

KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS GROSSHADERN
CAMPUS INNENSTADT

CHIRURGISCHE KLINIKEN



Klinikum der Universität München · Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie · CAMPUS GROSSHADERN · Marchioninistr. 15 · D-81377 München

Chirurgische Direktion
Prof. Dr. med. J. Werner
Sekretariat: Frau S. Douroumes

Tel.: +49 89 4400-72790 / 72791
Fax: +49 89 4400-78893

<http://gch.klinikum.uni-muenchen.de>

Postanschrift:
Klinikum der Universität München
Klinik für Allgemeine, Viszeral-,
Transplantations-, Gefäß- und
Thoraxchirurgie
Marchioninistr. 15
D-81377 München

München, den 3.12.2014

Ergebnisbericht

Reduktion des Ischämie Reperfusionsschadens durch ex vivo Tacrolimus Perfusion marginaler Organe vor Lebertransplantation

(Tacrolimus Organ Perfusion: TOP-Studie)

Randomisierte Multicenterstudie zum Vergleich einer Organ Rinse mit Tacrolimus

(20 ng/ml) gelöst in 1000 ml HTK vs. einer Organ Rinse mit 1000 ml HTK bei Transplantation von Lebern mit reduzierter Organqualität

Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie · Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Karl-Walter Jauch (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski,
Pflegedirektorin: Helle Dokken, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

Bezeichnung des Prüfpräparates: Tacrolimus
Indikation: Verwendung marginaler Organe bei Lebertransplantation
Phase der klinischen Prüfung: Phase 3
EudraCT-Nummer: 2010-021333-31
Register-Nummer: EudraCT: 2010-021333-31, ClinicalTrials.gov: [NCT01564095](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01564095)
Datum der Fassung: 23. 11. 2014
Status der Fassung: Version 1

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Martin Angele
Sponsor: Klinikum der Universität München
Autor des Ereignisberichts: Dr. med. Sebastian Pratschke

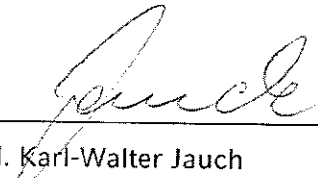
Marchioninistrasse 15, 81377 München
Tel.: 089 44007 2651, FAX: 089 4400 5655

Studienbeginn: 22.09.2011
Studienabschluss/-abbruch: 16.08.2013

Unterschriften

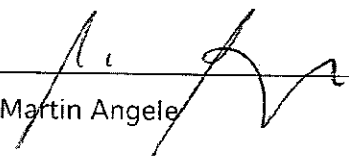
Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor



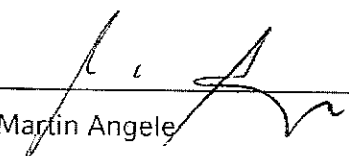
Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch
Ärztlicher Direktor
Vorsitzender des Vorstands
Klinikum der Universität München

Beauftragter des Sponsors



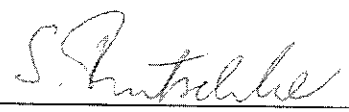
Prof. Dr. med. Martin Angele

Leiter klinische Prüfung (LKP)



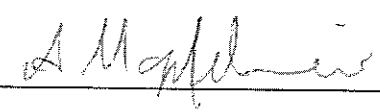
Prof. Dr. med. Martin Angele

Autor des Ergebnisberichts



Dr. med. Sebastian Pratschke

Biometriker



Dr. rer. nat. Alexander Hapfelmeier

Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors
2	Verwendete Prüfpräparate
3	Verwendete Wirkstoffe
4	Individuelle Studententabelle
5	Studientitel
6	Prüfer
7	Prüfzentren
8	Publikationen
9	Studienzeitraum (in Jahren)
10	Entwicklungsphase
11	Studienziele
12	Methodik
13	Gesamtzahl Patienten
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien
15	Informationen über Testprüfpräparate
16	Dauer der Anwendung
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate
18	Evaluationskriterien
18.1	Wirksamkeit
18.2	Sicherheit
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren
20	Zusammenfassung/Schlussfolgerungen
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit
20.2	Ergebnisse Sicherheit
20.3	Schlussfolgerung
21	Anhänge
21.1	Prüfplan Protokoll-Version: 2.2, 11. Mai 2011
21.2	CONSORT Flow Diagramm

1. Name des Sponsors: Klinikum der Universität München
Marchionistr. 15
81377 München
2. Verwendete Prüfpräparate: Prograf i.v., Astellas Deutschland GmbH
3. Verwendete Wirkstoffe: Tacrolimus
4. Individuelle Studientabelle: Nicht zutreffend

5. Studientitel

Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens durch ex-vivo Tacrolimus-Perfusion marginaler Organe vor Lebertransplantation (Tacrolimus-Organ-Perfusion TOP-Studie)

s. 21 Anhänge Protokoll-Version: 2.2 Release, Datum: 11. Mai 2011

s. 21 Anhänge Protokolladendum: Version 1.0, Datum: 6. Juni 2012

6. Prüfer	7. Prüfzentren
PD Dr. Andreas Pascher	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
PD Dr. Frank Ulrich	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
Prof. Dr. Peter Schemmer	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110 69120 Heidelberg
Dr. med. Michael Heise	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Prof. Dr. Marcus Scherer	Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Franz- Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg
Prof. Dr. Silvio Nadalin	Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen, Postfach 2669, 72016 Tübingen

8. Publikationen

Protocol TOP-Study (tacrolimus organ perfusion): a prospective randomized multicenter trial to reduce ischemia reperfusion injury in transplantation of marginal liver grafts with an ex vivo tacrolimus perfusion.

Pratschke S1, Eder M, Heise M, Nadalin S, Pascher A, Schemmer P, Scherer MN, Ulrich F, Wolters H, Jauch KW, Wöhling D, Angele MK. Transplant Res. 2013 Mar 4;2(1):3.

Tacrolimus preconditioning of rat liver allografts impacts glutathione homeostasis and early reperfusion injury.

Pratschke S, Bilzer M, Grützner U, Angele M, Tufman A, Jauch KW, Schauer RJ.

J Surg Res. 2012 Jul;176(1):309-16. doi: 10.1016/j.jss.2011.07.045. Epub 2011 Aug 25.

9. Studienzeitraum (in Jahren)

Ersteinschluss: 22.10.2011

Letzte Visite: 09.07.2013

Vorzeitige Beendigung der Studie 08/2013 bei fehlendem Nachweis der Wirksamkeit der Studienmedikation (Tacrolimus 20 ng/ml in 1000 ml HTK) gegenüber der Vergleichsgruppe (1000 ml HTK) beim primären Endpunkt der Studie: Maximal gemessene GPT-/ALT-Werte an den ersten beiden postoperativen Tagen.

10. Entwicklungsphase

Phase III Studie. Prüfparat Tacrolimus intravenös bereits zugelassen.

11. Studienziele

Ziel der TOP-Studie war angesichts des herrschenden Organmangels und der daraus resultierenden Transplantation marginaler Organe die Entwicklung einer medikamentösen Therapie für den Ischämie-Reperfusionsschaden (IRS) bei Lebertransplantation. Marginale Organe weisen einen verstärkten IRS und damit verbunden eine erhöhte Rate an Transplantatdys-/ nonfunktion sowie ein reduziertes Organ- und Patientenüberleben auf. Einschlusskriterium für die TOP-Studie ist daher das Vorliegen von mindestens zwei Marginalitätskriterien nach der Definition von Eurotransplant (s. Prüfplan 4.1.1 Einschlusskriterien). Für die als Immunsuppressivum zugelassene Prüfsubstanz Tacrolimus wurden in experimentellen Arbeiten und in zwei klinischen Studien protektive Wirkungen auf den hepatischen IRS beschrieben. Jedoch fehlten bislang Aussagen zur Wirksamkeit einer solchen Therapie bei marginalen Organen, wo der Wirksamkeit von Tacrolimus besondere Bedeutung zukommt. Studienziel war daher, mit einer ex vivo Tacrolimus Perfusion bei marginalen Lebern den IRS, der klinisch mit den postoperativen Transaminasen korreliert, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu reduzieren (primärer Endpunkt: max. gemessene GPT/ALT an den ersten beiden postoperativen Tagen). s. Prüfplan: 2. Ziele der klinischen Prüfung.

12. Methodik

(s. auch Anlage Prüfplan Version 2.2)

- Prospektive randomisierte Multicenterstudie
- Offene, nicht verblindete Studie
- Zweiarmliges, Placebo-kontrolliertes Studiendesign:

A: Ex vivo Perfusion marginaler Transplantatlebern mit Tacrolimus (20 ng/ml) gelöst in 1000 ml HTK

B: Ex vivo Perfusion marginaler Transplantatlebern mit 1000 ml HTK

Die Randomisierung erfolgte in Blöcken variabler Länge, nach Zentrum stratifiziert.

13. Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer

Das Maximum der hepatozellulären Schädigung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Lebertransplantation spiegelt sich klinisch wider in ALT-/GPT-Spiegeln im Serum. Die geplante

Fallzahl betrug laut Fallzahlschätzung (s. Anhang: Studienprotokoll) 86 Prüfungsteilnehmer. Die maximalen ALT-Spiegel in den mit Tacrolimus behandelten Prüfungsteilnehmern wurden mittels nicht parametrischer Verfahren (Wilcoxon Rangsummentest) mit Placebo verglichen. In Anlehnung an frühere Daten (Peter SD et. Al, Liver Transplantation 2003) wurde eine Effektgröße von 0,7 angenommen. Die statistische Power des Tests betrug 80% bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Eine Fallzahlschätzung (NQueryAdvisor 6.1) für zwei unverbundene Stichproben mittels Wilcoxon Rangsummentest erbrachte bei einer erwarteten drop-out Rate von 15% eine Population von 86 Studienteilnehmern (43 Tacrolimus vs. 43 Placebo). Es wurden 25 Prüfungsteilnehmer randomisiert und in die Studie eingeschlossen. Ein Prüfungsteilnehmer (Zentrum 06, Mainz, Patient 003) wurde nach Studieneinschluss und Randomisierung aber noch vor Beginn der Studienbehandlung aus medizinischen Gründen nicht transplantiert. Diesen Patienten eingerechnet betrug die drop-out rate 4 %.

14. Diagnose und Haupteinschlusskriterien

(siehe auch Anlage Prüfplan)

Einschlusskriterien:

Empfänger:

- Chronische terminale Leberinsuffizienz, Alter > 18 Jahre, erste Organtransplantation

Spender:

Organspender mit mindestens zwei der folgenden Marginalitätskriterien (nach Eurotransplant manual Extended Criteria Liver Donors, 09/03/2009):

- Spenderalter > 65 Jahre
- Makrovesikuläre Steatosis > 40% (makroskopisch oder durch Biopsie gesichert)
- BMI > 30
- Na > 165 mmol/l
- Intensivstation und Beatmung > 7 Tage
- Kaltischämiezeit > 13 Std.
- GOT > 99 U/l
- GPT > 105 U/l
- Bilirubin > 3 mg/dl (> 51 µmol/l)
- Adrenalingabe

Ausschlusskriterien:

Spender:

Vorliegen von wenigstens einem der folgenden Risikofaktoren:
Hepatitis B- od. Hepatitis C-Infektion

Empfänger:

- Mehrorgantransplantation
- HU-Listung
- Tumorerkrankungen
- Schwangerschaft
- Verweigerung oder Rücknahme der Zustimmung durch Patienten oder seine Angehörigen
- Unterbringung in einer Anstalt aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung
- Fehlende oder mangelnde Deutschkenntnisse, wodurch das Verständnis der schriftlichen Patientenaufklärung nicht gewährleistet ist

15. Informationen über Testprüfpräparate

Dosis:	Tacrolimus Ampullen (5mg) gelöst in 1000 ml HTK
Art der Verabreichung:	Sequenzielle arterielle (500 ml) und portalvenöse (500 ml) ex vivo Perfusion mit Tacrolimus vor Implantation nach Ende der Kaltpräparation (siehe Anlage Prüfplan).
Chargennummern:	Es wurde Handelsware verwendet.

16. Dauer der Anwendung:

Die Prüfsubstanz wurde einmalig unmittelbar vor Transplantation über handelsübliches, PVC-freies Infusionsbesteck (Fa. Braun) verabreicht. Die Dauer der Perfusion betrug im Median 19 (Range: 8-22) in der Tacrolimus/Intervention Gruppe und 15 (10-27) in der HTK/Placebo Gruppe (Wilcoxon rank-sum test, $p=0,574$).

17. Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Dosis: 1000 ml HTK-Lösung (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat, Fa. Köhler Chemie)

Art der Verabreichung: Sequenzielle arterielle (500 ml) und portalvenöse (500 ml) ex vivo

Perfusion mit HTK vor Implantation nach Ende der Kaltpräparation (siehe Anlage Prüfplan).

Chargennummern: Es wurde Handelsware verwendet.

18. Evaluationskriterien

18.1 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Tacrolimus wurde untersucht anhand der maximal gemessenen GPT-Werte innerhalb der ersten 48 Stunden nach Lebertransplantation als klinischer Marker für den Ischämie-Reperfusionsschaden der Leber. Dieser klinische Laborparameter korreliert mit dem Ausmaß der hepatozellulären nach Lebertransplantation (Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation; Puhl G et al.; Liver Transpl 2005, 11(5):555–563).

18.2 Sicherheit

Als Sicherheitsparameter wurden in der vorliegenden Studie erfasst:

In der vorliegenden Studie gelten die Parameter:

- GPT, GOT postoperativ an den Tagen 1, 2, 4, 7
- Transplantatfunktion (Quick, Bilirubin)
- INR, Kreatinin
- Organ- und Patientenüberleben

19. Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

s. Kapitel 9 Prüfplan. Davon abweichend wurde der primäre Endpunkt mit Hilfe eines exakten Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.

20. Zusammenfassung, Schlussfolgerungen

20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Die ex vivo Perfusion von marginalen Lebern mit Tacrolimus (n=11; 20 ng/ml, gelöst in 1000 ml HTK) führte zu keinem statistisch signifikanten Effekt beim primären Endpunkt der Studie (p=0.207), dem maximal gemessenen GPT-/ ALT-Wert innerhalb der ersten beiden Tage nach Transplantation, gegenüber der Vergleichsgruppe (n=13), die mit 1000 ml HTK perfundiert worden war (U/l; Median (Range)): 812 (362; 3403) vs. 652 (147; 2034). Der Hodges-Lehman Schätzer für das 95% Konfidenzintervall des Medianen Unterschieds war (-178; 1166). Durch den vorzeitigen Studienabbruch kann aufgrund der geringen Patientenzahl keine Aussage zu Unterschieden zwischen den Zentren getroffen werden.

Der Vergleich der Behandlungsarme an den Tagen 1, 2, 4 und 7 mit Hilfe des multivariaten Rangsummentests nach O'Brien zeigte für die Parameter GPT, GOT, Quick und Bilirubin folgende p-Werte: 0.100, 0.011, 0.553 und 0.815.

Das Organ- und Patientenüberleben war gleich in beiden Behandlungsarmen. Die Anzahl der Abstoßungen war vergleichbar (p = 1.000).

Die entsprechenden deskriptiven Statistiken zu den primären und sekundären Endpunkten sind den angehängten Ergebnissen der statistischen Analyse zu entnehmen.

20.2 Ergebnisse Sicherheit

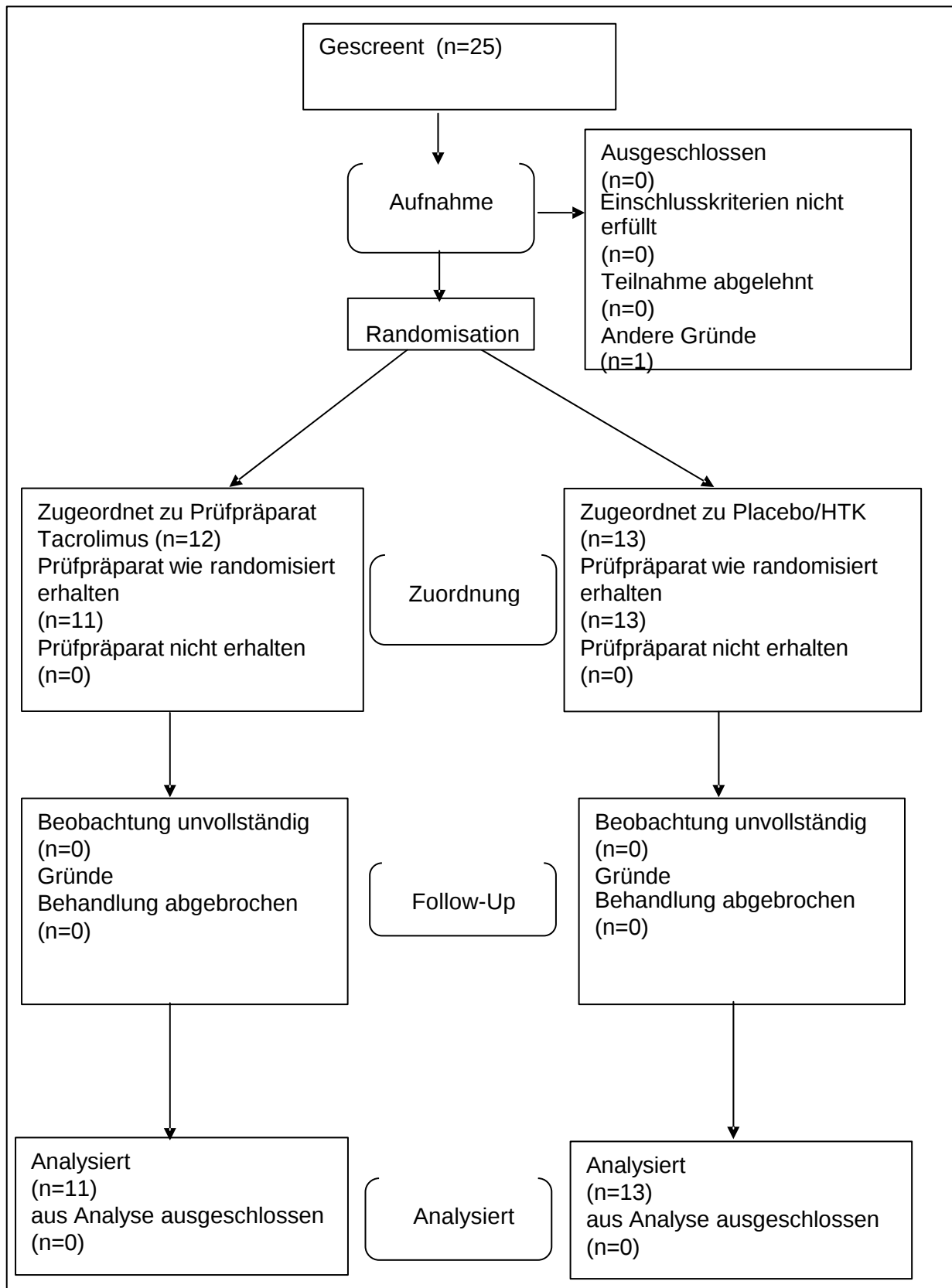
Tacrolimus ist ein als Immunsuppressivum zugelassenes Medikament mit bekanntem Nebenwirkungsspektrum, das Patienten nach Lebertransplantation unmittelbar postoperativ intravenös erhalten und später per os lebenslang einnehmen. Die möglichen Risiken für die Patientensicherheit der vorliegenden Studie, in der Lebern einer einmaligen Perfusion mit Tacrolimus vor Transplantation unterzogen werden, waren daher als gering einzuschätzen. In zwei ähnlichen klinischen Voruntersuchungen aus Österreich (Effect of intraportal infusion of tacrolimus on ischaemic reperfusion injury in orthotopic liver transplantation: a randomized controlled trial; Kristo I et al.; Transpl Int. 2011 Sep;24(9):912-9) und USA (Tacrolimus as a liver flush solution to ameliorate the effects of ischemia/reperfusion injury following liver transplantation; St Peter SD et al.; Liver Transpl. 2003 Feb;9(2):144-9) waren keine auf diese Behandlung zurückzuführenden negativen Ereignisse aufgetreten. In der aktuellen Untersuchung waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beim primären Endpunkt der Studie (maximale GPT/ALT im Serum) im Untersuchungszeitraum zu beobachten. Dieser klinische Laborparameter korreliert mit dem Ausmaß der hepatozellulären

Schädigung nach Lebertransplantation (Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation; Puhl G et al.; Liver Transpl 2005, 11(5):555–563). Aufgrund der geringen Patientenzahl kann jedoch die Studienhypothese nicht bestätigt werden. Ebenfalls waren keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den sekundären Endpunkten, Sicherheitsparametern und bei AEs und SAEs zu verzeichnen.

20.3 Schlussfolgerung

Die präoperative Behandlung von marginalen Transplantatlebern mit Tacrolimus führt im untersuchten Studiendesign nicht zu einer Verbesserung beim primären Endpunkt der Studie, dem maximalen GPT-/ALT-Wert im Serum nach Lebertransplantation. Das Studienziel, eine Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens konnte am untersuchten Kollektiv nicht erreicht werden, aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und der geringen Patientenzahl konnte dabei die Studienhypothese (Reduktion der GPT durch Tacrolimus) nicht eindeutig bestätigt werden. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den sekundären Endpunkten sowie bei AEs und SAEs, aufgrund der geringen Fallzahl kann daraus jedoch keine abschließende Bewertung vorgenommen werden. Auf dem Boden der vorliegenden Erkenntnisse kann daher eine ex vivo Tacrolimus Perfusion marginaler Lebern vor Transplantation nicht empfohlen werden.

CONSORT Flow Diagramm TOP Studie



PRÜFPLAN ZUM MEDIZINISCHEN FORSCHUNGSVORHABEN AM MENSCHEN:

Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens durch ex-vivo Tacrolimus-Perfusion
marginaler Organe vor Lebertransplantation
(Tacrolimus-Organ-Perfusion TOP-Studie)

PHASE III STUDIE

Leiter der klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Martin Angele

Klinikum der Universität München

Chirurgische Klinik und Poliklinik Großhadern

Protokoll-Nummer: TOP2010-LMU

Protokoll-Version: 2.2

Release Datum: 11MAY2011

EUDRA CT Nummer: 2010-021333-31

Die Informationen in diesem Prüfplan sind streng vertraulich zu behandeln. Sie dienen nur zur Information des Prüfers, der Studienmitarbeiter, der Ethikkommission, der Behörden und der Patienten. Dieser Prüfplan darf ohne Zustimmung des Leiters der klinischen Prüfung nicht an Dritte weitergegeben werden.

I. Allgemeine Informationen

Leiter der

klinischen Prüfung (LKP): PD Dr. med. Martin Angele
Klinikum der Universität München, Chirurgische Klinik und
Poliklinik Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München

Tel.: +49 89 7095 0
Fax: +49 89 7095 6574
Email: Martin.Angele@med.uni-muenchen.de

Prüfarzt der LMU:

Dr. med. Sebastian Pratschke
Klinikum der Universität München, Chirurgische Klinik und
Poliklinik Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München

Tel.: +49 89 7095 0
Fax: +49 89 7095 6574
Email: Sebastian.Pratschke@med.uni-muenchen.de

Studienkoordinator
der LMU:

Michael Eder
Klinikum der Universität München, Koordinationszentrum
Chirurgische Studien, Marchioninistr. 15, 81377 München

Tel.: +49 89 7095 6573
Fax: +49 89 7095 6574
Email: Michael.Eder@med.uni-muenchen.de

Qualitätsmanagement:

Dr. Siegfried Zedler
Klinikum der Universität München, Clinical Study Center (CSC)
Max-Lebsche-Platz 32, 81377 München

Tel.: +49 89 7095 7304
Fax: +49 89 7095 8848
Email: siegfried.zedler@med.uni-muenchen.de

Projektmanagement: DABIO Gesellschaft für Auftragsforschung mbH
Dirk Wöhling
Altlaufstr. 40, 85635 Höhenkirchen-Siegersbrunn
Tel.: +49 (0)8102 89506
Fax: +49 (0)8102 895089
E-Mail: woehling.dirk@dabio.com

Zeitplan:

Einschluss erster Patient	01.08.2011
Einschluss letzter Patient	31.07.2013
Schließen der Datenbank	15.12.2013
Ende der statistischen Auswertung	15.03.2014
Integrierter Abschlussbericht	30.06.2014

Finanzielle Förderung: Diese Studie wird finanziert aus Mitteln der Firma Astellas Pharma GmbH, Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992 München.

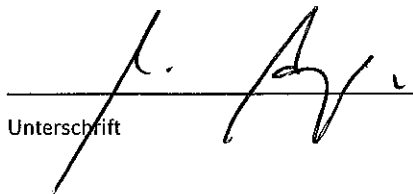
II. Unterschriften

PD Dr. med. Martin Angele

Leiter der Klinischen Prüfung

Chirurgische Klinik und Poliklinik Großhadern

Unterschrift



Datum

27.5.11

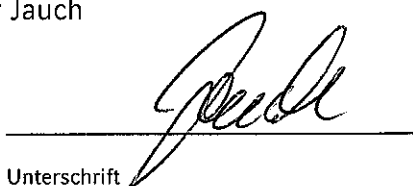
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Karl-Walter Jauch

Direktor der Klinik

Leiter der Klinischen Prüfung

Chirurgische Klinik und Poliklinik Großhadern

Unterschrift



Datum

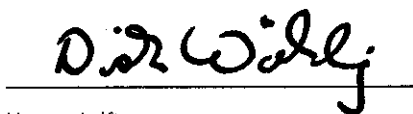
27/5/11

Dirk Wöhling

DABio

Gesellschaft für Auftragsforschung mbH

Unterschrift



Datum DABIO

01.06.2011

Unterschrift des Prüfarztes

Titel der Studie: Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens durch ex-vivo
Tacrolimus-Perfusion marginaler Organe vor Lebertransplantation
(Tacrolimus-Organ-Perfusion TOP-Studie)

Protokoll-Nummer: TOP2010-LMU

EUDRA CT Nummer: 2010-021333-31

Protokoll-Version: 2.2

Release Datum: 11MAY2011

Ich habe das Studienprotokoll gelesen und erkläre ich mich einverstanden, die Studie nach der Maßgabe dieses Protokolls und aller zutreffenden Gesetze und Richtlinien durchzuführen.

