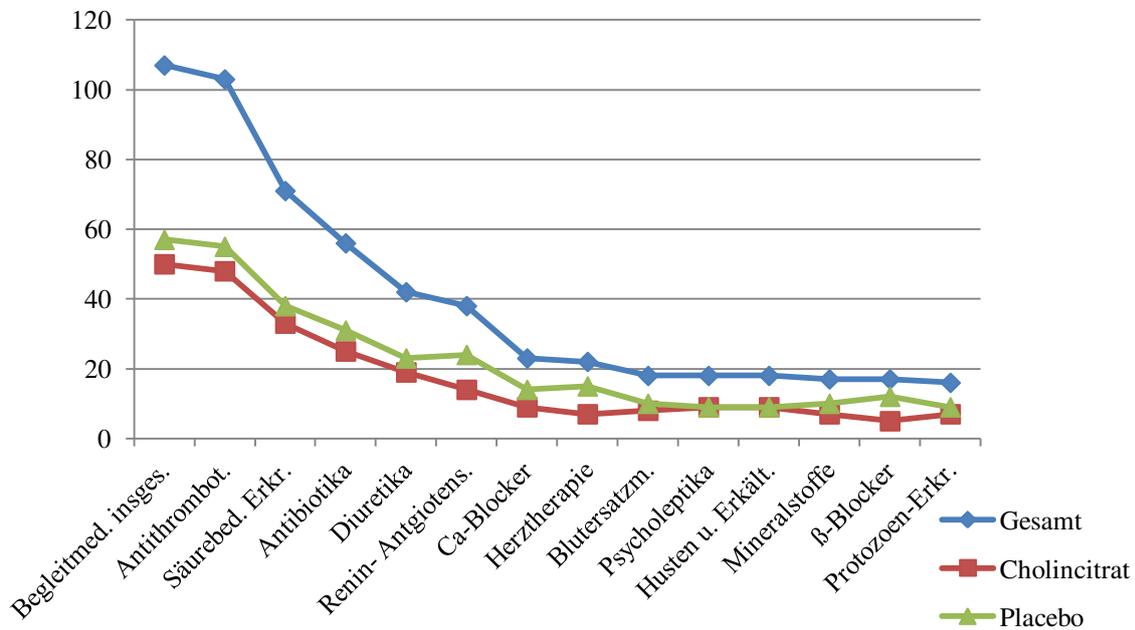
Die körperliche Untersuchung wurde außerdem zum Untersuchungszeitpunkt h132 durchgeführt. Sämtliche relevanten Veränderungen im Vergleich zu h0 wurden als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Die relevanten Befunde der körperliche Untersuchung zum Untersuchungszeitpunkt h132 sind somit in der Auswertung der unerwünschten Ereignisse enthalten.

Allgemeine Begleitmedikation

Bei allen Patienten wurden die ab h0 eingenommen Medikation sowie die Begleitmedikation dokumentiert. Am häufigsten wurden antithrombotische Mittel (96,3 % der Patienten, Cholincitrat: 96 %, Placebo: 96,5 %), Mittel bei säurebedingten Erkrankungen (66,4 % der

Patienten, Cholicitrat: 66 %, Placebo: 66,7 %) und Antibiotika (52,3 % der Patienten, Cholicitrat: 50 %, Placebo: 54,4 %) eingenommen.

Abb.12: Anzahl der Patienten mit Begleitmedikation



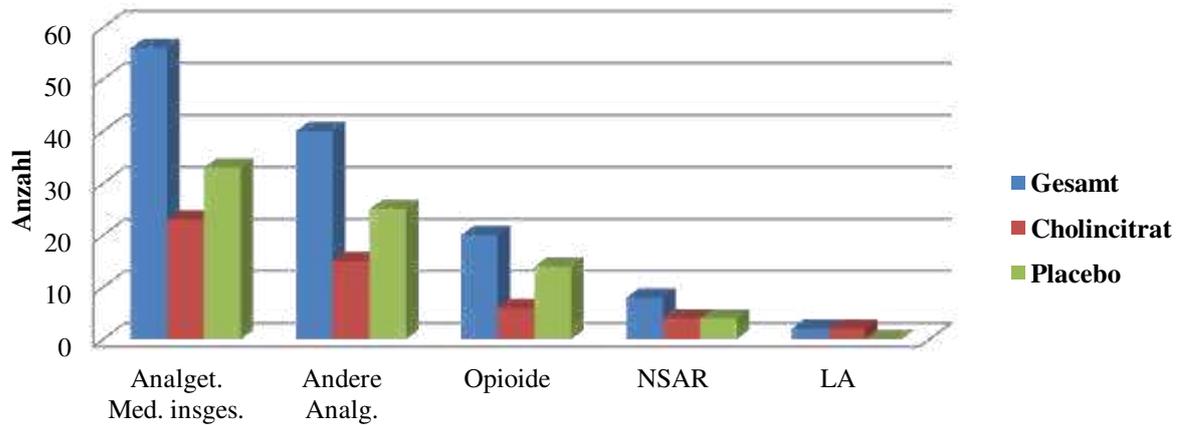
Postoperative Analgesie

Alle Analgetika und analgetischen Maßnahmen ab h0 wurden dokumentiert.

52,3 % der Patienten erhielten analgetische Medikamente. Der Anteil dieser Patienten war in der Cholicitratgruppe etwas geringer als in der Placebogruppe (Cholicitrat: 46 %, Placebo: 57,9 %).

Am häufigsten wurden andere Analgetika und Antipyretika (37,4 % der Patienten, Cholicitrat: 30 %, Placebo: 43,9 %) und Opioide (18,7 % der Patienten, Cholicitrat: 12 %, Placebo: 24,6 %) eingenommen.

Abb.13: Anzahl der Patienten mit postoperativen Analgetika



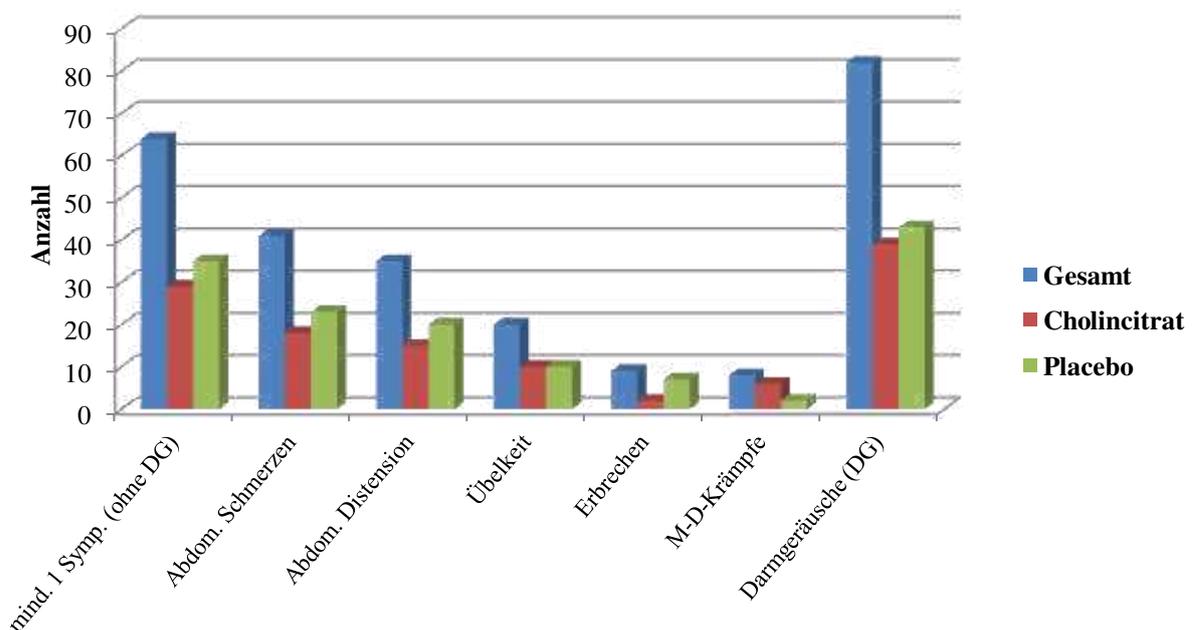
Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie

Die Ausprägung von abdominellen Schmerzen und Distension, Magen- Darm-Krämpfen, Übelkeit, Erbrechen sowie Darmgeräuschen wurde bestimmt.

Am häufigsten wurden zum Untersuchungszeitpunkt h0 Darmgeräusche (76,6 % der Patienten), abdominelle Schmerzen (38,3 %) und abdominelle Distension (32,7 %) festgestellt.

Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen waren in etwa gleich häufig von den Symptomen der postoperativen Darmatonie betroffen (≥ 1 Symptom (ohne Darmgeräusche): Cholincitrat: 58 %, Placebo: 61,4 %).

Abb.14: Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie bei h0



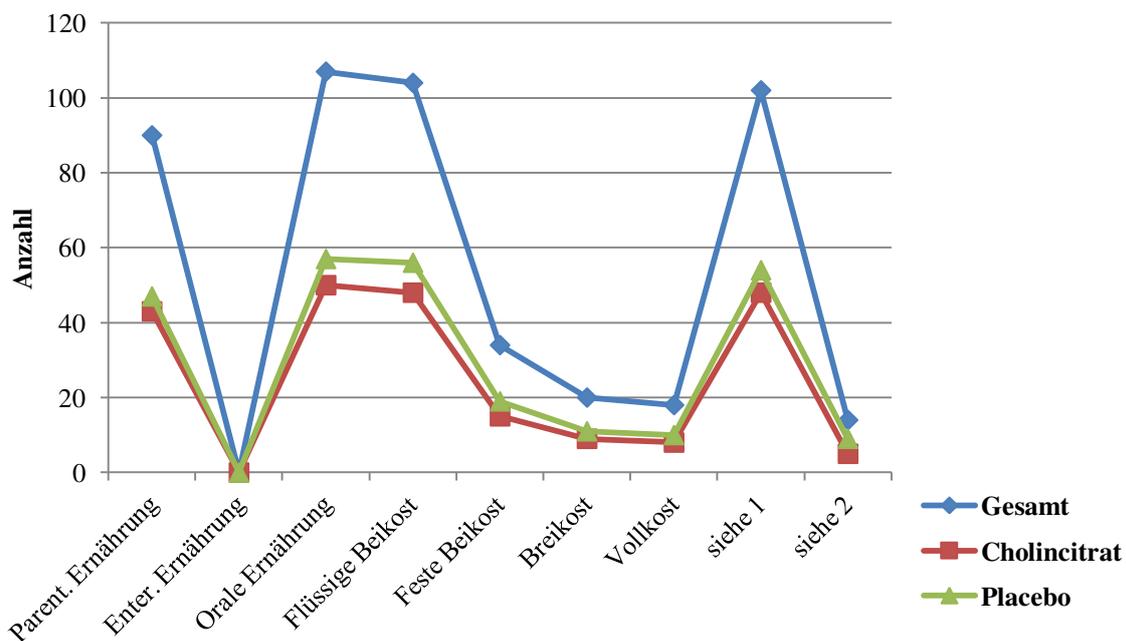
Kostaufbau

Der Kostaufbau wurde ab OP-Ende bis zum individuellen Studienende (parenterale, enterale und orale Ernährung) dokumentiert.

Alle Patienten begannen mit dem oralen Kostaufbau ab dem ersten postoperativen Tag. Bei >80 % der Patienten war der Kostaufbau innerhalb der ersten 6 postoperativen Tage abgeschlossen. Ab OP-Ende erhielten 84,1 % der Patienten zusätzlich eine parenterale Ernährung (Infusionstherapie), kein Patient wurde über eine Ernährungssonde oder PEG-Sonde enteral ernährt.

Die erste Aufnahme flüssiger/breiiger Kost erfolgte bei 95,3 % der Patienten bereits vor der ersten Injektion. Insgesamt 14 von 34 Patienten (13,1 % des Gesamtkollektivs), die im Laufe der Studie feste Kost zu sich nahmen, erhielten die Nahrung vor der Abschlussuntersuchung h132. Das durchschnittlich pro Tag aufgenommene Flüssigkeitsvolumen betrug 1,2 Liter. Zwischen den Behandlungsgruppen traten keine relevanten Unterschiede im Kostaufbau auf.

Abb.15: Kostaufbau



1: Erste Aufnahme flüssiger Beikost vor der ersten Injektion

2: Erste Aufnahme fester Beikost vor der Abschlussuntersuchung

5.4.2. Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse

Die statistische Analyse der Wirksamkeitskriterien basiert auf dem ITT-Kollektiv (N = 107, Cholicitrat: 50 Patienten, Placebo: 57 Patienten).

Primäres Zielkriterium war die Dauer vom Ende der Operation bis zum Auftreten der ersten Defäkation. Die Dauer von der ersten Injektion der Studienmedikation bis zum Auftreten der ersten Defäkation wurde als sekundäres Zielkriterium definiert.

Weitere sekundäre Zielkriterien waren die Dauer bis zum Auftreten des ersten Flatus (ab OP-Ende bzw. erster Injektion), der Anteil der Patienten mit Defäkation bzw. Flatus, die Veränderung der Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie sowie die Dauer vom OP-Ende bis zur Entlassung (für Patienten, die nicht länger als 14 Tage postoperativ stationär verblieben).

Primäres Zielkriterium

Die mittlere Dauer vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation betrug unter Cholincitrat 91,8 h (Median: 91,6 h) und in der Placebogruppe 96,7 h (Median: 90,4 h). Dieser Unterschied in der Zeit bis zur ersten Defäkation erwies sich nicht als statistisch signifikant ($p = 0,805$).

Tab.11: Dauer (h) vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation

	Cholincitrat	Placebo
N	50	57
Mittelwert	91,8	96,7
Standardabweichung	26,6	35,2
95 %-Konfidenzintervall	84,3 ; 99,4	87,3 ; 106,0
Quantile:		
Minimum	47,6	48,2
50 % (Median)	91,6	90,4
Maximum	180	180
Wilcoxon-Mann-Whitney- Test	Z-Wert: -0,25, p-Wert: 0,805	

Das primäre Zielkriterium wurde außerdem mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die mit dieser Methode geschätzte mediane Dauer der Zeit vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation betrug 91,6 h in der Cholincitratgruppe und 90,4 h in der Placebogruppe. Der Unterschied in der Zeit vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation war auch bei Anwendung dieser Auswertungsmethode nicht statistisch bedeutsam ($p = 0,6422$).

Tab.12: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer (h) vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation

	Cholincitrat	Placebo
N	50	57
Mittelwert	91	93,4
Standardfehler	3,5	4
Median	91,6	90,4
Log-Rank-Test	χ^2 -Wert: 0,216, p-Wert: 0,6422	

Sekundäres Zielkriterium

Die mittlere Dauer von der ersten Injektion bis zur ersten Defäkation betrug unter Cholincitrat 44 h (Median: 43,7 h) und in der Placebogruppe 48,8 h (Median: 42,5 h). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erwies sich nicht als statistisch signifikant (p = 0,876).

Im Durchschnitt betrug die Zeit ab OP-Ende bzw. der ersten Injektion bis zum Auftreten des ersten Flatus in der Cholincitratgruppe 71,5 h (Median: 69 h) bzw. 23,7 h (Median: 20,4 h) und in der Placebogruppe 74,4 h (Median: 67,4 h) bzw. 26,5 h (Median: 18,8 h). Für beide Zielparameter war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht bedeutsam (p-Wert: 0,561 bzw. 0,524).

Bei der Kaplan-Meier-Analyse ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Zeit von der ersten Injektion bis zur ersten Defäkation (p-Wert: 0,6795), vom OP-Ende bis zum Auftreten des ersten Flatus (p-Wert: 0,8857) sowie von der ersten Injektion bis zum Auftreten des ersten Flatus (p-Wert: 0,8644).

Tab.13: Dauer von der ersten Injektion bis zur ersten Defäkation, vom OP-Ende bis zum Auftreten des ersten Flatus sowie von der ersten Injektion bis zum Auftreten des ersten Flatus

	Zeit (h) von erster Injektion bis Defäkation		Zeit (h) vom OP-Ende bis Flatus		Zeit (h) von erster Injektion bis Flatus	
	Cholincitrat	Placebo	Cholincitrat	Placebo	Cholincitrat	Placebo
N	50	57	50	57	50	57
Mittelwert	44	48,8	71,5	74,4	23,7	26,5
SD	26,6	35,3	19,1	31,5	18,8	31,3
95%-KI	36,5 ; 51,6	39,5 ; 58,2	66,1 ; 76,9	66 ; 82,7	18,4 ; 29,1	18,2 ; 34,8
Median	43,7	42,5	69	67,4	20,4	18,8
WMW-Test (p-Wert)	0,876		0,561		0,524	

Der Anteil der Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie zur Defäkation kam bzw. Flatus auftrat, lag in der Cholincitratgruppe bei 98 % bzw. 100 % und in der Placebogruppe bei 93 % bzw. 94,7 %. Beide Behandlungsgruppen unterschieden sich in den zwei Anteilswerten statistisch nicht signifikant voneinander (p-Wert: 0,369 bzw. 0,246).

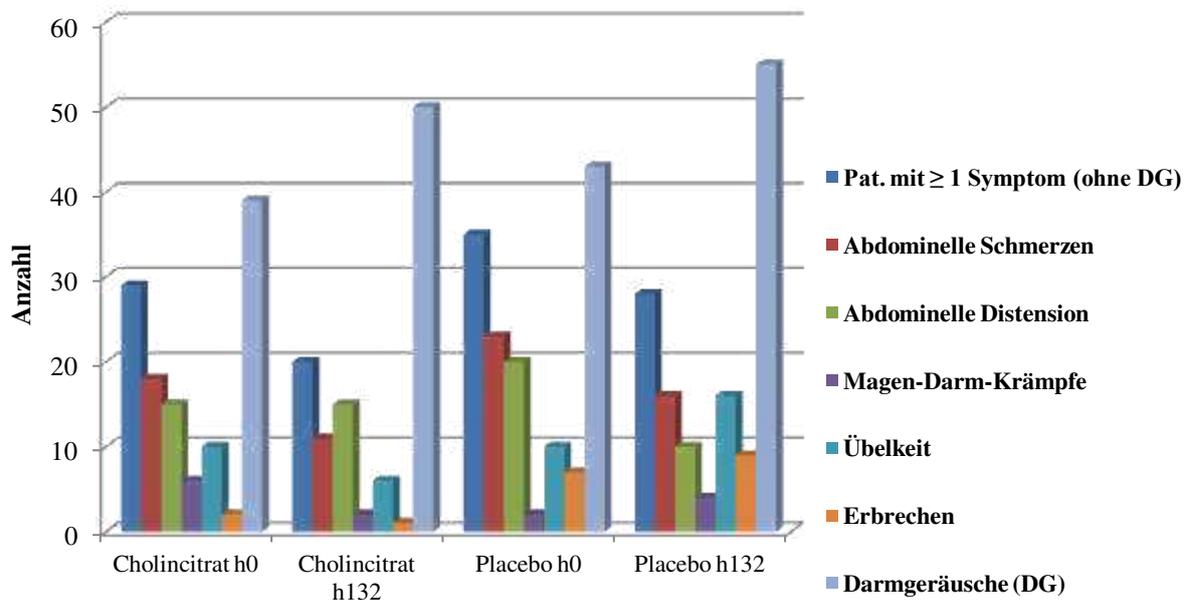
Tab.14: Anzahl (%) der Patienten mit Defäkation bzw. Flatus im Verlauf der Studie

Parameter	Cholincitrat (N=50)		Placebo (N=57)		Exakter Test nach Fisher p-Wert
	n	%	n	%	
Patienten mit Defäkation	49	98	53	93	0,369
Patienten mit Flatus	50	100	54	94,7	0,246

Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie

Der Anteil der Patienten mit Symptomen und Befunden der postoperativen Darmatonie (ohne Darmgeräusche) reduzierte sich in der Cholincitratgruppe von 58 % bei h0 auf 40 % bei h132. In der Placebogruppe ergab sich eine Verringerung der Anteilswerte von 61,4 % bei h0 auf 49,1 % bei h132. Der stärkste Rückgang zeigte sich in beiden Gruppen beim Symptom abdominelle Schmerzen (Cholincitrat: h0: 36 % vs. h132: 22 %, Placebo: h0: 40,4 % vs. h132: 28,1 %).

Abb.16: Anzahl der Patienten mit Symptomen der postoperativen Darmatonie bei h0 und h132



Aus den 5 Symptomen und Befunden der postoperativen Darmatonie (ohne Darmgeräusche) wurde gemäß der Bewertung des Schweregrads der einzelnen Symptome ein Summenscore gebildet. Der Wertebereich des Summenscores variiert zwischen 0 und 15 Punkten. Ein hoher (niedriger) Wert repräsentiert dabei eine starke (schwache) Ausprägung der postoperativen Darmatonie.

In der Cholincitratgruppe nahm der mittlere Summenscore ausgehend von 1,2 Punkten bei h0 ab auf 0,8 Punkte bei h132 (mittlere Veränderung: -0,5 Punkte). In der Placebogruppe blieb der mittlere Summenscore hingegen unverändert (h0 und h132: 1,3 Punkte). Der Unterschied in der Veränderung des Summenscores zwischen beiden Behandlungsgruppen erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p = 0,827$).

Tab.15: Summenscore für Symptome der postoperativen Darmatonie (ohne Darmgeräusche) im Verlauf

	Cholincitrat			Placebo		
	h0	h132	Diff ¹	h0	h132	Diff ¹
N	50	50	50	57	57	57
Mittelwert	1,2	0,8	-0,5	1,3	1,3	0
SD	1,4	1,2	1,4	1,3	1,8	2,4
95 %-KI	0,8 ; 1,6	0,4 ; 1,1	-0,9 ; 0	1 ; 1,6	0,8 ; 1,8	-0,7 ; 0,6
WMW-Test (p-Wert)	0,827					

¹ Wert bei h132 minus Wert bei h0

Dauer vom Ende der OP bis zur Entlassung

Für Patienten, die nicht länger als 14 Tage postoperativ stationär blieben, wurde die Dauer vom OP-Ende bis zur Entlassung berechnet. 14 Tage stationär oder kürzer verweilten 40 Patienten (80 %) in der Cholincitratgruppe und 45 Patienten (78,9 %) in der Placebogruppe. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug unter Cholincitrat 10,4 Tage und in der Placebogruppe 10,8 Tage. Beide Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant in der Verweildauer (p = 0,406).

Tab.16: Dauer vom Ende der OP bis zur Entlassung für Patienten, die nicht länger als 14 Tage stationär verblieben

	Cholincitrat	Placebo
N	40	45
Mittelwert	10,4	10,8
SD	2,1	2
95 %-Konfidenzintervall	9,8 ; 11,1	10,2 ; 11,4
WMW-Test (p-Wert)	0,406	

Statistische und analytische Fragestellungen

Jedem Patienten wurde ab h0 alle 12 Stunden bis h108 oder bis zum Auftreten der ersten Defäkation (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher eintrat) die Prüfmedikation injiziert. Damit erhielt ein Patient höchstens 10 Injektionen und wurde maximal 5 Tage behandelt. Patienten, bei denen bis einschließlich zur 10. Injektion keine Defäkation eingetreten war, folgte eine 24-stündige Nachbeobachtungsphase. Damit betrug die maximale Studiendauer pro Patient 6 Tage.

Patienten, die vor der 5. Injektion nicht in Folge der Defäkation, sondern aus einem anderen Grund die Studie abgebrochen haben, wurden gemäß der Definition des ITT-Kollektivs nicht für die Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt. In der Cholicitratgruppe wurden 10 Patienten und in der Placebogruppe 3 Patienten von der Wirksamkeitsauswertung ausgeschlossen.

Patienten, die mindestens 5 Injektionen erhielten und dennoch die Studie vorzeitig beendet haben, gingen als „Therapieversager“ in die Auswertung ein. Bei „Therapieversagern“ wurde der fehlende Wert für die Dauer vom Ende der Operation bis zur ersten Defäkation ersetzt durch die maximal mögliche Dauer (180 h). 4 Patienten aus der Placebogruppe wurden aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs nach der 5. Injektion für die statistische Auswertung als „Therapieversager“ berücksichtigt. Der Abbruchgrund war in jeweils 2 Fällen Notwendigkeit einer anderen Therapie und Einwilligung zurückgezogen. Diese Art der Ersetzung fehlender Werte führte dazu, dass der Mittelwert in der Placebogruppe gegenüber dem Median etwas erhöht ist und deskriptiv so eine Überlegenheit von Cholicitrat gegenüber Placebo nahegelegt wird. Ein Vergleich der Dauer von OP-Ende bis zur ersten Defäkation anhand des Medians, der weniger stark von Extremwerten beeinflusst ist als der Mittelwert, deutet hingegen darauf hin, dass kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht.

Bei einem weiteren Patienten aus der Cholicitratgruppe trat innerhalb der ersten 180 h nach Ende der Operation keine Defäkation auf. Dieser Patient ging als „Therapieversager“ mit einem Wert von 180 h in die statistische Auswertung ein.

Multizentrische Studien

74 von 107 Patienten (69,2 %) wurden in zwei der 8 Prüfzentren behandelt (Zentrum Nr. 01 und 10). Im Rahmen einer Zentrumsanalyse wurden die restlichen 6 Prüfzentren zu einem Phantomzentrum (Nr. 99) zusammengefasst (Zentren Nr. 02, 03, 04, 11,12, 13).

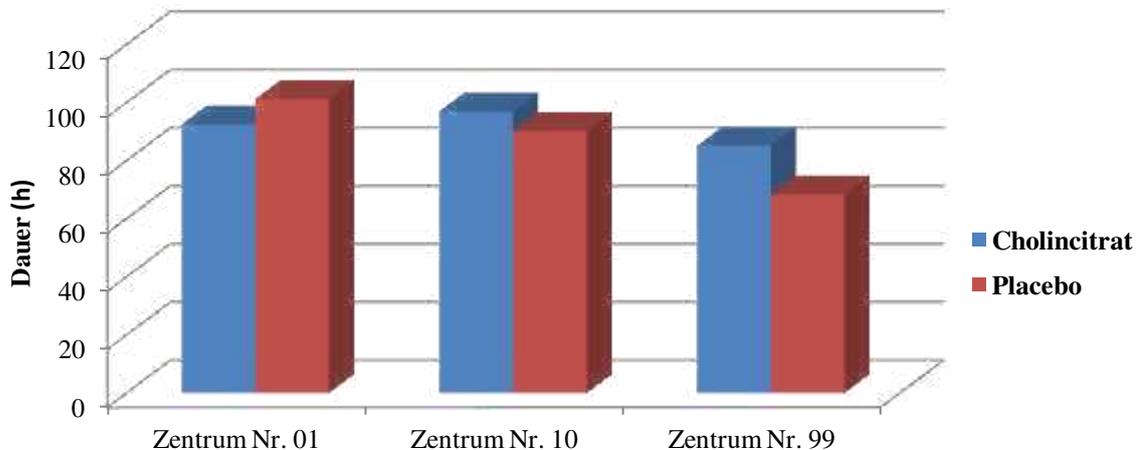
Für die Zentren Nr. 01 (N = 45) und Nr. 10 (N = 29) sowie das Phantomzentrum (N = 33) wurde das primäre Zielkriterium berechnet. Im Zentrum Nr. 01 ergab sich für die mittlere Dauer von OP-Ende bis zur ersten Defäkation ein leichter Vorteil für Cholicitrat gegenüber Placebo (Cholicitrat: 96,4 h, Placebo: 103,6 h). In Zentrum Nr. 10 war die Dauer bis zur ersten Defäkation in der Placebogruppe im Schnitt kürzer als unter Cholicitrat (Cholicitrat: 94,2 h, Placebo: 90,2 h). Im Phantomzentrum (Zentrum Nr. 99) deutete zwar der Vergleich der Mittelwerte auf eine Überlegenheit von Cholicitrat gegenüber Placebo hin (Cholicitrat: 83,2 h, Placebo: 92,8 h), ein Vergleich der Mediane lässt hingegen auf eine Überlegenheit von Placebo gegenüber Cholicitrat schließen (Cholicitrat: 85,2 h, Placebo: 68,4 h).

45 Patienten (42,1 %) wurden in einem einzigen Studienzentrum (Nr. 01) behandelt. In diesem Zentrum war die mittlere Dauer vom OP-Ende bis zur Defäkation unter Cholincitrat kürzer als in der Placebogruppe. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie die Wirksamkeit von Cholincitrat nicht nachgewiesen werden konnte, beruht somit nicht auf dem negativen Effekt eines einzelnen Prüfzentrums, in dem der Großteil der Patienten behandelt wurde.

Tab.17: Zentrumsanalyse: Dauer (h) vom Ende der OP bis zur ersten Defäkation

	Zentrum Nr. 01		Zentrum Nr. 10		Zentrum Nr. 99	
	Cholincitrat	Placebo	Cholincitrat	Placebo	Cholincitrat	Placebo
N	21	24	14	15	15	18
Mittelwert	96,4	103,6	94,2	90,2	83,2	92,8
SD	30,7	30,8	24,1	27,1	21,6	45,5
95%-KI	82,4 ; 110,4	90,6 ; 116,6	80,3 ; 108,1	75,2 ; 105,2	71,3 ; 95,2	70,2 ; 115,4
Median	92,5	101,3	97,0	90,3	85,2	68,4

Abb.17: Zentrumsanalyse: Dauer (h) vom Ende der OP bis zur ersten Defäkation (Median-Wert)



Wirksamkeitsanalyse für ein Teilkollektiv von Patienten

Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf dem ITT-Kollektiv, das aus 107 Patienten besteht. Bei 12 Patienten des ITT-Kollektives (Cholincitrat: 7 Patienten, Placebo: 5 Patienten) wurden schwerwiegende Prüfplanverletzungen festgestellt. Diese Patienten wurden vom PP-Kollektiv ausgeschlossen.

Eine zusätzliche statistische Analyse der Wirksamkeitsparameter wurde durchgeführt, um die Stabilität der Wirksamkeitsergebnisse, die sich im ITT-Kollektiv ergaben, zu prüfen. Das PP-

Kollektiv umfasste insgesamt 95 Patienten (Cholincitrat: 43 Patienten, Placebo: 52 Patienten). Die mittlere Dauer vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation betrug unter Cholincitrat 92,7 h (Median: 89,6 h) und in der Placebogruppe 96,1 h (Median: 88,8 h). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in der Zeit bis zur Defäkation erwies sich damit auch im PP-Kollektiv nicht als statistisch signifikant ($p = 0,884$).

Tab.18: Dauer (h) vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation – PP-Kollektiv

	Cholincitrat	Placebo
N	43	52
Mittelwert	92,7	96,1
Standardabweichung	26,6	36,6
95 %-Konfidenzintervall	84,5 ; 100,9	85,9 ; 106,3
Quantile:		
Minimum	52,2	48,2
50 % (Median)	89,6	88,8
Maximum	180	180
Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	Z-Wert: 0,15; p-Wert: 0,884	

Die Ergebnisse der PP-Analyse zu den sekundären Zielkriterien gleichen den Ergebnissen der ITT-Analyse: In keiner der durchgeführten Analysen zeigte sich die Überlegenheit von Cholincitrat gegenüber Placebo.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurde der Einfluss von folgenden Faktoren auf die Wirksamkeit von Cholincitrat bei postoperativer Darmatonie untersucht:

- Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Art der Operation (Hemikolektomie, Sigmaresektion, Rektumresektion, Sigma- und Rektumresektion)
- Methode der Operation (Laparotomie, Laparoskopie)
- Art der Anästhesie (PDA, keine PDA)
- Dauer der OP (≤ 155 min, > 155 min)

Die Methode der Operation (Laparotomie, Laparoskopie) sowie die Art der Anästhesie (PDA, keine PDA) zeigten einen Einfluss auf die Dauer vom Ende der OP bis zur ersten Defäkation.

Laparoskopisch operierte Patienten hatten im Schnitt früher die erste Defäkation als laparotomisch operierte Patienten. Patienten, die eine PDA erhielten, defäkierten im Durchschnitt später als Patienten, denen eine andere Form der Anästhesie verabreicht wurde. In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

5.5. Sicherheitsanalyse

Das Kollektiv für die Sicherheitsanalyse (Safety-Kollektiv) besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1-mal mit der Prüfmedikation behandelt wurden (Gesamt: 120 Patienten, Cholincitrat: 60 Patienten, Placebo: 60 Patienten).

Ausmaß der Exposition

Das Ausmaß der Exposition wurde über die Anzahl der Injektionen erfasst. Jedem Patienten wurde ab h0 alle 12 Stunden bis h108 oder bis zum Eintreten der ersten Defäkation (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher eintrat) die Prüfmedikation injiziert. Damit erhielt ein Patient maximal 10 Injektionen. Da die Behandlung mit der Prüfmedikation unmittelbar nach der ersten Defäkation beendet wurde, variierte die Anzahl der Injektionen stark zwischen den Patienten und korrelierte mit der Zeit bis zur ersten Defäkation. In der Cholincitratgruppe erhielten die Patienten im Durchschnitt 3,6 Injektionen und in der Placebogruppe 4,1 Injektionen.

Tab.19: Anzahl der Injektionen – Safety-Kollektiv

	Cholincitrat	Placebo
N	60	60
Mittelwert	3,6	4,1
SD	2,2	2,3

5.5.1. Unerwünschte Ereignisse

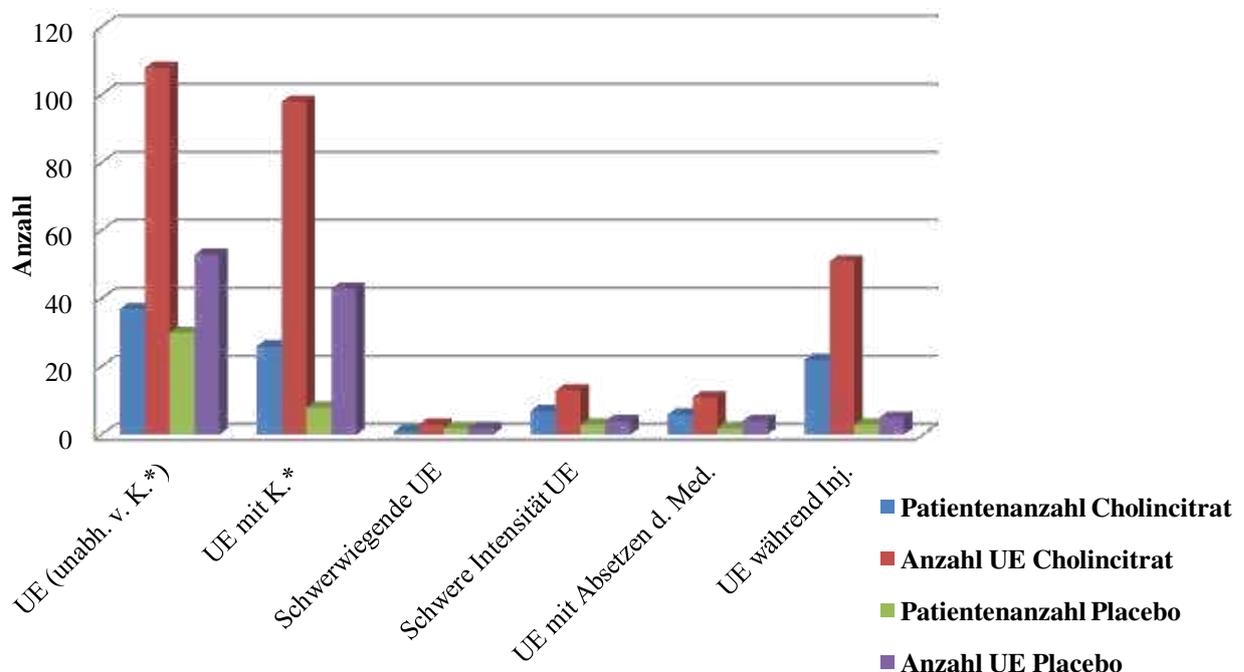
Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse wurden sämtliche Ereignisse berücksichtigt, die zwischen h0 und der Dokumentation der Abschlussuntersuchung h132 festgehalten wurden.

In der Cholincitratgruppe traten bei 61,7 % der Patienten 108 unerwünschte Ereignisse und in der Placebogruppe bei 50 % der Patienten 53 unerwünschte Ereignisse auf. Unerwünschte Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfmedikation nicht

ausgeschlossen werden konnte (Urteile: gesichert, wahrscheinlich, möglich, un beurteilt / nicht klassifiziert, nicht beurteilbar / nicht klassifiziert) traten unter Cholincitrat häufiger auf als in der Placebogruppe (Cholincitrat: 98 Ereignisse, 43,3 % der Patienten, Placebo: 43 Ereignisse, 13,3 % der Patienten). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Cholincitratgruppe bei einem Patienten (3 Ereignisse) und in der Placebogruppe bei 2 Patienten (jeweils 1 Ereignis) auf. Bei allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde der Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation als unwahrscheinlich beurteilt.

In ihrer Intensität „schwere unerwünschte“ Ereignisse traten bei 11,7 % der Patienten der Cholincitratgruppe (13 Ereignisse) und bei 5 % der Patienten der Placebogruppe (4 Ereignisse) auf. Bei 36,7 % der Patienten (51 Ereignisse) bzw. 5 % der Patienten (5 Ereignisse) der Cholincitrat- bzw. Placebogruppe traten unerwünschte Ereignisse während der Injektion auf. Bei 6 Patienten der Cholincitratgruppe und 2 Patienten der Placebogruppe führte das unerwünschte Ereignis zum Absetzen der Medikation. Bei 3 dieser 8 Patienten (Cholincitrat 1 Patient; Placebo 2 Patienten) wurde als Abbruchgrund nicht unerwünschtes Ereignis dokumentiert, sondern Notwendigkeit einer anderen Therapie.

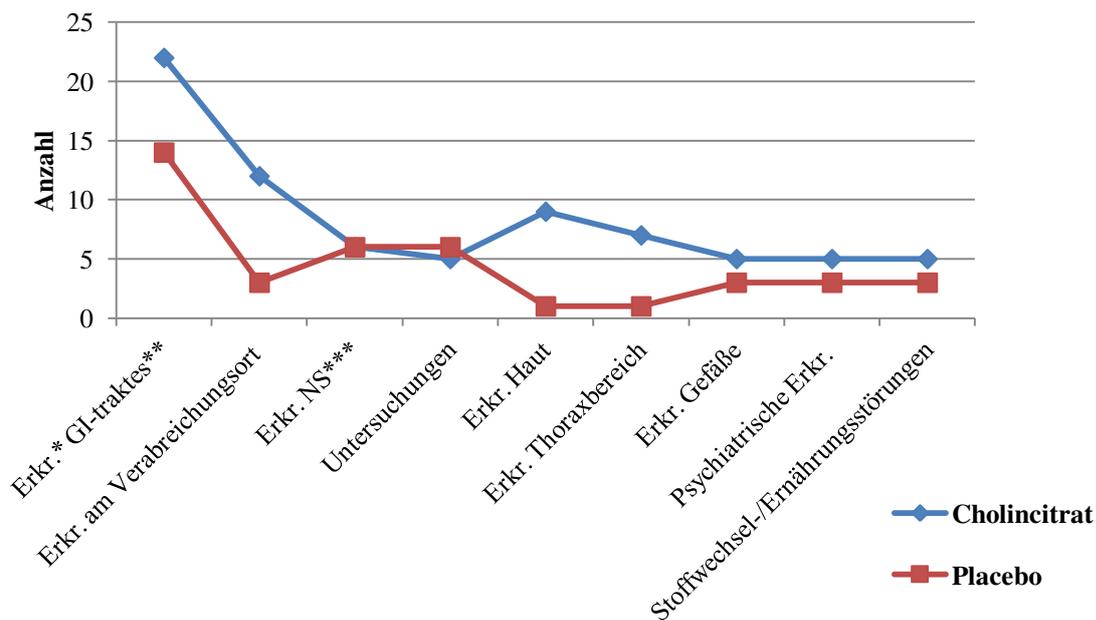
Abb.18: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) – Safety-Kollektiv



* Kausalzusammenhang: Urteile gesichert, wahrscheinlich, möglich, un beurteilt / nicht klassifiziert, nicht beurteilbar / nicht klassifiziert

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach Organsystem und Hauptbegriff codiert. In der folgenden Abbildung sind die Häufigkeiten der Organsystem-Codes dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten des Gesamtkollektivs aufgetreten waren. Am häufigsten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf (Cholincitrat: 36,7 % der Patienten; Placebo: 23,3 %).

Abb.19: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen Organsystem (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv



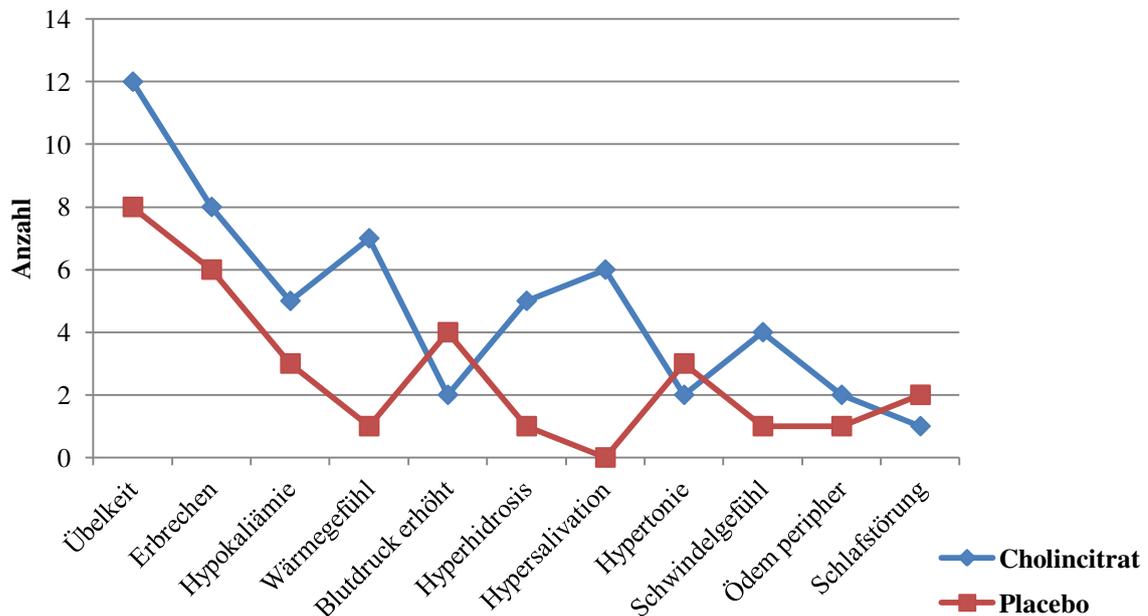
* Erkrankung

** Gastrointestinaltrakt

*** Nervensystem

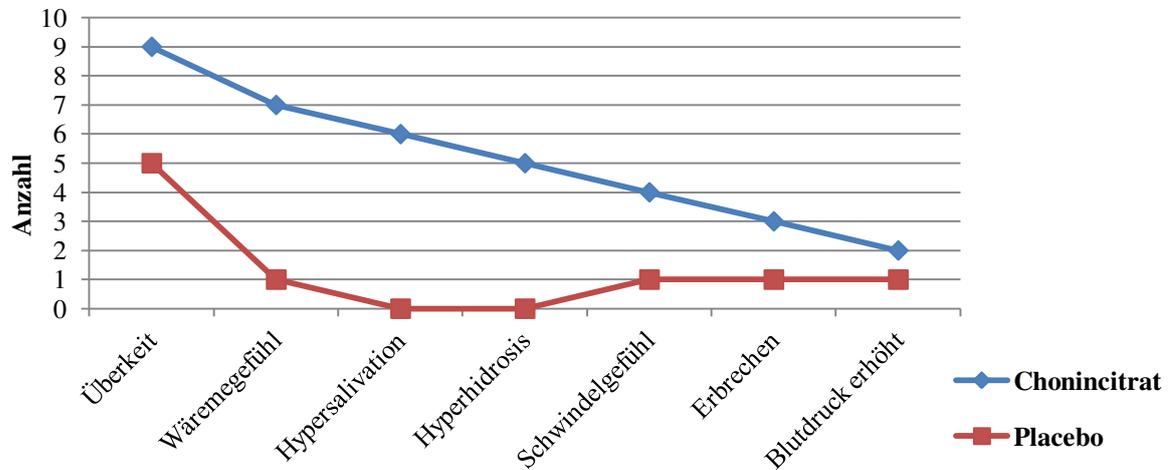
In der folgenden Abbildung sind die Häufigkeiten der Hauptbegriff-Codes dargestellt, die bei mindestens 2,5 % Patienten aufgetreten waren. Auf Hauptbegriff-Ebene traten am häufigsten Übelkeit (Cholincitrat: 20 % der Patienten; Placebo: 13,3 %) und Erbrechen (Cholincitrat: 13,3 % der Patienten; Placebo: 10 %) auf. Alle anderen Hauptbegriff-Codes wurden bei 8 oder weniger Patienten des Gesamtkollektivs dokumentiert.

Abb.20: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Hauptbegriff (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv



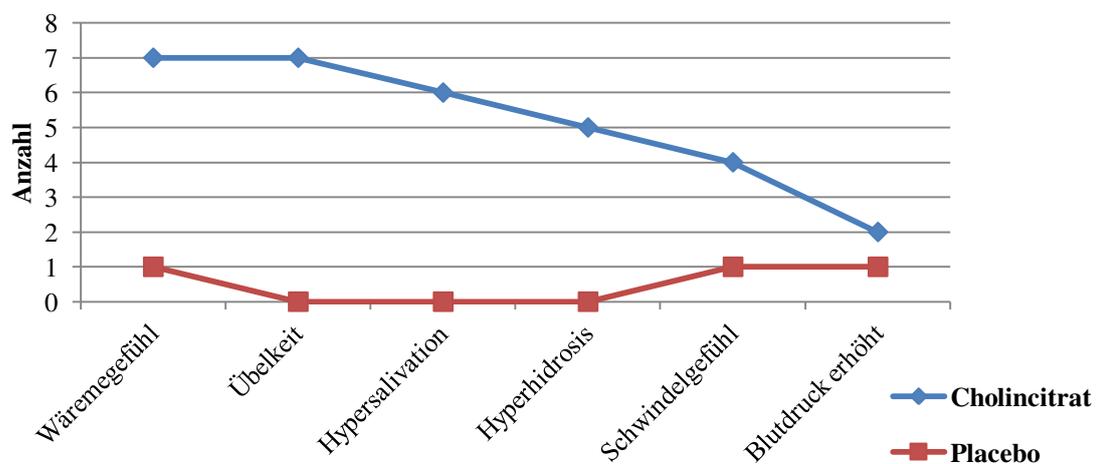
In einer weiteren Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse, für die ein Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte (Urteile gesichert, wahrscheinlich, möglich, un beurteilt / nicht klassifiziert, nicht beurteilbar / nicht klassifiziert), nach Hauptbegriff ausgewertet. Die folgende Abbildung präsentiert die Häufigkeiten der Hauptbegriff-Codes. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach Hauptbegriff, die im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen, waren Übelkeit (Cholincitrat: 15 % der Patienten; Placebo: 8,3 %), Wärmegefühl (Cholincitrat: 11,7 % der Patienten; Placebo: 1,7 %) und Hypersalivation (Cholincitrat: 10 % der Patienten; Placebo: keiner).

Abb.21: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Hauptbegriff, die im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv



Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Prüfmedikation standen, waren auch die unerwünschten Ereignisse, die während der Injektion auftraten: Wärmegefühl (Cholincitrat: 11,7 % der Patienten; Placebo: 1,7 %), Übelkeit (Cholincitrat: 11,7 % der Patienten; Placebo: keiner) und Hypersalivation (Cholincitrat: 10 % der Patienten; Placebo: keiner). Folgende Abbildung präsentiert alle unerwünschten Ereignisse nach Hauptbegriff, die während der Injektion auftraten.

Abb.22: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Hauptbegriff, die während der Injektion auftraten (sortiert nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv) – Safety-Kollektiv



Die unerwünschten Ereignisse wurden zudem auf Ereignis-Ebene statistisch analysiert. Dabei erfolgte die Prozentuierung nicht auf die Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, sondern auf die Anzahl der in jeder Gruppe aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (Cholincitrat: 108 unerwünschte Ereignisse; Placebo: 53 unerwünschte Ereignisse). Folgende Tabelle präsentiert die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse hinsichtlich Intensität, Auftreten während der Injektion, Kausalzusammenhang, Maßnahmen bzgl. der Prüfmedikation, weitere Maßnahmen, Schweregrad und Ausgang. Bei 10,2 % (Cholincitrat) bzw. 7,5 % (Placebo) der unerwünschten Ereignisse wurde die Prüfmedikation ganz abgesetzt. In 24,1 % (Cholincitrat) bzw. 32,1 % (Placebo) der Fälle bestand das unerwünschte Ereignis noch zum Zeitpunkt des Studienendes. In allen anderen Fällen war der Zustand des Patienten wiederhergestellt.

Tab.20: Eigenschaften der unerwünschten Ereignisse – Safety-Kollektiv

Eigenschaften	Cholincitrat (N = 108 UEs)		Placebo (N = 53 UEs)	
	n	%	n	%
Intensität				
Leicht	42	38,9	19	35,8
Mäßig	53	49,1	30	56,6
Schwer	13	12	4	7,5
Auftreten während der Injektion	51	47,2	5	9,4
Kausalzusammenhang				
Gesichert	15	13,9	0	0
Wahrscheinlich	30	27,8	3	5,7
Möglich	18	16,7	8	15,1
Unwahrscheinlich	34	31,5	31	58,5
Unbeurteilt / nicht klassifiziert	0	0	1	1,9
Nicht beurteilbar / nicht klassifiziert	1	0,9	0	0
Ausgeschlossen	10	9,3	10	18,9
Maßnahmen bzgl. Prüfmedikation				
Keine	97	89,8	49	92,5
Dosis erhöht	0	0	0	0
Dosis reduziert	0	0	0	0
Vorübergehend abgesetzt	0	0	0	0
Ganz abgesetzt	11	10,2	4	7,5
Weitere Maßnahmen				
Keine	62	57,4	13	24,5
Vorzeitiger Studienabbruch	11	10,2	4	7,5
Medikamentöse Therapie	31	28,7	32	60,4
Sonstige	10	9,3	8	15,1
Schwerwiegend	3	2,8	2	3,8
Ausgang				
Noch vorhanden	26	24,1	17	32,1
Wiederhergestellt	82	75,9	36	67,9
Mit Folgeschäden abgeklungen	0	0	0	0
Schwere oder andauernde Behinderung	0	0	0	0
Patient verstorben	0	0	0	0

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Cholincitratgruppe bei einem Patienten (3 Ereignisse) und in der Placebogruppe bei 2 Patienten (jeweils 1 Ereignis) auf. Der

Kausalzusammenhang wurde bei allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen als unwahrscheinlich eingeschätzt. Folgende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Cholicitrat auf (Hauptbegriff): Akuter Myokardinfarkt, Nierenversagen, Transaminasen erhöht. In der Placebogruppe traten folgende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hauptbegriff) auf: Lungenembolie und Cholangitis.

Sämtliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht während der Injektion auf. Der Zusammenhang zwischen der Gabe der Prüfmedikation und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses wurde als unwahrscheinlich eingeschätzt. Es erfolgten keine entsprechenden Maßnahmen bzgl. der Prüfmedikation. Vor diesem Hintergrund, kann ausgeschlossen werden, dass die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen. Auf eine detaillierte Diskussion der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wird deshalb verzichtet.

5.5.2. Laboruntersuchungen

Folgende Sicherheitslaborparameter wurden zu den Untersuchungszeitpunkten h0 und h132 erhoben und im Labor des jeweiligen Prüfzentrums bestimmt: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, SGOT, SGPT, gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Glucose. Da die Bestimmung der Laborparameter in unterschiedlichen Labors erfolgte und für die einzelnen Parameter unterschiedliche Normwerte vorlagen, wurden die Laborwerte vor der statistischen Analyse auf den Normbereich eines Labors standardisiert. Die Auswertung der Laborparameter erfolgte zum einen unter Berücksichtigung aller zu den jeweiligen Zeitpunkten verfügbaren Werte und zum anderen nur für Patienten, für die Werte zu beiden Untersuchungszeitpunkten vorlagen. Die Laborparameter blieben im Verlauf der Studie im Wesentlichen konstant.

5.5.3. Vitalzeichen und körperlicher Befund

Das Körpergewicht wurde zu den Untersuchungsterminen h0 und h132 erfasst. Das mediane Körpergewicht erwies sich für beide Behandlungsgruppen im Wesentlichen als konstant (mediane Veränderung zwischen h0 und h132 für beide Behandlungsgruppen: 0 kg). Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Pulsfrequenz wurden vor und unmittelbar bzw. 10 min nach jeder Injektion sowie bei der Abschlussuntersuchung (h132) gemessen. Blutdruck und Puls wurden zu den einzelnen Injektionen deskriptiv ausgewertet. Dabei wurde zusätzlich die Veränderung zwischen dem Zeitpunkt vor und unmittelbar bzw. 10 min nach der Injektion der Studienmedikation berechnet (Differenz zwischen dem Wert nach der Injektion minus dem

Wert vor der Injektion). Zudem erfolgte eine Auswertung von Blutdruck und Puls für die einzelnen Injektionszeitpunkte (nur Messung vor der Injektion) sowie für die Abschlussuntersuchung (h132). Die Veränderung zwischen dem Wert bei h0 (Messung vor der Injektion) und bei der Abschlussuntersuchung (Wert bei h132 minus Wert bei h0) wurde berechnet und deskriptiv ausgewertet. In beiden Behandlungsgruppen schwankte der mittlere systolische und diastolische Blutdruck bei den einzelnen Injektionen unsystematisch über die Messzeitpunkte (vor, unmittelbar nach und 10 min nach der Injektion). Im Verlauf der Studie erwies sich der mittlere Blutdruck in der Cholicitratgruppe im Wesentlichen als konstant (Systole: $0,3 \pm 19$ mmHg, Diastole: $0,1 \pm 12,9$ mmHg). In der Placebogruppe stieg das durchschnittliche Blutdruckniveau zwischen h0 und h132 etwas an (Systole: $4 \pm 21,9$ mmHg, Diastole: $4,8 \pm 10,1$ mmHg).

Bei den meisten Injektionen stieg die mittlere Pulsfrequenz unmittelbar an, normalisierte sich jedoch innerhalb von 10 min wieder. Im Verlauf der Studie blieb die Pulsfrequenz im Wesentlichen konstant (mittlere Veränderung zwischen h0 und h132 für beide Gruppen: $0,1 \pm 10,3$ Schläge/min).

Tab.21: Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) sowie Puls (Schläge/min, MW \pm SD) bei h0 (vor der ersten Injektion) sowie die Veränderung zwischen h0 und h132 – Safety-Kollektiv

Parameter	Cholicitrat				Placebo			
	N	h0	N	h132 - h0	N	h0	N	h132 - h0
Systole (mmHg)	60	135,7 \pm 18,5	53	-0,3 \pm 19,3	60	137,9 \pm 22,4	57	4 \pm 21,9
Diastole (mmHg)	60	76,4 \pm 11,1	53	0,1 \pm 12,9	60	75 \pm 10,3	57	4,8 \pm 10,1
Puls (Schläge/min)	59	80,6 \pm 11,2	50	0,1 \pm 10,3	60	80,6 \pm 10,2	56	0,1 \pm 10,3

6. Diskussion

6.1. Wirksamkeit von Cholicitrat gegenüber Placebo

Die Überprüfung der Wirksamkeit von Cholicitrat bei postoperativer Darmatonie stellt den Leitgedanken der vorliegenden Arbeit dar. Der Einfluss von Cholicitrat wurde im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, klinischen Multicenterstudie in Bezug auf die Dauer der postoperativen Darmatonie im Vergleich zu Placebo untersucht. Hierbei wurde das primäre Zielkriterium als die Dauer vom Ende der Operation bis zum Eintreten der ersten Defäkation festgelegt.

Grundlage für die Initiierung dieser Untersuchung war, dass in älteren tierexperimentelle Studien nachgewiesen werden konnte, dass durch Cholicitrat die Darmmotilität angeregt wird, so dass es bereits nach einigen Minuten nach intravenöser Injektion des Medikamentes zu einer Defäkation kam (Ballet F. et al., 1982; Petrilu T. et al., 1981). Allerdings gab es bisher kaum Studien über die Anwendung von Neurotropan® bei postoperativer Darmatonie am Menschen. Es gibt Berichte aus dem Jahre 1950, in denen Neurotropan® bei postoperativer Darmatonie verabreicht wurde und dadurch in den meisten Fällen nach einmaliger Anwendung eine Defäkation herbeigeführt werden konnte (Pfeifer W., 1950). Aus dem Jahre 1997 existiert eine prospektive, placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit postoperativer Darmatonie, die jedoch nicht publiziert wurde. Die Ergebnisse wiesen auf eine mögliche Wirkung von Cholicitrat hin, allerdings reichte die Behandlungsdauer nicht aus, um letztendlich beweisende Schlussfolgerungen aus dieser Studie zu entnehmen, die einen klinischen Einsatz von Cholicitrat zur Therapie der postoperativen Darmatonie rechtfertigen. Aus diesem Grund wurden die Patienten in der hier vorgestellten CHOLIDA-Studie entsprechend länger therapiert und beobachtet. Die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigen allerdings, dass keine signifikante Wirksamkeit von Cholicitrat im Vergleich zu einer Placebomedikation vorliegt. Das primäre Zielkriterium wird nicht erfüllt, d.h. die durchschnittliche Dauer vom OP-Ende bis zur ersten Defäkation war unter Cholicitrat (91,8 h) trendmäßig etwas kürzer als in der Placebogruppe (96,7 h). Dieser Unterschied erwies sich aber als nicht statistisch signifikant ($p = 0,805$). Eine Überlegenheit von Cholicitrat gegenüber Placebo in der Verringerung der Dauer der postoperativen Darmatonie zeigte sich auch nicht in den sekundären Zielkriterien. Die mittlere Dauer von der ersten Injektion des Medikamentes bis zum Auftreten der ersten Defäkation, der Zeitraum von Operationsende bzw. der ersten Injektion bis zum Auftreten des

ersten Flatus waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Behandlungsgruppen.

6.2. Operatives/Perioperatives Management

Obwohl die pathophysiologischen Mechanismen der postoperativen Darmatonie nicht vollständig bekannt sind, gibt es einige Faktoren, die die Entwicklung einer prolongierten postoperativen Darmatonie bzw. eines postoperativen Ileus begünstigen. Eine übermäßige intraoperative Flüssigkeitssubstitution beispielsweise beeinflusst die gastrointestinale Motilität negativ durch die Ausbildung eines ausgedehnten Darmwandödems. Dieses führt zu einer Verlängerung der postoperativen Darmatonie. Zusätzlich kann es durch die Volumenüberladung zu einer Beeinträchtigung der Herz-/Lungenfunktion kommen, was sekundär eine schlechtere Gewebedurchblutung und somit eine Beeinträchtigung der Wundheilung verursachen kann (Holte K. et al., 2002; Lobo D.N. et al., 2002). Es gibt aber auch Studien, in denen eine Korrelation zwischen der Flüssigkeitszufuhr und einem postoperativen Ileus nicht gezeigt werden konnte (MacKay G., Fearon K. et al., 2006). Bei einer randomisierten, doppelblinden Studie aus dem Jahr 2007, in der 32 Patienten nach einer elektiv durchgeführten kolorektalen Operation in der „restrictive“-Gruppe im Median 1640 ml und in der „liberal“-Gruppe im Median 5050 ml Infusion/Flüssigkeit erhielten, zeigte sich, dass es bis auf eine vorübergehende Besserung der Lungenfunktion und Besserung der postoperativen Hypoxämie, überraschenderweise sogar in der „liberal“-Gruppe, keine signifikanten Unterschiede im postoperativen Verlauf zwischen beiden Gruppen gab (Holte K. et al., 2007).

Seit einiger Zeit weiß man, dass eine frühe orale Belastung nach einem operativen Eingriff im Magen-Darm-Trakt die Dauer der postoperativen Darmatonie günstig beeinflusst. Die frühzeitige orale Nahrungsaufnahme stimuliert die Dünndarm- und Kolonmotilität über interenterische Reflexkreise. In einer prospektiv randomisierten Studie mit 40 Patienten nach kolorektalem Eingriff konnten Stewart et al. zeigen, dass der unmittelbar postoperativ begonnene Kostaufbau zu einer Verkürzung der postoperativen Darmatonie und auch zu einem verkürzten Klinikaufenthalt führt (Kreis M.E. et al, 2003; Stewart B.T. et al., 1998). Im Rahmen der CHOLIDA-Studie erhielten alle Patienten eine frühzeitige orale Ernährung, der Kostaufbau verlief bei fast allen Patienten ohne wesentliche Probleme. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Cholincitrat versus Placebo) war nicht zu beobachten.

Ob sich der zunehmend erweiterte Einsatz der laparoskopischen Darm-Chirurgie zum Beispiel aufgrund deutlich verringerter Gewebetraumatisierung ebenfalls günstig auf die Dauer der

postoperativen Darmatonie auswirkt, wird in der Literatur zur Zeit noch kontrovers diskutiert. In einer großen retrospektiven Studie, in der 4419 laparotomisch operierte Patienten mit 2788 laparoskopisch operierten Patienten verglichen wurden, kam es in der laparotomisch operierten Gruppe häufiger zu perioperativen Komplikationen und einer Verlängerung der postoperativen Darmatonie als in der MIC-Gruppe (Augestad K.M. et al., 2010; Senagore A.J. et al., 2009). Auch in der Arbeit von Zmora et al. zeigt sich nach kolorektalen Eingriffen bei laparoskopisch operierten Patienten eine schnellere Erholung von der postoperativen Darmatonie als bei laparotomisch operierten Patienten. In dieser retrospektiven Studie wurden 145 Patienten offen operiert und 185 Patienten in MIC-Technik darmreseziert. In der postoperativen Phase wurde, je nach Ausprägung der postoperativen Darmatonie, die Wiederanlagerate einer nasogastralen Ablaufsonde gemessen. In der laparotomischen Gruppe betrug die Rate 18,4 %, während sie in der laparoskopischen Gruppe mit 8,4 % deutlich niedriger lag (Zmora O. et al., 2009; Martel G. et al., 2006; Guillou P. J. et al., 2005; Weeks J.C. et al., 2002; Veldkamp R. et al., 2005; Lacy A. M. et al., 2002). Keine Unterschiede im Auftreten der postoperativen Darmatonie nach elektivem kolorektalem Eingriff zwischen laparoskopisch und laparotomisch operierten Patienten zeigt die Arbeit von MacKay et al. In dieser prospektiven Studie wurden von 80 Patienten 22 laparoskopisch und 58 laparotomisch operiert. Es zeigten sich postoperativ keine signifikanten Unterschiede in der Entstehung des ersten Flatus und der ersten Defäkation sowie in der Länge des Klinikaufenthaltes und der Komplikationsrate (MacKay G., Ihedioha U. et al., 2006; Zutshi M. et al., 2005). Auch in der CHOLIDA-Studie hatten laparoskopisch operierte Patienten eine trendmäßig geringere Ausprägung der postoperativen Darmatonie und im Schnitt früher die erste Defäkation als laparotomisch operierte Patienten. Bei 76,6 % der CHOLIDA-Studienpatienten erfolgte die Darmresektion als offener Eingriff. Bei 23,4 % wurde in MIC-Technik operiert. Diese ungleiche Verteilung hängt damit zusammen, dass zunächst nur laparotomisch operierte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Aufgrund der langsam anlaufenden Rekrutierung wurden die Einschlusskriterien jedoch durch zwei Amendements erweitert, so dass auch laparoskopisch operierte Patienten aufgenommen wurden. Allerdings waren die Unterschiede bezüglich der Operationsart zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant. Ein Grund hierfür könnte die geringe Anzahl der Patienten mit laparoskopischem Eingriff sein. Möglicherweise hätten sich signifikante Unterschiede bei einer größeren Fallzahl der MIC-Eingriffe gezeigt.

