

Ergebnisbericht

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Piperacillin bei Patienten mit Fieber in Neutropenie nach myelo- suppressiver zytostatischer Chemotherapie

(Prospektive, monozentrische, randomisiert kontrollierte Therapie-optimierungsstudie im
Parallelgruppendesign)

TARGET-FN

Bezeichnung des Prüfpräparats: Wirkstoff: Piperacillin (in Kombination mit Tazobactam)

Indikation: Patienten mit einer Fieberepisode in Neutropenie nach myelosuppressiver
Chemotherapie

Phase der klinischen Prüfung: IV

EudraCT-Nummer: 2016-002388-33

Register-Nummer: DRKS00011023

Datum der Fassung: 29.05.2019

Status der Fassung: Final

Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Marie von Lilienfeld-Toal
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II, Abteilung
Hämatologie und internistische Onkologie,
AG Infektionen in der
Hämatologie/Onkologie
Center for Sepsis Control & Care (CSCC)
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Telefon: +49 (0) 3641 9324210
E-Mail: [marie.von_lilienfeld-toal@med.uni-
jena.de](mailto:marie.von_lilienfeld-toal@med.uni-jena.de)

Sponsor

Friedrich-Schiller-Universität Jena
vertreten durch den
Dekan der Medizinischen Fakultät
Bachstraße 18, 07743 Jena

Autor des Ergebnisberichtes

Prof. Marie von Lilienfeld-Toal

Studienbeginn: 29.09.2016

Vorzeitiger Studienabschluss/-abbruch: 10.06.2018

(Daten von Einschluss des 1. Patienten bis vorzeitigem Abbruch oder regulärem Abschluss)

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/Bevollmächtigter des
Sponsors



Marie von Lilienfeld-Toal, Prof. Dr. 05.06.2019
Datum

Leiter der Klinischen Prüfung/
Prüfer



Marie von Lilienfeld-Toal, Prof. Dr. 05.06.2019
Datum

Biometriker



Peter Schlattmann, Prof. Dr. 05.06.2019
Datum



Thomas Lehmann, Dr. 05.06.19
Datum

Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studententabelle	4
5	Studententitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfzentren	4
8	Publikationen	4
9	Studienzeitraum (in Jahren)	4
10	Entwicklungsphase	4
11	Studienziele	5
12	Methodik	5
13	Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer	5
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	5
15	Informationen über Testprüfpräparate	6
16	Dauer der Anwendung	7
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	7
18	Evaluationskriterien	7
18.1	Wirksamkeit	7
18.2	Sicherheit	7
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	8
20	Zusammenfassung/Schlussfolgerungen	8
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit	8
20.2	Ergebnisse Sicherheit	11
20.3	Schlussfolgerung	15
21	Anhänge	16
21.1	Liste Prüfer/Prüfzentren	16
21.2	CONSORT Flow Diagramm	17

1 Name des Sponsors

Friedrich-Schiller-Universität Jena
 PF 07737 Jena, Germany

Vertreten durch die Sponsorbevollmächtigte:

Prof. Marie von Lilienfeld-Toal
 Universitätsklinikum Jena
 Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie und internistische Onkologie, AG
 Infektionen in der Hämatologie/Onkologie
 Center for Sepsis Control & Care (CSCC)
 Am Klinikum 1, 07747 Jena

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
Verschiedene Hersteller (je nach Verfügbarkeit)	Piperacillin in Kombination mit Tazobactam

4 Individuelle Studientabelle

nicht zutreffend

5 Studientitel

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Piperacillin bei Patienten mit Fieber in Neutropenie nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie

6 Prüfer	7 Prüfzentren
Prof. Dr. Marie von Lilienfeld.Toal	Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie und internistische Onkologie, AG Infektionen in der Hämatologie/Onkologie Am Klinikum 1, 07747 Jena

8 Publikationen

nicht zutreffend.

