

## 1. Titel

# MULTIZENTRISCHE, RANDOMISIERTE, PLAZEBO-KONTROLLIERTE, DOPPEL-BLINDE 2-ARMIGE PIVOTALE STUDIE ZUM NACHWEIS DER WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON ARHAMA®-TINKTUR N BEI PATIENTEN MIT AKUTER DIARRHOE

Autor: Anja Wildner

Datum: 29.04.2014

<b>Wirkstoffe:</b> Salvia officinalis, Citrullus colocynthis		<b>Indikation:</b> Akute, unkomplizierte Diarrhoe	
<b>Name des Prüfproduktes:</b> Arhama®-Tinktur N		<b>Dosis:</b> 7,5 ml Prüfmedikation, alle 48 h ± 4 h bis Ende der Diarrhoe	<b>Batch Nummer:</b> 005/11; 001/13
<b>Name des Referenzproduktes:</b> Plazebo ohne wirksame Bestandteile		<b>Dosis:</b> 7,5 ml Plazebo, alle 48 h ± 4 h bis Ende der Diarrhoe	<b>Batch Nummer:</b> 004/11; 002/13
<b>Population:</b> Männer (222) und Frauen (250) mit akuter unkomplizierter Diarrhoe			
<b>Studiendesign:</b> Phase III, multizentrischer, doppel-blinder, plazebo-kontrollierter, randomisierter Parallelgruppenvergleich Eine Interimanalyse wurde nach Einschluss von 200 Patienten durchgeführt.			
<b>Studiennummer:</b>	2010-19	<b>Klinische Studie Phase:</b> III	
<b>Datum des finalen Protokolls:</b>	V03, 2012-04-24		
<b>Datum Protokoll Amendments:</b>	V02, 2012-04-24		
<b>Sponsor:</b> Bombastus-Werke AG Wilsdruffer Str. 170 D-01705 Freital Tel: +49-(0)351-658 03 54 Fax: +49-(0)351-658 03 99	<b>Kontaktperson Sponsor:</b> Jürgen Geißler Bombastus-Werke AG Wilsdruffer Str. 170 D-01705 Freital Tel: +49-(0)351-658 03 54 Fax: +49-(0)351-658 03 99	<b>Drug Safety:</b> Dr. Günter Hermann Bombastus-Werke AG Wilsdruffer Str. 170 D-01705 Freital Tel: +49-(0)351-658 03 54 Fax: +49-(0)351-658 03 99	
<b>Leiter der klinischen Prüfung:</b> Dr. Dörte Wolf CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5 D-99084 Erfurt Tel.: +49-(0)361-78 19 740 Fax: +49-(0)361-78 19 744	<b>Biometrie, Statistik:</b> Thomas Zwingers CROS DE GmbH Konrad-Adenauer-Allee 1 D-86150 Augsburg Tel: +49-(0)821-346 62 12 Fax: +49-(0)821-346 62 22	<b>Biometrie, Statistik (post-hoc Auswertung):</b> Dr. Norman Bitterlich Medizin & Service GmbH Boettcherstr. 10, 09117 Chemnitz Tel: +49-(0)371-560 36 80 Fax: +49-(0)371-560 36 99	
<b>Labor-Diagnostik:</b> Dr. Andreas Meißner Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Str. 17 D-55218 Ingelheim Tel: +49-(0)6132-781 215 Fax: +49-(0)6132-781 321	<b>CRO:</b> CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5 D-99084 Erfurt Tel: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44	<b>Monitoring:</b> CardioSec Clinical Research GmbH Dr. med. Winfried Gißke Anja Heuer Elke Mönks Uta Renard Anja Wildner	
<b>Datum Initiierung der Studie (erster Patient eingeschlossen):</b> 15.11.2011	<b>Datum vorzeitiger Abbruch der Studie:</b> N.A.	<b>Datum Beendigung der Studie (letzter Patient abgeschlossen):</b> 05.09.2013	

**Frühere Reports dieser Studie: N.A.**

Diese Studie wurde gemäß der internationale anerkannten Leitlinie Good Clinical Practice (ICH-GCP) einschließlich der Archivierung essentieller Dokumente durchgeführt

**Vertraulich**

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## 2. Synopsis

- Titel:** Multizentrische, randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppel-blinde, 2-armige, pivotale Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Arhama®-Tinktur N bei Patienten mit akuter Diarrhoe
- Studienzentren:** Insgesamt wurden 26 Zentren in 8 Bundesländern für die Durchführung der Studie bei den zuständigen Behörden angemeldet. Es wurden 17 Hausarztpraxen, 4 internistische und 2 gastroenterologische Praxen, 2 Studienzentren sowie eine Klinik für Innere Medizin gemeldet.  
Von diesen Studienzentren wurden 4 Subzentren (25-003i, 25-010i, 25-020i, 25-029i) zur Bestimmung des Immunstatus ausgewählt. Eine Auswertung der immunologischen Parameter erfolgte durch das Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Leipzig. Die Ergebnisse sind nicht Teil dieses Studienberichtes.
- Publikation:** N.A.
- Studiendauer:** 22 Monate **Datum Einschluss erster Patient:** 15.11.2011
- Klinische Phase:** Phase III **Datum Abschluss letzter Patient:** 04.09.2013
- Ziele:** Das Ziel dieser klinischen Studie ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Arhama®-Tinktur N (Einnahme von 7,5 ml oral, alle 48 Stunden bis zum Ende der Symptomatik) bei Patienten mit akuter, unspezifischer Diarrhoe im Vergleich zu Plazebo, zu untersuchen.
- Primäres Studienziel**
- Überlegenheit der oralen Therapie mit Arhama®-Tinktur N (7,5 ml oral, alle 48 Stunden) im Vergleich zu Plazebo
- Sekundäres Studienziel**
- Sicherheit und Verträglichkeit von Arhama®-Tinktur N
- Methoden:**
- Anzahl der Patienten (geplant und analysiert):** 470 geplante Patienten, 235 pro Studienarm  
472 eingeschlossene Patienten, 470 Randomisierte, 16 Drop-outs  
470 analysierte Patienten  
maximal 80 geplante Patienten für das Immunsubset  
78 in das Immunsubset eingeschlossene Patienten
- Studiendesign:** Phase III, multizentrischer, doppel-blinder, plazebo-kontrollierter, randomisierter Parallelgruppenvergleich  
Alle 48 h ± 4 h maximal aber bis zum Ende der Diarrhoe erhielten die Patienten in der Verumgruppe 7,5 ml Arhama®-Tinktur N und in der Plazebogruppe 7,5 ml einer wirkstofffreien Lösung, insgesamt maximal 7 Dosen.  
Bei einer Subgruppe von maximal 80 Patienten wurden zusätzliche Blutproben zur Bestimmung immunologischer Parameter sowie Stuhlproben für eine Erregerdiagnostik gesammelt.  
Nach Einschluss von ca. 100 Patienten pro Behandlungsarm wurde eine Zwischenauswertung zur Überprüfung der Fallzahlschätzung durchgeführt.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Diagnose und Ein- und

### Ausschlusskriterien:

#### Einschlusskriterien

- Akute, unkomplizierte Diarrhoe in Folge einer Gastroenteritis, gekennzeichnet durch:
- drei oder mehr ungeformte Stühle (breiig oder wässrig) innerhalb von 24 Stunden, die mindestens von zwei der folgenden Symptome begleitet werden: Bauchschmerzen oder Bauchkrämpfe, starke Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, starker Stuhldrang, Blut und /oder Schleim im Stuhl oder Tenesmen;
  - die Ursache der Diarrhoe sollte anamnestisch möglichst sicher als bakteriell-, viral- oder toxin-induziert eingeordnet werden können, ohne dass eine labortechnische Bestätigung der Diagnose erforderlich ist;
  - Männer und Frauen im Alter von 18 - 70 Jahren;
  - Nichtgebärfähige weibliche Patienten (Hysterektomie, Oophorektomie, Ligatur beider Eileiter);
  - Gebärfähige Frauen, die sich verpflichten müssen für die Dauer der klinischen Studie und den verbleibenden Menstruationszyklus eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode anzuwenden;
  - Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten nach Aufklärung

#### Ausschlusskriterien

- Stark fieberhafte, blutige Durchfälle mit schwerer Allgemeinsymptomatik (z.B. Verdacht auf Typhus, Paratyphus);
- Schlechter Allgemeinzustand (Apathie, mittlere bis schwere Exsikkose);
- Patienten mit Indikation zur Rehydrierung oder Antibiotikatherapie zur Screeningvisite;
- Länger als 48 Stunden bestehende, typische akute Diarrhoesyndromatik;
- Einnahme von symptomatischen Antidiarrhoika innerhalb der letzten 8 Stunden vor Randomisierung;
- Verdacht auf akute Exazerbation einer bekannten, chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) oder eines Reizdarmsyndroms;
- Verdacht auf Darmtumor oder Darmtumor in der Anamnese;
- Verdacht auf parasitär bedingte Diarrhoe;
- Durchfall aufgrund von bekannten Nahrungsmittelallergien oder Verdacht darauf;
- Verdacht auf hormonell induzierte Diarrhoe (z.B. Hyperthyreose);
- Verdacht auf medikamenteninduzierte Diarrhoe (z.B. Antibiotika, Laxantienabusus, Zytostatika, Eisenpräparate etc.);
- Stuhlinkontinenz;
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe der Prüfmedikation;
- Patienten, bei denen eine schwere Leber- oder Niereninsuffizienz bekannt ist;
- Patienten mit schweren psychischen Störungen (z.B. Schizophrenie, Major Depression);
- Patienten mit schweren organischen oder systemischen Erkrankungen, z.B. Multiple Sklerose, nicht in Remission befindliche Tumorerkrankungen, AIDS etc.;
- Alkohol und andere Suchterkrankungen;
- Schwangere und Stillende
- Frauen im gebärfähigen Alter, die über die Dauer der Teilnahme an der klinischen Prüfung und des aktuellen Menstruationszyklus nicht der Anwendung einer medizinisch akzeptierten Methode der Verhütung zustimmen, wobei die Einnahme oraler Kontrazeptiva in diesem Fall als nicht sichere Methode anzusehen ist, da deren Wirksamkeit durch die Durchfallerkrankung beeinträchtigt sein könnte.

**Analytische Methodik:** Nicht zutreffend.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama <sup>®</sup> -Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

<b>Prüfmedikation:</b>	<b>Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N</b> mit Auszügen aus Salbeiblütenständen und Koloquinthenfrüchten (100 ml Arhama <sup>®</sup> -Tinktur N enthalten 19,4 g Extrakt aus frischen Salbeiblütenständen (1:0,37-0,45), Auszugsmittel Ethanol 68 % (V/V) und 3,9 g Extrakt aus Koloquinthenfrüchten (1:3,4-4,3), Auszugsmittel Ethanol 42 % (V/V))
<b>Dosierung:</b>	7,5 ml Prüfmedikation, alle 48 h ± 4 h bis zum Ende der Diarrhoe, (Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls, dem entweder ein geformter Stuhl oder ein Zeitraum von 24 h ohne Stuhlgang folgt)
<b>Art der Anwendung:</b>	Flüssigkeit zum Einnehmen
<b>Batch Nummer:</b>	006/11 und 001/13
<b>Behandlungsdauer:</b>	Maximal 14 Tage, 7 x 7,5 ml
<b>Referenzmedikation:</b>	<b>Plazebo</b> ohne wirksame Bestandteile
<b>Dosierung:</b>	7,5 ml Prüfmedikation, alle 48 h ± 4 h bis zum Ende der Diarrhoe, (Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls, dem entweder ein geformter Stuhl oder ein Zeitraum von 24 h ohne Stuhlgang folgt)
<b>Art der Anwendung:</b>	Flüssigkeit zum Einnehmen
<b>Batch Nummer:</b>	005/11 und 002/13
<b>Behandlungsdauer:</b>	Maximal 14 Tage, 7 x 7,5 ml
<b>Wirksamkeits- beurteilung:</b>	<p><b>Hauptzielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dauer der Diarrhoe (Zeit von der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum letzten ungeformten Stuhl)</li> </ul> <p><b>Nebenzielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtdauer Erkrankung (Zeit vom ersten ungeformten Stuhl bis zum letzten ungeformten Stuhl)</li> <li>- Anteil der Responder am Tag 2 (Reduktion der Stuhlfrequenz um mindestens 50 % im Vergleich zur Stuhlfrequenz in den 24 Stunden vor Randomisierung)</li> <li>- Anteil der „geheilten“ Patienten (keine wässrigen Stühle und nicht mehr als 2 breiige oder weiche Stühle innerhalb eines 24 Stundenintervalls oder 48-stündiges von ungeformtem Stuhl freies Intervall)</li> <li>- Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2</li> <li>- Anteil der Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14</li> <li>- Anteil der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie</li> <li>- Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe</li> <li>- Veränderung der Stuhlfrequenz</li> <li>- Einschätzung des Behandlungserfolges durch den Arzt</li> </ul>
<b>Sicherheits- beurteilung:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse</li> <li>- Akzeptanz der Studienmedikation durch den Patient</li> <li>- Einschätzung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt</li> <li>- Veränderung von Standardlaborparametern</li> <li>- Veränderung des Immunstatus</li> </ul>

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama <sup>®</sup> -Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Statistische Methodik: Analysepopulationen

**PPS – „Per Protocol Set“:** Alle Patienten, die die Studie entsprechend des Prüfplans ohne relevante Protokollabweichungen durchlaufen haben. Patienten, die wegen Therapieversagens (ungenügender Wirksamkeit der Therapie), wegen Komplikationen der Diarrhoe oder wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausschieden, wurden in das „Per Protocol Set“ eingeordnet.

**FAS – „Full Analysis Set“:** Alle Patienten, die den Informed Consent unterzeichneten und für die die Studiendiagnose bestätigt wurde, wurden ohne Rücksicht auf Protokollabweichungen oder Protokollverletzungen in das „Full Analysis Set“ eingeordnet.

**SAF – „Safety Set“:** Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation einnahmen, wurden dem „Safety Set“ zugerechnet.

Die konfirmatorische Analyse wurde am Safety Set durchgeführt.

### Hypothesen

Überlegenheit der oralen Therapie mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N wurde in einer Verkürzung der Dauer der Diarrhoe um 24 Stunden (diese Annahme ist nicht im Test enthalten), unter Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N im Vergleich zu Plazebo definiert. Dieses Ziel wurde anhand der folgenden Hypothesen getestet:

- H<sub>1,0</sub>: Die Dauer ist unter einer Behandlung mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N gleich der Dauer unter Plazebo
- H<sub>1,1</sub>: Die Dauer ist unter einer Behandlung mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N kürzer als die (Rate) Dauer unter Plazebo

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die primäre Hypothese wurde auf alpha = 0.025 für einen 1-seitigen Test festgelegt. Eine Verkürzung der medianen Dauer von 24 Stunden wurde als klinisch relevant betrachtet.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Analyse der Wirksamkeit

#### Primäres Zielkriterium

Die Analyse der Dauer der Diarrhoe und Dauer der Erkrankung erfolgte durch die Methode nach Kaplan-Meier, der statistische Vergleich der beiden Therapiegruppen mittels eines Log-Rank-Tests. Die beiden Kohorten (Interimanalyse/nach Interimanalyse) wurden separat ausgewertet und die p-Werte nach dem Prinzip von Fischer kombiniert.

#### Sekundäre Zielkriterien

Die Analyse der sekundären Zielkriterien erfolgte explorativ.

Die Analysen der Anzahl der Responder an Tag 2, des Anteils der geheilten Patienten, des Anteils der Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14, des Anteils der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie, der Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt wurden durch Häufigkeitstabellen realisiert. Die Therapiegruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Der Vergleich der Therapiegruppen hinsichtlich der Veränderungen der abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfe sowie der Veränderung der Stuhlfrequenz erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

### Analyse der Sicherheit

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde mittels Häufigkeitstabellen durchgeführt. Die Therapiegruppen wurden hinsichtlich Akzeptanz der Studienmedikation mittels eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen. Die Änderungen in den Standardlaborparametern sowie in den Immunparametern wurden tabellarisch dargestellt.

Die Therapiegruppen wurden in Bezug auf die Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden deskriptiv mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median beschrieben. Die Effektstärke wurde durch die standardisierten Differenzen (relatives Risiko für dichotome und Cohens d für kontinuierliche Variablen) zwischen Verum und Placebo angegeben. Die im Rahmen von statistischen Verfahren ermittelten p-Werte wurden als Maß für die statistische Signifikanz der Ergebnisse herangezogen.

Für kontinuierliche Variablen wurden die Gruppen mit einem t-Test verglichen. Bei Verletzung der Voraussetzungen für den t-Test (Intervallskalenniveau, Normalverteilung, Varianzhomogenität), erfolgte die Analyse mit nichtparametrischen Methoden, z.B. mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Diskrete Merkmale wurden mittels Kontingenztafel-Methoden dargestellt und zwischen den Gruppen verglichen.

### Fallzahlschätzung

Zum Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes, der auch klinisch relevant ist (mind. einen Tag Verkürzung der Dauer der Diarrhoe) wurde von folgenden Fallzahlen ausgegangen:

Unter der Annahme, dass der Median der Dauer der Diarrhoe von 4 Tagen unter Placebo auf 3 Tage unter Verum verkürzt wird (entspricht einer Hazard Ratio von 1.33) wurde eine Power von 80 % ( $\alpha = 0,05$ ) bei einer auswertbaren Patientenzahl von  $N = 200$  pro Gruppe erreicht. Legt man eine Drop-out Rate von 15 % zugrunde, ergab sich eine Gesamtzahl von 470 zu randomisierenden Patienten.

### Zwischenauswertung

Nach Einschluss von 102 Patienten pro Gruppe wurde eine Zwischenanalyse zur Überprüfung der Fallzahlschätzung durchgeführt. Die vorher getroffenen Annahmen wurden bestätigt und die Studie mit der geplanten Patientenzahl abgeschlossen.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Randomisierung

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsgruppen aufgeteilt. Die Randomisierung erfolgte in einer festgelegten Blockgröße von 6.

### Zusammenfassung der Ergebnisse:

#### Demografische Daten:

In die Studie wurden 472 Patienten eingeschlossen, davon wurden 470 Patienten randomisiert. Ein Patient zog vor der Randomisierung sein Einverständnis zurück, eine Patientin schied wegen eines positiven Schwangerschaftstests in der Screeningphase aus. Damit umfasste das Safety Set 470 Patienten, davon nahmen 234 Patienten Verum und 236 Patienten Plazebo. Das Per Protocol Set enthielt 432 Patienten (Verum N=209, Plazebo N=223). Aus dem PPS ausgeschlossen wurden 38 Patienten mit mindestens einer „major“ Protokollverletzungen (Verum N=25, Plazebo N=13). Für Details siehe Tabelle T 1.

#### T 1: Analysesets

Analysesets	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=472
Full Analysis Set (FAS)			472 (100%)
Nicht randomisiert			2 (0.004%)
Einverständnis zurückgezogen			1 (0.002%)
Screening Fehler			1 (0.002%)
Safety Set (SAF)	234 (100.0%)	236 (100.0%)	470 (100.0%)
Full Analysis Set - randomisiert	234 (100.0%)	236 (100.0%)	470 (100.0%)
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren Protokollverletzung	25 (10.7%)	13 (5.5%)	38 (8.1%)
Per Protocol Set (PPS)	209 (89.3%)	223 (94.5%)	432 (91.9%)

Im SAF (N=470) wurden 248 Frauen (Verum 119, Plazebo 129) und 222 Männer (Verum 115, Plazebo 107) behandelt. Somit wurden mehr weibliche als männliche Patienten mit Plazebo behandelt. Das Durchschnittsalter betrug  $38,0 \pm 14,3$  Jahre (Verum  $37,9 \pm 14,6$  Jahre und Plazebo  $38,2 \pm 14,0$  Jahre) und umfasste eine Spanne von 18 bis 81 Jahren. Die meisten Patienten, nämlich 98,3% der Verumgruppe und 95,3% der Plazebogruppe waren kaukasischer Herkunft. Die Verteilung der Patienten in Bezug auf ethnische Herkunft und Alter war in beiden Behandlungsarmen etwa gleich. Für Details siehe Tabelle T 2.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### T 2: Demografische Angaben (SAF)

	Verum N=234	Plazebo N=236	Total (SAF) N=470
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	115 (49.1%)	107 (45.3%)	222 (47.2%)
Weiblich	119 (50.9%)	129 (54.7%)	248 (52.8%)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>			
Andere	1 (0.4%)	7 (3.0%)	8 (1.7%)
Asiatisch	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
Schwarz	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
Spanisch	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Weiß (Kaukasisch)	230 (98.3%)	225 (95.3%)	455 (96.8%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
MW (SD)	37.9 (14.6)	38.2 (14.0)	38.0 (14.3)
Median	35.5	37.5	36.0
25%-Perc.	25.0	26.0	26.0
75%-Perc.	47.0	48.0	48.0
Min - Max	18 ; 80	18 ; 81	18 ; 81

Das durchschnittliche Gewicht der Patienten im SAF betrug  $80,9 \pm 22,2$  kg (Verum  $81,8 \pm 24,7$  kg, Plazebo  $80,1 \pm 19,4$  kg). Die durchschnittliche Größe lag bei  $171,7 \pm 9,8$  cm, mit  $172,0 \pm 10,0$  cm in der Verumgruppe und  $171,4 \pm 9,7$  cm in der Plazebogruppe. Der BMI lag im Durchschnitt bei  $27,3 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> (Verum  $27,4 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>, Plazebo  $27,2 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>). Damit unterschieden sich beide Behandlungsarme in Bezug auf Gewicht, Größe und BMI nicht wesentlich voneinander. Für Details siehe Tabelle T 3.

### T 3: Demografische Daten, SAF Analyse – Gewicht, Größe, BMI

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total (SAF) N=470	
<b>Gewicht [kg]</b>						
n	234		236		470	
MW (SD)	81.75	(24.73)	80.06	(19.37)	80.90	(22.19)
Median	77.95		79.00		78.00	
25%-Perc.	66.20		65.00		65.00	
75%-Perc.	92.30		90.35		91.00	
Min - Max	42.0 ;	300.0	40.0 ;	162.7	40.0 ;	300.0
<b>Größe [cm]</b>						
n	234		236		470	
MW (SD)	172.0	(10.0)	171.4	(9.7)	171.7	(9.8)
Median	172.0		171.0		171.0	
25%-Perc.	164.0		164.0		164.0	
75%-Perc.	180.0		178.0		179.0	
Min - Max	152 ;	210	150 ;	196	150 ;	210

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>						
n	234		236		470	
MW (SD)	27.41	(6.36)	27.15	(5.79)	27.28	(6.07)
Median	26.25		26.00		26.10	
25%-Perc.	23.10		23.20		23.10	
75%-Perc.	30.20		30.40		30.40	
Min - Max	17.5 ;	68.0	16.6 ;	49.9	16.6 ;	68.0

Hinsichtlich Vor- und Begleiterkrankungen gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei 245 Patienten (125 Verum, 120 Plazebo) ergab die Anamnese keine relevanten Befunde. Von 225 Patienten (109 Verum, 116 Plazebo) wurde mindestens eine Erkrankung bzw. ein medizinisches Ereignis berichtet. Davon berichteten 196 Patienten (94 Verum, 102 Plazebo) eine bis vier relevante Krankheiten. Nur 29 Patienten (15 Verum, 14 Plazebo) hatten mehr als 4 relevante Krankheiten oder Ereignisse in der Krankengeschichte.

Von 470 Patienten hatten 209 (109 Verum, 100 Plazebo) keine Vor- oder Begleitmedikation. 261 Patienten nahmen (125 Verum, 136 Plazebo) mindestens eine Vor- oder Begleitmedikation ein. Insgesamt 239 Patienten (115 Verum, 124 Plazebo) nahmen ein bis vier Medikamente ein. Nur 22 Patienten (12 Verum, 10 Plazebo) nahmen mehr als 4 Medikamente ein.

### T 4: Medizinische Befunde und Begleitmedikation (SAF)

	Verum N=234	Plazebo N=236	Total (SAF) N=470
<b>Körperliche Untersuchung</b>			
Keine Angabe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abnormal	5 (2.1%)	0 (0.0%)	5 (1.1%)
Normal	229 (97.9%)	236 (100.0%)	465 (98.9%)
<b>Medizinische Befunde in der Vergangenheit</b>			
Anzahl der Patienten mit wenigstens einem abgeschlossenem Befund in der Vergangenheit	33 (14.1%)	28 (11.9%)	61 (13.0%)
<b>Begleiterkrankungen</b>			
Anzahl der Patienten mit wenigstens einer Begleiterkrankung (über die Studie hinaus)	107 (45.7%)	107 (45.3%)	214 (45.5%)
<b>Vormedikation</b>			
Anzahl der Patienten mit wenigstens einer Vormedikation (Einnahme vor Studienbeginn)	3 (1.3%)	6 (2.5%)	9 (1.9%)
<b>Begleitmedikation</b>			
Anzahl der Patienten mit wenigstens einer Begleitmedikation (Einnahme über Studie hinaus)	112 (47.9%)	121 (51.3%)	233 (49.6%)

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

Im Hinblick auf den Eingangsstatus der akuten Diarrhoe unterschieden sich beide Behandlungsarme im SAF in Bezug auf Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und Ursachen sowie abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfe mittels VAS vor Behandlungsbeginn nur geringfügig. In beiden Behandlungsarmen wurden die Patienten mit einer durchschnittlichen Stuhlfrequenz von 6,6 innerhalb von 24 Stunden eingeschlossen. In beiden Gruppen überwog eine flüssige, wässrige Stuhlkonsistenz ohne feste Bestandteile. Dies gaben 171 (73,1%) Patienten der Verum- und 179 (75,8%) Patienten der Placebogruppe an. Die zweithäufigste Stuhlkonsistenz war „breiig, fladenförmig, leicht auszuscheiden“ und wurde von 40 (17,1%) Patienten der Verum- und 39 (16,5%) Patienten der Placebogruppe berichtet. Bei den meisten Patienten, nämlich 227 (97,0%) der Verum- und 225 (95,3%) der Placebogruppe war die akute Diarrhoe nach Einschätzung des Prüfarztes viral bedingt. Im Durchschnitt ergab sich für den VAS abdominale Schmerzen / Krämpfe in der Verumgruppe ein Wert von  $43,1 \pm 22,7$  mm gegenüber  $45,9 \pm 23,1$  mm in der Placebogruppe.

### T 5: Krankheitsstatus vor Therapiebeginn (SAF)

	Verum N=234	Placebo N=236	SAF N=470
<b>Häufigkeit der Stuhlentleerung</b>			
Keine Angabe	0	0	0
MW (SD)	6.6 (3.5)	6.6 (3.3)	6.6 (3.4)
Median	5.0	6.0	6.0
25%-Perc. ; 75%-Perc.	4.0 ; 8.0	4.0 ; 8.0	4.0 ; 8.0
Min – Max	3 ; 25	3 ; 25	3 ; 25
<b>Stuhlkonsistenz</b>			
Keine Angabe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Breiig, fladenförmig, leicht auszuscheiden	40 (17.1%)	39 (16.5%)	79 (16.8%)
Einzelne, weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden	3 (1.3%)	4 (1.7%)	7 (1.5%)
Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile	171 (73.1%)	179 (75.8%)	350 (74.5%)
Schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen	20 (8.5%)	14 (5.9%)	34 (7.2%)
<b>Ursache der Diarrhoe</b>			
Keine Angabe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bakteriell	5 (2.1%)	8 (3.4%)	13 (2.8%)
Toxin-bedingt	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
Viral	227 (97.0%)	225 (95.3%)	452 (96.2%)
Sonstige Ursachen	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
<b>Bauchschmerzen/Krämpfe</b>			
Keine Angabe	0	0	0
MW (SD)	43.1 (22.7)	45.9 (23.1)	44.5 (22.9)
Median	42.5	47.0	45.0
25%-Perc.; 75%-Perc.	28.0 ; 58.0	26.0 ; 64.0	27.0 ; 61.0
Min – Max	0 ; 95	0 ; 93	0 ; 95

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

	Verum N=234	Plazebo N=236	SAF N=470
Dauer der Diarrhoe (Stunden)			
Keine Angabe	1	2	3
MW (SD)	23.9 (11.8)	24.5 (11.9)	24.2 (11.8)
Median	22.9	24.9	23.7
25%-Perc. ; 75%-Perc.	15.8 ; 29.1	15.7 ; 32.3	15.8 ; 31.5
Min - Max	2.0 ; 105.5	3.1 ; 78.3	2.0 ; 105.5
0-12 Std.	29 ( 12.4%)	45 ( 19.1%)	74 ( 15.7%)
12-24 Std.	100 ( 42.7%)	67 ( 28.4%)	167 ( 35.4%)
25-36 Std.	67 ( 28.6%)	80 ( 33.9%)	147 ( 31.1%)
> 36 Std.	37 ( 15.8%)	42 ( 17.8%)	79 ( 16.7%)

## Ergebnisse Wirksamkeit

### Hauptzielkriterium:

Zur Interimanalyse betrug die mediane **Dauer der Diarrhoe** in der Verumgruppe (N=102) 33.0 Stunden und in der Plazebogruppe (N=102) 45.6 Stunden (SAF). Der P-Wert für den Unterschied betrug  $p=0.084$ . In der 2. Kohorte der Patienten (nach Interimanalyse) betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe (N=132) 48.3 Stunden und in der Plazebogruppe (N=134) 34.8 Stunden. Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0.799$ .

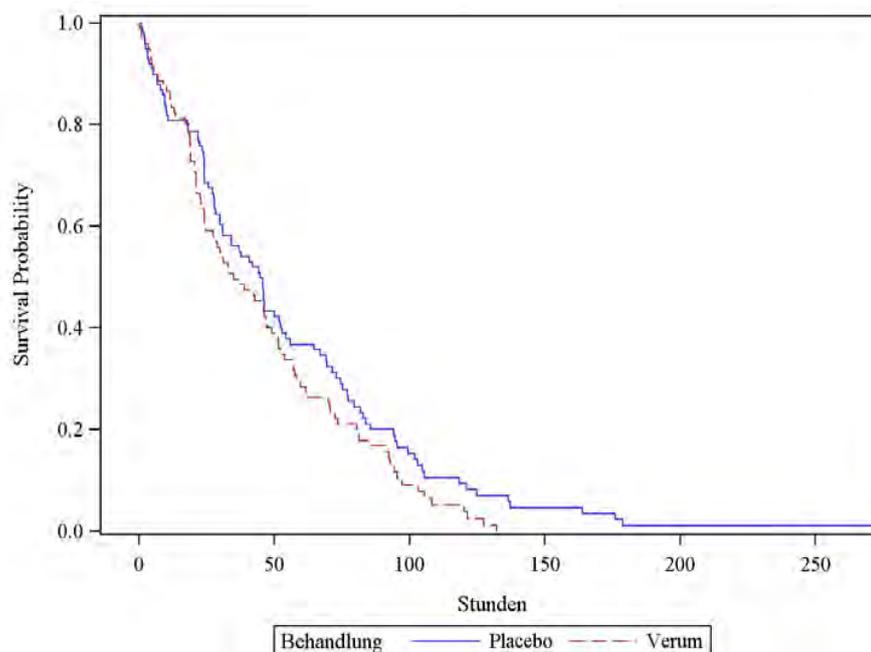
Die Kombination der beiden p-Werte entsprechend des Designs ergab  $0.084 \cdot 0.799 = 0.067$ . Dieser Wert ist größer als der kritische Wert (kritischer Wert=0.0038) und daher kann die Null-Hypothese – die Dauer der Diarrhoe ist in beiden Behandlungsgruppen gleich – nicht abgelehnt werden.

### T 6: Dauer der Diarrhoe – Kaplan-Meier-Analyse (SAF)

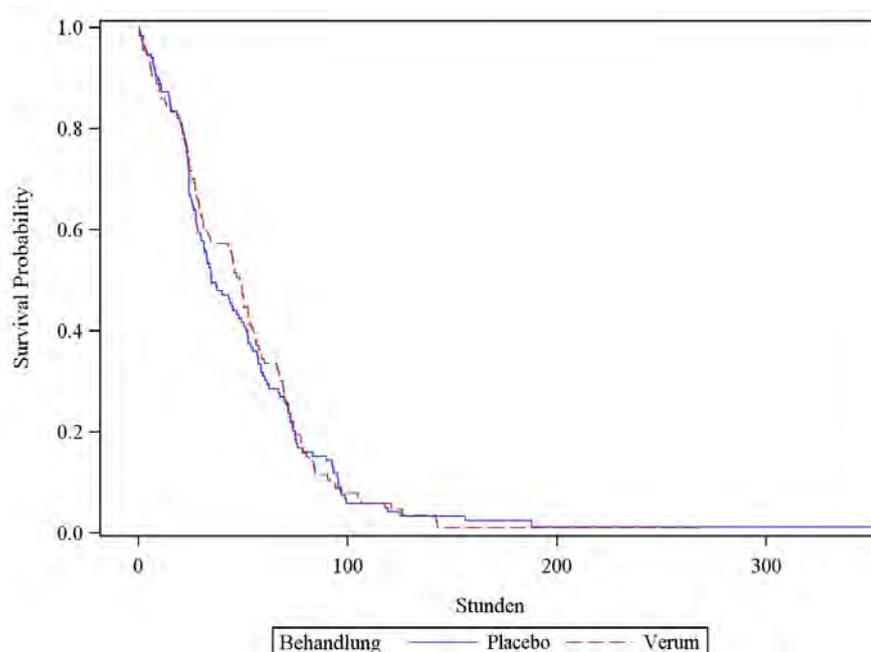
Auswertungs-kohorte	Dauer der Diarrhoe (Stunden)	Verum	Plazebo	Log-Rank test: p-Wert
1. Kohorte	n	102	102	<b>0.084</b>
	Median	33.0	45.58	
	25%-Perc.	18.78	23.83	
	75%-Perc.	69.70	79.33	
	Min - Max	0.0 ; 132.0	0.2 ; 272.6	
2. Kohorte	n	132	134	<b>0.799</b>
	Median	48.25	34.83	
	25%-Perc.	23.55	23.17	
	75%-Perc.	71.50	71.41	
	Min - Max	0.2 ; 266.9	0.4 ; 350.8	
Kombination der p-Werte (kritischer Wert=0.0038)				<b>0.067</b>

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)



**A 1: Dauer der Diarrhoe 1. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF)**



**A 2: Dauer der Diarrhoe 2. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF)**

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Nebenzielkriterien:

#### Gesamtdauer der Erkrankung:

Die mediane Gesamtdauer der Erkrankung (definitionsgemäß Zeitspanne zwischen ersten ungeformten Stuhl bis zum Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls) lag in der Verumgruppe bei 68 Stunden und in der Plazebogruppe bei 67,9 Stunden (SAF). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,216$ ).

#### Stuhlfrequenz am Tag 2:

Durchschnittlich betrug die Stuhlfrequenz am Tag 2 ( $48 \pm 4$  Stunden nach Einnahme der ersten Dosis Prüfmedikation)  $3,5 \pm 3,1$  Stuhlentleerungen in der Verumgruppe und  $3,1 \pm 2,5$  Stuhlentleerungen in der Plazebogruppe (SAF).

#### Anteil der Responder:

Insgesamt lag der Anteil der Responder am Tag 2 bei 33,6% im SAF und bei 32,9% im PPS, wobei ein Responder 24 bis 48 h nach Einnahme der ersten Dosis Prüfmedikation einer Reduktion der Stuhlfrequenz um mindestens 50% aufweisen musste. Die Analyse ergab 80 (34,2%) Responder in der Verumgruppe vs. 78 (33,1%) Responder in der Plazebogruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,421$ ).

#### Anteil an „geheilten“ Patienten:

Der Anteil an geheilten Patienten lag insgesamt bei 86,2% Patienten (Verumgruppe 84,2%, Plazebogruppe 88,1%) im SAF. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,573$ ). Ein Patient galt als geheilt, wenn keine wässrigen Stühle (Konsistenz 3) bzw. nicht mehr als 2 weiche oder breiige Stühle innerhalb des Intervalls 24 Stunden bis 48 Stunden abgesetzt wurden.

#### Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2:

Insgesamt verschlechterte sich die Symptomatik bei 35 (7,4%) Patienten im SAF (Verumgruppe 20 Patienten, Plazebogruppe 15 Patienten). Bei 395 (84%) der Patienten gab es keine Verschlechterung. Als Verschlechterung der Symptomatik war eine Erhöhung der Stuhlfrequenz am Tag 2 gegenüber der Angabe 24 Stunden vor Randomisierung definiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,254$ ).

#### Fortbestehen der Symptomatik am Tag 14:

Patienten mit bestehender Symptomatik an Tag 14 waren alle Patienten mit mehr als 3 durchgängigen Stühlen innerhalb der letzten 24 Stunden. Von 470 Patienten (SAF) bestand bei 52 (11,1%) Patienten am Studienende weiterhin eine Durchfallsymptomatik. In der Verumgruppe waren das 32 (13,7%) Patienten und in der Plazebogruppe 20 (8,5%) Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,058$ ).

#### Standardisierte Rehydrierung oder Antibiotikatherapie:

Insgesamt bekamen 5 Patienten von 470 (SAF) nach Randomisierung eine standardisierte Rehydrierung oder Antibiotikatherapie (Verumgruppe 3 Patienten, Plazebogruppe 2 Patienten), dies entsprach 1,1% aller Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,685$ ).

#### Veränderungen abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe:

Durchschnittlich gaben die Patienten zu Visite 1 einen VAS von  $44,5 \pm 22,9$  mm an (Verumgruppe  $43,1 \pm 22,7$  mm, Plazebogruppe  $45,9 \pm 23,1$  mm). In Visite 3 lag der durchschnittliche VAS bei  $4,6 \pm 10,9$  mm (Verumgruppe  $4,7 \pm 11,8$  mm, Plazebogruppe  $4,4 \pm 10,1$  mm). Die Veränderung des VAS zu Visite 3 im Vergleich zur Baseline zeigte im SAF in der Verumgruppe eine Reduktion um  $38,8 \pm 23,9$  mm und in der Plazebogruppe von  $41,3 \pm 23,3$  mm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,344$ ).

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

Im PPS wurde eine Reduktion der Schmerzen in der Verumgruppe von  $39,1 \pm 23,3$  mm und in der Placebogruppe von  $41,5 \pm 22,9$  mm ermittelt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,366$ ).

### Veränderung der Stuhlfrequenz:

Die Ausgangsstuhlfrequenz wurde zur Screeningvisite (Baseline) erfragt. Durchschnittlich gaben die Patienten im SAF  $6,6 \pm 3,4$  Stühle 24 Stunden vor Randomisierung an (Verumgruppe  $6,6 \pm 3,5$  Stühle, Placebogruppe  $6,6 \pm 3,3$  Stühle). Zur Abschlussvisite waren es noch  $2,1 \pm 2,0$  Stühle (Verumgruppe  $2,0 \pm 1,6$  Stühle, Placebogruppe  $2,2 \pm 2,4$  Stühle). Die Stuhlfrequenz reduzierte sich damit zur Baseline um durchschnittlich  $4,5 \pm 3,8$  Stühle (Verumgruppe  $4,7 \pm 3,7$  Stühle, Placebogruppe  $4,4 \pm 3,9$  Stühle). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,456$ ).

### Einschätzung des Behandlungserfolges durch den Arzt:

Die Einschätzung des Behandlungserfolges erfolgte mittels eines 4-Punkte-Scores (kein – mäßig – gut – sehr gut) zu Visite 3. Insgesamt wurde bei 179 (76,5%) Patienten der Verumgruppe der Behandlungserfolg als sehr gut und gut eingeschätzt. In der Placebogruppe war dies bei 192 (81,3%) Patienten der Fall ( $p=0,741$ ).

## Ergebnisse Sicherheit

### Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse:

Unerwünschte Ereignisse wurden für 44 Patienten registriert. Davon waren 21 Patienten der Verumgruppe (9,0%) mit 25 unerwünschten Ereignissen und 23 Patienten der Placebogruppe (9,8%) mit 31 unerwünschten Ereignissen betroffen.

In der Studie trat nur ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der Verumgruppe auf, das nicht mit der Prüfmedikation in Zusammenhang stand. Insgesamt wurden nur zwei unerwünschte Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang zur Prüfmedikation berichtet. Dies betraf zwei Verumpatienten. Beide Patienten berichteten von „Benommenheit“ nach Einnahme der Studienmedikation. Die Beschwerden bildeten sich nach dem Absetzen des Medikaments zurück. Ein Patient verließ die Studie an Tag 3 als Drop-out (Abbruchgründe: UE, mangelnder Behandlungserfolg, verbotene Begleitmedikation). Der zweite Patient beendete die Studie protokollkonform mit einem festen Stuhl.

### Akzeptanz der Studienmedikation durch den Patienten:

Die Bewertung bezüglich Geschmack, Handhabung und Verträglichkeit mittels einer visuellen Analogskala wurde von der Placebogruppe mit einem durchschnittlichen Wert von  $28,6 \pm 68,0$  mm gegenüber  $36,4 \pm 69,8$  mm in der Verumgruppe, angegeben. Der p-Wert lag bei  $p=0,005$ .

### Einschätzung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt:

Insgesamt schätzten die Prüfarzte bei 205 Patienten der Verumgruppe und 226 Patienten der Placebogruppe die Verträglichkeit als gut oder sehr gut ein. Nur bei insgesamt 11 (N=8 Verum, N=3 Placebo) von 470 Patienten (2,4%) wurde die Verträglichkeit als sehr schlecht oder schlecht eingeschätzt.

### Veränderung von Standardlaborparametern:

Bei den Veränderungen der Standardlaborparameter zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede, mit Ausnahme von Kreatinin. Hier wurde in der Verumgruppe eine statistisch signifikante, aber nicht klinisch relevante Erniedrigung von Kreatinin im Vergleich zur Placebogruppe ( $p$ -Wert = 0,047) gefunden. Der Kreatininwert war in der Verumgruppe durchschnittlich um  $1,9 \pm 10,1$   $\mu\text{mol/l}$  niedriger zu Visite 3 im Vergleich zu Visite 1. In der Placebogruppe wurde keine Veränderung zwischen Visite 1 und Visite 3 gemessen ( $0,0 \pm 11,4$   $\mu\text{mol/l}$ ).

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Veränderung des Immunstatus:

Die Analyse der Blutproben erfolgte am Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig. Die statistische Auswertung erfolgte in einem separaten Bericht („Untersuchungen zur Immunstimulation sowie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik als Grundlagen einer Arzneimittelwirkung“, Teilprojekt Fraunhofer IZI: „Aufklärung des *Mode of Action* und Identifizierung klinisch relevanter Wirkungen Koloquinthen- und Salbei-basierten Phytoarzneimittel“).

### Schlussfolgerungen:

#### Sicherheitsanalyse:

Von 470 behandelten Patienten mit einer durchschnittlichen Behandlungszeit von  $3,38 \pm 2,06$  Tagen (Verum  $3,35 \pm 2,02$  Tage, Plazebo  $3,41 \pm 2,06$  Tage) wurden 56 unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wovon nur zwei als möglicherweise durch die Studienmedikation verursacht bewertet wurden.

Diese beiden UE wurden für zwei Patienten der Verumgruppe (25-07-07 und 25-07-08) im gleichen Zentrum (25-007) berichtet. Beide Patienten wurden am gleichen Tag randomisiert und nahmen nur eine Dosis der Prüfmedikation ein. In beiden Fällen handelte es sich um „Benommenheit“ mit mittlerer Intensität. Die Studienmedikation wurde abgesetzt.

Bei Patient 25-07-08 führte das UE zum Studienabbruch. Allerdings hatte der Patient auch andere Gründe für den Studienabbruch wie mangelnder Behandlungserfolg (obwohl die Studiendauer für 14 Tage ausgelegt war) und zusätzliche Einnahme antidiarrhoischer Begleitmedikation. Er wurde an Tag 3 aus der Studie ausgeschlossen (Drop-out). Patient 25-07-07 hat die Studie an Tag 3 mit Visite 3 und festem Stuhlgang an Tag 2 protokollkonform beendet. In beiden Fällen bildeten sich die Beschwerden nach dem Absetzen des Medikaments und bis zum Abschluss der Studie zurück.

Keines der unerwünschten Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder stellte ein SUSAR dar.

Im Labor wurden zu Visite 3 deutlich weniger von der Norm abweichender Werte in der Verumgruppe festgestellt als zu Visite 1. Das einzige Labor-UE in der Verumgruppe bestand schon zu Visite 1. Daraus kann geschlossen werden, dass die Prüfmedikation auf die gemessenen Werte keinen negativen Einfluss hat.

Auch bei den körperlichen Untersuchungen und bei den Vitalparametern gab es keine klinischen relevanten Auffälligkeiten, die auf ein Sicherheitsproblem hinweisen könnten.

Ein Hinweis, dass die in der Koloquinthenfrucht enthaltenen Saponine (Frohne und Jensen, 1992), die wie die Cucurbitacine zu Gruppe der Triterpene zählen, hämolytisch aktiv sein können, wurden durch eine neue Literaturrecherche hinterfragt. Diese ergab keine Hinweise auf eine hämolytische Aktivität der Koloquinthenfrucht (Javadzadeh 2013; Rezvani 2011; Sharma 2006). Auch die Auswertung der Laborbefunde ergab keine Hinweise auf eine Hämolyse.

Insgesamt hatten 5 Patienten die Prüfmedikation weiter eingenommen, obwohl die Diarrhoe bereits beendet war (N=1 Verum, N=4 Plazebo).

Der Verumpatient 25-09-02 nahm die Prüfmedikation alle 24 anstatt alle 48 Stunden ein, insgesamt aber nur 3 Dosen, entsprechend 22,5 ml. Das war aber deutlich weniger als die zulässige Höchstdosis von 52,5 ml pro Patient. Sicherheitsrelevante Signale wurden durch die vermehrte Einnahmefrequenz nicht beobachtet. Vitalparameter, körperliche Untersuchung und Laborbefunde waren unauffällig. Es wurde für den Patienten kein UE dokumentiert.

Zusammenfassend ergaben sich keinerlei sicherheitsrelevanten Risiken bei der Verwendung von Arhama®-Tinktur N.

Die Einnahme der Prüfmedikation ist als sicher einzustufen.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama <sup>®</sup> -Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Wirksamkeitsanalyse:

Die Analyse des primären Zielkriteriums „Dauer der Diarrhoe“ erfolgte nach einem 2-stufigen adaptiven Design nach Bauer und Köhne. Dazu wurden die Patienten in zwei Kohorten unterteilt. In die 1. Kohorte wurden alle Patienten bis zur Interimanalyse einbezogen, in die 2. Kohorte alle restlichen Patienten. Die Kohorten wurden separat ausgewertet und die p-Werte nach dem Prinzip von Fischer kombiniert.

In der 1. Kohorte betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 33,0 Stunden (N=102) und in der Plazebogruppe 45,6 Stunden (N=102) im SAF. Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,084$ . Die Verkürzung der Krankheitsdauer ist zwar geringer als die zur Hypothesenbildung mit 24 Stunden angenommene Zeit, stellt aber einen klinisch relevanten Unterschied dar. Die Dauer von 12,6 Stunden entspricht dabei etwa 1,5 Arbeitstagen.

In der 2. Kohorte betrug die mediane Dauer der Diarrhoe dagegen in der Verumgruppe 48,3 Stunden und in der Plazebogruppe 34,8 Stunden (SAF). Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,799$ .

Der kritische Wert lag bei  $p=0,038$ . Die Kombination der beiden p-Werte ergab  $p=0,067$  und ist damit größer als der kritische Wert.

Für beide Kohorten ergab sich damit kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der Diarrhoe zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Plazebo.

Auch im PPS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur gegenüber Plazebo gezeigt werden. Die Kombination beider p-Werte ergab hier  $p=0,048$ .

Auch bei den sekundären Zielkriterien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Verumbehandlung gegenüber der Plazebobehandlung gezeigt werden.

Die scheinbare Inkonsistenz der Wirksamkeitsdaten zwischen beiden Kohorten wurde mit einer nachträglichen, nicht im SAP vorgesehenen Analyse (post-hoc Analyse, siehe Appendix 16.1.9), überprüft.

### Zusätzliche nicht im SAP geplante Auswertung, post-hoc Auswertung:

Im Rahmen der post-hoc Analyse wurden folgende Hypothesen geprüft:

#### Hypothese 1:

Es besteht ein Unterschied in der Wirkung zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Plazebo ab Tag 3 nach 1. Einnahme der Studienmedikation (d.h. Vorteil der Verum-Anwendung bei länger anhaltender Diarrhoe).

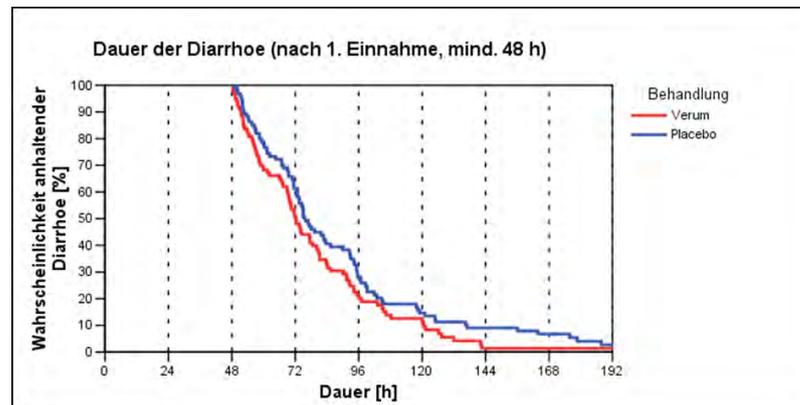
#### **Zusammengefasstes Ergebnis zur Hypothese 1:**

In der Subgruppe der Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach der 1. Einnahme werden deutliche Vorteile der Verumgruppe gegenüber der Plazebogruppe beobachtet (Verumgruppe  $78,4 \pm 30,0$  Stunden, Plazebogruppe  $89,4 \pm 45,7$  Stunden).

So erhält man für diese Subgruppe (N=98 Verum, N= 94 Plazebo) mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach der 1. Einnahme eine Verkürzung der Diarrhoe um 11,0 Stunden zugunsten der Verumgruppe (Verumgruppe  $78,4 \pm 30,0$  Stunden, Plazebogruppe  $89,4 \pm 45,7$  Stunden). Die statistische Signifikanz wird mit  $p_U = 0,080$  (U-Test) und  $p_{\text{LogRank}} = 0,084$  (Kaplan-Meier-Analyse) knapp verfehlt.

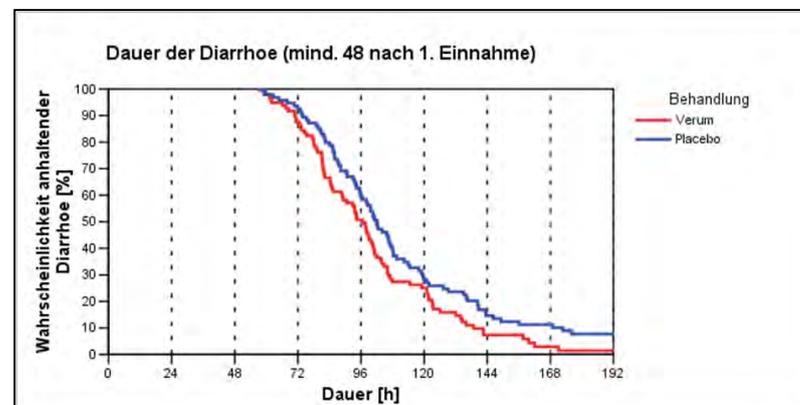
Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)



**A 3: Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation)**

Betrachtet man den Unterschied der Gesamtdauer der Diarrhoe in der gleichen Subgruppe (Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach der 1. Einnahme; N=97 Verum, N= 94 Placebo) wird statistische Signifikanz erreicht ( $p_U = 0,025$  und  $p_{\text{LogRank}} = 0,031$ ). Dieser Unterschied liegt zwischen den Behandlungsgruppen bei 13,8 Stunden zugunsten der Verumgruppe (Verumgruppe  $99,7 \pm 31,4$  Stunden, Placebogruppe  $113,5 \pm 48,5$  Stunden).



**A 4: Gesamtdauer der Diarrhoe (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation)**

### **Hypothese 2:**

Es besteht ein Unterschied in der Wirkung zwischen Arhama®-Tinktur N und Placebo bei ausgeprägter Diarrhoe (d.h. Vorteil der Verum-Anwendung bei Patienten deren Diarrhoe mindestens 24 Stunden vor der 1. Einnahme begann). Dabei wird mit den vorliegenden Daten die Ausprägung der Diarrhoe anhand der Dauer der Diarrhoe vor der 1. Einnahme quantifiziert.

### **Zusammengefasstes Ergebnis zur Hypothese 2:**

In der Subgruppe der Patienten mit Dauer der Diarrhoe von mindestens 24 Stunden (N=106 Verum, N=123 Placebo) vor der 1. Einnahme werden Vorteile der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe von 11,2 Stunden beobachtet (Verumgruppe  $38,6 \pm 31,3$  Stunden, Placebogruppe  $49,8 \pm 51,2$  Stunden). Die statistische Signifikanz wird allerdings verfehlt ( $p_U = 0,131$  und  $p_{\text{LogRank}} = 0,090$ ).

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

### Hypothese 3:

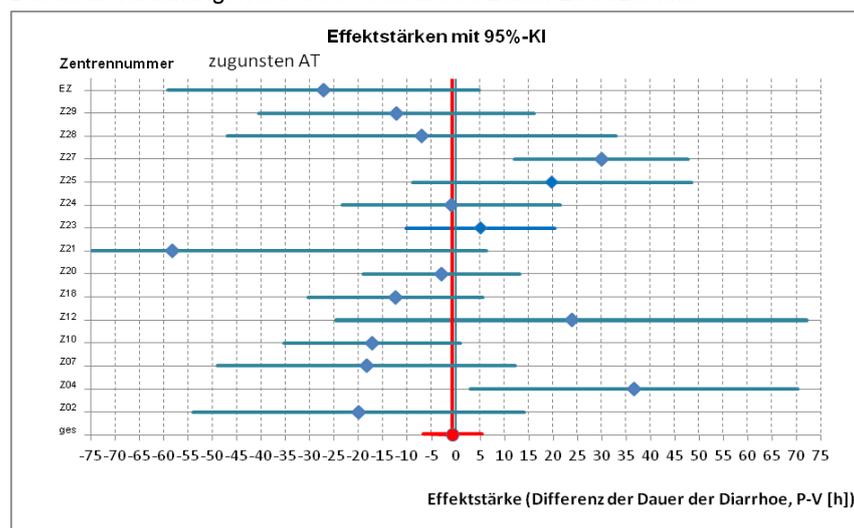
Es gibt wesentliche Zentrumsunterschiede.

### **Zusammengefasstes Ergebnis zur Hypothese 3:**

Die Zentrumsunterschiede lassen sich durch unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen der Patienten bezüglich der Dauer der Diarrhoe vor der 1. Einnahme der Prüfmedikation sowie bezüglich der Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme erklären.

Die Zentrumsseffekte sind in A 5 dargestellt. Die auffälligen Zentren wiesen keine Gemeinsamkeiten bezüglich Facharztausrichtung oder Qualität gemessen am Monitoringaufwand und Queryanzahl auf. Auch sonst wiesen die Zentren mit Effekt auf die Analyse keine außer den o.g. Auffälligkeiten auf.

Die Zentrumsunterschiede sind somit nicht auf die Arbeitsweise der Zentren, sondern ausschließlich auf die bei den Zentren zu unterschiedlichen Zeiten aufgetretenen Durchfallerkrankungen mit unterschiedlicher Dauer zu beziehen.



**A 5: Zentrenunterschiede (Metaanalyse, Z = Zentrum, EZ = Zusammenfassung der Zentren mit weniger als 10 Patienten)**

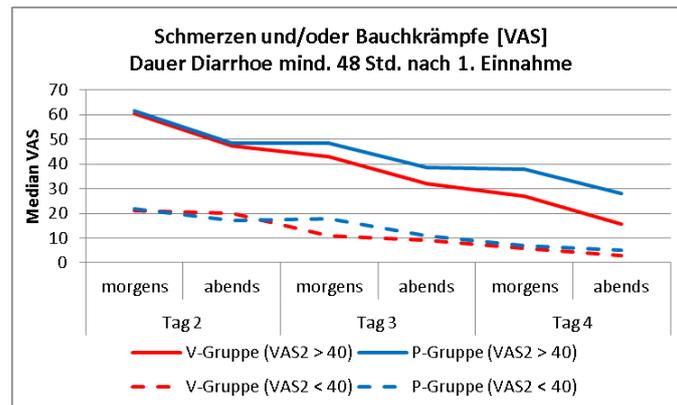
### **Nebenzielkriterien (Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe)**

Aufgrund der sich verändernden Fallzahlen sind die mittleren Werte der VAS-Bewertungen von Schmerzen und/oder Bauchkrämpfen im Studienverlauf nur bedingt vergleichbar. Es bestehen aber zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich dieser Bewertungen (jeweils  $p_U > 0,1$ ).

Betrachtet man die Patienten mit einer Dauer der Diarrhoe von mindestens 48 Stunden, die zudem bis zum Tag 4 (der erwarteten medianen Dauer der Diarrhoe) die Dokumentation der Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe vollständig führten, so sind keine Unterschiede im Verlauf der Mediane zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe zu erkennen, wenn der Baseline-Wert (Tag 2, morgens) geringer als 40 mm VAS war. Bei Patienten mit einem Baseline-Wert von mindestens 40 mm VAS zeigen die der Verumgruppe einen deutlicheren Abfall als die der Placebogruppe.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama <sup>®</sup> -Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)



**A 6: Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe**

### Schlussfolgerungen der post-hoc Auswertung

Nachdem die Wirksamkeit von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N nach Auswertung der Studienergebnisse gemäß der im Studienplan festgelegten primären Zielgröße nicht gezeigt werden konnte, wurde in der post-hoc Auswertung festgestellt, dass Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N bei länger anhaltender Dauer der Diarrhoe wirksamer als Plazebo-Anwendung ist. Zudem wurde festgestellt, dass bei kurzzeitiger Diarrhoe oder bei nicht manifester Diarrhoe ein Unterschied der Wirksamkeit zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Plazebo-Anwendung nicht gegeben ist.

Im Rahmen der Studie konnte die postulierte Wirksamkeit nicht signifikant nachgewiesen werden, weil der Anteil an Patienten mit relativ kurzer Erkrankungsdauer zu hoch war (59,1% Patienten mit Erkrankungsdauer unter 48 Stunden; siehe hierzu Appendix 16.1.9).

Die Nutzen-Risiko-Analyse vor Studienbeginn wird bezüglich der Sicherheit von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N vollumfänglich bestätigt.

### Gesamtbeurteilung

Entsprechend den Ergebnissen zur Wirksamkeit unter Berücksichtigung der post-hoc Auswertung konnte eine statistisch signifikante Verkürzung der Dauer der Diarrhoe gezeigt werden, wenn der Durchfall mindestens 48 Stunden anhielt, also in den Bereich eines behandlungsbedürftigen Zustandes kam. Krankheitsverläufe, die in dieser Studie unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien betrachtet wurden, können günstig beeinflusst werden.

Die Studie konnte keinen Vorteil von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N bei einer Erkrankungsdauer von weniger als 48 Stunden zeigen. Diese Zeit wird offensichtlich benötigt, damit sich die Wirksamkeit des Arzneimittels entfalten kann. Generell gibt es bei akutem Durchfall kurze Krankheitsverläufe auch in einem Zeitraum von ca. zwei Tagen, so dass sich nach einer kurzen Behandlungsdauer ein Unterschied zwischen der Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Plazebo noch nicht (statistisch signifikant) manifestieren konnte. Dieses Ergebnis steht auch in Übereinstimmung mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels. Nach Beginn der Behandlung dominieren zunächst die laxierenden Inhaltsstoffe der Koloquinthe im Sinne eines ausschwemmenden Effektes. Dadurch wird die Eliminierung von mikrobiellen Erregern bzw. deren Toxine induziert. Danach können dann die pharmakologischen Effekte des Salbeiblütenextraktes ihre volle Wirksamkeit entfalten. Auch insofern ist es plausibel, dass sich bei dem verwendeten Studiendesign eine Überlegenheit der Therapie mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N erst zeigen konnte, nachdem der Durchfall eine bestimmte Zeit bestanden hat.

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

## Synopsis (fortgesetzt)

Durchfall kann durch vielfältige Ursachen hervorgerufen werden. Um diese zu ermitteln bedarf es einer komplexen Diagnostik. Es ist zu berücksichtigen, dass insbesondere mikrobiologische Untersuchungen eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen können. Für die Patienten ist aber unter Umständen eine sofortige Therapie erforderlich, insbesondere um Flüssigkeits- und Elektrolytverluste wirksam zu vermeiden. Arhama®-Tinktur N ermöglicht zwar keine kausale Behandlung der vielfältigen Ursachen von akutem Durchfall, aber wenn Durchfälle eine besorgniserregende und behandlungsbedürftige Zeitdauer erreichen, ist eine wirksame Beeinflussung der Symptome möglich, da es ab 48 Stunden nach der 1. Einnahme statistisch signifikant zur Verkürzung der Dauer des Durchfalls kommt, ohne dass sicherheitsrelevante Aspekte einer Einnahme von 14 Tagen entgegen stehen würden. Da zu Beginn einer Durchfallsymptomatik die Dauer nicht einschätzbar ist, macht eine frühzeitige Behandlung trotzdem Sinn, auch wenn sich die positiven Wirkungen erst bei längeren Durchfallepisoden zeigen.

Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit einer symptomatischen Therapie der akuten Diarrhoe mit Arhama®-Tinktur N hinreichend nachgewiesen werden konnten.

**Datum des Berichts:** 29.04.2014

Sponsor: Bombastus Werke AG	Individual study table referring to module of the dossier	(For national authority use only)
Produktname: Arhama®-Tinktur N	Volume:	
Name der aktiven Inhaltsstoffe: Salvia officinalis, Citrullus colocynthis	Page:	

### Tabellenverzeichnis Synopsis

T 1: Analysesets .....	7
T 2: Demografische Angaben (SAF).....	8
T 3: Demografische Daten, SAF Analyse – Gewicht, Größe, BMI .....	8
T 4: Medizinische Befunde und Begleitmedikation (SAF) .....	9
T 5: Krankheitsstatus vor Therapiebeginn (SAF).....	10
T 6: Dauer der Diarrhoe – Kaplan-Meier-Analyse (SAF) .....	11

### Abbildungsverzeichnis Synopsis

A 1: Dauer der Diarrhoe 1. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF).....	12
A 2: Dauer der Diarrhoe 2. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF).....	12
A 3: Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation).....	17
A 4: Gesamtdauer der Diarrhoe (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation).....	17
A 5: Zentrenunterschiede (Metaanalyse, Z = Zentrum, EZ = Zusammenfassung der Zentren mit weniger als 10 Patienten) .....	18
A 6: Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe .....	19

### 3. Inhaltsverzeichnis

1.	Titel .....	1
2.	Synopsis .....	2
3.	Inhaltsverzeichnis .....	22
4.	Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis .....	29
5.	Genehmigungsverfahren Ethikkommission .....	31
5.1	Unabhängige Ethikkommission (IEC) .....	31
5.2	Durchführung der Studie nach ethischen Grundsätzen .....	34
5.2.1	Initiierung der Studie .....	34
5.3	Patienteninformation und –Einverständniserklärung, Datenschutzerklärung .....	34
5.4	Versicherung .....	35
6.	Prüfer und administrative Struktur in der Studie .....	35
7.	Einleitung .....	39
7.1	Beschreibung der Prüfmedikation (IMP) .....	41
7.2	Unerwünschte Ereignisse .....	43
7.3	Gründe für die Studie .....	43
7.4	Nutzen-Risiko-Abwägung .....	43
7.5	Relevante Richtlinien .....	44
8.	Studienziel .....	44
8.1	Primäres Studienziel .....	44
8.2	Sekundäres Studienziel .....	44
9.	Untersuchungsplan .....	46
9.1	Studiendesign und Planbeschreibung .....	46
9.2	Diskussion des Studiendesigns und Auswahl der Kontrollgruppen .....	47
9.3	Auswahl der Studienpopulation .....	48
9.3.1	Einschlusskriterien .....	48
9.3.2	Ausschlusskriterien .....	49
9.3.3	Ausschluss einzelner Patienten von der Studie .....	50
9.3.4	Drop-outs / Screening Failures / Ersatz .....	50
9.4	Prüfmedikation .....	50
9.4.1	Einnahme der Prüfmedikation .....	50
9.4.2	Beschreibung der Prüfmedikation .....	51
9.4.2.1	Herstellung, Verpackung, Handhabung und Lagerung der Prüfmedikation .....	51
9.4.2.2	Etikettierung der Prüfmedikation .....	52
9.4.2.3	Nachweis der Verwendung der Studienmedikation (Drug Accountability) .....	54
9.4.2.4	Laufzeitverlängerungen .....	54
9.4.3	Zuweisung der Patienten zu den Behandlungsgruppen / Randomisierung .....	55
9.4.4	Dosisfindung .....	55
9.4.5	Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden Patienten .....	56
9.4.5.1	Nahrung und Getränke / Beschränkungen während der Studie .....	56
9.4.5.2	Einnahme der Prüfmedikation .....	56
9.4.6	Verblindung .....	56
9.4.7	Frühere Therapie und Begleittherapie .....	57
9.4.7.1	Nicht erlaubte Vor- und Begleitmedikation .....	57
9.4.7.2	Erlaubte Vor- und Begleitmedikation .....	57
9.4.8	Behandlungcompliance .....	57
9.5	Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter und Studienablauf .....	58
9.5.1	Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter und Flow Chart .....	58

9.5.1.1	Definition der Studienzeiten / Visitenbeschreibung.....	59
9.5.1.2	Flow Chart .....	60
9.5.1.3	Vor- und Nachuntersuchungen.....	61
9.5.1.4	Visitenbeschreibung .....	61
9.5.1.4.1	Beschränkungen während der Studie .....	62
9.5.1.5	Messung spezifischer Sicherheits- / Verträglichkeitsparameter.....	62
9.5.1.6	Unerwünschte Ereignisse .....	63
9.5.1.7	Dokumentation und Berichterstattung .....	66
9.5.2	Eignung der Zielgrößen .....	67
9.5.2.1	Klinische Laborparameter.....	68
9.5.2.2	Klinische Parameter .....	69
9.5.2.3	Handhabung und Dokumentation Klinischer Daten .....	69
9.5.3	Primäre Wirksamkeitsparameter.....	73
9.5.3.1	Messung des primären Wirksamkeitsparameters.....	73
9.6	Sicherung der Datenqualität.....	73
9.6.1	Monitoring.....	74
9.6.2	Audits.....	77
9.7	Statistische Methodik und Fallzahlschätzung.....	77
9.7.1	Statistischer Analyseplan.....	77
9.7.1.1	Evaluation der Zielkriterien (Wirksamkeit) .....	77
9.7.1.2	Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit .....	78
9.7.1.3	Qualitätskontrolle für Statistische Prozeduren .....	79
9.7.1.4	Auswertung der Sicherheitsdaten.....	79
9.7.1.5	Qualitätssicherung für Sicherheitsbewertung .....	79
9.7.2	Fallzahlschätzung .....	79
9.8	Änderungen hinsichtlich Studiendurchführung und geplanter Analysemethoden .....	80
10.	Studienpopulation.....	81
10.1	Patienten.....	81
10.2	Abweichungen vom Protokoll.....	88
11.	Bewertung der Wirksamkeit.....	96
11.1	Analysierte Patientenkollektive.....	96
11.2	Demografische und andere Baseline-Charakteristika .....	97
11.2.1	Patientennummern / Randomnummern.....	97
11.2.2	Demografische Daten .....	98
11.2.3	Vor- und Begleiterkrankungen .....	104
11.2.4	Vor- und Begleitmedikation.....	109
11.2.5	Körperliche Untersuchung .....	110
11.2.6	Vitalparameter .....	111
11.2.7	Laborwerte.....	112
11.2.8	Schwangerschaftstest.....	113
11.2.9	Nicht-medikamentöse Behandlungen vor der Studie.....	113
11.3	Beurteilung der Behandlungscompliance.....	113
11.4	Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse und tabellarische Aufstellung der individuellen Patientendaten.....	114
11.4.1	Wirksamkeitsanalyse .....	114
11.4.1.1	Primärer Wirksamkeitsparameter .....	114
11.4.1.2	Sekundäre Wirkungsparameter .....	119
11.4.1.2.1	Gesamtdauer der Erkrankung .....	119
11.4.1.2.2	Änderung der Stuhlfrequenz am Tag 2 .....	120
11.4.1.2.3	Anzahl der Responder am Tag 2.....	121

11.4.1.2.4	Anteil der „geheilten“ Patienten .....	121
11.4.1.2.5	Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2.....	122
11.4.1.2.6	Anteil der Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14.....	123
11.4.1.2.7	Anteil der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie wegen Verschlechterung der Symptomatik .....	123
11.4.1.2.8	Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe .....	124
11.4.1.2.9	Veränderung der Stuhlfrequenz .....	126
11.4.1.2.10	Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt .....	127
11.4.2	Statistische und analytische Methoden.....	128
11.4.2.1	Anpassungen für Kovariaten .....	129
11.4.2.2	Umgang mit Drop-outs und fehlenden Daten .....	129
11.4.2.3	Interimanalyse und Datenmonitoring .....	130
11.4.2.4	Multizentrische Studien.....	131
11.4.2.5	Multiple Vergleiche .....	133
11.4.2.6	Verwendung einer „Wirksamkeitssubgruppe“.....	133
11.4.2.7	Studien mit aktiven Kontrollen zum Beweis von Äquivalenz.....	133
11.4.2.8	Untersuchung von Subgruppen .....	133
11.4.3	Tabellarische Darstellung individueller Wirksamkeitsdaten .....	133
11.4.4	Zusammenhang zwischen Dosis / Konzentration und Wirkung .....	134
11.4.4.1	Zusätzliche Untersuchung der Veränderung des Extraktes während der Laufzeit der klinischen Prüfung .....	134
11.4.5	Interaktion zwischen Wirkung der Prüfpräparate und Begleitmedikation sowie Begleiterkrankungen.....	135
11.4.6	Patientenprofile.....	139
11.4.7	Fazit der Wirksamkeitsanalyse .....	140
12.	Sicherheitsbewertung .....	141
12.1	Ausmaß der Exposition .....	141
12.2	Unerwünschte Ereignisse (UE) .....	142
12.2.1	Kurze Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse .....	142
12.2.2	Darstellung der unerwünschten Ereignisse .....	143
12.2.3	Analyse der Unerwünschten Ereignisse .....	143
12.2.4	Auflistung der Unerwünschten Ereignisse nach Patienten .....	144
12.2.5	Begleitmedikation während der Studie wegen eines UE .....	145
12.3	Todesfälle, andere schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und andere signifikante Unerwünschte Ereignisse .....	149
12.3.1	Auflistung der Todesfälle andere schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und andere signifikante Unerwünschte Ereignisse .....	149
12.3.1.1	Todesfälle .....	149
12.3.1.2	Andere Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse .....	149
12.3.1.3	Andere signifikante Unerwünschte Ereignisse.....	149
12.3.2	Beschreibung der Todesfälle andere schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und andere signifikante Unerwünschte Ereignisse .....	149
12.3.3	Analyse und Diskussion der Todesfälle andere schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und andere signifikante Unerwünschte Ereignisse .....	149
12.4	Evaluierung klinischer-chemischer Laborwerte.....	149
12.4.1	Auflistung der Laborwerte nach Individuum und abnormen Einzelparametern.....	149
12.4.2	Evaluation der einzelnen Laborparameter .....	149
12.4.2.1	Zeitliche Entwicklung der Laborwerte .....	149
12.4.2.2	Patientenbezogene Darstellung von Veränderungen .....	152
12.4.2.3	Individuelle klinisch signifikante Auffälligkeiten.....	152
12.4.2.4	Abweichende Laborwerte .....	152
12.4.2.5	Schwangerschaftstest .....	158

12.5	Vitalparameter, körperliche Befunde und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen .....	158
12.5.1	Vitalparameter .....	158
12.5.2	Körperliche Untersuchung .....	162
12.5.3	Akzeptanz des Studienmedikaments durch den Patienten .....	166
12.5.4	Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt .....	166
12.5.5	Änderung des Immunstatus .....	167
12.6	Fazit der Sicherheitsbewertung .....	167
13.	Diskussion .....	168

Anhänge, die nicht in der Dokumentation enthalten sind, werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die behördlichen Meldungen an die Ethikkommissionen .....	32
Tabelle 2: Kontaktdetails beteiligter Prüfer und anderer Verantwortlicher in der Studie .....	35
Tabelle 3: Übersicht über hergestellte Chargen und Laufzeitverlängerungen .....	51
Tabelle 4: Übersicht über Laufzeitverlängerungen .....	54
Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl der entnommenen Medikationsdosen und der damit verbundene Flüssigkeitsstand in mm.....	58
Tabelle 6: UE Grenzen für Laborparameter.....	63
Tabelle 7: Stuhlkonsistenz in den Tagebüchern .....	72
Tabelle 8: Übersicht über durchgeführte Monitoringbesuche .....	76
Tabelle 9: Übersicht Drop-outs .....	83
Tabelle 10: Übersicht über die Zentren und die Verteilung der Patienten auf die Behandlungsarme und Kohorten (1. Kohorte vor Zwischenauswertung, 2. Kohorte nach Zwischenauswertung) .....	87
Tabelle 11: Verteilung der Patienten in der Subgruppe „Immunstatus“ .....	88
Tabelle 12: Patienten mit Protokollverletzungen (SAF) .....	88
Tabelle 13: Patienten mit Abweichung beim Einschlusskriterium Alter .....	90
Tabelle 14: Übersicht über die schwerwiegenden Randomisierungsfehler und deren Bewertung im BDRM .....	90
Tabelle 15: Übersicht über Patienten mit Dosierungsfehler.....	92
Tabelle 16: Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Visiten (SAF, PPS) .....	97
Tabelle 17: Übersicht über schwere Randomisierungsfehler.....	97
Tabelle 18: Demografische Daten (SAF, FAS) – Geschlecht, Ethnische Herkunft, Alter .....	98
Tabelle 19: Demografische Daten (PPS) – Geschlecht, Ethnische Herkunft, Alter .....	99
Tabelle 20: Demografische Daten (SAF) – Gewicht, Größe, BMI.....	99
Tabelle 21: Demografische Daten (PPS) – Gewicht, Größe, BMI .....	100
Tabelle 22: Häufigkeiten der Stuhlfrequenzen vor Behandlungsbeginn (SAF) .....	101
Tabelle 23: Demografische Daten (SAF) – Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und Ursache der Diarrhoe vor Studienbeginn .....	102
Tabelle 24: Patienten mit positiven Stuhlbefunden zur Erregerbestimmung .....	103
Tabelle 25: Demografische Daten (SAF) – Abdominelle Schmerzen / Krämpfe zu Visite 1 (Baseline) .....	103
Tabelle 26: Demografische Daten (PPS) – Abdominelle Schmerzen / Krämpfe zu Visite 1 (Baseline) .....	104
Tabelle 27: Anzahl der Patienten mit Angaben in der Krankengeschichte (SAF).....	104
Tabelle 28: Anamnese (SAF, FAS) .....	105
Tabelle 29: Anamnese (PPS).....	105
Tabelle 30: Anzahl der Patienten mit Vorerkrankungen, Zusammenfassung pro Organklasse (SOC entsprechend MedDRA), (SAF).....	107
Tabelle 31: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen, Zusammenfassung pro Organklasse (SOC entsprechend MedDRA), (SAF).....	108
Tabelle 32: Anzahl der Patienten mit Vor- und Begleitmedikation (SAF).....	109
Tabelle 33: Angaben zur Vor- und Begleitmedikation (SAF, FAS) .....	110
Tabelle 34: Angaben zur Vor- und Begleitmedikation (PPS).....	110
Tabelle 35: Demografische Daten, körperliche Untersuchung V1 (SAF, FAS).....	111
Tabelle 36: Demografische Daten, körperliche Untersuchung V1 (PPS).....	111
Tabelle 37: Systolischer Blutdruck zu Visite 1 (SAF).....	111
Tabelle 38: Diastolischer Blutdruck zu Visite 1 (SAF).....	112
Tabelle 39: Pulsfrequenz zu Visite 1 (SAF).....	112
Tabelle 40: Körpertemperatur zu Visite 1 (SAF).....	112
Tabelle 41: Drop-outs aufgrund mangelnder Compliance .....	113
Tabelle 42: Dauer der Diarrhoe – Kaplan-Meier Analyse (SAF) .....	115
Tabelle 43: Dauer der Diarrhoe – Kaplan-Meier Analyse (PPS).....	115
Tabelle 44: Vergleich der Kohorten bzgl. Eingangskriterien (SAF).....	117
Tabelle 45: Dauer der Diarrhoe [h] im Gesamtkollektiv (SAF).....	119
Tabelle 46: Gesamtdauer der Erkrankung [h] – Kaplan-Meier Analyse (SAF).....	120
Tabelle 47: Gesamtdauer der Erkrankung [h] – Kaplan-Meier Analyse (PPS) .....	120
Tabelle 48: Stuhlfrequenz am Tag 2 (SAF) .....	120
Tabelle 49: Stuhlfrequenz am Tag 2 (PPS).....	120
Tabelle 50: Anzahl der Responder am Tag 2 (SAF).....	121
Tabelle 51: Anzahl der Responder am Tag 2 (PPS).....	121
Tabelle 52: Anzahl der „geheilten“ Patienten (SAF) .....	121
Tabelle 53: Anzahl der „geheilten“ Patienten (PPS) .....	122
Tabelle 54: Anzahl der „geheilten“ Patienten pro Tag (SAF) .....	122
Tabelle 55: Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2 (SAF).....	122
Tabelle 56: Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2 (PPS).....	123
Tabelle 57: Patienten mit fortbestehender Symptomatik am Tag 14 (SAF).....	123
Tabelle 58: Patienten mit fortbestehender Symptomatik am Tag 14 (PPS).....	123
Tabelle 59: Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie nach Randomisierung.....	124
Tabelle 60: Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie (SAF) .....	124
Tabelle 61: Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie (PPS).....	124

Tabelle 62: VAS [mm] der abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfe (SAF) .....	125
Tabelle 63: VAS [mm] der abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfe (PPS) .....	125
Tabelle 64: Stuhlfrequenz zu Visite 1 und 3 sowie Veränderung zur Baseline (SAF) .....	126
Tabelle 65: Stuhlfrequenz zu Visite 1 und 3 sowie Veränderung zur Baseline (PPS) .....	127
Tabelle 66: Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt (SAF) .....	128
Tabelle 67: Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt (PPS) .....	128
Tabelle 68: Zentrenspezifische Analyse der mittleren Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme der Prüfmedikation (Auszug aus post-hoc Analyse) .....	132
Tabelle 68: Wirksamkeit dargestellt als Dauer der Diarrhoe in Abhängigkeit von der Produktionszeit der Verumcharge – COX Regression (SAF) .....	135
Tabelle 69: Patienten mit gastrointestinalen Vor- oder Begleiterkrankungen (FAS) .....	137
Tabelle 70: Zeit der Stuhlentleerungen mit Stuhlkonsistenz von Patient 25-07-07 und 25-07-08 (beide Verum) .....	139
Tabelle 71: VAS abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe Patienten 25-07-07 und 25-07-08 (beide Verum) .....	140
Tabelle 72: Anzahl der eingenommenen Dosen pro Behandlungsgruppe und Exposition (SAF) .....	141
Tabelle 73: Dauer der Behandlung in Tagen (SAF) .....	141
Tabelle 74: Anzahl der UE während der Studie aufgetrennt nach Behandlungsarm (SAF) .....	142
Tabelle 75: Anzahl der UE pro SOC (SAF) .....	143
Tabelle 76: Begleitmedikation, die aufgrund eines UE eingenommen wurde (SAF) .....	146
Tabelle 77: Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline (Hämatologie) (SAF) .....	150
Tabelle 78: Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline (Differentialblutbild) (SAF) .....	150
Tabelle 79: Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline (Klinische Chemie) (SAF) .....	151
Tabelle 80: Interpretation der Laborwerte durch den Prüfarzt (SAF) .....	152
Tabelle 81: Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborparametern, Hämatologie, (SAF) .....	153
Tabelle 82: Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborparametern, Differentialblutbild, (SAF) .....	154
Tabelle 83: Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborparametern, Klinische Chemie, (SAF) .....	156
Tabelle 84: Patienten mit abweichenden Laborparametern außerhalb der UE Grenzen .....	157
Tabelle 85: Systolischer Blutdruck (SBP) zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF) .....	158
Tabelle 86: Diastolischer Blutdruck zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF) .....	159
Tabelle 87: Körpertemperatur zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF) .....	160
Tabelle 88: Pulsfrequenz zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF) .....	161
Tabelle 89: Körpergewicht zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF) .....	162
Tabelle 90: Körperliche Untersuchung V3 (FAS) .....	163
Tabelle 91: Patienten mit abnormaler körperlicher Untersuchung zu V1 und V3 inkl. klinisch relevanter Krankheitsgeschichte und UE .....	164
Tabelle 92: Akzeptanz der Studienmedikation durch den Patienten (SAF) .....	166
Tabelle 93: Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt (SAF) .....	166

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Studienpopulation .....	82
Abbildung 2: Dauer der Diarrhoe 1. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF) .....	116
Abbildung 3: Dauer der Diarrhoe 2. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF) .....	116
Abbildung 4: Dauer der Diarrhoe [h] – Kaplan-Meier-Analyse (SAF) .....	119
Abbildung 5: Grafische Darstellung der rekrutierten Patienten pro Studienzentrum .....	132
Abbildung 6: Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation) .....	169
Abbildung 7: Gesamtdauer der Diarrhoe (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation) .....	170
Abbildung 8: Zentrenunterschiede (Metaanalyse, Z = Zentrum, EZ = Zusammenfassung der Zentren mit weniger als 10 Patienten) .....	171
Abbildung 9 : Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe .....	172

## 4. Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis

ADEEIA	Adenovirus-Antigen (EIA)
ALAT (GOT)	Alanin Aminotransferase
ANISO	Anisozytose
ASAT (GPT)	Aspartat Aminotransferase
ATLYM	Lymphozyten, atypisch unklarer Dignität
<i>B. cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
BASOMI	Basophile (mikroskopisch)
BASOP	Basophile
BDRM	Blind Data Review Meeting
BEURT	Beurteilung
<i>C. perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
CA	Kalzium
CAMEIA	Campylobacter-Antigen (EIA)
CBA	Cytometric Bead Array
CD	Cluster of Differentiation
CL	Chlorid
CRA	Clinical Research Associates (Monitor)
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CRO	Auftragsforschungsinstitut, Contract Research Organisation
CTAF	Clinical Trial Application Form
DSUR	Development Safety Update Report
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
EOS	Eosinophile
EOSMI	Eosinophile (mikroskopisch)
ERYT	Erythrozyten
ETP1, ETP2, ETP3	Mikrobiologische Untersuchung (Laborwert)
FAS	Full Analysis Set
GCP	Good Clinical Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GOT/ASAT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase
GPT/ALAT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase
GRANEU	Toxische Granulation der neutrophilen Lymphozyten
HB	Hämoglobin
HK	Hämatokrit
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference of Harmonisation
IEC	Independent Ethics Committee (Unabhängige Ethikkommission)
K	Kalium
KEIM1	Keim 1
KREA	Kreatinin
LÄK	Landesärztekammer
LEUKO	Leukozyten
LUC_EB	Large Unstained Cells (große ungefärbte Zellen)
LYMPHO	Lymphozyten
LYMPMI	Lymphozyten (mikroskopisch)
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (mittleres korpuskuläres Hämoglobin)
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (mittlere korpuskuläre

	Hämoglobinkonzentration)
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
MCV	Mean Corpuscular Volume (mittleres korpuskuläres Volumen)
METAMY	Metamyelozyten
MON	Monozyten
MONOMI	Monozyten (mikroskopisch)
MYELO	Myelozyten
NA	Not applicable (Nicht zutreffend)
NA	Natrium
NEUT	Neutrophile
NK	Natural Killer Cell
NKT	Natural Killer T Cell
NORERG	Norovirus RNA (RT-PCR)
NORPCR	Norovirus-RNA (F)
NU	Nachuntersuchung (Visite 3)
POCHR	Polychromasie
POIKI	Poikilozytose
PPS	Per Protocol Set
REIZMI	Lymphozyten, atypisch reaktiv
RITHR	Riesenthrombozyten
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAF	Safety Set
SAP	Statistical Analysis Plan
SDV	Source Data Verification
SEGM	Segmentkernige
SOP	Standard Operating Procedures
STABMI	Stabkernige (mikroskopisch)
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
THRAGG	Thrombozytenaggregate
THROMB	Thrombozyten
TMF	Trial Master File
UE	Unerwünschtes Ereignis
V	Version
VAS	Visuelle Analogskala
VU	Voruntersuchung (Screening, Visite 1)

## 5. Genehmigungsverfahren Ethikkommission

### 5.1 Unabhängige Ethikkommission (IEC)

Die Ethikkommission der Landesärztekammer (LÄK) Thüringen hat in dieser Studie als federführende Ethikkommission fungiert. Hier wurde am 21.07.2011 der Antrag zur Genehmigung der Studie eingereicht. Zeitgleich wurde in den Ländern Sachsen, Sachsen-Anhalt und Hessen die Studie angemeldet. Am 26.10.2011, nach minimalen Anpassungen der Patienteninformation und Einwilligungserklärung und Einarbeitung der Anfragen der beteiligten Ethikkommissionen, erteilte die federführende Ethikkommission das positive Votum. Es bestanden keine Bedenken gegen das Studienvorhaben und es wurden keine Auflagen erteilt.

Die eingereichte Version V02, 04.10.2011 des Prüfplans trat mit Votum der Ethikkommission vom 26.10.2011 in Kraft. Mit diesem Votum wurden die Patienteninformation sowie die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie und die Datenschutzerklärung freigegeben (V02, 05.10.2011).

Während des Studienverlaufes wurden die Messungen immunologischer Parameter im Subprogramm des Fraunhofer Instituts Leipzig erweitert, so dass zusätzliche Patienten in die Immunsgruppe aufgenommen und eine zusätzliche Blutentnahme durchgeführt werden sollte. Hierfür wurde ein Amendment des Prüfplans vorbereitet, welches am 22.05.2012 durch die Ethikkommission freigegeben wurde und damit in Kraft trat (Prüfplan, V03, 24.04.2012).

Nach dem positiven Votum der LÄK Thüringen wurde die Studie in den Bundesländern Rheinland-Pfalz, Bayern und Nordrhein-Westfalen angemeldet. Eine Übersicht über die behördliche Meldung an die federführende Ethikkommission findet sich in nachfolgender TT 1. Insgesamt wurden 25 Studienzentren für die Studie angemeldet. Zentrum 25-006 rekrutierte keine Patienten.

**TT 1:Übersicht über die behördlichen Meldungen an die Ethikkommissionen**

Datum Einreichung IEC	Prüfärzte / Prüfstelle bzw. Anliegen	Weitere eingereichten Dokumente	Datum Votum	Votum erteilt für
21.07.2011	Erstantrag: Hessen (Prüfärzte M. Malek/R. Malek) Sachsen (Prüfärzte Dietel, Elefant) Sachsen-Anhalt (Prüfärzte Ahrendt, Krauel, Zeisler) Thüringen (Prüfärzte Wolf/Sörgel, Herrmann, Weisflog)	Patienteninformation, Informed Consent Form (ICF), Datenschutz in V01, Modul 2 V01	26.10.2011	Erstantrag Votum Hessen (Prüfärzte M. Malek/R. Malek) Votum Sachsen (Prüfärzte Dietel, Elefant) Votum Sachsen-Anhalt (Prüfärzte Ahrendt, Krauel, Zeisler) Thüringen (Prüfärzte Wolf/Sörgel, Herrmann, Weisflog)
24.11.2011	Nachreichung Prüfer / Zentren: Brandenburg (Prüfarzt Keulen) Hessen (Prüfärzte Klein, Naudts/Nowack, Novakovic, Rippert, Schmidt, Scholz, Wons) Rheinland-Pfalz (Prüfärzte Höltz/Eremenko) Sachsen (Prüfarzt Schwittay) Sachsen-Anhalt (Prüfarzt Göring)	Patienteninformation, Informed Consent Form (ICF), Datenschutz in V02 (Fußzeile korrigiert); Modul 2 V02; Nachforderung Auflistung Prüfzentren (Hermann, Weisflog)		
			06.12.2011	Votum Sachsen-Anhalt (Prüfarzt Göring)
			09.12.2011	Korrektur Auflistung Prüfzentren (Prüfärzte Hermann, Weisflog mit eigenständigem Zentrum)
			16.12.2011	Votum Sachsen (Prüfarzt Schwittay)
			05.01.2012	Votum Brandenburg (Prüfarzt Keulen)
				Votum Hessen (Prüfärzte Naudts/Nowack, Rippert, Schmidt)
			10.01.2012	Votum Rheinland-Pfalz (Prüfärzte Höltz/Eremenko)
			18.04.2012	Votum Hessen (Prüfärzte Klein, Scholz, Wons)
				Kein Votum für Prüfarzt Novakovic, keine Teilnahme an Studie

Datum Einreichung IEC	Prüfärzte / Prüfstelle bzw. Anliegen	Weitere eingereichten Dokumente	Datum Votum	Votum erteilt für
20.02.2012	Nachreichung Prüfer / Zentren: Sachsen (Prüfärzte Stahl/Wilhelm)	Rekrutierungstext V02	05.03.2012	Votum Rekrutierungstext V02
			19.03.2012	Votum Sachsen (Prüfärzte Stahl/Wilhelm)
30.04.2012	Substantial Amendment 02	Prüfplan, Patienteninformation, Informed Consent Form (ICF), Datenschutz in V03, Protocol Amendment Summary V02	22.05.2012	Votum Substantial Amendment 02
31.07.2012	Nachreichung Prüfer: Thüringen (Prüfarzt Bencivinni, Zentrum Wolf)		27.08.2012	Votum Thüringen (Prüfarzt Bencivinni)
15.01.2013	Nachreichung Prüfer / Zentren: Bayern (Prüfärzte Klein/Minnich, Stockhausen/Morscher, R. Franz/J. Franz, Samer/Zott) Nordrhein-Westfalen (Prüfärzte Schaefer/Sanuri)	Modul 2 V03, AMG Checkliste, Versicherungsverlängerung	11.02.2013	Votum Nordrhein-Westfalen (Prüfärzte Schaefer/Sanuri)
			20.02.2013	Votum Bayern (Prüfärzte Klein/Minnich, Stockhausen/Morscher, Franz/Franz, Samer/Zott)
07.03.2013	Nachreichung Prüfer / Zentren: Sachsen (Prüfärzte Neumann/Jäckel)	CTAF	22.03.2013	Votum Sachsen (Prüfärzte Neumann/Jäckel)

Die Liste der beratenden Mitglieder der Ethikkommission der Landesärztekammer (LÄK) Thüringen sowie die Voten befinden sich im Appendix 16.1.3.

## **5.2 Durchführung der Studie nach ethischen Grundsätzen**

Die Planung und Durchführung dieser Studie richtete sich nach der nationalen Gesetzgebung. Erst nachdem alle Erfordernisse der entsprechenden Behörden erfüllt waren, wurde mit der Studie begonnen. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und den ICH-GCP-Richtlinien durchgeführt.

### **5.2.1 Initiierung der Studie**

Die potentiellen Prüfzentren wurden mithilfe eines Fragebogens bezüglich Struktur, Organisation sowie Qualifikation des Studienpersonals vorausgewählt und durch die Monitore besichtigt (Pre-study Visit). Nach Prüfung aller regulatorischen Voraussetzungen wurden die Prüfzentren / Prüfer bei den zuständigen Ethikkommissionen eingereicht. Nach Erhalt eines positiven Ethik-Votums erhielt das jeweilige Prüfzentrum ein „Regulatory Green Light“, welches als Bestätigung über die Erfüllung der regulatorischen Voraussetzung zum Studienbeginn fungierte. Nach Zusendung aller notwendigen Studienunterlagen sowie Labormaterial wurde vom jeweiligen Monitor ein Initiierungsbesuch (Initiation Visit) im Prüfzentrum durchgeführt. Bei diesem Besuch erfolgte eine ausführliche Besprechung der gesamten Studie. Nach dem Initiierungsbesuch und der Schulung des Studienpersonals, konnte das Prüfzentrum mit der Rekrutierung der Patienten beginnen.

## **5.3 Patienteninformation und –einverständniserklärung, Datenschutzerklärung**

Beim Screeningbesuch (Visite 1) wurde das Einverständnis des Patienten eingeholt.

Die Prüfarzte haben jeden Patienten schriftlich und mündlich vor Studieneinschluss über die Art der Studie, ihren Zweck und die damit verbundenen Abläufe, die erwartete Studiendauer und den potenziellen Nutzen und die Risiken der Teilnahme aufgeklärt. Vor Studieneinschluss bedeutet vor Durchführung von Untersuchungen oder Maßnahmen zur Auswahl für die Studie. Die vermittelte Information basierte auf der Patienteninformation, die vom Auftragsforschungsinstitut zur Verfügung gestellt und von der Ethikkommission akzeptiert wurde (Patienteninformation, Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie und die Datenschutzerklärung V02 vom 05.10.2011). Außerdem unterschrieb der Patient eine Datenschutzerklärung. Der Patient genehmigte die Weiterverarbeitung der erhobenen Studiendaten in pseudonymisierter Form und die Einsicht in seine Daten zum Zwecke von Monitoring, Audits und Inspektionen.

Jeder Patient hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und wurde über sein Recht aufgeklärt, jederzeit ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen sein Einverständnis zu widerrufen und aus der Studie auszusteigen.

Im Anschluss an diesen Informationsaustausch wurde der Patient befragt, ob er bereit ist die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Nur wenn der Patient freiwillig zugestimmt hatte, die Erklärung zu unterzeichnen und dies getan hatte, wurde der Patient in die Studie eingeschlossen. Das Formblatt dafür wurde vom Auftragsforschungsinstitut zur Verfügung gestellt. Der Patient erhielt eine Version der Patienteninformation und der unterzeichneten und datierten Patienteneinverständniserklärung.

Eine zweite Version der unterzeichneten Patienteneinverständniserklärung wurde im Prüfarztordner abgelegt. Der Prüfarzt dokumentierte im Prüfbogen, dass er/sie den Patienten aufgeklärt und dass jener die Patienteneinverständniserklärung unterzeichnet hatte.

Die Patienteneinverständniserklärung mit inkludierter Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie und die Datenschutzerklärung wurden aufgrund des Amendments zum Prüfplan überarbeitet (Patienteninformation inkl. Einwilligungserklärung zur Studie, V03, 17.04.2012), das die Erweiterung der Immunsgruppe sowie weitere Probenentnahmen in der Subgruppe zum Inhalt hatte. Die Prüfarzte hatten die Aufgabe, noch in der Studie befindliche Patienten zeitig über die Änderungen zu informieren und die Einwilligung zur Teilnahme

erneut auf der Basis der aktualisierten Patienteninformation inkl. Einwilligungserklärung zur Studie, V03, 17.04.2012, zu bestätigen.

Jeweils ein Exemplar der Patienteninformation, des Informed Consent Form (ICF, Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie) und der Datenschutzerklärung der verwendeten Versionen V02 und V03 findet sich im Appendix 16.1.3

#### 5.4 Versicherung

Für die klinische Prüfung wurde, wie vom Gesetzgeber vorgeschrieben, eine Patientenversicherung bei dem Versicherer Great Lakes Reinsurance (UK) PLC mit der Vertragsnummer DE 105-10-11 durch den Sponsor Bombastus-Werke AG abgeschlossen.

Den Patienten wurden in der Patienteninformation die relevanten Informationen zum Versicherer sowie zu den Versicherungsbedingungen des Vertrages (Versicherungsnummer: DE 105-10-11) gegeben. Zusätzlich wurde den Patienten eine Kopie der Versicherungspolice und der Versicherungsbedingungen ausgehändigt.

Die Versicherung wurde zweimal über den ursprünglichen Versicherungszeitraum vom 01.08.2011 bis 31.12.2012 verlängert. Die erste Verlängerung erfolgte um 6 Monate bis 31.07.2013; die zweite um weitere 3 Monate bis 31.10.2013. Der letzte Patient verließ die Studie am 05.09.2013 (Last Patient Last Visit).

Die Verlängerungsschreiben wurden den Prüfzentren zur Verfügung gestellt und den neu in die Studie eingeschlossenen Patienten zusammen mit den Haupt-Versicherungsbedingungen ausgehändigt.

#### 6. Prüfer und administrative Struktur in der Studie

TT 2 listet die Namen der in der Studie verantwortlichen Personen und deren Kontaktdaten auf. Die Mitglieder werden nach ihren jeweiligen Zuständigkeiten aufgeführt. Die Lebensläufe der Prüfer (nur Hauptprüfer bzw. Prüfer und Stellvertreter) und die der hier aufgeführten Verantwortlichen sind im Appendix 16.1.4 abgelegt.

**TT 2: Kontaktdetails beteiligter Prüfer und anderer Verantwortlicher in der Studie**

Verantwortlichkeit	Name	Adresse
Sponsor	Jürgen Geißler	Bombastus-Werke AG Wilsdruffer Str. 170, 01705 Freital Tel: +49-(0)351-658 03 54 Fax: +49-(0)351-658 03 99 E-Mail: j.geissler@bombastus-werke.de
Drug Safety (Sponsor)	Dr. Günter Hermann	Bombastus-Werke AG Wilsdruffer Str. 170, 01705 Freital Tel: +49-(0)351-658 03 0 Fax: +49-(0)351-658 03 99 E-Mail: g.hermann@bombastus-werke.de
Medizinische Experten	Prof. Dr. Ingolf Schiefke	EUGASTRO GmbH Johannisplatz 1, 04129 Leipzig Tel: +49-(0)341-911 24 71 Fax: +49-(0)341-911 79 40 E-Mail: schiefke@gastropraxis-leipzig.de
	Dr. med. Holger Krauel	Asklepios Kreiskrankenhäuser Weißenfels-Hohenmölsen GmbH Naumburger Str. 76, 06667 Weißenfels Tel: +49-(0)3443-401 200 Fax: +49-(0)3443-401 398 E-Mail: drhkrauel@aol.com
Principal Investigator (LKP gemäss § 40 AMG)	Dr. med. Dörte Wolf	CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5, 9084 Erfurt Tel: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44 E-Mail: doerte.wolf@cardiosec.de

Verantwortlichkeit	Name	Adresse
Projektmanager CRO	Monika Huschak Anja Wildner	CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5, 99084 Erfurt Tel: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44 E-Mail: monika.huschak@cardiosec.de E-Mail: anja.wildner@cardiosec.de
QAU	Dr. med. Rainer Wolf Annette Wippich	CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5, 99084 Erfurt Tel: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44 E-Mail: rainer.wolf@cardiosec.de E-Mail: annette.wippich@cardiosec.de
Data Management	Dr. Hans-Joachim Janhsen' Monika Huschak	CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5, 99084 Erfurt Tel: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44 E-Mail: hans-joachim.janhsen@cardiosec.de E-Mail: monika.huschak@cardiosec.de
Biometrie, Statistik	Thomas Zwingers	CROS DE GmbH Konrad-Adenauer-Allee 1, 86150 Augsburg Tel: +49-(0)821-346 62 12 Fax: +49-(0)821-346 62 22 E-Mail: thomas.zwingers@crosnt.com
Biometrie, Statistik (verblindet, Interimanalyse)	Dr. Thomas Keller	ACOMED Statistik Fockestr. 57, 04275 Leipzig, Germany Tel: +49-(0)341-391 019 5 Fax: +49-(0)341-391 019 6 E-mail: thomas.keller@acomed.de
Biometrie, Statistik (post-hoc Analyse)	Dr. Norman Bitterlich	Medizin & Service GmbH Boettcherstr. 10, 09117 Chemnitz Tel: +49-(0)371-560 36 80 Fax: +49-(0)371-560 36 99 E-Mail: bitterlich@medizinservice-sachsen.de
Monitoring	Dr. med. Winfried Gißke Anja Heuer Elke Mönks Uta Renard Anja Wildner	CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5, 99084 Erfurt Tel: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44 E-Mail: winfried.gisske@t-online.de E-Mail: HCRO_Heuer@web.de E-Mail: elke.moenks@web.de E-Mail: uta.renard@t-online.de E-Mail: anja.wildner@cardiosec.de
Labor-Diagnostik Standardlabor	Dr. med. Markus Nauck	Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Zentrallabor für Klinische Prüfungen Konrad-Adenauer-Str. 17, 55218 Ingelheim Tel: +49-(0)6132-781 215 Fax: +49-(0)6132-781 321 E-Mail: centrallab@bioscientia.de
Labor-Diagnostik Immunstatus	Dr. Jörg Lehmann	Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Perlickstr. 1, 04103 Leipzig Tel: +49-(0)341-355 361 205 Fax: +49-(0)341-355 369 921 E-Mail: joerg.lehmann@izi.fraunhofer.de
Herstellung Bulk-Plazebo	Nicole Bechem	Fortuna Herstellung GmbH Joseph-Meyer-Str. 12, 68167 Mannheim Tel: +49-(0)621-178 28 486 Fax: +49-(0)621-178 28 510 E-Mail: info@fortunaherstellung.de
Herstellung und Freigabe der Studienmedikation, Verpackung, Etikettierung	Dr. Hans-Joachim Janhsen	CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5, 99084 Erfurt Tel: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44 E-Mail: hans-joachim.janhsen@cardiosec.de

Verantwortlichkeit	Name	Adresse
Prüfarzt Zentrum: 25-001	Dr. med. Maik Weisflog	Facharztzentrum Angerbrunnen – Praxis für Gastroenterologie Neuwerkstr.2, 990984 Erfurt Tel: +49-(0)361-679 54 59 Fax: +49-(0)361-679 54 60 E-Mail: mwsflg@aol.com
Prüfarzt Zentrum: 25-002	Dipl.–Med. Petra Herrmann	Praxis Dipl.–Med.Petra Herrmann Fachärztin für Innere Medizin Querstr. 21, 99817 Eisenach Tel: +49-(0)3691-743 455 Fax: +49-(0)3691-742 621 E-Mail: internistin-pherrmann@web.de
Prüfarzt Zentrum: 25-003i	Dr. med. Peter Dietel	Gesellschaft für klinische Studien Nordstr. 17-21, 04105 Leipzig Tel: +49-(0)341-211 58 70 Fax: +49-(0)341-980 33 54 E-Mail: peter.dietel@kludiebo.de
Prüfarzt Zentrum: 25-004	Dr. med. Ulrich Elefant	Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. Elefant Dürerstr. 19, 01069 Dresden Tel: +49-(0)351-459 32 36 Fax: +49-(0)351-440 34 22 E-Mail: info@arztpraxis-elefant.de
Prüfarzt Zentrum: 25-005	Dr. med. Sabine Ahrendt	Praxis für Allgemeinmedizin Halberstädterstr. 122, 39112 Magdeburg Tel: +49-(0)391-601 960 Fax: +49-(0)391-604 074 E-Mail: ball@prof-ahrendt-frauenarzt.de
Prüfarzt Zentrum: 25-006	Dr. med. Thomas Zeisler	Praxis Dr. med. Thomas Zeisler, Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie Große Ulrichstr. 1, 06108 Halle Tel: +49-(0)345-202 26 07 Fax: +49-(0)345-131 74 95 E-Mail: gastrozeisler@yahoo.de
Prüfarzt Zentrum: 25-007	Dr. med. Rainer Rippert	Praxis Dr. med. Rainer Rippert Marktstr. 32, 65183 Wiesbaden Tel.: +49-(0)611-305 098 Fax: +49-(0)611-305 097 E-Mail: r-rippert@arcor.de
Prüfarzt Zentrum: 25-008i	Dr. Hans-Detlev Stahl Dr. Klara Wilhelm	AmBeNet GmbH Wilhelm-Leuschner Platz 12, 04107 Leipzig Tel.: +49-(0)341-355 82 00 Fax: +49-(0)341-149 48 34 E-Mail: ds@ambenet.de www.ambenet.de
Prüfarzt Zentrum: 25-009	Dr. med. Tobias Keulen	Hausarztpraxis Dr. med. Jan-Tobias Keulen Heinrich-Mann-Allee 56, 14473 Potsdam Tel.: +49-(0)331-872 04 8 Fax: +49-(0)331-550 42 92 E-Mail: info@dr-keulen.de www.dr-keulen.de
Prüfarzt Zentrum: 25-010	Dr. med. Axel Schaefer (Prüfer) Dr. med. Mazin Sanuri (Stellvertreter)	Medizentrum Essen-Borbeck Dres. Preuße, Sanuri, Schaefer Hülsmannstr. 6, 45355 Essen Tel.: +49-(0)201-866 44 0 Fax: +49-(0)201-866 44 44 E-Mail: mazin.sanuri@mzeb.de
Prüfarzt Zentrum: 25-011	Dr. med. Michael Malek Dr. med. Ronitta Malek	Praxis Drs. Malek Rottweiler Str. 16e, 60327 Frankfurt/Main Tel: +49-(0)69-236 550 Fax: +49-(0)69-250 892 E-Mail: ronittamalek@hotmail.com

Verantwortlichkeit	Name	Adresse
Prüfarzt Zentrum: 25-012	Dr. med. Dörte Wolf Holger Sörgel	CardioSec Clinical Research GmbH Peterstr. 5, 99084 Erfurt Tel.: +49-(0)361-789 197 40 Fax: +49-(0)361-789 197 44 E-Mail: doerte.wolf@cardiosec.de E-Mail: holger.soergel@cardiosec.de
Prüfarzt Zentrum: 25-013	Norbert Göring	Praxis Norbert L. Göring Kösener Str. 8, 06618 Naumburg Tel.: +49-(0)3445-231 831 Fax: +49-(0)3445-231 832 E-Mail: hausarzt-naumburg@gmx.de
Prüfarzt Zentrum: 25-014	Dr. med. Gerhard Scholz	Praxis Dres. Viola + Gerhard Scholz Waldstr. 257, 63071 Offenbach Tel.: +49-(0)69-831 084 Fax: +49-(0)69-845 417 E-Mail: service@praxis-dr-scholz.com
Prüfarzt Zentrum: 25-018	Dr. med. Andor Schmidt	OMDAS GmbH Praxis Dr. Schmidt Stoltzestr. 15, 63073 Offenbach Tel.: +49-(0)69-891 259 (Praxis) +49-(0)69-898 920 Fax: +49-(0)69-896 992
Prüfarzt Zentrum: 25-019	Dr. med. Ingomar F.K. Naudts Dr. med. Gerth Nowack	Praxis Dres. Naudts Nowack Abteilung für Klinische Forschung Ludwig-Erhard-Platz 11, 63110 Rodgau Tel.: +49-(0)6106-20 71 Fax: +49-(0)6106-25 87 69 E-Mail: info@praxis-rodgau.de
Prüfarzt Zentrum: 25-020i	Dr. med. Andreas Schwittay	Praxis Dr. med. Andreas Schwittay Leipziger Str. 2, 04564 Böhlen Tel.: +49-(0)34206-755 690 Fax: +49-(0)34206-755 699 E-Mail: praxis.schwittay@gmx.de
Prüfarzt Zentrum: 25-021	Harald Klein	Praxis Harald Klein Reuterallee 27, 64297 Darmstadt Tel.: +49-(0)6151-555 73 Fax: +49-(0)6151-506 406 E-Mail: haraldklein@gmx.net
Prüfarzt Zentrum: 25-023	Dr. med. Thomas Wons	Praxis Wons Aschaffener Str. 5a, 64546 Mörfelden-Walldorf Tel.: +49-(0)6105-711 47 Fax: +49-(0)6105-456 510 E-Mail: t.wons@web.de
Prüfarzt Zentrum: 25-024	Susanne Höltz Jurij Eremenko Larissa Eremenko	Praxis Höltz Pfühlstr. 37, 55624 Rhaunen Tel.: +49-(0)65 44-90 02 Fax: +49-(0)65 44-16 78 E-Mail: cligmain@gmail.com
Prüfarzt Zentrum: 25-025	Dr. med. Christiane Klein (Prüfer) Joachim Minnich (Stellvertreter)	Gemeinschaftspraxis Dr. Christiane Klein/Joachim Minnich Osterhofener Str. 5, 94550 Künzing Tel.: +49-(0)8549-960 30 Fax: +49-(0)8549-871 8 E-Mail: dr.christiane.klein@googlemail.com
Prüfarzt Zentrum: 25-026	Dr. med. Jürgen Stockhausen (Prüfer) Stephan Morscher (Stellvertreter)	Gemeinschaftspraxis Dr. Stockhausen / S. Morscher Rathausplatz 9, 91126 Rednitzhembach Tel.: +49-(0)9122-755 50 Fax: +49-(0)9122-975 910 E-Mail: j.stockhausen@gemeinschaftspraxis- rednitzhembach.de

Verantwortlichkeit	Name	Adresse
Prüfarzt Zentrum: 25-027	Dr. med. Robert Franz (Prüfer) Dr. med. Johanna Franz (Stellvertreter)	Dres. Robert Franz / Johanna Franz Straubinger Str. 25, 94342 Straßkirchen Tel.: +49-(0)9424-818 8 Fax: +49-(0)9424-903 170 E-Mail: robertfranz2@t-online.de
Prüfarzt Zentrum: 25-028	Dr. med. Holger Samer (Prüfer) Dr. med. Franz Xaver Zott (Stellvertreter)	Dres. Holger Samer / Franz Xaver Zott Wasserburger Str. 2A, 83527 Haag Tel.: +49-(0)8072-162 6 Fax: +49-(0)8072-374 949 E-Mail: holgersamer@googlemail.com
Prüfarzt Zentrum: 25-029i	Dr. med. Gerhard Neumann (Prüfer) Dr. med Ingrid Jäckel (Stellvertreter)	Praxis Dr. med. Gerhard Neumann, Facharzt für Innere Medizin Schäfergraben 5 h, 04509 Delitzsch Tel.: +49-(0)34202-55 038 +49-(0)34202-73 30 Fax: +49-(0)34202-73 337 E-Mail: dr.neumann.gerhard@gmx.de

i = Immunsubzentrum

## 7. Einleitung

### Akute Diarrhoe

Die Diarrhoe tritt als Symptom verschiedener Erkrankungen auf. Die WHO definiert eine akute Diarrhoe, wenn binnen 24 Stunden mehr als 3 unformte Stühle abgesetzt werden, die ein Stuhlgewicht über 200 g/die erreichen. Häufig wird auch noch ein Wassergehalt von mehr als 75 – 80% zur Definition Diarrhoe gezählt. Die akute Diarrhoe ist dabei meist von weiteren Symptomen wie Fieber, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen und Bauchkrämpfen begleitet. Eine akute Diarrhoe sollte nicht länger als zwei bis vier Wochen persistieren, danach geht man von einer chronischen Erkrankung aus.

Die Diarrhoe ist ein sehr häufiges Problem im deutschen Praxisalltag. So sollen ca. 30 Prozent der deutschen Bevölkerung 1,7-mal pro Jahr an einer akuten Diarrhoeepisode leiden. Während 69% der Erkrankten den Spontanverlauf abwarten, oder zu Hausmitteln und freiverkäuflichen Medikamenten greifen, suchen 31% ärztliche Hilfe. Die Patienten suchen den Arzt dabei durchschnittlich nach zwei Tagen auf (Lankisch et al., 2006).

Die Erkrankung ist in der überwiegenden Zahl der Fälle selbstlimitierend und bedarf üblicherweise keiner speziellen diagnostischen Abklärung oder Therapie. Je nach klinischem Erscheinungsbild, z.B. hohes Fieber, schwerer Dehydrierung, stark blutige Diarrhoe und schwerer Allgemeinsymptomatik oder besonderer Umstände wie Diarrhoe beim Kleinkind, beim betagten oder immunsupprimierten Patienten, bei kollektiver Diarrhoe, bei Beschäftigung im Lebensmittelsektor oder bei Auslandsaufenthalt kann eine weiterführende Diagnostik jedoch notwendig sein.

Das Symptom Diarrhoe kann verschiedenste Ursachen haben und kann nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden.

Als Sonderformen gelten die Pseudodiarrhoe mit erhöhter Stuhlfrequenz, aber normaler Stuhlkonsistenz (z.B. bei Analer Inkontinenz oder Proktitis), oder die paradoxe Diarrhoe, eine Stuhlverflüssigung bei Wanddehnung vor Darmstenosen, oder bakterieller Vergärung des Stuhls.

Eine Einteilungsmöglichkeit erfolgt nach der Zeitdauer. Es wird in akute und chronische Diarrhoe unterteilt.

Chronische Diarrhoen wie bei Colitis ulcerosa, M. Crohn oder Reizdarmsyndrom sind nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Eine andere Einteilungsmöglichkeit erfolgt nach der Pathophysiologie (Bock, 2010):

Malabsorptiv / osmotisch:	z.B. Pankreasinsuffizienz, Laktasemangel, Sprue, Kurzdarmsyndrom
Sekretionsbedingt:	z.B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, infektiös, Laxantien, intestinale Lymphome
Motilitätsbedingt:	z.B. Diabetes, Hyperthyreose, Reizdarmsyndrom

Eine eher klinische Einteilung der akuten Diarrhoe ist die Einteilung in akut nicht-entzündlich und akut entzündlich.

Die akute nicht-entzündliche Diarrhoe ist charakterisiert durch eine kurze Inkubationszeit, die Symptomatik beginnt innerhalb weniger Stunden nach Toxinaufnahme wobei im Stuhl normaler Weise keine erhöhte Leukozytenaktivität feststellbar ist. Selten treten Fieber und Erbrechen auf. Häufige Verursacher einer nichtentzündlichen Diarrhoe sind z.B. *S. aureus*, *E. coli* (ETEC), *C. perfringens*, *Norovirus*, *V. cholerae*. Differentialdiagnostisch muss auch an Lambliasis und nutritiv-allergisch ausgelöste Durchfälle oder Diätfehler gedacht werden, wobei letztere allerdings bei Nahrungskarenz sistieren.

Die akut entzündliche Diarrhoe wird meist von Fieber und Erbrechen und gelegentlich Blut im Stuhl begleitet. Die Leukozytenmarker im Stuhl sind positiv. Die Inkubationsdauer beträgt 16 bis 48 Stunden. Häufiger Erreger sind *Salmonella spec.*, *Campylobacter jejuni*, *E.coli* (EHEC), *Shigella spec.*, und Amöben (Lankisch et al.,2006).

Diarrhoe	Akut entzündlich	Akut nicht-entzündlich
Stuhlcharakteristik	Kleinvolumig, blutig-schleimig	Großvolumig, wässrig
Leukozyten im Stuhl	Ja	Nein
Beschwerden	Schmerzen und Krämpfe im Unterbauch, imperativer Stuhl drang, Tenesmen	Schmerzen und Krämpfe im Oberbauch oder paraumbilikal, häufig Nausea und Erbrechen
Fieber	Häufig	Selten
Hauptsächlicher Befall	Kolon	Dünndarm
Häufige Erreger	<i>Salmonellen</i>	Rotavirus, Norwalkvirus
	<i>Shigellen</i>	Nahrungsmittelvergiftung ( <i>S. aureus</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>B. cereus</i> )
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Enterotoxische <i>E. coli</i>
	<i>Yersinien</i>	<i>Guardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidia</i>
	<i>E. histolytica</i>	<i>Vibrio</i>
	Enteroinvasive <i>E. coli</i>	
	<i>C. difficile</i>	
Nicht-infektiöse Ursachen	Mesenterialischämie	Medikamentös-induziert (Antazida, Laxantien usw.)
	Strahlenkolitis	Diät (Disaccharidase-Mangel, Sorbitol)

	Entzündliche Darm-erkrankung (M. Crohn, Colitis ulcerosa)	Reizdarmsyndrom
--	--	-----------------

#### Klinische Einteilung der Akuten Diarrhoe (Wang, 1996)

#### Therapie der akuten Diarrhoe

Die akute Diarrhoe ist in der überwiegenden Zahl der Fälle selbstlimitierend und bedarf normalerweise keiner weiteren Abklärung oder spezieller Therapie (Heuss und Flückiger, 2003).

Wichtig ist es, den Flüssigkeits- und Elektrolytverlust auszugleichen. Dabei reicht meistens eine orale und nicht standardisierte Rehydrierung beispielsweise durch Zufügen von Kochsalz und Zucker in Wasser oder Tee. Meist ist es auch notwendig und sinnvoll, die Nahrungsaufnahme für einige Zeit einzustellen oder auf eine Durchfalldiät (z.B. Weizenbrot/ Brezeln, Kartoffeln, Reis, Nudeln, Cracker, Salz, Suppen, Bananen) umzustellen.

Für die orale Rehydrierung stehen Fertigprodukte wie Elotrans<sup>®</sup>, Oralpädon<sup>®</sup> oder Saltadol<sup>®</sup> zur Verfügung.

Bei schweren Verläufen kann unter Umständen eine intravenöse Rehydrierung und nach Erregerdiagnostik evtl. eine gezielte Antibiotikatherapie erforderlich sein. Allerdings ist prinzipiell der erwartete Nutzen gegen die Risiken, wie Störung der Darmflora, antibiotikainduzierter Durchfall und Induktion von Toxinbildung, abzuwiegen.

Als spezielle Antidiarrhoika gelten Adsorbentien wie Medizinalkohle, Smektit, feinverteiltes Siliciumdioxid und Gerbstoffe wie Tanninalbuminat. Weiterhin werden Motilitätshemmer wie der Loperamid, Diphenoxylat oder Opiumtinktur eingesetzt.

Evidenz besteht für die Anwendung des synthetischen Opioids Loperamid. Es hemmt die intestinale Peristaltik effektiv und wirkt auch antisekretorisch. Die Anwendung von Loperamid ist allerdings bei blutiger Diarrhoe mit Fieber und ausgeprägter Entzündungssymptomatik kontraindiziert.

Eingesetzt wird auch der Enkephalinasehemmstoff Racecadotril, der ausschließlich antisekretorisch wirkt und keinen Effekt auf die Transitzeit hat (Wang et al., 2005).

Vor allem bei Kindern und begleitend bei Antibiose werden mikrobielle Antidiarrhoika wie *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus spec.* und *E. coli* mit gutem Erfolg eingesetzt, die durch schnelles Wachstum die pathogenen Erreger verdrängen und danach eine gesunde Darmflora aufbauen. Hiermit soll die Erkrankungszeit bis zu einem Tag reduziert werden können (Van Niel et al., 2002).

In der traditionellen Medizin werden verschiedene Pflanzen zur symptomatischen Behandlung von gastrointestinalen Infekten eingesetzt. Hierzu gehören beispielweise Apfelpektin, Eichenrinde, Tormentilla oder Uzarawurzel. Uzarawurzelextrakt wirkt antidiarrhoisch über eine effektiv Hemmung der Chloridsekretion ins Darmlumen (Schulzke et al., 2011).

#### 7.1 Beschreibung der Prüfmedikation (IMP)

Das in Anlehnung an ein well-established-use historische Anwendungsgebiet von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N umfasst Magen- und Darmbeschwerden, die von Durchfällen begleitet sind.

Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N enthält Extrakte aus Salbeiblütenständen und Koloquinthenfrucht. Der wässrig-ethanolische Extrakt aus der Koloquinthenfrucht enthält die zu den tetrazyklischen Triterpenen gehörenden Curcubitacine E, I und K, hauptsächlich als glukosidische Verbindungen. Der wässrig-ethanolische Extrakt aus den Salbeiblütenständen enthält polyphenolische Verbindungen wie Rosmarinsäure und Flavonoide.

Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N soll die Dauer und Beschwerdesymptomatik der akuten Diarrhoe mindern, wobei die Wirkmechanismen derzeit noch nicht endgültig geklärt sind.

Die Koloquinthe (*Citrullus colocynthis* L. Schrad.) ist ein Vertreter aus der Familie der Kürbisgewächse. Die Koloquinthe enthält die Inhaltsstoffgruppe der Cucurbitacine, wobei die

Früchte den höchsten Gehalt an Cucurbitacinen beinhalten. Die Pflanze ist in arabischen und nordafrikanischen Ländern weit verbreitet. In der traditionellen Medizin dieser Länder werden Koloquinthenfrüchte zur Behandlung von Tumoren, Leukodermien, Ulzera, Bronchitiden, tuberkulösen Lymphomen, Elephantiasis, Milzvergrößerung sowie Rachenerkrankungen angewendet. Die wiederholte Gabe von Früchten an Wiederkäuer führte innerhalb weniger Tage zum Tod der Versuchstiere. Die LD<sub>50</sub> nach intraperitonealer Verabreichung an Mäuse beträgt 2 mg Cucurbitacine E oder I pro kg. Einzelfälle von Vergiftungen von Menschen durch Fehlanwendung oder Verwechslung mit tödlichem Ausgang sind beschrieben. Pathologisch fanden sich vor allem Blutungen und nekrotisierende Veränderungen vor allem an Leber, Niere, Milz und Lunge (Roth et al., 1994; Pfab, 1999).

Extrakte von Koloquinthenfrüchten dagegen zeigen zahlreiche interessante pharmakologische Eigenschaften. So wurden für Koloquinthenextrakte blutzuckersenkende, antientzündliche und antibakterielle Eigenschaften nachgewiesen.

Die antibakterielle und anticandidale Eigenschaft des Koloquinthenextraktes wurde von Marzouk et al. untersucht und nachgewiesen (Marzouk et al., 2009). Die gleiche Arbeitsgruppe wies auch eine schmerzlindernde und antiinflammatorische Wirkung der Koloquinthe nach (Marzouk et al., 2010). Zytotoxische Wirkungen auf Tumorzelllinien wurden z.B. für Plattenepithelzellkarzinom-Zellen nachgewiesen (Liu et al., 2008).

Für Cucurbitacine, wie sie auch in der Bitteren Schleifenblume (*Iberis amara*), Bestandteil von Iberogast<sup>®</sup>, enthalten sind, wurde eine regulierende Wirkung in Bezug auf die Motilität des Dünndarms nachgewiesen. Für Cucurbitacine aus *Iberis amara* und einer Colocynthis-Urtinktur wurde eine prokinetische und tonisierende Wirkung an glatter, relaxierter, intestinaler Muskulatur nachgewiesen. Für die in Iberogast<sup>®</sup> enthaltenen Cucurbitacine wurde eine Erhöhung der Motilität im Antrum gezeigt (Schemann et al., 2006; Storr et al., 2004).

Der Muskarin-Acetylcholin Rezeptor M3, welcher unter anderem für die Kontraktion der glatten Muskulatur, die Erhöhung der Sekretion endokriner und exokriner Drüsen sowie die Auslösung des Brechreizes verantwortlich ist, wird durch Cucurbitacine aus *Iberis amara* selektiv inhibiert (Simmen et al., 2006). Der selektive M3-Inhibitor Darifenacin<sup>®</sup> verzögert signifikant den Transit durch den Dünn- und Dickdarm (Bharucha et al., 2010).

Für Koloquinthen-Extrakt ist vor allem auch ein laxierender Effekt beschrieben, weswegen er in der Vergangenheit auch für spastische und atonische Obstipation eingesetzt wurde. Insgesamt werden über die Jahre sowohl die Indikation und auch die reizende und toxische Wirkung der Koloquinthe kontrovers diskutiert.

Nach Beginn der Einnahme von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N dominiert zuerst die laxierende Eigenschaft des Koloquinthen-Fruchtextraktes (Lorenz et al., 2005) im Sinne eines die Erreger ausschwemmenden Effektes. Auf diese Weise kann die Elimination bakterieller Erreger zügig erfolgen.

Für Extrakte aus den Salbeiblütenständen des echten Salbei (*Salvia officinalis*) wie sie auch in Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N enthalten sind, sind antibakterielle Eigenschaften in der Literatur beschrieben worden.

Cwikla et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass das Wachstum von *Campylobacter jejuni* und *Helicobacter pylori* von Extrakten aus *Salvia officinalis* besonders stark inhibiert wurde (Cwikla et al., 2010). Der im Salbeiblüten-Extrakt enthaltene Inhaltsstoff Rosmarinsäure hat einen selektiv opsonisierenden Effekt gegen *Staphylococcus aureus* (Verweij-van Vught et al., 1987).

Des Weiteren wurde beschrieben, dass Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N pathogene Keime (*Salmonellen*, *Shigellen*, *Yersinien*, *Campylobacter* und *Vibrio cholerae*) daran hindert, in die humane Darmschleimhaut einzudringen (Aktuelle Erkenntnisse zur Arhama-Tinktur (1.3.10) Bombastus-Werke AG). Außerdem kommt es zu einer Forcierung von Mechanismen, welche zu einer gezielten Stimulation des Immunsystems, beispielsweise einer vermehrten Ausschüttung von Defensinen auf Darmepithelzebene führen (Aktuelle Erkenntnisse zur Arhama-Tinktur (1.3.10) Bombastus-Werke AG).

Alle hier aufgeführten Wirkungen könnten im Zusammenspiel zu der günstigen Beeinflussung der Darmsymptomatik bei akuter Diarrhoe beitragen.

## 7.2 Unerwünschte Ereignisse

Bisher wurde eine 3-armige plazebo-kontrollierte Pilotstudie Phase II mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N durchgeführt: Studie 006KLI98. (Integrierter Gesamtbericht vom 15.03.1999, siehe Appendix 16.1.12). Bezüglich der Sicherheitsparameter gab es keine klinisch relevanten Abweichungen vom Normwertbereich und es wurden keine unerwünschten Ereignisse während der Studie beobachtet.

Aus der Fachinformation Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N 09/2009 und 11/2011 ergaben sich folgende sicherheitsrelevante Aspekte:

Toxikologische Untersuchungen zur Prüfmedikation liegen nicht vor. Untersuchungen mit einem Koloquinthenextrakt (23,3 % Cucurbitacine) ergaben LD<sub>50</sub>-Werte oral an der Maus von 282 - 527 mg/kg Körpergewicht. Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeiten, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Der Alkoholgehalt von 14 % (V/V) sollte bei der Anwendung berücksichtigt werden.

Bei Überdosierung können in Einzelfällen schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit Folge von Wasser- und Elektrolytverlusten, sowie eventuell starken Magen-Darm-Beschwerden auftreten.

In der Schwangerschaft, Stillzeit und bei bestehendem Kinderwunsch darf Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N nicht eingenommen werden.

## 7.3 Gründe für die Studie

Obwohl Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N eine lange Anwendungshistorie hat und zahlreiche positive Fallberichte mit einer Verkürzung der Erkrankungsdauer und einer Verbesserung der Begleitsymptomatik vorliegen, fehlen Wirksamkeitsbelege nach modernen, wissenschaftlichen Methoden.

Im Rahmen des Nachzulassungsverfahrens für Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N wurde seitens der Überwachungsbehörde ein solcher Wirksamkeits- und Sicherheitsbeleg gefordert.

## 7.4 Nutzen-Risiko-Abwägung

Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N wird seit 1914 angewendet. Es wurden bisher keine schwerwiegenden Nebenwirkungen dokumentiert, allerdings wurden Hypersensibilisierungen, auch in Form von Spätreaktionen, berichtet, die dem enthaltenen Konservierungsmittel Methyl-4-hydroxybenzoat zugeordnet werden (Fachinformation Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N 09/2009 und 11/2011).

Koloquinthenfruchtextrakt hat allein angewendet das Potential, die Darmschleimhaut in Dosierungen oberhalb der therapeutischen Dosis zu reizen. Hierzu wurden verschiedene Untersuchungen zur Toxizität mit dem Koloquinthenfruchtextrakt der Firma Bombastus durchgeführt. Ein Koloquinthenfruchtextrakt mit einem Gehalt von 23,3 % Cucurbitacinen ergab eine LD<sub>50</sub> in der weiblichen Ratte von 281,8 mg / kg Körpergewicht und 525,6 mg / kg Körpergewicht für die männliche Ratte, dies entspricht einem Cucurbitacingehalt von 66 bzw. 122 mg/kg Körpergewicht. In Mäusen verursachte eine Dosis von 2000 mg /kg Körpergewicht Letalität. Die wiederholte Verabreichung der 10 bis 50 fachen therapeutischen Dosis über einen Zeitraum von 30 Tagen an Ratten, zeigte keine negativen Effekte (Ickert 1979).

Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N enthält einen Extrakt aus Salbeiblütenständen, um entzündliche Effekte an der Darmwand günstig zu beeinflussen.

In die Studie wurden Patienten mit akuter, unkomplizierter Diarrhoe eingeschlossen, für die nur eine symptomatische Therapie oder keine Therapie indiziert war. Hier sollte Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N die Symptomatik verbessern und die Gesamtdauer der Erkrankung reduzieren. Patienten, deren körperliche Ausgangssituation stark geschwächt war, oder Patienten mit schweren bekannten Leber- und Nierenschäden wurden nicht eingeschlossen. Außerdem

wurden die Leberwerte zu Beginn und nach der Behandlung überwacht, um eine evtl. Schädigung durch Koloquinthe einschätzen zu können.

Am 2. Studientag stellten sich die Patienten wieder in der Prüfstelle vor, damit der behandelnde Prüfarzt entscheiden konnte, ob eine weiterführende Therapie eingeleitet werden musste, oder ob der Patient aus der Studie auszuschließen war.

Der erwartete Nutzen der Therapie mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N sowie die festgelegten Sicherheitsmaßnahmen überwogen das potentielle Risiko einer solchen Behandlung.

## 7.5 Relevante Richtlinien

- Deklaration von Helsinki, Version 2013
- Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)
- GMP Leitlinie, Annex 13, Juli 2003
- Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95), Juni 1995
- Arzneimittelgesetz (AMG) und GCP-Verordnung in den während der Studiendauer geltenden Fassungen
- Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte, aktuelle Version 2011
- Note for Guidance on Development Safety Update Reports (EMA/CHMP/ICH/309348/2008), September 2011
- ICH E9 Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96, 1998)
- ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95)

## 8. Studienziel

Das Ziel dieser klinischen Studie war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N (Einnahme von 7,5 ml oral, alle 48 Stunden bis zum Ende der Symptomatik) bei Patienten mit akuter, unspezifischer Diarrhoe im Vergleich zu Plazebo, zu untersuchen.

### 8.1 Primäres Studienziel

- Überlegenheit der oralen Therapie mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N (7,5 ml oral, alle 48 Stunden) im Vergleich zu Plazebo

### 8.2 Sekundäres Studienziel

- Sicherheit und Verträglichkeit von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N

## Sekundäre Wirksamkeitsparameter, Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter

- Gesamtdauer der Erkrankung

Die Dauer der Erkrankung war die Zeit vom Zeitpunkt des ersten ungeformten Stuhls bis zum Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls. Die Angabe zum ersten ungeformten Stuhlgang wurde retrospektiv zur Screeningvisite ermittelt. Der Zeitpunkt des letzten Stuhlgangs wurde dem Patiententagebuch entnommen.

- Stuhlfrequenz am Tag 2

Die Stuhlfrequenz, also die Anzahl der Stuhlgänge am Tag 2 (zweites 24-Stundenintervall nach Ersteinnahme der Studienmedikation), wurde dem Patiententagebuch entnommen. Der Patient notierte dazu den Zeitpunkt (Uhrzeit) und die Konsistenz jeden abgesetzten Stuhls im

Tagebuch.

- Anteil der Responder am Tag 2

Als Responder galten alle Patienten mit einer Reduktion der Stuhlfrequenz um mindestens 50 % im zweiten 24-Stundenintervall im Vergleich zur Stuhlfrequenz in den 24 Stunden vor Randomisierung. Die Daten wurden dem Patiententagebuch entnommen.

- Anteil der „geheilten“ Patienten

Ein Patient galt als „geheilt“, wenn keine wässrigen Stühle und nicht mehr als 2 weiche oder breiige Stühle innerhalb eines 24-Stundenintervalls abgesetzt wurden. Lag ein 48-stündiges Intervall frei von ungeformtem Stuhl vor, dann galt der Patient ebenfalls als „geheilt“.

- Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2

Eine Verschlechterung der Symptomatik wurde als Erhöhung der Stuhlfrequenz gegenüber dem 24-Stundenintervall vor Randomisierung definiert.

- Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14

Alle Patienten mit mehr als 3 abgesetzten Stühlen im letzten 24-Stundenintervall.

- Anteil der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie

Anteil der Patienten, die nach Randomisierung infolge Verschlechterung der Symptomatik eine standardisierte Rehydrierung oder eine Antibiotikatherapie erhalten haben. Die Verordnung wurde im CRF dokumentiert. Die Durchführung einer systemischen Rehydrierung oder einer Antibiose führte zum Ausschluss des Patienten. Nach oraler, standardisierter Rehydrierung konnte der Patient in der Studie verbleiben.

- Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe

Die Einschätzung der Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS „Abdominaler Schmerz“) durchgeführt. Der Patient benutzte diese Skala, indem er einen vertikalen Strich entsprechend seiner aktuellen Empfindungen in Bezug auf die Fragestellung „Wie stark sind gegenwärtig Ihre Schmerzen und / oder Krämpfe im Bauchraum?“, wobei 0 mm = keine Schmerzen und /oder Krämpfe und 100 mm = unerträglich starke Schmerzen und / oder Krämpfe definierte. Der VAS wurde zu Baseline, zweimal täglich früh und abends bis zur Abschlussvisite und zur Abschlussvisite geführt.

- Veränderung der Stuhlfrequenz

Die Stuhlfrequenz in den ersten 24 Stunden vor der Randomisierung wurde zur Screeningvisite (Visite 1) abgefragt und im CRF notiert. Die Stuhlfrequenz wurde in 24-Stundenintervallen dem Patiententagebuch entnommen.

- Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt

Die Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt erfolgte mittels eines 4-Punkte-Scores zur Abschlussvisite:

- 1 = kein Behandlungserfolg
- 2 = mäßiger Behandlungserfolg
- 3 = guter Behandlungserfolg,
- 4 = sehr guter Behandlungserfolg.

- Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse

Während der gesamten Studie wurden die Patienten in Hinsicht auf das Auftreten von UE / SUE überwacht. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde zu jeder Visite (ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) im Studienzentrum dokumentiert.

- Akzeptanz des Studienmedikaments durch den Patient

Zur Beurteilung der Akzeptanz (Geschmack, Handhabung und Verträglichkeit) der Studienmedikation wurde eine visuelle Analogskala (VAS) genutzt, welche zur Abschlussuntersuchung ausgefüllt wurde. Die visuelle Analogskala war definiert von 0 mm = bestmögliche Akzeptanz bis 100 mm = denkbar schlechteste Akzeptanz. Der Patient füllte diese Skala aus, indem er einen vertikalen Strich entsprechend seiner abschließenden Empfindungen nach Einnahme des Studienmedikaments zur Abschlussvisite im Beisein des Studienteams machte.

- Einschätzung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt

Einschätzung des Arztes zur Verträglichkeit der Behandlung mittels 5 Punkte Skala:

- 1 = sehr schlechte Verträglichkeit
- 2 = schlechte Verträglichkeit
- 3 = mäßige Verträglichkeit
- 4 = gute Verträglichkeit
- 5 = sehr gute Verträglichkeit.

- Veränderung von Standardlaborparametern

Die Änderung der Laborwerte (Blutbild, klinische Chemie) ergab sich aus der Veränderung der zu Vor- und Nachuntersuchung erhobenen Befunde. Die Kriterien für die Notwendigkeit eines UE für eine Laborwertänderung kann Kapitel 9.5.1.5 entnommen werden.

- Veränderung Immunstatus

Die nur an vorab ausgewählten Zentren entnommenen, zusätzlichen Blutproben wurden am Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Leipzig untersucht. Die Ergebnisse der Erregerdiagnostik für die Patienten der Subgruppe wurden wie die Laborwerte zur Sicherheitsuntersuchung durch das Zentrallabor Bioscientia Ingelheim durchgeführt. Die Ergebnisse wurden dem Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Leipzig zur Verfügung gestellt.

## 9. Untersuchungsplan

### 9.1 Studiendesign und Planbeschreibung

Diese klinische Studie wurde als multizentrische, randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppel-blinde, 2-armige, Phase-III-Studie durchgeführt. Für jeden teilnehmenden Patienten

wurde die Studie über einen Zeitraum von maximal 14 Tagen durchgeführt. Nach der Screeningvisite, in der über den Einschluss des Patienten entschieden wurde, kamen die Patienten am Tag 2 zur Kontrolle der Symptomatik sowie zum Erkrankungsende, spätestens aber an Tag 14 in das Studienzentrum. Der Abschlussbesuch sollte spätestens 2 Tage nach Behandlungsende durchgeführt werden.

Das Behandlungsende war definiert als Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls, dem entweder ein geformter Stuhl oder ein Zeitraum von 24 Stunden ohne Stuhlgang folgte.

Neben den regulären Visiten erfolgte ein tägliches Monitoring im Patiententagebuch (Einnahme der Studienmedikation, Komedikation, Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe).

Es wurden wie geplant 470 Patienten behandelt (geplant: 235 mit Arhama<sup>®</sup> Tinktur N 235 und 235 mit Placebo, tatsächlich behandelt: 234 mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und 236 mit Placebo). In der Fallzahlschätzung war eine Drop-out-Rate von 15 % berücksichtigt. Für die Studie wurden 25 Prüfzentren in Deutschland eröffnet.

Nach Einschluss von 204 Patienten (geplant 200) wurde eine Interimanalyse zur Fallzahlüberprüfung durchgeführt, bei fortgesetztem Einschluss von Patienten in die Studie. Am 14.12.2013 wurde die Fallzahlschätzung gemäß Prüfplan durch den Sponsor per Fax bestätigt. Die Studie wurde daraufhin, wie im Prüfplan festgelegt, weitergeführt bis zum Einschluss von 472 Patienten (geplant 470), davon zwei Patienten, die vor der Randomisierung ausschieden.

Bei einer Subgruppe von Patienten aus ausgewählten Subzentren wurden zusätzliche Laboruntersuchungen zum Immunstatus sowie zur Bestimmung des Krankheitserregers im Stuhl durchgeführt. Dadurch sollten weitere Erkenntnisse zu einem möglichen Einfluss der Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N auf das Immunsystem und auf das Krankheitsgeschehen der akuten Diarrhoe gewonnen werden. Der Sponsor, dessen Firmenphilosophie Tierversuche ausschließt, wird die üblicherweise durch Tierversuche gewonnenen Erkenntnisse zum Wirkmechanismus durch Zellmodelle erbringen. Ein möglicher Wirkmechanismus ist die Aktivierung immunologischer Mechanismen in der Darmwand. Da eine Biopsie zur Bestimmung immunologischer Parameter in der Darmwand aufgrund der akuten Symptomatik nicht möglich war, sollten ersatzweise immunologische Parameter im Blut bestimmt werden.

Im Prüfplan Version V02, 04.10.2011 wurde zunächst von einer Subgruppe mit 40 Patienten mit je 2 Blutentnahmen (Visite 1 und Visite 3) ausgegangen. Es wurde vor dem Amendment zum Prüfplan von insgesamt 21 Patienten der Immunstatus im Blut bestimmt. Nach dem Amendment zum Prüfplan (siehe Amendment Summary V02, 24.04.2012 und Prüfplan V03, 24.04.2012) wurden die zusätzlichen Untersuchungen zum Immunstatus an einer Subgruppe von maximal 80 (erreicht 78) Patienten aus ausgewählten Subzentren durchgeführt. Die dazu notwendigen Blutentnahmen wurden vor Beginn der Behandlung mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N, zur Visite 2 und zur Abschlussuntersuchung durchgeführt (zu jeder Visite 1-3). Außerdem wurde für diese Patienten eine Erregerdiagnostik zu Visite 1 durchgeführt. Nach Amendment wurde von insgesamt 57 Patienten der Immunstatus bestimmt. Zusätzliche Stuhluntersuchungen auf Krankheitserreger wurden an 53 Patienten durchgeführt.

Die Untersuchung der Blutproben erfolgte im Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Leipzig. Die Patienten der ausgewählten Subzentren wurden über die zusätzlichen Untersuchungen in der Patienteninformation und im Arztgespräch informiert. Die Patienten konnten die Teilnahme an der Subuntersuchung, unabhängig von der Teilnahme an der klinischen Prüfung, ablehnen.

## 9.2 Diskussion des Studiendesigns und Auswahl der Kontrollgruppen

Die aus der Erfahrung und aus dem vorliegenden klinischen Erkenntnismaterial bekannte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N bei akuter Diarrhoe sollte in einer konfirmatorischen Phase-III-Studie nachgewiesen werden. Dabei sollte eine Einzeldosis von

7,5 ml Arhama®-Tinktur N alle 48 Stunden (Fachinformation 09/2009 und 11/2011, siehe Appendix 16.1.12) gegen Placebo in einem doppel-blinden, randomisierten, multizentrischen Design geprüft werden.

Für die Behandlung der akuten, unkomplizierten Diarrhoe ist normalerweise keine weiterführende Diagnostik und Therapie erforderlich. Nur bei Patienten mit Immunschwäche, stark ausgeprägter Symptomatik, bei Kindern oder alten Patienten kann im Einzelfall eine symptomatische oder kausale Therapie angebracht sein. In die Studie wurden Patienten mit akuter und unkomplizierter Diarrhoe, die keiner symptomatischen oder spezifischen Therapie bedurften, eingeschlossen, sodass die Wahl eines Placeboarmes als Kontrollgruppe ethisch unbedenklich war.

Eine grundsätzliche Behandlung der Patienten mit einer standardisierten Rehydrierungstherapie war im Rahmen der Studie nicht vorgesehen. Eine Rehydrierung erfolgte nach Maßgabe des behandelnden Arztes, sofern dies erforderlich war. Im Falle einer Verschlechterung der Symptomatik oder unklarem Verlauf, konnte der Patient zur Weiterbehandlung zu einem Gastroenterologen oder gegebenenfalls stationär überwiesen werden.

### 9.3 Auswahl der Studienpopulation

Es wurde geplant 470 Patienten mit akuter Diarrhoe verschiedener Genese zu behandeln. Das Haupteinschlusskriterium war, dass mindestens 3 durchfällige Stühle innerhalb von 24 Stunden vor Behandlung aufgetreten waren.

Da sich die Bestimmung des Stuhlgewichtes oder des Wassergehaltes in der Praxis schwierig gestaltet, wurden beide Parameter zur Diagnosesicherung nicht bestimmt.

Die Patienten sollten durch die Studienteams in Übereinstimmung mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt werden. Patienten mit akuten Exazerbationen chronischer Durchfallerkrankungen oder Durchfallerkrankungen, die nahrungsmittel- oder medikamenteninduziert waren (siehe Ausschlusskriterien) sollten anamnestisch durch den behandelnden Arzt ausgeschlossen werden. Eine Erregerdiagnostik zum Einschluss oder zur Qualifizierung der Studienteilnehmer war nicht geplant. Es wurde dem behandelnden Arzt freigestellt, eine solche Diagnostik zu betreiben, wenn die Kenntnis des Erregers für die weitere Therapie oder Meldeobligationen sinnvoll gewesen wäre.

#### 9.3.1 Einschlusskriterien

Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen werden zu können:

1. Akute, unkomplizierte Diarrhoe in Folge einer Gastroenteritis, gekennzeichnet durch:
  - drei oder mehr ungeformte Stühle (breiig oder wässrig) innerhalb von 24 Stunden, die mindestens von zwei der folgenden Symptome begleitet wurden: Bauchschmerzen oder Bauchkrämpfe, starke Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, starker Stuhldrang, Blut und /oder Schleim im Stuhl oder Tenesmen;
  - die Ursache der Diarrhoe sollte anamnestisch möglichst sicher als bakteriell-, viral- oder toxin-induziert eingeordnet werden können, ohne dass eine labortechnische Bestätigung der Diagnose erforderlich war.
2. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18 - 70 Jahren
3. Nichtgebärfähige, weibliche Patienten (z.B. Hysterektomie, Oophorektomie, Ligatur beider Eileiter)
4. Gebärfähige Frauen, die sich verpflichten mussten, für die Dauer der klinischen Studie und den verbleibenden Menstruationszyklus eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode anzuwenden. Dazu gehören hormonelle Methoden

(Depotspritze, Implantat, nicht jedoch orale Kontrazeptiva), Intrauterinpressare, sexuelle Abstinenz oder Partner mit Vasektomie.

5. Nach erfolgter Aufklärung durch den Arzt musste eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegen.

Gründe für die Auswahl dieser Einschlusskriterien:

In die Studie sollten Patienten mit unkomplizierter akuter Diarrhoe eingeschlossen werden, d.h. die anamnestisch relativ sicher einer bakteriellen, viralen oder toxin-induzierten Ursache zugeordnet werden konnten. Der Prüfarzt konnte jederzeit eine labortechnische Diagnosesicherung durchführen, wenn er das für erforderlich hielt, was aber kein Erfordernis zum Einschluss war. Es sollten möglichst nur Patienten eingeschlossen werden, bei denen aus klinischer Sicht nicht mit einem plötzlichen Sistieren der Symptomatik innerhalb der nächsten 24 Stunden zu rechnen war.

### 9.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die eines der unten aufgeführten Kriterien erfüllten, durften nicht in die Studie eingeschlossen werden:

1. Stark fieberhafte, blutige Durchfälle mit schwerer Allgemeinsymptomatik (z.B. Verdacht auf Typhus, Paratyphus)
2. Schlechter Allgemeinzustand (Apathie, mittlere bis schwere Exsikkose)
3. Patienten mit Indikation zur Rehydrierung oder Antibiotikatherapie zur Screeningvisite
4. Länger als 48 Stunden bestehende, typische akute Diarrhoesyndromatik
5. Einnahme von symptomatischen Antidiarrhoika innerhalb der letzten 8 Stunden vor Randomisierung
6. Verdacht auf akute Exazerbation einer bekannten, chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) oder eines Reizdarmsyndrom
7. Verdacht auf Darmtumor oder Darmtumor in der Anamnese
8. Verdacht auf parasitär bedingte Diarrhoe
9. Durchfall aufgrund von bekannten Nahrungsmittelallergien oder Verdacht darauf
10. Verdacht auf hormonell induzierte Diarrhoe (z.B. Hyperthyreose)
11. Verdacht auf medikamenteninduzierte Diarrhoe (z.B. Antibiotika, Laxantienabusus, Zytostatika, Eisenpräparate etc.)
12. Stuhlinkontinenz
13. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe der Prüfmedikation
14. Patienten, bei denen eine schwere Leber- oder Niereninsuffizienz bekannt ist
15. Patienten mit schweren psychischen Störungen (z.B. Schizophrenie, Major Depression)
16. Patienten mit anderen schweren organischen oder systemischen Erkrankungen, z.B. Multiple Sklerose, nicht in Remission befindliche Tumorerkrankungen, AIDS etc.
17. Alkohol und andere Suchterkrankungen
18. Schwangere und Stillende
19. Frauen im gebärfähigen Alter, die über die Dauer der Teilnahme an der klinischen Prüfung und des aktuellen Menstruationszyklus nicht der Anwendung einer medizinisch akzeptierten Methode der Verhütung zustimmen, wobei die Einnahme oraler Kontrazeptiva in diesem Fall, als nicht sichere Methode anzusehen ist, da deren Wirksamkeit durch die Durchfallerkrankung beeinträchtigt sein könnte.

### 9.3.3 Ausschluss einzelner Patienten von der Studie

In Übereinstimmung mit den rechtlichen Anforderungen und der ICH-GCP Guideline konnte jeder Patient die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen verlassen, ohne dass ihm dadurch ein Nachteil entstand.

Der Patient konnte vom Prüfarzt aus medizinischen Gründen und / oder aufgrund von Non-Compliance bezüglich des Behandlungsschemas oder anderer Verpflichtungen, die sich aus dem Prüfplan ergeben, zu jedem Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen werden.

Das Ausscheiden eines Patienten wurde vom Prüfarzt im Prüfbogen und in der Krankenakte dokumentiert. Dabei sollte versucht werden, die Gründe für das Ausscheiden zu ergründen und diese zu dokumentieren.

Folgende medizinische und andere Gründe konnten zu einem Abbruch der Studie (durch den Patienten oder den Prüfarzt) für einen bestimmten Patienten führen:

- Rücknahme der Einverständniserklärung des Patienten,
- Nicht tolerierbare unerwünschte Ereignisse / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
- Beträchtliche Verschlechterung der klinischen Symptomatik des Patienten, die entweder eine Hospitalisierung, eine intravenöse Rehydrierung (eine orale standardisierte Rehydrierung ist kein zwangsläufiger Grund, den Patienten aus der Studie auszuschließen), oder eine Antibiotikatherapie erforderte,
- Nach Ansicht des Prüfarztes würde eine Fortsetzung der Studie abträglich für das Wohlergehen des Patienten sein oder andere Gründe, die gegen eine Fortführung der Studie sprechen,
- Verwendung von Arzneimitteln, die während der Studie nicht erlaubt waren,
- Mangelhafte Patientencompliance in Bezug auf die Einnahme der Studienmedikation,
- Neue Erkenntnisse zu Risiken, die eine neue Nutzen-Risiko-Abwägung erforderten.

Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs eines Patienten sollte der Prüfarzt nach Möglichkeit alle Untersuchungen der Abschlussvisite durchführen und dokumentieren.

### 9.3.4 Drop-outs / Screening Failures / Ersatz

Patienten, die die Studie nach Einnahme der ersten Dosis der Prüfmedikation verlassen hatten, wurden als Drop-outs behandelt, während Patienten, die bereits eingeschlossen, aber noch nicht randomisiert bzw. behandelt worden waren, als Screening Failures angesehen wurden. Screening Failures wurden ersetzt. Drop-outs hingegen wurden nachverfolgt, jedoch ohne Betrachtung der Gründe des Ausscheidens nicht ersetzt.

## 9.4 Prüfmedikation

### 9.4.1 Einnahme der Prüfmedikation

Die Patienten wurden angewiesen alle 48 Stunden mit einer Toleranz von  $\pm 4$  h jeweils 7,5 ml Prüfmedikation mit Hilfe eines bereitgestellten Messbechers einzunehmen. Die Einnahme sollte spätestens am Tag 12 oder nach dem ersten geformten Stuhl oder einem Zeitraum von 24 Stunden ohne Stuhl beendet werden.

## 9.4.2 Beschreibung der Prüfmedikation

### Test 1: Arhama®-Tinktur N, Verum

Arhama®-Tinktur N ist ein Arzneimittel, welches seit 1914 in Deutschland auf dem Markt ist. Die als wirksam deklarierten Bestandteile der Arhama®-Tinktur N sind Auszüge aus Koloquinthenfrüchten und frischen Salbeiblütenständen.

Einhundert Gramm der Tinktur enthalten 19,4 g Extrakt aus frischen Salbeiblütenständen (1:0,37-0,45), Auszugsmittel Ethanol 68 % (V/V) sowie 3,9 g Extrakt aus Koloquinthenfrüchten (1:3,4-4,3), Auszugsmittel Ethanol 42 % (V/V).

### Test 2: Plazebolösung

Das Plazebopräparat besteht aus der wirkstofffreien Lösung. Eihundertundvier Gramm (100 ml) der Plazebolösung enthalten:

Konservierungsmischung		754,00	mg
bestehend aus:	Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)	35,40	mg
	Saccharin-Natrium (Ph. Eur.)	3,54	mg
	Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)	7,08	mg
	Ethanol 96 % (Ph. Eur.)	707,89	mg
Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)		19,31	g
Likörwein (DAB)		80,26	g
Ammoniak-Zuckerulör (E 150c)		5,28	g

### 9.4.2.1 Herstellung, Verpackung, Handhabung und Lagerung der Prüfmedikation

Die Studienmedikation (Verum) wurde durch Verblinden von originaler Marktware der Firma Bombastus-Werke AG hergestellt (Charge 265168). Das Plazebo wurde bei der Fortuna Apotheke nach den Richtlinien EU-GMP im Auftrag von CardioSec Clinical Research GmbH hergestellt (Charge 20110804 und 20130308). Die Aufmachung der Medikation war für beide Studienarme gleich.

Die Abpackung der Prüfmedikation erfolgte in Gebinden von 6 Glasflaschen á 100 ml, die jeweils ein Kit bildeten. Für die Dauer der Studie wurde pro Patient eine Flasche der Studienmedikation benötigt, die entsprechend der Randomisierungsanleitung dem Patienten zugeordnet wurde (siehe Randomisierungsanleitung Appendix 16.1.7)

Die Prüfmedikation wurde bei Raumtemperatur, nicht über 25 C, gelagert.

Zur Abschlussvisite wurde die Menge der verbrauchten Prüfmedikation bestimmt und mit den Angaben im Patiententagebuch verglichen. Das Studienpersonal ermittelte die Füllhöhe mit einem bereitgestellten Lineal und verglich das gemessene Volumen mit den Angaben in einer bereitgestellten Tabelle (siehe Kapitel 9.4.8 TT 5).

Nach Überprüfung des Drug Account durch den Monitor wurde die übrige und nicht benötigte Prüfmedikation in den Zentren oder nach Rücksendung bei der CardioSec Clinical Research GmbH vernichtet. Die Vernichtungsprotokolle der Zentren wurden an die CardioSec Clinical Research GmbH zurückgesandt.

### TT 3: Übersicht über hergestellte Chargen und Laufzeitverlängerungen

Ausgangsstoff Zwischenprodukt	Charge	Herstellung/Produktion	Menge	Charge	Haltbar- keit bis
Verum	265168	25.10.2011	300 Flaschen	005/11	Jan 12

Ausgangsstoff Zwischenprodukt	Charge	Herstellung/Produktion	Menge	Charge	Haltbar- keit bis
Plazebo	20110804	24.10.2011	300 Flaschen	004/11	Jan 12
Kit		27.10.2011	100 Kits á 6 Flaschen	006/11	Jan 12
1. Laufzeitverlängerung		20.01.2012	84 Kits á 6 Flaschen = 504 Flaschen umetikettiert	006/11	Okt 12
2. Laufzeitverlängerung		10.10.2012	28 Kits á 6 Flaschen = 168 Flaschen umetikettiert	006/11	Apr 13
3. Laufzeitverlängerung		23.03.2013	10 Kits á 6 Flaschen = 60 Flaschen umetikettiert	006/11	Dez 13
Verum	265168	12.04.2013	180 Flaschen	001/13	Jul 14
Plazebo	20130308	12.04.2013	180 Flaschen	002/13	Jun 14
Kit		12.04.2013	60 Kits á 6 Flaschen	003/13	Mai 14

#### 9.4.2.2 Etikettierung der Prüfmedikation

Die Etikettierung erfolgte gemäß der gesetzlichen Richtlinien und Anforderungen. Es wurde von der Möglichkeit, anstelle der Chargenbezeichnung die Studien-Nummer zu verwenden, Gebrauch gemacht. Folgende Texte wurden auf die Prüfmedikationsflaschen aufgebracht:

##### Etikettentext:

Behandlungs-Nr.: 5xxx

Arhama®-Tinktur N Prüfmedikation oder Plazebo

100 ml Lösung zum Einnehmen

Einnahme von 7,5 ml alle 48 h ± 4 h

Studien-Nummer: 2010-19, EudraCT Nr.: 2011-001776-19

Code-Nr. der Prüfung: 11ct/am25arh

Nur zur klinischen Prüfung bestimmt.

Fest verschlossen, nicht über 25°C lagern.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Verwendbar bis: 01/12

CRO: CardioSec Clinical Research GmbH, Peterstrasse 5, 99084 Erfurt, Tel. 0361-789 197 40

Sponsor: Bombastus-Werke AG, Wilsdruffer Straße 170, 01705 Freital, Tel. 0351 - 658 030



Zusätzlich wurde ein ablösbares Etikett (CRF-Sticker) an der Prüfmedikation angebracht, dass vor Abgabe an den Patienten abgelöst und in die Prüfmusterdokumentation der Zentren eingeklebt wurde.

#### Text CRF-Sticker:

EudraCT Nr.: 2011-001776-19

Behandlungs-Nr.: 5xxx



Die dort notierte Behandlungsnummer wurde in den CRF übertragen. Die Übereinstimmung der Behandlungsnummern zwischen Prüfmusterdokumentation, Übertrag in den CRF und Randomisierungsformular wurde durch den Monitor geprüft.

Durch die notwendig gewordenen Laufzeitverlängerungen (siehe Kapitel 9.4.2.4) wurden auf der Prüfmedikation zusätzliche Etiketten mit folgendem Text aufgebracht:

#### Text Laufzeitverlängerungs-Sticker:

Code-Nr. der Prüfung: 11ct/am25arh

Verwendbar bis: 10/12 (1. Laufzeitverlängerung)

04/13 (2. Laufzeitverlängerung)

12/13 (3. Laufzeitverlängerung)

EudraCT Nr.: 2011-001776-19

#### 9.4.2.3 Nachweis der Verwendung der Studienmedikation (Drug Accountability)

Der Prüfarzt bestätigte den Erhalt der Prüfmedikation durch signierte Rücksendung des Eingangsformulars an die CRO. Der Prüfarzt erklärte sich damit einverstanden, die Prüfmedikation ausschließlich im Rahmen dieser klinischen Prüfung und in Übereinstimmung mit dem Prüfplan zu verwenden. Die Prüfmedikation wurde gemäß den Anweisungen des Herstellers gelagert und gehandhabt.

Der Prüfarzt dokumentierte die Gabe der 1. Prüfmedikation für jeden Patienten im Prüfbogen, die Patienten notieren alle weiteren Einnahmen im Tagebuch.

Die Restflüssigkeit der vom Patienten zurückgegebenen Medikation wurde auf Übereinstimmung mit der angegebenen Einnahme laut Tagebuch verglichen. Jedes Zentrum erhielt dafür standardisierte Lineale und eine Messanleitung sowie eine Tabelle mit den korrelierenden Volumina. Diskrepanzen sollten dokumentiert und aufgeklärt werden und der Patient gegebenenfalls nachgeschult werden. Diese Überprüfung diente der Kontrolle der Patientencompliance.

Die Studienmonitore überprüften die Dokumentation und den Bestand der Prüfmedikation beim Prüfarzt regelmäßig, um den Nachweis der Verwendung der gesamten Prüfmedikation sicherzustellen.

Jegliches nicht benutzte, teilweise benutzte oder leere Behältnis der Prüfmedikation wurde nach Kontrolle und Freigabe durch den Monitor entsprechend der Abfallvorschriften über den Hausmüll entsorgt oder zur weiteren Vernichtung an die CardioSec Clinical Research GmbH zurückgeschickt. Für alle Vernichtungen und Rücksendungen wurden entsprechende Versand- oder Vernichtungsprotokolle angefertigt.

Der Empfang, die Ausgabe und die Rückgabe der Prüfmedikation wurden in vom Auftragsinstitut zur Verfügung gestellten Formblätter dokumentiert, die folgende Informationen beinhalteten: Studien-Nummer, Absender, Empfänger, Datum, Menge, Chargenbezeichnung, Verfallsdatum oder ggf. Re-Testdatum.

#### 9.4.2.4 Laufzeitverlängerungen

Die Fa. Bombastus führte studienbegleitend Stabilitätsprüfungen der eingesetzten Prüfmedikation durch. Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungen konnte die Verwendbarkeitsdauer der Medikation verlängert werden.

Die laufenden Zentren wurden jeweils vor Ablauf der Prüfmedikation mit Anweisungen zur Umetikettierung sowie neuen Etiketten ausgestattet. In folgender TT 4 ist eine Übersicht über Versand und Eingang der Etiketten aufgeführt:

**TT 4: Übersicht über Laufzeitverlängerungen**

	Versanddatum Anleitung / Etiketten	Eingangsdatum bis Anleitung / Etiketten	Rücksendung komplett / korrekt?	Bemerkung
1. Laufzeitverlängerung bis 10/12	20.01.2012	24.02.2012	ja	
2. Laufzeitverlängerung bis 04/13	11.10.2012	14.12.2012	nein	Zentrum 25-013 keine Umetikettierung durchgeführt, Prüfmedikation durch Monitor vernichtet, Zentrum wurde geschlossen

	Versanddatum Anleitung / Etiketten	Eingangsdatum bis Anleitung / Etiketten	Rücksendung komplett / korrekt?	Bemerkung
3. Laufzeitverlängerung bis 12/13	22.03.2013	23.04.2013	ja	

Die Laufzeit für die erste Herstellungs-Charge (Chargen-Nr.: Verum 005/11, Plazebo 004/11) wurde dreimal verlängert.

Zentrum 25-013 führte trotz mehrfacher Aufforderung keine Umetikettierung durch. Die Prüfmedikation wurde vor Ort durch den Monitor vernichtet und die Notfallumschläge wurden an die CardioSec Clinical Research GmbH übergeben. Die unbenutzten Etiketten waren nicht auffindbar (siehe Note to File No. 01 IMP, V01, 2013-03-06). Es wurden keine Patienten nach der Laufzeitverlängerung behandelt.

#### 9.4.3 Zuweisung der Patienten zu den Behandlungsgruppen / Randomisierung

Jedem Patienten, der eine Patienteneinverständniserklärung unterzeichnet hatte, wurde in der Reihenfolge seines Erscheinens eine Patientenummer aus 6 Ziffern zugewiesen, z.B. 25-01-01. Sie setzte sich zusammen aus:

- Ziffer 1 und 2: Studienkennnummer: 25
- Ziffern 3 und 4: Prüfzentrumsnummer: 01, 02, 03, 04 usw.
- Ziffern 5 und 6: Individuelle Patientenummer innerhalb des Zentrums (konsekutiv in der Reihenfolge des Einschlusses im Zentrum 01, 02, 03 usw.)

Diese Patientenummer diente der Zuordnung und wurde auf allen Dokumenten des Patienten mitgeführt (Patientenakte, CRF, Tagebuch, Drug Account, Rohdatenbögen usw.).

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte zufällig anhand einer vorab erstellten Randomisierungsliste. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsgruppen aufgeteilt. Die Randomisierung erfolgte in einer festgelegten Blockgröße von 6.

Die Patienten wurden zu Visite 1 randomisiert. Das Zentrum erhielt von der CRO einen Satz mit Randomisierungsunterlagen (Randomisierungsfax, Randomisierungsübersicht, Notfallkuverts und Randomisierungsanleitung). Aus dem Randomisierungsfax ging die zu den Randomnummern zugehörige Behandlungsnummer hervor. Gemäß der Randomisierungsanleitung sollte jedem Patient des Zentrums die jeweils niedrigste verfügbare Randomnummer zugewiesen werden.

Die Randomnummer und zugehörige Behandlungsnummer wurden im Prüfbogen und Drug Account Log mit dem Vergabedatum festgehalten. Das resultierende Randomfax musste an die Randomisierungsstelle der CRO gefaxt werden. Die Randomisierungen wurden in einer zentrumsinternen Übersicht erfasst, die zum Close out Visit in Kopie an die Randomisierungsstelle übergeben wurden. In der Randomisierungsstelle wurde eine übergreifende Randomisierungsübersicht geführt. Nach Erreichen von 90% der einzuschließenden Patienten, wurden die Zentren informiert, dass vor Einschluss weiterer Patienten das Einverständnis der Randomisierungsabteilung einzuholen war. Somit konnte gewährleistet werden, dass nicht mehr als die geplante Anzahl von 470 Patienten randomisiert wurde. Nach Erreichen der Zielzahl von 470 randomisierten Patienten wurden die Zentren über den Rekrutierungsstopp per Fax informiert. Die Randomisierungsliste befindet sich im Appendix 16.1.7.

#### 9.4.4 Dosisfindung

Die Dosierung der Prüfmedikation wurde der Fachinformation Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N (Fachinformation Stand 09/2009 und 11/2011) entnommen. Dabei sollte an jedem 2. Tag eine Einzeldosis von 7,5 ml der Prüfmedikation eingenommen werden.

## 9.4.5 Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden Patienten

### 9.4.5.1 Nahrung und Getränke / Beschränkungen während der Studie

Während der Studie sollte den Patienten eine Nahrungskarenz bzw. Durchfalldiät angeraten werden. Der Verzehr von probiotischen Nahrungsmitteln sollte vermieden werden.

### 9.4.5.2 Einnahme der Prüfmedikation

Die Patienten wurden angewiesen alle  $48 \pm 4$  Stunden jeweils 7,5 ml Prüfmedikation mit Hilfe eines bereitgestellten Messbechers einzunehmen. Die Einnahme wurde spätestens am Tag 12 beendet oder nach dem ersten geformten Stuhl oder einem Zeitraum von 24 Stunden ohne Stuhl.

## 9.4.6 Verblindung

Diese Studie wurde doppel-blind durchgeführt. Weder das Personal des Prüfzentrums, noch der Patient kannten die Identität der zugewiesenen Prüfmedikation. Die Verpackung und die Kennzeichnung waren einheitlich und nicht unterscheidbar.

Die Randomisierungsliste wurde vom Biometriker generiert und dem Hersteller zur Verfügung gestellt, der die Prüfmedikation hergestellt und gekennzeichnet hat.

Die Studie blieb für das Personal des Prüfzentrums und die Patienten verblindet bis alle eventuellen Rückfragen (Queries) geklärt wurden und die Datenbank geschlossen wurde (d.h. nach Abschluss der Qualitätssicherung der Daten und Schließung der bereinigten Datenbank). Außerdem waren das Projektmanagement, das Datenmanagement und die Leiterin der klinischen Studie verblindet. Für die Interimanalyse wurde ein zweiter Biometriker, Dr. Thomas Keller, beauftragt, die Analyse entblindet durchzuführen. Der Studienstatistiker Herr Thomas Zwingers blieb bis zur finalen Analyse verblindet.

Den Prüfärzten wurden verschlossene Notfallumschläge zusammen mit der Prüfmedikation zur Verfügung gestellt. Nach Beendigung der Studie wurden diese von den Monitoren auf Unversehrtheit geprüft und an die CRO zurückgeführt. Die Notfallumschläge durften nur geöffnet werden, wenn das Wissen um die tatsächliche Behandlung für die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes zwingend notwendig gewesen wäre. Auf jedem geöffneten Umschlag hätten der Name der öffnenden Person, das Datum und der Grund für die Öffnung dokumentiert werden müssen. Grund und Zeitpunkt der Entblindung wären in der Patientenakte zu dokumentieren gewesen. Ein schriftlicher, formloser Vermerk (Patienten-Nummer, Entblinder, Datum und Grund der Entblindung) wäre zu erstellen und umgehend an den Monitor und das Auftragsforschungsinstitut (CRO) zu verschicken gewesen.

Der Prüfarzt hätte vor Öffnen eines Notfallumschlages versuchen sollen, seinen Monitor oder den Leiter der klinischen Prüfung zu erreichen. Im Falle der Öffnung hätte die Therapie des individuellen Patienten abgebrochen und der Sponsor bzw. das Auftragsforschungsinstitutes informiert werden sollen.

Zu den Close out Visits wurden die Notfallkuvert von den Monitoren auf Vollständigkeit und Unversehrtheit geprüft und mit Lieferschein an die Randomisierungsabteilung versendet. Alle Zentren, die zum Datenbankschluss noch kein Close out Visit hatten (Zentrum 25-002; 25-004; 25-007; 25-008; 25-009; 25-011; 25-012; 25-018; 25-020; 25-025; 25-026; 25-027; 25-028; 25-029), wurden aufgefordert ein Blinding Statement auszufüllen und diese Bestätigung zurück zuschicken. Die Korrektheit der Angaben wurde vom Monitor bestätigt. Die anderen Zentren hatten ihre Notfallkuverts bereits zurückgesandt.

Bis zum 20.12.2013 waren die Notfallkuverts aus den Zentren 25-001 bis 25-029 sowie der gesamte Satz vom Sponsor unversehrt bei Cardiosec eingegangen. Nach Überprüfung der Vollständigkeit mittels „Übersicht Versand Notfallkuvert“ wurde festgestellt, dass aus dem Zentrum 25-027 anstatt 18 Notfallkuverts nur 12 Kuverts zurückgeliefert wurden. Nach Rücksprache mit dem Zentrum und dem verantwortlichen Monitor wurde sichergestellt, dass alle Kuverts zum Blinding Statement korrekt vorlagen und beim Verpacken zum Rücktransport verloren gegangen sind (Kit 98 mit Behandlungsnummern 5583 bis 5588). Da

der verantwortliche Monitor bei der Prüfung zum Blinding Statement anwesend war, wird das Fehlen der Notfallkuverts nicht als Verstoß der Verblindung gewertet.

Alle bei Cardiosec eingegangenen Notfallkuverts wurden auf Unversehrtheit geprüft, der Eingang wurde dokumentiert und die entsprechenden Vernichtungsprotokolle zentrumsspezifisch erstellt und anschließend im Vier- Augen- Prinzip dokumentiert vernichtet (Reißwolf).

## **9.4.7 Frühere Therapie und Begleittherapie**

### **9.4.7.1 Nicht erlaubte Vor- und Begleitmedikation**

Nicht erlaubt war die Einnahme aller Arten von Antidiarrhoika (Adsorbentien, Medizinalkohle, Gerbstoffe, Quellstoffe, Motilitätshemmer, Enkephalinasehemmer, mikrobielle Antidiarrhoika sowie pflanzliche Antidiarrhoika wie Uzarsaft). Verboten war auch die Einnahme von Schmerzmitteln und Spasmolytika nach Randomisierung.

Die Einnahme von Medikamenten der o.g. Klassen bis 8 Stunden vor Randomisierung war erlaubt (siehe Einschlusskriterien 9.3).

Medikamente, die die Darmflora schädigen können, wie systemische Antibiotika, waren, wenn möglich, während der Studie zu vermeiden. Ansonsten sollten Patienten, die systemische Antibiotika einnehmen mussten, aus der Studie ausgeschlossen werden.

### **9.4.7.2 Erlaubte Vor- und Begleitmedikation**

Alle Medikamente, die der Behandlung von Begleiterkrankungen dienten und die nicht mit den Ein- und Ausschlusskriterien in Konflikt standen, waren grundsätzlich erlaubt. Alle Begleitmedikationen mussten im CRF dokumentiert werden. Sie sollten während der Studie möglichst unverändert weitergenommen werden, wenn es die Begleitsymptomatik zuließ. Der Patient wurde vom Prüfarzt über erforderliche Dosisanpassungen (Antidiabetika) oder eingeschränkte Wirksamkeit (z.B. orale Kontrazeptiva) der Standardmedikation durch die Durchfallerkrankung aufgeklärt.

Dauerhafte Veränderungen (Dosisanpassungen, Absetzen etc.) der Begleitmedikation, die zur Screeningvisite erhoben wurden, mussten dokumentiert werden.

In Notfällen, bei starken Diarrhoe-Beschwerden oder Folgeproblemen, war ein kurzfristiger Einsatz folgender Notfallmedikationen erlaubt, der entsprechend dokumentiert werden musste (Patiententagebuch und Übernahme in den CRF):

- Bei Bedarf konnte der Arzt eine standardisierte orale Rehydrierungstherapie verordnen. (Achtung: Patienten mit Indikation der standardisierten oralen Rehydrierung zur Screeningvisite durften nicht eingeschlossen werden!). Der Patient konnte in der Studie verbleiben. War eine intravenöse Rehydrierungstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes erforderlich, musste der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden.
- Alle anderen Behandlungen von Begleiterkrankungen, wenn diese nicht gegen die Ausschlusskriterien verstießen.
- Einnahme von Antiemetika.

## **9.4.8 Behandlungscompliance**

Die Einnahme des Prüfpräparates wurde im Patiententagebuch mit Datum und Uhrzeit fortlaufend notiert. Die Eintragungen wurden zu den Visiten vom Studienpersonal auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und Abweichungen im Prüfbogen dokumentiert. Das Studienpersonal überprüfte hierbei, ob die Medikation vom Patienten entsprechend den Vorgaben (7,5 ml Prüfmedikation alle 48 h  $\pm$  4 h) eingenommen wurde. Wurde weniger oder mehr als 7,5 ml Studienmedikation alle 48 h  $\pm$  4 h vom Patienten eingenommen, wurde der Grund hierzu mit dem Patienten abgeklärt.



Die entnommene Menge wurde aus folgender Tabelle bestimmt.

**TT 5: Übersicht über die Anzahl der entnommenen Medikationsdosen und der damit verbundene Flüssigkeitsstand in mm**

Entnommene Dosen	Flüssigkeitsstand mm
1	64-68
2	58-62
3	53-57
4	48-51
5	42-46
6	36-40
7	30-34
8	25-29
9	19-23
10	15-19
11	10-14
12	6-9
13	1-4

## 9.5 Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter und Studienablauf

### 9.5.1 Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter und Flow Chart

#### Wirksamkeitsparameter

Die Details zu den Wirksamkeitsparametern sind im Kapitel 9 beschrieben. Folgende Wirksamkeitsparameter wurden bestimmt:

#### Primärer Wirksamkeitsparameter

1. Dauer der Diarrhoe (Zeit von der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum letzten ungeformten Stuhl)

#### Sekundäre Wirksamkeitsparameter

2. Gesamtdauer der Erkrankung (Zeit vom ersten ungeformten Stuhl bis zum letzten ungeformten Stuhl)
3. Stuhlfrequenz am Tag 2
4. Anteil der Responder am Tag 2
5. Anteil der „geheilten“ Patienten
6. Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2

7. Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14
8. Anteil der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie
9. Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe
10. Veränderung der Stuhlfrequenz
11. Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt

### **Sicherheit- und Verträglichkeitsparameter**

Die Sicherheitsparameter wurden in erster Linie durch die Bestimmung und Bewertung von Unerwünschten Ereignissen (=UE) innerhalb der Studie ermittelt. Die Akzeptanz des Studienmedikaments durch den Patienten und die Einschätzung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt wurden zur Abschlussvisite erfasst. Die Bestimmung der Laborparameter wurde zu Beginn (Einschluss des Patienten) und am Ende der Studie durchgeführt, um den Gesundheitszustand der Patienten zu erfassen.

Die Bestimmung des allgemeinen zellulären Immunstatus wurde anhand von Blutproben durch das Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI durchgeführt. Die Auswertung erfolgt in einem separaten Bericht. Folgende Sicherheitsparameter wurden bestimmt:

12. Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse
13. Akzeptanz des Studienmedikaments durch den Patienten
14. Einschätzung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt
15. Veränderung von Standardlaborparametern
16. Veränderung Immunstatus

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Visiten und der Ablauf der Studie beschrieben.

#### **9.5.1.1 Definition der Studienzeiten / Visitenbeschreibung**

Die Studie bestand grundsätzlich aus 3 Visiten. Die Visite 1 wurde unterteilt in die Zeitpunkte 0 = Tag 0 und Tag 1. Tag 0 umfasste alle Maßnahmen zur Aufklärung und zum Einverständnisprozess sowie zur Klärung, ob der Patient zur Studienteilnahme geeignet war. Geeignete Patienten wurden randomisiert. Mit der Randomisierung begann Tag 1. An Visite 1, Tag 1 wurden die Blutentnahmen durchgeführt und die erste Dosis der Studienmedikation unter Aufsicht des Studienteams eingenommen. Das Datum und die Uhrzeit der Einnahme wurden ins Patiententagebuch übernommen und die weiteren Einnahmezeitpunkte festgelegt.

48 Stunden nach der ersten Einnahme der Studienmedikation (Tag 2) kam der Patient zur Visite 2, die der Überprüfung der Compliance diente. Hatte der Patient innerhalb dieses 48-Stundenintervalls seit Ersteinnahme des Studienmedikaments einen geformten Stuhlgang oder ein 24-Stunden-Intervall ohne Stuhlgang, konnte die Studie für diesen Patienten beendet werden. Es wurden alle Maßnahmen von Visite 3 durchgeführt.

Zu Visite 2 musste entschieden werden, ob zusätzliche Therapiemaßnahmen erforderlich waren (Antibiose, standardisierte Rehydrierung, Überweisung in eine Facheinrichtung, etc.) und ob der Patient aus der Studie auszuschließen war. Bei Ausschluss aus der Studie sollten die Maßnahmen von Visite 3 durchgeführt werden.

Spätestens an Tag 14 ± 1 wurden alle Patienten, unabhängig von der erreichten Heilung, aus der Studie entlassen.

Zwischen Visite 2 und 3 konnte die Studie seitens des Patienten beendet werden, sobald er einen geformten Stuhl abgesetzt hatte oder ein 24-Stunden-Intervall ohne Stuhlgang hatte. Nach Erreichen der Heilung konnte mit dem Prüfzentrum ein Termin für die Abschlussuntersuchung (Maßnahmen Visite 3) vereinbart werden. Der Termin sollte möglichst innerhalb von 2 Tagen nach Erkrankungsende durchgeführt werden.

## 9.5.1.2 Flow Chart

Visite	V1		V2	V3	
Bezeichnung	Screening/ Baseline	Randomi- sierung/ Behandlung	Kontrolle	Abschluss- untersuchung	Patienten- tagebuch
Tag	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 14 oder bei vorzeitigem Abschluss*	Tag 1 bis maximal Tag 14
Stunden		0	48 ± 4	336 ± 24	
Vergabe der Patientenummer	X				
Studieninformation	X				
Einwilligungserklärung	X				
Vormedikation	X				
Anamnese und demografische Daten	X				
Diagnosestellung akute Diarrhoe	X				
Stuhlfrequenz 24 h Intervall vor Randomisierung	X				
Schwangerschaftstest (Urin)	X			X	
Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien	X				
Körperliche Untersuchung <sup>A</sup>	X			X	
Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur)	X		X	X	
Vergabe der Randomnummer		X			
Laboruntersuchungen (Blut)		X		X	
Laboruntersuchungen (Immunstatus), <b>nur ausgewählte Zentren</b>		X	X	X	
Bestimmung des Krankheitserregers im Stuhl, <b>nur ausgewählte Zentren<sup>F</sup></b>		X	(X)		
Stuhlfrequenz / Stuhlkonsistenz					X
VAS Abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe <sup>B</sup>		X		X	X
Abfrage Notfallmedikation <sup>C</sup>			X	X	X
Unerwünschte Ereignisse <sup>D</sup>		X	X	X	
Einnahme Prüfmedikation <sup>E</sup>		X			X
Rücknahme Prüfmedikation				X	
Ausgabe Tagebuch		X			
Kontrolle / Rücknahme Tagebuch			X	X	
Einschätzung des Behandlungserfolgs durch Arzt				X	
Einschätzung der Verträglichkeit durch Arzt				X	
VAS Akzeptanz der Studienmedikation durch Patient				X	

<sup>A</sup>Messung der Körpergröße nur an Visite 1

<sup>B</sup>Abdominale Schmerzen / Krämpfe werden als Baseline zur Visite 1 und danach zweimal täglich (morgens und abends) im Tagebuch abgefragt sowie zur Abschlussuntersuchung.

<sup>C</sup>Im Tagebuch kreuzt der Patient nur die Einnahme von Begleitmedikation entsprechend der Substanzklasse an. Diese Einträge müssen in den Visiten präzisiert werden und im CRF unter Begleitmedikation erfasst werden.

<sup>D</sup>Unerwünschte Ereignisse werden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erfasst

<sup>E</sup>Einnahme Studienmedikation an Tag 2, 4, 6, 8, 10, 12 (alle 48 Stunden) etwa zur gleichen Zeit wie zu Visite 1, solange die Symptomatik besteht (bis zum ersten geformten Stuhl oder einem 24-Stundenintervall ohne Stuhl)

<sup>F</sup>Abgabe der Stuhlprobe zur Visite 1 , alternativ zur Visite 2

\*Die Abschlussuntersuchung kann jederzeit nach Visite 2 stattfinden, sobald der Patient seinen ersten geformten Stuhlgang bzw. ein 24-Stundenintervall ohne Stuhl festgestellt hat.

### 9.5.1.3 Vor- und Nachuntersuchungen

Zu Visite 1 (Baseline) und Visite 3 (Abschlussvisite) wurde neben der körperlichen Untersuchung (inkl. Vitalparameter, Körpertemperatur, Körpergewicht und Körpergröße) Blut zur Bestimmung der Laborparameter entnommen. Bei allen Frauen wurden Schwangerschaftstests zu Visite 1 und 3 durchgeführt.

Im Rahmen der erweiterten Laboruntersuchungen zur Bestimmung des Immunstatus wurde bei einer Subgruppe von Patienten aus ausgewählten Zentren zusätzlich zu jeder Visite ca. 25 ml Blut entnommen. Bei dieser Subgruppe wurde zusätzlich an Visite 1 eine Stuhluntersuchung auf Erreger durchgeführt.

### 9.5.1.4 Visitenbeschreibung

#### Visite 1 (Screening, Baseline); Tag 0

- Schriftliche und mündliche Information des Patienten
- Einholung der Patienteneinverständniserklärung, Datenschutzerklärung
- Vergabe der Patientennummer
- Erfassung der demografischen Daten (Alter, Geschlecht, Ethnie)
- Dokumentation der Anamnese einschließlich relevanter Familienanamnese und aller Begleiterkrankungen mit Diagnose und Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Durchfallanamnese (Symptombeginn, mögliche Ursache, Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Begleitsymptomatik usw.)
- Dokumentation der Vormedikation
- Durchführung einer körperlichen Untersuchung (inkl. Vitalparameter, Körpertemperatur, Körpergewicht und Körpergröße)
- Schwangerschaftstest (Urin) für alle Frauen
- Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien einschließlich Überprüfung von nicht erlaubter Vormedikation
- Abfrage der Stuhlfrequenz innerhalb der letzten 24 Stunden vor Randomisierung
- Stuhlprobe zur Bestimmung der Erreger. Falls möglich sollte die Stuhlsammlung während der Visite stattfinden, möglichst vor Behandlung. War das nicht möglich, sollte dem Patienten der für die zusätzlichen Untersuchungen des Immunstatus sein Einverständnis gegeben hatte, ein Stuhlröhrchen für die Stuhlsammlung zuhause ausgegeben werden. Die Stuhlprobe musste zu Visite 2 mitgebracht werden, durfte aber dann nicht älter als 12 Stunden sein (**nur ausgewählte Subzentren**).

#### Visite 1 (Randomisierung, Beginn der Behandlungsphase); Tag 1

- Vergabe der Randomnummer
- Abnahme der Blutproben für Laboruntersuchungen
- Abnahme der Blutproben für den Immunstatus (**nur ausgewählte Subzentren**)
- Baseline Abdominale Schmerzen und /oder Krämpfe (VAS)
- Anwendung der ersten Dosis der Prüfmedikation unter Aufsicht des Studienpersonals
- Ausgabe des Patiententagebuchs und Anleitung zum Ausfüllen
- Ausgabe der Prüfmedikation und Anleitung zur Einnahme und Lagerung
- Termin für Visite 2 (nach 48 Stunden) und Visite 3

#### Achtung:

Bei vorzeitigem Studienabbruch eines Patienten sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um dem Patienten eine Abschlussvisite nahezulegen. Unabhängig davon zu

welchem Zeitpunkt der Studienabbruch erfolgte, mussten die Maßnahmen von Visite 3 durchgeführt werden.

### Visite 2 (Kontrolle); Tag 2

Einschätzung des Arztes zum Behandlungserfolg, Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik und ob weiterführende Diagnostik und / oder Therapie erforderlich war.

- Entscheidung, ob Patient in Studie verbleiben kann
- Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse
- Abfrage Notfallmedikation, Änderungen Begleitmedikation
- Überprüfung der Compliance durch Kontrolle des Patiententagebuchs und Einnahme Medikation (Füllhöhe messen)
- Bestimmung der Vitalparameter (ohne Körpergröße)
- Abnahme der Blutproben für den Immunstatus (**nur ausgewählte Subzentren**)
- Abgabe der Stuhlprobe zur Bestimmung des Krankheitserreger (wenn nicht schon zur Visite 1 erfolgt) (**nur ausgewählte Subzentren**)
- Termin für Visite 3 (Abschlussuntersuchung nach Beendigung der Symptomatik, maximal Tag 14)

### Visite 3 (Abschlussuntersuchung); Tag 14 oder bei vorzeitigem Abschluss

Bei Ende der Symptomatik oder Ende der Behandlung.

- Durchführung einer körperlichen Untersuchung einschließlich Vitalparameter (ohne Körpergröße)
- Abnahme der Blutproben für Laboruntersuchungen
- Abnahme der Blutproben für Immunstatus (**nur ausgewählte Subzentren**)
- Schwangerschaftstest (Urin) für alle Frauen
- Überprüfung Ende der Symptomatik (Abfrage Zeitpunkt des letzten Stuhlgangs und Kontrolle der Angaben im Patiententagebuch)
- Abdominale Schmerzen und /oder Krämpfe (VAS)
- Abfrage der Akzeptanz der Studienmedikation (VAS)
- Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt
- Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt
- Abfrage unerwünschter Ereignisse
- Abfrage Notfallmedikation, Änderungen Begleitmedikation
- Rücknahme ausgefülltes Patiententagebuch
- Rücknahme der Prüfmedikation, Abgleich mit Tagebucheinträgen, Messen der Restflüssigkeitshöhe zum Abschätzen der Compliance
- Auszahlung des Patientenhonorars

#### 9.5.1.4.1 Beschränkungen während der Studie

Den Patienten sollte eine Nahrungskarenz bzw. Durchfalldiät angeraten werden. Der Verzehr von probiotischen Nahrungsmitteln sollte vermieden werden. Nicht erlaubt waren die Einnahme aller Arten von Antidiarrhoika, Schmerzmitteln, Spasmolytika sowie systemische Antibiotika nach Randomisierung.

#### 9.5.1.5 Messung spezifischer Sicherheits- / Verträglichkeitsparameter

Der Prüfarzt führte eine körperliche Untersuchung, einschließlich Vitalparameter (Blutdruck und Puls), Körpertemperatur (im Gehörgang), Körpergröße und Gewicht durch und dokumentierte alle klinisch relevanten Befunde beim Screeningbesuch (Visite 1) und am Ende der Behandlung (Visite 3).

Die körperliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Hautturgor, abdomineller Tastbefund, rektale Untersuchung, wenn indiziert) zur Visite 1 diente dem Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen der akuten Diarrhoe.

Die Messungen der Vitalfunktionen (Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpertemperatur) wurden in sitzender Position nach mindestens 5 min Ruhe durchgeführt.

Die Veränderung der Standardlaborparameter (Blutbild, Klinische Chemie) ergibt sich aus den Unterschieden der Befunde von Visite 1 und Visite 3.

Es wurden keine zusätzlichen sicherheitsspezifischen Untersuchungen während der Studie durchgeführt. Da die Prüfmedikation bereits seit 100 Jahren auf dem Markt ist, stehen ausreichende Informationen über die Sicherheit von Arhama®-Tinktur N zur Verfügung.

### 9.5.1.6 Unerwünschte Ereignisse

#### Definition Unerwünschte Ereignisse (UE, Adverse Event - AE)

Ein **unerwünschtes Ereignis** (UE) ist definiert als jegliches nicht erwünschtes, medizinisches Ereignis bei einem Patienten oder Studienteilnehmer, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise eine ursächliche Beziehung zu dieser Behandlung haben muss.

Ein UE kann daher jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich abweichender Laborergebnisse), jedes Symptom oder eine Erkrankung sein, die mit der Einnahme des Arzneimittels im Studienzeitraum in Verbindung steht, unabhängig davon, ob dieses Ereignis durch das Arzneimittel verursacht wurde oder nicht.

Eine klinisch relevante Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung, auch der Symptome der akuten Diarrhoe oder auch die Verschlechterung von Laborwerten oder anderen Befunden, die aus der Krankengeschichte bekannt waren, wurden ebenfalls als UE dokumentiert.

Die UE-Erfassung begann ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und endete mit der Visite 3 (maximal Tag 14). Zur Visite 3 noch nicht beendete UE, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation angenommen wurde, wurden nachverfolgt, bis sie entweder beendet waren oder ein stabiler Zustand eingetreten war.

Laborwerte außerhalb der unten aufgeführten Bereiche (TT 6), und Werte, die vom Prüfarzt als klinisch relevant bewertet wurden, wurden als UE dokumentiert, sofern die Abweichung nicht auf bestehende Begleiterkrankungen (Medical History) zurückzuführen war.

#### TT 6: UE Grenzen für Laborparameter

Laborparameter	Klinische Relevanz
Hämoglobin	> 50 % Obergrenze Normbereich, < 20 % Untergrenze Normbereich
Hämatokrit	> 50 % Obergrenze Normbereich, < 20 % Untergrenze Normbereich
Erythrozyten und Erythrozytenparameter	> 50 % Obergrenze Normbereich, < 20 % Untergrenze Normbereich
Neutrophile	> 50 % Obergrenze Normbereich, < 50 % Untergrenze Normbereich
Plättchen	> 75 % Obergrenze Normbereich, < 50 % Untergrenze Normbereich
Kreatinin	> 50 % Obergrenze Normbereich
ASAT	> 200 % Obergrenze Normbereich
ALAT	> 200 % Obergrenze Normbereich
Natrium	> 5 % Obergrenze Normbereich, < 5 % Untergrenze Normbereich
Kalium	> 20 % Obergrenze Normbereich, < 20 % Untergrenze Normbereich
Chlorid	> 10 % Obergrenze Normbereich, < 10 % Untergrenze Normbereich
Calcium	> 20 % Obergrenze Normbereich, < 20 % Untergrenze Normbereich

**Definition Unerwünschte Arzneimittelwirkung (Adverse Drug Reaction – ADR)**

In der klinischen Anwendung vor der Zulassung: Alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein medizinisches Produkt unabhängig von der Dosis sofern ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfsubstanz begründet möglich erscheint, sind als unerwünschte Arzneimittelwirkung anzusehen.

In der Anwendung nach der Zulassung: Alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein medizinisches Produkt bei Dosen, die normalerweise zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Krankheiten oder zur Modifikation physiologischer Funktionen beim Menschen eingesetzt werden, sofern ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfsubstanz begründet möglich erscheint, sind als unerwünschte Arzneimittelwirkung anzusehen.

**Definition SUE (Schwere Unerwünschte Arzneimittelwirkung) – SAE (Serious Adverse Event)**

Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) / schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung** ist definiert als jegliches nicht erwünschtes medizinisches Ereignis, das unter jedweder Dosis:

- zum Tode führt,
- unmittelbar lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung oder die Verlängerung einer bestehenden stationären Behandlung erfordert,
- zu dauerhaften oder signifikanten Behinderungen führt oder,
- eine angeborene Missbildung / Geburtsfehler bei Nachkommen des Prüfungsteilnehmers hervorruft.

\*Sofern kein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation begründet möglich erscheint, handelt es sich nicht um eine schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung, sondern um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Der Begriff „**lebensbedrohlich**“ in der Definition bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem für den Patienten während des Ereignisses ein direktes Todesrisiko bestand; er bezieht sich nicht auf Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn der Verlauf schwerer gewesen wäre. So wäre eine Hepatitis, die ohne Leberversagen wieder abgeklungen ist, nicht als lebensbedrohlich betrachtet worden, auch wenn eine schwerere Hepatitis tödlich sein kann. In ähnlicher Weise wäre ein faziales Angioödem nicht als lebensbedrohlich eingestuft worden, obwohl ein Angioödem des Larynx, ein allergischer Bronchospasmus oder eine Anaphylaxie tödlich sein können.

**Stationäre Behandlung** (Hospitalisierung) ist als eine Aufnahme im Krankenhaus über Nacht zu verstehen. Ein Besuch in der Notaufnahme oder Überwachungsbesuche über Tag sind nicht als schwerwiegend zu betrachten, solange nicht eines der anderen, genannten Kriterien erfüllt wird. Krankenhausaufenthalte zur Rehabilitation oder bereits vor der Studienteilnahme geplante Operationen sind keine schwerwiegenden UE.

Eine **Behinderung** ist als eine substantielle Störung der Fähigkeit zu einer normalen Lebensführung definiert.

Der Prüfarzt hatte geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko für den Patienten zu minimieren. Wenn immer möglich, hatte er diagnostische Maßnahmen zu ergreifen, um Informationen zur Klärung des Zusammenhangs des SUE mit der Prüfmedikation zu sammeln.

Im Todesfall wäre die Todesursache zu spezifizieren und möglichst ein pathologischer Bericht beizufügen gewesen.

### Definition „Verdachtsfall Unerwartete Schwere Unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (Suspected Unexpected Adverse Drug Reaction - SUSAR)

Wenn ein SUE unerwartet gewesen und ein Kausalzusammenhang mit der Prüfsubstanz begründet möglich erschien, ist es als Verdachtsfall einer unerwarteten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung anzusehen. Die Entscheidung, ob es sich bei einem SUE um ein SUSAR handelte, wurde von der Drug Safety Abteilung des Sponsors getroffen.

### UE -Bewertung

Jedes UE wurde von einem Prüfarzt entsprechend der folgenden Kategorien bewertet:

Kategorie	Ausprägung	Erläuterungen
Schwerwiegend		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Unmittelbar lebensbedrohlich</li> <li>• Hospitalisierung / Verlängerung der Hospitalisierung</li> <li>• Bleibender Schaden/Behinderung</li> <li>• Angeborene Missbildung/Geburtsfehler bei Nachkommen des Patienten</li> </ul>
Erwartet	Nicht zutreffend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde <u>kein</u> Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation vermutet.</li> </ul>
	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natur, Schweregrad, Intensität oder Ausgang der unerwünschten Reaktion war <u>nicht</u> konsistent mit der Fachinformation / Investigator's Brochure.</li> </ul>
	Ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natur, Schweregrad, Intensität oder Ausgang der unerwünschten Reaktion war konsistent mit der Fachinformation / Investigator's Brochure.</li> </ul>
Intensität	Leicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient nahm Anzeichen oder Symptome wahr, konnte diese aber leicht tolerieren. Das Aktivitätslevel war nicht eingeschränkt.</li> </ul>
	Mittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen und Symptome schränkten den Patienten bei normalen Aktivitäten ein, verhinderten diese aber nicht.</li> </ul>
	Schwer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient war nicht in der Lage normalen Aktivitäten nachzugehen.</li> </ul>
Kausalbeziehung zum Prüfmedikament	Kein Zusammenhang	Komponenten der Kausalbewertung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition: Gab es sichere Hinweise, dass der Prüfungsteilnehmer die Prüfsubstanz angewendet hat?</li> <li>• Zeitlicher Verlauf: Folgte das UE in einem vernünftigen zeitlichen Abstand auf die Administration?</li> <li>• Wahrscheinlichkeit: War das UE <u>nicht</u> durch andere Ursachen erklärbar, z.B. Begleiterkrankungen, Begleitmedikamente, Umwelt- oder individuelle Faktoren?</li> <li>• De-Challenge: Endete oder verbesserte sich das UE nach Reduktion oder Absetzen der Studienmedikation?</li> <li>• Re-Challenge: Trat das UE wieder auf oder verschlechterte es sich nach erneuter Anwendung der Studienmedikation?</li> </ul>
	Zusammenhang möglich	
	Zusammenhang wahrscheinlich	
	Zusammenhang sicher	
Maßnahmen hinsichtlich des Prüfmedikaments	Keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Änderung in der geplanten weiteren Einnahme.</li> </ul>
	Unterbrochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme wurde kurzfristig unterbrochen.</li> </ul>
	Abgesetzt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme wurde beendet.</li> </ul>
	Erhöht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis wurde erhöht.</li> </ul>
	Reduziert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis wurde reduziert.</li> </ul>
	Unbekannt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sind keine Einzelheiten bekannt.</li> </ul>

Kategorie	Ausprägung	Erläuterungen
	Nicht zutreffend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen der Dosis waren nicht möglich, da z.B. die Einnahme schon abgeschlossen war.</li> </ul>
Ausgang	Wiederhergestellt / Gelöst	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das UE ist vollständig abgeklungen, es sind keine Auswirkungen mehr spürbar. Der vorherige Zustand wurde wiederhergestellt.</li> </ul>
	Wiederhergestellt mit Folgen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das UE ist abgeklungen, aber der Patient leidet noch unter Symptomen, z.B. anhaltender Husten.</li> </ul>
	Genesend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das UE hat sich verbessert, aber der Patient verspürt noch Auswirkungen. Die Genesung ist absehbar.</li> </ul>
	Andauernd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das UE wurde nicht gelöst, die Symptome bestehen unverändert.</li> </ul>
	Tödlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient verstarb aufgrund des AE.</li> </ul>
	Nachverfolgung nicht möglich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Ausgang des UE ist nicht bekannt, weil der Patient nicht zum Follow up erschien und Versuche, ihn zum Follow up zu bewegen, sind gescheitert.</li> </ul>

### Abfrage allgemeines Wohlbefinden

Die Kontrolle des allgemeinen Wohlbefindens wurde sowohl beim Screening, als auch bei jeder Visite durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten gebeten, jedes UE spontan zu berichten.

#### 9.5.1.7 Dokumentation und Berichterstattung

##### Dokumentation von UE

UE wurden spontan vom Patienten berichtet oder durch allgemeine Befragung vom Team des Studienzentrums in Erfahrung gebracht. Alle UE, unabhängig von der Einschätzung der Kausalität, mussten im Prüfbogen (CRF) dokumentiert werden.

Die Art des Ereignisses wurde in präziser, üblicher medizinischer Terminologie beschrieben, Abkürzungen wurden vermieden. Wenn möglich, wurde eine Diagnose gestellt, ansonsten wurden die Symptome dokumentiert. Folgende Eigenschaften eines UE waren zu erheben:

- UE Terminus (Diagnose, Symptome)
- Beginn des UE (Datum, Uhrzeit)
- Begleitmedikation (aktive Inhaltsstoffe, keine Handelsnamen)
- Intensität (leicht, mittel, schwer)
- Schwerwiegend / nicht schwerwiegend
- Erwartet (nicht zutreffend, Nein, Ja)
- Kausalzusammenhang zum Prüfmedikament
- Maßnahmen hinsichtlich des Prüfmedikaments
- Begleittherapie
- Ausgang

##### Follow-up nach UE / SUE

UE / SUE wurden weiterverfolgt bis das Ereignis abgeklungen war, die Situation also wieder zur Baseline zurückkehrte, oder ein stabiler Zustand eingetreten war. Alle Daten zum Follow up wurden in der Krankenakte dokumentiert. Im Einzelfall konnte die Nachverfolgung von UE / SUE, für die zum Studienende noch kein Stoppdatum existiert und für die kein Kausalzusammenhang mit dem Prüfmedikament vermutet wurde, eingestellt werden, wenn sich der Zustand des Patienten verbesserte bzw. stabilisierte.

##### Meldung von SUE

Alle SUE, mit oder ohne Kausalzusammenhang zu der Prüfmedikation, mussten zusätzlich zur regulären UE-Dokumentation, detailliert in einem SUE-Formblatt aufgezeichnet und dokumentiert werden. Der Prüfarzt musste SUE **unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden)** nach Bekanntwerden der Information dem Drug Safety Officer beim Sponsor und dem Projektmanager beim Auftragsforschungsinstitut mittels der zur Verfügung gestellten SUE-

Formulare faxen. Falls möglich wurde der Bericht eingescannt und per E-Mail an die unten stehende E-Mail Adresse beim Sponsor gesendet.

<b>CRO</b> CardioSec Clinical Research GmbH Fax: 0361-78919744	<b>Drug Safety</b> Bombastus-Werke AG Fax: 03212-1419554 E-Mail: <a href="mailto:pharmacovigilance@bombastus-werke.de">pharmacovigilance@bombastus-werke.de</a>
--	--

Falls es sich bei dem SUE um einen Todesfall gehandelt hätte, wäre der Prüfarzt verpflichtet gewesen, auf Anfrage weitere Informationen zum Ereignis der Ethikkommission, den Behörden und dem Sponsor zur Verfügung zu stellen.

Ein SUE ausschließlich aufgrund von Hospitalisierung, begann zu dem Zeitpunkt, zu dem der Patient im Krankenhaus eintraf.

Der initiale Bericht enthielt alle verfügbaren Informationen, mindestens jedoch die:

- Studiennummer
- Patientennummer
- Datum der ersten Dosis
- Datum der letzten Dosis
- Beginn des SUE (Datum / Uhrzeit)
- Beschreibung des SUE (Diagnosen, Symptome)
- Individuelle Patientendaten (z.B. Alter, Geschlecht)
- Beschreibung der Begleittherapie
- Bewertung des Kausalzusammenhangs
- Name des Prüfarztes

Jegliche Anstrengung wurde unternommen, um weiterführende Erkenntnisse zu gewinnen. Mit dem Bekanntwerden neuer Erkenntnisse zum SUE galt wiederum die 24-Stunden-Meldepflicht.

Die neuen Informationen wurden in Form eines Follow-up-Berichtes innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden an die oben aufgeführten Adressen gesendet. Der meldende Prüfarzt erhielt von der CRO eine Eingangsbestätigung des SUE-Berichtes. Der Fallbericht konnte als vollständig angesehen werden, wenn genügend Informationen zur Beurteilung des Kausalzusammenhangs und des Ausgangs vorhanden waren oder wenn keine weiteren Informationen erwartet wurden.

### Verantwortlichkeiten des Sponsors

UE wurden dem Sponsor von der CRO mindestens einmal jährlich und nach der Entblindung am 13.11.2013 zur Erfüllung seiner gesetzlichen Pflichten zur Berichterstattung im Development Safety Update Report (DSUR) bzw. Annual Safety Update Report zur Verfügung gestellt. Der 1. DSUR wurde am 26.09.2012 und der 2. DSUR am 25.09.2013 beim BfArM und bei der federführenden Ethikkommission eingereicht.

Weiterhin werden alle unerwünschten Ereignisse im Studienbericht aufgelistet.

### 9.5.2 Eignung der Zielgrößen

Alle Methoden zur Sicherheitsbewertung entsprachen den Standardverfahren, für welche Zulässigkeit, Genauigkeit und Relevanz dokumentiert wurden (z.B. Blutdruck, Messung der Körpertemperatur). Die verwendeten Tests und Normwerte sind in Appendix 16.1.10 aufgeführt.

### 9.5.2.1 Klinische Laborparameter

Folgende Standardlaborparameter wurden zu Visite 1 und 3 in Übereinstimmung mit dem Zeitplan bestimmt:

#### Hämatologie

- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozyten inkl. MCV, MCH, MCHC
- Leukozyten, inkl. Differential-B

#### Klinische Chemie

- S-Kreatinin
- S-ASAT/GOT
- S-ALAT/GPT
- S-Natrium
- S-Kalium
- S-Kalzium
- S-Chlorid

#### Urin-Schwangerschaftstest bei allen Frauen

- Beta-HCG (Dip Stick, Diagnostik Nord)

Die Details zu den Blutabnahmen sowie dem Transport wurden in der bereitgestellten Abnahmeanleitung geregelt. Probenröhrchen, Ettiketten und Probenbegleitscheine sowie Versandtaschen für die Probenröhrchen wurden vom Zentrallabor Bioscientia bereitgestellt. Die Abholung erfolgte über GO! Express Kurier.

Abweichungen von den Normalbefunden, die als UE weiterverfolgt werden mussten oder die einem Einschluss in die Studie entgegenstanden, sind unter Kapitel 12.2.4 gelistet (siehe Appendix 16.1.10 für Referenzwerte).

#### Immunstatus (nur ausgewählte Zentren)

Zur Bestimmung des allgemeinen zellulären Immunstatus der Patienten (Immunphänotypisierung) wurden im Vollblut weiße Blutzellen mit einem Set von fluoreszenzmarkierten Markerantikörpern gefärbt und anschließend durchflusszytometrisch analysiert. Die Analyse erfolgte vor Beginn (Visite 1) und zum Abschluss (Visite 3) der Behandlung mit Arhama®-Tinktur N. Die Details zu den Blutabnahmen und zur Probenaufarbeitung sowie dem Transport wurden im bereitgestellten Labormanual geregelt.

#### Zellulärer Immunstatus

- CD3/CD4/CD8/CD25 ⇒ T-Zell-Profil
- CD3/CD16/CD56/CD335 ⇒ NK-/NKT-Zell-Profil
- CD19/CD40/HLA-DR ⇒ B-Zell-Aktivierung
- CD11b/CD80/CD86/HLA-DR ⇒ Monozyten-Aktivierung

#### Serologischer Immunstatus

- Entzündungsparameter mittels CBA (Cytometric Bead Array)

#### Stuhluntersuchung auf Erreger

- Shigellen, Salmonellen, Camphylobacter, Yersinien
- Adenovirus, Norovirus

Im Rahmen der erweiterten Laboruntersuchungen zum Immunstatus wurden zusätzlich pro Visite ca. 25 ml Blut abgenommen. Nicht benötigte Blutvolumina, wurden für Ex-vivo-

Untersuchungen an Blutleukozyten von mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N behandelten Patienten, die im Rahmen der Präklinik im Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N durchgeführt wurden, benutzt. Dieser Umstand wurde in der Patienteninformation dargestellt.

Insgesamt wurden Blutproben aus 4 Subzentren und Stuhlproben aus 3 Subzentren für die Analyse gesammelt. Bis auf die Proben aus Zentrum 25-010i wurden alle Blutproben durch das Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI abgeholt. Der Blutprobentransport aus Zentrum 25-010i erfolgte durch die Firma GO! (General Overnight Service GmbH) über Nacht.

### 9.5.2.2 Klinische Parameter

#### Vitalparameter:

Zur Screeningvisite, zu Visite 2 und zur Abschlussvisite wurden Blutdruck und Pulsfrequenz mit einem oszillometrischen Verfahren (kalibriertes Gerät aus der Praxis) bestimmt. Der Patient sollte vor Messung der Vitalparameter mindestens 5 Minuten in einem ruhigen Raum sitzen. Die Messung war generell am linken Arm durchzuführen, evtl. Abweichungen wurden in der Patientenakte dokumentiert.

Die Körpertemperatur wurde im Gehörgang des Patienten gemessen, hierbei wurden in der Praxis befindliche, digitale Geräte benutzt. Körpergröße und Gewicht wurden mit Standardinstrumenten gemessen.

#### Schwangerschaftstest:

Für alle Frauen, unabhängig von der Gebärfähigkeit, musste vor Einschluss (Visite 1) und am Ende der Studie (Visite 3) ein Schwangerschaftstest im Urin durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen (siehe auch Flow-Chart).

Weibliche Patienten mussten entweder unfruchtbar sein (Hysterektomie, Oophorektomie, Ligatur beider Eileiter) oder über die Dauer der klinischen Studie und den verbleibenden Menstruationszyklus eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode anwenden. Dazu gehören hormonelle Methoden (Depotspritze, Implantat, nicht jedoch orale Kontrazeptiva), Intrauterin pessare, sexuelle Abstinenz oder ein Partner mit Vasektomie.

Eine Patientin mit oraler Kontrazeption wurde besonders darauf hingewiesen, dass sie über die Dauer des Zyklus eine zweite sichere Verhütungsmethode anwenden musste, da bei der akuten Diarrhoe die Sicherheit der oralen Kontrazeption nicht gewährleistet war. Dieser Hinweis über die Aufklärung der Patientin wurde in der Patientenakte extra dokumentiert.

### 9.5.2.3 Handhabung und Dokumentation Klinischer Daten

Die Prüfbögen (Case Report Form, CRF) wurden vom Auftragsforschungsinstitut zur Verfügung gestellt und das Studienpersonal wurde in die Art und Weise der Dokumentation eingeführt.

Eintragungen mussten mit einem Kugelschreiber gemacht werden und leserlich sein. Füllfederhalter und Korrekturstifte sollten nicht benutzt werden. Erforderliche Korrekturen sollten ausschließlich durch autorisierte Mitglieder der Arbeitsgruppe des Prüfarztes in folgender Weise getätigt werden: Der falsche Eintrag sollte einfach durchgestrichen werden, sodass er noch lesbar war. Der korrekte Eintrag sollte daneben geschrieben und mit Unterschriftenkürzel und Datum versehen werden. Bei Korrekturen zu unerwünschten Ereignissen, oder zum primären Wirksamkeitsparameter sollte zusätzlich der Grund der Änderung vermerkt werden.

Insgesamt wurde die Dokumentation zur Studie so gestaltet, dass es zu jedem Zeitpunkt leicht möglich war, den Verlauf der Studie zu rekonstruieren (Verlauf in Übereinstimmung mit dem Prüfplan). Dies beinhaltete die sorgfältige Auflistung der Identität der in die Studie involvierten Patienten. Diese Liste und die unterzeichneten Patienteneinverständniserklärungen sind zentrale Dokumente in den vom Prüfarzt vorzuhaltenden Unterlagen.

Alle zur Studie gehörenden Dokumente müssen im Studienzentrum und beim Sponsor für 15 Jahre archiviert werden.

Als Studiendaten gelten alle Befunde, Erhebungen, Messungen oder andere auf einen Patienten bezogenen Daten (z.B. Laborergebnisse, Fragebögen zur Akzeptanz der Studienmedikation, Patiententagebücher). Alle während der Studie in elektronischen Speichermedien vorgehaltenen Daten wurden für die Zwecke des Monitorings und der Archivierung als Ausdruck (mit Datum und Kürzel des verantwortlichen Studienpersonals) zur Verfügung gestellt. Alle erhobenen Daten wurden sofort dokumentiert und dem CRF oder dem Prüfarztordner (Investigator File) zugefügt.

Folgende Daten wurden im CRF und Tagebuch erfasst:

Kategorie	Variablen	Datenquelle	Besonderheiten
Identifizierung	Patientennummer, Randomnummer, Treatmentnummer	Screeningliste, Enrolment Log, Patientenakte	
Demografische Daten	Ethnie, Alter, Geschlecht, Startdatum Diarrhoe-Symptomatik, Schweregrad, relevante Anamnese mit Startjahr und aktuellem Bestehen, Stuhlfrequenz 24 h vor Randomisierung, Stuhlkonsistenz nur bei Frauen: Gebärfähigkeit, Verhütungsmethode, Resultat Schwangerschaftstests,	Patientenakte, Rohdatenblatt Schwangerschafts-Test	
Vor- und Begleitmedikation	Wirkstoffname/n, Start- / Stopppdatum, Einzeldosis, Tagesdosis, Einnahmeroute, Darreichungsform, Einnahmehäufigkeit, Indikation, Grund	Patientenakte	
Screening	Größe, Gewicht, Blutdruck, Puls, Körpertemperatur im Gehörgang	Patientenakte	
	Standardlaborparameter, Immunstatus inkl. Erregerdiagnostik	Laborbefund	Zusatzseite CRF zur Erfassung, Weiterleiten des Befundes an das Fraunhoferinstitut Leipzig
	Körperliche Untersuchung	Patientenakte	
Zielkriterien	Stuhlfrequenz (Zeitpunkt jeden Stuhlgangs) und Konsistenz	Tagebuch	
	Einnahme von Notfallmedikation	Patientenakte, Tagebuch, CRF	gesamter Zeitraum
	VAS Abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe	Tagebuch, CRF	Übertrag gemessene Steckte in mm in CRF
	Variablen Unerwünschte Ereignisse, SUE, Siehe 9.4.5	UE-Dokumentationsbogen, SUE-Report, Rohdatenblatt	
	Akzeptanz der Studienmedikation Patient (VAS) zur Abschlussvisite	Rohdatenblatt	Übertrag gemessene Steckte in mm in CRF
	Arzteinschätzung Verträglichkeit, Behandlungserfolg	CRF	
Nachuntersuchung, Studienende	Gewicht, systol. / diastol. Blutdruck, Puls	Patientenakte	
	Standardlaborparameter, Immunstatus	Laborbefund	
	Verifizierung Zeitpunkt des letzten Stuhlgangs, Stuhlfrequenz der letzten 24 h	Patientenakte, Tagebuch	

Kategorie	Variablen	Datenquelle	Besonderheiten
	UE ja /nein, Komedikation ja /nein		

Folgende Dokumente wurden als Quelldaten betrachtet:

- Patientenakte
  - Stuhlfrequenz 24 h vor Randomisierung
  - Allgemeine Anamnese und Durchfallanamnese, Begleitsymptomatik
  - Gabe von Notfallmedikation
  - UE Dokumentation, alternativ können Rohdatenblätter benutzt werden
  - Vormedikation
  - Diagnostische Maßnahmen
- Patienteneinverständniserklärung
- Screening- und Einschlussliste
- Rohdatenblätter
  - VAS Akzeptanz der Studienmedikation
  - Schwangerschaftstest (Urinbefunde)
- Patiententagebuch
  - Einnahme Studienmedikation
  - Fragen zur Stuhlfrequenz
  - Fragen zur Stuhlkonsistenz
  - VAS Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe
  - Notfallmedikation
- Laborbefunde
- CRF
  - Arzteinschätzung Verträglichkeit
  - Arzteinschätzung Behandlungserfolg

Die Daten der VAS zu abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfen sowie der VAS zur Akzeptanz der Studienmedikation wurden in den CRF übertragen. Die Daten zur Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz wurden aus den Tagebüchern nicht in den CRF übertragen. Diese Daten (gesamte Tagebücher) wurden im Original an das Datenmanagement übergeben und zum Zweck der Datenerfassung eingescannt. Aus den Tagebüchern ergab sich zu keiner Zeit eine Identifikationsmöglichkeit der Studienteilnehmer.

Die Daten zur Einnahme der Prüfmedikation wurden nicht in den CRF übernommen. Diese Eintragungen dienten vor allem der Überprüfung der Patienten-Compliance und dem Drug Account durch das Studienteam.

### **Tägliche Abfragen mit Dokumentation im Patiententagebuch**

#### Einnahme der Studienmedikation:

Der Patient gab den Zeitpunkt der Einnahme mit Datum und Uhrzeit im Tagebuch an.

#### Stuhlfrequenz:

Anzahl der abgesetzten Stühle innerhalb eines 24-Stundenintervalls, wobei sich die 24-Stundenintervalle nicht kalendarisch berechneten, sondern von der Ersteinnahme der Studienmedikation aus berechnet wurden. Hatte der Patient beispielsweise am Montag um 14 Uhr die erste Dosis der Prüfmedikation eingenommen, ging das erste 24-Stundenintervall bis Dienstag 13:59 Uhr (Tag 1).

Das bedeutete alle Stuhlgänge nach Einnahme der ersten Dosis zur Screeningvisite bis 13:59 Uhr des Folgetages gehörten zum ersten Tag. Alle Stuhlgänge am Dienstag ab 14:00 Uhr bis 13:59 Uhr des Folgetages gehörten zum Tag 2, usw.

Die Patienten sollten den Zeitpunkt jedes Stuhlgangs direkt nach dem Toilettengang in das Tagebuch in tabellarischer Form notieren.

**Stuhlkonsistenz:**

Die Patienten sollten die Konsistenz der abgesetzten Stühle einschätzen und die entsprechende Qualität im Tagebuch ankreuzen.

**TT 7: Stuhlkonsistenz in den Tagebüchern**

Stuhlkonsistenz	Score	Geformt	Score	Ungeformt
	1	Einzelne feste Kügelchen, schwer auszuscheiden	3	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	2	Wurstartig	4	Schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen
			5	Breiig, fladenförmig, leicht auszuscheiden
			6	Einzelne weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden

**Abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe:**

Die Intensität abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe wurde mit einer visuellen Analogskala (0 mm = keine Schmerzen und / oder Krämpfe bis 100 mm = unerträglich starke Schmerzen und / oder Krämpfe) zweimal täglich (morgens und abends) erfasst. Die Patienten sollten angeben wie stark die Schmerzen und / oder Krämpfe im Bauchraum zum Abfragezeitpunkt waren.

**Einnahme Notfallmedikation:**

Die Patienten sollten die Einnahme anderer Medikamente zur Behandlung des Durchfalls aber auch von Begleitsymptomen wie Fieber, Schmerzen, Erbrechen, Blähungen usw. im Tagebuch angeben. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass die Einnahme von Notfallmedikation zum Studienausschluss oder zu Nebenwirkungen führen kann. Die Patienten sollten sich vor Einnahme der Medikamente möglichst mit Ihrem Prüfarzt in Verbindung setzen.

**Abfragen zu den Visiten, Dokumentation im CRF****Abfrage Stuhlfrequenz 24 Stunden vor Randomisierung:**

Zur Screeningvisite erfolgte eine Abfrage zu der Stuhlfrequenz in den letzten 24 Stunden vor der Randomisierung, dabei war zu beachten, dass das eine retrospektive Erhebung war. Dem Patienten wurde genau erklärt, auf welchen Zeitraum sich diese Abfrage bezieht.

**VAS Akzeptanz Studienmedikation:**

Die Akzeptanz der Studienmedikation wurde mittels VAS in Millimeter erfasst. Der Eintrag erfolgte durch den Patient auf einem standardisierten Rohdatenbogen. Es war zu beachten, dass das Anfertigen von Kopien des VAS Bogens nicht zulässig war, da sich beim Kopieren die Skalierung verändern konnte.

**Einschätzung des Prüfarztes zum Behandlungserfolg und zur Verträglichkeit:**

Dokumentation direkt im CRF mittels 4- bzw. 5-Punkte Score.

**Unerwünschte Ereignisse:**

Die primäre Dokumentation unerwünschter Ereignisse und Begleitmedikation erfolgte in die Patientenakte oder in bereitgestellte Rohdatenbögen. In den CRF wurden der Term, der Schweregrad, die Kausalitätsbeurteilung, der Ausgang, die Maßnahmen hinsichtlich des Prüfmedikaments usw. übertragen.

### **Weitere Erhebungen**

#### Körperliche Untersuchung:

Der Prüfarzt führte eine körperliche Untersuchung, einschließlich Vitalparameter (Blutdruck und Puls), Körpertemperatur (im Gehörgang), Körpergröße und Gewicht durch und dokumentiert alle klinisch relevanten Befunde beim Screeningbesuch (Visite 1) und am Ende der Behandlung (Visite 3).

Die körperliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Hautturgor, abdomineller Tastbefund, wenn indiziert rektale Untersuchung) zur Visite 1 diente dem Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen der akuten Diarrhoe.

#### Anamnese und bestehende Begleitmedikation:

Die relevante Krankheitsgeschichte des Patienten und bestehende Begleitmedikationen wurden beim Screeningbesuch (Visite 1) erhoben und mit Diagnosen und Zeitpunkten der Diagnosestellung dokumentiert.

Insbesondere die Differenzialdiagnose der Diarrhoe und deren Schweregrad wurden dabei ausführlich beachtet. Besonderes Augenmerk wurde auf das Haupteinschlusskriterium gelegt.

#### UE / SUE:

Definition, Erhebung und Bericht von unerwünschten Ereignissen ist unter Kapitel 9.5.1.5 beschrieben

Neue Begleiterkrankungen und Verschlimmerungen bestehender Begleiterkrankungen wurden ab Visite 1 als UE dokumentiert.

#### Vor- und Begleitbehandlung:

Jegliche Medikation (verordnet oder freiverkäuflich), die von den Patienten innerhalb von 14 Tagen vor der Screeningvisite eingenommen wurde, wurde im Prüfbogen dokumentiert. Danach wurden relevante Änderungen der bestehenden Medikation und Neueinnahmen dokumentiert.

## **9.5.3 Primäre Wirksamkeitsparameter**

### **9.5.3.1 Messung des primären Wirksamkeitsparameters**

#### 1. Dauer der Diarrhoe:

Die Dauer der Diarrhoe wurde definiert, als die Zeit vom Behandlungsbeginn (Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments) bis zum Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls. Dieser Zeitpunkt wurde definiert als letzter ungeformter Stuhl, dem entweder ein geformter Stuhl oder ein Zeitraum von 24 Stunden ohne Stuhlgang folgte.

Der Zeitpunkt des letzten Stuhlgangs wurde dem Patiententagebuch entnommen.

## **9.6 Sicherung der Datenqualität**

Die Qualitätssicherung umfasst alle Aktivitäten die während und nach einer klinischen Studie zur Überprüfung und Kontrolle der Qualität vorgenommen wurden. Es beinhaltet die interne Qualitätskontrolle der Mitarbeiter und einer unabhängigen zweiten Person sowie das externe Monitoring und separate Audits. Alle Aktivitäten wurden nach schriftlichen Verfahren der

CRO CardioSec Clinical Research GmbH und den beteiligten Einrichtungen durchgeführt. Bei der CardioSec GmbH wurden alle Prozesse der Planung, Durchführung und Auswertung in ein umfassendes Qualitätssicherungs-System eingebettet.

Der Data Management Plan (DMP) ist in Appendix 16.1.9 zu finden.

Folgende Qualitätskontrollen und Qualitätssicherungsmaßnahmen wurden durchgeführt:

- Zusammenarbeit mit einem akkreditierten Labor
- Für alle Laborvariablen und –tests wurde eine Normwerttabelle erstellt
- Änderungen im Labor, der Verfahrensweise, Normwerte, Zertifizierungen wurden dokumentiert und an die einzelnen Zentren weitergegeben
- Allgemeine sowie studienspezifische Bedienungsanleitungen für alle verwendeten Tests (z.B. Schwangerschaftstest, Stuhlprobenentnahme) wurden zur Verfügung gestellt
- Datenerfassung von Papier-CRFs in Form einer doppelten Dateneingabe
- Kontinuierliche Schulungen des Personals
- Prüfertreffen für alle beteiligten Prüfer bzw. Nachschulung durch Monitore
- Verwendung von Standard Operating Procedures (SOPs)
- Internes Audit durch die unabhängige QAU der CardioSec GmbH
- Garantierter Zugang für die Regulierungsbehörden zu allen Dokumenten und Source-Daten im Zusammenhang mit der Studie, einschließlich aller Patientenakten während eines Audits
- Überwachung der Studie in Übereinstimmung mit den ICH-GCP Anforderungen und dem studienspezifischen Monitoring Plan

### 9.6.1 Monitoring

Diese Studie wurde regelmäßig von den Clinical Research Associates (CRA, Monitore) des Auftragsforschungsinstitutes monitoriert. Das Monitoring umfasste einen oder mehrere Besuche zur Klärung aller Voraussetzungen vor Beginn der Studie. Die Monitoringbesuche im weiteren Verlauf fanden nach einem vorher vereinbarten und festgelegten Monitoring-Plan statt. Während dieser Besuche überprüfte der CRA die Compliance mit dem Prüfplan, die Vollständigkeit der Prüfbögen und die Plausibilität und Verständlichkeit der Eintragungen. Weitere Details zur Art und Weise und zum Ausmaß des Quelldatenabgleichs wurden im Monitoring-Plan festgelegt. Mit den Prüfärzten wurde eine Source Data Identification Form abgestimmt und von diesen und dem Monitor unterschrieben.

Für die Datenanalyse waren die Daten zu abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfen und zur Stuhlfrequenz sowie die zusätzlichen Fragen zur Stuhlkonsistenz relevant und mussten zu 100% auf Vollständigkeit, Logik und Plausibilität geprüft werden.

Die Einnahmedaten der Prüfmedikation dienten der Kontrolle von Drug Account und Patienten-Compliance. Für die ersten fünf Patienten jedes Zentrums wurden die Einschätzungen des Studienteams zur Patienten-Compliance anhand dieser Einträge zu 100 % überprüft, danach für jeden fünften Patienten.

Ein 100 %-Quelldatenabgleich wurde weiterhin für folgende Parameter durchgeführt:

- Identität und Geburtsdatum des Patienten
- Patienteneinverständniserklärung
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Unerwünschte Ereignisse
- Ergebnisse der Schwangerschaftstests (Urin)
- Ergebnisse VAS

- Tagebücher, Lesbarkeit, Vollständigkeit, Logik

Für den Quelldatenabgleich mussten folgende Informationen in der Krankenakte notiert bzw. abgelegt sein:

- Identität und Geburtsdatum des Patienten
- Eine Notiz, dass der Patient an der klinischen Prüfung teilnimmt, einschließlich Studiennummer, Patientennummer und Randomnummer
- Einschlussdiagnose
- Relevante Krankengeschichte
- Daten der Studienbesuche
- Befunde, der während der Studie durchgeführten Untersuchungen
- Originale der Laborberichte
- Patiententagebuch und Notfallmedikation
- Informationen über unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Vor- und Begleitmedikation
- Messergebnisse Vitalparameter
- Ggf. Datum und Grund für vorzeitiges Ausscheiden (Dropout) aus der Studie
- Nur für Frauen
  - Informationen zum Fertilitätsstatus
  - Angewendete Verhütungsmethode
  - Ergebnisse der Schwangerschaftstests (Urin)

Der Monitor überprüfte, ob alle UE, SUE und die Einnahme von Notfallmedikation in den CRF übertragen wurden (z.B. Patiententagebuch, Patientenakte).

Er überprüfte, ob die Angaben im Tagebuch vollständig und eindeutig waren. Weiterhin wurde überprüft, ob SUE korrekt und innerhalb der vorgeschriebenen Fristen berichtet wurden. Der CRA sammelte die Originale der Formulare ein und überprüft die Ablage der Kopien in der Krankenakte.

Während der Studie sammelte der Monitor die vom Prüfarzt ausgefüllten und unterzeichneten Prüfbögen bei seinen Monitoringbesuchen ein. Die Studienzentren erhielten eine Kopie der CRFs, zu dem später die Queries des Datenmanagements zugefügt wurden. Nach Durchsicht und notwendigen Korrekturen und Ergänzungen begann die Datenverarbeitung.

Nach jedem Monitoringbesuch wurden von den CRA Monitoring-Reports zu den einzelnen Besuchen erstellt. Diese wurden nach einem Review durch die CardioSec GmbH an den Sponsor weitergeleitet.

Alle Erkenntnisse und Findings aus den Monitoringvisiten wurde in einem Monitoring-Report V01; 2014-03-18 zusammengefasst und bewertet. Dieser ist zusammen mit dem Monitoring-Plan in Appendix 16.1.8 abgelegt.

Insgesamt wurden 163 Monitoringbesuche in 30 Studienzentren durchgeführt. Fünf Zentren wurden nach dem Pre-study Visit als für die Studie nicht geeignet eingeschätzt. Insgesamt wurden 28 Pre-study Visits, 25 Initiation Visits, 85 Within-study Visits und 25 Close out Visits durchgeführt. Pro Within-study Visit wurden durchschnittlich 5,5 Patienten monitoriert.

In TT 8 sind entsprechend nur die Zentren, die für die Studie angemeldet wurden, aufgeführt. Aufgrund der starken Patientenrekrutierung (>25 Patienten) in einigen Zentren waren mehr als die geplanten 5 Within-Study Visits nötig.

## TT 8: Übersicht über durchgeführte Monitoringbesuche

Bericht Nr.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13
Zentrum:	Pre-Study Visit	Initiation Visit	Within-Study Visit 1	Within-Study Visit 2	Within-Study Visit 3	Within-Study Visit 4	Within-Study Visit 5	Within-Study Visit 6	Within-Study Visit 7	Within-Study Visit 8	Within-Study Visit 9	Close Out Visit
25-001	05.10.2011	11.11.2011	17.07.2012	N.A.	14.02.2013							
25-002	N.A.	25.11.2011	27.03.2012	08.06.2012	19.07.2012	14.05.2013	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	29.11.2013
25-003i	15.07.2011	30.11.2011	21.06.2012	N.A.	27.08.2012							
25-004	01.09.2011	10.11.2011	15.12.2011	19.04.2012	26.06.2012	28.08.2012	10.01.2013	13.09.2013	N.A.	N.A.	N.A.	28.11.2013
25-005	06.09.2011	22.01.2012	20.02.2012	16.07.2012	N.A.	18.03.2013						
25-006	15.07.2011	25.11.2011	N.A.	19.12.2012								
25-007	05.09.2011	21.02.2012	29.03.2012	15.06.2012	03.09.2012	24.04.2013	16.05.2013	19.07.2013	N.A.	N.A.	N.A.	31.10.2013
25-008	14.02.2012	17.04.2012	20.06.2012	14.02.2013	N.A.	21.11.2013						
25-009	29.08.2011	13.02.2012	23.04.2012	20.07.2012	N.A.	03.12.2013						
25-010i	23.03.2012	19.02.2013	27.03.2013	05.06.2013	22.07.2013	26.08.2013	09.09.2013	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	29.10.2013
25-011	12.09.2011	23.11.2011	17.09.2012	15.05.2013	16.09.2013	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	20.11.2013
25-012	N.A.	11.11.2011	25.09.2012	24.05.2013	N.A.	13.11.2013						
25-013	29.09.2011	23.02.2012	18.09.2012	N.A.	12.02.2013							
25-014	22.09.2011	30.04.2012	20.09.2012	N.A.	08.03.2013							
25-018	19.10.2011	20.02.2012	19.03.2012	25. / 26.07.2012	20.08.2012	11.09.2012	03.12.2012	12.03.2013	15.04.2013	N.A.	N.A.	18.11.2013
25-019	20.10.2011	16.02.2012	30.08.2012	22.04.2013	N.A.	08.10.2013						
25-020i	29.11.2011	09.02.2012	06.03.2012	23.04.2012	21.05.2012	05./06.07.2012	28.08.2012	13.09.2012	27.12.2012	28.12.2012	22.07.2013	12.11.2013
25-021	18.11.2011	18.05.2012	29.06.2012	05.09.2012	23.01.2013	18.07.2013	04.09.2013	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	30.10.2013
25-023	02.11.2011	07.05.2012	12.06.2012	18.06.2012	31.08.2012	20.12.2012	07.03.2013	28.05.2013	28.06.2013	N.A.	N.A.	22.10.2013
25-024	14.11.2011	27.02.2012	22.03.2012	15.05.2012	26.06.2012	03.09.2012	06.12.2012	14.05.2013	06.09.2013	N.A.	N.A.	24.10.2013
25-025	04.12.2012	26.03.2013	23.04.2013	29.07.2013	N.A.	07.11.2013						
25-026	03.12.2012	11.03.2013	17.04.2013	05.08.2013	N.A.	22.11.2013						
25-027	04.12.2012	27.03.2013	24.04.2013	20.06.2013	28.08.2013	12.09.2013	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	06.11.2013
25-028	04.12.2012	13.03.2013	13.06.2013	16.09.2013	N.A.	02.12.2013						
25-029i	06.03.2013	12.04.2013	06.06.2013	16.07.2013	N.A.	12.12.2013						

## 9.6.2 Audits

Am 22./23.11.2011 wurde ein System- und GCP-Audit im Auftrag des Sponsors bei der CRO CardioSec Clinical Research GmbH durchgeführt. Im Fokus dieses Audits standen sowohl die Organisationsstruktur und die GCP-Compliance des Unternehmens, als auch die Vorbereitung der in Auftrag gegebenen Studie.

Weiterhin führte die unabhängige QAU von CardioSec GmbH im Rahmen der internen Qualitätssicherung am 04.12.2013 ein Studienaudit und am 19.12.2013 ein Datenmanagement-Audit durch. In diesem Zusammenhang wurde auch die Studiendokumentation des TMF geprüft.

Der ISR inklusive Appendix wurde durch die unabhängige QAU von CardioSec überprüft.

Der GMP-Bereich von CardioSec wurde am 14.10.2013 von der Thüringer Landesbehörde inspiziert.

Die Zertifikate sind in Appendix 16.1.8 abgelegt.

Die Prüfzentren waren nach GCP und Prüfervertrag verpflichtet jederzeit studienbezogene Audits, Überprüfungen der Ethikkommission und behördliche Inspektionen zu gewähren und direkten Zugang zu Quelldaten und Dokumenten zu ermöglichen. Von dieser Möglichkeit wurde nicht Gebrauch gemacht. Das einbezogene Zentrallabor wurde im Rahmen der Qualitätssicherung für Subauftragnehmer am 03.05.2012 durch die CardioSec Clinical Research GmbH auditiert.

## 9.7 Statistische Methodik und Fallzahlschätzung

### 9.7.1 Statistischer Analyseplan

Für die Studie war eine Interimanalyse vorgesehen, sodass sowohl für die Interim-, als auch die finale Analyse statistische Analysepläne erarbeitet wurden. Beide statistischen Analysepläne (SAP) sind in Appendix 16.1.9 abgelegt. In den statistischen Analyseplänen wurden die statistischen Verfahren sowie das Vorgehen bei Ausreißern und fehlenden Daten detailliert festgelegt.

Der SAP Interim vom 25.10.2012 lag vor dem Blind Data Review Meeting (BDRM, Interim, 04./10.10.2012) als finaler Draft vor. Hier wurden noch detaillierte Festlegungen zum Umgang mit fehlenden Werten ergänzt. Der SAP wurde mit diesen Festlegungen nach dem BDRM finalisiert.

Der SAP Final vom 06.09.2013 wurde vor dem BDRM Final (23.10.2013) finalisiert.

#### 9.7.1.1 Evaluation der Zielkriterien (Wirksamkeit)

##### Evaluation des primären Zielkriteriums

- 1. Dauer der Diarrhoe (Zeit von der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum letzten ungeformten Stuhl)  
Die Analyse der Dauer erfolgte durch die Methode nach Kaplan-Meier. Der statistische Vergleich dieses Zielkriteriums zwischen den jeweiligen Therapiegruppen erfolgte mittels eines Log-Rank-Tests.

##### Evaluation der sekundären Zielkriterien

Die Analyse der sekundären Zielkriterien erfolgte explorativ.

- 2. Dauer der Erkrankung  
Die Analyse der Zeit vom ersten ungeformten Stuhl bis zum Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls erfolgte durch die Methode nach Kaplan-Meier. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte durch einen Log-Rank Test.
- 3. Stuhlfrequenz am Tag 2

Die Analyse erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte durch einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

- 4. Anzahl der Responder am Tag 2  
Die Analyse erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte durch einen Chi-Quadrat-Test.
- 5. Anteil der „geheilten“ Patienten  
Die Analyse erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgt durch einen Chi-Quadrat-Test.
- 6. Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2  
Die Analyse der Verschlechterung der Symptomatik erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte durch einen Chi-Quadrat-Test.
- 7. Anteil der Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14  
Die Analyse der Patienten mit bestehender Symptomatik erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte durch einen Chi-Quadrat-Test.
- 8. Anteil der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie  
Anteil der Patienten, die nach Randomisierung infolge Verschlechterung der Symptomatik eine standardisierte Rehydrierungstherapie oder eine Antibiotikatherapie erhalten hatten. Die Analyse erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte durch einen Chi-Quadrat-Test.
- 9. Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe:  
Zur Einschätzung der Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe wurde eine visuelle Analogskala genutzt. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte mittels eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests.
- 10. Veränderung der Stuhlfrequenz:  
Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte mittels eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests.
- 11. Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt  
Die Analyse erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgte durch einen Chi-Quadrat-Test.

#### 9.7.1.2 Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit

- 12. Unerwünschte Ereignisse  
Die absolute und relative Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse wurde tabellarisch sowohl global, als auch bezogen auf die Systemorganklassen und auf Ebene der "Lower Level Terms" sowie der „Preferred Terms“ dargestellt. Die Codierung erfolgte nach MedDRA. Die Kodierung wurde dem Sponsor mitgeteilt und von diesem vorab genehmigt. Die Anzahl, das Kriterium „Schwerwiegend“, der Schweregrad, der Zusammenhang, der Ausgang und die ergriffenen Maßnahmen in Bezug auf die Prüfmedikation wurden in Häufigkeitstabellen beschrieben.
- 13. Verträglichkeit Arzt  
Die Einschätzung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt erfolgte durch Häufigkeitstabellen. Der Vergleich der Therapiegruppen erfolgt durch einen Chi-Quadrat-Test.
- 15. Änderung von Standardlaborwerten  
Änderungen von Laborwerten in Bezug auf den Vergleich Vor- und Nachuntersuchung wurden tabellarisch aufgeführt.
- 16. Änderung des Immunstatus  
Die Analysen zu Werten des Immunstatus sind nicht Bestandteil dieses Berichtes, sondern werden gesondert berichtet („Untersuchungen zur Immunstimulation sowie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik als Grundlagen einer

Arzneimittelwirkung“, Teilprojekt Fraunhofer IZI: „Aufklärung des Mode of Action und Identifizierung klinisch relevanter Wirkungen Koloquinthen- und Salbei-basierten Phytoarzneimittel“).

### 9.7.1.3 Qualitätskontrolle für Statistische Prozeduren

Die statistische Analyse wurde in Übereinstimmung mit der „ICH E9 Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96, 1998)“ und einem detaillierten statistischen Analyseplan durchgeführt. Die Qualitätskontrolle wurde nach den SOPs der CROS DE GmbH durchgeführt.

### 9.7.1.4 Auswertung der Sicherheitsdaten

Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten, wurden dem „Safety Set“ zugerechnet (siehe Kapitel 11.1).

UE, Ergebnisse aus der medizinischen Untersuchung / Anamnese sowie die Begleiterkrankungen wurden nach MedDRA kodiert. Es wurden die Versionen 15.0, 15.1, 16.0 und 16.1 verwendet.

Alle Daten und Ergebnisse wurden in statistischen Übersichtstabellen und individuellen Patiententabellen dargestellt. Kontinuierliche Variablen, wie Laborparameter oder Vitalparameter, wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst (Anzahl der Beobachtungen, arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, 1./3. Quartil und Maximum für quantitative Variablen).

Die absoluten und relativen Häufigkeiten bei Patienten mit mindestens einem UE wurden gesamt und in jedem Behandlungsarm bestimmt und aufgelistet. Übersichtstabellen für alle UE untergliedert in Behandlungsarm und Systemorganklassen („System Organ Class“, SOC) wurden erstellt. Darüber hinaus wurden alle UE im Bezug auf Schweregrad, Intensität, Kausalbeziehung zum Prüfmedikament, Maßnahmen hinsichtlich des Prüfmedikaments, Ausgang und ob das UE erwartet war oder nicht zusammengefasst (Kapitel 12.2.4).

Die Auflistung der UE nach Behandlungsarm ist in Kapitel 14, Tabelle 11(Verum) und Tabelle 12 (Plazebo), sowie in Appendix 16.2.7, Tabelle 1 und Tabelle 2 abgelegt.

### 9.7.1.5 Qualitätssicherung für Sicherheitsbewertung

Die Sicherung der Datenqualität ist in Kapitel 9.6.2 beschrieben. Der Datenmanagementplan (DMP) ist im Appendix 16.1.9 abgelegt.

## 9.7.2 Fallzahlschätzung

Zum Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes, für den einen Tag Verkürzung der Dauer der Diarrhoe als klinisch relevant angesehen wurde, wurde von folgenden Fallzahlen ausgegangen:

Unter der Annahme, dass der Median der Dauer der Diarrhoe von 4 Tagen unter Plazebo auf 3 Tage unter Verum verkürzt wird (entspricht einer Hazard Ratio von 1.33) wird eine Power von 80 % ( $\alpha = 0,05$ ) bei einer auswertbaren Patientenzahl von  $N = 200$  pro Gruppe erreicht.

Legt man eine Drop-out Rate von 15 % zugrunde, ergibt sich eine Gesamtzahl von 470 zu randomisierenden Patienten.

Nach Einschluss von 204 Patienten wurde eine Interimanalyse zur Fallzahlüberprüfung durchgeführt, bei fortgesetztem Einschluss von Patienten in die Studie. Am 14.12.2012 wurde die Fallzahlschätzung gemäß Prüfplan durch den Sponsor per Fax bestätigt. Die Studie wurde daraufhin, wie im Prüfplan festgelegt, weitergeführt bis zum Einschluss von 470 Patienten.

## 9.8 Änderungen hinsichtlich Studiendurchführung und geplanter Analysemethoden

Während der Studie war ein Protokoll-Amendment bezüglich der Studiendurchführung und der geplanten Analysemethoden notwendig. Diese Änderungen betrafen die zusätzlichen Laboruntersuchungen zum Immunstatus an einer Subgruppe von Patienten.

Die Patientenzahl der Subgruppe wurde von 40 Patienten auf maximal 80 Patienten in ausgewählten Zentren erhöht. Zudem wurde die Anzahl der Blutproben erhöht. Anstatt an zwei Zeitpunkten (zu Visite 1 und Visite 3) wurde, ab der Zustimmung der federführenden Ethikkommission, auch an Visite 2 eine Blutprobe zur Bestimmung von Immunparametern durchgeführt. Es wurde also zu jeder Visite 1, 2 und 3 ca. 25 ml Blut entnommen. Zusätzlich erfolgte eine Erregerdiagnostik zu Visite 1 (alternativ zu Visite 2) zur Bestimmung des Krankheitserregers im Stuhl. Die Stuhluntersuchung wurde durchgeführt für folgende Erreger:

- bakteriell: Shigellen, Salmonellen, Campylobacter, Yersinien
- viral: Adenovirus, Norovirus

Eine Ergänzung zum Prüfplan in Form einer „Note to File“ Nr. 1 vom 30.10.2012 wurde erstellt, um den Endpunkt der Diarrhoe genauer zu definieren. Diese Note to File hatte keine Bedeutung für die Datenerfassung durch die Prüfzentren, sondern diente der Spezifizierung des Endpunktes zu Analyse Zwecken. Während des Blind Data Review Meetings zur finalen Analyse wurde die erstellte „Note to File“ als fehlerhaft und nicht zutreffend eingestuft und mit dem Blind Data Review Report (V01, 30.10.2013, Appendix 16.1.9) als ungültig erklärt. Ein Amendment zum Statistical Analysis Plan (V01, 24.10.2013) wurde verfasst, in dem der Endpunkt der Diarrhoe ausführlich definiert wurde.

Der Prüfplan, die Prüfplanzusammenfassung („Protocol Amendment Summary“) sowie die „Note to File“ Nr. 1 (ungültig) sind in Appendix 16.1.1 abgelegt.

### Abweichungen bei der Datenerfassung:

Abweichend von der Zuordnung der Konsistenz der abgesetzten Stühle im Prüfplan wurden in den Tagebüchern (siehe TT 7) und im CRF unterschiedliche Scores benutzt:

Im Prüfplan war die Stuhlkonsistenz zu den Scores wie folgt angegeben:

Stuhlkonsistenz	Score	Geformt	Score	Ungeformt
	1	Einzelne feste Kügelchen, schwer auszuscheiden	3	Einzelne weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden
	2	Wurstartig	4	Breiig, fladenförmig, leicht auszuscheiden
			5	Schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen
			6	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile

Im CRF wurde stattdessen folgender Score zugeordnet:

Stuhlkonsistenz	Score	Geformt	Score	Ungeformt
	5	Einzelne feste Kügelchen, schwer auszuscheiden	1	Einzelne weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden

Stuhlkonsistenz	Score	Geformt	Score	Ungeformt
	6	Wurstartig	2	Breilig, fladenförmig, leicht auszuscheiden
			3	Schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen
			4	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile

Da die Zuordnung zu den Scores aber nur für die Kodierung eine Rolle spielte und die Patienten die Prüfplanfestlegung nicht kannten, hatte diese Abweichung auf die Auswertung der Daten keinen Einfluss. Bei der Programmierung der statistischen Analyse-Software wurde die Abweichung beachtet.

## 10. Studienpopulation

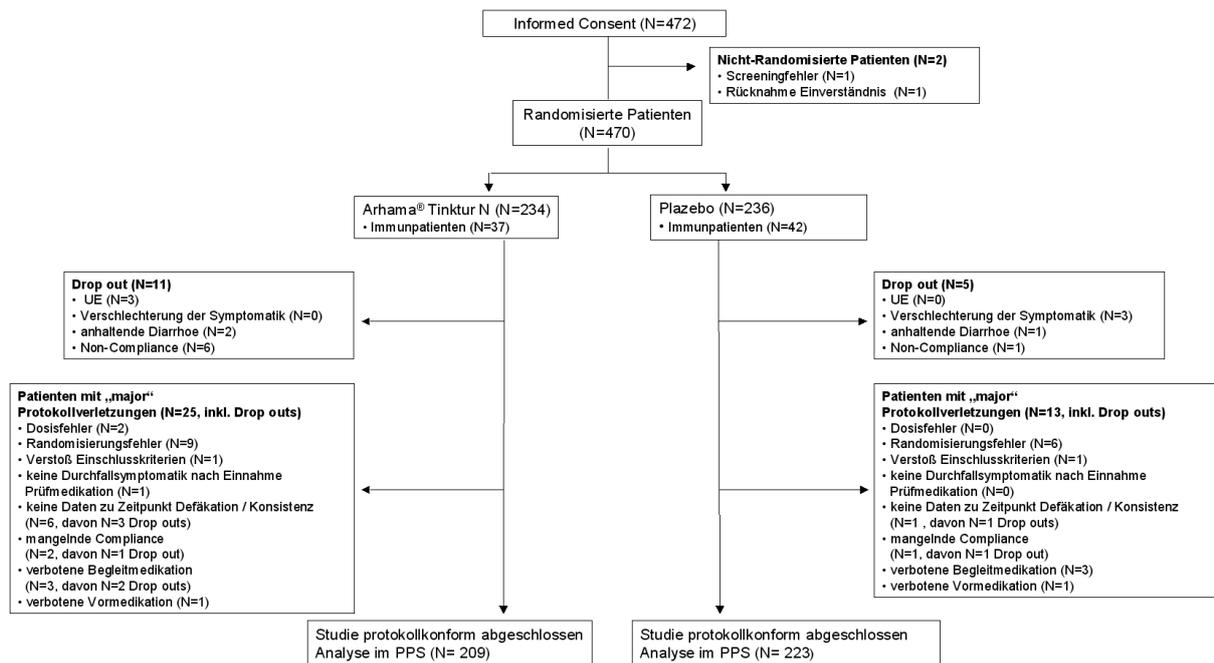
### 10.1 Patienten

Für die Studie wurden ab dem 15.11.2011 Patienten mit einer akuten, nicht länger als 48 Stunden bestehenden Diarrhoe in 24 Studienzentren in Deutschland eingeschlossen. Der letzte Patient wurde am 02.09.2013 eingeschlossen und beendete die Studie am 05.09.2013. Ein Zentrum (25-006) wurde für die Studie angemeldet, hat aber keine Patienten rekrutiert. In vier Immunsbzentren der 24 rekrutierenden Studienzentren wurden insgesamt 80 Patienten zur Bestimmung von Immunparametern rekrutiert. Insgesamt unterzeichneten 472 Patienten den Informed Consent, davon wurden 470 Patienten randomisiert. Es wurden 234 Patienten mit Verum und 236 mit Plazebo behandelt.

Zwei Patienten wurden nicht randomisiert und demzufolge nicht mit Studienmedikation behandelt. Bei Patientin 25-18-73 wurde das Screening wegen eines positiven Schwangerschaftstestes abgebrochen. Der zweite Patient (25-20-53) zog sein Einverständnis zur Studie zurück.

Von den 470 randomisierten Patienten haben 454 Patienten die Studie abgeschlossen, währenddessen 16 Patienten vorfristig als Drop-outs aus der Studie ausgeschieden sind. Die Details und die Gründe für die Drop-outs sind in TT 9 zusammengefasst. Im Appendix 16.2.1 sind alle Drop-outs, deren Begleitmedikation und die Einnahme der Studienmedikation (erste und letzte Einnahme) gelistet.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Studienpopulation.



**Abbildung 1: Übersicht über die Studienpopulation**

Die beiden Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich Drop-out Rate und Anzahl der Patienten mit „major“ Protokollverletzungen, so dass in das Per Protocol Set (PPS) 209 Patienten der Verumgruppe und 223 Patienten der Plazebogruppe eingeordnet wurden. Somit umfasste das PPS der Verumgruppe 14 Patienten weniger als das PPS der Plazebogruppe. Auch die Anzahl der Drop-outs war in der Verumgruppe (11 Patienten) mehr als doppelt so hoch als in der Plazebogruppe (5 Patienten).

Zur Vereinfachung wurden in allen Tabellen die Zentrums- und die Patientennummern ohne Bindestrich dargestellt, z.B. Zentrum 25001 anstatt 25-001 bzw. Patient 250101 anstatt 25-01-01. Im Text bleibt die Schreibweise mit Bindestrich bestehen.

## TT 9: Übersicht Drop-outs

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Behandlung	Datum vorzeitige Beendigung	Datum des Abschlusses	Grund für vorzeitige Beendigung (Originaleintrag CRF)	Kommentar
1	250708	männlich	49	Verum	25.04.2012	25.04.2012	ANGEBLICH UNWOHLSEIN DURCH ALKOHOLGEHALT DER TROPFEN, MANGELNDER BEHANDLUNGSERFOLG, ZUSÄTZLICHE ANTIDIARRHOISCHE BEGLEITMEDIKATION EINGENOMMEN	<b>Abbruchgrund: UE</b> Drug-related UE an Tag 1 „Benommenheit“, Einnahme von Loperamid und Substrat der Stoffwechselprodukte von <i>Lactobacillus helveticus</i> an Tag 1, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3
2	250802	männlich	23	Verum	02.05.2012	02.05.2012	PATIENT IST TROTZ MEHRERER RÜCKRUF NICHT ZU VISITE 3 ERSCHIENEN	<b>Abbruchgrund: mangelnde Compliance</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 2x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3
3	251012	männlich	18	Verum	03.04.2013	03.04.2013	MANGELNDE COMPLIANCE	<b>Abbruchgrund: mangelnde Compliance</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 1
4	251034	männlich	25	Verum	26.08.2013	26.08.2013	LOST TO FOLLOW UP	<b>Abbruchgrund: mangelnde Compliance</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 8
5	251207	männlich	27	Verum	27.02.2013	28.02.2013	NICHTEINHALTUNG VORGEGEBENER VISITEN, NICHT-EINNAHME STUDIENMEDIKATION TAG 2 LAUT RESTMENGENBESTIMMUNG. ANGEBLICH ANHALTENDER DURCHFALL, TROTZ UNAUFFÄLLIGER KLINIK, GESAMTDATENSATZ ZWEIFELHAFT	<b>Abbruchgrund: mangelnde Compliance</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3
6	251401	weiblich	23	Verum	05.07.2012	06.07.2012	ZUM TERMIN NICHT ERSCHIENEN, MEHRFACH TELEFONISCH NICHT ERREICHT	<b>Abbruchgrund: mangelnde Compliance</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Behandlung	Datum vorzeitige Beendigung	Datum des Abschlusses	Grund für vorzeitige Beendigung (Originaleintrag CRF)	Kommentar
7	251905	männlich	42	Verum	06.12.2012	26.03.2013	UNTER ANDEREM DIVERTIKULITIS	<b>Abbruchgrund: UE</b> UE „Leukozytenerhöhung“ an Tag 2, SUE „Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“ an Tag 3, Hospitalisierung, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 2x eingenommen, Studienabbruch an Tag 4
8	252066	weiblich	22	Verum	06.06.2013	06.06.2013	PATIENT IST NICHT ZU DEN FOLGENDEN VISITEN ERSCHIENEN, NACH TELEFONISCHER KONTAKTAUFNAHME WURDE NUR IMP UND TAGEBUCH ZURÜCKGEBRACHT. MANGELNDE COMPLIANCE.	<b>Abbruchgrund: mangelnde Compliance</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 4
9	252364	weiblich	31	Verum	17.04.2013	17.04.2013	HARNWEGSINFEKT, GASTROENTERITIS	<b>Abbruchgrund: UE</b> UE „Übelkeit“ und „Harnwegsinfekt“ an Tag 1, Einnahme von Jonosteril und Ciprofloxacin aufgrund eines UE an Tag 1, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3
10	252367	weiblich	27	Verum	30.04.2013	30.04.2013	ANHALTENDE DIARRHOE; KEINE VERÄNDERUNG DURCH DIE BEHANDLUNG	<b>Abbruchgrund: anhaltende Diarrhoe</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 3x eingenommen, Studienabbruch an Tag 6
11	252507	weiblich	63	Verum	28.06.2013	28.06.2013	VERSCHLECHTERUNG DER SYMPTOMATIK, NICHT SCHLECHTER ALS ZU STUDIENBEGINN	<b>Abbruchgrund: anhaltende Diarrhoe</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3
12	250702	männlich	73	Plazebo	08.03.2012	08.03.2012	ANHALTENDE DIARRHOE	<b>Abbruchgrund: anhaltende Diarrhoe</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3
13	251031	weiblich	43	Plazebo	14.08.2013	14.08.2013	ABBRUCH WEGEN VERSCHLECHTERUNG, STUHL MIT BLUTBEIMENGUNG.	<b>Abbruchgrund: Verschlechterung der Symptomatik</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Behandlung	Datum vorzeitige Beendigung	Datum des Abschlusses	Grund für vorzeitige Beendigung (Originaleintrag CRF)	Kommentar
14	251037	männlich	43	Plazebo	29.08.2013	29.08.2013	VERSCHLECHTERUNG DER SYMPTOMATIK	<b>Abbruchgrund: Verschlechterung der Symptomatik</b> kein UE, Einnahme von Ciprofloxacin und Natriumchloridlösung sowie Buscopan intravenös an Tag 1, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3
15	251818	weiblich	40	Plazebo	24.09.2012	24.09.2012	PATIENT ERSCHIEN NIE ZUR ABSCHLUSSVISITE. TROTZ MEHRERER TELEFONATE IST PATIENT ZU KEINEM TERMIN ERSCHIENEN. TAGEBUCH 1+2, PRÜFMEDIKATION NOCH IM BESITZ DES PATIENTEN. MANGELNDE COMPLIANCE.	<b>Abbruchgrund: mangelnde Compliance</b> kein UE, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Patient nach Visite 2 nicht mehr erschienen
16	252504	weiblich	65	Plazebo	02.05.2013	02.05.2013	VERSCHLECHTERUNG DER SYMPTOMATIK	<b>Abbruchgrund: Verschlechterung der Symptomatik</b> UE „unklare Oberbauchbeschwerden“ an Tag 2, keine verbotene Begleitmedikation eingenommen, Prüfmedikation 1x eingenommen, Studienabbruch an Tag 3

Der häufigste Drop-out Grund in der Verumgruppe war mangelnde Compliance (6 Patienten), währenddessen nur ein Patient der Placebogruppe wegen mangelnder Compliance vorzeitig ausschied.

Insgesamt drei Patienten der Verumgruppe (25-07-08, 25-19-05, 25-23-64) beendeten die Studie aufgrund eines UE. Zwei Patienten der Verumgruppe schieden wegen unerwünschter Ereignisse aus, die eine mit der Studienteilnahme nicht vereinbare Behandlung erforderten. Hierbei handelte sich um einen Harnwegsinfekt bei Patient 25-23-64, der antibiotisch behandelt werden musste, und eine „Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“ bei Patient 25-19-05. Dieses unerwünschte Ereignis wurde wegen notwendiger stationärer Behandlung als schwerwiegend eingestuft. Beide unerwünschte Ereignisse wurden durch die Prüfarzte als nicht durch die Studienmedikation verursacht eingeschätzt. Patient 25-07-08 brach die Studie wegen dem UE „Benommenheit“, mangelndem Behandlungserfolg und Einnahme verbotener Begleitmedikation an Tag 3 ab. Dem gegenüber trat in der Placebogruppe kein unerwünschtes Ereignis auf, das eine vorzeitige Beendigung der Studie zur Folge hatte.

Zwei Patienten der Verumgruppe und ein Patient der Placebogruppe beendeten die Studie vorfristig wegen anhaltender Diarrhoe, an Tag 6 (Patient 25-23-67, Verum) und an Tag 3 (Patient 25-25-07, Verum und Patient 25-07-02, Placebo).

- Trotz der reduzierten Stuhlfrequenz von 8 Stühlen / 24h (Baseline) auf 5 Stühle / 24h wurde die Studie bei Patient 25-23-67 (Verum) vorzeitig beendet. Ab Visite 3 nahm der Patient für 2 Tage Loperamid ein.
- Der Patient 25-25-07 (Verum) hatte ebenfalls eine reduzierte Stuhlfrequenz von 5 Stühlen / 24h (Baseline) auf 3 Stühle / 24h (Visite 3), aber einen erhöhten VAS abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe von 47 mm (Baseline) auf 88 mm (Visite 3): Es trat kein UE auf und es wurde keine Begleitmedikation wegen der Diarrhoe eingenommen.
- Der Patient 25-07-02 (Placebo) hatte zur Baseline-Visite 12 Stühle / 24h, dann ein 24h-Intervall mit 17 Stühlen und zum Abschluss 23 Stühle / 24h. Der VAS Schmerzen war zu Visite 3 aber reduziert (18 mm) im Vergleich zur Baseline-Visite (74 mm). Es trat kein UE auf und es wurde keine Begleitmedikation wegen der Diarrhoe eingenommen.

Für drei Patienten (25-10-31, 25-10-37, 25-25-04) in der Placebogruppe wurde als Abbruchgrund eine Verschlechterung der Symptomatik der akuten Diarrhoe angegeben. In der Verumgruppe war dies bei keinem Patienten ein Abbruchgrund. Nur für Patient 25-25-04 wurde ein UE „unklare Oberbauchbeschwerden“ dokumentiert.

Patient 25-07-08 (Verum) brach die Studie wegen Unwohlsein durch den Alkoholgehalt der Studienmedikation, sowie mangelnden Behandlungserfolges trotz festen, geformten Stuhls an Tag 3 ab.

Patient 25-19-05 (Verum) hatte während der Studie ein SUE („Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“) an Tag 3, welches nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. Die Studie wurde an Tag 4 vorzeitig beendet und der Patient hospitalisiert.

Patient 25-23-64 (Verum) hatte an Tag 1 zwei UE („Übelkeit“ und „Harnwegsinfekt“) und nahm daraufhin Jonosteril und Ciprofloxacin ein. Der Patient beendete die Studie vorzeitig an Tag 3.

Insgesamt wurde bei 38 Patienten, 25 Patienten (10.7%) der Verumgruppe und 13 Patienten (5.5%) der Placebogruppe, mindestens eine schwerwiegende Protokollverletzung festgestellt. Unter diesen befanden sich 8 Drop-outs (6 Patienten der Verumgruppe, 2 Patienten der Placebogruppe). Details zu den Protokollverletzungen sind im Kapitel 10.2 näher erläutert.

In TT 10 ist die Verteilung der Patienten pro Zentrum und zu dem jeweiligen Behandlungsarmen dargestellt.

**TT 10: Übersicht über die Zentren und die Verteilung der Patienten auf die Behandlungsarme und Kohorten (1. Kohorte vor Zwischenauswertung, 2. Kohorte nach Zwischenauswertung)**

Zentrum	Anzahl Verum-Patienten 1. Kohorte N=102	Anzahl Plazebo-Patienten 1. Kohorte N=102	Anzahl Verum-Patienten 2. Kohorte N=132	Anzahl Plazebo-Patienten 2. Kohorte N=134	Anzahl Verum-Patienten Gesamt N=234	Anzahl Plazebo-Patienten Gesamt N=236	Anzahl randomisierte Patienten Gesamt N=470
25001	1	2	0	0	1	2	3
25002	5	6	4	2	9	8	17
25003	1	1	0	0	1	1	2
25004	11	11	3	1	14	12	26
25005	2	2	0	0	2	2	4
25007	5	5	6	6	11	11	22
25008	2	0	0	1	2	1	3
25009	1	2	0	0	1	2	3
25010	0	0	19	21	19	21	40
25011	0	1	2	3	2	4	6
25012	0	1	6	4	6	5	11
25013	1	1	0	0	1	1	2
25014	2	0	0	0	2	0	2
25018	22	22	14	14	36	36	72
25019	1	2	1	1	2	3	5
25020	19	19	14	14	33	33	66
25021	4	3	6	7	10	10	20
25023	15	13	21	23	36	36	72
25024	10	11	9	9	19	20	39
25025	0	0	5	5	5	5	10
25026	0	0	2	2	2	2	4
25027	0	0	9	9	9	9	18
25028	0	0	6	6	6	6	12
25029	0	0	5	6	5	6	11

Die Zwischenanalyse wurde für die ersten 204 Patienten durchgeführt (1. Kohorte), die restlichen Patienten wurden in der 2. Kohorte zusammengefasst. Es gab keine Unterbrechung der Rekrutierung während der Zwischenanalyse.

In vier Subzentren wurden Proben zur Bestimmung des Immunstatus gewonnen. Die Patienten, die sich im Informed-Consent-Prozess mit der zusätzlichen Probenentnahme einverstanden erklärten, unterschrieben einen entsprechenden Passus in der Einwilligungserklärung. Entsprechend dem zu Rekrutierungsbeginn gültigen Prüfplan V02 vom 04.10.2011, wurden bei Patienten des Immuns subsets zwei zusätzliche Blutentnahmen zu Visite 1 und zu Visite 3, d.h. vor Einnahme der Studienmedikation und zu Visite 3 (Abschlussvisite) durchgeführt. Nach Amendment 01 des Prüfplans vom 24.04.2012 wurde die Anzahl der in die Subgruppe einzuschließenden Patienten auf maximal 80 erhöht. Außerdem sollte eine zusätzliche Blutprobe zur Visite 2, 48 Stunden nach Beginn der Behandlung entnommen sowie eine Erregerdiagnostik im Stuhl durchgeführt werden (siehe Kapitel 8.2 und 9.1).

Vor dem Amendment wurden bei 21 Patienten Proben für den „Immunstatus“ entnommen, nach dem Amendment bei 57 Subgruppenpatienten, insgesamt also bei 78 Patienten (Verumgruppe 36 Patienten, Plazebogruppe 42 Patienten). Bei Patient 25-20-29 (Verumgruppe) wurde nur die Stuhlprobe, aber keine Blutprobe entnommen. Die Patienten 25-20-66 und 25-10-34 der Verumgruppe sowie die Patienten 25-10-31 und 25-10-37 der Plazebogruppe haben die Studie vorzeitig als Drop-outs verlassen. Nicht bei allen Patienten der Subgruppe konnte die geforderte Anzahl an Proben genommen werden. Für Gründe des Fehlens von Proben siehe Kapitel 10.2. Die Verteilung der Patienten in der Subgruppe „Immunstatus“ ist in TT 11 gelistet. Die patientenbezogenen Listings sind in Appendix 16.2.8 aufgeführt.

**TT 11: Verteilung der Patienten in der Subgruppe „Immunstatus“**

Zentrum	Anzahl der Patienten mit Blutprobe zur Immunstatusbestimmung			Vor Amendment / nach Amendment	Patienten mit Stuhlprobe zur Erregerdiagnostik		
	Verum (N=36)	Plazebo (N=42)	Total (N=78)		Verum (N=25)	Plazebo (N=28)	Total (N=53)
25003i	1	0	1	1 / 0	0	0	0
25010i	9	10	19	0 / 19	7	9	16
25020i	21	26	47	20 / 27	13	13	26
25029i	5	6	11	0 / 11	5	6	11
<b>N=</b>	<b>36</b>	<b>42</b>	<b>78</b>	<b>21 / 57</b>	<b>25</b>	<b>28</b>	<b>53</b>

## 10.2 Abweichungen vom Protokoll

Abweichungen vom Protokoll wurden sorgfältig durch die Prüfarzte und durch die Monitore, durch das Datenmanagement und die Projektleitung während des gesamten Studienverlaufs erfasst und während der Blind Data Review Meetings am 04. und 10.10.2012 für die Interimanalyse und am 23.10.2013 für den Studienabschluss bewertet.

Die Protokollverletzungen wurden als „minor“ (leichte) oder „major“ (schwere) klassifiziert. Eine Beurteilung der Protokollverletzung als „minor“ konnte nur dann erfolgen, wenn kein relevanter Einfluss der Abweichung auf das Hauptzielkriterium zu erwarten war.

Bei 101 Patienten (SAF) wurde mindestens eine "minor" Protokollverletzung (Verum N=49, Plazebo N=52) und bei 38 Patienten mindestens eine "major" Protokollverletzung (Verum N=25, Plazebo N=13) festgestellt. In der Verumgruppe wurden im Vergleich zur Plazebogruppe bei doppelt so vielen Patienten schwere Protokollverletzungen identifiziert.

Insgesamt wurden 38 Patienten mit „major“ Protokollverletzungen nicht in die „Per Protocol“ - Analyse einbezogen, so dass nur 432 Patienten für das primäre Zielkriterium auswertbar waren.

Patient 25-10-37 (Verum, Drop-out) hätte aufgrund der verbotenen Begleitmedikation (Natriumchloridlösung, Ciprofloxacin) entsprechend der Bewertung im BDRM Final nicht im PPS ausgewertet werden sollen. In der statistischen Analyse wurde der Patient jedoch im PPS ausgewertet.

**TT 12: Patienten mit Protokollverletzungen (SAF)**

	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=470
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 <b>leichten</b> Protokollverletzung	49 (20.9%)	52 (22.0%)	101 (21.5%)
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 <b>schweren</b> Protokollverletzung	25 (10.7%)	13 (5.5%)	38 (8.1%)
zweite Einnahme der Studienmedikation E2 1 Tag zu spät	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=470
Einnahme täglich, anstatt alle 48h (insgesamt 3x eingenommen)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Randomisierungsfehler, falsche Behandlungsnummer	9 (3.9%)	6 (2.5%)	15 (3.2%)
erster ungeformter Stuhl >48 Std. vor Einschluss	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)
keine Durchfallsymptomatik nach Einnahme der Prüfmedikation	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
keine Einträge für Defäkation und Konsistenz vorhanden	6 (2.6%)	1 (0.4%)	7 (3.0%)
mangelnde Compliance	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
unerlaubte Vor- / Begleitmedikation	4 (1.8%)	4 (1.8%)	8 (1.8%)

Unter den folgenden Punkten sind die aufgetretenden Abweichungen dargestellt. Alle Protokollabweichungen inklusive Bewertung sowie eine Übersicht über alle fehlenden Werte sind in Appendix 16.2.2 gelistet. Fehlende Werte wurden in der statistischen Analyse nicht ersetzt.

#### Abweichungen bei der Auswahl der Stichprobe (Verletzung von Ein- und Ausschlusskriterien)

Insgesamt wurden 12 Patienten in die Studie eingeschlossen, die die Ein- und Ausschlusskriterien nicht vollständig erfüllten. Davon konnten vier nicht in das PPS eingeordnet werden („major“ Protokollverletzung). Zwei dieser Patienten (25-19-02, Verumgruppe; 25-19-03, Plazebogruppe), bei denen die akute Diarrhoe zum Einschluss bereits länger als 48h andauerte (Ausschlusskriterium 4), wurden beim Blind Data Review Meeting nicht in das PPS eingeordnet, da aufgrund des typischerweise nur einige Tage dauernden Verlaufs einer akuten, unkomplizierten Diarrhoe eine Aussage über die Wirksamkeit der Studienmedikation für die beiden Patienten nicht mehr ableitbar erschien. Die anderen zwei Patienten (25-02-06 und 25-05-01), wiederum aus beiden Gruppen, wurden trotz einer bereits erfolgten Verabreichung einer antidiarrhoischen Medikation in die Studie eingeschlossen. Da zu erwarten war, dass hiervon die Dauer der Erkrankung unmittelbar beeinflusst worden war, konnten die Patienten nicht im PPS ausgewertet werden.

Patienten, die eine verbotene Vormedikation eingenommen hatten und aus dem PPS ausgeschlossen wurden, sind in Kapitel 14.1, Tabelle 4 und Tabelle 5 gelistet.

Die Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien der verbleibenden 8 Patienten wurden im BDRM als „minor“ eingestuft und die Patienten nicht aus dem PPS ausgeschlossen. Hierbei handelte es sich um acht Patienten, die älter als 70 Jahre waren (Einschlusskriterium 2), davon wurden sechs Patienten mit Verum randomisiert und zwei mit Plazebo. Für Details siehe TT 13.

**TT 13: Patienten mit Abweichung beim Einschlusskriterium Alter**

Pat.-Nr.	Behandlung	Geschlecht	Alter in Jahren
250204	Verum	weiblich	81
250702	Plazebo	männlich	73
250704	Plazebo	weiblich	81
250712	Verum	männlich	72
252020	Verum	weiblich	78
252026	Verum	weiblich	80
252057	Verum	männlich	76
252061	Verum	weiblich	73

Patient 25-18-71 (Plazebo) wurde trotz einer Laktoseintoleranz eingeschlossen (Ausschlusskriterium 9). Jedoch war der Patient aufgrund diätetischer Maßnahmen beschwerdefrei. Daher konnte davon ausgegangen werden, dass die Dauer der akuten Diarrhoe von der Vorerkrankung nicht abhing. Die Auswertung erfolgte im PPS.

In zwei Fällen wurden abhängige Personen in die Studie eingeschlossen. Patient 25-02-10 war Studienschwester in Zentrum 25-002, Patient 25-07-05 Ehefrau des Prüfarztes. Da kein Einfluss auf die Zielkriterien anzunehmen war, wurden beide Patienten im PPS ausgewertet. Die Prüfarzte wurden bezüglich der GCP-Richtlinien geschult.

Abweichungen bei der Behandlung

Die Abweichungen bei der Behandlung umfassten Randomisierungsfehler, Dosierungsfehler sowie unerlaubte Begleitmedikation.

Randomisierungsfehler

Insgesamt wurden 21 als schwerwiegend eingeschätzte Randomisierungsfehler festgestellt. Bei 14 Patienten (Verum N=9; Plazebo N=5) wurde zwar die richtige Randomnummer zugeordnet, aber dann die falsche Studienmedikation benutzt. Im BDRM wurden diese Abweichungen als „major“ bewertet, die Patienten wurden entsprechend des Intention-to-treat-Prinzips ausgewertet.

Bei einer weiteren „major“ Abweichung wurden weder Randomnummer noch Treatmentnummer korrekt zugeordnet (Patient 25-13-01, Plazebo).

Die weiteren Randomisierungsfehler beeinträchtigten die statistische Auswertbarkeit nicht. Es handelte sich um 6 Patienten (Verum N=3; Plazebo N=3), die nicht entsprechend der konsekutiven Reihenfolge randomisiert wurden.

Die meisten Randomisierungsfehler traten in Zentrum 25-023 auf. Hier schloss der Prüfarzt aufgrund eines gehäuften Auftretens von Durchfallerkrankungen in kürzester Zeit 12 Patienten ein, sodass die erste Monitoringvisite nicht nach den ersten 2 Patienten stattfinden konnte. Dadurch traten in dem Zentrum insgesamt 10 Randomisierungsfehler auf. Alle 10 Patienten wurden im FAS ausgewertet. 5 Patienten sollten mit Plazebo und 5 mit Verum behandelt werden (Behandlung „treated as randomised“). Tatsächlich wurden 6 Patienten mit Plazebo behandelt und 4 mit Verum (Behandlung „treated as treated“). Bei 9 der 10 Patienten erfolgte eine Vertauschung der Behandlung.

**TT 14: Übersicht über die schwerwiegenden Randomisierungsfehler und deren Bewertung im BDRM**

Zentrums-Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung „treated as randomised“	Protokollverletzung	Behandlung „treated as treated“	Bewertung	Zielparameter
25002	250217	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär

Zentrums-Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung „treated as randomised“	Protokollverletzung	Behandlung „treated as treated“	Bewertung	Zielparameter
25004	250405	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25007	250701	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Verum	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25010	251038	Verum	falsche Reihenfolge, richtige Zuordnung zur Behandlungs-Nr.	Verum	Auswertung im PPS	primär / sekundär
25011	251101	Plazebo	falsche Randomreihenfolge, richtige Behandlungs-Nr.	Plazebo	Auswertung im PPS	primär / sekundär
25013	251301	Plazebo	falsche Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25013	251302	Verum	falsche Reihenfolge, richtige Zuordnung zur Behandlungs-Nr.	Verum	Auswertung im PPS	primär / sekundär
25020	252060	Plazebo	falsche Randomreihenfolge, richtige Behandlungs-Nr.	Plazebo	Auswertung im PPS	primär / sekundär
25020	252064	Verum	falsche Randomreihenfolge, richtige Behandlungs-Nr.	Verum	Auswertung im PPS	primär / sekundär
25020	252065	Plazebo	falsche Randomreihenfolge, richtige Behandlungs-Nr.	Plazebo	Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252301	Plazebo	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Verum	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252302	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252303	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252304	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252305	Plazebo	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Verum	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252306	Plazebo	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Verum	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252307	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär

Zentrums-Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung „treated as randomised“	Protokollverletzung	Behandlung „treated as treated“	Bewertung	Zielparameter
25023	252308	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252309	Plazebo	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Verum	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25023	252310	Plazebo	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär
25026	252602	Verum	richtige Random-Nr., falsche Behandlungs-Nr.	Plazebo	major Protokollverletzung, keine Auswertung im PPS	primär / sekundär

Bei Patient 25-01-01 trat eine zeitliche Abweichung auf. Er wurde einen Tag nach der Screening Visite randomisiert und nicht wie vorgesehen am selben Tag. Die Protokollverletzung wurde als "minor" eingestuft, der Patient wurde im PPS ausgewertet.

#### Fehler bei der Einnahme der Prüfmedikation

Sieben Patienten haben die Prüfmedikation nicht wie vorgeschrieben eingenommen. Entsprechend Prüfplan war jeweils eine Dosis von 7,5 ml im Abstand von 48 Stunden bis zum Ende der Diarrhoe, maximal 14 Tage lang, einzunehmen. Patient 25-09-02 (Verum) nahm die Prüfmedikation täglich für insgesamt 3 Tage ein. Diese Abweichung wurde als „major“ bewertet. Patient 25-07-03 (Verum) führte die zweite Einnahme der Studienmedikation nicht nach 48 Stunden, sondern nach drei Tagen durch. Auch diese Abweichung wurde als major bewertet und führte zum Ausschluss aus dem PPS.

Weitere fünf Patienten (N=4 Plazebo, N=1 Verum) haben die Prüfmedikation zu lange angewendet, nämlich über das Ende der Diarrhoe hinaus. Diese Patienten wurden im PPS ausgewertet, da diese Abweichung keinen Einfluss auf den Primärparameter, das Ende der Diarrhoe hatte. Es gab im Zusammenhang mit den Dosierungsfehlern in keinem Fall ein UE. TT 15 gibt einen Überblick über die Patienten mit Dosierungsfehlern.

#### **TT 15: Übersicht über Patienten mit Dosierungsfehler**

Pat.-Nr.	Behandlung	Dosierungsfehler	Einnahme Prüfmedikation insgesamt (1 Dosis = 7,5 ml)
250902	Verum	Einnahme täglich, anstatt alle 48h, insgesamt dreimal eingenommen bis Studienziel „fester Stuhlgang“ erreicht wurde	3 Dosen
250703	Verum	Einnahme nicht nach 48h, sondern nach 72h eingenommen bis Studienziel „fester Stuhlgang“ erreicht wurde	2 Dosen
251820	Verum	Einnahme regelrecht alle 48 h, aber einmal mehr, als im Studienprotokoll vorgesehen, da Studienziel „fester Stuhlgang“ schon erreicht war	2 Dosen
250101	Plazebo		2 Dosen
250722	Plazebo		5 Dosen
251870	Plazebo		2 Dosen
252801	Plazebo		4 Dosen

Patienten, die eine verbotene Begleitmedikation erhalten haben:

Während der Studie wurde von 38 Patienten (N=18 Verum, N=20 Plazebo) verbotene Begleitmedikation eingenommen. Aufgrund der Abweichung wurden sechs Patienten (N=3 Verum, N=3 Plazebo) aus der Analyse des primären Zielkriteriums ausgeschlossen.

Patient 25-07-08 (Verum) wurde aufgrund eines UE und der Einnahme verbotener Begleitmedikation (Loperamid und Substrate der Stoffwechselprodukte von *Lactobacillus helveticus*), aus der Studie ausgeschlossen. Der Patient wurde bei der Analyse zensiert für den VAS abdominelle Schmerzen / Krämpfe ab Startdatum der Einnahme der Medikation. Ein Patient (25-23-64, Verum) erhielt wegen eines Harnwegsinfektes eine Antibiose sowie eine parenterale Rehydrierung. Diese Abweichung wurde ebenfalls als „major“ bewertet. Der Patient schied später vorzeitig aus der Studie aus. Patient 25-24-14 (Verum) behandelte die Diarrhoe zusätzlich mit *Saccharomyces boulardii*. Patient 25-10-37 (Verum) nahm Buscopan, Natriumchloridlösung und Ciprofloxacin ein. Er verließ an Tag 3 die Studie als Drop-out aufgrund der Verschlechterung der Symptomatik. Die Bewertung des Patienten im BDRM Final ergab einen Ausschluss aus dem PPS. In der statistischen Analyse wurde dies jedoch nicht berücksichtigt, so dass der Patient im PPS ausgewertet wurde.

Patient 25-02-05 (Plazebo) nahm drei weitere antidiarrhoische Medikamente ein, und zwar Loperamid, *Saccharomyces cerevisiae* Hansen und Medizinische Kohle. Außerdem erhielt er eine Injektion mit Butylscopolaminiumbromid wegen Bauchkrämpfen, weshalb eine Auswertung für den VAS abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme vorgenommen wurde. Patient 25-10-09 (Plazebo) wendete ebenfalls außerplanmäßig Loperamid an. Patient 25-24-20 (Plazebo) erhielt *Saccharomyces boulardii*.

Patienten, die eine verbotene Begleitmedikation eingenommen hatten und aus dem PPS ausgeschlossen wurden, sind in Kapitel 14.1, Tabelle 6 und Tabelle 7 gelistet.

Bei 32 Patienten (N=15 Verum, N=17 Plazebo) kam es zu Abweichungen der Begleitmedikation, die keinen Einfluss auf das primäre Zielkriterium hatten.

Alle Patienten der Verumgruppe wendeten Analgetika aufgrund von Begleiterkrankungen an. Davon nahmen 5 Patienten (25-07-12, 25-18-33, 25-21-15, 25-24-37, 25-28-09) täglich jeweils 100 mg Acetylsalicylsäure als Gerinnungshemmer ein. Vier Patienten der Verumgruppe (25-18-02 - Zahnschmerzen, 25-18-51 - Grippe, 25-18-68 - Rückenschmerzen, 25-24-12 - Bandscheibenschaden der Lendenwirbelsäule) wendeten Ibuprofen an. Zwei Verumpatienten (25-04-05 - Infekt, Migräne, 25-18-04 - Schmerz) wendeten Paracetamol an, weitere zwei (25-10-32 - Verschlechterung Lendenwirbelsäulensyndrom, 25-18-69 - HWS-Schmerz) erhielten Diclofenac. Patient 25-07-10 wendete Morphin wegen rezidivierender abdomineller Schmerzen an, Patient 25-25-10-26 erhielt Ambene/Dexabene wegen einer Blockierung der Lendenwirbelsäule.

In der Plazebogruppe wendeten vier Patienten (25-02-05, 25-10-21, 25-10-37, 25-29-01) krampflösende Medikamente zur Behandlung der akuten gastrointestinalen Symptomatik an. Zwei Patienten wurden aufgrund der Bauchkrämpfe Schmerzmittel verabreicht, und zwar erhielt Patient 25-18-70 Metamizol Natrium und Patient 25-26-01 Acetylsalicylsäure.

Weitere vier Patienten erhielten Schmerzmittel wegen Kopfschmerzen (Patient 25-18-05 Metamizol-Natrium oral, Patient 25-18-34 und 25-18-46 Paracetamol oral, Patient 25-18-54 und 25-24-11 Naproxen oral). Vier Patienten erhielten Acetylsalicylsäure als Gerinnungshemmer (25-18-49, 25-23-09, 25-24-38, 25-28-06). Aufgrund einer Arthrose erhielt Patient 25-18-56 Metamizol-Natrium oral. Diese Medikation startete erst mit Studieneintritt. Patient 25-21-03 wurde wegen eines Gichtanfalls mit Diclofenac oral und intramuskulär behandelt. Patient 25-24-11 nahm Diclofenac wegen Knieschmerzen ein. Patient 25-10-37 erhielt intravenös Natriumchloridlösung und oral Ciprofloxacin aufgrund der Enteritis. Der Patient wurde trotz anders lautender Festlegung im BDRM im PPS ausgewertet. Die betroffenen Patienten sind in Kapitel 14.1, Tabelle 8 und Tabelle 9 gelistet.

Für weitere Details siehe Kapitel 14.1, Tabelle 4 und Tabelle 5 und Appendix 16.2.4.

### Abweichungen im klinischen Ablauf

Es traten keine weiteren Abweichungen in der klinischen Durchführung auf, bei denen ein Einfluss auf das Zielkriterium zu erwarten war. Die aufgetretenen Abweichungen veränderten nicht die Zusammensetzung des PPS.

### Visitenplanung

Die häufigsten Abweichungen betrafen das Zeitfenster der Visiten. In 15 Fällen wurden die Visiten nicht im prüfplankonformen Zeitintervall durchgeführt bzw. Visiten durchgeführt, obwohl die Diarrhoe der entsprechenden Patienten bereits beendet war, anstatt die Abschlussvisite durchzuführen.

Eine Übersicht über alle Protokollabweichungen sowie alle fehlenden Werte inklusive Bewertung sind in Appendix 16.2.2 Tabelle 1 und Tabelle 2 gelistet

### Schwangerschaftstest

Bei sechs Patientinnen wurden die Schwangerschaftstests nicht wie geplant vor Randomisierung und zur Abschlussvisite durchgeführt. Zwei Patientinnen verweigerten den Test zu Visite 3 (25-07-07, Verum; 25-20-31, Plazebo). Bei vier Patientinnen wurde der Test nicht durchgeführt, da die Patientinnen aufgrund von Zustand nach Menopause, Hysterektomie oder Sterilisation als nicht gebärfähig eingeschätzt wurden (25-07-10, Verum; 25-10-24, Verum; 25-21-01, Plazebo; 25-24-11, Plazebo). Bei einer Patientin (25-21-01, Plazebo) wurde der Test nachgeholt. Diese Abweichungen wurden mit „minor“ bewertet. Es wurde bei keiner der mit Studienmedikation behandelten Patientinnen eine Schwangerschaft festgestellt.

### Probenentnahme, fehlende Laborwerte

Bei acht Patienten traten Abweichungen bei der Probenentnahme auf. Insbesondere wurde die Blutprobe zum Screening bei sechs Patienten (25-12-08, Verum; 25-25-03, Verum; 25-27-07, Verum; 25-27-09, Verum; 25-27-10, Plazebo; 25-27-11, Verum) nicht wie geplant vor, sondern nach der ersten Einnahme der Prüfmedikation entnommen. Da die Abweichung bei Patient 25-12-08 gravierend war, d.h. die erste Blutentnahme am vierten Studientag stattfand, wurde er aus der Analyse der Laborwerte ausgeschlossen. Bei einem Patienten (25-27-15, Verum) wurde die Probenentnahme der Visite 3 um einen Tag verspätet durchgeführt, dies wurde im BDRM als nicht relevant für die Analyse eingeschätzt.

Bei vier Patienten (25-04-18, Plazebo; 25-11-06, Plazebo; 25-18-53, Verum; 25-20-33, Verum) konnten aufgrund von Hämolyse einzelne Werte nicht bestimmt werden.

Für Patienten des Immunsubsets war nach dem Prüfplanamendment die Entnahme einer Stuhlprobe zur Erregerdiagnostik vorgesehen. Bei 7 Immunpatienten kam es zu Abweichungen bei Entnahme bzw. Analyse im Labor. Bei Patient 25-20-40 (Plazebo) wurde laut CRF eine Stuhlprobe abgenommen, die im Labor nicht einging. Der Verbleib der Probe konnte nicht geklärt werden. Bei Patient 25-20-30 (Plazebo) war für eine Erregerbestimmung zu wenig Probenmaterial vorhanden, sodass nur ein Teil der Erreger bestimmt werden konnte.

Während der Studie sind aufgrund eines technischen Defekts im Labor Bioscientia fünf Stuhlproben aus dem Zentrum 25-029 verloren gegangen, sodass bei den Patienten 25-29-06 (Verum), 25-29-07 (Plazebo), 25-29-08 (Plazebo), 25-29-09 (Verum) und 25-29-11 (Plazebo) keine Stuhluntersuchung auf Erreger durchgeführt werden konnte.

Eine Auflistung der fehlenden Werte für Stuhluntersuchungen ist in Kapitel 14.3.4 Tabelle 15 abgelegt.

### Abweichungen bei Lagerung der Prüfmedikation und im Drug Account

Die Prüfmedikation aus Kit 57 und 58 (Behandlungsnummern 5337 bis 5348) sowie die Behandlungsnummer 5108 wurden vom Zentrum 25-004 nicht wie vorgesehen bei Raumtemperatur, sondern für 3 Wochen im Kühlschrank gelagert. Die verantwortliche

Qualified Person stuft die Abweichung als kritisch ein. Die Prüfmedikation wurde daraufhin gesperrt und vernichtet.

Insgesamt konnten nur 13 Flaschen der Prüfmedikation nicht ordnungsgemäß vernichtet werden, da diese von den Patienten nicht zurück gebracht wurden, bzw. verloren gegangen oder zerbrochen sind (Behandlungsnummern 5490, 5242, 5247, 5136, 5289, 5170, 5178, 5233, 5328, 5385, 5389, 5444, 5454).

#### Abweichungen im analytischen Studienteil

Keine.

#### Abweichungen im Datenmanagement

Es traten keine Abweichungen auf, die zu einer Beeinträchtigung der Datenqualität führten. Die finale Fehlerrate lag bei 0,12% und damit im akzeptablen Bereich. Die gefundenen Fehler wurden korrigiert.

#### Anpassungen der Datenbank

Es wurden geringfügige Anpassungen der Datenbank erforderlich, insbesondere die Anpassung des Data Entry Screens und des Withinform Crosschecks VISIT, da die zunächst geplanten Immunzentren nicht ausreichten und weitere Zentren als Immunzentren ausgewählt wurden. Weiterhin wurde das Forms LAB um zwei Variablen zwecks Anpassung an den Importfile ergänzt. Ferner wurden bei einer Reihe von Withinform Crosschecks (automatische Überprüfung innerhalb eines Datenbankabschnitts) Anpassungen erforderlich.

#### Fehlfunktionen Datenbank

Zweimalig konnte die Datenmanagementsoftware DMSys während der Dateneingabe den jeweiligen Record nicht korrekt speichern. Die resultierenden fehlerhaften Records wurden gelöscht und neu eingegeben.

#### Abweichende Prozesse

Vor der Datenbankschließung zur Interimanalyse wurden lediglich die für die Interimanalyse relevanten Files vollständig bereinigt. Entgegen der Festlegung im Datenmanagementplan, wonach die Datenbank nach vollständigem Rücklauf aller Queries und den damit zusammenhängende Korrekturen hätte geschlossen werden können, wurde die Datenbank trotz ausstehender Queries geschlossen, da diese trotz Mahnung nicht eingingen und die nachgefragten Inhalte als nicht entscheidend für die Interimanalyse angesehen wurden. Eine Fehlerratenbestimmung wurde für die relevanten Variablen durchgeführt. Im Datenmanagementplan war eine Fehlerratenbestimmung lediglich vor der finalen Datenbankschließung vorgesehen.

Für die detaillierte Beschreibung des Datenmanagements siehe Datenmanagement-Report V01 vom 26.02.2014 im Appendix 16.1.9.

#### Nicht korrigierte Fehler in der Datenbank

Für Patient 25-20-26 wurde für ein UE („GPT erhöht“) kein Stopppdatum angegeben, aber der Ausgang wurde mit „genesen“ beschrieben. Laut Querybeantwortung bestand die GPT-Erhöhung jedoch weiterhin. In der Datenbank wurde der Wert nicht von „genesen“ auf „andauernd“ umgeändert.

#### Abweichungen in der biometrischen Auswertung

Es wurden zusätzliche explorative Analysen zur Beschreibung der Auswertungskollektive (1. Kohorte – in der Zwischenauswertung und 2. Kohorte – nach der Zwischenauswertung) durchgeführt. Dabei wurden die Variablen zur Demographie und des Krankheitsstatus vor Therapiebeginn herangezogen.

Eine explorative Auswertung der Dauer der Diarrhoe im Gesamtkollektiv wurde in Ergänzung zum SAP durchgeführt (Statistical Analysis Plan, Finale Version 1.1 vom 10.04.2014, Appendix 16.1.9).

Patient 25-10-37 (Verum) wurde entgegen der Festlegung im BDRM Final nicht wie vorgesehen nur im SAF ausgewertet, sondern ebenfalls im PPS. Der Patient nahm verbotene Begleitmedikation (Natriumchloridlösung, Ciprofloxacin) ein.

## 11. Bewertung der Wirksamkeit

### 11.1 Analyisierte Patientenkollektive

Die Patienten wurden in die folgenden drei Analyse-Sets eingeordnet:

- **FAS – „Full Analysis Set“:** Alle Patienten, die den Informed Consent unterzeichnet haben und für die die Studiendiagnose bestätigt wurde, wurden ohne Rücksicht auf Protokollabweichungen oder Protokollverletzungen in das „Full Analysis Set“ eingeordnet.

Die Daten von insgesamt 472 Patienten wurden in das FAS aufgenommen.

- **SAF – „Safety Set“:** Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten, wurden dem „Safety Set“ zugerechnet.

Zwei Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, aber erhielten keine Prüfmedikation. Dadurch wurden Daten von insgesamt 470 Patienten in die Sicherheitsanalyse einbezogen (SAF). Davon befanden sich 234 in der Verum- und 236 in der Plazebogruppe. Die Daten von 16 Patienten, die die Studie nicht beendeten (Drop-outs) wurden im Safety Set ausgewertet.

- **PPS – „Per Protocol Set“:** Alle Patienten, die die Studie entsprechend des Prüfplans ohne relevante Protokollabweichungen durchlaufen haben. Patienten, die wegen Therapieversagens (ungenügender Wirksamkeit der Therapie), wegen Komplikationen der Diarrhoe oder wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausschieden sind, wurden in das „Per Protocol Set“ eingeordnet.

Die Daten von insgesamt 432 Patienten wurden statistisch im PPS ausgewertet. Davon befanden sich 209 in der Verum- und 223 in der Plazebogruppe. Es wurden in der Verumgruppe 25 und in der Plazebogruppe 13 Patienten aufgrund von "major"-Protokollverletzungen aus der PPS-Analyse ausgeschlossen. Um die Veränderung der abdominellen Schmerzen und / oder Krämpfen zwischen Visite 1 und 3 erfassen zu können, gingen die VAS-Werte von Patienten mit verbotener Begleitmedikation in Form von Schmerzmitteln oder krampflösenden Medikamenten nach Bewertung im BDRM ab Einnahmedatum nicht mit in die Analyse ein. Stattdessen wurde jeweils der letzte gültige VAS-Wert vor Start der unerlaubten Einnahme ausgewertet. Patienten mit Schmerzmedikation, die schon vor der Studie kontinuierlich eingenommen und in der Dosis nicht verändert wurde, wurden nicht aus der Analyse VAS abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe ausgeschlossen.

Insgesamt absolvierten 472 Patienten die Visite 1 (FAS). Davon sind zwei Patienten während der Visite 1 als Screening Failures aus der Studie ausgeschieden. Bei Patienten, bei denen der Durchfall an Tag 2 bereits beendet war, wurden die zum Abschluss der Studie notwendigen Maßnahmen der Visite 3 durchgeführt. Die eigentliche Visite 2 wurde damit automatisch zu Visite 3. In beiden Behandlungsarmen zeigte sich kein relevanter Unterschied in der Anzahl der Visiten. In TT 16 ist die Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Visiten und deren Verteilung auf die Behandlungsarme im SAF und FAS aufgeführt.

**TT 16: Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Visiten (SAF, PPS)**

	SAF			PPS		
	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=470	Verum N=209	Plazebo N=223	Total N=432
Visit 1	234 (100.0%)	236 (100.0%)	470 (100.0%)	209 (100.0%)	223 (100.0%)	432 (100.0%)
Visit 2	184 (78.6%)	182 (77.1%)	366 (77.9%)	167 (79.9%)	171 (76.7%)	338 (78.2%)
Visit 3	229 (97.9%)	235 (99.6%)	464 (98.7%)	208 (99.5%)	223 (100.0%)	431 (99.8%)

**11.2 Demografische und andere Baseline-Charakteristika****11.2.1 Patientennummern / Randomnummern**

Es wurden insgesamt 472 Patientennummern wie vorgesehen vergeben. Die beiden Screening Failures 25-18-73 und 25-20-53 wurden nicht randomisiert. Die Patientennummern wurden auf allen Dokumenten und Untersuchungsbögen mitgeführt. Bei den Laboranforderungsscheinen gab es teilweise Abweichungen vom vorgegebenen Format, die aber auf Nachfrage des Datenmanagements korrigiert wurden, sodass alle Befunde zweifelsfrei zugeordnet werden konnten.

Während der Studie kam es nicht zum Re-Screening von Patienten.

Die Patienten wurden den beiden Behandlungsarmen im Verhältnis 1:1 zugeordnet, sodass in die Verumgruppe 234 Patienten und in die Plazebogruppe 236 Patienten eingeordnet wurden (SAF).

Im Studienverlauf wurden mehrere Verstöße gegen die geplante Randomisierung registriert, welche im Kapitel 10.2 Abweichungen vom Protokoll und TT 14 detailliert beschrieben wurden. Insgesamt wurden 21 als schwerwiegend eingeschätzte Randomisierungsfehler festgestellt. Bei 15 Patienten (Verum N=9; Plazebo N=6) wurden diese Abweichungen im BDRM als „major“ bewertet, diese Patienten wurden nicht im PPS ausgewertet.

Diese erhielten nicht die zu ihrer Randomnummer gehörende Behandlung. Durch diese Randomisierungsfehler wurden 3 Patienten zufällig in der richtigen Behandlungsgruppe behandelt und 12 Patienten der falschen Behandlung zugeführt. Es wurden 8 Patienten, die Verum erhalten sollten mit Plazebo behandelt und 4 Patienten, die Plazebo erhalten sollten, mit Verum. TT 17 gibt einen Überblick über die vorgesehene („treated as randomised“) und die durchgeführte Behandlung („treated as treated“) der Patienten mit Randomisierungsfehlern.

**TT 17: Übersicht über schwere Randomisierungsfehler**

Zentrum	Pat.- Nr.	vorgesehene Random-Nr.	vorgesehene Behandlungs- Nr.	vorgesehene Behandlung	vergebene Random-Nr.	vergebene Behandlungs- Nr.	vergebene Behandlung
25-002	250217	A-1377	5378	<b>Verum</b>	A-1377	5377	<b>Plazebo</b>
25-004	250405	A-1041	5042	<b>Verum</b>	A-1041	5041	<b>Plazebo</b>
25-007	250701	A-1151	5153	<b>Verum</b>	A-1151	5145	<b>Verum</b>
25-013	251301	A-1163	5163	<b>Plazebo</b>	A-1165	5164	<b>Plazebo</b>
25-023	252301	A-1265	5266	<b>Plazebo</b>	A-1265	5265	<b>Verum</b>
25-023	252302	A-1266	5265	<b>Verum</b>	A-1266	5266	<b>Plazebo</b>
25-023	252303	A-1267	5269	<b>Verum</b>	A-1267	5267	<b>Plazebo</b>
25-023	252304	A-1268	5270	<b>Verum</b>	A-1268	5268	<b>Plazebo</b>
25-023	252305	A-1269	5267	<b>Plazebo</b>	A-1269	5269	<b>Verum</b>
25-023	252306	A-1270	5268	<b>Plazebo</b>	A-1270	5270	<b>Verum</b>
25-023	252307	A-1271	5273	<b>Verum</b>	A-1271	5271	<b>Plazebo</b>
25-023	252308	A-1272	5274	<b>Verum</b>	A-1272	5272	<b>Plazebo</b>

Zentrum	Pat.-Nr.	vorgesehene Random-Nr.	vorgesehene Behandlungs-Nr.	vorgesehene Behandlung	vergebene Random-Nr.	vergebene Behandlungs-Nr.	vergebene Behandlung
25-023	252309	A-1273	5271	<b>Plazebo</b>	A-1273	5273	<b>Verum</b>
25-023	252310	A-1274	5272	<b>Plazebo</b>	A-1274	5272	<b>Plazebo</b>
25-026	252602	A-1524	5526	<b>Verum</b>	A-1524	5524	<b>Plazebo</b>

Es gab insgesamt 6 andere Abweichungen vom vorgesehenen Randomisierungsschema (Verum N=3: 25-10-38, 25-13-02, 25-20-64; Plazebo N=3: 25-11-01, 25-20-60, 25-20-65). Dabei handelte es sich um Abweichungen von der konsekutiven Reihenfolge. Es wurde bei diesen Patienten nicht die nächst höhere, freie Randomnummer ausgewählt, sondern eine andere verfügbare. Diese Fehler wurden notiert, führten aber nicht zu einem signifikanten Einfluss auf die Auswertbarkeit. Die Patientennummern sowie die zugeordneten Random- und Behandlungsnummern und die Verteilung auf Behandlungsarme und Studienzentren sind in Appendix 16.1.7 gelistet.

## 11.2.2 Demografische Daten

Die Patienten 25-18-73 und 25-20-53 haben die Studie als Screening Failure verlassen, bevor Untersuchungen durchgeführt werden konnten. Deshalb sind im folgenden Kapitel die demografischen Daten des SAF und PPS beschrieben. Die entsprechenden Daten für das FAS finden sich in TT 18, TT 28 und TT 35.

In die SAF-Analyse wurden 470 Patienten von 18 bis 81 Jahren, Durchschnittsalter  $38,0 \pm 14,3$  Jahre (Verum  $37,9 \pm 14,6$  Jahre und Plazebo  $38,2 \pm 14,0$  Jahre) eingeschlossen, davon waren 248 Frauen und 222 Männer. Von den 222 Männern wurden 115 mit Verum und 107 mit Plazebo behandelt. Von den 248 Frauen wurden 119 mit Verum und 129 mit Plazebo behandelt. Somit wurden mehr weibliche als männliche Patienten mit Plazebo behandelt.

Die meisten Patienten, nämlich 98,3% der Verumgruppe und 95,3% der Plazebogruppe waren kaukasischer Herkunft. Die Verteilung der Patienten in Bezug auf Geschlecht, ethnische Herkunft und Alter war in beiden Behandlungsarmen etwa gleich. Die Aufteilung nach Ethnie und Behandlungsarm ist aus TT 18 zu entnehmen.

**TT 18: Demografische Daten (SAF, FAS) – Geschlecht, Ethnische Herkunft, Alter**

	Verum N=234	Plazebo N=236	Total (SAF) N=470	Total (FAS) N=472
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	115 (49.1%)	107 (45.3%)	222 (47.2%)	222 (47.0%)
Weiblich	119 (50.9%)	129 (54.7%)	248 (52.8%)	250 (53.0%)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>				
Andere	1 (0.4%)	7 (3.0%)	8 (1.7%)	8 (1.7%)
Asiatisch	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)
Schwarz	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)
Spanisch	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Weiß (Kaukasisch)	230 (98.3%)	225 (95.3%)	455 (96.8%)	457 (96.8%)
<b>Alter [Jahre]</b>				
MW (SD)	37.9 (14.6)	38.2 (14.0)	38.0 (14.3)	38.0 (14.2)
Median	35.5	37.5	36.0	36.0
25%-Perc.	25.0	26.0	26.0	26.0
75%-Perc.	47.0	48.0	48.0	48.0

	Verum N=234	Plazebo N=236	Total (SAF) N=470	Total (FAS) N=472
Min - Max	18 - 80	18 - 81	18 - 81	18 - 81

In die PPS-Analyse wurden 432 Patienten von 18 bis 81 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter im PPS betrug  $38,1 \pm 14,1$  Jahre. Das Durchschnittsalter in der Verumgruppe betrug  $37,9 \pm 14,4$  und in der Plazebogruppe  $38,2 \pm 13,9$  Jahre. Im PPS wurden in der Plazebogruppe mehr männliche (54,7%) als weiblich (45,3%) Patienten analysiert. Die Aufteilung nach Ethnie und Behandlungsarm ist aus TT 19 zu entnehmen.

#### TT 19: Demografische Daten (PPS) – Geschlecht, Ethnische Herkunft, Alter

	Verum N=209	Plazebo N=223	Total N=432
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	105 (50.2%)	122 (54.7%)	227 (52.5%)
Weiblich	104 (49.8%)	101 (45.3%)	205 (47.5%)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>			
Asiatisch	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)
Schwarz	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
Spanisch	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Weiß (Kaukasisch)	207 (99.0%)	213 (95.5%)	420 (97.2%)
Andere	1 (0.5%)	6 (2.7%)	7 (1.6%)
<b>Alter [Jahre]</b>			
MW (SD)	37.9 (14.4)	38.2 (13.9)	38.1 (14.1)
Median	36.0	38.0	37.0
25%-Perc.	26.0	26.0	26.0
75%-Perc.	47.0	48.0	47.5
Min - Max	18 - 78	18 - 81	18 - 81

Im SAF betrug das durchschnittliche Gewicht der Patienten  $80,9 \pm 22,2$  kg (Verum  $81,8 \pm 24,7$  kg, Plazebo  $80,1 \pm 19,4$  kg). Die durchschnittliche Größe lag bei  $171,7 \pm 9,8$  cm, mit  $172,0 \pm 10,0$  cm in der Verumgruppe und  $171,4 \pm 9,7$  cm in der Plazebogruppe.

Der BMI lag im Durchschnitt bei  $27,3 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> (Verum  $27,4 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>, Plazebo  $27,2 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>). Damit unterschieden sich beide Behandlungsarme in Bezug auf Gewicht, Größe und BMI nicht wesentlich voneinander. In der Verumgruppe gab es einen einzelnen Patienten 25-07-08 mit einem Gewicht von 300 kg. Ansonsten verteilten sich die Patienten in Bezug auf das Gewicht gleichmäßig auf die Verum- und Plazebogruppe. Die Ergebnisse sind in TT 20 zusammengefasst.

#### TT 20: Demografische Daten (SAF) – Gewicht, Größe, BMI

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Gewicht [kg]</b>						
n	234		236		470	
MW (SD)	81.75	(24.73)	80.06	(19.37)	80.90	(22.19)
Median	77.95		79.00		78.00	

	Verum N=234			Plazebo N=236			Total N=470		
25%-Perc.	66.20			65.00			65.00		
75%-Perc.	92.30			90.35			91.00		
Min - Max	42.0	;	300.0	40.0	;	162.7	40.0	;	300.0
<b>Größe [cm]</b>									
n	234			236			470		
MW (SD)	172.0		(10.0)	171.4		(9.7)	171.7		(9.8)
Median	172.0			171.0			171.0		
25%-Perc.	164.0			164.0			164.0		
75%-Perc.	180.0			178.0			179.0		
Min - Max	152	;	210	150	;	196	150	;	210
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>									
n	234			236			470		
MW (SD)	27.41		(6.36)	27.15		(5.79)	27.28		(6.07)
Median	26.25			26.00			26.10		
25%-Perc.	23.10			23.20			23.10		
75%-Perc.	30.20			30.40			30.40		
Min - Max	17.5	;	68.0	16.6	;	49.9	16.6	;	68.0

Im PPS betrug das durchschnittliche Gewicht  $80,4 \text{ kg} \pm 19,8 \text{ kg}$  (Verum  $80,7 \pm 20,2 \text{ kg}$ , Plazebo  $80,2 \pm 19,4 \text{ kg}$ ) und die durchschnittliche Größe  $171,6 \pm 9,6 \text{ cm}$  (Verum  $171,8 \pm 9,5 \text{ cm}$ , Plazebo  $171,4 \pm 9,7 \text{ cm}$ ). Der BMI lag im Durchschnitt bei  $27,2 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$  (Verum  $27,2 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ , Plazebogruppe  $27,2 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ ). