



# **Inhalation mit Ambroxol zur Schleimlösung bei Patient\*innen auf der Palliativstation - eine randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblind-Pilotstudie**

Eudract Nummer: 2020-004377-44

## **Confidentiality Statement**

The information contained in this document, especially unpublished data, is the property of the sponsor of this study. It is therefore provided to you in confidence as an Investigator, potential Investigator, or consultant, for review by you, your staff, and an Independent Ethics Committee or Institutional Review Board. It is understood that this information will not be disclosed to others without written authorization from the Department of Internal Medicine I, Clinical Division of Palliative Care of the Medical University of Vienna, except to the extent necessary to obtain informed consent from those persons to whom the study drug may be administered.



<b>Prüfsubstanz</b>	Ambroxol 1A Pharma
<b>Verfasser</b>	Jakob Donath
<b>Prüferin</b>	Assoc. Prof. PD Dr. Eva Katharina Masel, MSc
<b>Dokumenttyp</b>	Studienprotokoll V2.0
<b>Study phase</b>	IV
<b>Date</b>	01/06/2021
<b>Number of pages</b>	31



# 1 Unterschriften Diplomand und Hauptprüfarzt (PI)

## Diplomand


Cand. Med. Jakob Donath  
Medizinische Universität Wien,

  
\_\_\_\_\_  
Signature

01.06.2021  
\_\_\_\_\_  
Date

## Principal Investigator

Assoc. Prof. PD Dr. Eva Katharina Masel, Medizinische Universität Wien, Innere Med. I, Palliativ Medizin

  
\_\_\_\_\_  
Signature

01.06.2021  
\_\_\_\_\_  
Date



## 2 Protokoll Zusammenfassung

Titel	Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie zur Ermittlung der Wirksamkeit von inhalativem Ambroxol zur Schleimlösung bei Patient*innen auf der Palliativstation.
Studienziel	<p>Gemäß dem Design als Pilotstudie, soll diese Studie erste Daten liefern, wie effektiv Ambroxol (ABX) im palliativen Setting eingesetzt werden kann.</p> <p>Als <b>primärer Endpunkt</b> dient der <b>Patients' Global Impression of Change (PGIC) Fragebogen (6)</b>.</p> <p>Mit diesem soll erhoben werden, wie eine Therapie mit ABX das subjektive Befinden der Patient*innen in Bezug auf die Symptomlast, verursacht durch das Symptom „Verschleimung der Atemwege“, beeinflusst.</p> <p>Das <b>primäre Studienziel</b> ist es, die subjektive Proband*inneneinschätzung zu beurteilen.</p> <p>Zusätzlich werden folgende <b>sekundäre Endpunkte</b> erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)</li><li>• Spirometrie (FEV<sub>1</sub>)</li><li>• Auswurfgewicht des Schleims (gemessen mit einer Tara-Waage in Gramm)</li><li>• Auswurfvolumen des Schleims (in Milliliter)</li><li>• Leicester Cough Questionnaire (LCQ) Fragebogen( 7)</li></ul> <p>Diese Endpunkte haben das Ziel, zu ermitteln, ob und wie die inhalative Therapie die genannten Variablen beeinflusst. Der LCQ- Fragebogen dient zur weiteren, genaueren Ermittlung der Patient*innen-Einschätzung.</p>
Studiendesign	<p>Als Format wird eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Pilotstudie gewählt.</p> <p>Die Randomisierung wird von der Anstaltsapotheke des Allgemeinen Krankenhauses (AKH) Wien in Zusammenarbeit mit der Statistikambulanz vorgenommen. Die Anstaltsapotheke übernimmt die Vorbereitung der Inhalationen.</p> <p>Im Rahmen einer Pilotstudie wurde eine Patient*innenanzahl von 10 in der Interventionsgruppe mit ABX versus 10 in der Kontrollgruppe mit 0,9% Natriumchlorid (NaCl) als Placebo gewählt.</p>



Gep plante Studiendauer	Erste Patient*in Erster Besuch	01.09. 2021	Letzte Patient*in Erster Besuch	01.08. 2022	Letzte Patient*in Letzter Besuch	12.08. 2022
Zentrum	1 Zentrum in 1 Land (Österreich)					
Patient*innen	20 Patient*innen in 2 Gruppen 10 Patient*innen pro Gruppe Randomization ratio 1:1,					
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patient*innen über 18 Jahre,</li><li>• Keine Schwangerschaft</li><li>• Anamnestisch über drei Auswürfe pro Tag,</li><li>• Keine schleimlösende Medikation</li><li>• Keine Gründe für die Nichtteilnahme (z.B. kognitives Defizit, Delirium, ausgeprägte Demenz oder schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, übermäßig schlechter Performance Status, schwere Septikämie mit Bewusstseinsstörung, Unverträglichkeit von ABX)</li><li>• Keine Sprachbarriere</li><li>• Gegebene Fähigkeit, eine mündliche sowie schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen.</li></ul>					
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Die Ausschlusskriterien sind lediglich durch die Einschlusskriterien definiert</li></ul>					
Prüfsubstanz	<b>Ambroxol</b> Dosis: 3 ml (=22,5 mg)					
Kontrollsubstanz	0,9% NaCl, 3ml					



Erlaubte Medikation	<p><b>Erlaubt:</b> Medikamente, die keinen Einfluss auf die Schleimproduktion haben.</p> <p><b>Nicht Erlaubt:</b> alle zusätzlichen Medikamente, die einen Einfluss auf die Schleimproduktion haben.</p> <p>Dazu gehören:</p> <p>Kortison</p> <p>Bronchodilatoren</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• : Betasympathomimetika, z.B.<ul style="list-style-type: none"><li>○ Salbutamol, Fenoterol oder Terbutalin</li></ul></li><li>• Anticholinergika z.B.<ul style="list-style-type: none"><li>○ Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid oder Oxytropiumbromid</li></ul></li><li>• Methylxanthine in pharmakologisch wirksamen Dosierungen<ul style="list-style-type: none"><li>○ Coffein, Theophyllin, Aminophyllin</li></ul></li><li>• Phosphodiesterase-4-Hemmer<ul style="list-style-type: none"><li>○ Roflumilast</li></ul></li></ul> <p>Schleimlösende Substanzen wie</p> <p>Aeromuc und Mucobene (Acetylcystein)</p> <p>Bisolvon (Bromhexin)</p> <p>Pflanzlich: Prospan®, Tussamag® Hustensaft</p>
Wirksamkeits Endpunkte	<p>Scores der PGIC- Fragebögen = primärer Endpunkt</p> <p>Leicester Cough Questionnaire (LCQ) Fragebogen</p>
Verträglichkeits- und Sicherheit Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"><li>• Auswurfgewicht des Schleims (gemessen mit einer Tara-Waage in Gramm)</li><li>• Auswurfvolumen des Schleims (in Milliliter)</li><li>• Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)</li></ul>
Pharmakokinetische Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"><li>• Auswurfgewicht des Schleims (gemessen mit einer Tara-Waage in Gramm)</li><li>• Auswurfvolumen des Schleims (in Milliliter)</li></ul>
Lebensqualitäts Endpunkte	<p>Scores der PGIC- Fragebögen = primärer Endpunkt</p> <p>Leicester Cough Questionnaire (LCQ) Fragebogen</p>
Statistische Methoden	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Scores der PGIC- Fragebögen</p>



	<p><b>Hypothesen &amp; Fallzahlplanung:</b></p> <p>Gemäß dem Design als Pilotstudie werden keine Hypothesen generiert und es erfolgte keine Fallzahlplanung.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)</li><li>• Spirometrie(FEV<sub>1</sub>)</li><li>• Auswurfgewicht des Schleims (gemessen mit einer Tara-Waage in Gramm)</li><li>• Auswurfvolumen des Schleims (in Milliliter)</li><li>• Leicester Cough Questionnaire (LCQ) Fragebogen</li></ul>
--	--



### 3 Abkürzungen

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
ALT	Alanin Aminotransferase
ATP	Adenosine Tri-Phosphate
AST	Aspartate Aminotransferase
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization
CSR	Clinical Study Report
DOH	Declaration of Helsinki
DSUR	Development Safety Update Report
ECCG	Electrocardiography
EOS	End of Study
EU	European Union
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCG	Human Corionic Gonadotropin
HVC	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	Independent Ethics Committee
IMP	Investigational Medicinal Product
ISF	Investigator Site File
ISO	International Standardisation Organization
KKS	Koordinationszentrum für Klinische Studien
LLT	Lower level terms
mm	Millimeter
mmol/l	Millimol/Liter
RBC	Red Blood Cells
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical analysis plan
SAR	Serious Adverse Reaction
SOP	Standard Operating Procedure





SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TMF	Trial Master File
WBC	White Blood Cells
WHO	World Health Organization



## 4 Inhaltsverzeichnis

1	Unterschriften Sponsor und Hauptprüfarzt (PI)	3
2	Protokoll Zusammenfassung	4
3	Dosis: 3 ml (=22,5 mg)	5
4	Abkürzungen	8
5	Inhaltsverzeichnis	10
6	Forschungsgrundlage	13
7	Studienziel und Endpunkte	13
8	Studien Design	14
8.1	Studienzielgruppe	14
8.1.1	Einschlusskriterien	15
8.1.2	Ausschlusskriterien:	15
8.1.3	Gebärfähige Frauen	15
8.1.4	Studiendauer pro Patient*in	15
8.1.5	Abbruchkriterien und Ersatz von Studienteilnehmer*innen	15
8.1.6	Vorzeitiges Ende der Studie	16
9	Methodik	16
9.1	Dosierung	16
9.1.1	Anwendungssicherheit von ABX	17
9.1.2	Lieferung, Verpackung und Verwahrung von ABX	17
9.1.3	Studiendurchführung	17
9.1.4	Beurteilung der Compliance der Patient*innen	18
9.1.5	Medikation	18
9.2	Randomisierung	18
9.3	Verblindung	19
9.3.1	Emergency procedure for unblinding	19
9.3.2	Unblinding	19
9.4	Nutzen/Risiko Abschätzung	19
9.5	Studieninterventionen	19
9.5.1	Allgemeine Regeln	19
9.5.2	Prüf/Kontrollsubstanz	20



9.5.3	Messung von Schleimvolumen/gewicht	20
9.5.4	Laborparameter	20
9.5.5	Studienende	20
<b>10</b>	<b>Anwendungssicherheit und Dokumentationsmanagement</b>	<b>21</b>
10.1	Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Ambroxol	21
10.1.1	Zusammenfassung der bekannten Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Ambroxol	21
10.1.2	Definition von Nebenwirkung	21
10.1.3	Schwangerschaft	21
10.2	Schwere der Nebenwirkungen	21
10.3	Bezug zur Studienintervention	21
10.4	Dokumentation von Nebenwirkungen	22
10.4.1	Maßnahmen bei unerwarteten schweren Nebenwirkungen	22
<b>11</b>	<b>FOLLOW-UP</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>STATISTICAL METHODOLOGY AND ANALYSIS</b>	<b>22</b>
12.1	Überlegungen zur Fallzahl	22
12.2	Abweichungen vom Studienprotokoll	23
12.3	Statistischer Analyseplan (siehe auch gleichnamiges Dokument)	23
12.4	Fehlende Daten	27
12.5	Sicherheits- und Verträglichkeits Endpunkte	27
12.6	Softwareprogramme	27
<b>13</b>	<b>Dokumentation und Datenmanagement</b>	<b>27</b>
13.1.1	Case Report Form (CRF)	27
13.2	Lagerung	28
13.3	Qualitätskontrolle	28
13.4	Publikation	28
<b>14</b>	<b>Ethische und rechtliche Aspekte</b>	<b>28</b>
14.1	Informierte Einwilligung der Studienteilnehmer*innen	28
14.2	Genehmigung der Studie	29
14.3	Änderungen	29
14.4	Versicherung	29
14.5	Ethik und GCP	29
<b>15</b>	<b>REFERENCES</b>	<b>30</b>



Studienplan Überblick in Tabellenform:

	Tag-1	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 12 (Follow up)
PGIC				X		X	X
LCQ	X			X		X	X
Auswurfgewicht		X	X	X	X	X	X
Auswurfvolumen		X	X	X	X	X	X
Spirometrie	X					X	X
SpO2	X	X	X	X	X	X	X
<b>Intervention:</b> ABX/Placebo Inhalation mit NaCl 0,9% (2x Tag)		X	X	X	X	X	

## 5 Forschungsgrundlage

Die Behandlung von Patient\*innen auf einer Palliativstation hat in erster Linie eine bestmögliche Symptomlinderung zum Ziel. Die Patient\*innen sollen auf ihrem letzten Lebensabschnitt bestmöglich begleitet werden. Zu den häufigsten Symptomen, an welchen die Patient\*innen in einem palliativen Setting leiden, zählt neben Schmerzen, Mangelernährung und Kachexie, Muskelschwund, Angst-Depression auch Dyspnoe und/oder Husten, was häufig mit einer Hypersekretion von zähem Schleim einhergeht.

Diese Symptomlast schränkt die Lebensqualität der Patient\*innen meist erheblich ein und ist deshalb behandlungswürdig. Hierbei stehen im Falle von Dyspnoe und Hypersekretion je nach Pathogenese und Indikation die Behandlung der Grunderkrankung in Form von Operation, Strahlentherapie und antineoplastischer Therapie, invasive Verfahren wie Bronchialstenting sowie auch verschiedene pharmakologische Möglichkeiten zur Verfügung. Bronchodilatoren wie Salbutamol können erleichternd wirken, ebenso Kortikosteroide, eine antimikrobielle Therapie im Falle von Infektionen oder eine Antikoagulation bei Lungenembolie. Opiode werden dank ihrer zentralen Wirkung ebenso erfolgreich gegen Atemnot eingesetzt. Sauerstoffgabe ist bei Hypoxie indiziert (1. Masel et al 2017).

Physiologisch erfüllt der Schleim in den Atemwegen normalerweise die Aufgabe, die Luftwege sauber zu halten und die Atemluft anzufeuchten. Bei verschiedenen pathologischen Ursachen, wie z.B. bei chronischer Entzündung oder oxidativem Stress, kommt es jedoch zu einer Hypersekretion von Schleim. Klinisch manifestiert sich die Hypersekretion von Schleim durch chronischen Husten mit Auswurf (2. Shen et al 2018). Zur Erleichterung dieser Symptomatik werden Maßnahmen wie Hochlagerung des Thorax, Bronchodilation, Klopfmassage, Inhalationen mit physiologischer Kochsalzlösung sowie verschiedene schleimlösende Stoffen (Mukolytika) angewandt.

Mukokinetika und Mukolytika wie Ambroxol (ABX) können zur Schleimlösung eingesetzt werden. Als Wirkmechanismus von ABX wird zum einen eine Stimulierung der Surfactant-Produktion vermutet, welches die Haftung des Schleims am Luftwegepithel herabsetzt und so das Aushusten erleichtert. Zum anderen besitzt ABX selbst mukolytische Eigenschaften (3. Scaglione et Petrini 2019).

Über die mukoregulatorischen Effekte hinaus wurden antiinflammatorische, antioxidative und auch analgetische Eigenschaften beschrieben (4. Malerba et Ragnoli 2008). Durch diese genannten Mechanismen könnte eine Inhalationstherapie mit ABX die Lebensqualität von Patient\*innen auf palliativ Stationen erheblich verbessern. Ein Vergleich der Wirksamkeit zwischen Kochsalzlösung und verschiedenen Mukolytika wurde unseren Wissens nach noch nicht durchgeführt.

## 6 Studienziel und Endpunkte

Ziel dieser Pilotstudie ist es, erste Daten zu generieren, an denen sich Ärzt\*innen bezüglich der Behandlung palliativer Patient\*innen mit Schleimübersekretion orientieren können, um Patient\*innen in einem palliativen Setting mit Schleimübersekretion eine bestmögliche Symptomkontrolle zu bieten. Da es nach bestem Wissen des Studienteams bisher hierzu keine Daten gibt, soll ermittelt werden, wie effektiv ABX zur verbesserten Sekretolyse im palliativen Setting angewendet werden kann.



Hierbei liegt der Fokus gemäß den Zielen der Palliative Care nicht nur auf klinischen Parametern, sondern auch darin, wie ABX das subjektive Wohlbefinden der Patient\*innen in Hinblick auf Übersekretion beeinflusst.

Hierfür werden folgende Endpunkte herangezogen:

**Primärer Endpunkt:**

- PGIC Fragebogen

**Sekundäre Endpunkte:**

- Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)
- Spirometrie (FEV<sub>1</sub>)
- Auswurfgewicht des Schleims (gemessen mit einer Tara-Waage in Gramm)
- Auswurfvolumen des Schleims (in Milliliter)
- Leicester Cough Questionnaire (LCQ) Fragebogen

Bei Erhebung der Daten mit den Fragebögen (PGIC+ LCQ) wird darauf geachtet, dass keine identifizierenden Angaben enthalten sind. Es wird stattdessen die Patientennr. verwendet. Eine Liste, die eine solche Zuordnung ermöglicht wird separat geführt.

Die Studie formuliert die Forschungsfrage: *„Ist inhalatives Ambroxol (ABX) geeignet zur Schleimlösung für Patient\*innen auf der Palliativstation?“*.

Dafür werden klinische, objektiv beurteilbare Daten erhoben. Da die Patient\*innen auf einer Palliativstation behandelt werden, kommt darüber hinaus gemäß der Zielsetzung im palliativen Setting auch der subjektiven Wahrnehmung der Patient\*innen eine große Wichtigkeit zu, angelehnt an den Grundsatz *„Dyspnea is what the patient says it is“* (1).

Aus der Zusammenschau objektiver, klinisch bestimmbarer Endpunkte (SPO<sub>2</sub>, Auswurfgewicht, Auswurfvolumen und Ergebnisse der Spirometrie) sowie einer subjektiven Fragebogen-Erhebung (PGIC+LCQ) soll die Wirksamkeit der Therapie ermittelt werden. Gemäß dem Design als Pilotstudie werden keine Hypothesen aufgestellt. Bevor eine Empfehlung für den Klinikalltag ausgesprochen werden kann, müssten weitere Studien durchgeführt werden.

## 7 Studien Design

Dies ist eine monozentrische, placebo-kontrollierte Phase IV Pilotstudie.

### 7.1 Studienzielgruppe

Die Studie wird am AKH Wien durchgeführt. Alle Patient\*innen der Palliativstation 17K mit einer Übersekretion von Schleim in den Atemwegen werden über die Studie informiert und bei Zustimmung konsekutiv eingeschlossen.

Die Patient\*innengruppe wird durch die unten genannten Einschlusskriterien definiert.

Im Rahmen einer Pilotstudie wurde eine Patient\*innenanzahl von 10 in der Interventionsgruppe (ABX) versus 10 in der Kontrollgruppe (NaCl) gewählt.



### 7.1.1 Einschlusskriterien

Die **Einschlusskriterien** lauten wie folgen:

- Patient\*innen über 18 Jahre,
- Keine Schwangerschaft,
- Anamnestisch über drei Auswürfe pro Tag,
- Keine schleimlösende Medikation
- Keine Gründe für die Nichtteilnahme (z.B. kognitives Defizit, Delirium, ausgeprägte Demenz oder schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, übermäßig schlechter Performance Status, schwere Septikämie mit Bewusstseinsstörung, Unverträglichkeit von ABX)
- Keine Sprachbarriere
- Gegebene Fähigkeit, eine mündliche sowie schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen.

### 7.1.2 Ausschlusskriterien:

Werden von den Einschlusskriterien definiert.

### 7.1.3 Gebärfähige Frauen

Sollte eine Patientin schwanger werden, wird die Patientin aus der Studie ausgeschlossen. Patientinnen werden über dies aufgeklärt.

Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ist ein Schwangerschaftstest (**hCG-Urintest**) bei Einschluss in die Studie obligat.

### 7.1.4 Studiendauer pro Patient\*in

Die Gesamtdauerstudiendauer beträgt für jede Patient\*in 13 Tage. Siehe Übersichtstabelle Studienablauf.

### 7.1.5 Abbruchkriterien und Ersatz von Studienteilnehmer\*innen

#### **Abbruchkriterien**

Studienteilnehmer\*innen können zu jeder Zeit vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden. Als Abbruch zählt wenn Studienteilnehmer\*innen nicht bis zum follow-up an der Studie teilnehmen.

Abbruchkriterien sind wie folgt:

- Auf eigenen Wunsch der Patient\*innen.
- Wenn das Studienteam befindet, dass eine Fortführung im Rahmen der Studie einen Schaden für die jeweilige Patient\*in hat (z.B. schlechte Verträglichkeit von ABX).
- Wenn die Patient\*in einen Vertragsbruch gemäß der Einverständniserklärung begeht.
- Wenn Patient\*innen nach Hause entlassen werden.
- Da alle Patient\*innen an einer fortgeschrittenen Grunderkrankung leiden, muss mit Dropouts in Form von Todesfällen gerechnet werden.

Der Grund für den Abbruch wird in jedem Fall im Case Report Form (CRF) spezifiziert. Bei der Auswertung werden die dropouts mit ihren Gründen in einer eigenen Graphik dargestellt (CONSORT-Diagramm).

#### **Follow-up von Studienabbrecher\*innen**

Eine Follow-up Untersuchung wird falls möglich eine Woche nach Beendigung der Studie durchgeführt. Die Patient\*innen werden informiert, dass eine Teilnahme an einem solchen follow-up freiwillig erfolgt.

### 7.1.6 Vorzeitiges Ende der Studie

Der Sponsor hat das Recht, die Studie jederzeit zu beenden. Die Ethikkommission und alle zuständigen Behörden werden innerhalb von 15 Tagen davon in Kenntnis gesetzt.

Die Studie wird unter folgenden Bedingungen vorzeitig beendet:

- Sollten Nebenwirkungen auftreten, die in keinem Nutzen/Risiko Verhältnis mehr stehen.

## 8 Methodik

Schematische Darstellung

	Tag-1	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 12 (Follow up)
PGIC				X		X	X
LCQ	X			X		X	X
Auswurfgewicht		X	X	X	X	X	X
Auswurfvolumen		X	X	X	X	X	X
Spirometrie (FEV1)	X					X	X
SpO2	X	X	X	X	X	X	X
<b>Intervention:</b> ABX/Placebo Inhalation (2x Tag)		X	X	X	X	X	

### 8.1 Dosierung

In der Anstaltsapotheke des AKH Wiens werden dafür ABX + NaCl 0,9% für die Versuchsgruppe A und NaCl 0,9% für die Kontrollgruppe in Spritzen aufgezogen. Dabei wird für ABX die zulässige Höchstdosis von 3 ml (= 22,5 mg) gewählt. Die Dosis wurde so gewählt um die Effekte von ABX möglichst klar abbilden zu können, da inhalativ in einem schleimbedeckten Bronchialsystem mit einer niedrigen Resorption von





ABX zu rechnen ist. Dies soll den Fehler einer möglicherweise zu niedrigen Dosis vermeiden. Bei Patient\*innen mit schwerer Leber oder Niereninsuffizienz wird eine Dosisanpassung vom Ärzt\*innen Team erwogen. Die Inhalationen werden den Patient\*innen im Rahmen der Intervention zwei Mal täglich für fünf Tage verabreicht.

### 8.1.1 Anwendungssicherheit von ABX

Um eine sichere Anwendung von ABX zu gewährleisten sieht sich das Studienteam verpflichtet, eine Patient\*in von der Studie auszuschließen wenn eine Fortführung der Studie im Gegensatz zu den Interessen der Patient\*in wäre.

Ein solcher Ausschluss wird im CRF mit Angabe des Ausschlussgrundes dokumentiert und graphisch dargestellt.

Siehe auch Punkt 7.1.5 Abbruchkriterien.

### 8.1.2 Lieferung, Verpackung und Verwahrung von ABX

Die Lieferung und Verwahrung wird von der Anstaltsapothek und der Palliativstation 17K des AKH Wien vertrauensvoll von qualifiziertem Personal durchgeführt. Die Verpackung und Beschriftung der Medikation erfolgt gemäß lokalen Gesetzgebungen und gemäß der GMP Richtlinien von gleichem Personal.

### 8.1.3 Studiendurchführung

Die Studie wird wie folgt gemäß den Richtlinien von AMG und GCP/ICH durchgeführt:

Bei allen Studienteilnehmer\*innen wird einen Tag prä Intervention die Lungenfunktion in Form einer Spirometrie gemessen und sämtliche primäre und sekundäre Endpunkte erhoben. Teilnehmer\*innen können die Spirometrie aus Gründe wie Erschöpfung auch ablehnen. Dies führt nicht zu einem Ausschluss von der Studie, wird aber im CRF dokumentiert. Die Einschlusskriterien werden noch einmal überprüft.

Ab Tag 1 bis Tag 5 werden die von der Anstaltsapothek vorbereiteten Inhalationen den Patient\*innen zwei Mal täglich verabreicht.

Die Patient\*innen füllen an Tag 1, Tag 3 und Tag 5 die beiden Fragebögen (PGIC + LCQ) aus. Dabei ist mit einem Zeitaufwand von jeweils maximal 10 Minuten pro Patient\*in zu rechnen. Die Ergebnisse aus den Fragebögen werden verglichen, durch Tabellen übersichtlich dargestellt und am Ende der Studie als primärer Endpunkt ausgewertet. Die Subjektivität der Patient\*innen-Aussagen soll hierbei berücksichtigt werden.

Sieben Tage nach der Intervention wird als follow-up erneut die Lungenfunktion in Form einer Spirometrie gemessen sowie alle übrigen sekundären Endpunkte erhoben und mit den Ergebnissen vor der Intervention verglichen. Sollte die Lungenfunktion aus Gründen wie zum Beispiel Erschöpfung nicht durchgeführt werden können, wird auf eine solche verzichtet und dies dokumentiert.

Täglich wird an fünf Tagen während der Intervention morgens ein Auswurf post- Inhalationen mit Hilfe einer Tara- Waage in Gramm gewogen. Bei dieser Gelegenheit wird das Schleimvolumen in Milliliter ebenso ermittelt werden. Der Endpunkt *Schleimgewicht* wird mit einer Grafik dargestellt, damit die genaue Entwicklung betrachtet werden kann.



Da alle Patient\*innen an einer fortgeschrittenen Grunderkrankung leiden, muss damit gerechnet werden, dass trotz möglicherweise wirksamer Therapie eine Verschlechterung der Symptome eintreten kann. Aus diesem Grund ist für die Beurteilung der Wirksamkeit der Vergleich zwischen den Gruppen Placebo und Nicht-Placebo am aussagekräftigsten und soll gesondert betrachtet werden.

Mit einem drop-out aufgrund von Todesfällen muss bei Patient\*innen in einem palliativen Setting gerechnet werden. Sollten die Patient\*innen nach Hause entlassen werden, werden diese allerdings von der Studie ausgeschlossen, da keine verlässliche Auswertung mehr erfolgen kann. Die Entlassung wird dokumentiert; das Entlassungsdatum wird als Drop-out Zeitpunkt verwendet. Während der Studiendauer wird das Pflegepersonal der Palliativstation 17K die Verabreichung der Inhalationen durchführen. Das Wiegen des Schleims sowie das Ausgeben der Fragebögen wird von mir selbst (cand med. Donath) durchgeführt werden. Die Spirometrie wird in Kooperation mit der Univ. Klinik für Pulmologie erfolgen.

Aufgrund der generell guten Verträglichkeit von ABX (6) wird nicht mit weiteren drop-outs gerechnet. Sollten aber beschriebene Nebenwirkungen auftreten, wird dies dokumentiert, die Therapie abgesetzt und die betroffenen Patient\*innen werden von der Studie ausgeschlossen.

#### 8.1.4 Beurteilung der Compliance der Patient\*innen

Die Patient\*innen werden auf der Palliativstation 17K vertrauensvoll von Ärzt\*innen und Pflegepersonal umfassend betreut. Durch genanntes Personal erfolgt auch die Beurteilung der Compliance der Patient\*innen. Bei mangelnder Compliance wird die Studienteilnehmer\*in von der Studie ausgeschlossen.

Siehe auch 7.1.5 Ausschlusskriterien.

#### 8.1.5 Medikation

Das Wohlbefinden der Patient\*innen hat für das Studienteam die höchste Priorität. Im Zuge des Aufenthalts auf der Palliativstation 17K werden die Patient\*innen nach allen Richtlinien der GCP betreut. Sie erhalten jegliche Medikation, die die behandelnden Ärzt\*innen für indiziert halten.

Sollten behandelnde Ärzt\*innen andere schleimlösende Substanzen für indiziert halten hat dies Priorität gegen über den Interventionen der Studie. In diesem Fall wird die Patient\*in ebenfalls von der Studie ausgeschlossen und dies wird dokumentiert.

## 8.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt durch einen Internet-randomizer mit der Webadresse: [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org) nach dem Prinzip der Zufallszuweisung (random assignment)

Als Parameter wurden 10 sets mit je 2 Nummern mit Werten zwischen 1 und 2 gesetzt, wobei 1 und 2 nur jeweils einmal pro set vorkommen dürfen. So wird gewährleistet das beide Gruppen gleich groß sind und die Zuteilung nicht vorhersehbar ist.

Die gewünschte Anzahl von 20 Patient\*innen wird bereits vor Studienbeginn randomisiert. Den 20 Patient\*innen werden Probandennummern von 1- 20 zugewiesen (Pat01 , Pat02 usw.). Dann wird mit oben genannten Parametern randomisiert. Dadurch wird jeder Probandennummer entweder der Wert 1 oder der Wert 2 zugeordnet. 1 bedeutet Prüfsubstanz und 2 Placebo. Die Zuordnung wird dann während der ganzen Studie beibehalten und bleibt dem Studienteam geheim. Die Erstellung der Randomisierungsliste erfolgt mit Microsoft Excel und wird an die Anstaltsapothek weitergegeben welche dann die Verblindung vornimmt.

## 8.3 Verblindung

Verantwortlich für die Verblindung ist die Anstaltsapotheke des AKH Wiens. Die Verblindung erfolgt gemäß der zuvor erstellten Randomisierungsliste und mittels Kuverts, welche auch von ihr aufbewahrt werden.

So wissen weder Patient\*in noch das Personal auf der Palliativstation 17K mit welcher Lösung die Patient\*innen inhalieren.

### 8.3.1 Emergency procedure for unblinding

Die Verblindung wird aufgehoben sollte ein Notfall auftreten, bei dem das Studienteam suspiziert, dass eine Verschlechterung des Zustandes auf eine Studienintervention, speziell auf eine Nebenwirkung von Ambroxol zurückgeführt werden kann. Ob ein Unblinding notwendig ist wird vom behandelnden Arzt/Ärztin entschieden.

Sollte dieser Fall eintreten erfolgt das Unblinding durch ein Emergency-Envelope, welche eine Zuordnung möglich machen und zuvor durch die Anstaltsapotheke angefertigt wurden.

### 8.3.2 Unblinding

Nachdem die letzte Patient\*in die Studie abgeschlossen hat, erhält der Diplomand die Randomisierungsliste durch welche eine Zuordnung möglich ist.

## 8.4 Nutzen/Risiko Abschätzung

Die einzigen durch die Studie verursachten Risiken ergeben sich durch die möglichen Nebenwirkungen von ABX. ABX ist im Allgemeinen jedoch sehr gut verträglich und hat eine hohe Anwendungssicherheit. Hinsichtlich einer etwaigen Unverträglichkeit gegen das Medikament ist vor allem auf Hautreaktionen zu achten. Des Weiteren können Übelkeit und Geschmacksverlust auftreten. In seltenen Fällen wurde über Kopfschmerz und Schwindel berichtet (5. Sousa et al 2019). Siehe auch Fachinformation ABX. Bei Leber und/oder Niereninsuffizienz kann vom Studienteam eine geringere Inhalationsdosis gewählt werden, dies wird entsprechend protokolliert.

Der Nutzen für die Patient\*innen in der Versuchsgruppe A besteht in einer möglicherweise dem Placebo überlegenen Therapie mit Ambroxol.

NaCl 0,9% (Placebo-gruppe): nur der Nutzen und der Aufwand von Kochsalzinhalationen; ein Schaden ist nicht zu erwarten.

## 8.5 Studieninterventionen

### 8.5.1 Allgemeine Regeln

- Alle studienbezogenen Interventionen werden dokumentiert und datiert.
- Sollten mehrere Interventionen zum gleichen Zeitpunkt angesetzt sein, können die Interventionen nacheinander, in keiner bestimmten Reihenfolge durchgeführt werden.
- Der Zeitpunkt der Interventionen ist durch das Protokoll festgelegt. Sollte der Zeitplan aus irgendwelchen Gründen nicht eingehalten werden können, muss dies dokumentiert werden und die Intervention zum nächstmöglichen Zeitpunkt durchgeführt werden.



## 8.5.2 Prüf/Kontrollsubstanz

Um den Schleim in den Bronchien zu lösen ist geplant, die Patient\*innen an 5 Tagen 2x täglich entweder 3 ml Placebo (=3ml 0.9% NaCl) oder 3 ml ABX\_Lösung ( 22.5 mg ABX in 3ml) mindestens 10 und höchstens 15 Minuten lang mittels eines Verneblers inhalieren zu lassen.

Damit die Tröpfchen in die kleinen Verästelungen der Bronchien gelangen können, ist der Einsatz eines Verneblers notwendig. Normaler Wasserdampf besteht aus relativ großen Tröpfchen mit einer Partikelgröße von mehr als 30 Mikrometern. Lungengängig sind hingegen nur Partikel mit einer Größe von höchstens 25 Mikrometern. In die kleineren Verästelungen der Bronchien gelangen nur Partikel, die kleiner als 10 Mikrometer sind.

Die im Wasserdampf enthaltenen Tröpfchen erreichen daher nur die Nasenschleimhaut – bei der Inhalation durch den Mund bleiben sie wirkungslos im Mund- und Rachenraum hängen. Die Dampfinhalation eignet sich daher eher zur Behandlung der oberen Atemwege und ist zur Lösung von Schleim aus den Bronchien nicht ausreichend wirksam.

Vernebler gehören zur Standardausstattung an jedem Krankenbett im AKH Wien. Sie zerstäuben eine Flüssigkeit zu lungengängigen Tröpfchen mit einer Partikelgröße von 3–6 Mikrometern.

Die Inhalation von 3 ml Flüssigkeit dauert höchstens 15 Minuten und ist daher auch für Patient\*innen der Palliativstation kaum belastend.

## 8.5.3 Messung von Schleimvolumen/gewicht

Der Auswurf der Patient\*innen wird in einer Tasse mit Deckel gesammelt. Diese kann so oft die Patient\*innen es wünschen gewechselt werden, zumindest aber alle 24h. Die Tasse oder alle von den Patient\*innen pro Tag gefüllten Tassen werden dann gewogen, um das Gewicht des Auswurfs zu ermitteln. Das Auswurfvolumen wird dann durch Verdrängung gemessen (wieviel Wasser muss zugefügt werden, damit in der Tasse insgesamt 50 ml erreicht werden).

## 8.5.4 Laborparameter

An den Tagen -1, 5, 12 werden, wie an der Palliativstation üblich, Routinelaborparameter (Blutbild, Nierenblute und Leberblute, insgesamt 15 ml) abgenommen. Die Sauerstoffsättigung in der Peripherie wird mittels eines Fingerclips gemessen und ist für die Patient\*innen nicht belastend.

Spirometrie: das Ausatemvolumen während einer Minute wird an den Tagen -1, 5 (mindestens 1 Stunde nach Inhalation) und 12 gemessen. Diese Messung beinhaltet mehrere Versuche, stark auszuatmen. Der Vorgang kann von den Patient\*innen selbst gesteuert werden und ist daher wenig belastend. Die Spirometrie kann von der Patient\*in jederzeit abgelehnt werden. Die Patient\*innen werden von dieser Möglichkeit durch das Studienteam und durch die Teilnehmer\*inneninformation informiert.

## 8.5.5 Studienende

Das Studienende ist mit dem follow-up der letzten Patient\*in festgesetzt. Danach erfolgt die Auswertung der gesammelten Daten.

## 9 Anwendungssicherheit und Dokumentationsmanagement

### 9.1 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Ambroxol

#### 9.1.1 Zusammenfassung der bekannten Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Ambroxol

Hier sei auf die Fachinformation verwiesen. Zu den häufiger auftretenden Nebenwirkungen gehören Übelkeit (selten Erbrechen), orale und pharyngale Hypästhesie und Geschmacksveränderungen. Seltener kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen und infolgedessen zu Hautausschlägen kommen. Anaphylaktische Reaktionen werden nicht beschrieben.

#### 9.1.2 Definition von Nebenwirkung

Als Nebenwirkung zählt jede klinische Verschlechterung der Patient\*innen, die auf Studieninterventionen zurückgeführt werden kann. Da sich das Patient\*innenkollektiv aus palliativen Patient\*innen zusammensetzt, ist eine Verschlechterung des klinischen Bildes wegen der fortgeschrittenen Grunderkrankung oder zusätzlicher Medikation unter Umständen häufig.

Sollte eine solche Nebenwirkung durch Studieninterventionen auftreten, wird diese in jedem Fall im CRF dokumentiert und vom Studienteam evaluiert, ob die Patient\*innen von der Studie ausgeschlossen werden sollen. Demnach erfolgt die Dokumentation als schwere oder leichte Nebenwirkung. Siehe 9.2.

#### 9.1.3 Schwangerschaft

Sollte eine Patientin schwanger werden, wird dies dem Sponsor umgehend mitgeteilt. Eine Schwangerschaft führt zu Ausschluss der Patientin aus der Studie. Sollte dieser Fall eintreten, wird als Ausscheidungsgrund Schwangerschaft angegeben.

### 9.2 Schwere der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Schwere eingeteilt. Leichte Nebenwirkungen werden in der Auswertung als solche dokumentiert, wenn sie nicht zum Abbruch der Studie geführt haben. Darunter würde z.B. leichte Übelkeit nach der Inhalation oder vorübergehender Geschmacksverlust fallen.

Schwere Nebenwirkungen, z.B. Hautreaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit hindeuten sind solche, die zum Ausschluss der Patient\*in von der Studie führen.

### 9.3 Bezug zur Studienintervention

Alle auftretenden Nebenwirkungen werden den Prüfärzt\*innen gemeldet, welche entscheiden wie wahrscheinlich die Nebenwirkung durch eine Studienintervention ausgelöst wurde.

Als **nicht-assoziiert** zählt eine Nebenwirkung wenn sie:

- Nicht dem Wirkprofil von ABX oder anderen Studieninterventionen entspricht.
- Wenn sie in keiner zeitlicher Verbindung mit Studieninterventionen auftritt.
- Wenn das klinische Bild eindeutig auf andere Ursachen zurückgeführt werden kann. (z.B. starkes Erbrechen unmittelbar nach einer Chemotherapie)

Eine nicht studienassoziierte Nebenwirkung oder klinische Verschlechterung wird nicht gesondert dokumentiert.

Als **Assoziiert** ist eine Nebenwirkung zu bewerten wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese studienassoziiert ist. Eine solche Nebenwirkung wird in jedem Fall dokumentiert und geprüft, ob die Patient\*in aus der Studie ausgeschlossen werden muss. Siehe 9.1.2

## 9.4 Dokumentation von Nebenwirkungen

Die Dokumentation von Nebenwirkungen enthält folgende Details:

- Beschreibung der Nebenwirkung
- Erstes Auftreten
- Letztes Auftreten
- Studienausschluss (ja/nein)
- Unvorhergesehen (ja/nein)
- Folgen

Alle Nebenwirkungen müssen im jeweiligen CRF nach oben genannten Kriterien dokumentiert werden.

### 9.4.1 Maßnahmen bei unerwarteten schweren Nebenwirkungen

Sollten unerwartete schwere Nebenwirkungen auftreten, werden diese der Ethikkommission und der zuständigen Behörde innerhalb des vorgeschriebenen Zeitrahmens vom Sponsor gemeldet werden. Der/die Patient\*in wird von der Studie ausgeschlossen:

Der Bericht enthält folgende Informationen:

- Patientnr (study code)
- Alter, Geschlecht
- Prüfsubstanz, die als Auslöser suspektiert wird
- Beschreibung der Nebenwirkung
- Name der Prüfer\*in
- Beschreibung des Fallhergangs

## 10 FOLLOW-UP

Für jede Patient\*in ist ein Follow-up eine Woche nach Beendigung der Intervention vorgesehen (Tag 12 seit Studienbeginn). Beim Follow-up werden alle primären und sekundären Endpunkte erhoben, um zu ermitteln wie anhaltend eventuelle Änderungen der Befindlichkeit sind.

Die Möglichkeit eines Follow-ups steht allen Patient\*innen offen, auch solchen, die von der Studie ausgeschlossen wurden. Da alle Patient\*innen auf der Palliativstation nach einem holistischen Konzept behandelt werden, ist keine gesonderte Nachbehandlung vorgesehen.

## 11 STATISTICAL METHODOLOGY AND ANALYSIS

### 11.1 Überlegungen zur Fallzahl

Die Fallzahl wurde im Rahmen dieser Pilotstudie auf 20 Proband\*innen festgesetzt. Dies bedeutet zwei Gruppen mit jeweils 10 Teilnehmenden die durch die Einschlusskriterien bestimmt werden. Eine genaue Fallzahlberechnung erfolgte gemäß dem Design als Pilotstudie nicht.

Durch die verhältnismäßig kleine Anzahl an schwer erkrankten Patient\*innen kann es aufgrund von Heterogenität zu statistischen Verzerrungen kommen. Dies würde erfordern, eine noch größere Anzahl an Patient\*innen zu rekrutieren, was aber aus ethischen und praktischen Gründen schwer durchführbar ist.



Mit Drop-outs aufgrund von Todesfällen muss gerechnet werden, da die Patient\*innen alle an einer fortgeschrittenen Grunderkrankung leiden. Sollte der Verdacht bestehen, dass eine Patient\*in die Inhalationen nicht toleriert oder keine medizinische Indikation mehr für Inhalationen bestehen werden diese Patient\*innen ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Drop-outs werden nicht ersetzt.

## 11.2 Abweichungen vom Studienprotokoll

Alle Abweichungen vom Studienprotokoll werden mit Angabe von Gründen dokumentiert.

## 11.3 Statistischer Analyseplan (siehe auch gleichnamiges Dokument)

### 12.3.1 Beschreibung des Patient\*innenkollektives (erfasste Variablen) :

Für die metrische Variable „Alter in Jahren“ wird der Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum bestimmt und mit zwei separaten Boxplots für die Testgruppe ABX und die Placebogruppe P dargestellt.

Die metrische Variable Bodymaßindex wird für alle Patient\*innen aus Körpergewicht und Körpergröße berechnet. Der Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum bestimmt und wie bei Alter in zwei Boxplots eingetragen.

Die metrische Variable Karnofsky-Index wird für alle Patient\*innen zum Aufnahmezeitpunkt (in %) erhoben. Auch hier werden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum bestimmt und die Werte mit Hilfe von zwei Boxplots dargestellt.

Für die nominale Variable Geschlecht (m/w/divers) werden absolute Häufigkeiten und Häufigkeiten in % angegeben. Dies erfolgt für die Gruppe ABX und die Gruppe P. Das Ergebnis wird mit einem Kreisdiagramm je Gruppe dargestellt.

Die ordinale Variable „TNM- Staging“ wird nach Schweregrad der Grunderkrankung in drei Gruppen zusammengefasst. Danach werden absolute und prozentuale Häufigkeiten bestimmt und mit zwei Balkendiagrammen für die Gruppen ABX und P visualisiert.

Alle Variablen werden bei Aufnahme in die Studie erhoben.



Übersichtstabelle 1:

<b>Variable</b>	<b>Bestimmte Werte</b>	<b>Darstellung</b>
<b>Alter</b>	Mittelwert, Median Standardabweichung, Min + Max,	Zwei Boxplots für die beiden Gruppen
<b>Geschlecht</b>	Prozentuale Häufigkeiten	Zwei Kreisdiagramme für die beiden Gruppen
<b>BMI</b>	wie Alter	wie Alter
<b>TNM- Staging</b>	Einteilung in 3 Gruppen nach Schweregrad, Dann Bestimmung von prozentualen Häufigkeiten	Balkendiagramm für beide Gruppen
<b>KI</b>	wie Alter	wie Alter



Übersichtstabelle 2

Variablen	Kategorien/ Einheiten	Variablentyp	Messzeitpunkt
Alter	in Jahren	metrisch	Bei Aufnahme in die Studie
Geschlecht	(m/w/divers)	nominal	s.o
BMI	Körpergewicht [in kg] / (Körpergröße [in Meter]) <sup>2</sup>	metrisch	s.o
TNM-staging	T (0-4) N(1-X) M (0-1) Zusammenfassung in 3 Gruppen.	ordinal	s.o
Karnofsky- Index	%	metrisch	s.o

### 12.3.2. Primäre Fragestellung:

Die primäre Frage, die diese Studie bearbeiten soll, lautet wie folgt:

„Ist eine Inhalationstherapie zur Schleimlösung mit Ambroxol einer Inhalation mit Natriumchlorid bei palliativen Patient\*innen überlegen?“.

Zur Beantwortung dieser Frage wird der Primäre Endpunkt „PGIC -Score“ herangezogen. Die Hauptzielgröße errechnet sich aus den Summen der Scores der PGIC- Fragebögen zu den Erhebungszeitpunkten Tag 3, 5 und Tag 12 (follow-up). Diese Summe wird für jede Patient\*in ermittelt. Der Median dieser Summen soll dann für beide Gruppen ermittelt werden und stellt die Hauptzielgröße dar.

Wichtig ist hierbei anzumerken, dass sich die Veränderungen der Befindlichkeit sich immer auf den letzten Messzeitpunkt beziehen sollen. D.h der PGIC Fragebogen von Tag 5 erfragt die Veränderungen zu Tag 3 und nicht zu Anfang der Studie.

Weiters wird für den primären Endpunkt „PGIC- Score“ Median, Mittelwert, Standardabweichung und Interquartilsabstand an den Tagen 3, 5 und 12 bestimmt. Beide Gruppen werden mit je drei Boxplots (Tage 3,5, 12) gegenüber gestellt.

Da diese Studie als Pilotstudie konstruiert wurde, werden keine Hypothesen aufgestellt, deswegen muss explizit auf den explorativen Charakter verwiesen werden und dieser muss bei der Interpretation berücksichtigt werden.

#### 12.4.3. Nebenzielgrößen:

Zusätzlich zu der Hauptzielgröße sollen fünf weitere Zielgrößen zusätzliche Aspekte zur Beantwortung der Fragestellung beleuchten.

Für den sekundären Endpunkt LCQ-Score werden am Tag -1 und 12 Median, Mittelwert, Standardabweichung und Interquartilsabstand bestimmt. Die Nebenzielgröße berechnet sich dann aus der Differenz des Medians des Scores der LCQFragebögen vom Tag 12 und -1 pro Patient\*in.

Für die ABX- Gruppe lautet dies dementsprechend: Median Tag 12 - Median Tag -1.

Gleiches gilt für die Placebo- Gruppe: Median Tag 12 - Tag -1.

Beide Gruppen werden dann mit je zwei Stabdiagrammen explorativ (Tag -1 und 12) gegenüber gestellt.

Das Auswurfsgewicht und Volumen (in g und ml) soll zwischen beiden Gruppen durch den Verlauf der Mittelwerte verglichen werden. Hierzu wird der Verlauf der Mittelwerte für je beide Gruppen ermittelt und in einem g/Zeit Liniendiagramm für das Gewicht und einem ml/Zeit Liniendiagramm für das Volumen dargestellt. Die Gruppenanzahl von je 30 bzw. 20 Proband\*innen ermöglicht es im selbigen Koordinatensystem zusätzlich auch die Einzelverlaufskurven darzustellen.

Der Lungenfunktionsparameter FEV1 (in %) wird an den Tagen -1,5 und 12 erhoben. Für diese Werte werden für beide Gruppen Median, Mittelwert, Standardabweichung und Interquartilsabstand bestimmt. Explorativ wird die Differenz zwischen Median am Tag 12 und am Tag -1 erhoben und zwischen beiden Gruppen verglichen. Mit Hilfe von Boxplots soll die Visualisierung der Werte von Tag -1 und Tag 12 für beide Gruppen erfolgen.

Für die Sauerstoffsättigung SpO2 (in %) werden an den Messzeitpunkten Tag -1 und Tag 12 ebenfalls Median, Mittelwert, Standardabweichung und Interquartilsabstand für beide Gruppen bestimmt. Wie bei FEV1 wird die Differenz der beiden Mediane explorativ bestimmt. Die Darstellung soll ebenfalls wie bei FEV1 durch Boxplots erfolgen.



Variable	Einheit	Darstellung
PGIC	1-7	Boxplots für beide Gruppen an den Tagen 3,5 und 12 (follow-up)
Schleimgewicht	Gramm	Verlauf der Mittelwerte zwischen beiden Gruppen in einem g/Zeit Koordinatensystem
Schleimvolumen	Milliliter	In einem ml/ Zeit Koordinatensystem, wie Schleimgewicht.
LCQ	1-7	Stabdiagramme für beide Gruppen für Tag -1 und 12
SpO2	Prozent	Boxplots für beide Gruppen an Tag -1 und 12
FEV1	Prozent	Wie SpO2

## 11.4 Fehlende Daten

Unvollständige Datensätze werden soweit als möglich in die Berechnung mit einbezogen. Patient\*innen haben stets die Möglichkeit, Studieninterventionen (z.B. Spirometrie) abzulehnen, bzw. ist es möglich, dass Patient\*innen zu schwach sind, um eine Studienintervention durchzuführen. In einem solchen Fall werden nicht erhobene Werte als „fehlend“ dokumentiert, führen aber nicht zu einem Ausschluss von der Studie.

Sollte es möglich sein, fehlende Werte/Studieninterventionen nachzuholen, wird dies getan und die Werte werden mit dem Zusatz „X Stunden später nachgeholt“ verwendet.

## 11.5 Sicherheits- und Verträglichkeits Endpunkte

Im Falle von aufgetretenen Nebenwirkungen, werden diese dokumentiert und geprüft ob die Patient\*in von der Studie ausgeschlossen werden soll.

## 11.6 Softwareprogramme

Zur Auswertung und Darstellung der Studienergebnisse werden SPSS und Microsoft Word verwendet werden.

# 12 Dokumentation und Datenmanagement

## 12.1.1 Case Report Form (CRF)

Für alle Patient\*innen wird ein elektronischer CRF angelegt. Zunächst wird aber ein CRF in Papierform ausgedruckt. Diese werden von einem der Prüffärzt\*innen ausgefüllt und unterschrieben. Es wird darauf



geachtet, dass der CRF vollständig und leserlich ausgefüllt wird. Später werden die Ergebnisse von dem Diplomanden in den elektronischen CRF übertragen. Dabei wird auf mögliche Fehler geachtet. Wenn Ungereimtheiten auffallen, werden diese umgehend überprüft und falls notwendig korrigiert. Sollten die Patient\*innen aus der Studie ausscheiden, wird dies auf dem CRF gekennzeichnet.

Eintragungen/Korrekturen am CRF dürfen nur vom Studienpersonal vorgenommen werden.

## 12.2 Lagerung

Die Prüfärztin behält sich genaue und nachvollziehbare Aufzeichnungen zur Durchführung der Studie. Diese werden in zwei Kategorien gegliedert. Investigator study site file (ISF) mit allen relevanten Dokumenten zur Studiendurchführung und klinische Patient\*innen-Information, die sich aus klinischen Daten aus dem Krankenhausaufenthalt zusammensetzt. (z.B. Laborwerte, Röntgenaufnahmen o.ä.)

Alle Aufzeichnungen werden solange wie gesetzlich gefordert aufbewahrt.

## 12.3 Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle beinhaltet zumindest drei Monitorings.

Das erste Monitoring wird am Tag 1 nach der Inhalation des Studiendurchlaufs der ersten Patientin oder Patienten durchgeführt.

Das zweite Monitoring wird am Ende des follow-ups der 5. Patient\*in durchgeführt.

Das letzte Monitoring wird am Ende des follow-ups der letzten Patient\*in durchgeführt.

Dem Monitor werden alle Studiendokumente (CRF, Prüfplan etc.) zugänglich gemacht. Es ist die Verantwortung des Monitors, die drei Monitorings durchzuführen und so eine qualitativ hochwertige Studiendurchführung zu gewährleisten.

Das Monitoring wird von einem Mitarbeiter des Sponsors übernommen.

## 12.4 Publikation

Die Ergebnisse der Studie werden unabhängig vom Ergebnis veröffentlicht. Das Manuskript wird allen Co-Autor\*innen vor Einreichung zur Publikation zugeschickt. Die Vertraulichkeit im Umgang mit persönlichen Patient\*innendaten wird vom Studienteam garantiert.

# 13 Ethische und rechtliche Aspekte

## 13.1 Informierte Einwilligung der Studienteilnehmer\*innen

Um in die Studie aufgenommen zu werden, ist ein ausführliches Aufklärungsgespräch verpflichtend. Dabei wird gesondert auf die Risiken, die eine Studienteilnahme mit sich bringt, eingegangen, aber auch über Abläufe und Ziel der Studie informiert. Nach diesem Gespräch erhalten die Patient\*innen die Möglichkeit die Einverständniserklärung zu unterschreiben. Die Teilnehmer\*innen werden informiert, dass sie ihre Zustimmung jederzeit widerrufen können. Außerdem werden die Patient\*innen detailliert über ihre Verpflichtungen im Rahmen der Studienversicherung informiert. Patient\*innen müssen der möglichen Weitergabe von Daten an Behörden zustimmen.



## 13.2 Genehmigung der Studie

Dieses Protokoll und alle zusätzlichen Dokumente werden bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien eingereicht. Die Studie darf nur bei positivem Votum und bei Nicht-Untersagung der Behörde durchgeführt werden.

Die Studie wird nach dem AMG und GCP/ICH Guidelines durchgeführt.

## 13.3 Änderungen

### Protokolländerungen

Sollten Änderungen im Studienprotokoll nötig werden, werden diese umgehend bei der Ethikkommission und der Behörde eingereicht. Die Änderungen werden erst nach deren Zustimmung umgesetzt. Sollte es aus irgendwelchen Gründen (z.B. Gefahr im Verzug) nicht möglich sein, auf die Zustimmung zu warten, werden die Änderung sofort umgesetzt und die Ethikkommission und die Behörde umgehend davon in Kenntnis gesetzt.

### Studienabbruch

Wenn der Sponsor oder die Prüfer\*innen sich dafür entscheiden, die Studie vorzeitig abzubrechen müssen sie sich umgehend, unter Angabe von Gründen, davon in Kenntnis setzen. Der Schutz der Patient\*innen hat dabei höchste Priorität; die Ethikkommission und die Behörde werden informiert.

### Clinical Study Report (CSR)

Spätestens ein Jahr nach Studienende werden Prüfer\*innen und Diplomand einen vollständigen CSR bei der Ethikkommission einreichen.

## 13.4 Versicherung

Während der Studienteilnahme werden die Patient\*innen gemäß gesetzlichen Vorschriften versichert. Sie werden darüber auch in der Patient\*inneninformation informiert.

Die Information aus diesem Dokument ist das Eigentum der Prüfer\*innen. Eine Weitergabe darf nur nach Zustimmung durch jene erfolgen.

## 13.5 Ethik und GCP

Der Hauptprüfer stellt sicher, dass die Studie nach allen Prinzipien der Declaration of Helsinki, GCP und AMG durchgeführt wird.

Nur qualifiziertes Personal wird in die Studie eingebunden und alle Studieninhalte werden nach den ICH und GCP Guidelines durchgeführt.



## 14 REFERENCES

1. Masel et al: Palliativmedizin: Grundlagen und Symptommanagement

<https://doi.org/10.1007/s11812-017-0087-3>

2. Shen et al: Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796802/#b39-copd-13-399>



3. Scaglione et Petrini 2019: Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive?  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6328955/>
  
4. Magnoldi et Ragnaldi : Ambroxol in the 21st Century: Pharmacological and Clinical Update  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18680446/>
  
5. Sousa et al: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Ambroxol Hard-Boiled Lozenges in Patients with Acute Pharyngitis  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966982/>
  
6. PGIC [https://chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients\\_Global\\_Impression\\_of\\_Change.pdf](https://chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients_Global_Impression_of_Change.pdf)
  
7. Leicester Cough Questionnaire <http://www.centerforcough.com/wp-content/uploads/2015/11/7-leicester-cough-quest.pdf>
  
8. <http://medis.akhwien.at/frameset1.htm>: Fachinformation Ambroxol