Name des Prüfarztes in
Druckbuchstaben:

Datum

Unterschrift

III. Synopsis

Titel der Studie:	Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens durch ex-vivo Tacrolimus-Perfusion marginaler Organe vor Lebertransplantation (Tacrolimus-Organ-Perfusion TOP-Studie)
Design	Zweiarmige, offene, randomisierte Multicenterstudie der Phase III über 7 Tage. Es folgt eine Anwendungsbeobachtung / Non Interventional Study (NIS), Dauer: Ein Jahr, für die ein separater NIS-Plan erstellt wird.
Endpunkte:	<u>Primärer Endpunkt:</u> Maximal gemessener GPT-Wert an den ersten beiden postoperativen Tagen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • GPT, GOT postoperativ an den Tagen 1, 2, 4, 7 • Transplantatfunktion (Quick, Bilirubin) • Organ- und Patientenüberleben • Biopsiegesicherte Abstoßungen Kontrolle der Patientengesundheit und Organfunktion im Rahmen der zentrumsüblichen Nachsorge nach Lebertransplantation.
Patientenanzahl:	Je Arm 43, d.h. insgesamt 86 Patienten

Haupteinschlusskriterien:

- Empfänger:
Chronische terminale Leberinsuffizienz, Alter > 18 Jahre, erste Organtransplantation
- Spender:
Organspender mit mindestens zwei der folgenden Marginalitätskriterien (nach Eurotransplant manual Extended Criteria Liver Donors, 09/03/2009):
- Spenderalter > 65 Jahre
- Makrovesikuläre Steatosis > 40% (makroskopisch oder durch Biopsie gesichert)
- BMI > 30
- Na > 165 mmol/l
- Intensivstation und Beatmung > 7 Tage
- Kältschämiezeit > 13 Std.
- GOT > 99 U/l
- GPT > 105 U/l
- Bilirubin > 3 mg/dl (> 51 µmol/l)
- Adrenalingabe

Prüfsubstanz, Dosierung und Applikationsart:	Tacrolimus (Prograf®) wird in einer Konzentration von 20 ng/ml in 1000 ml HTK-Lösung gelöst. Herstellung der Prüfmedikation: Lösen von 1 Ampulle Tacrolimus a 1 ml (Konzentration 5 mg/ml) in 500 ml 0,9 % NaCl. Daraus Entnahme von 2 ml und Lösen in 1000 ml HTK. Sequenzielle arterielle und portalvenöse Perfusion nach Ende der Kaltpräparation mit jeweils 500 ml HTK (mit oder ohne Tacrolimus) über handelsübliches Infusionsbesteck und eine Knopfkanüle. Perfusionsdruck: 50 cm Wassersäule. Verwendung von PVC-freien Spritzen, Infusionsflaschen und Infusionsbesteck. HTK-Beutel (Köhler Chemie) und NaCl-Flaschen der Firma BBraun enthalten kein PVC. Ausspülen der Perfusionslösung vor Wiederanschluss der Organe mit Empfängerblut in üblicher Technik bei Lebertransplantation.
Dauer der Therapie:	Ca. 10-minütige Perfusion ex vivo Beginn der Perfusion nach Abschluss der Kaltpräparation (ex vivo Organpräparation) und mindestens 1 Std. vor Organimplantation Einwirkzeit variabel bis Beginn der Reperfusion
Vergleichstherapie, Dosierung und Applikationsart:	Kontrolle, 1000 ml HTK-Lösung ohne Zusatz von Tacrolimus (Prograf®), Applikation wie HTK-Lösung mit Zusatz von Tacrolimus
Randomisierung:	Blöcke variabler Länge, nach Zentrum stratifiziert
Statistische Methoden:	Der maximale GPT-Wert in den 48 Stunden nach Transplantation wird varianzanalytisch ausgewertet (konfirmatorisch). Dabei dienen Behandlung und Zentrum als Faktoren. Sämtliche anderen Parameter werden explorativ ausgewertet.

IV. Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeine Informationen	2
II.	Unterschriften	4
III.	Synopsis	6
IV.	Inhaltsverzeichnis	9
V.	Abkürzungsverzeichnis	11
1.	Einleitung	12
2.	Ziel der klinischen Prüfung	13
2.1.	Primärer Endpunkt	13
2.2.	Sekundäre und weitere Endpunkte	13
3.	Studiendesign	13
3.1.	Allgemeines Studiendesign	13
3.1.1.	Zeitplan	14
3.2.	Diskussion des Studiendesigns und <i>Nutzen-Risiko Abwägung</i>	14
4.	Studienpopulation	15
4.1.	Auswahl der Studienpopulation	15
4.1.1.	Einschlusskriterien	16
4.1.2.	Ausschlusskriterien	16
4.1.3.	Rücknahme des Einverständnisses vor Behandlung des transplantierenden Organs	17
4.1.4.	Abbruch der gesamten Studie	17
5.	Behandlungen	17
5.1.	Angewendete Behandlungen	17
5.1.1.	Behandlungsarm A: Tacrolimus Organ Perfusion	17
5.1.2.	Behandlungsarm B	18
5.1.3.	Beschreibung der Prüfmedikation	19
5.1.4.	Methode zur Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen	19
5.1.5.	Auswahl der Dosierung der Prüfmedikation	20
5.1.6.	Immunsuppressive Therapie und Begleittherapie	20
6.	Studienplan	21
6.1.	Beschreibung der einzelnen Visiten	21
6.2.	Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter	21
6.3.	Angemessenheit der Messverfahren	22
6.3.1.	Pharmakokinetik/Bestimmung von Medikamentenspiegeln	22
7.	Unerwünschte Ereignisse	23

7.1.	Definitionen für unerwünschte Ereignisse	23
7.1.1.	Unerwünschtes Ereignis	23
7.1.2.	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	23
7.1.3.	Unerwartetes unerwünschtes Ereignis	24
7.1.4.	Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation	24
7.1.5.	Dokumentation von unerwünschten Ereignissen	25
7.2.	Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	25
8.	Dokumentation und Sicherstellung der Datenqualität	26
8.1.	Monitoring	26
8.2.	Datenmanagement	27
8.3.	Archivierung	28
9.	Statistische Methoden und Ermittlung der Fallzahl	28
9.1.	Statistischer und analytischer Plan	28
9.1.1.	Studienpopulationen	28
9.1.2.	Deskriptive Datenanalyse	29
9.1.3.	Primäre Zielvariable (konfirmatorische Auswertung)	29
9.1.4.	Sekundäre Zielvariablen	29
9.1.5.	Kodierung	30
9.2.	Ermittlung der Fallzahl	30
10.	Ethische und regulatorische Aspekte	30
10.1.	Unabhängige Ethikkommissionen	30
10.2.	Ethische Durchführung der Studie	31
10.3.	Behördenmeldungen, Genehmigungen und Registrierung	31
10.4.	Aufklärung und Einverständnis der Studienteilnehmer	31
10.5.	Probandenversicherung	32
10.6.	Datenschutz	32
11.	Verwendung der Daten und Publikation	33
11.1.	Abschlussbericht und Publikation	33
12.	Änderungen des Prüfplans	33
13.	Literatur	35
14.	Anhänge	36

V. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
AMG	Arzneimittelgesetz
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CRF	Case Report Form
DCF	Data Clarification Form, Query-Formblatt
DMP	Data Management Plan
DVP	Data Validation Plan
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
etc.	etc cetera
Fa.	Firma
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT(=ALT)	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
HU	High Urgent
ICH	International Conference on Harmonization
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intend-to-Treat
IRS	Ischämie-Reperfusionsschäden
JAMA	The Journal of the American Medical Association
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
LTX	Lebertransplantation
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NIS	Non-Interventional Study
o.g.	oben genannt
PD	Privatdozent
PNF	Primary Non Function
PP	Per Protocol
PVC	Polyvinylchlorid
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SAP	Statistischer Analysenplan
SD	Standard Deviation
Std	Stunde
TOP	Tacrolimus-Organ-Perfusion
UAE	Unerwartetes unerwünschtes Ereignis (Unexpected Adverse Event)
WHO-DD	World Health Organisation-Drug Dictionary
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Der zunehmende Organmangel stellt ein ernsthaftes Problem für die Transplantationsmedizin dar und führt zum Tod von Patienten auf Wartelisten (1). Um diesen Mangel auszugleichen, müssen Organe mit schlechter Qualität verwendet werden, dies allerdings zum Preis erhöhter Morbidität und Mortalität der Organ-Empfänger auf dem Boden eines verstärkten Ischämie-Reperfusionsschadens (2,3).

Dabei gelten Ischämie-Reperfusionsschäden (IRS) als wesentliche Ursache schlechter Organfunktion und reduziertem Langzeitüberleben nach Transplantation (4).

Protektive Wirkungen von Tacrolimus auf IRS nach Transplantation solider Organe sind seit Beginn der 1990er Jahre aus tierexperimentellen Untersuchungen bekannt (5-7). In allen bislang publizierten Untersuchungen wurden jedoch *systemisch* die *Organspender* präkonditioniert (8-10). Diese Praxis dürfte sich im klinischen Alltag aufgrund der Organallokation durch Eurotransplant und einem daraus resultierenden unübersichtlichen Empfängerkreis unter Studienbedingungen als höchst problematisch erweisen. Daher konnte der viel versprechende Ansatz einer Reduktion perioperativer Ischämie-Reperfusionsschäden durch eine Tacrolimus-Spenderpräkonditionierung bislang nicht in der Klinik etabliert werden.

In eigenen tierexperimentellen Untersuchungen (Pratschke, Angele et al, eingereicht) konnte unlängst die Effektivität einer ex-vivo-Perfusion mit Tacrolimus zu einem späteren Zeitpunkt, unmittelbar vor Lebertransplantation, gezeigt werden. Als möglicher Wirkmechanismus konnten Veränderungen der intrazellulären Glutathion-Homöostase identifiziert werden. Auch beim Menschen konnten an einer kleinen Fallzahl (n=20) protektive Wirkungen einer ex-vivo Perfusion von Lebern vor Transplantation gezeigt werden (11). Allerdings fehlen bislang Erkenntnisse zur Effektivität dieser Therapie bei marginalen Organen, bei denen einer Reduktion von Ischämie-Reperfusionsschäden besondere Relevanz zukommt.

Derzeit werden in Analogie zur geplanten Studie Perfusionsversuche an Schweinelebern durchgeführt, um eine mögliche Anreicherung von Tacrolimus im Lebergewebe nachzuweisen. Eine systemische Wirkung mit relevanten Medikamentenspiegeln kann jedoch aufgrund der Menge des verabreichten Tacrolimus ausgeschlossen werden (siehe 3.2. Diskussion des Studiendesigns und Nutzen-Risiko Abwägung).

2. Ziel der klinischen Prüfung

Ziel der aktuellen Studie ist es, die Effekte einer ex-vivo Tacrolimus Perfusion auf den perioperativen Ischämie-Reperfusionsschaden in der Frühphase (insbesondere erste 48 Stunden) sowie im Verlauf über 7 Tage nach Transplantation marginaler Lebern zu überprüfen.

2.1. Primärer Endpunkt

Maximum der hepatozellulären Schädigung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Lebertransplantation. Die Leberschädigung wird ausgedrückt durch die GPT (; Glutamat-Pyruvat-Transaminase).

2.2. Sekundäre und weitere Endpunkte

Sekundäre Endpunkte der Studie sind:

- GPT, GOT postoperativ an den Tagen 1, 2, 4, 7
- Transplantatfunktion (Quick, Bilirubin)
- Organ- und Patientenüberleben
- Biopsiegesicherte Abstoßungen

3. Studiendesign

3.1. Allgemeines Studiendesign

Prospektive, randomisierte, zweiarmige, ex-vivo Perfusions-Multicenterstudie an marginalen Lebern bei Lebertransplantation über 7 Tage (TOP-Studie). Es folgt eine Anwendungsbeobachtung (NIS) über ein Jahr (siehe separater NIS-Plan).

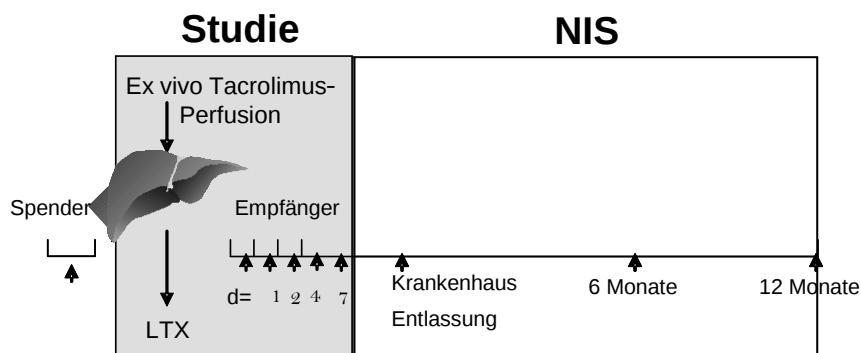
Eingeschlossen werden spenderseitig Lebern mit zwei oder mehr Marginalitätskriterien. Als Empfänger dienen Patienten mit den unter 4.3.1 bzw. 4.3.2 geschilderten Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Die ausgewählten Lebern werden randomisiert einer der beiden Gruppen (mit Tacrolimus in HTK-Lösung oder nur mit HTK-Lösung) zugeordnet.

Studienteilnehmer werden an einer Screening-Visite und an vier Studienvisiten (Tag 1, 2, 4, 7) im Rahmen der postoperativen Behandlung und der zentrumsüblichen Nachsorge untersucht.

3.1.1. Zeitplan

Einschluss erster Patient	01.08.2011
Einschluss letzter Patient	31.07.2013
Schließen der Datenbank	15.12.2013
Ende der statistischen Auswertung	15.03.2014
Integrierter Abschlussbericht	30.06.2014

Abbildung 1: Ablaufdiagramm der klinischen Prüfung und anschließender NIS



3.2. Diskussion des Studiendesigns und Nutzen-Risiko Abwägung

Ischämie-Reperfusionsschäden stellen insbesondere bei Transplantation marginaler Organe ein relevantes Risiko für Organdysfunktion und verkürztes Transplantatüberleben dar.

Die Perfusion normaler Lebern mit Tacrolimus bewirkte an einem kleinen Kollektiv eine signifikante Organprotektion (11). Daher erwarten die Antragsteller eine effektive Verbesserung der Funktion marginaler Lebern.

In eigenen unveröffentlichten tierexperimentellen Daten sowie in einer amerikanischen klinischen Pilotstudie an einem kleinen Kollektiv (n=20) wurde eine signifikante Reduktion des frühen Ischämie-Reperfusionsschadens durch eine Tacrolimus-Perfusion vor Transplantation *normaler* Lebern gezeigt (11).

Ziel der Studie ist es, durch eine technisch einfache, einmalige Perfusion mit einem Immunsuppressivum (Tacrolimus) unmittelbar vor Implantation eine signifikante Reduktion des perioperativen Ischämie-Reperfusionsschadens zu erreichen. Tacrolimus ist ein routinemäßig eingesetztes Immunsuppressivum nach Lebertransplantation mit bekanntem Nebenwirkungsprofil. In der von uns gewählten Tacrolimus-Dosierung (20 ng/ml) wurden darüber hinaus in o.g. Studie keine auf diese Behandlung zurückzuführenden Nebenwirkungen berichtet. Zum Vergleich beträgt die intravenöse Tagesdosis von Tacrolimus für einen 70 kg schweren Erwachsenen $1,75 \times 10^6$ ng pro Tag. Die Lebern werden insgesamt mit 1000 ml Perfusionslösung (Tacrolimus + HTK) perfundiert (2×10^4 ng). Es ist zu erwarten, dass mindestens 80 % der Perfusionslösung nicht im Organ verbleiben (maximal 0,2 % der Tagesdosis verbleiben vor Reperfusion im Organ). Zusätzlich erfolgt vor Eröffnung des venösen Leberabflusses in die systemische Zirkulation das Ablassen von 500 ml Reperusionsblut. Daher ist eine systemische Wirkung der Tacrolimus-Organ-Perfusion nahezu ausgeschlossen. Insbesondere systemische Wirkspiegel im therapeutischen Bereich werden mit Sicherheit nicht erreicht (untere Nachweisgrenze 3 ng/ ml). Vielmehr ist der zu erwartende therapeutische Nutzen des perfundierten Tacrolimus ein lokaler Effekt im Bereich der Leber selbst.

4. Studienpopulation

4.1. Auswahl der Studienpopulation

Empfänger: Patienten mit chronischer terminaler Leberinsuffizienz, die sich in einem der beteiligten Prüfzentren auf der Warteliste zur Lebertransplantation befinden.

Spender: Spender die zwei oder mehr Marginalitätskriterien aufweisen (nach Eurotransplant manual Extended Criteria Liver Donors, 09/03/2009).

4.1.1. Einschlusskriterien

Spender:

Organspender mit mindestens *zwei* der folgenden Marginalitätskriterien (nach Eurotransplant manual Extended Criteria Liver Donors, 09/03/2009):

- Spenderalter > 65 Jahre
- Makrovesikuläre Steatosis > 40% (makroskopisch oder durch Biopsie gesichert)
- Na > 165 mmol/l
- Intensivstation und Beatmung > 7 Tage
- BMI > 30
- Kaltischämiezeit > 13 Std.
- GOT > 99 U/l
- GPT > 105 U/l
- Bilirubin > 3 mg/dl (> 51 µmol/l)
- Adrenalingabe

Empfänger:

- Listung zur Lebertransplantation in einem der teilnehmenden Zentren
- Erste Organtransplantation
- Alter > 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung in die Studie

4.1.2. Ausschlusskriterien

Spender:

Vorliegen von wenigstens einem der folgenden Risikofaktoren:

- Hepatitis B- od. Hepatitis C-Infektion

Empfänger:

- Mehrorgantransplantation

- HU-Listung
- Tumorerkrankungen
- Schwangerschaft
- Verweigerung oder Rücknahme der Zustimmung durch Patienten oder seine Angehörigen
- Unterbringung in einer Anstalt aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung
- Fehlende oder mangelnde Deutschkenntnisse, wodurch das Verständnis der schriftlichen Patientenaufklärung nicht gewährleistet ist

4.1.3. Rücknahme des Einverständnisses vor Behandlung des transplantierenden Organs

Dem Patienten entstehen keine Nachteile, wenn er ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beendet bevor das zu transplantierende Organ vorbehandelt wurde.

4.1.4. Abbruch der gesamten Studie

Die Studie wird insgesamt abgebrochen, wenn

- sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten deutlich verändert,
- der Leiter der Klinischen Prüfung aus Sicherheitsgründen einen Abbruch der Studie für notwendig erachtet,

Eine Entscheidung zum Abbruch der Studie sollte einvernehmlich zwischen dem Leiter der Klinischen Prüfung und dem Biometriker gefällt werden.

5. Behandlungen

5.1. Angewendete Behandlungen

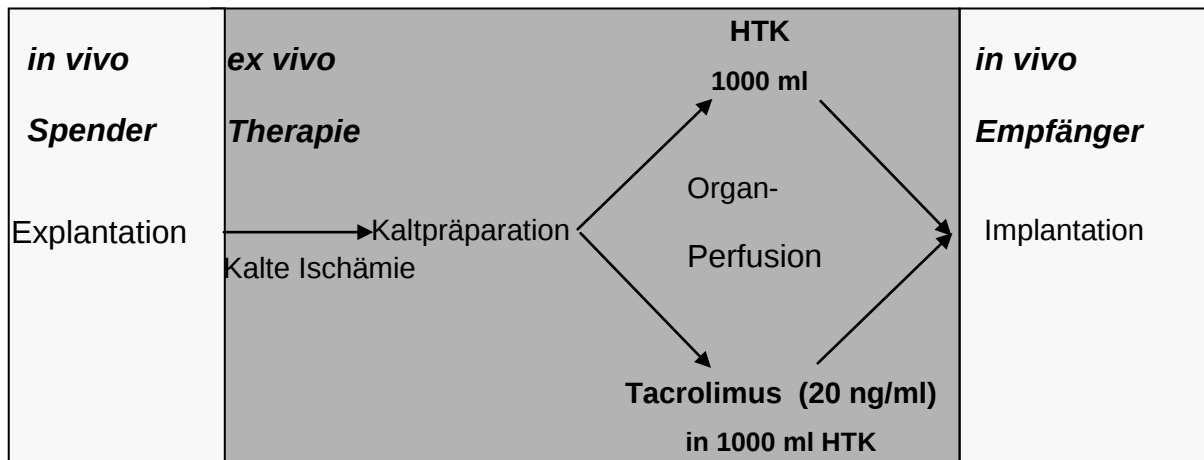
5.1.1. Behandlungsarm A: Tacrolimus Organ Perfusion

Sequenzielle arterielle (500 ml) und portalvenöse (500 ml) ex vivo Perfusion von marginalen Transplantatlebern mit Tacrolimus vor Implantation nach Ende der Kaltpräparation. Tacrolimus wird in einer Konzentration von 20 ng/ml in 1000 ml HTK-Lösung gelöst. Die

Einwirkzeit der so hergestellten Rinse Solution auf das Organ ist abhängig von der Dauer der Lebertransplantation und kann nicht beeinflusst werden, sollte jedoch im Regelfall zwei Stunden nicht überschreiten. Die Lebern werden vor Anschluss an die Blutversorgung des Empfängers entsprechend den üblichen Prozeduren nochmals mit Blut gespült. Das austretende Perfusat gelangt zunächst in die freie Bauchhöhle und wird von dort mit dem Sauger entfernt. Die weitere Behandlung (Lebertransplantation, perioperatives Management) entspricht den bei Lebertransplantation in den teilnehmenden Zentren üblichen Standards. Studienteilnehmer erhalten postoperativ eine Tacrolimus-basierte Immunsuppression (Advagraf®, Fa. Astellas Deutschland, München).

5.1.2. Behandlungsarm B

Sequenzielle arterielle (500 ml) und portalvenöse (500 ml) ex vivo Perfusion von marginalen Transplantatlebern mit 1000 ml HTK-Lösung ohne Zusatz vor Implantation nach Ende der Kaltpräparation. Die Einwirkzeit auf das Organ ist abhängig von der Dauer der Lebertransplantation und kann nicht beeinflusst werden, sollte jedoch im Regelfall zwei Stunden nicht überschreiten. Die Lebern werden vor Anschluss an die Blutversorgung des Empfängers entsprechend den üblichen Prozeduren nochmals mit Blut gespült. Das austretende Perfusat gelangt zunächst in die freie Bauchhöhle und wird von dort mit dem Sauger entfernt. Die weitere Behandlung (Lebertransplantation, perioperatives Management) entspricht den bei Lebertransplantation üblichen Standards. Studienteilnehmer erhalten postoperativ eine Tacrolimus-basierte Immunsuppression (Advagraf®, Fa. Astellas Deutschland, München).

Abbildung 2: Angewendete Behandlungen

5.1.3. Beschreibung der Prüfmedikation

Handelsname: Prograf®
 Wirkstoff: Tacrolimus
 Darreichungsform: 1 ml Ampullen mit 5 mg Tacrolimus
 Dosis: 20 ng/ml
 Hersteller: Fa. Astellas Deutschland, München

5.1.3.1. Lagerung der Prüfmedikation

Tacrolimus wird entsprechend den Empfehlungen des Herstellers gelagert.

5.1.3.2. Dokumentation der Prüfmedikation

Das für die Organperfusion zu benutzende Tacrolimus wird aus dem Bestand der teilnehmenden Zentren verwendet. Die Zentren dokumentieren dafür das Datum der Anwendung sowie die Batchnummer des Tacrolimus auf Patientenebene im Patientendokumentationsbogen (CRF).

5.1.4. Methode zur Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen

Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgt gemäß Randomisierungsplan.

5.1.5. Auswahl der Dosierung der Prüfmedikation

Die Dosierung der Prüfmedikation erfolgt in Anlehnung an eine amerikanische klinische Pilotstudie (n=20), in der *normale* Lebern in ähnlicher Weise mit Tacrolimus präkonditioniert wurden. Darin zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Transaminasen (GOT, GPT) um ca. 40% an den ersten beiden postoperativen Tagen nach Lebertransplantation. Über mögliche Nebenwirkungen wurde nicht berichtet (11).

5.1.6. Immunsuppressive Therapie und Begleittherapie

Eine Prograf® basierte Immunsuppression und die Umstellung auf Advagraf® bei Erreichen von stabilen Wirkspiegeln wird empfohlen. Die Menge des intraoperativ verabreichten Prednisolons liegt bei 500 mg. Additive Immunsuppression und ggf. Induktionstherapie sind frei wählbar.

6. Studienplan

6.1. Beschreibung der einzelnen Visiten

Das folgende Flow Chart gibt die im Rahmen der Studie durchzuführenden Untersuchungen bzw. Erhebungen wieder:

Tabelle 1: Untersuchungen im Rahmen der Studie / Visitenzeitplan

Visiten	Spender	Screening	LTX	V1	V2	V3	V4
Tag der Visite im Bezug auf LTX	0	< 0	0	1*	2	4	7
Einverständniserklärung		x					
Ein-/Ausschlusskriterien	x	x					
Demographische Daten		x					
Vitalzeichen		x		x	x	x	x
Vor-/Begleiterkrankungen		x					
AE			x	x	x	x	x
Begleitmedikation		x	x	x	x	x	x
Labor		x	x	x	x	x	x
Kaltischämiezeit			x				
Randomisierung			x				
Organperfusion			x				

LTX=Lebertransplantation, *innerhalb der ersten 12 Stunden nach Transplantation

Studienlabor: Die für die Studie notwendigen Laboruntersuchungen umfassen pro Zeitpunkt: Bilirubin, GOT, GPT, INR, Quick und Kreatinin.

6.2. Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter

In der vorliegenden Studie gelten die Parameter:

- GPT, GOT postoperativ an den Tagen 1, 2, 4, 7
- Transplantatfunktion (Quick, Bilirubin)
- INR, Kreatinin
- Organ- und Patientenüberleben

- Biopsiegesicherte Abstoßungen

als Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter.

Die Vitalparameter Puls und Blutdruck werden als zusätzliche Sicherheitsparameter erhoben.

Sämtliche unerwünschte Ereignisse werden nach der Screening-Visite dokumentiert. Nach Transplantation wird dabei besonderes Augenmerk auf die in dieser Indikation häufig auftretenden Ereignisse wie Primary Non Function (PNF), vaskuläre Komplikationen, Gallengangskomplikationen, Relaparotomie und Abstoßungsreaktionen gelegt.

Die Kontrolle der Patientengesundheit und Organfunktion findet im Rahmen der zentrumsüblichen Nachsorge nach Lebertransplantation statt.

6.3. Angemessenheit der Messverfahren

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden laborchemische Routineparameter erfasst sowie klinische Verlaufsbeobachtungen angestellt. Dies geschieht während des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen der üblichen postoperativen Kontrolle nach Lebertransplantation. Zusätzliche Blutentnahmen sind daher während dieser Zeit nicht notwendig. Die bestimmten Laborwerte sowie insbesondere die klinische Beurteilung des Patienten sind geeignete Messverfahren zur Beurteilung des Gesundheitszustandes nach Lebertransplantation. Mögliche Komplikationen wie Infektion, Abstoßung, Gefäß- oder Gallenwegskomplikationen werden dadurch ausreichend erfasst und gegebenenfalls durch weiterführende Diagnostik (Bildgebung, Biopsie) ergänzt. Aus der Durchführung der Blutentnahme sowie der Menge des entnommenen Blutes entsteht für den Patienten keine Gesundheitsgefährdung.

6.3.1. Pharmakokinetik/Bestimmung von Medikamentenspiegeln

Tacrolimusspiegel werden im Rahmen der üblichen Nachsorge nach Lebertransplantation in individuell festgelegten Abständen aus EDTA-Blut bestimmt.

7. Unerwünschte Ereignisse

7.1. Definitionen für unerwünschte Ereignisse

7.1.1. Unerwünschtes Ereignis

Als unerwünschtes Ereignis (Adverse Event = AE) gilt jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Teilnehmer an der klinischen Prüfung auftritt, der in die Untersuchung aufgenommen und randomisiert wurde. Ein unerwünschtes Ereignis kann jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines anomalen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede einhergehende Erkrankung sein, unabhängig davon, ob diese mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht.

Der Prüfarzt wird im Verlauf der Prüfung feststellen, ob unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind und wird ihre Intensität wie folgt einstufen:

- Leicht: Klinisches Symptom oder Zeichen, das gut toleriert wird.
- Mittel: Klinisches Symptom oder Zeichen, das ausreichend ist, die normale Aktivität zu beeinträchtigen.
- Schwer: Klinisches Symptom oder Zeichen, das zu einer starken Beeinträchtigung oder zur Arbeitsunfähigkeit oder der Unfähigkeit, alltägliche Verrichtungen durchzuführen führt.

7.1.2. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event = SAE) gilt jede Reaktion, Nebenwirkung oder interkurrente Erkrankung, die ein deutliches Risiko oder eine Gefahr für den Patienten darstellt, ob diese nun mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht. Es kann auf eine Kontraindikation oder notwendige Vorsichtsmaßnahmen hinweisen. Als SAE gilt jedes medizinische Ereignis, das

- zum Tode führt oder lebensbedrohlich ist,
- zur Wiederaufnahme in die stationäre Behandlung führt oder eine Verlängerung der laufenden stationären Behandlung erforderlich macht,

- zu bleibenden oder erheblichen Schäden oder zu Invalidität führt,
- zu einer angeborenen Behinderung oder Anomalie führt,
- jedes andere Ereignis, das ein vergleichbares Kriterium erfüllt (nach Maßgabe des beurteilenden Prüfarztes).

In dieser Studie werden Gallengangskomplikationen und erneute Operationen (Relaparotomie) nicht als SAE bewertet, da diese häufig bei Patienten mit Lebertransplantationen auftreten, auch wenn sie den oben angegebenen SAE Kriterien entsprechen. Gallengangskomplikationen und Relaparotomie werden im CRF unter diesem Aspekt gesondert dokumentiert.

7.1.3. Unerwartetes unerwünschtes Ereignis

Als unerwartetes unerwünschtes Ereignis (UAE) ist jeder Verdachtsfall einer vorher nicht angezeigten und dokumentierten Wirkung, Nebenwirkung oder Wechselwirkung mit anderen Mitteln des Prüfpräparates zu bewerten. Sollte ein unerwünschtes Ereignis durch einen Verdachtsfall eines einzelnen oder häufigen Missbrauchs des Prüfpräparates oder einem beobachteten Missbrauch hervorgerufen werden, so ist dieses Ereignis ebenfalls als UAE zu werten und anzuzeigen.

7.1.4. Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation

Jedes unerwünschte Ereignis wird vom Prüfarzt beurteilt, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet werden kann oder nicht. Dabei müssen die Art und das Muster der Reaktion, der zeitliche Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation, der klinische Status des Patienten, die Begleitmedikation und andere relevante klinische Parameter in Betracht gezogen werden. Wenn das Ereignis auf Grund mangelnder Effektivität oder auf Basis der Grunderkrankung eingetreten ist, wird es als nicht zusammenhängend beurteilt.

7.1.5. Dokumentation von unerwünschten Ereignissen

Alle unerwünschten Ereignisse werden dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse werden in die Kategorien "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" unterteilt. Ferner wird dokumentiert, inwieweit ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation vermutet wird. Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses muss der betreffende Patient, unabhängig vom Kausalzusammenhang zwischen AE und Prüfpräparat, in jedem Fall solange beobachtet werden, bis die Symptome abgeklungen sind, pathologische Laborwerte auf die Ausgangswerte zurückgegangen sind, sich eine plausible Erklärung für das unerwünschte Ereignis ergeben hat oder bis zum Tode des Patienten.

7.2. Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Während der klinischen Prüfung wird jeder bekannt gewordene Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit anderen Mitteln sowie häufiger oder im Einzelfall in erheblichem Umfang beobachteter Missbrauch der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß § 29 Abs. 1 angezeigt.

Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das bei einem Patienten im Laufe der Studie oder im Laufe der nachfolgenden NIS eintritt, muss – unabhängig von einer Bewertung des Kausalzusammenhangs mit der Applikation der Prüfmedikation – innerhalb von 24 Stunden nach dem bekannt werden telefonisch oder per Fax vom Prüfarzt auf dem „Berichtsbogen für unmittelbar zu berichtende unerwünschte Ereignisse“ an den Leiter der klinischen Prüfung, PD Dr. med. Martin Angele (Fax +49 89 7095 0) gemeldet werden.

Der Leiter der klinischen Prüfung stellt sicher, dass alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs), bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 7 Kalendertagen nach bekannt werden des Ereignisses gemeldet werden. Spätestens nach 15 Tagen nach Bekanntwerden des Ereignisses wird dem BfArM vom Leiter der klinischen Prüfung ein vollständiger Bericht (Follow-Up Report) vorgelegt. Der Leiter der klinischen Prüfung informiert innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden die Firma Astellas per Fax.

Sobald verfügbar werden der Firma Astellas vom Leiter der Klinischen Prüfung die Follow Up-Berichte zur Verfügung gestellt.

Das SAE muss auf der entsprechenden Seite im Patientendokumentationsbogen dokumentiert werden.

Über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der Prüfung auftreten und die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder die Durchführung der Prüfung beeinträchtigen könnten, unterrichtet der Leiter der klinischen Prüfung die zuständige lokale Ethikkommission gemäß Arzneimittelgesetz (AMG §40 Abs.1 Satz 8).

Der Leiter der klinischen Prüfung informiert darüber hinaus alle Prüfärzte, falls sich im Laufe der Prüfung gegenüber den aktuellen Informationen der Fachinformation Änderungen des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes hinsichtlich des Prüfpräparats ergeben, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder den Verlauf der Studie beeinflussen könnten.

8. Dokumentation und Sicherstellung der Datenqualität

Alle studienrelevanten Daten werden von den zuständigen Studienärzten und ggf. Studienassistenten zeitnah in den bereitgestellten Dokumentationsbögen erfasst.

8.1. Monitoring

Zur Sicherstellung einer hohen Qualität der Studiendurchführung und der erhobenen Daten werden alle Prüfzentren regelmäßig durch Monitore besucht.

Bei jedem Patienten wird das Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses als auch die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Der genaue Umfang und die Art des Monitorings werden in einem gesonderten Monitoring-Manual beschrieben. In dem Manual werden alle studienspezifischen Belange erläutert und über Formblätter der Mindestumfang der Monitoringaktivitäten beschrieben.

Zwischen den Besuchen hält der zuständige Monitor regelmäßig telefonischen Kontakt mit den Prüfzentren. Diese Kontakte werden durch entsprechende Reports dokumentiert.

Alle Prüfer erklären sich damit einverstanden, dass der Monitor in regelmäßigen Abständen das Prüfzentrum besucht. Sinn und Zweck dieser Besuche sind:

- die Evaluation des Studienfortgangs,
- die Kontrolle der Compliance mit dem Studienprotokoll,
- die Diskussion der Probleme einschließlich der AEs,
- die Überprüfung der CRFs auf Genauigkeit und Vollständigkeit,
- die Validierung der CRFs gegenüber den Originaldaten,
- die Überprüfung der Handhabung der Studienmedikation.

Über jeden Besuch wird ein Monitorbericht geführt, der den Fortschritt der Studie dokumentiert und über alle aufgetretenen Schwierigkeiten (z.B. Verweigerung der Einsichtnahme) unterrichtet.

Der Monitor hat das Recht, unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes (der Monitor unterliegt der Schweigepflicht) die Prüfbögen mit den Originalunterlagen zu vergleichen (Krankenblätter, Laborausdrucke etc.).

8.2. Datenmanagement

Die ausgefüllten und monitorierten CRFs werden zu DABIO Gesellschaft für Auftragsforschung mbH, Höhenkirchen, geschickt. Dort werden alle Dokumentationsbögen registriert. Die Bögen werden auf Vollständigkeit, Plausibilität und Korrektheit geprüft. Gegebenenfalls wird das teilnehmende Zentrum schriftlich oder telefonisch um ausstehende oder zusätzliche Informationen gebeten. Ausstehende Dokumentationen werden regelmäßig angemahnt.

Die vorgeprüften Dokumentationsbögen werden in eine Datenbank eingegeben. Zur Sicherung der Datenqualität wird eine Doppeleingabe von unabhängigen Dateneingabekräften durchgeführt. Die beiden Eingaben werden abgeglichen und bereinigt.

Die Studiendatenbank wird vor dem Einsatz validiert.

DABIO erstellt einen Data Management Plan (DMP), in dem das komplette Datamanagement vollständig beschrieben wird. Dieser enthält einen Data Validation Plan (DVP). Die Daten der Datenbank werden in regelmäßigen Abständen Validierungsschecks unterworfen. Außerdem findet ein medizinisches Review der Texteingaben statt. Die aus den Validierungsschecks und dem medizinischen Review resultierenden Unplausibilitäten werden

als Queries Auf Data Clarification Forms (DCFs) verfasst und an den betreffenden Prüfarzt zur Klärung übermittelt.

Die beantworteten und an DABIO zurückgeschickten Queries werden vom Datenmanager in die Datenbank eingearbeitet.

8.3. Archivierung

Alle Dokumentationsbögen, Einverständniserklärungen sowie weitere wichtige Studienunterlagen werden mindestens 15 Jahre aufbewahrt. Die Patientenidentifikationsliste wird in allen Zentren getrennt von den Dokumentationsunterlagen aufbewahrt.

9. Statistische Methoden und Ermittlung der Fallzahl

9.1. Statistischer und analytischer Plan

DABIO erstellt für die Auswertung der Studie einen statistischen Analysenplan (SAP), in dem sämtliche vorzunehmenden Analysen sowie die Tabellen und Listings detailliert festgelegt werden.

9.1.1. Studienpopulationen

Alle Analysen werden an zwei Studienpopulationen durchgeführt:

Der primäre Auswertungsdatensatz ist die *Intention-to-Treat-Population (ITT Population)*. Dieser Datensatz enthält alle Patienten, die in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden und für die das Organ mit der entsprechenden Studienmedikation vorbehandelt und transplantiert wurde.

Der sekundäre Auswertungsdatensatz ist die *Per-Protocol-Population (PP Population)*. Dieser Datensatz enthält alle Patienten, die über die gesamte Studiendauer dem Protokoll entsprechend behandelt wurden.

Die *Safety-Population* ist in dieser Studie gleich der ITT Population, d.h. es werden alle die Patienten einbezogen, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben und für die das transplantierte Organ gemäß dem Randomisierungsplan vorbehandelt wurde.

9.1.2. Deskriptive Datenanalyse

Alle Patienten der ITT / Safety Population gehen in die Auswertung ein.

Im Rahmen der deskriptiven Datenanalyse werden sämtliche Parameter wie folgt dargestellt:

- kontinuierliche Parameter (wie z.B. Alter, Laborwerte): n, Mittelwert (Mean), Median, Standardabweichung (Standard Deviation; SD), Minimum, Maximum
- kategoriale Parameter (wie z.B. Geschlecht): n, absolute und prozentuale Häufigkeit jeder Kategorie

Alle statistischen Tests werden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5% (0.05) durchgeführt.

9.1.3. Primäre Zielvariable (konfirmatorische Auswertung)

Das Maximum der hepatozellulären Schädigung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Lebertransplantation wird durch die GPT (=ALT; Glutamat-Pyruvat-Transaminase) ausgedrückt.

Der maximal gemessene GPT - Wert wird varianzanalytisch zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Einbeziehung der Zentren ausgewertet.

9.1.4. Sekundäre Zielvariablen

Für alle sekundären Zielkriterien

- GPT, GOT postoperativ an den Tagen 1, 2, 4, 7
- Transplantatfunktion (Quick, Bilirubin)
- Organ- und Patientenüberleben
- Biopsiegesicherte Abstoßungen

sowie für demographische und Baseline-Variablen werden die Behandlungsgruppen explorativ verglichen.

Deskriptive p-Werte für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden entsprechend angegeben, unter Verwendung der jeweils angemessenen Testverfahren (Fishers Exakter Test bzw, Chi-Quadrat für diskrete Daten; t-Test für stetige, approximativ normal verteilte Daten und U-Test für sonstige stetige und Rangdaten).

9.1.5. Kodierung

Die Begleitmedikation wird nach WHO-DD kodiert, wobei die Medikation nach ATC Termen tabelliert wird.

Unerwünschte Ereignisse werden nach MedDRA in ihrer aktuellsten Version kodiert.

9.2. Ermittlung der Fallzahl

Für die Ermittlung der Fallzahl wurde eine bereits publizierte Studie mit ähnlichem Studienprotokoll herangezogen. Darin wurde durch Tacrolimus-Organ-Perfusion vor Lebertransplantation eine Reduktion von GOT und GPT um circa 40 Prozent erreicht (13). Die Power des Tests liegt bei 80% bei einem Signifikanzniveau von 0.050. Danach ergibt sich nach Fallzahlabeschätzung (Sigma Stat Vers. 2.03) für 2 unabhängige Stichproben (Maximum der GPT innerhalb der ersten 48 Stunden nach Lebertransplantation) mittels T-Test und einer zugrunde liegenden drop out Rate von 20% eine geschätzte Fallzahl von 86.

10. Ethische und regulatorische Aspekte

10.1. Unabhängige Ethikkommissionen

Der vorliegende Prüfplan sowie ggf. Änderungen des Prüfplans wurden bzw. werden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der Fassung vom Oktober 1996 (48th General Assembly of the World Medical Association, Somerset West, Republic of South Africa) verfasst.

Die Studie wird erst nach Vorliegen einer zustimmenden Bewertung der Ethikkommission der Universität München begonnen. In jedem weiteren Prüfzentrum wird die Studie erst nach Vorliegen einer zustimmenden Bewertung der zuständigen Ethikkommission initiiert.

10.2. Ethische Durchführung der Studie

Die vorliegende klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit den in der Good Clinical Practice (ICH-GCP)-Leitlinie veröffentlichten Grundsätzen und den zutreffenden gesetzlichen Bestimmungen (insbesondere dem Arzneimittelgesetz) durchgeführt. Diese Grundsätze betreffen unter anderem Ethikkommissions-Vorgänge, Patientenaufklärung und Einverständniserklärung, Befolgen des Protokolls, administrative Dokumente, Dokumentation der Studienmedikation, Datenerhebung, Patientenakte (Quelldokumente), Erfassung und Meldung unerwünschter Ereignisse (AE), Vorbereitung von Inspektionen und Audits sowie Aufbewahrung von Unterlagen. Alle Prüfarzte und sonstiges unmittelbar mit der Prüfung befasstes Personal wurde darüber informiert, dass in- und ausländische Überwachungs-, die zuständigen Bundesbehörden sowie vom Leiter der klinische Prüfung autorisiertes Personal Studiendokumente und Patientenakten jederzeit einzusehen berechtigt sind.

10.3. Behördenmeldungen, Genehmigungen und Registrierung

Die Studie wird dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Genehmigung vorgelegt sowie den zuständigen Behörden in den Ländern, in denen sich die Prüfzentren befinden, gemeldet. Die Studie wird während der ersten sieben Tage unter den Bedingungen des neuen Arzneimittelgesetzes durchgeführt. Für die sich anschließende klinische Anwendungsbeobachtung wird dem BfArM ein separater Prüfplan vorgelegt.

Über die Durchführung der Studie wird die Arzneimittelkommission sowie der Klinische Vorstand des Universitätsklinikums München informiert.

Zu Beginn der Studie wird durch den Leiter der klinischen Prüfung die Registrierung der klinischen Prüfung bei Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com/) veranlasst.

10.4. Aufklärung und Einverständnis der Studienteilnehmer

Ein Patient kann nur in die Studie aufgenommen werden, wenn er die Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem er durch einen Arzt mündlich und schriftlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung in angemessener und verständlicher Weise aufgeklärt worden ist und mit der Einwilligung zugleich erklärt hat, dass er mit der im Rahmen der

klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnungen von Daten und ihrer Überprüfung durch die zuständige Überwachungs- oder Bundesbehörde einverstanden ist. Der Patienten wird über den potentiellen Nutzen und die Nebenwirkungen von Studienmedikation und Placebo sowie über die Notwendigkeit und Bedeutung einer placebokontrollierten Studie unterrichtet. Es muss ihm klar sein, dass er sein Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass ihm hieraus Nachteile erwachsen.

Das Original der schriftlichen Einverständniserklärung wird im Studienordner des Prüfungszentrums verwahrt. Dem Patienten wird eine Kopie der schriftlichen Patientenaufklärung sowie der Einverständniserklärung ausgehändigt. Zudem werden beide Dokumente in Kopie in der Patientenakte abgelegt.

Die Patienteninformation und Einverständniserklärung werden den zuständigen Ethikkommissionen zur Begutachtung vorgelegt. Im Rahmen des Monitorings wird überprüft, ob die für das jeweilige Zentrum von der Ethikkommission befürwortete Patienteninformation vor Beginn der Studie vom betroffenen Patienten unterzeichnet wurde.

10.5. Probandenversicherung

Eine Probandenversicherung wird für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten nach § 40 AMG durch das Klinikum der Universität München abgeschlossen.

Die Versicherung wird durch:

HDI-Gerling Versicherungs AG

Am Schönenkamp 45, 40599 Düsseldorf, Tel.: +49 211 7482 5419,

Versicherungsschein-Nr. 39 130537 03026

abgedeckt.

10.6. Datenschutz

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden beachtet. Es wird sichergestellt, dass alle Untersuchungsmaterialien und -daten entsprechend der Datenschutzbestimmungen vor wissenschaftlichen Verwertungen adäquat pseudonymisiert werden.

11. Verwendung der Daten und Publikation

11.1. Abschlussbericht und Publikation

Es ist vorgesehen, die Ergebnisse der klinischen Prüfung zu gegebener Zeit und nach gegenseitiger Abstimmung mit dem Leiter der klinischen Prüfung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift und/oder bei deutschen und internationalen Kongressen vorzustellen. Grundsätzlich ist einer Gesamtpublikation der klinischen Prüfung Vorzug zu geben. Die „Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors“ [JAMA 1997;277:927-34] werden berücksichtigt.

Für alle Veröffentlichungen gilt, dass der Datenschutz sowohl für alle Patientendaten als auch für die Daten der teilnehmenden Ärzte gewahrt bleibt. Die Erfolgsraten der teilnehmenden Prüfzentren sind nur dem Leiter der Klinischen Prüfung und der Firma DABIO Gesellschaft für Auftragsforschung mbH, Höhenkirchen bekannt. Die Veröffentlichung oder ein Vortrag der Ergebnisse aus dieser klinischen Studie, einschließlich einer Veröffentlichung oder eines Vortrags eines einzelnen Prüfzentrums, bedürfen der vorherigen Kenntnisnahme und einer vorgehenden Kommentierung und Genehmigung durch den Leiter der klinischen Prüfung.

Mit seiner Unterschrift unter die Teilnahmeerklärung erklärt der Prüfarzt sein Einverständnis, dass die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung bei nationalen und internationalen Zulassungs- und Überwachungsbehörden, der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Krankenkassen vorgelegt werden können. Gleichzeitig erklärt sich der Prüfarzt damit einverstanden, dass in diesem Zusammenhang sein Name, seine Anschrift, seine Qualifikationsmerkmale und der Umfang seiner Beteiligung an der klinischen Prüfung bekannt gegeben werden.

12. Änderungen des Prüfplans

Zum Zweck der Sicherstellung weitgehend vergleichbarer Bedingungen in allen Prüfzentren sowie im Interesse einer einwandfreien Datenauswertung ist eine Änderung der vereinbarten und im Prüfplan niedergelegten Prüfungsbedingungen nicht vorgesehen. In Ausnahmefällen sind jedoch Änderungen der Prüfungsbedingungen möglich. Diese erfolgen nur nach gegenseitiger Abstimmung zwischen dem Leiter der klinischen Prüfung, dem Biometriker

sowie allen Unterschriftsberechtigten dieses Prüfplans. Jede Änderung der im Prüfplan vorgesehenen Studienprozeduren (Amendment) muss schriftlich unter Angabe der jeweiligen Gründe erfolgen und von allen Unterschriftsberechtigten dieses Prüfplans unterschrieben werden. Prüfplanänderungen, die die Gesundheitsinteressen der Patienten berühren könnten (bei z. B. Änderung der Medikationsdosis und/oder anderen bedeutsamen Veränderungen, die einen direkten Einfluss auf die Studienteilnehmer erkennen lassen), erfordern ein erneutes Votum der Ethikkommission und der zuständigen Behörden.

13. Literatur

1. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg* 2006;244: 439-450.
2. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9: 651-663.
3. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006;367: 225-232.
4. Pratschke J, Weiss S, Neuhaus P, Pascher A. Review of nonimmunological causes for deteriorated graft function and graft loss after transplantation. *Transpl Int* 2008;21: 512-522.
5. Soda Y, el-Assal ON, Yu L, Nagasue N. Suppressed endothelin-1 production by FK506 and cyclosporin A in ischemia/reperfusion of rat small intestine. *Surgery* 1999;125: 23-32.
6. Sakr MF, Zetti GM, Hassanein TI et al. FK 506 ameliorates the hepatic injury associated with ischemia and reperfusion in rats. *Hepatology* 1991;13: 947-951.
7. Garcia-Criado FJ, Lozano-Sanchez F, Fernandez-Regalado J et al. Possible tacrolimus action mechanisms in its protector effects on ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 1998;66: 942-943.
8. Crenesse D, Laurens M, Heurteaux C et al. Rat liver ischemia-reperfusion-induced apoptosis and necrosis are decreased by FK506 pretreatment. *Eur J Pharmacol* 2003;473: 177-184.
9. Sasaki K, Miyake H, Kinoshita T, Ikeyama S, Tashiro S. Protective effect of FK506 and thromboxane synthase inhibitor on ischemia-reperfusion injury in non-heart-beating donor in rat orthotopic liver transplantation. *J Med Invest* 2004;51: 76-83.
10. Kawano K, Bowers JL, Kim YI et al. FK506 reduces oxidative hepatic injury following cold ischemic preservation and transplantation. *Transplant Proc* 1996;28: 1902-1903.

11. St PS, Post DJ, Rodriguez-Davalos MI, Douglas DD, Moss AA, Mulligan DC. Tacrolimus as a liver flush solution to ameliorate the effects of ischemia/reperfusion injury following liver transplantation. Liver Transpl 2003;9: 144-149.

14. Anhänge

Fachinformation zu Tacrolimus

Exact wilcoxon rank-sum test and Hodges-Lehmann estimate

Die Prozedur NPARIWAY

Wilcoxon-Scorewerte (Rangsummen) für Variable Max_GPT Klassifiziert nach Variable DM_ARM					
DM_ARM	N	Summe der Scorewerte	Erwartet unter H0	Std.abw. unter H0	Mittelwert- Score
2	13	140.0	162.50	17.260263	10.769231
1	11	160.0	137.50	17.260263	14.545455

Wilcoxon Zwei-Stichprobentest	
Statistik (S)	160.0000
Normale Approximation	
Z	1.2746
Einseitige Pr > Z	0.1012
Zweiseitige Pr > Z	0.2024
t-Approximation	
Einseitige Pr > Z	0.1076
Zweiseitige Pr > Z	0.2152
Exakter Test	
Einseitige Pr >= S	0.1033
Zweiseitige Pr >= S - Mittelwert	0.2066
Z enthält Kontinuitätskorrektur von 0,5.	

Kruskal-Wallis-Test	
Chi-Quadrat	1.6993
DF	1
Pr > Chi-Quadrat	0.1924

Hodges-Lehmann Schätzung				
Location Shift 310.0000				
Typ	95% Konfidenzgrenzen		Intervall Midpoint	Asymptotischer Standardfehler
Asymptotisch (Moses)	-212.0000	1170.0000	479.0000	352.5575
Exakt	-178.0000	1166.0000	494.0000	

Descriptive Statistics:

Die Prozedur MEANS

Analysevariable : Max_GPT							
RAN2 Random Gruppe	Anzahl Beob.	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
1	11	11	1304.45	812.0000000	1011.92	362.0000000	3403.00
2	13	13	793.0000000	652.0000000	582.0322156	147.0000000	2034.00

By Center:**Die Prozedur MEANS**

Analysevariable : Max_GPT								
Zentrums ID DRV	RAN2 Random Gruppe	Anzahl Beob.	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
1	1	4	4	983.5000000	434.5000000	1147.47	362.0000000	2703.00
	2	6	6	759.3333333	526.5000000	659.6228215	266.0000000	2034.00
2	1	3	3	1227.33	1136.00	554.6686699	724.0000000	1822.00
	2	4	4	1044.50	1247.00	625.5352375	147.0000000	1537.00
5	1	2	2	1259.00	1259.00	770.7463915	714.0000000	1804.00
	2	1	1	864.0000000	864.0000000	.	864.0000000	864.0000000
6	1	1	1	812.0000000	812.0000000	.	812.0000000	812.0000000
7	1	1	1	3403.00	3403.00	.	3403.00	3403.00
	2	2	2	355.5000000	355.5000000	260.9224023	171.0000000	540.0000000

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Modellinformationen	
Data Set	WORK.COMP
Dependent Variable	comp
Kovarianzstruktur	Diagonal
Estimation Method	REML
Residual Variance Method	Profile
Feste-Effekte-SE-Methode	Model-Based
Freiheitsgrademethode	Residuum

Klassifizierungsausprägungsinformationen		
Klasse	Ausprägungen	Werte
DM_ARM	2	1 2

Dimensionen	
Kvarianzparameter	1
Spalten in X	3
Spalten in Z	0
Subjekte	1
Max Beob. je Subjekt	25

Anzahl der Beobachtungen	
Anz. Beobachtungen gelesen	25
Anz. Beobachtungen verwendet	18
Anzahl Beobachtungen nicht verwe	7

Kovarianzparameterschätzer	
Kov.Parm	Schätzwert
Residual	520.88

Anpassungsstatistiken	
-2 Res Log-Likelihood	149.9
AIC (kleiner ist besser)	151.9
AICC (kleiner ist besser)	152.2
BIC (kleiner ist besser)	152.6

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Typ 3 Tests der festen Effekte				
Effekt	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F-Statistik	Pr > F
DM_ARM	1	16	3.06	0.0996

Multivariate rank-sum test by O'Brien

F-value	ndf	ddf	Global p-value
3.06	1	16	0.0996

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Modellinformationen	
Data Set	WORK.COMP
Dependent Variable	comp
Kovarianzstruktur	Diagonal
Estimation Method	REML
Residual Variance Method	Profile
Feste-Effekte-SE-Methode	Model-Based
Freiheitsgrademethode	Residuum

Klassifizierungsausprägungsinformationen		
Klasse	Ausprägungen	Werte
DM_ARM	2	1 2

Dimensionen	
Kvarianzparameter	1
Spalten in X	3
Spalten in Z	0
Subjekte	1
Max Beob. je Subjekt	25

Anzahl der Beobachtungen	
Anz. Beobachtungen gelesen	25
Anz. Beobachtungen verwendet	22
Anzahl Beobachtungen nicht verwe	3

Kovarianzparameterschätzer	
Kov.Parm	Schätzwert
Residual	340.11

Anpassungsstatistiken	
-2 Res Log-Likelihood	178.1
AIC (kleiner ist besser)	180.1
AICC (kleiner ist besser)	180.3
BIC (kleiner ist besser)	181.1

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Typ 3 Tests der festen Effekte				
Effekt	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F-Statistik	Pr > F
DM_ARM	1	20	7.86	0.0110

Multivariate rank-sum test by O'Brien

F-value	ndf	ddf	Global p-value
7.86	1	20	0.0110

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Modellinformationen	
Data Set	WORK.COMP
Dependent Variable	comp
Kovarianzstruktur	Diagonal
Estimation Method	REML
Residual Variance Method	Profile
Feste-Effekte-SE-Methode	Model-Based
Freiheitsgrademethode	Residuum

Klassifizierungsausprägungsinformationen		
Klasse	Ausprägungen	Werte
DM_ARM	2	1 2

Dimensionen	
Kvarianzparameter	1
Spalten in X	3
Spalten in Z	0
Subjekte	1
Max Beob. je Subjekt	22

Anzahl der Beobachtungen	
Anz. Beobachtungen gelesen	22
Anz. Beobachtungen verwendet	22
Anzahl Beobachtungen nicht verwe	0

Kovarianzparameterschätzer	
Kov.Parm	Schätzwert
Residual	407.83

Anpassungsstatistiken	
-2 Res Log-Likelihood	181.8
AIC (kleiner ist besser)	183.8
AICC (kleiner ist besser)	184.0
BIC (kleiner ist besser)	184.8

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Typ 3 Tests der festen Effekte				
Effekt	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F-Statistik	Pr > F
DM_ARM	1	20	0.37	0.5525

Multivariate rank-sum test by O'Brien

F-value	ndf	ddf	Global p-value
0.37	1	20	0.5525

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Modellinformationen	
Data Set	WORK.COMP
Dependent Variable	comp
Kovarianzstruktur	Diagonal
Estimation Method	REML
Residual Variance Method	Profile
Feste-Effekte-SE-Methode	Model-Based
Freiheitsgrademethode	Residuum

Klassifizierungsausprägungsinformationen		
Klasse	Ausprägungen	Werte
DM_ARM	2	1 2

Dimensionen	
Kvarianzparameter	1
Spalten in X	3
Spalten in Z	0
Subjekte	1
Max Beob. je Subjekt	25

Anzahl der Beobachtungen	
Anz. Beobachtungen gelesen	25
Anz. Beobachtungen verwendet	23
Anzahl Beobachtungen nicht verwe	2

Kovarianzparameterschätzer	
Kov.Parm	Schätzwert
Residual	552.70

Anpassungsstatistiken	
-2 Res Log-Likelihood	197.1
AIC (kleiner ist besser)	199.1
AICC (kleiner ist besser)	199.3
BIC (kleiner ist besser)	200.1

Multivariate rank-sum test by O'Brien

Die Prozedur MIXED

Typ 3 Tests der festen Effekte				
Effekt	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F-Statistik	Pr > F
DM_ARM	1	21	0.06	0.8151

Multivariate rank-sum test by O'Brien

F-value	ndf	ddf	Global p-value
0.06	1	21	0.8151

Fisher's exact test

Die Prozedur FREQ

Häufigkeit Prozent Row Pct Col Pct	Tabelle von AETERMSPECYN nach DM_ARM			
	AETERMSPECYN(AES Term YN)	DM_ARM(RAN2 Random Gruppe)		
		1	2	Summe
	0	11 45.83 45.83 100.00	13 54.17 54.17 100.00	24 100.00
	Summe	11 45.83	13 54.17	24 100.00

Fisher's exact test

Die Prozedur FREQ

Häufigkeit Prozent Row Pct Col Pct	Tabelle von EOSREPYN nach DM_ARM			
	EOSREPYN(EOS Abstossung Organ)	DM_ARM(RAN2 Random Gruppe)		
		1	2	Summe
	0	10 41.67 47.62 90.91	11 45.83 52.38 84.62	21 87.50
	1	1 4.17 33.33 9.09	2 8.33 66.67 15.38	3 12.50
	Summe	11 45.83	13 54.17	24 100.00

Fisher's exact test**Die Prozedur FREQ****Statistiken für Tabelle von EOSREPYN nach DM_ARM.**

Statistik	DF	Wert	Prob
Chi-Quadrat	1	0.2158	0.6423
Likelihood-Ratio Chi-Quadrat	1	0.2206	0.6386
Kontinuitätskorr. Chi-Quad.	1	0.0000	1.0000
Mantel-Haenszel Chi-Quadrat	1	0.2068	0.6493
Phi-Koeffizient		0.0948	
Kontingenzkoeffizient		0.0944	
Cramers V		0.0948	
WARNING: 50% der Zellen haben erwartete Häufigkeiten unter 5. Chi-Quadrat ist eventuell kein gültiger Test.			

Exakter Test von Fisher	
Zelle (1,1) Häufigkeit (F)	10
Linksseitige Pr <= F	0.8587
Rechtsseitige Pr >= F	0.5652
Tabellenwahrscheinlichkeit (P)	0.4239
Zweiseitige Pr <= P	1.0000

Stichprobengröße = 24

adverse_event_non_gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	20	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	20	3.3000000	3.0000000	2.2266330	1.0000000	8.0000000
VisitId	VisitId	20	10199.00	10199.00	0	10199.00	10199.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	20	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	20	10247.00	10247.00	0	10247.00	10247.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	20	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	20	3.1000000	2.0000000	2.2918620	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	20	3.4500000	3.0000000	2.4381831	1.0000000	10.0000000
REPEATNUMBER		20	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		20	3.4500000	3.0000000	2.4381831	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	20	3.4500000	3.0000000	2.4381831	1.0000000	10.0000000

adverse_event_non_gr

Die Prozedur *FREQ*

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
AE	20	100.00	20	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	35.00	7	35.00
hd5	3	15.00	10	50.00
lmu1	6	30.00	16	80.00
mz6	1	5.00	17	85.00
r7	3	15.00	20	100.00

adverse event spez non gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10199.00	10199.00	0	10199.00	10199.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10263.00	10263.00	0	10263.00	10263.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

adverse event spez non gr

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
AE2	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

adverse event spez with gr

Die Prozedur MEANS

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
personid_macro	PersonId_macro	144	4.0000000	3.0000000	2.6707428	1.0000000	10.0000000
subject		144	4.0416667	3.0000000	2.6308418	1.0000000	10.0000000
personid	PersonId_sas	144	4.0416667	3.0000000	2.6308418	1.0000000	10.0000000
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	144	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
VisitId	VisitId	144	10199.00	10199.00	0	10199.00	10199.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	144	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	144	10263.00	10263.00	0	10263.00	10263.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	144	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
OwnerQGroupID	OwnerQGroupID	144	5.0000000	5.0000000	0	5.0000000	5.0000000
RepeatNumber	RepeatNumber	144	3.5000000	3.5000000	1.7137861	1.0000000	6.0000000
AESPID	AES Nummerierung	144	3.5000000	3.5000000	1.7137861	1.0000000	6.0000000
AECAT1	AE Term Kategorie 1	0	.	.	.	.	.
AECAT2	AE Term Kategorie 2	1	1.0000000	1.0000000	.	1.0000000	1.0000000
AECAT3	AE Term Kategorie 3	1	1.0000000	1.0000000	.	1.0000000	1.0000000
AETERMSPECYN	AES Term YN	122	0.0737705	0	0.2624750	0	1.0000000
AESTDAT	AES Start Datum	9	19238.22	19178.00	147.3471901	19108.00	19466.00
AESTDATNK	AES Start Datum NK	0	.	.	.	.	.
AEONGO	AES Ongoing	1	1.0000000	1.0000000	.	1.0000000	1.0000000
AEENDAT	AES StopDatum	8	19252.13	19205.00	151.4675236	19108.00	19466.00
AEENDATNK	AES Stop Datum NK	0	.	.	.	.	.
AESEV	AES Schweregrad	9	2.0000000	2.0000000	0.5000000	1.0000000	3.0000000
AEACNOTH	AES Massnahme	9	0.7777778	1.0000000	0.4409586	0	1.0000000
AEOUT	AES Outcome	9	1.1111111	1.0000000	0.3333333	1.0000000	2.0000000
AEREL	AES Zusammenhang Tacrolimus	9	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
AESER	AES SAE	9	0.1111111	0	0.3333333	0	1.0000000

adverse event spez with gr

Die Prozedur FREQ

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	42	29.17	42	29.17
hd5	18	12.50	60	41.67
lmu1	60	41.67	120	83.33
mz6	6	4.17	126	87.50
r7	18	12.50	144	100.00

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
AE2_AEGR	144	100.00	144	100.00

AES TERM				
AETERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Abstossungsreaktion	24	16.67	24	16.67
Gallengangskomplikationen	24	16.67	48	33.33
Postischämie-Syndrom	24	16.67	72	50.00
Primary Non Function PNF	24	16.67	96	66.67
Relaparotomie	24	16.67	120	83.33
Vaskuläre Komplikationen	24	16.67	144	100.00

AE Term Kategorie 4				
AECAT4	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Depacking	1	25.00	1	25.00
Entfernung Bauchtücher+ leakage d. Anastomose	1	25.00	2	50.00
haematomausräumung	1	25.00	3	75.00
intraabdominalles Hämatom	1	25.00	4	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 140

adverse event spez with gr

Die Prozedur FREQ

AE Term Kategorie 5				
AECAT5	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Resektion II°	1	50.00	1	50.00
nicht beweisend für akute zelluläre reflektion	1	50.00	2	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 142

AE Term Kategorie 6				
AECAT6	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert

Anzahl der fehlenden Werte = 144

AES Dauer in Std.				
AEDUR_h	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
2	2	50.00	2	50.00
34	1	25.00	3	75.00
4	1	25.00	4	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 140

AES Dauer in Min.				
AEDUR_m	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
00	2	50.00	2	50.00
20	1	25.00	3	75.00
30	1	25.00	4	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 140

adverse event with gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
personid_macro	PersonId_macro	93	3.1397849	2.0000000	2.2194369	1.0000000	9.0000000
subject		93	3.2795699	2.0000000	2.2811400	1.0000000	10.0000000
personid	PersonId_sas	93	3.2795699	2.0000000	2.2811400	1.0000000	10.0000000
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	93	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
VisitId	VisitId	93	10199.00	10199.00	0	10199.00	10199.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	93	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	93	10247.00	10247.00	0	10247.00	10247.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	93	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
OwnerQGroupID	OwnerQGroupID	93	4.0000000	4.0000000	0	4.0000000	4.0000000
RepeatNumber	RepeatNumber	93	3.3548387	3.0000000	2.2392019	1.0000000	10.0000000
AE_AESPID	AES Nummerierung	89	3.3595506	3.0000000	2.1333243	1.0000000	9.0000000
AE_AESTDAT	AES Start Datum	69	19261.64	19234.00	117.4938010	19104.00	19541.00
AE_AESTDATNK	AES Start Datum NK	0	.	.	.	.	.
AE_AEONGO	AES Ongoing	29	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
AE_AEENDAT	AES StopDatum	40	19279.53	19257.50	125.1780245	19105.00	19542.00
AE_AEENDATNK	AES Stop Datum NK	0	.	.	.	.	.
AE_AESEV	AES Schweregrad	69	1.7246377	2.0000000	0.6390263	1.0000000	3.0000000
AE_AEACNOTH	AES Massnahme	69	0.7681159	1.0000000	0.4251272	0	1.0000000
AE_AEOUT	AES Outcome	69	1.4492754	1.0000000	0.5824954	1.0000000	4.0000000
AE_AEREL	AES Zusammenhang Tacrolimus	69	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
AE_AESER	AES SAE	69	0.1014493	0	0.3041346	0	1.0000000

adverse event with gr

Die Prozedur FREQ

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	30	32.26	30	32.26
hd5	14	15.05	44	47.31
lmu1	17	18.28	61	65.59
mz6	9	9.68	70	75.27
r7	23	24.73	93	100.00

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
AE_AE_AEGR	93	100.00	93	100.00

adverse event with gr

Die Prozedur FREQ

AES TERM				
AE_AETERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Entzugerscheinigung	1	1.45	1	1.45
HB erniedrigt	1	1.45	2	2.90
Hepatitis C reinfektion	1	1.45	3	4.35
Hypertonie	2	2.90	5	7.25
MRSA infection	1	1.45	6	8.70
RI Erhöhung	1	1.45	7	10.14
Schmerzen	1	1.45	8	11.59
Subhepatic liver hematoma	1	1.45	9	13.04
Thrombocytenwert erniedrigt	1	1.45	10	14.49
Verschlechterung Aszites	1	1.45	11	15.94
Vorhofflimmern	1	1.45	12	17.39
abdomen gebläht	1	1.45	13	18.84
abdominallavage	1	1.45	14	20.29
abdominelle beschwerden über OP narbe	1	1.45	15	21.74
acute renal failure	1	1.45	16	23.19
akuter subendokardialer myocardinfarkt	1	1.45	17	24.64
blutet aus den drainagen hb abfall	1	1.45	18	26.09
cervicales paravasat im bereich der zentralen venenkatheters	1	1.45	19	27.54
cholangitis	2	2.90	21	30.43
depression	1	1.45	22	31.88
effusion	1	1.45	23	33.33
eitrige cholangitis	1	1.45	24	34.78
esbl e.coli im rektalabstrich	1	1.45	25	36.23
fallendes: hb	1	1.45	26	37.68
fieber	1	1.45	27	39.13
gasaustausch eingeschraenkt	1	1.45	28	40.58
geblaehes Abdomen	1	1.45	29	42.03
haematom im leberbett	1	1.45	30	43.48
haematothorax	1	1.45	31	44.93
hb abfall	2	2.90	33	47.83
hypalbuminämie	1	1.45	34	49.28
hypertensive phase	1	1.45	35	50.72

adverse event with gr*Die Prozedur FREQ*

AES TERM				
AE_AETERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
hypertonie	1	1.45	36	52.17
hämatom intraabdominell	1	1.45	37	53.62
intracerebral bleeding	1	1.45	38	55.07
intraoperative Blutung	2	2.90	40	57.97
intraoperative diffus bleeding	1	1.45	41	59.42
konzentrierte diurese	1	1.45	42	60.87
leichte periphere oedeme	1	1.45	43	62.32
lung emboly	1	1.45	44	63.77
mild cholestasis	1	1.45	45	65.22
niereninsuffizienz, Hämofiltration	1	1.45	46	66.67
oberbauch schmerzen rechts	1	1.45	47	68.12
pleuraerguss links	1	1.45	48	69.57
pleuraerguss rechts	6	8.70	54	78.26
pleuraergüsse bds	2	2.90	56	81.16
pneumonia aspiration	1	1.45	57	82.61
post-op-pain	1	1.45	58	84.06
pressure pneumothoray	1	1.45	59	85.51
psychische Verhaltenstörung	1	1.45	60	86.96
respiratory insufficiency	1	1.45	61	88.41
sphingomonas paucimobillis im Urin	1	1.45	62	89.86
stark verschleimt	1	1.45	63	91.30
tachyarrhythmia absoluta	1	1.45	64	92.75
tachyarrhythmie	1	1.45	65	94.20
thrombopenie	1	1.45	66	95.65
unruhe	1	1.45	67	97.10
verdacht auf cholangitis	1	1.45	68	98.55
Ödeme	1	1.45	69	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 24

adverse_event_with_gr**Die Prozedur FREQ**

AES Dauer in Std.				
AE_AEDUR_h	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
0	1	12.50	1	12.50
2	1	12.50	2	25.00
23	1	12.50	3	37.50
24	1	12.50	4	50.00
3	1	12.50	5	62.50
6	2	25.00	7	87.50
7	1	12.50	8	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 85

AES Dauer in Min.				
AE_AEDUR_m	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
00	2	50.00	2	50.00
30	2	50.00	4	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 89

begleitmedikation_non_gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10198.00	10198.00	0	10198.00	10198.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10200.00	10200.00	0	10200.00	10200.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

begleitmedikation non_gr

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
CM	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
personid_macro	PersonId_macro	1132	3.9575972	3.0000000	2.5672157	1.0000000	10.0000000
subject		1132	4.0848057	3.0000000	2.7037418	1.0000000	10.0000000
personid	PersonId_sas	1132	4.0848057	3.0000000	2.7037418	1.0000000	10.0000000
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	1132	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
VisitId	VisitId	1132	10198.00	10198.00	0	10198.00	10198.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	1132	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	1132	10200.00	10200.00	0	10200.00	10200.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	1132	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
OwnerQGroupID	OwnerQGroupID	1132	3.0000000	3.0000000	0	3.0000000	3.0000000
RepeatNumber	RepeatNumber	1132	28.0247350	25.0000000	18.6770049	1.0000000	78.0000000
CMCAT	CM Medikament Grund	1125	2.7840000	3.0000000	0.5584294	1.0000000	3.0000000
CM_CMSTDAT	CM Start Datum	1065	19209.25	19233.00	428.8670269	11488.00	19546.00
CMSTDATNK	CM Start Datum NK	116	2.9310345	4.0000000	1.3036680	1.0000000	4.0000000
CM_CMONGO	CM Ongoing	237	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CM_CMENDAT	CM StopDatum	884	19267.00	19239.00	163.9262740	18862.00	19546.00
CMENDATNK	CM Stop Datum NK	6	3.6666667	4.0000000	0.5163978	3.0000000	4.0000000
CMROUTE	CM Applikationsart	1121	1.7323818	2.0000000	1.0131786	1.0000000	7.0000000

begleitmedikation_with_gr

Die Prozedur FREQ

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	195	17.23	195	17.23
hd5	207	18.29	402	35.51
lmu1	576	50.88	978	86.40
mz6	43	3.80	1021	90.19
r7	111	9.81	1132	100.00

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
CM_CMGR	1132	100.00	1132	100.00

begleitmedikation with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Nummerierung				
CM_CMSPID	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1	24	2.12	24	2.12
10	24	2.12	48	4.24
11	24	2.12	72	6.36
12	24	2.12	96	8.48
13	23	2.03	119	10.51
14	23	2.03	142	12.54
15	23	2.03	165	14.58
16	23	2.03	188	16.61
17	23	2.03	211	18.64
18	23	2.03	234	20.67
19	23	2.03	257	22.70
2	24	2.12	281	24.82
20	23	2.03	304	26.86
21	23	2.03	327	28.89
22	23	2.03	350	30.92
23	22	1.94	372	32.86
24	22	1.94	394	34.81
25	19	1.68	413	36.48
26	19	1.68	432	38.16
27	19	1.68	451	39.84
28	18	1.59	469	41.43
29	18	1.59	487	43.02
3	24	2.12	511	45.14
30	17	1.50	528	46.64
31	17	1.50	545	48.14
32	16	1.41	561	49.56
33	16	1.41	577	50.97
34	16	1.41	593	52.39
35	16	1.41	609	53.80
36	16	1.41	625	55.21
37	14	1.24	639	56.45
38	14	1.24	653	57.69

begleitmedikation with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Nummerierung				
CM_CMSPID	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
39	14	1.24	667	58.92
4	24	2.12	691	61.04
40	14	1.24	705	62.28
41	14	1.24	719	63.52
42	14	1.24	733	64.75
43	14	1.24	747	65.99
44	13	1.15	760	67.14
45	13	1.15	773	68.29
46	13	1.15	786	69.43
47	13	1.15	799	70.58
48	13	1.15	812	71.73
49	13	1.15	825	72.88
5	24	2.12	849	75.00
50	13	1.15	862	76.15
51	13	1.15	875	77.30
52	13	1.15	888	78.45
53	13	1.15	901	79.59
54	11	0.97	912	80.57
55	11	0.97	923	81.54
56	10	0.88	933	82.42
57	9	0.80	942	83.22
58	9	0.80	951	84.01
59	9	0.80	960	84.81
6	24	2.12	984	86.93
60	8	0.71	992	87.63
61	8	0.71	1000	88.34
62	8	0.71	1008	89.05
63	7	0.62	1015	89.66
64	7	0.62	1022	90.28
65	7	0.62	1029	90.90
66	5	0.44	1034	91.34
67	5	0.44	1039	91.78

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Nummerierung				
CM_CMSPID	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
68	4	0.35	1043	92.14
69	3	0.27	1046	92.40
7	24	2.12	1070	94.52
70	2	0.18	1072	94.70
71	2	0.18	1074	94.88
72	2	0.18	1076	95.05
73	2	0.18	1078	95.23
74	2	0.18	1080	95.41
75	1	0.09	1081	95.49
76	1	0.09	1082	95.58
77	1	0.09	1083	95.67
78	1	0.09	1084	95.76
8	24	2.12	1108	97.88
9	24	2.12	1132	100.00

begleitmedikation with_gr

Die Prozedur FREQ

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
ACC	8	0.71	8	0.71
ACC Long	1	0.09	9	0.80
ASS	2	0.18	11	0.98
Aciclovir	9	0.80	20	1.78
Adrenalin	1	0.09	21	1.87
Amlodipin	1	0.09	22	1.96
Antiphosphat	1	0.09	23	2.04
Arterenol	1	0.09	24	2.13
Atemtraining	1	0.09	25	2.22
Beloc zok	1	0.09	26	2.31
Bifiteral	2	0.18	28	2.49
Bromuc	1	0.09	29	2.58
Ciprobay	1	0.09	30	2.67
Clonidin	1	0.09	31	2.76
Cortison	1	0.09	32	2.84
Dialyse	1	0.09	33	2.93
Diflucan	1	0.09	34	3.02
EK	1	0.09	35	3.11
Erythrozytenkonzentrat	2	0.18	37	3.29
FFP	1	0.09	38	3.38
Fibrinogen	1	0.09	39	3.47
Fluconuzol	1	0.09	40	3.56
Furosemid	4	0.36	44	3.91
Gelafundin	1	0.09	45	4.00
Haemocomplettan	1	0.09	46	4.09
Heparin	2	0.18	48	4.27
Insulin	5	0.44	53	4.71
Intubation	1	0.09	54	4.80
KCL	3	0.27	57	5.07
L-Thyroxin	1	0.09	58	5.16
Linezol ID	1	0.09	59	5.24
Lormetazepam	2	0.18	61	5.42

begleitmedikation with gr

Die Prozedur FREQ

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Macrogol	2	0.18	63	5.60
Magnesium	2	0.18	65	5.78
Meropenem	6	0.53	71	6.31
Metamizol	3	0.27	74	6.58
Metoprolol	1	0.09	75	6.67
Multibionta	1	0.09	76	6.76
Neostigmin	1	0.09	77	6.84
Noradrenalin	3	0.27	80	7.11
Novalgin	1	0.09	81	7.20
Pantozol	1	0.09	82	7.29
Piritramid	4	0.36	86	7.64
Prednisolon	5	0.44	91	8.09
Propofol	1	0.09	92	8.18
Relistor	1	0.09	93	8.27
Rifadin	1	0.09	94	8.36
Rifaximin	1	0.09	95	8.44
Sufentanil	1	0.09	96	8.53
Sufentanyl	1	0.09	97	8.62
Tacrolimus	12	1.07	109	9.69
Tetrazepam	1	0.09	110	9.78
Thiamin	1	0.09	111	9.87
Thrombozyten-Konzentrat	2	0.18	113	10.04
Thrombozytenkonzentrat	2	0.18	115	10.22
UDCS	5	0.44	120	10.67
Vit. K.	1	0.09	121	10.76
Vitamin B duo	1	0.09	122	10.84
Vitamin K	1	0.09	123	10.93
acc	14	1.24	137	12.18
acc lon	1	0.09	138	12.27
acc long	6	0.53	144	12.80
acetylcystein	3	0.27	147	13.07
aciclovir	16	1.42	163	14.49

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
aciclvoir	1	0.09	164	14.58
actrapid	1	0.09	165	14.67
addel	1	0.09	166	14.76
adumbran	1	0.09	167	14.84
albiomin 20%	1	0.09	168	14.93
albumin	3	0.27	171	15.20
alcdactone	1	0.09	172	15.29
aldactone	2	0.18	174	15.47
alendronat	1	0.09	175	15.56
alt-insulin	2	0.18	177	15.73
altinsulin	3	0.27	180	16.00
alx insulin	2	0.18	182	16.18
amiodaron	1	0.09	183	16.27
amlodipin	5	0.44	188	16.71
ampho B	1	0.09	189	16.80
ampho b	1	0.09	190	16.89
ampho moronal	1	0.09	191	16.98
ampho-B	1	0.09	192	17.07
anti-hbs	2	0.18	194	17.24
antiphosphat	10	0.89	204	18.13
arterenol	4	0.36	208	18.49
ass	4	0.36	212	18.84
at	1	0.09	213	18.93
at III	4	0.36	217	19.29
at3	1	0.09	218	19.38
beinplex	2	0.18	220	19.56
beloc zok	1	0.09	221	19.64
beloc zok mite	1	0.09	222	19.73
bifiteral	5	0.44	227	20.18
bisoprolol	2	0.18	229	20.36
blutprodukte	3	0.27	232	20.62
bromuc	2	0.18	234	20.80

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
buscopan	1	0.09	235	20.89
calcium	7	0.62	242	21.51
calcivid D	1	0.09	243	21.60
candio hermal	2	0.18	245	21.78
cardarex	2	0.18	247	21.96
caspofungin	3	0.27	250	22.22
catapresan	1	0.09	251	22.31
ceftriaxon	2	0.18	253	22.49
cefuroxim	5	0.44	258	22.93
cell cept	1	0.09	259	23.02
cellcept	11	0.98	270	24.00
ciprofloxacin	1	0.09	271	24.09
clexane	3	0.27	274	24.36
clonidin	4	0.36	278	24.71
clont	3	0.27	281	24.98
clout	1	0.09	282	25.07
cordarex	1	0.09	283	25.16
cortim forte	1	0.09	284	25.24
cotrim	3	0.27	287	25.51
cotrim f	1	0.09	288	25.60
cotrim forte	3	0.27	291	25.87
cyklokapron	1	0.09	292	25.96
decorfin	1	0.09	293	26.04
decortin	8	0.71	301	26.76
decortin H	1	0.09	302	26.84
decortin h	3	0.27	305	27.11
decortin h 3	1	0.09	306	27.20
dialyse	1	0.09	307	27.29
diflucan	4	0.36	311	27.64
digimerck	1	0.09	312	27.73
dimenhydrinat	1	0.09	313	27.82
dipidolor	7	0.62	320	28.44

begleitmedikation with gr**Die Prozedur FREQ**

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
disalunil	1	0.09	321	28.53
disoprivan	4	0.36	325	28.89
distigmin	1	0.09	326	28.98
dobutrex	1	0.09	327	29.07
dociton	1	0.09	328	29.16
dormicum	1	0.09	329	29.24
doxazosin	1	0.09	330	29.33
dreisavit	1	0.09	331	29.42
dulcolax	3	0.27	334	29.69
duxacosin	1	0.09	335	29.78
ebrantil	3	0.27	338	30.04
eisensulfat	1	0.09	339	30.13
enoxaparin	3	0.27	342	30.40
enuxaparin	1	0.09	343	30.49
epoprostenol	5	0.44	348	30.93
erykonzentrat	1	0.09	349	31.02
erythromycin	2	0.18	351	31.20
erythrozyten	1	0.09	352	31.29
erythrozyten-konzentrat	2	0.18	354	31.47
erythrozytenkonzentrat	4	0.36	358	31.82
erythrozytenkonzentrat	1	0.09	359	31.91
escitalopram	1	0.09	360	32.00
esmeron	5	0.44	365	32.44
esmolol	1	0.09	366	32.53
espumisan	1	0.09	367	32.62
extracorporale membran oxygenierung (ECMO)	1	0.09	368	32.71
fek	1	0.09	369	32.80
fenistil	2	0.18	371	32.98
ferro sanol duodenale	1	0.09	372	33.07
ffp	1	0.09	373	33.16
fibrinogen	2	0.18	375	33.33
finasterid	1	0.09	376	33.42

begleitmedikation with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
folsäure	1	0.09	377	33.51
fortum	1	0.09	378	33.60
fragmin	1	0.09	379	33.69
fragmin p forte	3	0.27	382	33.96
fraxiparin	4	0.36	386	34.31
fresh frozen plasma	5	0.44	391	34.76
fresh frozen plasma	1	0.09	392	34.84
fuforese	1	0.09	393	34.93
furorese	5	0.44	398	35.38
furosemid	22	1.96	420	37.33
furosomid	1	0.09	421	37.42
gabapentin	1	0.09	422	37.51
ganciclovir	1	0.09	423	37.60
gefrierplasma	1	0.09	424	37.69
gelafundin	3	0.27	427	37.96
glibenclamid	1	0.09	428	38.04
glucose	2	0.18	430	38.22
gutron	1	0.09	431	38.31
haldol	1	0.09	432	38.40
haloperidol	5	0.44	437	38.84
hct	9	0.80	446	39.64
hebe-senk-einlauf	1	0.09	447	39.73
helperon	1	0.09	448	39.82
helperonsaft	2	0.18	450	40.00
hepa herz	1	0.09	451	40.09
hepa merz	1	0.09	452	40.18
hepa-herz	3	0.27	455	40.44
heparin	23	2.04	478	42.49
heparin na	1	0.09	479	42.58
hepatect	3	0.27	482	42.84
hepatitis B immunglobulin	1	0.09	483	42.93
hexoral	1	0.09	484	43.02

begleitmedikation with gr**Die Prozedur FREQ**

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
humanalbumin	3	0.27	487	43.29
humanalbumin 20%	5	0.44	492	43.73
humatin	1	0.09	493	43.82
huminsulin	1	0.09	494	43.91
hydrocortison	2	0.18	496	44.09
hydromorphon	1	0.09	497	44.18
ibuprofen	2	0.18	499	44.36
ideos	4	0.36	503	44.71
ilomedin	1	0.09	504	44.80
ilomedin 7 ventavis	1	0.09	505	44.89
insulin	18	1.60	523	46.49
insulin actrapid	1	0.09	524	46.58
insulin alt	2	0.18	526	46.76
insulin lantus	1	0.09	527	46.84
insulin-alt	1	0.09	528	46.93
iodid	1	0.09	529	47.02
ipratropiumbromid	2	0.18	531	47.20
isofran	1	0.09	532	47.29
isoniazid	1	0.09	533	47.38
kalinor	3	0.27	536	47.64
kalinor brausetabletten	1	0.09	537	47.73
kalium	5	0.44	542	48.18
kcc	1	0.09	543	48.27
kci	2	0.18	545	48.44
kcl	2	0.18	547	48.62
kcl - kaliumchlorid	1	0.09	548	48.71
kepinol forte	3	0.27	551	48.98
klysma	1	0.09	552	49.07
konaktion	3	0.27	555	49.33
konaktion	2	0.18	557	49.51
kreon	2	0.18	559	49.69
l-thyroxin	2	0.18	561	49.87

begleitmedikation with gr

Die Prozedur FREQ

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
lactulose	12	1.07	573	50.93
laktulose	2	0.18	575	51.11
lamivudin	2	0.18	577	51.29
lantus	1	0.09	578	51.38
lantus insulin	1	0.09	579	51.47
lasix	11	0.98	590	52.44
laxoberal	3	0.27	593	52.71
linezolid	2	0.18	595	52.89
lopressor	1	0.09	596	52.98
lorazepam	4	0.36	600	53.33
lormetazepam	1	0.09	601	53.42
lyrika	1	0.09	602	53.51
macrogel	1	0.09	603	53.60
macrogol	9	0.80	612	54.40
magnesium	14	1.24	626	55.64
magnesium-diasporal	1	0.09	627	55.73
melperon saft	1	0.09	628	55.82
meverin	1	0.09	629	55.91
meronem	3	0.27	632	56.18
meropenem	14	1.24	646	57.42
metamizol	12	1.07	658	58.49
methylnaltrexoniumbromid	1	0.09	659	58.58
metohexal	1	0.09	660	58.67
metoprolol	2	0.18	662	58.84
metronidazol	1	0.09	663	58.93
mg diasporal	1	0.09	664	59.02
mg verla	2	0.18	666	59.20
mg-diasporal	1	0.09	667	59.29
mg-verla	2	0.18	669	59.47
mgso4	1	0.09	670	59.56
micardis	1	0.09	671	59.64
midazolam	2	0.18	673	59.82

begleitmedikation with gr

Die Prozedur FREQ

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
morphine	1	0.09	674	59.91
movicol	7	0.62	681	60.53
multibic	1	0.09	682	60.62
multibionta	6	0.53	688	61.16
na-piccosolfat	1	0.09	689	61.24
na-piccosulfat	7	0.62	696	61.87
nacl	2	0.18	698	62.04
natriflex lipid	1	0.09	699	62.13
natrium	1	0.09	700	62.22
natriumbicarbonat	1	0.09	701	62.31
natriumchlorid	2	0.18	703	62.49
neostigmin	2	0.18	705	62.67
nimbex	2	0.18	707	62.84
nitrendepin	1	0.09	708	62.93
nitrendipin akut	1	0.09	709	63.02
nitrolingual	2	0.18	711	63.20
noctamid	1	0.09	712	63.29
noradrenalin	7	0.62	719	63.91
norepinephrin	1	0.09	720	64.00
norvasc	2	0.18	722	64.18
novalgin	5	0.44	727	64.62
novalminsulfon	2	0.18	729	64.80
novorapid	1	0.09	730	64.89
nutriflex lipid	1	0.09	731	64.98
nystatin	1	0.09	732	65.07
obsidan	2	0.18	734	65.24
octreotid	2	0.18	736	65.42
ondansetron	1	0.09	737	65.51
oxycodon/Naloxon	1	0.09	738	65.60
oxygesic	5	0.44	743	66.04
pandozol	1	0.09	744	66.13
pantolzol	1	0.09	745	66.22

begleitmedikation with gr

Die Prozedur FREQ

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
pantoprazol	24	2.13	769	68.36
pantozol	18	1.60	787	69.96
paracef	1	0.09	788	70.04
paracefan	2	0.18	790	70.22
paspertin	4	0.36	794	70.58
perenterol forte	1	0.09	795	70.67
perfan	1	0.09	796	70.76
perfulgan	2	0.18	798	70.93
pethidin	1	0.09	799	71.02
piperacillin	1	0.09	800	71.11
piperacillin/tazobactam	2	0.18	802	71.29
piritramid	15	1.33	817	72.62
polamidon	1	0.09	818	72.71
ppsb	2	0.18	820	72.89
ppsp thrombozytenkonzentrat	1	0.09	821	72.98
prednisolon	46	4.09	867	77.07
prograf	14	1.24	881	78.31
propanolol	1	0.09	882	78.40
propofol	9	0.80	891	79.20
propranolol	12	1.07	903	80.27
ramipril	3	0.27	906	80.53
ranifidin	1	0.09	907	80.62
ranitic	1	0.09	908	80.71
rekonstruktion und revidierung der rechten Leberarterie	1	0.09	909	80.80
relaparatomie surgical revision	1	0.09	910	80.89
relistor	1	0.09	911	80.98
resonium	1	0.09	912	81.07
rizinus	1	0.09	913	81.16
sab	1	0.09	914	81.24
sab-simplex	1	0.09	915	81.33
salbutamol	3	0.27	918	81.60
salofalk	1	0.09	919	81.69

begleitmedikation with gr

Die Prozedur FREQ

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
sildenafil	1	0.09	920	81.78
simulect	5	0.44	925	82.22
simvastatin	1	0.09	926	82.31
sole-konzentrat	1	0.09	927	82.40
spirobeta	1	0.09	928	82.49
spironolac	1	0.09	929	82.58
spironolacton	10	0.89	939	83.47
sterofundin	3	0.27	942	83.73
sucralfat	3	0.27	945	84.00
sufenta	4	0.36	949	84.36
sufentanil	4	0.36	953	84.71
sufentanyl	2	0.18	955	84.89
suprarenin	1	0.09	956	84.98
suprarinin	1	0.09	957	85.07
tacrolimos	7	0.62	964	85.69
tacrolimus	35	3.11	999	88.80
tamsulosin	1	0.09	1000	88.89
tavegil	1	0.09	1001	88.98
tavor	4	0.36	1005	89.33
taxobac	1	0.09	1006	89.42
tazobac	2	0.18	1008	89.60
tazobactam	1	0.09	1009	89.69
tenofovir	5	0.44	1014	90.13
thiamin	4	0.36	1018	90.49
thomaejonin	1	0.09	1019	90.58
thrombozyten konzentrat	3	0.27	1022	90.84
thrombozytenkonzentrat	3	0.27	1025	91.11
thymoglobulin	1	0.09	1026	91.20
tigecyclin	1	0.09	1027	91.29
topamax	1	0.09	1028	91.38
torasemid	7	0.62	1035	92.00
torem	4	0.36	1039	92.36

begleitmedikation with gr*Die Prozedur FREQ*

CM Medikament				
CM_CMTRT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
tramexamsäure	1	0.09	1040	92.44
tranexamsäure	1	0.09	1041	92.53
tranxilium	1	0.09	1042	92.62
turixin	4	0.36	1046	92.98
udcs	15	1.33	1061	94.31
ulcogant	1	0.09	1062	94.40
ultiva	4	0.36	1066	94.76
ultra	1	0.09	1067	94.84
unizink	4	0.36	1071	95.20
urbason	20	1.78	1091	96.98
urbason i.v.	1	0.09	1092	97.07
ursofalk	10	0.89	1102	97.96
valcyte	5	0.44	1107	98.40
valganciclovir	1	0.09	1108	98.49
vasopressin	1	0.09	1109	98.58
velmetia	1	0.09	1110	98.67
vigantoletten	1	0.09	1111	98.76
viread	1	0.09	1112	98.84
vitamin D	1	0.09	1113	98.93
vitamin k	3	0.27	1116	99.20
vitamine	1	0.09	1117	99.29
voriconazol	1	0.09	1118	99.38
xipamid	1	0.09	1119	99.47
zeffix	1	0.09	1120	99.56
zienam	1	0.09	1121	99.64
zinacef	1	0.09	1122	99.73
zolpidem	2	0.18	1124	99.91
zopiclon	1	0.09	1125	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 7

begleitmedikation with gr**Die Prozedur FREQ**

CM BM Nummer				
CMBMNUM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1	13	16.25	13	16.25
10	3	3.75	16	20.00
11	1	1.25	17	21.25
15	3	3.75	20	25.00
16	1	1.25	21	26.25
17	1	1.25	22	27.50
2	11	13.75	33	41.25
28	1	1.25	34	42.50
3	9	11.25	43	53.75
31	3	3.75	46	57.50
4	10	12.50	56	70.00
5	9	11.25	65	81.25
6	3	3.75	68	85.00
7	8	10.00	76	95.00
8	1	1.25	77	96.25
9	3	3.75	80	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 1052

begleitmedikation with gr**Die Prozedur FREQ**

CM AE Nummer				
CMAENUM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1	10	12.05	10	12.05
1+2	1	1.20	11	13.25
1+4	1	1.20	12	14.46
10	4	4.82	16	19.28
12	1	1.20	17	20.48
19	1	1.20	18	21.69
2	10	12.05	28	33.73
3	7	8.43	35	42.17
4	5	6.02	40	48.19
4+5+6	1	1.20	41	49.40
4,5	1	1.20	42	50.60
5	7	8.43	49	59.04
6	5	6.02	54	65.06
6+1	2	2.41	56	67.47
7	12	14.46	68	81.93
8	5	6.02	73	87.95
9	10	12.05	83	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 1049

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Dosis				
CM_CMDSTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
0,1	1	0.10	1	0.10
0,1-10,7	1	0.10	2	0.20
0,2	1	0.10	3	0.29
0,2-2	1	0.10	4	0.39
0,2-5,2	1	0.10	5	0.49
0,25	1	0.10	6	0.59
0,3-6,7	1	0.10	7	0.68
0,4	5	0.49	12	1.17
0,5	3	0.29	15	1.47
0,5-10,0	1	0.10	16	1.57
0,5-4,5	1	0.10	17	1.66
0,75	2	0.20	19	1.86
0,8	1	0.10	20	1.96
0,8-2,1	1	0.10	21	2.05
1	98	9.59	119	11.64
1,25	3	0.29	122	11.94
1,3	1	0.10	123	12.04
1,3-10,0	1	0.10	124	12.13
1,4-310,7	1	0.10	125	12.23
1,5	5	0.49	130	12.72
1,5-2,5	1	0.10	131	12.82
1,75	1	0.10	132	12.92
1-2	1	0.10	133	13.01
1-3	1	0.10	134	13.11
1/2	1	0.10	135	13.21
10	60	5.87	195	19.08
10/5	1	0.10	196	19.18
100	40	3.91	236	23.09
1000	28	2.74	264	25.83
10000	1	0.10	265	25.93
1000mg/50ml/h	1	0.10	266	26.03
12	4	0.39	270	26.42

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Dosis				
CM_CMDSTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
12,5	6	0.59	276	27.01
12/10	1	0.10	277	27.10
1200	3	0.29	280	27.40
125	6	0.59	286	27.98
13	1	0.10	287	28.08
130	1	0.10	288	28.18
133-145	1	0.10	289	28.28
15	6	0.59	295	28.86
15-0-10	2	0.20	297	29.06
150	2	0.20	299	29.26
1500	4	0.39	303	29.65
16	1	0.10	304	29.75
18,2	1	0.10	305	29.84
2	34	3.33	339	33.17
2,2-5,4	1	0.10	340	33.27
2,4-7,8	1	0.10	341	33.37
2,5	2	0.20	343	33.56
2,5-105	1	0.10	344	33.66
2,6-20	1	0.10	345	33.76
2-0-3	1	0.10	346	33.86
2-0-6	2	0.20	348	34.05
2-1	1	0.10	349	34.15
2-1-0	1	0.10	350	34.25
2-3	1	0.10	351	34.34
2-3-3	1	0.10	352	34.44
2-3-4	1	0.10	353	34.54
2-4	1	0.10	354	34.64
2-4-4	1	0.10	355	34.74
2-6-6	1	0.10	356	34.83
20	50	4.89	406	39.73
20-25	1	0.10	407	39.82
20/15	1	0.10	408	39.92

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Dosis				
CM_CMDSTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
200	35	3.42	443	43.35
23,5	1	0.10	444	43.44
23,75	1	0.10	445	43.54
245	5	0.49	450	44.03
25	16	1.57	466	45.60
25-125	1	0.10	467	45.69
250	61	5.97	528	51.66
250-0-125	1	0.10	529	51.76
2500	1	0.10	530	51.86
25000	1	0.10	531	51.96
28	3	0.29	534	52.25
28,6-42,7	1	0.10	535	52.35
280	1	0.10	536	52.45
280-340	1	0.10	537	52.54
2850	1	0.10	538	52.64
29	1	0.10	539	52.74
2x2	1	0.10	540	52.84
3	11	1.08	551	53.91
3,75	15	1.47	566	55.38
3,75/7,5	1	0.10	567	55.48
3-19	1	0.10	568	55.58
3-4-3	1	0.10	569	55.68
3-5	1	0.10	570	55.77
3/10	1	0.10	571	55.87
30	13	1.27	584	57.14
30-70	1	0.10	585	57.24
300	33	3.23	618	60.47
3000	4	0.39	622	60.86
32	1	0.10	623	60.96
330	1	0.10	624	61.06
35	1	0.10	625	61.15
36	1	0.10	626	61.25

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Dosis				
CM_CMDSTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
37-54,2	1	0.10	627	61.35
375	1	0.10	628	61.45
3750	1	0.10	629	61.55
3800	2	0.20	631	61.74
3x10	1	0.10	632	61.84
4	12	1.17	644	63.01
4,5	3	0.29	647	63.31
4,7-234,0	1	0.10	648	63.41
4-0-6	2	0.20	650	63.60
4-5	2	0.20	652	63.80
4-6-6	1	0.10	653	63.89
4-8	1	0.10	654	63.99
40	62	6.07	716	70.06
400	4	0.39	720	70.45
4000	1	0.10	721	70.55
40000	1	0.10	722	70.65
4100	1	0.10	723	70.74
420	2	0.20	725	70.94
420-1400	1	0.10	726	71.04
450	6	0.59	732	71.62
47,5	2	0.20	734	71.82
480	5	0.49	739	72.31
4g P u. 0,5g T	1	0.10	740	72.41
5	27	2.64	767	75.05
5-0-6	1	0.10	768	75.15
5-10	2	0.20	770	75.34
5-100	1	0.10	771	75.44
5-30	1	0.10	772	75.54
5-5-2	1	0.10	773	75.64
50	28	2.74	801	78.38
50-0-25	1	0.10	802	78.47
50/0/25	1	0.10	803	78.57

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Dosis				
CM_CMDSTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
500	22	2.15	825	80.72
5000	4	0.39	829	81.12
52,2	1	0.10	830	81.21
5mg/50mg/h	1	0.10	831	81.31
6	9	0.88	840	82.19
6-0-6	1	0.10	841	82.29
60	3	0.29	844	82.58
600	22	2.15	866	84.74
6000	1	0.10	867	84.83
6100	1	0.10	868	84.93
62	1	0.10	869	85.03
62,5	1	0.10	870	85.13
64	1	0.10	871	85.23
640	3	0.29	874	85.52
7	2	0.20	876	85.71
7,5	9	0.88	885	86.59
70	4	0.39	889	86.99
75	17	1.66	906	88.65
75/0/25	1	0.10	907	88.75
8	3	0.29	910	89.04
8-8-4	1	0.10	911	89.14
80	6	0.59	917	89.73
80-40-40	1	0.10	918	89.82
85	2	0.20	920	90.02
90	2	0.20	922	90.22
900	1	0.10	923	90.31
95	2	0.20	925	90.51
960	3	0.29	928	90.80
Dosierung bei Bedarf	3	0.29	931	91.10
Perfusor	22	2.15	953	93.25
as needed	1	0.10	954	93.35
b. B	2	0.20	956	93.54

begleitmedikation_with_gr

Die Prozedur FREQ

CM Dosis				
CM_CMDSTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b. B.	40	3.91	996	97.46
b.B.	23	2.25	1019	99.71
b.B..	1	0.10	1020	99.80
n.a.	1	0.10	1021	99.90
nach Plan	1	0.10	1022	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 110

begleitmedikation_with_gr**Die Prozedur FREQ**

CM Einheit				
CM_CMDOSU	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Amp	5	0.54	5	0.54
Amp.	2	0.22	7	0.75
Ampulle	12	1.29	19	2.05
BEUTEL	4	0.43	23	2.48
BRAUSETABLET	1	0.11	24	2.59
Beutel	19	2.05	43	4.63
Btl.	2	0.22	45	4.85
E/hr	1	0.11	46	4.96
FLASCHE	1	0.11	47	5.06
IE	33	3.56	80	8.62
IE/h	2	0.22	82	8.84
Kautablette	1	0.11	83	8.94
TABLETTE	1	0.11	84	9.05
TKs	1	0.11	85	9.16
Tablette	5	0.54	90	9.70
Tropfen	1	0.11	91	9.81
U	3	0.32	94	10.13
amp	1	0.11	95	10.24
as needed	1	0.11	96	10.34
beutel	1	0.11	97	10.45
e/hr	2	0.22	99	10.67
g	64	6.90	163	17.56
gtt	26	2.80	189	20.37
ie	7	0.75	196	21.12
ie/h	3	0.32	199	21.44
messbecher	4	0.43	203	21.87
mg	598	64.44	801	86.31
mg/h	2	0.22	803	86.53
ml	84	9.05	887	95.58
ml/h	1	0.11	888	95.69
ml/hr	17	1.83	905	97.52
mmol	4	0.43	909	97.95

begleitmedikation_with_gr

Die Prozedur FREQ

CM Einheit				
CM_CMDOSU	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
mmol/l	1	0.11	910	98.06
mval	1	0.11	911	98.17
port	1	0.11	912	98.28
portion	2	0.22	914	98.49
u	2	0.22	916	98.71
µg	10	1.08	926	99.78
µg/h	2	0.22	928	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 204

begleitmedikation with gr

Die Prozedur FREQ

CM Haeufigkeit				
CMDOSFREQ	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1	2	0.19	2	0.19
1-2 mal pro Tag	1	0.10	3	0.29
1-2x pro Tag	11	1.05	14	1.34
1-3 mal pro Tag	2	0.19	16	1.53
1-3x pro Tag	6	0.57	22	2.11
1-4x pro Tag	5	0.48	27	2.59
10x	1	0.10	28	2.68
12xtgl	1	0.10	29	2.78
15x während der Transplantation	1	0.10	30	2.87
1d	13	1.25	43	4.12
1x	72	6.90	115	11.02
1x in 6 Std.	1	0.10	116	11.11
1x jeden 2. Tag	1	0.10	117	11.21
1x pro Tag	66	6.32	183	17.53
1x pro Woche	1	0.10	184	17.62
1x pro tag	3	0.29	187	17.91
1x tgl	31	2.97	218	20.88
1x tgl.	14	1.34	232	22.22
1x/d	4	0.38	236	22.61
1x1	75	7.18	311	29.79
1x1 u. Mo.+Mi.+Fr.	1	0.10	312	29.89
1xpro Tag	1	0.10	313	29.98
1xtgl	109	10.44	422	40.42
1xtgl.	58	5.56	480	45.98
2-3x pro Tag	2	0.19	482	46.17
2-4x pro Tag	3	0.29	485	46.46
20x	1	0.10	486	46.55
21x	1	0.10	487	46.65
24x	1	0.10	488	46.74
2x	25	2.39	513	49.14
2x pro Tag	25	2.39	538	51.53
2x pro tag	2	0.19	540	51.72

begleitmedikation with gr**Die Prozedur FREQ**

CM Haeufigkeit				
CMDOSFREQ	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
2x tgl	9	0.86	549	52.59
2x/d	1	0.10	550	52.68
2x1	31	2.97	581	55.65
2xtgl	56	5.36	637	61.02
2xtgl.	36	3.45	673	64.46
3-4x pro Tag	1	0.10	674	64.56
3x	14	1.34	688	65.90
3x pro Tag	5	0.48	693	66.38
3x pro Tag je 2 Kaps.	1	0.10	694	66.48
3x pro Woche	2	0.19	696	66.67
3x tgl	5	0.48	701	67.15
3x1	18	1.72	719	68.87
3x1 MB	1	0.10	720	68.97
3xtgl	34	3.26	754	72.22
3xtgl.	17	1.63	771	73.85
3xwöchentlich	2	0.19	773	74.04
4x	10	0.96	783	75.00
4x pro Tag	4	0.38	787	75.38
4x tgl	1	0.10	788	75.48
4x tgl.	1	0.10	789	75.57
4x1	1	0.10	790	75.67
4xtgl	13	1.25	803	76.92
4xtgl.	20	1.92	823	78.83
5x	2	0.19	825	79.02
5xtgl	1	0.10	826	79.12
5xtgl.	1	0.10	827	79.21
6x pro Tag	1	0.10	828	79.31
6x während der Transplantation	1	0.10	829	79.41
6x1	1	0.10	830	79.50
6xtgl	1	0.10	831	79.60
7xtgl.	1	0.10	832	79.69
8xtgl	1	0.10	833	79.79

begleitmedikation with gr

Die Prozedur FREQ

CM Haeufigkeit				
CMDOSFREQ	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
8xtgl.	1	0.10	834	79.89
9x pro Tag	1	0.10	835	79.98
Mo, Mi, Fr.	3	0.29	838	80.27
PERFUSION	4	0.38	842	80.65
PERFUSOR	9	0.86	851	81.51
Tagesdosis	1	0.10	852	81.61
alle 2 Tage	2	0.19	854	81.80
as needed	3	0.29	857	82.09
b . B.	1	0.10	858	82.18
b. B	1	0.10	859	82.28
b. B.	20	1.92	879	84.20
b. Bedarf	1	0.10	880	84.29
b.B.	6	0.57	886	84.87
bei Bedarf	20	1.92	906	86.78
bei Bedrf	1	0.10	907	86.88
continus	1	0.10	908	86.97
einmalig	6	0.57	914	87.55
insgesamt	2	0.19	916	87.74
jeden 2. Tag	1	0.10	917	87.84
kontinuierl. perfusor	3	0.29	920	88.12
kontinuierlich per perfuson	1	0.10	921	88.22
kontinuierliche perfusor	1	0.10	922	88.31
mehrmals pro Tag	1	0.10	923	88.41
n.a	2	0.19	925	88.60
n.a.	28	2.68	953	91.28
nach Spiegel	1	0.10	954	91.38
perfusor	32	3.07	986	94.44
permanent	1	0.10	987	94.54
pro Tag	5	0.48	992	95.02
stuendlich b. B.	1	0.10	993	95.11
stündlich	1	0.10	994	95.21

begleitmedikation_with_gr

Die Prozedur FREQ

CM Haeufigkeit				
CMDOSFREQ	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
tgl	25	2.39	1019	97.61
tgl.	25	2.39	1044	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 88

bm ae yn**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	144	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	144	4.0000000	3.0000000	2.6707428	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	144	10134.17	10160.00	55.4450525	10012.00	10166.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	144	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	144	10091.00	10091.00	0	10091.00	10091.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	144	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	144	2.7500000	2.0000000	2.1918476	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	144	4.0416667	3.0000000	2.6308418	1.0000000	10.0000000
LBVISDAT	LB Visiten Datum	72	19278.26	19251.50	155.0775356	18924.00	19548.00
LBVISDATNK	LB Visten Datum NK	0	.	.	.	.	.
CM_CMYN	CMAE BM YN	96	0.9062500	1.0000000	0.2930107	0	1.0000000
AE_AEYN	CMAE AE YN	120	0.3750000	0	0.4861528	0	1.0000000
REPEATNUMBER		144	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		144	4.0416667	3.0000000	2.6308418	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	144	4.0416667	3.0000000	2.6308418	1.0000000	10.0000000

bm ae yn

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
CMAE	144	100.00	144	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	42	29.17	42	29.17
hd5	18	12.50	60	41.67
lmu1	60	41.67	120	83.33
mz6	6	4.17	126	87.50
r7	18	12.50	144	100.00

Visiten Datum Berechnet				
VISDATDRV	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1	8	8.42	8	8.42
2	83	87.37	91	95.79
3	4	4.21	95	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 49

Visiten Datum Berechnet A				
VISDATDRVA	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
3	8	8.42	8	8.42
4	83	87.37	91	95.79
5	4	4.21	95	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 49

Visiten Datum Berechnet B				
VISDATDRVB	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
6	8	8.42	8	8.42
7	79	83.16	87	91.58
8	8	8.42	95	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 49

cover**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10012.00	10012.00	0	10012.00	10012.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10002.00	10002.00	0	10002.00	10002.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFID	CRF-Nummer	24	23.4166667	17.5000000	19.4286133	1.0000000	57.0000000
SUBJID	Patient ID / SUB	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
SITEID	Zentrums ID	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
CRFVERSA	COV Version CRF 3.0	0	.	.	.	.	.
CRFVERSB	COV Version CRF 3.1	13	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFVERSC	COV Version CRF 3.2	23	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
CRFVERSD	COV Version CRF 3.3	14	3.0000000	3.0000000	0	3.0000000	3.0000000
CVPATM	Cover Patienten Meldung	24	0.2500000	0	0.4423259	0	1.0000000
CVPerfDAT	Cover Perfusion Datum	6	19307.17	19306.50	143.4230339	19104.00	19465.00
CVPerfDATNK	Cover Perfusion Datum NK	0	.	.	.	.	.
COVSIGST	Cover Stempel YN	6	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CVSIGDAT	Cover Signatur Datum	6	19307.67	19306.50	142.5758278	19107.00	19465.00
CVSIGDATNK	Cover Signatur Datum NK	0	.	.	.	.	.
COVSIG	Cover Signatur YN	6	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid_drv		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

cover**Die Prozedur FREQ**

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
COV	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

Registrierungs ID				
SITESUBJ	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
01001	1	4.17	1	4.17
01002	1	4.17	2	8.33
01003	1	4.17	3	12.50
01004	1	4.17	4	16.67
01005	1	4.17	5	20.83
01006	1	4.17	6	25.00
01007	1	4.17	7	29.17
01008	1	4.17	8	33.33
01009	1	4.17	9	37.50
01010	1	4.17	10	41.67
02001	1	4.17	11	45.83
02002	1	4.17	12	50.00
02003	1	4.17	13	54.17
02004	1	4.17	14	58.33
02005	1	4.17	15	62.50
02006	1	4.17	16	66.67
02007	1	4.17	17	70.83
05001	1	4.17	18	75.00
05002	1	4.17	19	79.17

cover

Die Prozedur *FREQ*

Registrierungs ID				
SITESUBJ	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
05003	1	4.17	20	83.33
06002	1	4.17	21	87.50
07001	1	4.17	22	91.67
07002	1	4.17	23	95.83
07003	1	4.17	24	100.00

demographische daten

Die Prozedur MEANS

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10012.00	10012.00	0	10012.00	10012.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10061.00	10061.00	0	10061.00	10061.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
VISDAT	Visten Datum Screening	24	19273.67	19247.00	157.3029939	18922.00	19540.00
VISDATNK	Visten Datum NK DM	0	.	.	.	.	.
INEXEYN	Alle IEEX Empfänger erfüllt YN	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
INEXSYN	Alle IEEX Spender erfüllt YN	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
BIOYN	Explantation Leber durchgeführt	23	0.6086957	1.0000000	0.4990109	0	1.0000000
ICYN	Einverständnis signiert YN	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
ICDSDAT	Einverständnis Datum	24	19273.67	19247.00	157.3029939	18922.00	19540.00
ICDSDATNK	Einverständnis Datum NK	0	.	.	.	.	.
DM_BRTHDAT	DM Geburtsdatum	24	-2358.33	-3124.00	2816.38	-5805.00	5182.00
BRTHDATNK	DM Geburtsdatum NK	3	3.0000000	3.0000000	0	3.0000000	3.0000000
DM_SEX	DM Geschlecht	24	1.8333333	2.0000000	0.3806935	1.0000000	2.0000000
WEIGHT	DM Körpergewicht	24	84.6666667	83.5000000	14.6680269	54.0000000	117.0000000
HEIGHT	DM Körpergrösse	24	176.7916667	178.0000000	8.9198322	160.0000000	198.0000000
PULSE	DM Puls	23	73.3043478	76.0000000	10.6320048	50.0000000	88.0000000
SYSBP	DM Blutdruck Sys	23	123.3478261	120.0000000	19.7636229	80.0000000	160.0000000
DIABP	DM Blutdruck Diast.	23	68.8695652	60.0000000	13.7619513	40.0000000	100.0000000
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

demographische daten*Die Prozedur FREQ*

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
DM	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

Grad Makrovesikuläre Steatosis %				
BIOTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1	1	8.33	1	8.33
10	2	16.67	3	25.00
10-20	1	8.33	4	33.33
2	1	8.33	5	41.67
20	3	25.00	8	66.67
30-40	1	8.33	9	75.00
5	2	16.67	11	91.67
50-60	1	8.33	12	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 12

demographische daten**Die Prozedur FREQ**

DM Geburtsdatum berechnet				
BBRTHDAT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
38	1	4.17	1	4.17
49	3	12.50	4	16.67
54	1	4.17	5	20.83
55	3	12.50	8	33.33
56	1	4.17	9	37.50
57	1	4.17	10	41.67
58	1	4.17	11	45.83
62	3	12.50	14	58.33
63	2	8.33	16	66.67
65	2	8.33	18	75.00
66	3	12.50	21	87.50
67	1	4.17	22	91.67
68	2	8.33	24	100.00

demographische daten*Die Prozedur FREQ*

DM Geburtsdatum Monat berechnet				
MBRTHDAT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
458	1	4.17	1	4.17
583	1	4.17	2	8.33
592	2	8.33	4	16.67
648	1	4.17	5	20.83
653	1	4.17	6	25.00
660	1	4.17	7	29.17
662	1	4.17	8	33.33
672	1	4.17	9	37.50
685	1	4.17	10	41.67
699	1	4.17	11	45.83
740	1	4.17	12	50.00
747	1	4.17	13	54.17
748	1	4.17	14	58.33
759	1	4.17	15	62.50
760	1	4.17	16	66.67
782	1	4.17	17	70.83
786	1	4.17	18	75.00
787	1	4.17	19	79.17
791	1	4.17	20	83.33
799	1	4.17	21	87.50
812	1	4.17	22	91.67
818	1	4.17	23	95.83
824	1	4.17	24	100.00

dialyse_labordaten**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	120	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	120	4.0000000	3.0000000	2.6726124	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	120	10132.60	10164.00	60.6572406	10012.00	10166.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	120	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	120	10096.00	10096.00	0	10096.00	10096.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	120	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	120	2.7500000	2.0000000	2.1933819	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	120	4.0416667	3.0000000	2.6326835	1.0000000	10.0000000
DIAHAEMYN	LB1 Dialyse	120	0.0666667	0	0.2504897	0	1.0000000
LBDATPERF	LB1 Blutentnahme Tag d. Visite	120	0.9500000	1.0000000	0.2188588	0	1.0000000
LB_LBDAT	LB1 Keine Blutentnahme Datum	19	19240.63	19237.00	109.5304171	18919.00	19540.00
LBDATNK	LB1 Keine Blutentnahme Datum NK	0	.	.	.	.	.
BLIND	LB Bilirubin ND	6	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
BILI	LB Bilirubin Wert	113	4.5700000	3.4000000	4.9823793	0.5000000	45.9000000
BILIU	LB Bilirubin Einheit	113	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
BILINRLO	LB Bilirubin Norm Low	64	0.7500000	1.0000000	0.3737413	0.2000000	1.0000000
BILINRHI	LB Bilirubin Norm upper	114	1.0701754	1.0000000	0.0958703	1.0000000	1.2000000
BILICLSIG	LB Bilirubin signifikant	112	0.3392857	0	0.4755949	0	1.0000000
ASTND	LB GOT ND	8	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
AST	LB GOT Wert	112	586.6964286	246.5000000	991.1963182	19.0000000	8777.00
ASTU	LB GOT Einheit	112	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
ASTNRLO	LB GOT Norm Low	61	44.8360656	50.0000000	12.8116878	5.0000000	50.0000000
ASTNRHI	LB GOT Norm upper	112	45.8125000	50.0000000	6.8570096	31.0000000	50.0000000
ASTCLSIG	LB GOT signifikant	109	0.2477064	0	0.4336743	0	1.0000000
INRND	LB INR ND	1	1.0000000	1.0000000	.	1.0000000	1.0000000
INR	LB INR Wert	119	1.3201681	1.3000000	0.2731796	0.9000000	2.6000000
INRNRLO	LB INR Norm Low	99	0.8454545	0.9000000	0.0746047	0.3000000	0.9000000
INRNRHI	LB INR Norm upper	114	1.2087719	1.2000000	0.0320713	1.1500000	1.2500000
INRCLSIG	LB INR signifikant	113	0.2743363	0	0.4481667	0	1.0000000
QUICKND	LB Quick ND	2	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
QUICK	LB Quick Wert	118	67.5398305	65.0000000	18.2489440	24.0000000	100.0000000
QUICKU	LB Quick Einheit	118	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
QUICKNRL	LB Quick Norm Low	119	70.0000000	70.0000000	0	70.0000000	70.0000000
QUICKNRHI	LB Quick Norm upper	119	122.6470588	130.0000000	17.2078954	70.0000000	130.0000000
QUICKCLSIG	LB Quick signifikant	115	0.2434783	0	0.4310596	0	1.0000000
CREATND	LB Kreatinin ND	1	1.0000000	1.0000000	.	1.0000000	1.0000000
CREAT	LB Kreatinin Wert	118	1.3333051	1.0800000	0.7661180	0.4100000	4.6000000
CREATU	LB Kreatinin Einheit	118	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CREANRL	LB Kreatinin Norm Low	119	0.5348739	0.5000000	0.1888586	0.1000000	0.7000000
CREANRHI	LB Kreatinin Norm upper	119	1.1911765	1.2000000	0.0815234	0.9000000	1.3000000
CREATCLSIG	LB Kreatinin signifikant	114	0.2368421	0	0.4270216	0	1.0000000
REPEATNUMBER		120	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		120	4.0416667	3.0000000	2.6326835	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	120	4.0416667	3.0000000	2.6326835	1.0000000	10.0000000

dialyse_labordaten**Die Prozedur FREQ**

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
LB1	120	100.00	120	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	35	29.17	35	29.17
hd5	15	12.50	50	41.67
lmu1	50	41.67	100	83.33
mz6	5	4.17	105	87.50
r7	15	12.50	120	100.00

LB INR U				
INRU	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
n.a	7	29.17	7	29.17
n.a.	17	70.83	24	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 96

ein ausschluss empfaenger

Die Prozedur MEANS

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10012.00	10012.00	0	10012.00	10012.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10027.00	10027.00	0	10027.00	10027.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
EVISDAT	Visten Datum IEEX Empfänger	24	19273.67	19247.00	157.3029939	18922.00	19540.00
EICDSDATNK	Visten Datum NK IEEX Empfänger	0	.	.	.	.	.
INE1	Einschluss Empfaenger 1	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
INE2	Einschluss Empfaenger 2	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
INE3	Einschluss Empfaenger 3	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
INE4	Einschluss Empfaenger 4	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
EXE1	Ausschluss Empfaenger 1	24	0	0	0	0	0
EXE2	Ausschluss Empfaenger 2	24	0	0	0	0	0
EXE3	Ausschluss Empfaenger 3	1	0	0	.	0	0
VEREXE2	Ausschluss Empfaenger 2 - Versionierung 3.2	10	0.1000000	0	0.3162278	0	1.0000000
VEREXE3	Ausschluss Empfaenger 3 - Versionierung 3.3	14	0	0	0	0	0
EXE4	Ausschluss Empfaenger 4	24	0	0	0	0	0
EXE5	Ausschluss Empfaenger 5	24	0	0	0	0	0
EXE6	Ausschluss Empfaenger 6	24	0	0	0	0	0
EXE7	Ausschluss Empfaenger 7	24	0	0	0	0	0
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

ein ausschluss empfaenger

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
IE1	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

ein ausschluss spender

Die Prozedur MEANS

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10012.00	10012.00	0	10012.00	10012.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10044.00	10044.00	0	10044.00	10044.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
SVISDAT	Visten Datum IEEX Spender	24	19273.67	19247.00	157.3029939	18922.00	19540.00
SICDSDATNK	Visten Datum NK IEEX Spender	0	.	.	.	.	.
INS1	Einschluss Spender 1	24	0.4166667	0	0.5036102	0	1.0000000
INS2	Einschluss Spender 2	22	0.0454545	0	0.2132007	0	1.0000000
INS3	Einschluss Spender 3	24	0.0416667	0	0.2041241	0	1.0000000
INS4	Einschluss Spender 4	24	0.2500000	0	0.4423259	0	1.0000000
INS5	Einschluss Spender 5	24	0.3750000	0	0.4945354	0	1.0000000
INS6	Einschluss Spender 6	24	0.0833333	0	0.2823299	0	1.0000000
INS7	Einschluss Spender 7	22	0.5000000	0.5000000	0.5117663	0	1.0000000
INS8	Einschluss Spender 8	24	0.2916667	0	0.4643056	0	1.0000000
INS9	Einschluss Spender 9	24	0.0416667	0	0.2041241	0	1.0000000
INS10	Einschluss Spender 10	24	0.8333333	1.0000000	0.3806935	0	1.0000000
EXS1	Ausschluss Spender 1 - CRF-Vers. 3.0-3.2	10	0	0	0	0	0
EXS2	Ausschluss Spender 1 - CRF-Version 3.3	14	0	0	0	0	0
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

ein ausschluss spender

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
IE2	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

Anzahl Einschluss Spender				
INSUM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
2	10	41.67	10	41.67
3	9	37.50	19	79.17
4	4	16.67	23	95.83
5	1	4.17	24	100.00

Anzahl Einschluss Spender berechnet				
INSUMB	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
2	8	38.10	8	38.10
3	9	42.86	17	80.95
4	3	14.29	20	95.24
5	1	4.76	21	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 3

ende der studie

Die Prozedur MEANS

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10168.00	10168.00	0	10168.00	10168.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10169.00	10169.00	0	10169.00	10169.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
EOSDAT	EOS Visit Datum	24	19281.04	19254.50	157.3291977	18929.00	19548.00
EOSDATNK	EOS Visit Datum NK	0	.	.	.	.	.
EOSREPLYN	EOS Abstossung Organ	24	0.1250000	0	0.3378320	0	1.0000000
EOSBIOYN	EOS Biopsie Abstossung	24	0.1250000	0	0.3378320	0	1.0000000
EOSBIOBYN	EOS Biopsie Bericht liegt bei	3	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
EOSYN	EOS Studien protokollgemäss abgeschlossen	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
AWBYN	EOS Anwendungsbeobachtung weiter verfolgt	24	0.0416667	0	0.2041241	0	1.0000000
REAS1	EOS Ruecknahme Einverstaendniss	0	.	.	.	.	.
REAS2	EOS AE	0	.	.	.	.	.
REAS3	EOS Other	23	3.0000000	3.0000000	0	3.0000000	3.0000000
INVSIGN	EOS Signatur Hauptprüfer	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
INVDAT	EOS Signatur Datum	24	19363.58	19394.50	193.6078324	18929.00	19884.00
INVDATNK	EOS Signatur Datum NK	0	.	.	.	.	.
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

ende der studie**Die Prozedur FREQ**

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
EOS	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

EOS Anderer Grund TXT				
REASOTH	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Aenderung des Pruefplans	1	4.35	1	4.35
Aenderung des Studienprotokolls	4	17.39	5	21.74
Einschluss Hypothesen - freie Nachbeobachtung	2	8.70	7	30.43
Einstellung in hypothese freie Nachbeobachtung	1	4.35	8	34.78
NIS findet nicht statt	1	4.35	9	39.13
NIS findet nicht statt.	1	4.35	10	43.48
NSE durch BFARM nicht genehmigt	2	8.70	12	52.17
NSE vom BFARM nicht genehmigt	1	4.35	13	56.52
NSE vom BfARM nicht genehmigt	1	4.35	14	60.87
NSE von BFARM nicht genehmigt	2	8.70	16	69.57
NSE von BFRAM nicht genehmigt	1	4.35	17	73.91
Pat. verstarb 03.09.2012	1	4.35	18	78.26
aenderung des pruefplans	3	13.04	21	91.30
Änderung des Prüfplans	2	8.70	23	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 1

ende der studie

Die Prozedur FREQ

EOS Anderer Grund TXT				
REASOTH2	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert

Anzahl der fehlenden Werte = 24

EOS Pat. nicht weiter beobachtet				
AWBTXT	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert

Anzahl der fehlenden Werte = 24

EOS Pat. nicht weiter beobachtet				
AWBTXT2	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert

Anzahl der fehlenden Werte = 24

gpt non gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10187.00	10187.00	0	10187.00	10187.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10188.00	10188.00	0	10188.00	10188.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
ALTBDAT1	GPT pTag1 Datum	24	19274.29	19247.50	157.0847124	18923.00	19540.00
ALTBDAT2	GPT pTag2 Datum	24	19275.92	19249.00	157.2701682	18924.00	19542.00
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

gpt non gr

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
LB2	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

GPT pTag1 Value				
ALTBD1	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1089	1	4.17	1	4.17
1258	1	4.17	2	8.33
1395	1	4.17	3	12.50
156	1	4.17	4	16.67
26	1	4.17	5	20.83
266	1	4.17	6	25.00
27	1	4.17	7	29.17
3403	1	4.17	8	33.33
356	1	4.17	9	37.50
359	1	4.17	10	41.67
362	1	4.17	11	45.83
388	1	4.17	12	50.00
401	1	4.17	13	54.17
437	1	4.17	14	58.33
481	1	4.17	15	62.50
56	1	4.17	16	66.67
621	1	4.17	17	70.83
629	1	4.17	18	75.00
652	1	4.17	19	79.17

*gpt non gr**Die Prozedur FREQ*

GPT pTag1 Value				
ALTBD1	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
663	1	4.17	20	83.33
714	1	4.17	21	87.50
812	1	4.17	22	91.67
844	1	4.17	23	95.83
871	1	4.17	24	100.00

GPT pTag2 Value				
ALTBD2	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1099	1	4.17	1	4.17
1136	1	4.17	2	8.33
1274	1	4.17	3	12.50
1434	1	4.17	4	16.67
147	1	4.17	5	20.83
1537	1	4.17	6	25.00
171	1	4.17	7	29.17
1804	1	4.17	8	33.33
1822	1	4.17	9	37.50
201	1	4.17	10	41.67
2034	1	4.17	11	45.83
2703	1	4.17	12	50.00
316	1	4.17	13	54.17
349	1	4.17	14	58.33
359	1	4.17	15	62.50
369	1	4.17	16	66.67
375	1	4.17	17	70.83
425	1	4.17	18	75.00
446	1	4.17	19	79.17
533	1	4.17	20	83.33
540	1	4.17	21	87.50
620	1	4.17	22	91.67

gpt non gr

Die Prozedur *FREQ*

GPT pTag2 Value				
ALTBD2	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
724	1	4.17	23	95.83
864	1	4.17	24	100.00

*gpt with gr***Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
personid_macro	PersonId_macro	404	4.2995050	3.0000000	2.8410147	1.0000000	10.0000000
subject		404	4.4232673	3.0000000	2.9413714	1.0000000	10.0000000
personid	PersonId_sas	404	4.4232673	3.0000000	2.9413714	1.0000000	10.0000000
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	404	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
VisitId	VisitId	404	10187.00	10187.00	0	10187.00	10187.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	404	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	404	10188.00	10188.00	0	10188.00	10188.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	404	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
OwnerQGroupID	OwnerQGroupID	404	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
RepeatNumber	RepeatNumber	404	11.1113861	9.0000000	7.9863388	1.0000000	34.0000000
LBDAT2	LB2 GPT Datum	404	19297.38	19256.00	169.9769602	18922.00	19548.00
LBDAT2NK	LB2 GPT Datum NK	0	.	.	.	.	.
LBTIM	LB2 GPT Uhrzeit	393	41807.63	32400.00	24636.25	720.0000000	84960.00
Alt	LB2 GPT Wert	401	579.2169576	396.0000000	547.1783533	21.0000000	3403.00
ALTU	LB2 GPT Einheit	404	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
ALTNRLO	LB2 GPT Norm Low	305	42.9114754	50.0000000	13.8279620	10.0000000	50.0000000
ALTNRHI	LB2 GPT Norm upper	404	45.0420792	50.0000000	6.7139876	31.0000000	50.0000000
ALTCLSIG	LB2 GPT signifikant	403	0.4640199	0	0.4993236	0	1.0000000

gpt with gr

Die Prozedur FREQ

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	61	15.10	61	15.10
hd5	82	20.30	143	35.40
lmu1	217	53.71	360	89.11
mz6	15	3.71	375	92.82
r7	29	7.18	404	100.00

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
LB2_LB2GR	404	100.00	404	100.00

*gpt with gr***Die Prozedur *FREQ***

LB2 GPT Nummerierung				
LBSPID	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
1	24	5.94	24	5.94
10	17	4.21	41	10.15
11	16	3.96	57	14.11
12	14	3.47	71	17.57
13	13	3.22	84	20.79
14	13	3.22	97	24.01
15	12	2.97	109	26.98
16	11	2.72	120	29.70
17	10	2.48	130	32.18
18	10	2.48	140	34.65
19	10	2.48	150	37.13
2	24	5.94	174	43.07
20	8	1.98	182	45.05
21	7	1.73	189	46.78
22	7	1.73	196	48.51
23	7	1.73	203	50.25
24	7	1.73	210	51.98
25	5	1.24	215	53.22
26	4	0.99	219	54.21
27	4	0.99	223	55.20
28	4	0.99	227	56.19
29	4	0.99	231	57.18
3	24	5.94	255	63.12
30	4	0.99	259	64.11
31	2	0.50	261	64.60
32	2	0.50	263	65.10
33	2	0.50	265	65.59
34	1	0.25	266	65.84
4	24	5.94	290	71.78
5	24	5.94	314	77.72
6	24	5.94	338	83.66
7	24	5.94	362	89.60

gpt with gr

Die Prozedur *FREQ*

LB2 GPT Nummerierung				
LBSPID	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
8	23	5.69	385	95.30
9	19	4.70	404	100.00

immunsuppressive therapie

Die Prozedur MEANS

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10156.00	10156.00	0	10156.00	10156.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10154.00	10154.00	0	10154.00	10154.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
EXVISDAT	EX Visiten Datum	24	19274.29	19247.50	157.0847124	18923.00	19540.00
EXVISDATNK	EX Visiten Datum NK	0	.	.	.	.	.
EXHYDYN	EX Hydrocortison YN	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
EX_EXDOSE	EX Initialdosis	24	729.1666667	500.0000000	294.1149829	500.0000000	1500.00
CMBYN	EX Proliferationsinhibitor YN	24	0.2500000	0	0.4423259	0	1.0000000
CMTACYN	EX Tacrolimus nach Transplantation	24	0.9166667	1.0000000	0.2823299	0	1.0000000
CMNDYN	EX Induktionstherapie YN	24	0.1666667	0	0.3806935	0	1.0000000
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

immunsuppressive therapie**Die Prozedur FREQ**

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
EX	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

transplantation

Die Prozedur MEANS

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10142.00	10142.00	0	10142.00	10142.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10143.00	10143.00	0	10143.00	10143.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
RKALTDUR	RAN2 Kalischämiezeit	24	629.0083333	604.5000000	173.1199180	430.0000000	1118.00
RKALTTIM1	Kaltischämie h - CRF-Version 3.0	0	.	.	.	.	.
RKALTTIM2	Kaltischämie min - CRF-Version 3.0	0	.	.	.	.	.
DM_ARM	RAN2 Random Gruppe	24	1.5416667	2.0000000	0.5089774	1.0000000	2.0000000
RTACYN	RAN2 Lösung nach Prüfplan	11	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
RPERFTIM	RAN2 Perfusionszeit h	24	0.4166667	0	2.0412415	0	10.0000000
RPERFTIM2	RAN2 Perfusionszeit min	24	18.8333333	17.0000000	8.0361502	8.0000000	45.0000000
RPERFTIMDRV	Perfusionszeit in minuten berechnet	24	43.8333333	17.0000000	126.1271500	8.0000000	635.0000000
RHEPAYN	RAN2 Perfusion vor Hepa des Empfänger	23	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
BioRepYN	RAN2 Biopsie Reperfusion	24	0.4166667	0	0.5036102	0	1.0000000
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

transplantation

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
RAN2	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

RAN2 HTK Hersteller				
RHTKTX	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Brettschneider	4	19.05	4	19.05
Koehler chemie	1	4.76	5	23.81
Köhler Chemie	1	4.76	6	28.57
Köhler Chemie 05/2013	1	4.76	7	33.33
brettschneider	3	14.29	10	47.62
custodiol dr. franz koehler chemie gmbh	2	9.52	12	57.14
custodiol dr. franz köhler chemie gmbh	1	4.76	13	61.90
dr. franz-koehler chemie	1	4.76	14	66.67
koehler chemie	4	19.05	18	85.71
nach brettschneider custodiol dr. franz koehler gmbh	3	14.29	21	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 3

transplantation**Die Prozedur FREQ**

RAN2 HTK Batchnummer				
RHKTBATNUM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
112058141	1	7.14	1	7.14
1204531	1	7.14	2	14.29
1213511	3	21.43	5	35.71
1216611 / 06-2013	1	7.14	6	42.86
1216611 / Exp. 06/2013	1	7.14	7	50.00
1216611/06.2013	1	7.14	8	57.14
1231811	1	7.14	9	64.29
1234721	1	7.14	10	71.43
CHIB 122 1421	1	7.14	11	78.57
ch. b. 1132811 / 12.2012	1	7.14	12	85.71
ch/b 1221421	1	7.14	13	92.86
chib 1221421	1	7.14	14	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 10

RAN2 Tacrolimus Batch				
RTACBATNUM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
5A3211C / Exp. 04/2013	1	11.11	1	11.11
5A3213B	3	33.33	4	44.44
5A3219B EXP. 11/2013	1	11.11	5	55.56
lot 5A3190C	1	11.11	6	66.67
n.a.	3	33.33	9	100.00

Anzahl der fehlenden Werte = 15

transplantation ein ausschluss**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10142.00	10142.00	0	10142.00	10142.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10134.00	10134.00	0	10134.00	10134.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
RVISDAT	RAN Trans Datum	24	19273.96	19247.50	157.2987960	18922.00	19540.00
RVISDATNK	RAN Datum NK	0	.	.	.	.	.
RINEXSYN	RAN INEX Spender YN	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
RINEXEYN	RAN INEX Empfänger YN	24	0	0	0	0	0
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

transplantation ein ausschuss

Die Prozedur FREQ

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
RAN1	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

RAN INEX Aenderungen				
RINEXETXT1	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert

Anzahl der fehlenden Werte = 24

RAN INEX Aenderungen				
RINEXETXT2	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert

Anzahl der fehlenden Werte = 24

vor begleiterkrankung non gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	24	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
personid_macro	PersonId_macro	24	4.0000000	3.0000000	2.7186953	1.0000000	10.0000000
VisitId	VisitId	24	10012.00	10012.00	0	10012.00	10012.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	24	10080.00	10080.00	0	10080.00	10080.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
SITEID_DRV	Zentrums ID DRV	24	2.7500000	2.0000000	2.2312017	1.0000000	7.0000000
SUBJID_DRV	Patient ID DRV	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
MH_MHYN	MH Vor-Begleiterkrankung YN	24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
REPEATNUMBER		24	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
subject		24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000
subjid		0	.	.	.	.	.
personid	PersonId_sas	24	4.0416667	3.0000000	2.6780779	1.0000000	10.0000000

vor begleiterkrankung non gr

Die Prozedur *FREQ*

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
MH	24	100.00	24	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	7	29.17	7	29.17
hd5	3	12.50	10	41.67
lmu1	10	41.67	20	83.33
mz6	1	4.17	21	87.50
r7	3	12.50	24	100.00

vor begleiterkrankung with gr**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
personid_macro	PersonId_macro	286	3.6328671	3.0000000	2.3279017	1.0000000	10.0000000
subject		286	3.6013986	3.0000000	2.1865293	1.0000000	10.0000000
personid	PersonId_sas	286	3.6013986	3.0000000	2.1865293	1.0000000	10.0000000
ClinicalTrialId	ClinicalTrialId	286	2.0000000	2.0000000	0	2.0000000	2.0000000
VisitId	VisitId	286	10012.00	10012.00	0	10012.00	10012.00
VisitCycleNumber	VisitCycleNumber	286	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
CRFPageId	CRFPageId	286	10080.00	10080.00	0	10080.00	10080.00
CRFPageCycleNumber	CRFPageCycleNumber	286	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
OwnerQGroupID	OwnerQGroupID	286	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
RepeatNumber	RepeatNumber	286	9.1608392	7.0000000	7.9530644	1.0000000	38.0000000
MH_MHSPID	MH Vor-Begleiterkrankung ID	286	9.1608392	7.0000000	7.9530644	1.0000000	38.0000000
MH_MHSTDAT	MH Vor-Begleiterkrankung Start Datum	232	17880.78	18726.50	2752.62	2722.00	19524.00
MHSTDATNK	MH Start Datum NK	224	2.4107143	3.0000000	1.2495996	1.0000000	4.0000000
MH_MHENDAT	MH Vor-Begleiterkrankung Stop Datum	70	18172.57	18980.00	2473.31	2722.00	19524.00
MHENDATNK	MH STOP Datum NK	47	1.8723404	1.0000000	1.1537655	1.0000000	4.0000000
MH_MHONGO	MH Vor-Begleiterkrankung Ongoing	214	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000

vor begleiterkrankung with gr

Die Prozedur FREQ

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	66	23.08	66	23.08
hd5	87	30.42	153	53.50
lmu1	88	30.77	241	84.27
mz6	10	3.50	251	87.76
r7	35	12.24	286	100.00

eform	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
MH_MHGR	286	100.00	286	100.00

vor begleiterkrankung with gr

Die Prozedur FREQ

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
Beckringfraktur	1	0.35	1	0.35
Beinödeme	1	0.35	2	0.70
COPD	1	0.35	3	1.05
Diab. mell.	1	0.35	4	1.40
Diab. mell. Typ 2	2	0.70	6	2.10
Diab. mellitus	1	0.35	7	2.45
Fersensporn links	1	0.35	8	2.80
Gonarthrose re	1	0.35	9	3.15
HCC bei Hepatitis B	1	0.35	10	3.50
Hep. C	1	0.35	11	3.85
Leberabszess	1	0.35	12	4.20
Leberzirrhose Child A	1	0.35	13	4.55
Leberzirrhose child c	1	0.35	14	4.90
Oesophagusvarizen	1	0.35	15	5.24
Oesophagusvarizen Grad II	1	0.35	16	5.59
Sacrumfraktur	1	0.35	17	5.94
Schmerzsyndrom	1	0.35	18	6.29
Spreizfuß beidseits	1	0.35	19	6.64
Thrombozytopenie	1	0.35	20	6.99
VHF	1	0.35	21	7.34
adipositas	1	0.35	22	7.69
albuminmangel	1	0.35	23	8.04
allergien	1	0.35	24	8.39
allergische diathese	1	0.35	25	8.74
anaemie hyperchrom makrozytaer	1	0.35	26	9.09
analfissur	1	0.35	27	9.44
anpassungsstörung	1	0.35	28	9.79
antrum gastritis	1	0.35	29	10.14
antrumgastritis	2	0.70	31	10.84
anämie	2	0.70	33	11.54
aortenklappenstenose	1	0.35	34	11.89
art. Hypertonie	1	0.35	35	12.24

vor begleiterkrankung with gr

Die Prozedur FREQ

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
art. Hypertonus	1	0.35	36	12.59
art. hypertonus	1	0.35	37	12.94
art.hypertonus	1	0.35	38	13.29
arterielle hypertonie	3	1.05	41	14.34
asymptomatische cholezystolithiasis	1	0.35	42	14.69
aszites	1	0.35	43	15.03
aszitis	1	0.35	44	15.38
aszitispunktion	1	0.35	45	15.73
ausgedehnte vordere kolporrhaphie	1	0.35	46	16.08
av block I	1	0.35	47	16.43
benigne prostatahyperplasie	1	0.35	48	16.78
benigne prostatahypertrophie	1	0.35	49	17.13
bursitis trochanterica rechts	1	0.35	50	17.48
candida robusta infection	1	0.35	51	17.83
chemo embolisation	1	0.35	52	18.18
cholezystektomie	1	0.35	53	18.53
cholezystitis	1	0.35	54	18.88
cholezystolithiasis	3	1.05	57	19.93
cholezystolithiasis	1	0.35	58	20.28
chron. aktive hepatitis b	1	0.35	59	20.63
chron. hep. C	1	0.35	60	20.98
chron. hepatitis b	1	0.35	61	21.33
chron. niereninsuffizienz	1	0.35	62	21.68
chronisch venöse insuffizienz nach widmer	1	0.35	63	22.03
chronische bronchitis	1	0.35	64	22.38
chronische hepatitis C	1	0.35	65	22.73
chronische niereninsuffizienz	1	0.35	66	23.08
ciprofloxacin allergie	1	0.35	67	23.43
citrobacter freundii infection	1	0.35	68	23.78
colitis ulcerosa	2	0.70	70	24.48
colon polypen	1	0.35	71	24.83
colon transversum carcinom	1	0.35	72	25.17

vor begleiterkrankung with gr

Die Prozedur FREQ

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
coronarsklerose	1	0.35	73	25.52
coxarthrose	1	0.35	74	25.87
deckplattenimpression lwk1	1	0.35	75	26.22
diabetes mellitus Typ II	1	0.35	76	26.57
diabetes mellitus typ 2	1	0.35	77	26.92
diabetes mellitus typ II	1	0.35	78	27.27
durchblutungsstörung Beine	1	0.35	79	27.62
elektive ligaturtherapie bei propranolol unverträglichkeit	1	0.35	80	27.97
enterobacter aerogenes infektion	1	0.35	81	28.32
enterococcus coli infalle infektion	1	0.35	82	28.67
enterococcus faecium infektion	1	0.35	83	29.02
enterozelen resektion	1	0.35	84	29.37
epicondylitis vadidis bds.	1	0.35	85	29.72
eradikationstherapie bei ulcus duodeni	1	0.35	86	30.07
erosive bulbitis duodeni	1	0.35	87	30.42
erosive duodenitis	1	0.35	88	30.77
erosive gastritis und bulbitis	1	0.35	89	31.12
extended spectrum beta lactamase	1	0.35	90	31.47
forrest III	1	0.35	91	31.82
gallenblasenhydrops	1	0.35	92	32.17
gallensteine	1	0.35	93	32.52
gastritis Typ A	1	0.35	94	32.87
gastropathie	1	0.35	95	33.22
glaukom	1	0.35	96	33.57
gram negative sepsis	1	0.35	97	33.92
gynäkomastie	1	0.35	98	34.27
haemorrhoiden	1	0.35	99	34.62
hcc	2	0.70	101	35.31
hcc segment 7/6/8	1	0.35	102	35.66
hep b	1	0.35	103	36.01
hepatikusgabel stenose	1	0.35	104	36.36
hepatische encephalopathie	1	0.35	105	36.71

vor begleiterkrankung with gr

Die Prozedur FREQ

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
hepatische osteopathie	1	0.35	106	37.06
hepatitis b assoziierte leberzirrhose	1	0.35	107	37.41
hepatocelluläres carcinom	1	0.35	108	37.76
hepatorenales syndrom	1	0.35	109	38.11
hepatosplenomegalie	1	0.35	110	38.46
hepatozelluläres karzinom	1	0.35	111	38.81
hydropische dekompensation	3	1.05	114	39.86
hyperkyphose der BWS	1	0.35	115	40.21
hyperlipoproteinämie	1	0.35	116	40.56
hypersplenie syndrom	1	0.35	117	40.91
hypertensive gastropathie	2	0.70	119	41.61
hypertensive herzerkrankung	1	0.35	120	41.96
hypertonie	3	1.05	123	43.01
hypothyreose	2	0.70	125	43.71
hypotonie	1	0.35	126	44.06
hysterektomie	1	0.35	127	44.41
hz enzephalopathie	1	0.35	128	44.76
hämorrhoiden	1	0.35	129	45.10
implantation eines duokopfprothese	1	0.35	130	45.45
insomnie	1	0.35	131	45.80
insulinpflichtiger diabetes mellitus typ 2	1	0.35	132	46.15
kavernöse Transformation der pfortader bei z.n. pfortaderthrombose	1	0.35	133	46.50
kavernöse lungen läsionen rechts optical	1	0.35	134	46.85
keratokonjunktivitis epidemica	1	0.35	135	47.20
klatskin tumor bismuth	1	0.35	136	47.55
klebsiella pneumoniae	1	0.35	137	47.90
kolonpolypen	1	0.35	138	48.25
komp. niereninsuffizienz	1	0.35	139	48.60
koronararteriosklerose	1	0.35	140	48.95
koronare herzkrankheit	1	0.35	141	49.30
krampfadern	1	0.35	142	49.65
kryptogene leberzirrhose child b dd Autoimmun-hepatitis	1	0.35	143	50.00

vor begleiterkrankung with gr

Die Prozedur FREQ

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
kyphoplastie bwk 8-10	1	0.35	144	50.35
laktoseintoleranz	1	0.35	145	50.70
laktoseintolleranz	1	0.35	146	51.05
latente hyperthyreose	1	0.35	147	51.40
leberabszess	1	0.35	148	51.75
leberzirrhose	2	0.70	150	52.45
leberzirrhose bei chron. Hep B+C	1	0.35	151	52.80
leberzirrhose child A	1	0.35	152	53.15
leberzirrhose child a	2	0.70	154	53.85
leichte insuff. mitral u. pulmonalklappe	1	0.35	155	54.20
linkskonvexe skoliose	1	0.35	156	54.55
makrozytose	1	0.35	157	54.90
migräne	1	0.35	158	55.24
mikrozytäre anämie	1	0.35	159	55.59
morbus basedow	1	0.35	160	55.94
morbus boeck	1	0.35	161	56.29
multiple nierenzysten	1	0.35	162	56.64
nasenseptumdeviation	1	0.35	163	56.99
nebennierenadenom li	1	0.35	164	57.34
nephrolithiasis	1	0.35	165	57.69
niereninsuffizienz	1	0.35	166	58.04
nierenzyste	1	0.35	167	58.39
nierenzyste links	1	0.35	168	58.74
nikotinabusus	1	0.35	169	59.09
novalgin-Allergie	1	0.35	170	59.44
oesophagus und fundusvarizen	1	0.35	171	59.79
oesophagus varizen	1	0.35	172	60.14
oesophagusvarizen	4	1.40	176	61.54
oesophagusvarizen II	2	0.70	178	62.24
oesophagusvarizen III mit z.n. ligaturbehandlung z.n. blutung	1	0.35	179	62.59
oesophagusvarizen grad 1	1	0.35	180	62.94
oesophagusvarizen grad III	1	0.35	181	63.29

vor begleiterkrankung with gr**Die Prozedur FREQ**

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
oesophagusvarizen grad III bis IV	1	0.35	182	63.64
oesophagusvarizen grad I-II	1	0.35	183	63.99
osteocondrose	1	0.35	184	64.34
osteocondrose betont LWS und SWK1	1	0.35	185	64.69
osteopenie	1	0.35	186	65.03
osteoporose	3	1.05	189	66.08
panzytopenie	4	1.40	193	67.48
panzytopenie bei hypersplenismus bei splenomegalie	1	0.35	194	67.83
partielle pfortaderthrombose	1	0.35	195	68.18
partielle pfortaderthrombose bei hyperspleniesyndrom	1	0.35	196	68.53
peg-interferon	1	0.35	197	68.88
peg-interferon ribavirin therapie	1	0.35	198	69.23
penicillin Allergie	1	0.35	199	69.58
periphere polyneuropathie	1	0.35	200	69.93
peritonitis	1	0.35	201	70.28
pfortaderthrombose	1	0.35	202	70.63
pfortaderthrombose	1	0.35	203	70.98
phlebitis	1	0.35	204	71.33
phlebitis der vena saphena parva links	1	0.35	205	71.68
polyneuropathie	1	0.35	206	72.03
portal hypertensive gastropathie	1	0.35	207	72.38
portale hypertensive gastropathie	1	0.35	208	72.73
portalthypertensive gastropathie	1	0.35	209	73.08
portalthypertensive gastropathie mit ulcus ventriculi	1	0.35	210	73.43
primär sklerosierende cholangitis	1	0.35	211	73.78
primäre sklerosierende cholangitis	1	0.35	212	74.13
pruritus	1	0.35	213	74.48
psoriasis vulgaris	1	0.35	214	74.83
pul. Hypertonus	1	0.35	215	75.17
radiofrequenzablation	2	0.70	217	75.87
refluxoesophagitis	1	0.35	218	76.22
rektum varizen	1	0.35	219	76.57

vor begleiterkrankung with gr*Die Prozedur FREQ*

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
rez. hep. Enzephalopathie	1	0.35	220	76.92
rezediv hcc	1	0.35	221	77.27
rezid. encephalopathische dekompensation	1	0.35	222	77.62
schenkelhalsfraktur rechts	1	0.35	223	77.97
schildddrüsenadenom links	1	0.35	224	78.32
schlafstörungen	1	0.35	225	78.67
sharp-syndrom	1	0.35	226	79.02
sick-sinus-syndrom	1	0.35	227	79.37
sigmadivertikulose	1	0.35	228	79.72
sjögren syndrom	1	0.35	229	80.07
splenomegalie	4	1.40	233	81.47
spontan bakterielle peritonitis	1	0.35	234	81.82
spontane bakterielle peritonitis	1	0.35	235	82.17
st. p. nikotinabusus (30 py)	1	0.35	236	82.52
st. p. rezidivierenden ulcera ventriculi	1	0.35	237	82.87
stenotrophomonas maltophilia infection	1	0.35	238	83.22
struma operation	1	0.35	239	83.57
subtotale colectomy	1	0.35	240	83.92
subtotalprolaps des uterus	1	0.35	241	84.27
sulfasalazin allergie	1	0.35	242	84.62
suprapubische harnableitung	1	0.35	243	84.97
syst. lupus erythematodes	1	0.35	244	85.31
tace-therapie	4	1.40	248	86.71
tace-therapie bei hcc	1	0.35	249	87.06
tavanic allergie	1	0.35	250	87.41
thrombopenie	1	0.35	251	87.76
thrombozytopenie	1	0.35	252	88.11
tiefe venenthrombose re. bein	1	0.35	253	88.46
tranarterielle chemoembolisation	1	0.35	254	88.81
tubuläres adenom im colon transversum	1	0.35	255	89.16
typ I Diabetes	1	0.35	256	89.51
ulcera duodeni	1	0.35	257	89.86

vor begleiterkrankung with gr

Die Prozedur FREQ

MH Vor-Begleiterkrankung Term				
MH_MHTERM	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
unacid allergie	1	0.35	258	90.21
unterschenkel phlebothrombose	1	0.35	259	90.56
v.a portale hypertension gastropathie	1	0.35	260	90.91
v.a. beginnendes GAVE-Syndrom	1	0.35	261	91.26
v.a. portal-hypertensive gastropathie	1	0.35	262	91.61
v.d. portale hypertensive Gastrophatie	1	0.35	263	91.96
varikosis	1	0.35	264	92.31
ventrale Bauchwandhernie	1	0.35	265	92.66
verkalkte prostata	1	0.35	266	93.01
vorhofflimmern	1	0.35	267	93.36
wurzelkompressionssyndrom	1	0.35	268	93.71
z.n. Cholezystektomie	1	0.35	269	94.06
z.n. Ulcus duodeni	1	0.35	270	94.41
z.n. akutem nierenversagen	1	0.35	271	94.76
z.n. bandscheiben op	1	0.35	272	95.10
z.n. hcc segmentsektion	1	0.35	273	95.45
z.n. mehrfacher varizenligatur	1	0.35	274	95.80
z.n. mesenterialvenenthrombose	1	0.35	275	96.15
z.n. oesophagusvarizenblutung und mehrfacher ligaturtherapie	1	0.35	276	96.50
z.n. pfortaderthrombose	1	0.35	277	96.85
z.n. pleurodese bei therapierefraktärem pleuraerguss	1	0.35	278	97.20
z.n. rezidivierenden hepatischen enzephalopathien	1	0.35	279	97.55
z.n. spontan bakterieller peritonitis	1	0.35	280	97.90
z.n. spontaner peritonitis	1	0.35	281	98.25
z.n. traumatisches schenkelhalsfraktur li. 1992	1	0.35	282	98.60
z.n.passageres nierenversagen bei hwi	1	0.35	283	98.95
zustand nach hepatitis E	1	0.35	284	99.30
zyklus 4 tace	1	0.35	285	99.65
ösophagusvarizen i°	1	0.35	286	100.00

GPT**Die Prozedur MEANS**

Variable	Etikett	N	Mittelwert	Median	Std.abweichung	Minimum	Maximum
SUBJID_DRV	SUBJID_DRV	205	4.5317073	3.0000000	2.8994962	1.0000000	10.0000000
PersonId	PersonId	205	4.4536585	3.0000000	2.8704117	1.0000000	10.0000000
VisitCycle	VisitCycle	205	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
FormCycle	FormCycle	205	1.0000000	1.0000000	0	1.0000000	1.0000000
RepeatNumber	RepeatNumber	205	10.0487805	8.0000000	7.9272155	1.0000000	34.0000000
V1	V1	205	19288.51	19254.00	168.7499487	18923.00	19540.00
V2	V2	205	19290.10	19256.00	168.9620686	18924.00	19542.00
V3	V3	205	19292.10	19258.00	168.9620686	18926.00	19544.00
V4	V4	205	19295.18	19261.00	169.0718561	18929.00	19548.00
Date	Date	205	19290.78	19254.00	169.3571050	18923.00	19548.00
GPT	GPT	202	635.6683168	430.0000000	594.5128730	26.0000000	3403.00

GPT**Die Prozedur FREQ**

Trial				
Trial	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
TOP_A	205	100.00	205	100.00

Site				
Site	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativer Prozentwert
b2	30	14.63	30	14.63
hd5	36	17.56	66	32.20
lmu1	118	57.56	184	89.76
mz6	7	3.41	191	93.17
r7	14	6.83	205	100.00

Max GPT

Beob.	SITEID_DRV	SUBJID_DRV	ALTBD1_	ALTBD2_
1	1	1	359	316
2	1	2	362	359
3	1	3	481	446
4	1	4	844	375
5	1	5	388	349
6	1	6	401	369
7	1	7	1258	2703
8	1	8	652	425
9	1	9	663	2034
10	1	10	266	201
11	2	1	356	724
12	2	2	1395	1274
13	2	3	56	1136
14	2	4	871	1099
15	2	5	26	147
16	2	6	27	1537
17	2	7	629	1822
18	5	1	1089	1804
19	5	2	714	533
20	5	3	621	864
21	6	2	812	620
22	6	3	.	.
23	7	1	3403	1434
24	7	2	437	540
25	7	3	156	171

GPT

Beob.	Site	SUBJID_DRV	GPT1	GPT2	GPT3	GPT4
1	b2	1	319.50	677.50	288.00	175.0
2	b2	2	1356.50	1274.00	938.00	337.0
3	b2	3	.	1136.00	583.00	.
4	b2	4	871.00	1099.00	495.00	.
5	b2	5	.	147.00	89.00	52.0
6	b2	6	.	1537.00	559.00	185.0
7	b2	7	337.50	1822.00	906.00	260.0
8	hd5	1	1078.00	1637.00	1076.00	308.0
9	hd5	2	644.00	487.33	428.00	213.0
10	hd5	3	419.00	799.20	624.60	300.5
11	lmu1	1	338.60	316.00	143.00	93.0
12	lmu1	2	346.00	327.75	190.00	.
13	lmu1	3	465.71	416.25	220.33	82.0
14	lmu1	4	652.00	350.33	240.00	102.0
15	lmu1	5	357.33	339.00	240.00	.
16	lmu1	6	388.00	347.00	253.00	110.0
17	lmu1	7	925.80	2334.80	1822.25	466.0
18	lmu1	8	553.60	405.00	211.00	69.0
19	lmu1	9	663.00	1781.20	1208.25	378.0
20	lmu1	10	236.00	188.50	115.00	29.0
21	mz6	2	698.50	554.50	296.00	70.5
22	mz6	3	.	.	.	.
23	r7	1	3167.00	1434.00	718.00	272.0
24	r7	2	437.00	532.50	284.00	193.0
25	r7	3	156.00	171.00	95.00	68.0

GOT

Beob.	SUBJID_DRV	Ast10156	Ast10164	Ast10165	Ast10166	Site
1	1	413	156	34	19	lmu1
2	2	658	302	.	22	lmu1
3	3	2039	1110	172	23	lmu1
4	4	1336	250	123	36	lmu1
5	5	903	614	172	58	lmu1
6	6	883	347	129	26	lmu1
7	7	1339	2498	986	.	lmu1
8	8	836	278	115	26	lmu1
9	9	1329	2115	589	87	lmu1
10	10	768	276	89	43	lmu1
11	1	723	951	93	116	b2
12	2	1815	897	243	59	b2
13	3	1054	2261	274	37	b2
14	4	1914	777	86	27	b2
15	5	578	185	48	31	b2
16	6	1253	842	76	32	b2
17	7	881	1622	312	36	b2
18	1	1910	781	194	34	hd5
19	2	1680	391	275	76	hd5
20	3	850	627	254	110	hd5
21	2	1809	1169	202	32	mz6
22	3	.	.	.	.	mz6
23	1	8777	2209	491	286	r7
24	2	702	434	416	156	r7
25	3	322	136	40	26	r7

QUICK

Beob.	SITEID_DRV	SUBJID_DRV	Quick10156	Quick10164	Quick10165	Quick10166
1	1	1	85.0	100.0	95.0	85.0
2	1	2	65.0	90.0	80.0	100.0
3	1	3	39.0	40.0	46.0	46.0
4	1	4	60.0	60.0	60.0	75.0
5	1	5	70.0	60.0	75.0	85.0
6	1	6	56.0	54.0	58.0	60.0
7	1	7	46.0	54.0	65.0	85.0
8	1	9	60.0	40.0	50.0	65.0
9	1	10	58.0	60.0	85.0	70.0
10	2	1	54.0	57.0	82.0	87.0
11	2	2	40.0	41.0	80.0	81.0
12	2	3	72.0	63.0	84.0	91.0
13	2	4	50.0	66.0	84.0	94.0
14	2	5	64.0	70.0	81.0	85.0
15	2	6	57.0	63.0	77.0	94.0
16	2	7	49.0	42.0	60.0	71.0
17	5	1	52.7	52.7	62.8	82.9
18	5	2	76.7	59.3	68.6	99.6
19	5	3	87.9	41.7	61.0	71.1
20	6	2	51.0	59.0	62.0	36.0
21	7	2	43.0	63.0	72.0	86.0
22	7	3	46.0	95.0	100.0	100.0

Bili

Beob.	SITEID_DRV	SUBJID_DRV	Bili10156	Bili10164	Bili10165	Bili10166
1	1	1	1.40	0.80	1.20	1.00
2	1	2	3.40	1.40	1.30	1.30
3	1	3	3.40	5.00	5.30	3.80
4	1	4	9.10	7.80	5.70	2.40
5	1	5	6.90	11.50	4.70	2.80
6	1	6	2.30	1.50	1.00	1.00
7	1	7	1.80	4.30	2.40	1.20
8	1	8	6.30	1.90	1.20	0.80
9	1	9	14.40	14.30	9.20	5.70
10	1	10	4.20	3.40	2.10	2.00
11	2	1	14.30	5.70	3.30	4.70
12	2	2	11.40	4.80	6.00	4.90
13	2	3	2.60	1.60	1.40	1.30
14	2	4	4.30	2.60	2.30	1.10
15	2	5	4.40	1.70	1.10	4.70
16	2	6	4.79	2.75	3.97	8.11
17	2	7	3.12	3.38	4.17	5.07
18	5	1	3.70	2.50	2.10	1.50
19	5	2	8.00	3.70	3.00	3.20
20	5	3	6.40	7.60	5.60	6.70
21	6	2	1.68	3.29	4.79	8.65
22	6	3	.	.	.	.
23	7	1	.	8.40	7.00	8.20
24	7	2	5.20	4.50	6.00	7.50
25	7	3	5.30	2.70	2.00	1.50

Organ- und Patientenüberleben

Beob.	Site	subject	AESPID	AETERMSPECYN
1	b2	1	1	0
7	b2	2	1	0
13	b2	3	1	0
19	b2	4	1	0
25	b2	5	1	0
31	b2	6	1	0
37	b2	7	1	0
43	hd5	1	1	0
49	hd5	2	1	0
55	hd5	3	1	0
61	lmu1	1	1	0
67	lmu1	2	1	0
73	lmu1	3	1	0
79	lmu1	4	1	0
85	lmu1	5	1	0
91	lmu1	6	1	0
97	lmu1	7	1	0
103	lmu1	8	1	0
109	lmu1	9	1	0
115	lmu1	10	1	0
121	mz6	2	1	0
127	mz6	3	1	.
133	r7	1	1	0
139	r7	2	1	0
145	r7	3	1	0

Abstoßungen

Beob.	SITEID_DRV	SUBJID_DRV	EOSREPYN
1	1	1	0
2	1	2	0
3	1	3	0
4	1	4	0
5	1	5	0
6	1	6	0
7	1	7	0
8	1	8	0
9	1	9	0
10	1	10	0
11	2	1	1
12	2	2	0
13	2	3	0
14	2	4	0
15	2	5	1
16	2	6	1
17	2	7	0
18	5	1	0
19	5	2	0
20	5	3	0
21	6	2	0
22	6	3	.
23	7	1	0
24	7	2	0
25	7	3	0

Ein- und Ausschlußkriterien für Empfänger und Spender

Beob.	SITEID_DRV	SUBJID_DRV	INEXEYN	INEXSYN
1	2	1	1	1
2	2	2	1	1
3	2	3	1	1
4	2	4	1	1
5	2	5	1	1
6	2	6	1	1
7	2	7	1	1
8	5	1	1	1
9	5	2	1	1
10	5	3	1	1
11	1	1	1	1
12	1	2	1	1
13	1	3	1	1
14	1	4	1	1
15	1	5	1	1
16	1	6	1	1
17	1	7	1	1
18	1	8	1	1
19	1	9	1	1
20	1	10	1	1
21	6	2	1	1
22	6	3	1	1
23	7	1	1	1
24	7	2	1	1
25	7	3	1	1

Protokollgemäßer Abschluss der Studie (beinhaltet auch AE)

Beob.	SITEID_DRV	SUBJID_DRV	EOSYN
1	1	1	1
2	1	2	1
3	1	3	1
4	1	4	1
5	1	5	1
6	1	6	1
7	1	7	1
8	1	8	1
9	1	9	1
10	1	10	1
11	2	1	1
12	2	2	1
13	2	3	1
14	2	4	1
15	2	5	1
16	2	6	1
17	2	7	1
18	5	1	1
19	5	2	1
20	5	3	1
21	6	2	1
22	6	3	0
23	7	1	1
24	7	2	1
25	7	3	1

Zusatzanalysen TOP2010

Alexander Hapfelmeier (IMSE)

13. Oktober 2014

Inhaltsverzeichnis

1	GPT	3
1.1	Boxplots und Testergebnis	3
1.2	Statistiken der Boxplots	4
1.3	Ausreißer der Boxplots	4
1.4	Fallzahlen der Boxplots	4
2	GOT	5
2.1	Boxplots und Testergebnis	5
2.2	Statistiken der Boxplots	6
2.3	Ausreißer der Boxplots	6
2.4	Fallzahlen der Boxplots	6
3	Bili	7
3.1	Boxplots und Testergebnis	7
3.2	Statistiken der Boxplots	8
3.3	Ausreißer der Boxplots	8
3.4	Fallzahlen der Boxplots	8
4	Quick	9
4.1	Boxplots und Testergebnis	9
4.2	Statistiken der Boxplots	10
4.3	Ausreißer der Boxplots	10
4.4	Fallzahlen der Boxplots	10
5	Aussagen zu AE und SAE	11
6	Marginalitätskriterien	12
6.1	Spenderalter > 65 Jahre	12
6.2	Makrovesikuläre Steatosis > 40%	12
6.3	Na > 165 mmol/l	12
6.4	Intensivstation und Beatmung > 7 Tage	13
6.5	BMI > 30	13
6.6	Kaltischämiezeit > 13h	14
6.7	GOT > 99 U/l	14
6.8	GPT > 105 U/l	15
6.9	Bilirubin > 3 mg/dl	15
6.10	Adrenalingabe	16

7	Kaltischämiezeit	17
7.1	Boxplots und Testergebnis	17
7.2	Statistiken der Boxplots	18
7.3	Ausreißer der Boxplots	18
7.4	Fallzahlen der Boxplots	18
8	Perfusionszeit	19
8.1	Boxplots und Testergebnis	19
8.2	Statistiken der Boxplots	20
8.3	Ausreißer der Boxplots	20
8.4	Fallzahlen der Boxplots	20

1 GPT

1.1 Boxplots und Testergebnis

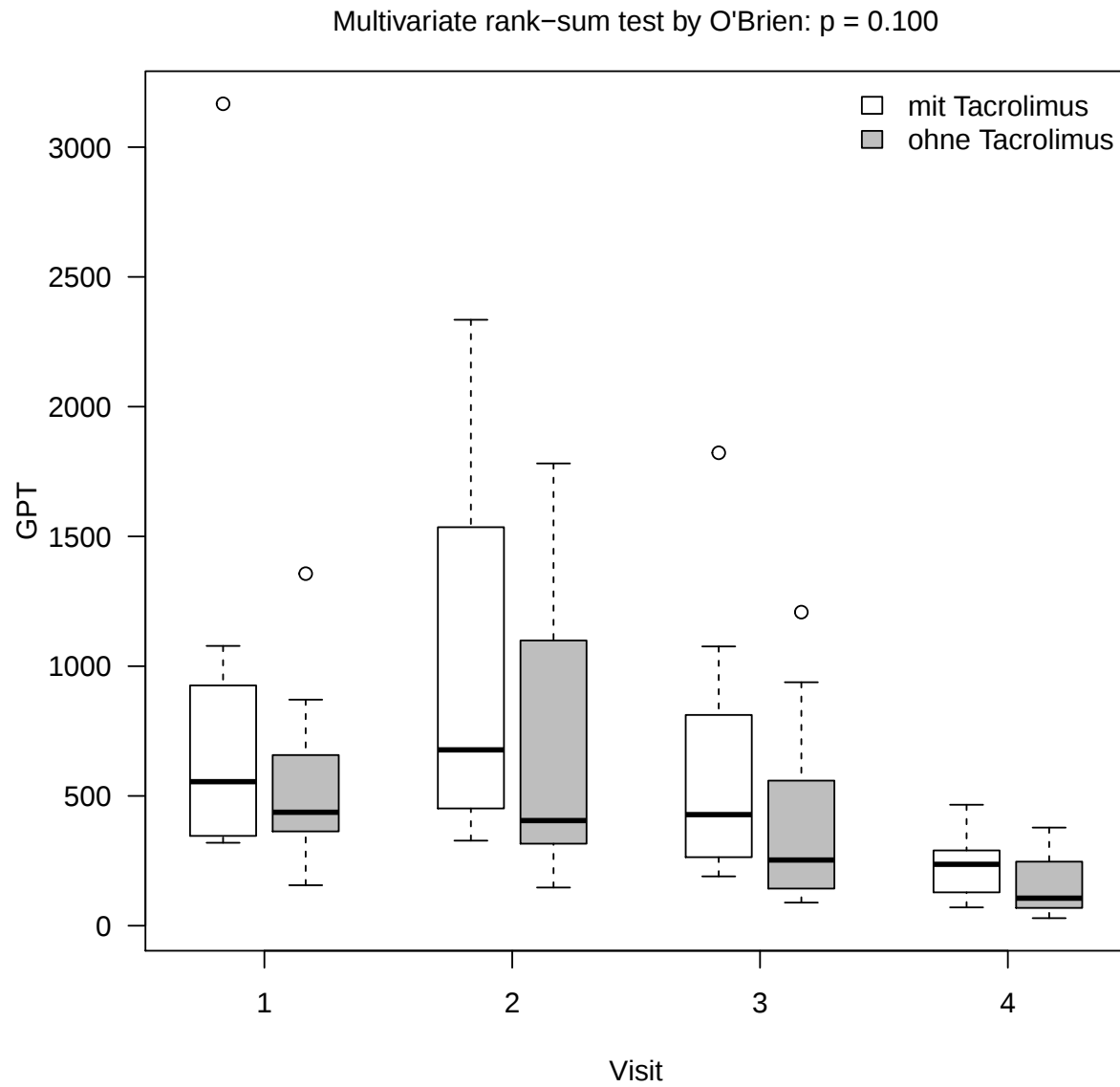


Abbildung 1: GPT by Visit

1.2 Statistiken der Boxplots

```
x$stats
##           [,1]  [,2]    [,3] [,4] [,5] [,6]  [,7]  [,8]
## [1,]  319.5 156.0  327.8  147  190   89  70.5  29.0
## [2,]  346.0 363.3  451.8  316  264  143 128.5  68.5
## [3,]  554.9 437.0  677.5  405  428  253 236.5 106.0
## [4,]  925.8 657.5 1535.5 1099  812  559 290.0 246.8
## [5,] 1078.0 871.0 2334.8 1781 1076  938 466.0 378.0
```

1.3 Ausreißer der Boxplots

```
x$out
## [1] 3167 1356 1822 1208
```

1.4 Fallzahlen der Boxplots

```
x$n
## [1] 10 11 11 13 11 13  8 12
```

2 GOT

2.1 Boxplots und Testergebnis

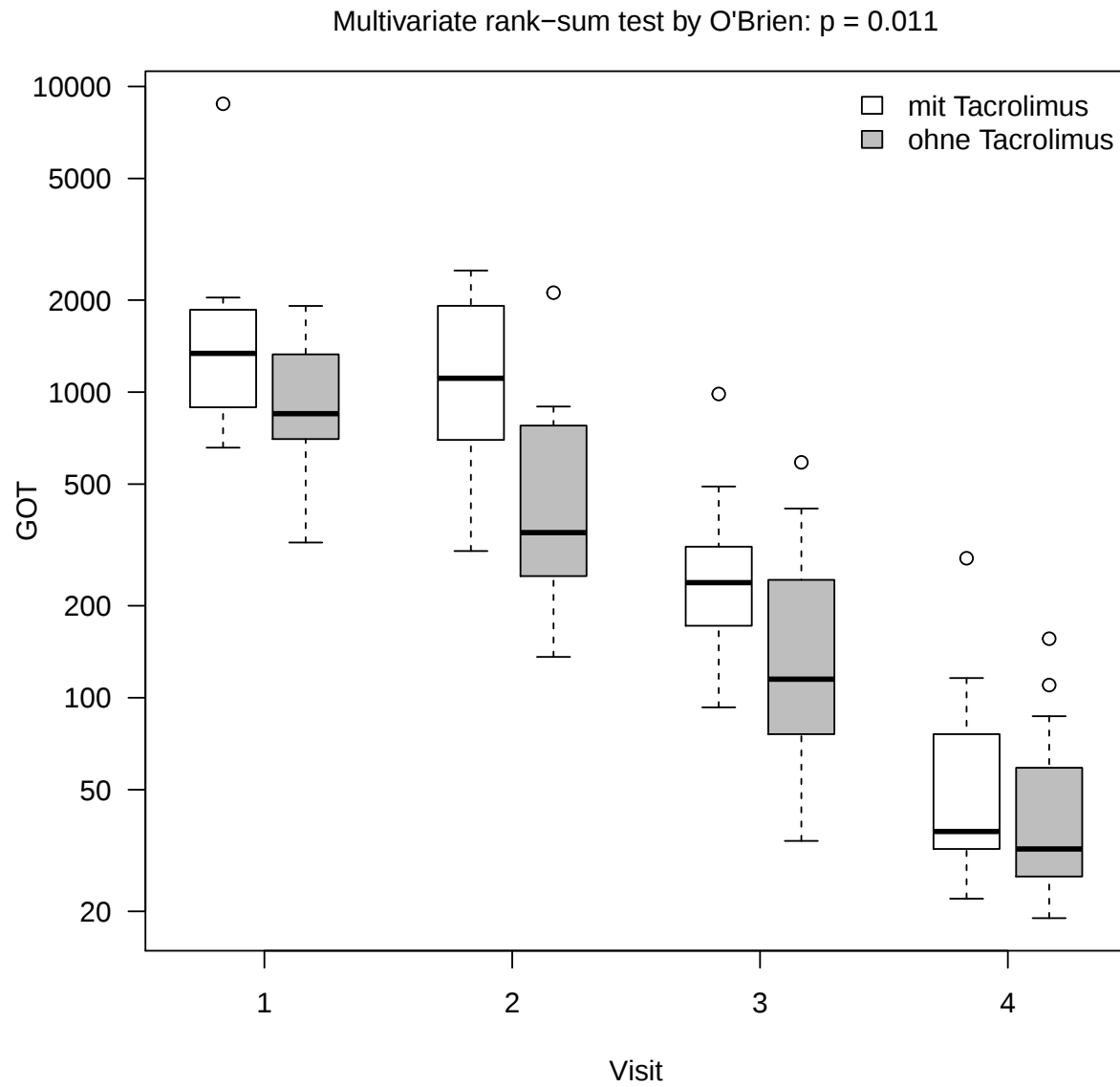


Abbildung 2: GOT by Visit

2.2 Statistiken der Boxplots

```
x$stats
##      [,1] [,2]    [,3] [,4] [,5] [,6]  [,7] [,8]
## [1,]  658  322  302.0  136   93   34  22.0   19
## [2,]  892  702  697.5  250  172   76  32.0   26
## [3,] 1339  850 1110.0  347  238  115  36.5   32
## [4,] 1860 1329 1915.5  777  312  243  76.0   59
## [5,] 2039 1914 2498.0  897  491  416 116.0   87
```

2.3 Ausreißer der Boxplots

```
x$out
## [1] 8777 2115  986  589  286  110  156
```

2.4 Fallzahlen der Boxplots

```
x$n
## [1] 11 13 11 13 10 13 10 13
```

3 Bili

3.1 Boxplots und Testergebnis

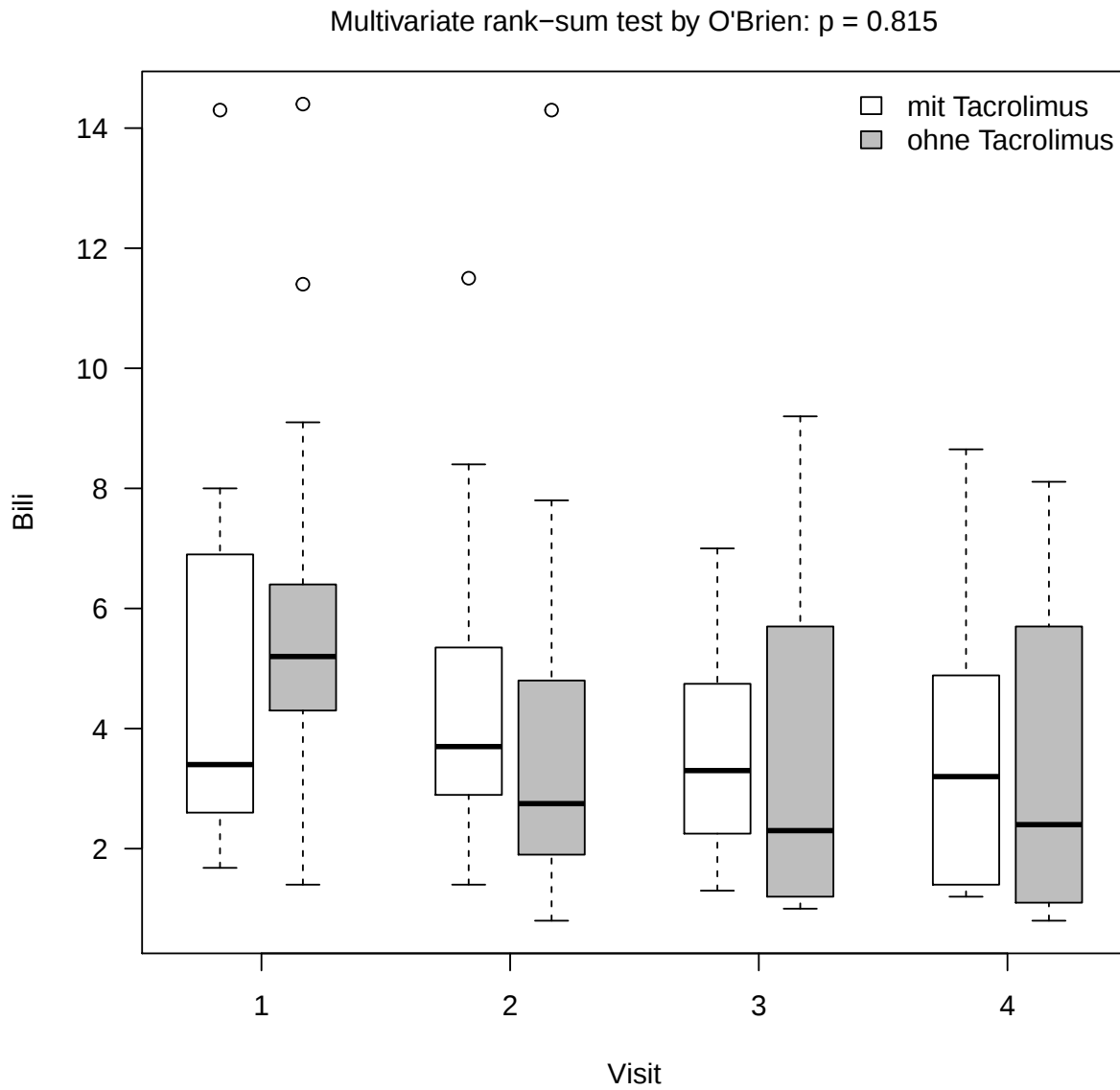


Abbildung 3: Bili by Visit

3.2 Statistiken der Boxplots

```
x$stats
##      [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8]
## [1,] 1.68  1.4 1.400 0.80 1.300  1.0 1.200 0.80
## [2,] 2.60  4.3 2.895 1.90 2.250  1.2 1.400 1.10
## [3,] 3.40  5.2 3.700 2.75 3.300  2.3 3.200 2.40
## [4,] 6.90  6.4 5.350 4.80 4.745  5.7 4.885 5.70
## [5,] 8.00  9.1 8.400 7.80 7.000  9.2 8.650 8.11
```

3.3 Ausreißer der Boxplots

```
x$out
## [1] 14.3 14.4 11.4 11.5 14.3
```

3.4 Fallzahlen der Boxplots

```
x$n
## [1] 10 13 11 13 11 13 11 13
```

4 Quick

4.1 Boxplots und Testergebnis

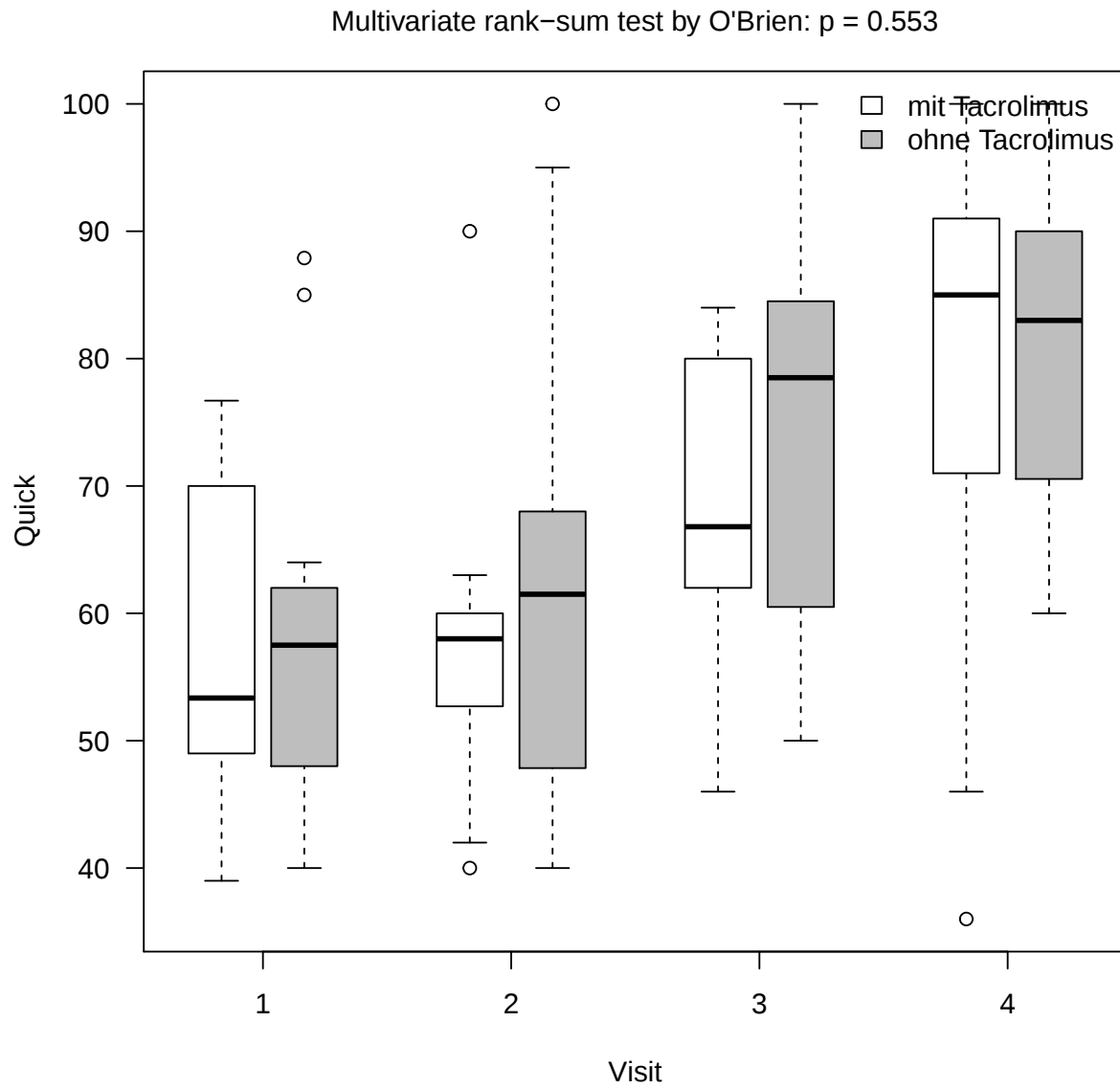


Abbildung 4: Quick by Visit

4.2 Statistiken der Boxplots

```
x$stats
##           [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8]
## [1,] 39.00 40.0 42.0 40.00 46.0 50.0 46 60.00
## [2,] 49.00 48.0 52.7 47.85 62.0 60.5 71 70.55
## [3,] 53.35 57.5 58.0 61.50 66.8 78.5 85 83.00
## [4,] 70.00 62.0 60.0 68.00 80.0 84.5 91 90.00
## [5,] 76.70 64.0 63.0 95.00 84.0 100.0 100 100.00
```

4.3 Ausreißer der Boxplots

```
x$out
## [1] 85.0 87.9 90.0 40.0 100.0 36.0
```

4.4 Fallzahlen der Boxplots

```
x$n
## [1] 10 12 10 12 10 12 10 12
```

5 Aussagen zu AE und SAE

Siehe zugesendetes Dokument Results_TOP.pdf, Seite 19 bis Seite 30.

6 Marginalitätskriterien

6.1 Spenderalter > 65 Jahre

```
with(ein_dat, table(DM_ARM, INS1))

##          INS1
## DM_ARM 0 1
##          1 5 6
##          2 9 4

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS1)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data:  with(ein_dat, table(DM_ARM, INS1))
## p-value = 0.4081
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
##  0.05057 2.58606
## sample estimates:
## odds ratio
##      0.3867
```

6.2 Makrovesikuläre Steatosis > 40%

```
with(ein_dat, table(DM_ARM, INS2))

##          INS2
## DM_ARM  0  1
##          1  9  1
##          2 12  0

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS2)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data:  with(ein_dat, table(DM_ARM, INS2))
## p-value = 0.4545
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
##  0.0 32.5
## sample estimates:
## odds ratio
##          0
```

6.3 Na > 165 mmol/l

```

with(ein_dat, table(DM_ARM, INS3))

##          INS3
## DM_ARM  0  1
##       1 10  1
##       2 13  0

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS3)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data:  with(ein_dat, table(DM_ARM, INS3))
## p-value = 0.4583
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
##   0 33
## sample estimates:
## odds ratio
##          0

```

6.4 Intensivstation und Beatmung > 7 Tage

```

with(ein_dat, table(DM_ARM, INS4))

##          INS4
## DM_ARM  0  1
##       1  7  4
##       2 11  2

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS4)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data:  with(ein_dat, table(DM_ARM, INS4))
## p-value = 0.3572
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
##  0.02406 3.07508
## sample estimates:
## odds ratio
##    0.3343

```

6.5 BMI > 30

```

with(ein_dat, table(DM_ARM, INS5))

##          INS5
## DM_ARM  0  1
##       1  7  4
##       2  8  5

```

```

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS5)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data: with(ein_dat, table(DM_ARM, INS5))
## p-value = 1
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
## 0.1565 7.9618
## sample estimates:
## odds ratio
## 1.09

```

6.6 Kaltischämiezeit > 13h

```

with(ein_dat, table(DM_ARM, INS6))

##      INS6
## DM_ARM 0 1
##      1 10 1
##      2 12 1

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS6)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data: with(ein_dat, table(DM_ARM, INS6))
## p-value = 1
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
## 0.009818 71.840045
## sample estimates:
## odds ratio
## 0.8397

```

6.7 GOT > 99 U/l

```

with(ein_dat, table(DM_ARM, INS7))

##      INS7
## DM_ARM 0 1
##      1 6 5
##      2 5 6

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS7)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##

```

```
## data: with(ein_dat, table(DM_ARM, INS7))
## p-value = 1
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
## 0.2019 10.4653
## sample estimates:
## odds ratio
## 1.416
```

6.8 GPT > 105 U/l

```
with(ein_dat, table(DM_ARM, INS8))

##      INS8
## DM_ARM 0 1
##      1 8 3
##      2 9 4

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS8)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data: with(ein_dat, table(DM_ARM, INS8))
## p-value = 1
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
## 0.1457 10.6433
## sample estimates:
## odds ratio
## 1.177
```

6.9 Bilirubin > 3 mg/dl

```
with(ein_dat, table(DM_ARM, INS9))

##      INS9
## DM_ARM 0 1
##      1 10 1
##      2 13 0

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS9)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data: with(ein_dat, table(DM_ARM, INS9))
## p-value = 0.4583
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
## 0 33
```

```
## sample estimates:
## odds ratio
##      0
```

6.10 Adrenalingabe

```
with(ein_dat, table(DM_ARM, INS10))

##      INS10
## DM_ARM  0  1
##      1  1 10
##      2  3 10

fisher.test(with(ein_dat, table(DM_ARM, INS10)))

##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data:  with(ein_dat, table(DM_ARM, INS10))
## p-value = 0.5963
## alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## 95 percent confidence interval:
##  0.005788 5.224565
## sample estimates:
## odds ratio
##      0.348
```

7 Kaltischämiezeit

7.1 Boxplots und Testergebnis

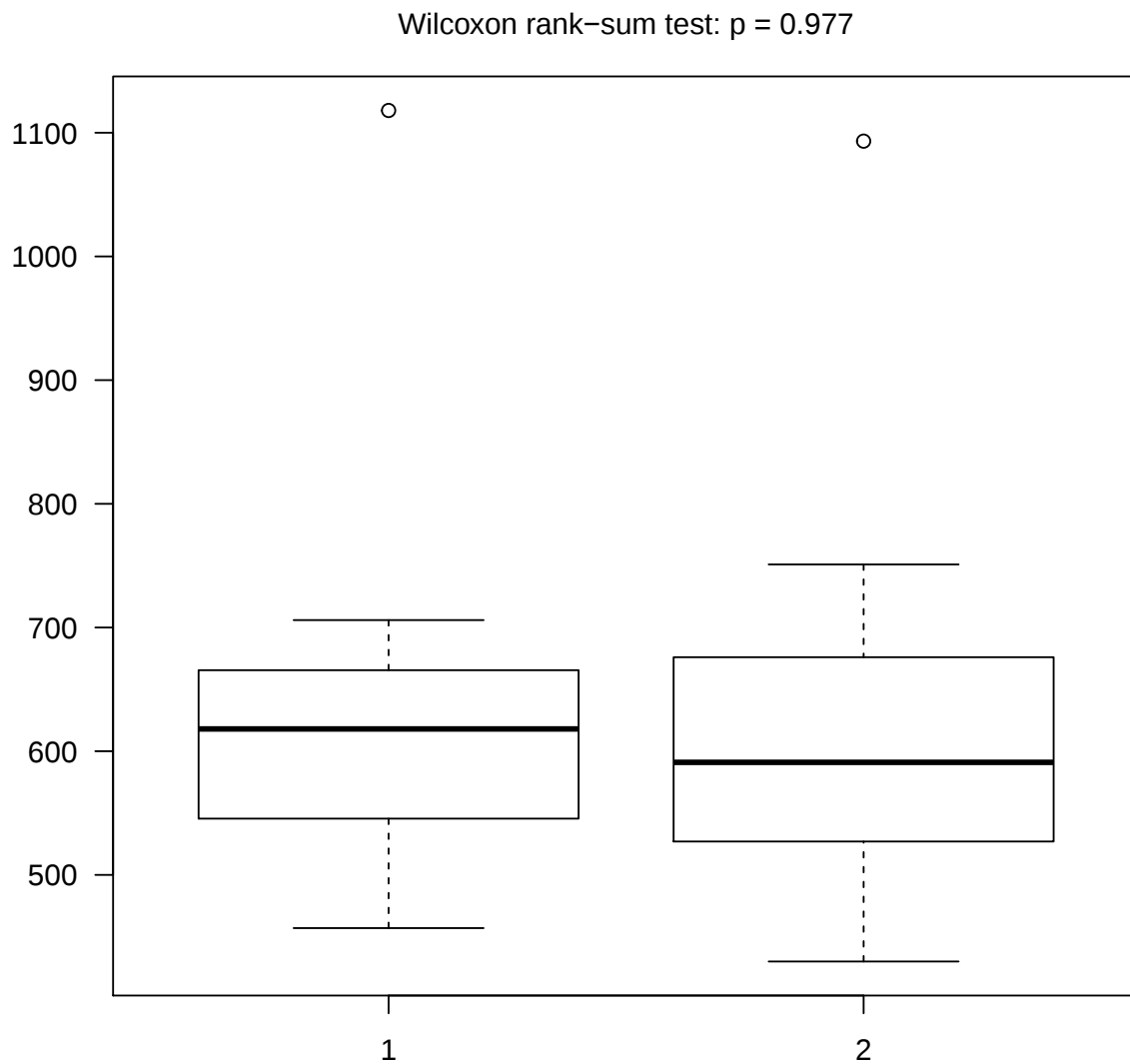


Abbildung 5: Kaltischämiezeit

7.2 Statistiken der Boxplots

```
x$stats
##      [,1] [,2]
## [1,] 457.0 430
## [2,] 545.5 527
## [3,] 618.0 591
## [4,] 665.5 676
## [5,] 706.0 751
```

7.3 Ausreißer der Boxplots

```
x$out
## [1] 1118 1093
```

7.4 Fallzahlen der Boxplots

```
x$n
## [1] 11 13
```

8 Perfusionszeit

8.1 Boxplots und Testergebnis

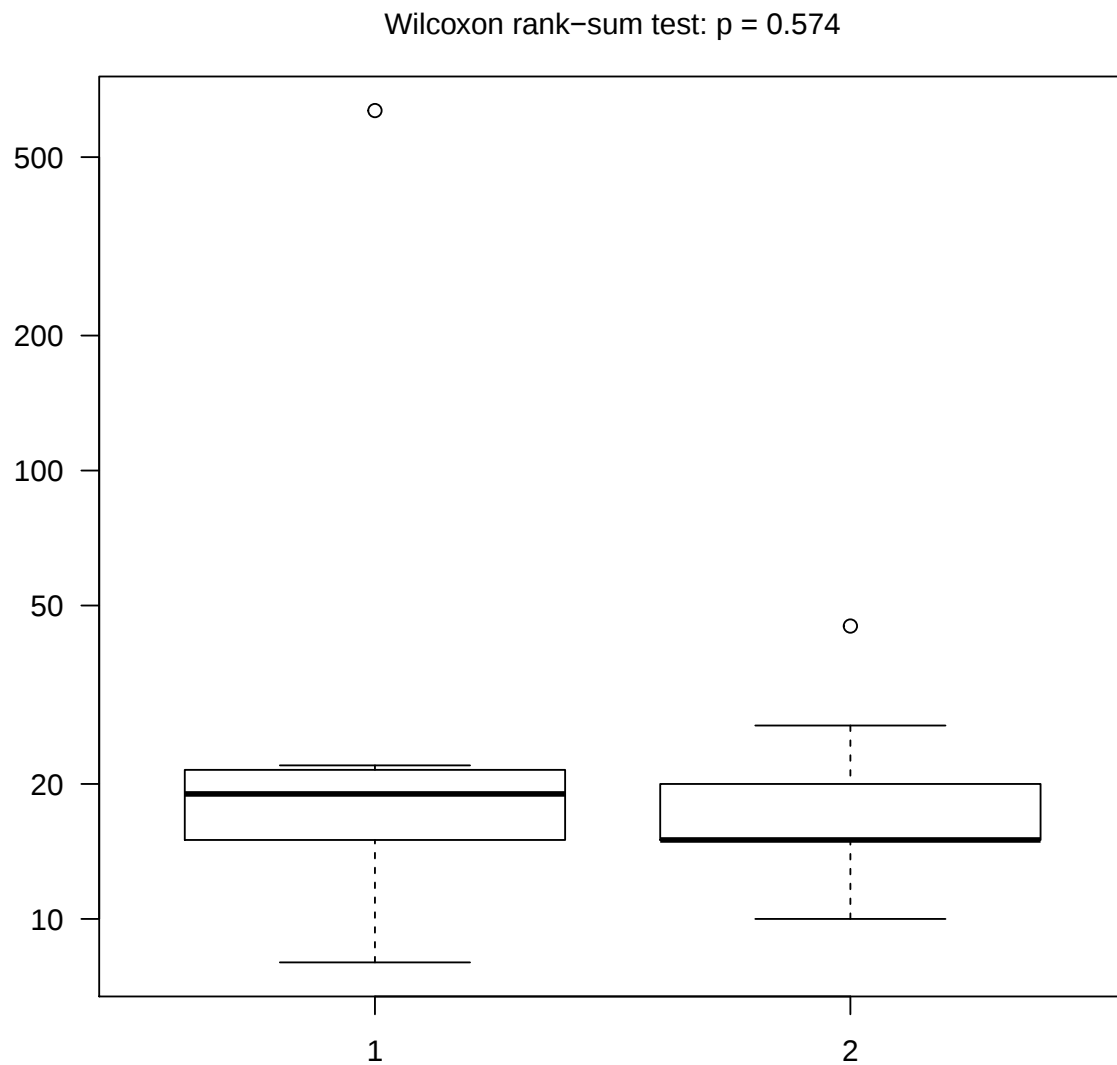


Abbildung 6: Perfusionszeit

8.2 Statistiken der Boxplots

```
x$stats
##      [,1] [,2]
## [1,]  8.0  10
## [2,] 15.0  15
## [3,] 19.0  15
## [4,] 21.5  20
## [5,] 22.0  27
```

8.3 Ausreißer der Boxplots

```
x$out
## [1] 635  45
```

8.4 Fallzahlen der Boxplots

```
x$n
## [1] 11 13
```