Die lange Rekrutierungsphase in der vorliegenden CHOLIDA-Studie verdeutlicht, dass die Häufigkeit der prolongierten postoperativen Darmatonie geringer ist als allgemein angenommen wird. Viele Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da sie bereits ohne

spezielle Medikation innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden Flatus bemerkt hatten oder eine Defäkation eingesetzt hatte, was beides als Ausschlusskriterium galt. Von Bedeutung scheint hierfür zu sein, dass in der CHOLIDA-Studie ausschließlich Patienten mit postoperativer Darmatonie nach elektiven Darmeingriffen aufgenommen wurden. In der elektiven Darmchirurgie ist die postoperative Darmatonie klinisch in der Regel nicht so bedeutsam. Ohne schwerere Symptome kommt es zwischen ein bis vier Tagen zum Einsetzen einer Darmtätigkeit und schließlich zur Defäkation. In der Notfallchirurgie mit Peritonitis ist die Ausprägung der postoperativen Darmatonie sicherlich aufgrund der begleitenden Entzündung mit all ihren Folgen deutlich höher. Allerdings wird in Studien nicht immer zwischen Notfall- und Elektiveingriffen bezüglich der Darmresektion differenziert (Bauer A.J., 2004; de Giorgio R. et al., 2008). Wesentliche Arbeiten und Studien zum intra-, peri- und postoperativen Management sind von Kehlet in den letzten 15 Jahren publiziert worden. Er berichtet in mehreren prospektiv randomisierten Studien über unterschiedliche präventive Maßnahmen, die zu einer Verkürzung der postoperativen Darmatonie führen. Dazu gehören beispielsweise die Analgesie mit Lokalanästhetikum mittels thorakalem Epiduralkatheter, die Vermeidung einer intraoperativen Volumenüberladung durch eine übermäßige Infusionstherapie und ein frühzeitiger postoperativer Kostaufbau. Dieser setzt bereits am Abend des Operationstages ein, am ersten postoperativen Tag nimmt der Patient bereits leichte Schonkost zu sich. In diesen Studien zeigte sich, dass insbesondere die Kombination dieser Maßnahmen als Teil eines Fast-Track-Konzeptes die Dauer der postoperativen Darmatonie auf 24-48 h verkürzt (Kehlet H., 2008; Kehlet H. et al., 2006; Basse L. et al., 2005). Dieses Konzept findet seit einigen Jahren zunehmend Anwendung im klinischen Alltag vieler chirurgischer Abteilungen.

Mehreren prospektiv-randomisierte Studien zum Einfluss der Periduralanästhesie ausschließlich mit Lokalanästhetika im Rahmen von abdominalchirurgischen Eingriffen zeigen eine schnellere Normalisierung der gastrointestinalen Motilität als eine Schmerztherapie über PDK mit Kombination von Lokalanästhetika und Opiaten oder eine alleinige intravenöse Opiatgabe über zum Beispiel eine Schmerzpumpe. Durch die Gabe von Lokalanästhetika via Epiduralkatheter werden synaptische Verbindungen zwischen viszerale afferenten Nervenfasern und inhibitorischen sympathischen Nervenfasern auf Rückenmarksebene gehemmt und somit eine Sympathikolyse erzeugt. Wattwil et al. berichten in Ihrer Arbeit, dass nach epiduraler Gabe von Bupivacain bei Patientinnen nach Hysterektomie im Vergleich zur intravenösen Gabe eines Opioides (Ketobemidon) ein früheres Auftreten von Flatus und Defäkation bei gleichwertiger Schmerzreduktion erreicht werden konnte (Wattwil M. et al., 1989; Kasperek M.S. et al., 2003; Kreis M.E. et al., 2003). Außerdem verringert eine kontinuierliche Gabe von Lokalanästhetika

über einen thorakalen Epiduralkatheter einerseits den systemischen Opiatverbrauch und minimiert andererseits die Hemmung der gastrointestinalen Motilität durch die Opiate und führt letztlich zu einer raschen Normalisierung der Darmmotilität. In einer Literaturanalyse aus den letzten 20 Jahren, in der in verschiedenen Arbeiten eine Analgesie mittels thorakalem Epiduralkatheter mit einer systemischen Analgesie verglichen wurde, zeigte sich eine Senkung der postoperativen Morbidität bei Anwendung eines thorakalen Epiduralkatheters um 20-50 % (Jorgensen H. et al., 2000; Kehlet H. et al., 2002; Ballantyne J.C. et al. 1998; Rogers A. et al., 2000). Auch bei Subgruppenanalysen unter den Studienpatienten der CHOLIDA-Studie fand sich ein ähnlicher Trend. Nach einer laparoskopischen Operation und unter der Behandlung mit einem thorakalen Epiduralkatheter trat eine Defäkation bei diesen Patienten im Durchschnitt früher auf, obwohl die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant waren. Entscheidend scheint zu sein, dass über den Epiduralkatheter Lokalanästhetika verabreicht werden und nicht Opiate allein. Beaussier et al. berichten über eine prospektiv randomisierte Studie in der 26 über 70 jährige Patienten nach einem kolorektalen Eingriff eine Opiat-Analgesie über einem thorakalen Epiduralkatheter und weitere 26 über 70 jährige Patienten eine intravenöse Opiatanalgesie erhielten. In beiden Gruppen zeigte sich hier kein Unterschied in der Dauer der postoperativen Darmatonie, diese war eher prolongiert (Beaussier M. et al., 2006; Mann C. et al., 2000).

Fast-Track-Chirurgie impliziert neben oben erwähnten Grundsätzen auch die frühzeitige postoperative Mobilisation beginnend bereits wenige Stunden nach der Operation. Am ersten postoperativen Tag sind die Patienten bereits den überwiegenden Teil des Tages außerhalb des Bettes und sollen bereits mehrfach Gänge auf dem Stationsflur machen. All diese Maßnahmen führen zu einer schnelleren Normalisierung der gastrointestinalen Motilität und raschen Erholung der Patienten nach Darmresektionen und somit zu einer kürzeren Krankenhausverweildauer und folglich zur Senkung von Krankenhausbehandlungskosten (Kehlet H., 2008; Kehlet H., et al., 2003; Kehlet H., Wilmore D.W., 2008). Trotz dieser nachgewiesenen positiven Effekte der Fast-Track-Chirurgie sind möglicherweise nicht alle Patientengruppen für dieses Konzept geeignet. Insbesondere ältere Menschen mit zahlreichen Komorbiditäten und einer höheren Pflegebedürftigkeit sind nur bedingt geeignete Patienten für das Fast-Track-Konzept. Ältere Patienten mit schweren Begleiterkrankungen besitzen ein höheres Risiko für die Entwicklung eines prolongierten postoperativen Ileus, auch die rasche Mobilisation ist bei schwereren Begleiterkrankungen des Bewegungsapparates oft nicht so einfach möglich. Hier ist häufiger zumindest initial eine postoperative parenterale Ernährung und medikamentöse Therapie, wie die Gabe von Laxantien und zum Beispiel Stimulation mit

Metoclopramid und Neostigmin notwendig (Roberts D.J. et al., 2006; Beaussier M. et al., 2006; Jähne J., 2009). Auch eine frühe Entlassung aus der Krankenhausbehandlung ist bei älteren Menschen wegen der bestehenden Komorbiditäten und auch häufigen sozialen Isolation nur bei Sicherstellung einer ausreichenden ambulanten Betreuung und Versorgung möglich (Jähne J., 2009).

Die Dauer der postoperativen Darmatonie hängt auch von weiteren anderen Faktoren ab. Artinyan et al. haben in einer retrospektiven Studie, in der sie 88 Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen untersuchten, festgestellt, dass die Dauer des postoperativen Ileus signifikant von der OP-Zeit, vom intra- und postoperativen Blutverlust und der perioperativ verabreichten Opiatgesamtdosis abhing (Artinyan A. et al., 2008; Schang J.C. et al., 1986; Thorn S.E. et al., 1996; Manara L. et al., 1985). In der CHOLIDA-Studie konnten ähnliche Korrelationen nicht nachgewiesen werden. Operationsverfahren (MIC versus offene Chirurgie, rechtsseitige versus linksseitige Kolonresektion) sowie Operationsdauer hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung und Ausprägung der postoperativen Darmatonie. Der intraoperative Blutverlust wurde in der CHOLIDA-Studie nicht dokumentiert, so dass Korrelationen hierzu nicht erhoben werden konnten.

Ein prolongierter postoperativer Ileus verzögert den nach Darmresektionen notwendigen enteralen bzw. oralen Kostaufbau und die rasche Rekonvaleszenz und führt somit zu einer Verlängerung der postoperativen Krankenhausbehandlung. Die durchschnittliche postoperative Krankenhausverweildauer nach kolorektalen Eingriffen schwankt in der Literatur zwischen 6 und 14 Tagen (Teeuwen P.H.E. et al., 2010; Leung A.M. et al., 2009). Iyer et al. berichten über eine große, retrospektive Kohortenstudie, an der über 500 Krankenhäuser in den USA beteiligt waren. Insgesamt wurden 17876 Patienten nach kolorektalem Eingriff eingeschlossen. Bei Auswertung der Daten zeigte sich unter anderem, dass die Entstehung und Dauer der postoperativen Darmatonie die Krankenhausverweildauer wesentlich verlängert und somit die Krankenhausbehandlungskosten erhöht (Iyer S. et al., 2009). In einer anderen prospektiven randomisierten Studie berichten Teeuwen et al. über die Behandlung von 183 Patienten nach elektiven kolorektalen Eingriffen, von denen 61 postoperativ nach einem „Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)“-Programm und 122 postoperativ nach einem konventionellen Programm behandelt wurden. Die Krankenhausverweildauer war in der ERAS-Gruppe signifikant kürzer im Vergleich zu der konventionell behandelten Gruppe (ERAS-Gruppe Median Krankenhausverweildauer 6 Tage range 3-50 versus Kontrollgruppe median 9 Tage range 3-138 p=0,032). Das ERAS-Programm ähnelt hierbei dem von Kehlet propagierten und in den klinischen Alltag eingeführten Fast-Track-Konzept. Zum Behandlungssetting gehören eine

möglichst gering traumatisierende Chirurgie (MIC-Technik), eine eher restriktive perioperative parenterale Flüssigkeitszufuhr, eine postoperative Schmerztherapie über einen thorakalen Epiduralkatheter und ein früher enteraler Kostaufbau (Teeuwen P.H.E. et al., 2010; Block B.M. et al., 2003). Neben dem postoperativen Ileus haben aber auch insbesondere bestehende Begleiterkrankungen bei Patienten nach Darmresektion Einfluss auf die postoperative Krankenhausverweildauer. Leung et al. haben in einer retrospektiven Analyse 186 Patienten, die einen darmchirurgischen Eingriff erhalten hatten, untersucht. Sie stellten fest, dass Begleiterkrankungen wie die koronare Herzerkrankung und die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wesentliche Einflussfaktoren für die Verlängerung der Krankenhausverweildauer waren (Leung A.M. et al., 2009). Die durchschnittliche postoperative Krankenhausverweildauer in der CHOLIDA-Studie betrug 10 Tage. Beide Behandlungsgruppen unterschieden sich auch in der Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts nur unwesentlich voneinander. Die Dauer bis zum Auftreten von Defäkation und Flatus und auch die Krankenhausverweildauer waren bei den Patienten der Cholicitratgruppe im Durchschnitt etwas kürzer als bei den Patienten, die Placebo erhielten. Die beobachteten Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

6.3. Medikamentöse Therapie

Eine pharmakologische Behandlung der postoperativen Darmatonie erfolgt bisher durch verschiedene Medikamente. Neostigmin wird in vielen Kliniken als Standardtherapie zur Behandlung der postoperativen Darmatonie angewandt. Eine besondere Indikation für Neostigmin ist das Olgilvie-Syndrom, ein Krankheitsbild, das vornehmlich bei älteren Patienten auftritt. Leitsymptom ist hier ein Meteorismus bei ausgeprägter Koprostase (Stewart D. et al., 2010). In einer prospektiv randomisierten, doppelblinden klinischen Studie, publiziert von Myrhøj et al. wurden 80 Patienten eingeschlossen, die bei bestehender postoperativer Darmatonie intramuskulär Neostigmin erhielten. Bei den mit Neostigmin behandelten Patienten zeigte sich keine oder lediglich eine leichte Besserung der postoperativen Darmatonie. Die Unterschiede zwischen Behandlungs- und Placebogruppe waren statistisch nicht signifikant (Myrhøj T. et al., 1988, Madsen P.V. et al., 1986). Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich der Wirksamkeit von Neostigmin trotz breiter klinischer Anwendung eher gering. Ausreichend große valide Studien existieren überraschenderweise nicht.

Lange Zeit wurde Cisaprid zur Behandlung der postoperativen Darmatonie bzw. Ileus angewandt. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie

wurden Patienten nach kolorektalem Eingriff hinsichtlich der postoperativen Darmatonie untersucht. Bei den Patienten in der Cisaprid-Gruppe war im Vergleich zur Placebo-Gruppe der Defäkationseintritt sowie die Krankenhausverweildauer signifikant verkürzt. Das untersuchte Patientengut war allerdings relativ klein, es wurden nur 35 Patienten (17 Cisaprid, 18 Placebo) in diese Studie eingeschlossen (Brown T.A. et al., 1999; Tolleson P.O. et al., 1991; Roberts J.P. et al., 1995). Bei längerfristiger und breiter Anwendung zeigten sich allerdings schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit zum Teil tödlichem Ausgang. Aufgrund dieser bedrohlichen Komplikationen wurde Cisaprid vom Markt genommen (Stewart D. et al., 2010; Vitola J. et al., 1998).

Erythromycin ein Makrolidantibiotikum bewirkt im Gastrointestinaltrakt eine Beschleunigung der Magenentleerung und somit eine Reduzierung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit postoperativer Darmatonie. Es führt allerdings nicht zu einer Besserung der Kolonmotilität gemessen am Eintritt von Flatus oder Defäkation im Vergleich zu Placebo (Kreis M.E. et al., 2003). Zwischen 1998 und 1999 wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie 150 Patienten nach kolorektalem Eingriff untersucht. Es zeigte sich bezüglich der Dauer der postoperativen Darmatonie kein Unterschied zwischen der Erythromycin- und der Placebogruppe (Smith A.J. et al., 2000). Erythromycin und Metoclopramid werden oft gezielt zur Linderung von Übelkeit und Erbrechen ebenso wie zur Stimulierung der gastrointestinalen Motilität eingesetzt. Ihre Wirksamkeit in Bezug auf die Magenentleerung konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, aber eine kolonmotilitätfördernde Wirkung ist umstritten (Zeinali F. et al., 2009). Perkel et al. beispielsweise berichten über eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der 28 Patienten mit einer kompletten oder inkompletten Gastroparese mit Metoclopramid versus Placebo behandelt wurden. Bei den Patienten in der Metoclopramid-Gruppe kam es häufiger zu einer Magenentleerung als in der Placebogruppe (Perkel M.S. et al., 1979). In einer anderen prospektiven, randomisierten Studie wurden 93 Patienten nach einer darmresezierenden Operation mit postoperativer Darmatonie untersucht. 40 Patienten erhielten Metoclopramid, 53 Patienten Placebo. Hier zeigte sich keine Verkürzung der postoperativen Darmatonie in der Metoclopramid-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (Cheape J.D. et al., 1991). Auch hier überrascht, dass ähnlich wie bei Neostigmin trotz breitflächigem klinischen Einsatz in der Therapie der postoperativen Magen-Darmatonie keine großen validen Studien existieren, die wissenschaftlich die klinisch angenommene Wirksamkeit hinsichtlich dieses Indikationsspektrums untersuchen bzw. untersucht haben.

Laxantien wie Bisacodyl können als Zusatzmedikamente eingesetzt werden. In einer prospektiven randomisierten Studie, in der 169 Patienten untersucht wurden, zeigte Bisacodyl günstige Effekte bei der gastrointestinalen Erholung nach kolorektalen Eingriffen, jedoch konnte keine direkt stimulierende Wirkung auf die Darmmotilität nachgewiesen werden (Zingg U. et al., 2008). Ebenfalls wird im klinischen Alltag häufig in der postoperativen Phase bei Vorliegen einer gestörten Darmmotilität das wasserlösliche Kontrastmittel Gastrografin eingesetzt. Neben der diagnostischen Aussagekraft, wie schnell erfolgt die Passage des Kontrastmittels und wo befindet sich eventuell ein Passagestopp, wirkt sich Gastrografin aufgrund seiner osmotischen Zusammensetzung günstig auf die Darmmotilität aus und führt bei erhaltenem intestinalen Transport in der Regel zur raschen Defäkation.

In den letzten 3 Jahren fanden verschiedene neuere Wirkstoffe zur Prävention bzw. zur Therapie der postoperativen Darmatonie Eintritt in den klinischen Alltag und sind seit einigen Jahren in den USA zugelassen. Es sind die Medikamente bzw. Substanzen Alvimopan und Methylnaltrexon. Sie senken die durch die zentral und peripher wirksamen Opioide hervorgerufenen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Hemmung der Magen-Darm-Motilität), in dem sie die peripheren μ -Opioid-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt besetzen und somit die Wirkung von Opioid-Agonisten dort verhindern. Opioid-Agonisten führen zentral über den μ -Opioid-Rezeptor zu einer Schmerzlinderung/-stillung. In der Peripherie erfolgt durch die Aktivierung des μ -Opioid-Rezeptors eine Veränderung/Verminderung der Darmmotilität, was über Obstipation zu einer Begünstigung der postoperativen Darmatonie führt. Entscheidend ist, dass Alvimopan und Methylnaltrexon nicht die zentrale analgetische Wirkung der Opioide beeinträchtigen, sondern ausschließlich in der Peripherie wirken, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren (Ludwig K. et al., 2010). Delaney et al. berichten über 3 randomisierte Phase III Studien, an den 1627 Patienten nach kolorektalem Eingriff teilnahmen. Es zeigte sich bei den mit Alvimopan behandelten Patienten eine Verkürzung der Dauer der postoperativen Darmatonie (Delaney C.P. et al., 2007). Absher et al. und Ludwig et al. berichten in einer Literaturübersicht zur Therapie mit Alvimopan von 4 randomisierten Phase III-Studien, in denen die Patienten nach abdominalen Eingriffen zur Behandlung der postoperativen Darmatonie Alvimopan erhielten. Bei den Patienten mit der Alvimopan-Medikation kam es zu einer schnelleren Normalisierung der gastrointestinalen Motilität, es kam zu einer Verminderung der postoperativen Komplikationen und somit sekundär zu einer Verkürzung des Klinikaufenthaltes (Absher R.K. et al, 2010; Ludwig K. et al., 2010).

Diese peripher wirkenden Opioid-Antagonisten scheinen hinsichtlich der Verhinderung einer prolongierten postoperativen Darmatonie viel wirksamer zu sein als die bisher bekannten

Präparate, allerdings sind aufgrund der erst kurzzeitigen Anwendung im klinischen Alltag Langzeitergebnisse derzeit noch nicht verfügbar.

6.4. Nebenwirkungen

Medikamente, die die Darmmotilität beeinflussen, entfalten ihre Wirksamkeit häufig auf dem Boden einer Stimulation der parasympathischen Innervation. Man beobachtet daher bei der Anwendung dieser Substanzen häufig alle Symptome einer parasympathischen Stimulation wie z.B. vermehrten Speichelfluss, Krämpfe, Wärmegefühl, Flush, Herzrhythmusstörungen und Akkomodationsstörungen. Besonders beachtet werden müssen die parasympathischen Wirkungen am Bronchialsystem. Bei Patienten mit COPD oder Asthma bronchiale kann durch die Therapie ein Bronchospasmus ausgelöst werden, so dass bei diesen Patientengruppen eine strenge Indikationsstellung beachtet werden muss. Kreis et al. haben bei Anwendung von Neostigmin zur Darmstimulation nach linksseitiger Kolonresektion unter einer Dosierung von 5µg/kg Körpergewicht keine Nebenwirkungen wie Bronchospasmus oder Bradykardie beobachtet, haben in ihrer Studie aber Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder koronarer Herzerkrankung ausgeschlossen (Kreis M.E. et al., 1999; Kreis M.E., Thiers G. et al., 1999). Wie bereits oben erwähnt, zeigte Cisaprid eine signifikante Verkürzung des postoperativen Ileus, musste aber aufgrund schwerer Herzrhythmusstörungen mit tödlichem Ausgang mittlerweile vom Markt genommen werden (Kreis M.E. et al., 2003).

In der vorgelegten Studie traten unter Cholicitrat häufiger unerwünschte Ereignisse auf als in der Placebogruppe (Cholicitrat: 98 Ereignisse, 43,3 % der Patienten, Placebo: 43 Ereignisse, 13,3 % der Patienten). Insgesamt konnten 141 unerwünschte Ereignisse mit der Prüfmedikation in einen Zusammenhang gebracht werden. Im Wesentlichen handelte es sich dabei um unerwünschte Ereignisse, die während der Injektion auftraten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit (11,7 % der Patienten), Hypersalivation (10 % der Patienten), Wärmegefühl (11,7 % der Patienten), Hyperhidrosis (8,3 % der Patienten) und Schwindelgefühl (6,7 % der Patienten). Die genannten unerwünschten Ereignisse sind für Cholicitrat als Nebenwirkungen bekannt. Ihre Inzidenzen im Rahmen der Studie liegen im Bereich der für Cholicitrat bekannten Daten. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass im Bereich der schweren unerwünschten Ereignisse zwischen der Cholicitrat- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede bestanden. Darüber hinaus erbrachte die Studie keine Hinweise bislang unbekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Cholicitrat. Im Weiteren konnte die Studie aufzeigen, dass Cholicitrat ein relativ sicheres, das heißt nebenwirkungsarmes

Medikament ist, aber auch, wie bereits oben dargestellt, hinsichtlich der untersuchten Zielkriterien nicht signifikant wirksamer war als Placebo.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiv randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase III - Multicenterstudie, in die von Oktober 2005 bis Juni 2008 insgesamt 122 Patienten eingeschlossen wurden, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cholicitrat (Neurotropan®) bei postoperativer Darmatonie nach Hemikolektomie, Sigma-, Transversum-, oder Rektumresektion ohne Anlage eines Stomas und ohne Vorliegen einer Peritonitis untersucht. Als primäres Zielkriterium wurde die Dauer vom Ende der Operation bis zum Eintreten der ersten Defäkation definiert. Sekundäre Zielkriterien waren: Die Dauer vom Ende der Operation bis zum Auftreten des ersten Flatus, die Dauer von der ersten Injektion der Studienmedikation bis zum Eintreten des ersten Flatus bzw. der ersten Defäkation, die Veränderung der Symptome und Befunde der postoperativen Darmatonie, die Dauer der postoperativen Krankenhausbehandlung.

Die Auswertung der Studie zeigte, dass hinsichtlich der oben angegebenen Zielkriterien keine signifikanten Unterschiede zwischen der Cholicitrat- und Placebogruppe bestanden. Wirkstoffbedingt traten in der Gruppe, die mit Cholicitrat behandelt wurde, naturgemäß mehr Nebenwirkungen durch parasymphomimetische Effekte auf. Zusätzlich ergab die Studie daneben keine Anhaltspunkte für bislang unbekannte unerwünschte Wirkungen von Cholicitrat. Im Rahmen der elektiven Dickdarmchirurgie treten durch die zunehmende Anwendung von weniger traumatisierenden Operationstechniken wie z.B. die minimalinvasive Chirurgie und durch Veränderungen im Rahmen des peri- und postoperativen Managements wie z.B. die routinemäßige Anwendung einer thorakalen Epiduralanalgesie mittels PDK, die eher restriktive intra- und postoperative parenterale Flüssigkeitszufuhr und die frühzeitige enterale oder orale Belastung Probleme durch postoperative Darmatonie bzw. durch Entwicklung eines postoperativen Ileus deutlich weniger auf als in älteren Arbeiten beschrieben. Auch ohne spezielle weitere therapeutische/medikamentöse Maßnahme setzt bei einem Großteil der Patienten innerhalb der ersten vier postoperativen Tage Flatus und eine Defäkation ein.

Im Rahmen der Literaturdurchsicht überraschte es, dass kaum größere historische oder aktuelle Studien zur Wirksamkeit der im klinischen Alltag häufig im Rahmen der postoperativen medikamentösen Therapie nach Darmeingriffen eingesetzten Substanzen wie Neostigmin und Metoclopramid vorhanden sind, die einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo zeigen. Ob durch den Einsatz neuerer Medikamente wie z.B. Alvimopan und Methylnaltrexon, die in ersten Studien in den USA erfolgversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Therapie der

postoperativen Darmatonie zeigten, noch weitere Verbesserungen im Management nach Darmresektionen erreicht werden können, muss durch längerfristige, valide Studien künftig geklärt werden.

Literaturverzeichnis

Absher R.K., Gerkin T.M., Banares L.W., Alvimopan use in laparoscopic an open bowel resections: Clinical results in a large community hospital system, *The Annals of Pharmacotherapy*, 2010; 44 (1701-1708).

Artinyan A., Nunoo-Mensah J.W., Balasubramaniam S. et al., Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery. *World Journal of Surgery*, 2008; 32 (1495-1500).

Augestad K.M., Delaney C.P., Postoperative ileus: Impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2010; 16 (2067-2074).

Ballantyne J.C., Carr D.B., de Ferranti S. et al., The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia & Analgesia*, 1998; 86 (598-612).

Ballet F., Lecomte D., Petit J. et al., Idiopathic intestinal pseudo-obstruction. Apropos of a case treated with cholinergic and adrenergic agents. *Gastroenterologie Clinique Biologique*, 1982; 6 (598).

Basse L., Jakobsen D.H., Bardram L. et al., Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: A randomized, blinded study. *Annals of Surgery*, 2005; 241 (416-423).

Bauer A.J., Boeckxstaens G.E., Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterology & Motility*, 2004; 16 (54-60).

Beaussier M., Weickmans H., Parc Y. et al., Postoperative analgesia and recovery course after major colorectal surgery in elderly patients: A randomized comparison between intrathecal morphine and intravenous PCA morphine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2006; 31 (531-538).

Block B.M., Liu S.S., Rowlingson A.J. et al., Efficacy of postoperative epidural anaesthesia: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 2003; 290, 18 (2455-2463).

Böhm B., *Praktische Viszeralchirurgie*. Dr. R. Kaden Verlag Heidelberg, 2006; (182-186).

Brown T.A., McDonald J., Williard W., A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of Cisapride after colorectal surgery. *American Journal of Surgery*, 1999; 177 (399-401).

Brunn H., Elfeldt R.J., Fuchs M. et al., *Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials*. Georg Thieme Verlag KG, 2009; (272-285).

Cheape J.D., Wexner S.D., James K., Jagelman D.G., Does metoclopramide reduce the length of ileus after colorectal surgery? A prospective, randomized trial. *Disease of Colon & Rectum*, 1991; 34 (437-441).

Costa S.D., Müller A., Grischke E.A. et al., Das postoperative Vorgehen nach Sectio caesarea – Infusionstherapie und Rolle der Darmstimulation mit Parasympathomimetika und Dexpanthenon. *Zentralblatt Gynäkologie*, 1994; 116 (375-384).

Davidson E.D., Hersh T., Brinner R.A. et al., The effects of metoclopramide on postoperative ileus. A randomized, double-blind study. *Annals of Surgery*, 1979; 190 (27-30).

De Giorgio R., Barbara G., Evidence for mast cell involvement in human postoperative ileus: A novel link. *Gut*, 2008; 57 (5-7).

Delaney C.P., Wolff B.G., Viscusi E.R. et al., Alvimopan, for postoperative ileus following bowel resection: A pooled analysis of phase III studies. *Annals of Surgery*, 2007; 245 (355-363).

Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al., Short-term and points of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomized controlled trial. MRC CLASICC trial group. *Lancet*, 2005; 365 (1126-1718).

Hartel W., Keminger K., Rehner M. et al., *Viszeralchirurgie: Quellen, Entwicklung, Status*. Einhorn-Press-Verlag, 2001; (518-520).

Holte K., Foss N.B., Andersen J. et al., Liberal or restrictive fluid administration in fast track colonic surgery: A randomized, double-blind study. *British Journal of Anaesthesia*, 2007; 99 (500-508).

Holte K., Sharrock N.E., Kehlet H., Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British Journal of Anaesthesia*, 2002; 89 (622-632).

Iyer S., Saunders W.B., Stenkowski S., Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2009; 15 (485-494).

Jähne J., Fast Track in der Chirurgie, Fortschritt und ökonomisches Erfordernis, aber wo bleibt der Patient mit seiner Ganzheitlichkeit? *Chirurg*, 2009; 80 (685-686).

Jorgensen H., Wetterslev J., Moiniche S. et al., Epidural local anaesthetics versus opioide-based analgesic regiments on postoperative gastrointestinal paralysis. PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2000; 4 (CD 001893).

Kasperek M.S., Kreis M.E., Jehle E.C., Zittel T.T., Postoperativer Ileus: Teil I (Experimentelle Therapieansätze). *Zentralblatt für Chirurgie*, 2003; 128 (313-319).

Kehlet H., Dahl J.B., Aneesthesia surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*, 2003; 362 (1921-1928).

Kehlet H., Fast-track colorectal surgery. *Lancet*, 2008; 371 (791-793).

Kehlet H., Kennedy R.H., Laparoscopic colonic surgery-mission accomplished or work in progress? *Colorectal Diseases*, 2006; 6 (514-517).

Kehlet H., Postoperative ileus-an update on preventive techniques. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2008; 5 (552-558).

Kehlet H., Wilmore D.W., Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Annals of Surgery*, 2008; 248 (189-198).

Kehlet H., Wilmore D.W., Multimodal strategies to improve surgical outcome. *The American Journal of Surgery*, 2002; 183 (630-641).

Kreis M.E., Kasperek M.S., Becker H.D. et al., Postoperativer Ileus: Teil II (Klinische Therapie). *Zentralblatt für Chirurgie*, 2003; 128 (320-328).

Kreis M.E., Thiers G., Zittel T.T. et al., Early postoperative food intake induces colonic motility following colorectal surgery in patients. *Gastroenterology*, 1999; 116 (S0140).

Kreis M.E., Zittel T.T., Kasperek M. et al., Evaluation of neostigmine for the stimulation of postoperative colonic motility. Combined manometry/barostat recordings in patients. *Langenbecks Archives of Surgery*, 1999; Suppl.1 (387-390).

Lacy A.M., Garcia-Valdecasas J.C., Delgado S. et al., Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: A randomized trial. *Lancet*, 2002; 359 (2224-2229).

Leung A.M., Gibbons R. L., Vu H. N., Predictors of length of stay following colorectal resection for neoplasms in 183 veteran affairs patients. *World Journal of Surgery*, 2009; 33 (2183-2188).

Lobo D.N., Bostock K.A., Neal K.R. et al., Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomized control trial. *Lancet*, 2002; 359 (1812-1818).

Ludwig K., Viscusi E.R., Wolff B.G. et al., Alvimopan for the management of postoperative ileus after bowel resection: Characterization of clinical benefit by pooled responder analysis. *World Journal of Surgery*, 2010; 34 (2185-2190).

MacKay G., Fearon K., McConnachie A. et al., Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *British Journal of Surgery*, 2006; 93 (1469-1474).

MacKay G., Ihedioha U., McConnachie A. et al., Laparoscopic colonic resection in fast-track patients does not enhance short-term recovery after elective surgery. *Colorectal Disease* 2006; 9 (368-372).

Madsen P.V., Olsen O., Hagen K., Ceruletide and neostigmine in postoperative intestinal paralysis. A double-blind clinical controlled trial. *Diseases of the Colon and Rectum*, 1986; 29 (712-713).

Manara L., Bianchetti A., The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1985; 25 (249-273).

Mann C., Pouzeratte Y., Boccara G. et al., Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology*, 2000; 92 (433-441).

Martel G., Boushey R.P., Laparoscopic colon surgery: Past, present and future. *Surgical Clinics of North America*, 2006; 86 (867-897).

Myrhøj T., Olsen O., Wengel B., Neostigmine in postoperative intestinal paralysis: A double-blind, clinical controlled trial. *Diseases of the Colon and Rectum*, 1989; 31 (368-379).

Nagel E., Löhlein D., *Pichlmayrs Chirurgische Therapie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006; (466-469).

Perkel M.S., Moore C, Hersh T. et al., Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: A randomized, double-blind study. *Digestive Diseases and Sciences*, 1979; 24 (662-666).

Petrila T., Balan A., Tulbure D., A mixture of an alpha blocking agent and choline agonist in the treatment of postoperative intestinal paralysis. *Revista de Chirurgie Onkologie Radiologie O. R. L. Oftalmologie Stomatologie Chirurgie*, 1981; 30 (317-320).

Pfeifer W., Zur Behandlung der postoperativen Darm- und Blasenatonie. *Zentralblatt für Chirurgie*, 75. Jahrgang 1950, Heft 21.

Roberts D.J., Banh H.L., Hall R.I., Use of novel prokinetic agents of facilitate return of gastrointestinal motility in adult critically ill patients. *Current Opinion in Critical Care*, 2006; 12 (295-302).

Roberts J.P., Benson M.J., Rogers J. et al., Effect of cisapride on distal colonic motility in the early postoperative period following left colonic anastomosis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1995; 38 (139-145).

Rogers A., Walker N., Schug S. et al., Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from an overview of randomized trials. *British Medical Journal*, 2000; 321 (1493-1504).

Schang J.C., Hemond M., Herbert M. et al., How does morphine work on colonic motility? An electromyographic study in the human left an sigmoid colon. *Life Science*, 1986; 38 (671-676).

Senagore A.J., Stulberg J.J., Byrnes J. et al., A national comparison of laparoscopic vs. open colectomy using the National Surgical Quality Improvement Project data. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2009; 52 (183-186).

Smith A.J., Nissan A., Lanouette N.M. et al., Prokinetic effect of erythromycin after colorectal surgery: Randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2000; 43 (333-337).

Stewart B.T., Woods R.J., Collopy B.T. et al., Early feeding after elective open colorectal resection: A prospective randomized trial. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 1998; 68 (125-128).

Stewart D., Waxman K., Management of postoperative ileus. *Disease-a-month: DM*, 2010; 56 (204-214).

Teeuwen P.H.E., Bleichrodt R.P., Strik C. et al., Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus conventional postoperative care in colorectal surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010; 14 (88-95).

Thorn S.E., Wattwil M., Lindberg G. et al., Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1996; 40 (177-186).

Tolleson P.O., Cassuto J., Rimback G. et al., Treatment of postoperative paralytic ileus with cisapride. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1991; 26 (477-482).

Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C. et al., Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of a randomized trial. Colon cancer laparoscopic or open resection study group (COLOR). *The Lancet Oncology*, 2005; 6 (477-484).

Vitola J., Vukanovic J., Roden D.M., Cisapride-induced torsades de pointes. *The Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 1998; 9 (1109-1113).

Wattwil M., Thoren T., Hennerdal S. et al., Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy. *Anaesthesia & Analgesia*, 1989; 68 (353-358).

Weeks J.C., Nelson H., Gelber S. et al., Short-term quality of life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs. open colectomy for colon cancer: A randomized trial. *Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. The Journal of the American Medical Association*, 2002; 287 (321-328).

Zeinali F., Stulberg J.J., Delaney C.P., Pharmacological management of postoperative ileus. *Canadian Journal of Surgery, Journal Canadian de Chirurgie*, 2009; 52 (153-157).

Zingg U., Miskovic D., Pasternak I. et al., Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: A prospective, randomized trial. *International Journal of Colorectal Disease*, 2008; 23 (1175-1183).

Zmora O., Hashavia E., Munz Y. et al., Laparoscopic colectomy is associated with decreased postoperative gastrointestinal dysfunction. *Surgical Endoscopy*, 2009; 23 (87-89).

Zutshi M., Delaney C.P., Senagore A.J. et al., Randomized controlled trial comparing the controlled rehabilitation with early ambulation and diet pathway versus the controlled rehabilitation with early ambulation and diet with pre-emptive epidural anaesthesia/analgesia after laparotomy and intestinal resection. *The American Journal of Surgery*, 2005;189 (268-272).

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurde mein Lebenslauf aus der vorliegenden Doktorarbeit entfernt.

Danksagung

Mein ganz besonderer und größter Dank gilt meinem unermüdlichem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Hans-Peter Lemmens, der mir das Dissertationsthema überlassen hat und der mich ständig motiviert sowie bei der Anfertigung der Arbeit ganz herzlich und perfekt betreut hat.

Frau S. Groll, Herrn Dr. med. Christian Hautmann und Herrn Dr. Karl Scheithe von der Gesellschaft für Therapieforschung möchte ich für ihre große Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Meiner Schwester Nurcan Akbulut danke ich für viele Hilfestellungen und Ratschläge bei der Gestaltung der Arbeit.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meinem Ehemann, meiner Mutter und meinen Schwiegereltern für die Unterstützung und Entlastung durch die Betreuung meines Kindes.

Erklärung

„Ich, Canan Ceran, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cholicitrat bei postoperativer Darmatonie, Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift