

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

- Synopse -

Version 01, Datum 09.11.2021

Administration of Rifaximin to improve Liver Regeneration and Outcome Following Major Liver Resection

Multizentrische, nationale, zweiarmige, randomisierte, offene, prospektive Pilotstudie

EudraCT Nummer: 2013-004644-28

Vorlage-Nummer: 4039710

Kurztitel: ARROW

Sponsor der klinischen Prüfung:

RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der
Medizinischen Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Stefan Uhlig

Leiter der klinischen Prüfung:

Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Peter Neumann
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie,
Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 89501, Fax: 0241/80 82417

Autor des Abschlussberichtes:

Dr. med. Jan Bednarsch
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie,
Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 37510 , Fax: 0241/80 82417

Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Peter Neumann	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	2013-004644-28

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

RWTH Aachen, vertreten durch
den Dekan der Medizinischen
Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer. nat.
Stefan Uhlig

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

Ort, Datum

Leiter der Klinischen Prüfung

Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Neumann

Ort, Datum

Autor des Ergebnisberichtes

Dr. med. Jan Bednarsch

Ort, Datum

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
Titel der Studie	Administration of Rifaximin to improve Liver Regeneration and Outcome following Major Liver Resection
Prüfer der klinischen Prüfung	Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Peter Neumann (Aachen) PD Dr. med. habil Falk Rauchfuß (Jena)
Studienzentrum/-zentren:	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Jena, „Erlangerer Allee 101, 07747 Jena
Publikationen	Bednarsch J, Czigany Z, Loosen SH, et al. Perioperative rifaximin is not associated with enhanced functional and volumetric recovery after major liver resection. Sci Rep 2021;11:17936.
Studienzeitraum	First-Patient-In: 18.03.2016 Last-Patient-Out: 20.11.2020 Die Studiendauer beträgt pro Patient: abhängig vom Ablauf der Routinebehandlung ca. 3-5 Wochen inkl. 90 Tage Follow Up Sponsor und Prüfarzt haben einvernehmlich beschlossen, die klinische Prüfung aus organisatorischen Gründen vorzeitig zu beenden.
Phase der klinischen Prüfung	II
Art des Vorhabens	Untersuchung, ob die Verabreichung von Rifaximin vor und nach der Operation die postoperative Leberfunktion verbessern und postoperative Komplikationen nach größeren Leberoperationen (3 oder mehr Lebersegmente) bei Patienten reduzieren kann. Der Studienablauf wird in folgender Abbildung zusammengefasst:

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor

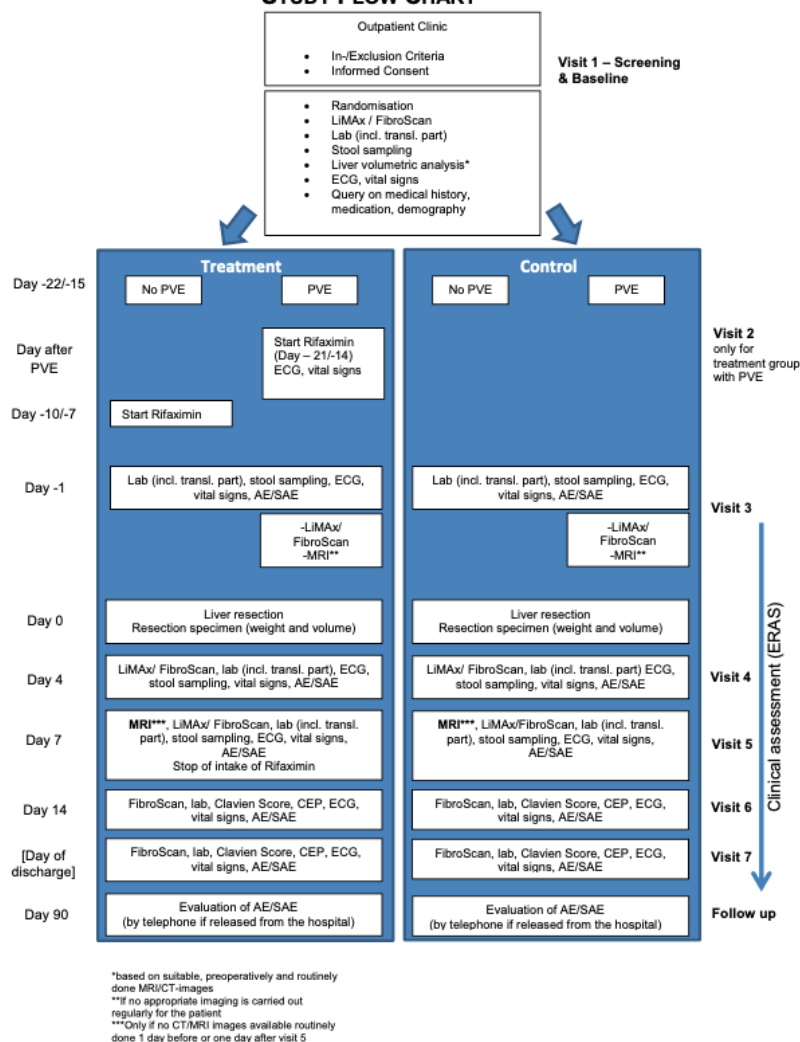
RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät,
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433
Email: suhlig@ukaachen.de

**Handelsname des
Arzneimittels**

Xifaxan®

Wirkstoff/ Aktive Substanz

Rifaximin

STUDY FLOW CHART

Studienziele

Das Hauptziel der ARROW-Studie ist es, den Nachweis zu erbringen, dass die Modulation des Darmmikrobioms durch die perioperative Gabe von Rifaximin die Leberfunktion gemäß LiMAX-Analyse am postoperativen Tag 4 und 7 im Verhältnis zum präoperativ geschätzten postoperativen LiMAX verbessert. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob die

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
	perioperative Gabe von Rifaximin das Risiko für postoperative Komplikationen reduziert. Die postoperativen Komplikationen werden mit dem Clavien-Dindo-Score erfasst.
Primärer Zielparameter	Prozentualer Anstieg der LiMAX-Leberfunktion am postoperativen Tag 7 im Verhältnis zum LiMAX-Wert am postoperativen Tag 4 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Rifaximin-Behandlung.
Sekundäre Zielparameter	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prozentuale Zunahme des Lebervolumens, gemessen mit der MRT-Volumenanalyse am postoperativen Tag 7 im Verhältnis zum präoperativ ermittelten zukünftigen Restleberteilvolumen und dem tatsächlichen Restleberteilvolumen 2. Prozentuale Zunahme des Lebervolumens, gemessen mit der MRT-Volumenanalyse der präoperativ ermittelten zukünftigen Restleber nach PVE in Relation zum zukünftigen Restleberteilvolumen, gemessen vor PVE. 3. Prozentuale Zunahme der Leberfunktion, gemessen mit dem LiMAX-Test zwischen den LiMAX-Messungen am Tag nach der PVE und am Tag vor der Operation. 4. Krankenhausaufenthaltsdauer (postoperativ im Krankenhaus verbrachte Nächte) 5. Zeit bis zur funktionellen Erholung <ul style="list-style-type: none"> - Angemessene Schmerzkontrolle nur mit oralen Analgetika - Angemessenes Essen und Trinken ohne die Notwendigkeit von IV-Flüssigkeiten - Selbstständig mobil oder mobil auf präoperativem Niveau - Standard-Labortests und Leberfunktion kehren auf ein normales Niveau zurück 6. Komplikationen, Clavien-Dindo-Score und leberspezifischer zusammengesetzter Endpunkt

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
Studiendesign	Multizentrische, nationale, zweiarmige, randomisierte, offene, prospektive Pilotstudie
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	Handelsname: Xifaxan® Wirksubstanz: Rifaximin Dosis: 550 mg 2x täglich Anwendungsgebiet: maligne und benigne Lebererkrankung Art der Einnahme: oral Chargennummer: 13275, 13657, 14413, 15068, 16805, 19912, 18368, 20096, 20570
Behandlungsdauer	ca. 3-5 Wochen, abhängig vom Ablauf der Routinebehandlung
Vergleichsbedingung/ -medikation	Handelsname: n.z. Wirksubstanz: n.z. Dosis: n.z. Anwendungsgebiet: n.z. Art der Einnahme: n.z. Chargennummer: n.z.
Gesamtzahl Patienten	Geplante Fallzahl: 96 Gescreente Patienten: 45 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 45 Drop-outs: 12
Studienpopulation	Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und einer Vorgeschichte von klinisch manifestierter hepatischer Enzephalopathie
Einschlusskriterien	1. Patienten, die sich einer Leberresektion von mindestens 3 Segmenten unterziehen 2. Alter ≥ 18 Jahre ≤ 80 Jahre 3. BMI 18 - 40 4. Patienten mit ASA I-III 5. Schriftliche informierte Zustimmung vor Studienteilnahme

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit ASA IV-V 2. Kontraindikation für MRT oder LiMAx 3. Notwendigkeit extrahepatischer Eingriffe additiv zur Leberteilektomie 4. Teilnahme an anderen leberbezogenen Studien 5. BMI <18, > 40 6. Vorherige Lebertransplantation o. porto-systemischer Shunt 7. Akute Infektionskrankheiten als Begleitscheinung 8. Dialyseabhängige Niereninsuffizienz 9. Überempfindlichkeit gegen Rifaximin 10. Gleichzeitige Behandlung mit erhitzter intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) 11. ALPPS (assoziierte Leberpartition und Pfortaderligatur bei gestufter Hepatektomie) 12. Schwangere Frauen (positiver hCG-Test, Serum oder Urin) 13. Laktierende Frauen 14. Der Prüfungsteilnehmer hat eine Vorgeschichte mit einer anderen Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes ein inakzeptables Risiko durch die Verabreichung der Studienmedikation darstellen könnte. 15. Der Prüfungsteilnehmer hat innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in diese Studie ein Prüfpräparat erhalten 16. Der Prüfungsteilnehmer hat eine aktuelle oder frühere medizinische Erkrankung und/oder benötigt Medikamente zur Behandlung einer Erkrankung, die die Auswertung der Studie beeinflussen könnte 17. Der Prüfungsteilnehmer ist nicht willens oder in der Lage, die im Prüfplan beschriebenen Verfahren zu befolgen

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
	18. Der Prüfungsteilnehmer ist geistig oder rechtlich nicht in der Lage, an der klinischen Prüfung teilzunehmen.
<u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u>	Die Sicherheitsbewertung besteht aus der Überwachung und Aufzeichnung aller unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der regelmäßigen Überwachung der Hämatologie-, Blutchemie- und Urinwerte, der regelmäßigen Messung der Vitalparameter und der Durchführung von körperlichen Untersuchungen. Der Prüfarzt wird von CTC-A mit AE- und SAE-Meldeformularen ausgestattet und erhält eine Schulung zur AE/SAE-Definition, Dokumentation und Meldung. Die Dokumentation und Meldung von AEs und SAEs wird vor Ort überwacht.
<u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u>	<ul style="list-style-type: none"> • LiMAx-Leberfunktionsanstieg in Prozent am postoperativen Tag 7 im Verhältnis zum LiMAx-Wert am postoperativen Tag 4. • Prozentuale Zunahme des Lebervolumens, gemessen mit einer MRT-Volumenanalyse am postoperativen Tag 7 im Verhältnis zum präoperativ geschätzten zukünftigen Restlebertvolumen und dem tatsächlichen Restlebertvolumen (intraoperativ gemessen mit einer Wasserverdrängungsmethode) • Prozentuale Zunahme des Lebervolumens, gemessen mit der MRT-Volumenanalyse der präoperativ eingeschätzten zukünftigen Restleber nach PVE in Relation zum zukünftigen Restlebertvolumen, gemessen vor PVE • Krankenhausaufenthalt (postoperativ verbrachte Nächte im Krankenhaus) • Komplikationen, bewertet mit dem Clavien-Dindo-Score und dem leberspezifischen zusammengesetzten Endpunkt • Zeit bis zur funktionellen Erholung, definiert als:

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
	<ul style="list-style-type: none"> - Angemessene Schmerzkontrolle nur mit oralen Analgetika - Angemessenes Essen und Trinken ohne die Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr - Selbstständig mobil oder mobil auf präoperativem Niveau - Rückkehr der Standard-Labortests und der Leberfunktion auf das normale Niveau
Statistische Methoden:	<p><u>Deskriptive Statistik:</u></p> <p>Der primäre Ergebnisparameter "LiMAx-Leberfunktionszunahme in Prozent am postoperativen Tag 7 im Verhältnis zum LiMAx-Wert am postoperativen Tag 4" wird in Prozent, mit Median und Bereich angegeben. Die sekundären Parameter "prozentuale Zunahme der LiMAx-Leberfunktion, gemessen mit dem LiMAx-Test zwischen den LiMAx-Messungen bei Baseline (V01) und dem Tag vor der Operation" (PVE-Gruppe), "prozentuale Zunahme des Lebervolumens, gemessen mit der MRT-Volumetrie an Tag 4" und "prozentuale Zunahme des Lebervolumens, gemessen mit der MRT-Volumetrie der präoperativ ermittelten zukünftigen Restleber nach PVE im Verhältnis zum zukünftigen Restlebervolumen, gemessen vor PVE" werden ebenfalls in Prozent, mit Median und Bereich angegeben. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Zeit bis zur funktionellen Erholung werden in Tagen angegeben, mit Median und Bereich.</p> <p><u>Univariate Analyse:</u></p> <p>Der primäre Ergebnisparameter "prozentualer Anstieg der LiMAx-Leberfunktion am postoperativen Tag 7 im Verhältnis zum LiMAx-Wert am postoperativen Tag 4" wird in Prozent gemessen und mit multipler linearer Regression analysiert. Für die Randomisierung nach PVE und Gefäß- oder</p>

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
	<p>Gallenrekonstruktionen erfolgt eine Stratifizierung. Die sekundären Ergebnisparameter werden ebenfalls mit multipler linearer Regression analysiert.</p> <p><u>Überlegungen zur Stichprobengröße:</u></p> <p>In einer vergleichbaren Studie von Rayes <i>et al.</i> wurde bei den mit Probiotika behandelten Patienten ein Anstieg der LiMAx-Werte von 60% am postoperativen Tag 5 festgestellt. Der Kontrollarm der Patienten ohne Komplikationen in dieser Studie wies eine Standardabweichung von ± 20 auf.</p> <p>Die Power dieser Studie basiert auf einem angenommenen Anstieg des LiMAx-Wertes um 30 % bei Patienten, die mit Rifaximin behandelt werden. Um sicher zu gehen wurde eine Standardabweichung angenommen, die doppelt so groß ist wie die der eben genannten Studie. Die Stichprobengröße wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Basierend auf einer Effektgröße von 0,30 (SD ± 40) mit β von 0,90 und einem Signifikanzniveau von 0,05 ergab die Berechnung der Stichprobengröße ein Minimum von 38 Patienten in jedem Arm, um einen Unterschied im LiMAx am postoperativen Tag 4 zu erkennen. Mit einem erwarteten Drop-out-Prozentsatz von 10% und einer Korrektur für die Anzahl der Zentren ($+ 2 \cdot \text{Anzahl der Zentren (3)}$) beträgt die tatsächliche Stichprobengröße in jeder Gruppe 48 Patienten.</p>
Wesentliche Prüfplanänderungen:	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfplan Version 2.0 (genehmigt 28.09.2015): Zusammenlegen von Screening- und Baseline-Visite, Einfügen der FibroScan-Untersuchung; Prüfstellennachmeldung • Prüfplan Version 2.3 (nachträgl. genehmigt 08.09.2020): Verlängerung Studiendauer (bis 2020) • Prüfplan Version 3.0 (genehmigt 20.08.2019): Verlängerung Studiendauer (bis 2023), Separierung ERAS-Patiententagebuch

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
	<ul style="list-style-type: none"> Rekrutierungsstopp (genehmigt 28.08.2020)

ZUSAMMENFASSUNG:

Zwischen 03/2016 und 07/2020 wurden insgesamt 45 Patienten für die Studie randomisiert. Nach Exklusion von 10 Patienten, die intraoperativ anderweitige operiert wurden (n=6), technisch nicht resektabel waren (n=2) bzw. aufgrund von Tumorprogress zwischen Einschluss und Operation nicht mehr chirurgisch therapiert wurden (n=2), waren für eine per-protokoll 19 Patienten in den Kontroll- und 16 Patienten in der Rifaximgruppe verfügbar. Zwischen den Studienarmen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Geschlechts (p=0,830), Alter (p=0,481), Body Mass Index (BMI, p=0,301) und American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifizierung (p=0,501). Es zeigte sich eine Tendenz für eine höhere Rate an perihilären Gallengangskarzinomen (7/19 vs. 2/16) und eine geringere Rate an Kolorektalen Lebermetastasen (4/19 vs. 9/16) in der Kontrollgruppe gegenüber der Rifaximgruppe (p=0,131). Ebenso waren statistisch keine Unterschiede in der laborchemischen Leberfunktion zu verzeichnen. Die chirurgischen Prozeduren (p=0,613) sowie die operative Morbidität und Mortalität (p=0,731) waren vergleichbar zwischen den Gruppen.

Wirksamkeitsergebnisse:

Es zeigte sich kein Unterschied im präoperativen LiMAx-Wert der Kontroll- und Rifaximgruppe (378 µg/kg/h vs. 461 µg/kg/h; p=0,567). Im postoperativen Verlauf waren die Werte in der Kontrollgruppe 137 µg/kg/h direkt postoperativ, 146 µg/kg/h am postoperativen Tag 4 und 214 µg/kg/h am postoperativen Tag 7 sowie 178 µg/kg/h, 175 µg/kg/h und 244 µg/kg/h in der Rifaximgruppe (p=0,125; p=0,142; p=0,483). Der relative Anstieg der Leberfunktion vom 4. zum 7. postoperativen Tag war 41% in der Kontroll- und 27% in der Rifaximgruppe (p=0,399; **Primärziel**). In der Gruppe der PVE-Patienten zeigte sich ein medianer Verlauf der Leberfunktion von -10% in der Kontroll- und von -7% in der Rifaximgruppe (p=0,645; **Sekundärziel**). Hinsichtlich des postoperativen Verlaufs des Lebervolumens zeigte sich ein Anstieg von 52% vom kalkulierten direkt postoperativen zum am postoperativen Tag 7 gemessenen Volumens in der Kontrollgruppe und ein Anstieg von 45% in der Rifaximgruppe (p=0,180; **Sekundärziel**). In der Gruppe der PVE-Patienten zeigte sich ein medianer Anstieg des postoperative verbleibenden Lebervolumens von 32% in der Kontroll- und von 33% in der Rifaximgruppe (p=0,574; **Sekundärziel**). Die operative Morbidität und Mortalität (p=0,731; **Sekundärziel**) sowie die stationäre Liegezeit (p=0,523; **Sekundärziel**) waren vergleichbar zwischen den Gruppen.

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med.
Ulf Peter Neumann

Prüfzentrum

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

EudraCT

2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin

Sicherheitsergebnisse:

Die Gesamtzahl an AE und SAEs waren 33 bzw. 16 in der Kontrollgruppe und 29 bzw. 14 in der Rifaximingruppe ($p=0,688$; $p=0,284$). Hieraus ergaben sich keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich der perioperativen Anwendung von Rifaximin. Eine Übersicht über die Aufteilung von SAEs zwischen den Studienarmen zeigt die folgende Tabelle:

Event	Rifaximingruppe	Kontrollgruppe
	Absolute Anzahl an Patienten [Häufigkeit des Auftretens]	Absolute Anzahl an Patienten [Häufigkeit des Auftretens]
Alle SAEs	5 [31.3 %]	4 [21.1 %]
Verhalt/Abszess/Biliom	2 [12.5 %]	3 [15.8 %]
Lungenembolie	1 [6.3 %]	2 [10.5 %]
Perioperativer Gefäßverschluss (arteriell/venös)	1 [6.3 %]	2 [10.5 %]
Hämorrhagie/Nachblutung	1 [6.3 %]	1 [5.3 %]
Respiratorische Insuffizienz/Pleuraerguss	1 [6.3 %]	2 [10.5 %]
Wundinfekt/Wunddehiszenz/Faszie ndehiszenz	1 [6.3 %]	2 [10.5 %]
Cholestase/Galleleckage	1 [6.3 %]	1 [5.3 %]
Septischer Schock / Multiorganversagen	2 [12.5 %]	1 [5.3 %]
Insuffizienz Dünndarmanastomose	0	1 [5.3 %]
Pankreatitis	0	1 [5.3 %]
Ileus	1 [6.3 %]	0
Tod	1 [6.3 %]	2 [10.5 %]

Hinsichtlich der perioperativen Todesfälle zeigten sich 2 Fälle in der Kontrollgruppe und 1 Fall in der Therapiegruppe. In der Kontrollgruppe handelt es sich um zum einen um eine fulminante Nachblutung mit Exitus durch Exsanguination bei Arrosion der Pfortader durch eine längerfristige

Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Peter Neumann	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	2013-004644-28

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Xifaxan®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Rifaximin
<p>Galleleckage sowie einen Patienten mit Anastomoseninsuffizienz einer Dünndarmanastomose mit konsekutiver kotiger Peritonitis, der an Folgen des septischen Schocks verstarb. In der Therapiegruppe verstarb ein Patient im postoperativen Leberversagen.</p> <p><u>SCHLUSSFOLGERUNG:</u></p> <p>Die Perioperative Gabe von Rifaximin ist nicht assoziiert mit einer Verbesserung der funktionellen und volumetrischen Regeneration nach Majorresektion der Leber.</p>	