9 Studienzeitraum (in Jahren)

Ersteinschluss: 25.11.2016

Letzte Visite des letzten Patienten: 06.06.2018

Die Studie wurde auf Grund mangelnder und prognostizierter Rekrutierung am 10.06.2018 vorzeitig beendet. Es lagen keine Sicherheitsbedenken vor.

10 Entwicklungsphase

Phase IV mit bereits zugelassener Marktware.

11 Studienziele

Es soll festgestellt werden, ob und inwieweit die dosisangepasste Gabe von Piperacillin/Tazobactam nach TDM einen Vorteil hinsichtlich der stabilen Entfieberung (über mindestens 5 aufeinander folgende Tage) ohne eine Umstellung der antiinfektiven Therapie bei Patienten in der Neutropeniephase nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie herbeiführen kann. Geeignet sind Patienten mit einer Fieberepisode (definiert als 1x Temp. >38,3°C bzw. 2x Temp.>38,0°C innerhalb von 2 Stunden) in Neutropenie (definiert als Leukozytenzahl < 1Gpt/l bzw. neutrophile Granulozyten <0,5Gpt/l) nach myelosuppressiver Chemotherapie und geplanter/gestarteter Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz). Die Dosisanpassung von Piperacillin/Tazobactam folgt einem vordefinierten Schema in Abhängigkeit der gemessenen Plasmakonzentration nach der Hälfte des Applikationsintervalls (in der Regel nach 4 Stunden).

12 Methodik

Innerhalb der prospektiven Studie wurden die Studienteilnehmer den beiden Studienarmen randomisiert zugewiesen, um einen Selektionsbias zu vermeiden und die Strukturgleichheit zu gewährleisten. Das Randomisationsverhältnis für die zwei Studienarme beträgt 1:1, die Randomisierung wurde blockweise durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte durch einen automatisierten internetbasierten Dienst, der durch das Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Jena zur Verfügung gestellt wurde. Die Randomisationsliste wurde durch einen unabhängigen Biometriker vorab am Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (IMSID) des Universitätsklinikums Jena per Computer basierten Algorithmus erstellt. Die Verknüpfung zwischen Patienten-ID und Randomisierungsnummer wurde in den Studienunterlagen vermerkt.

Eine Verblindung der behandelnden Ärzte im experimentellen Studienarm war nicht vorgesehen. Der Studienarzt bekam das Ergebnis der Piperacillinkonzentration und eine entsprechende Empfehlung zur Dosisanpassung für die Patienten des Interventionsarmes mitgeteilt (nicht für die Kontrollgruppe). Da in der Kontrollgruppe die durchgeführten Maßnahmen ansonsten dem Standard der regulären Heilfürsorge entsprechen, sind keine ethischen Bedenken ersichtlich.

13 Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer

Ausgehend von der im Studienprotokoll beschriebenen Fallzahlplanung wurde angestrebt, insgesamt 208 Patienten zu randomisieren. Dieses Ziel ist allerdings nicht erreicht worden und war auf absehbare Zeit auch nicht erreichbar, so daß die Studie wegen langsamer Rekrutierung abgebrochen wurde.

Es wurden 153 Patienten gescreent, von denen 77 Patienten prinzipiell in Frage gekommen wären. Von diesen erfüllten wiederum 38 Patienten die studienspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien und konnten randomisiert und den beiden Studienarmen zugewiesen werden. Bei einem Patient in der Interventionsgruppe erfolgte im Studienverlauf keine Applikation von Piperacillin/Tazobactam, ein weiterer Patient in der Interventionsgruppe hat die Studie vorzeitig beendet. Der vollständige Patientenfluss ist im Anhang in Kapitel 21.2 dargestellt.

14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Diagnose:

Patienten mit Fieber in Neutropenie nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie

Haupteinschlusskriterien:

- Patienten mit einer Fieberepisode (definiert als 1x Temp. >38,3°C bzw. 2x Temp.>38,0°C innerhalb von 2 Stunden) in Neutropenie (definiert als Leukozytenzahl < 1Gpt/l bzw. neutrophile Granulozyten <0,5Gpt/l) nach myelosuppressiver Chemotherapie
- geplante/gestartete Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz)
- schriftliche Einwilligung des Patienten

15 Informationen über Testprüfpräparate

Piperacillin ist ein zugelassener Wirkstoff. Es ist ein β -Laktam Antibiotikum der Gruppe der Ureidopenicilline, welches in seiner Strukturformel einen viergliedrigen Laktam-Ring enthält und zur intravenösen Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten eingesetzt wird. Piperacillin wird nahezu ausschließlich in Kombination mit dem β -Laktamase-Hemmer Tazobactam verabreicht. Piperacillin wirkt bakterizid, die Wirkungen beruhen auf der Hemmung der Zellwandsynthese. Tazobactam ist ein β -Laktamase-Hemmer und verhindert Resistenzen gegenüber dem Antibiotikum. Das Wirkspektrum der Kombination Pip/Taz beinhaltet gram-positive (nicht oxacillinresistente Staphylokokken und *E. faecium*) sowie gramnegative Keime, speziell *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, vor allem β -Laktamasebildner und Anaerobier. Pip/Taz ist das am häufigsten verwendete Antibiotikum in der empirischen Therapie des Fiebers in Neutropenie. Die Studienmedikation wird durch die lokale Apotheke des Studienzentrums im Rahmen der regulären Heilfürsorge zur Verfügung gestellt.

Wirkstoff	Piperacillin/Tazobactam
Handelspräparat / Hersteller	Unterschiedliche Hersteller/ Handelspräparate
Bereitstellung	Apotheke des Universitätsklinikums Jena
Verwendete Arzneimittelform	1 Durchstechflasche enthält Piperacillin (als Natriumsalz) entsprechend 4 g und Tazobactam (als Natriumsalz) entsprechend 0,5 g Liste der sonstigen Bestandteile: keine
Behältnis	Durchstechflasche mit 4,5 g Pulver
Lagerung	trockene Lagerung bei Raumtemperatur
Herstellung der Applikationsform	Auflösung des Pulvers in 50 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke
Lagerung und Haltbarkeit der Applikationsform	chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung (Pip/Taz) wurde bei 35°C für 24 Stunden nachgewiesen (24).

Dosis:

Dosis	zunächst für alle Teilnehmer 4/0,5g Pip/Taz als Bolusgabe über 15-30 Minuten, dann Anpassung der Dosis entsprechend der 4-Stunden Plasmaspiegel für Piperacillin
Dosisanpassung	Täglich an den ersten drei Tagen der Behandlung mit Pip/Taz entsprechend der gemessenen Plasmaspiegel nach der ersten Applikation des Tages bzw. der ersten Applikation im Rahmen der Studie, die weitere Therapie erfolgt mit der Dosis nach der letzten Dosisanpassung (Für den Fall eines Plasmaspiegels >160mg/l (10xMHK) wird eine Dosisanpassung vorgenommen, bis die Spiegel nach 4 Stunden <160mg/l sind. Für den Fall eines verspäteten Eintreffens des Ergebnisses (6-8h nach Gabe) wird mit der nächsten Gabe wie zuvor fortgefahren und die Dosisanpassung erst mit der übernächsten Gabe umgesetzt.
Maximale Dosis	24g Piperacillin (plus 3g Tazobactam) in 24 Stunden

Art der Verabreichung:

Pip/Taz sollte nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze oder Infusionsflasche gemischt werden, da die Kompatibilität nicht gesichert ist. Die intravenöse Applikation der Prüfsubstanz sollte über ein separates Katheter-Lumen erfolgen. Ist das nicht möglich und es werden neben der Prüfsubstanz weitere Arzneistoffe simultan über das gleiche Katheterlumen infundiert, muss die Kompatibilität der Infusionslösungen sichergestellt sein.

16 Dauer der Anwendung

Die Entscheidung zur Behandlungsdauer mit Pip/Taz obliegt dem behandelnden Arzt. Die Dauer der Intervention richtet sich nach Beginn der Plasmaspiegelmessungen und der Gabe von Pip/Taz gemäß Punkt 15 Art der Verabreichung.

17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

In diesem Studienarm wird ebenfalls Piperacillin/Tazobactam verabreicht, aber es erfolgt keine Dosisanpassung. Gemäß hausinternem Standard werden 4/0,5g Pip/Taz 3x/Tag appliziert. Die maximale Dosis beträgt 12g Piperacillin in 24h.

18 Evaluationskriterien**18.1 Wirksamkeit**

Es sollte festgestellt werden, ob und inwieweit die dosisangepasste Gabe von Piperacillin/Tazobactam nach TDM einen Vorteil hinsichtlich der stabilen Entfieberung (über mindestens 5 aufeinander folgende Tage) ohne eine Umstellung der antiinfektiven Therapie bei Patienten in der Neutropeniephase nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie herbeiführen kann. Der primäre Endpunkt ist somit die stabile Entfieberung (ja/nein) definiert als 5 konsekutive fieberfreie Tage.

In den sekundären Studienzielen sollte der Einfluss der Intervention untersucht werden auf:

- Dauer und kumulative Dosis der Antibiotikatherapie der aktuellen Fieberepisode
- Anzahl Dosisanpassungen/Therapiezyklus
- Dauer der Kombinationstherapie mit Antiinfektiva in der aktuellen Fieberepisode
- antibiotikafreie Tage während des Krankenhausaufenthaltes
- Notwendigkeit eines Intensivstationsaufenthaltes
- Krankenhausverweildauer
- Kosten der Antibiotikatherapie
- Vorkommen von Antibiotika-resistenten Bakterien
- Pharmakokinetik (PK) / Pharmakodynamik (PD) - Indizes (u.a. Antibiotikakonzentration >4x MHK 100%)
- antibiotikafreie Tage während der Neutropeniephase
- Ausheilung der Infektion
- Progression in SIRS/Sepsis
- Rate Superinfektion mit einem anderen Erreger

18.2 Sicherheit

Als sekundäre Endpunkte wurden die 30-Tage Gesamtmortalität und die infektassozierte 30 Tage-Mortalität untersucht. In regelmäßigen Abständen wurden dem DSMB vorab festgelegte sicherheitsrelevante Daten vorgelegt, auf deren Basis Empfehlungen zur Fortführung der Studie gegeben werden. Weiterhin werden die unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in beiden Studienarmen berichtet.

19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte mit dem Chi-Quadrat Test für unabhängige Stichproben auf dem 5% Signifikanzniveau (zweiseitig). Verglichen wird die Proportion fieberfreier Patienten unter TDM mit der entsprechenden Proportion unter der Kontrollbedingung.

Die sekundären Endpunkte wurden explorativ entsprechend ihrer Skalierung analysiert. Dabei wurde der exakte Test nach Fisher und der Chi²-Test für binäre/nominale Daten sowie der Mann-Whitney-U-Test für metrische Daten angewandt.

Die Häufigkeit und Inzidenz unerwünschter Ereignisse wurde gruppenspezifisch berichtet.

Patienten wurden in der ITT-Population ausgewertet, der alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufällig zugeteilten Gruppenzugehörigkeit angehören. Dabei muss mindestens eine Medikamentengabe erfolgt und eine Ergebnismessung vorhanden sein. Für den primären Endpunkt wurde zusätzlich eine PP Analyse durchgeführt. Der PP-Population gehören alle Patienten an, die die vorgesehene Therapie erhalten haben und nicht nachträglich Ausschlusskriterien erfüllen.

Es wurde keine Zwischenauswertung mit statistisch begründeten Abbruchkriterien geplant und durchgeführt.

20 Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Insgesamt sind 38 Patienten randomisiert worden, die Patientencharakteristika sind in den beiden Gruppen vergleichbar. In den Tabellen Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die demografischen Daten sowie die Erkrankungen der Patienten zum Studieneinschluss aufgeführt.

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	n=19	n=19
Alter (in Jahren)	55,1±11,9	58,1±11,6
Geschlecht männlich	10 (52,6)	9 (47,4)
Raucherstatus		
Nichtraucher	13 (68,4)	13 (68,4)
Raucher	5 (26,3)	3 (15,8)
Ex-Raucher	1 (5,3)	3 (15,8)
Zustand nach allogener Stammzelltransplantation	1 (5,3)	0
Frühere Kolonisation mit multiresistenten Erreger	2 (10,5)	3 (15,8)
VRE	1 (5,3)	2 (10,5)
ESBL	1 (5,3)	0
3-MRGN	0	1 (5,3)

Tabelle 1: Patientencharakteristika: Demografische Daten und Erreger. Für das Alter sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben, für alle anderen Baselinevariablen sind absolute und relative Häufigkeiten aufgeführt.

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	n (%)	n (%)
<i>Hämatologische Erkrankungen</i>		
akute myeloische Leukämie	3 (15,8)	6 (31,6)
akute lymphatische Leukämie	1 (5,3)	2 (10,5)
Non-Hodgkin-Lymphom	5 (26,3)	3 (15,8)
Hodgkin-Lymphom	1 (5,3)	2 (10,5)
myeloproliferative Neoplasie	0	0
myelodysplastisches Syndrom	2 (10,5)	0
chronische myelomonozytäre Leukämie	0	0
multiples Myelom	5 (26,3)	3 (15,8)
Morbus Waldenström	0	0
aplastische Anämie	0	1 (5,3)
sonstige	1 (5,3)	2 (10,5)
keine	2 (10,5)	1 (5,3)
<i>Onkologische Erkrankungen</i>		
gynäkologischer Tumor	0	1 (5,6)
sonstige	2 (10,5)	1 (5,6)
keine	17 (89,5)	16 (88,9)
<i>Begleiterkrankungen</i>		
Thorax/Atmung	1 (5,3)	1 (5,3)
Herz-/Kreislauf	8 (42,1)	9 (47,4)
Stoffwechsel	8 (42,1)	5 (26,3)
Nervensystem	0	1 (5,3)
Bewegungsapparat	0	3 (15,8)
Leber	2 (10,5)	4 (21,1)
Niere	1 (5,3)	0

Tabelle 2: Patientencharakteristika: Hämatologische, onkologische und Begleiterkrankungen

In der Intention-to-treat-Population waren in der Interventionsgruppe 5 von 17 Patienten (29,4%) nach 5 aufeinander folgenden Tagen fieberfrei, in der Kontrollgruppe erreichten 8 von 18 Patienten (42,1%) das primäre Ziel der Studie. Der Unterschied in der Rate der Fieberfreiheit ist nicht signifikant ($p=0,429$).

ITT-Auswertung Primärer Endpunkt: Fieberfreiheit	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
nein	12	70,6	11	57,9
ja	5	29,4	8	42,1
Gesamt	17	100,0	19	100,0

Tabelle 3: Ergebnisse zum primären Endpunkt (ITT-Auswertung)

In der per-protocol Auswertung zum primären Endpunkt waren 3 von 7 Patienten (42,9%) in der Interventionsgruppe fieberfrei, während in der Kontrollgruppe 8 von 15 Patienten (53,3%) dieses Ziel erreichten. Die Raten der Fieberfreiheit sind in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden ($p=0,384$).

PP-Auswertung Primärer Endpunkt: Fieberfreiheit	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
nein	4	57,1	7	46,7
ja	3	42,9	8	53,3
Gesamt	7	100,0	15	100,0

Tabelle 4: Ergebnisse zum primären Endpunkt (PP-Auswertung)

Die Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten sind in **Tabelle 5** aufgeführt, es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

Sekundärer Endpunkt	Interventionsgruppe (n=17)	Kontrollgruppe (n=19)	p-Wert
Anzahl antibiotikafreie Tage während des Krankenhausaufenthaltes	12 (10; 14)	14 (11; 19)	0,167
Intensivstationaufenthalt	1 (5,9)	0	0,472
Krankenhausverweildauer (Tage)	23 (20; 32)	29 (24; 35)	0,146
Dauer der Antibiotikatherapie (Tage)	6,3 (3,6; 8,5)	5,9 (3,7; 8,6)	0,924
Kumulierte Dosis Piperacillin (in g) Tag 1 bis Tag 3	36 (36; 40)	36 (36; 36)	0,397
Kumulierte Dosis Tazobactam (in g) Tag 1 bis Tag 3	4,5 (4,5; 5)	4,5 (4,5; 4,5)	0,397
SIRS: Temperatur $\geq 38^\circ$ oder $\leq 36^\circ$ zur Abschlussvisite	0	0	1,000
SIRS: Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$) zur Abschlussvisite	6 (35,3)	7 (36,8)	1,000
SIRS: Leukozytose ($\geq 12\ 000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4\ 000/\text{mm}^3$)	8 (53,3)	12 (66,7)	0,493
Ampicillin Resistenz	6 (85,7)	4 (80,0)	1,000
Piperacillin Resistenz	0	0	1,000

Tabelle 5: Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten. Für kategoriale Endpunkte ist die absolute und relative Häufigkeit, für metrische Endpunkte der Median und Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentil) angegeben.

	Visite 3		Visite 6		Visite 9	
	n	%	n	%	n	%
nein	12	66,7	14	77,8	16	94,1
ja	6	33,3	4	22,2	1	5,9
Gesamt	18	100,0	18	100,0	17	100,0

Tabelle 6: Anzahl Dosisanpassungen in der Interventionsgruppe zu den Visiten 3 (Tag 1), 6 (Tag 2) und 9 (Tag 3)

	Neutropenie			
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Visite 10
Interventionsgruppe	17 (100,0)	12 (92,3)	13 (100,0)	9 (100,0)
Kontrollgruppe	17 (94,4)	15 (100,0)	14 (93,3)	12 (92,3)

Tabelle 7: Neutropenie (Leukozyten <1.0 Gpt/l bzw. neutrophile Granulozyten <0.5 Gpt/l) an den Tagen 1-3 sowie zur Visite 10 (5 Tage Fieberfreiheit oder Umstellung)

20.2 Ergebnisse Sicherheit

Innerhalb des Studienzeitraums waren keine Todesfälle in einem der beiden Studienarme zu verzeichnen.

Unerwünschte Ereignisse (AEs) traten bei 5 Patienten in der Interventionsgruppe und 6 Patienten in der Kontrollgruppe auf. Die Häufigkeiten der AEs je Patient sind in **Tabelle 8** dargestellt.

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
keine	14	73.7	13	68.4
1	3	15.8	3	15.8
2	1	5.3	3	15.8
3	1	5.3	0	0.0
Gesamt	19	100.0	19	100.0

Tabelle 8: Anzahl unerwünschter Ereignisse je Patient

Bei allen unerwünschten Ereignissen in der Interventionsgruppe oder in der Kontrollgruppe gab es keinen nachgewiesenen Zusammenhang zum Prüfpräparat.

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
nein	8	100.0	8	88.9
möglich	0	0.0	1	11.1
Gesamt	8	100.0	9	100.0

Tabelle 9: Zusammenhang vom Prüfpräparat und AE

In beiden Gruppen gab es jeweils ein schweres unerwünschtes Ereignis (SAE). Alle AEs und SAEs sind in **Tabelle 10** für die Interventionsgruppe und in **Tabelle 11** für die Kontrollgruppe gelistet.

Patient	Term	Start Datum	Stopp Datum	Kausal-zusammenhang Prüfpräparat	Intensität	Ausgang	Maßnahmen Prüfpräparat	Maßnahmen AE	SAE
Ta-FN-01-0093-2	body exanthema	27MAY17	29MAY17	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein
	nausea, emesis	27MAY17	28MAY17	nein	mittel	wiederhergestellt /genesen	keine	medikam. Behandlung	nein
Ta-FN-01-0096-5	akute respiratorische Insuffizienz	10JUN17	12JUN17	nein	lebensbedrohlich	wiederhergestellt /genesen	keine	medikam. Behandlung	ja
Ta-FN-01-0110-8	Mukositis	23OCT17	25OCT17	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein
	Diarrhoe	25OCT17	26OCT17	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein
	Tachykardie	26OCT17	26OCT17	nein	mittel	wiederhergestellt /genesen	keine	medikam. Behandlung	nein
Ta-FN-01-0113-2	Exanthem (Stamm, bd. Oberschenkel)	02NOV17	07NOV17	nein	mittel	wiederhergestellt /genesen	keine	medikam. Behandlung	nein
Ta-FN-01-0154-0	Diarrhoe	15MAY18	15MAY18	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein

Tabelle 10: AEs in der Interventionsgruppe

Patient	Term	Start Datum	Stopp Datum	Kausalzusammenhang Prüfpräparat	Intensität	Ausgang	Maßnahmen Prüfpräparat	Maßnahmen AE	SAE
Ta-FN-01-0004-3	Zunahme eines Perikardergusses	29NOV16	06DEC16	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein
Ta-FN-01-0052-7	Diarrhoe	19JAN17	22JAN17	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein
Ta-FN-01-0099-4	Palpitationen	05JUL17	05JUL17	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein
	Diarrhoe	01JUL17	08JUL17	möglich	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	medikam. Behandlung	nein
Ta-FN-01-0103-4	persistierende Hypotonie	28DEC17	29DEC17	nein	mittel	wiederhergestellt /genesen	keine	andere	nein
	Proktitis, Perianalabszess	30DEC17	01JAN18	nein	schwer	wiederhergestellt /genesen	Behandlung abgebrochen	medikam. Behandlung/andere	ja
Ta-FN-01-0115-7	Schmerzen li. Oberarm	25NOV17	25NOV17	nein	leicht	wiederhergestellt /genesen	keine	keine	nein
	Bein-Ödeme bds.	26NOV17	04DEC17	nein	mittel	wiederhergestellt /genesen	keine	medikam. Behandlung	nein
Ta-FN-01-0137-9	Interkostalneuralgie	12FEB18	14FEB18	nein	mittel	wiederhergestellt /genesen	keine	medikam. Behandlung	nein

Tabelle 11: AEs in der Kontrollgruppe

20.3 Schlussfolgerung

Aufgrund der zu kleinen Fallzahl sind Schlussfolgerungen bezüglich der Studienziele nicht möglich. Allenfalls kann spekuliert werden, dass die TDM-gesteuerte Antibiotikatherapie schwer durchzuführen ist, da es viele Protokollverstöße gab und die PP-Population in der Interventionsgruppe nur halb so groß ist wie die Kontrollgruppe. Insofern kann es sein, dass die Machbarkeit eines solchen Ansatzes nicht gegeben ist.

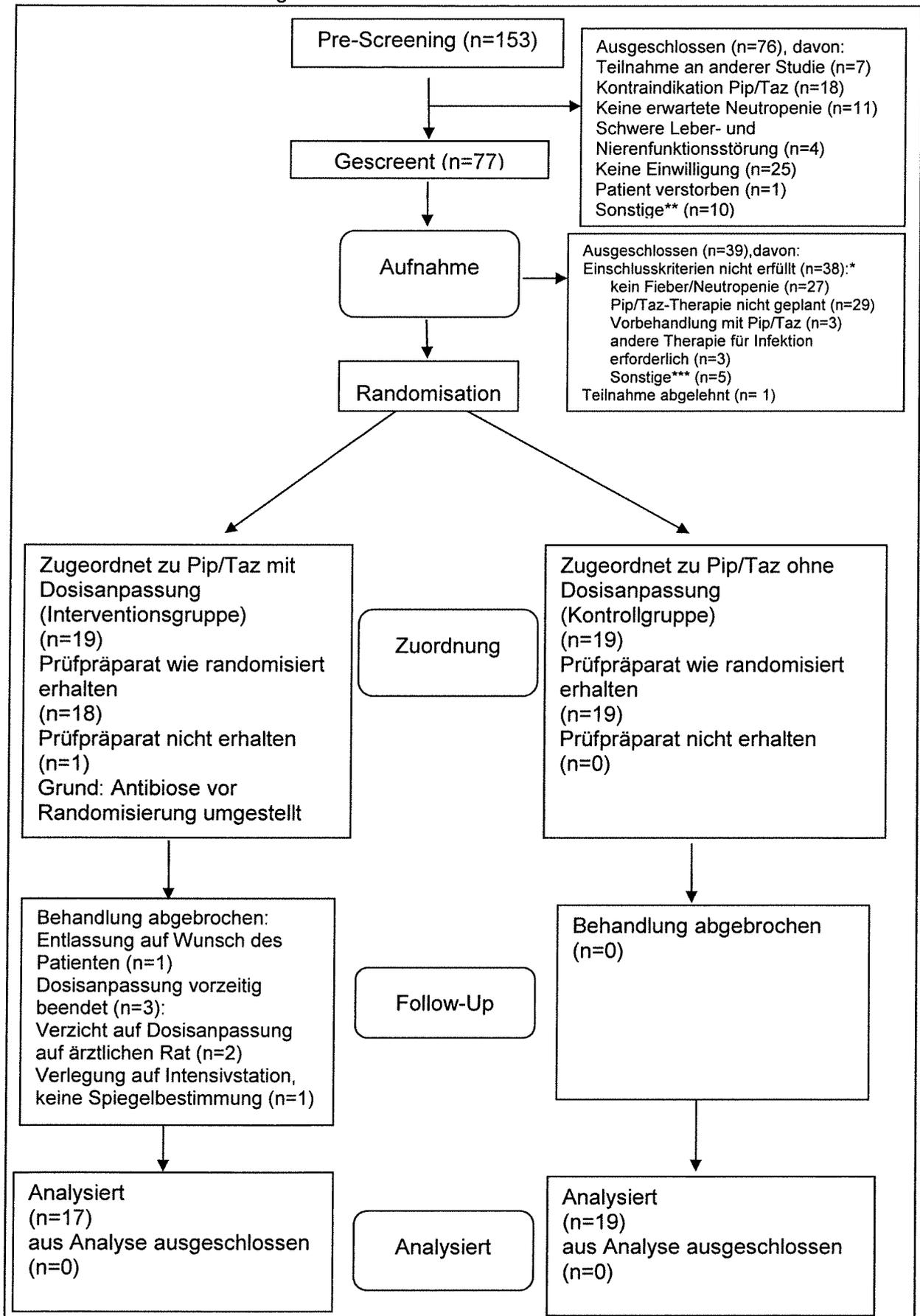
Da aufgrund der schwierigen Rekrutierung die erforderliche Fallzahl weit unterschritten wurde, liegen keine belastbaren Ergebnisse vor die einer Interpretation bedürfen.

21 Anhänge

21.1 Liste Prüfer/Prüfzentren

nicht zutreffend (siehe Seite 4 Punkt 6/7)

21.2 CONSORT Flow Diagramm



- * Mehrere Gründe je Patient möglich
 ** Sonstige Gründe für Screeningausschluss:

	n
Epilepsie/frühkindlicher Hirnschaden	1
VRE	4
kein zu erwartendes Fieber	1
keine Chemotherapie	2
keine HD-Chemo geplant	1
keine myelosuppressive Chemotherapie	1

- *** Sonstige Gründe für Studienausschluss:

	n
Teilnahme an anderer klinischer Prüfung	2
Niereninsuffizienz	1
Lebenserwartung <90 Tage	2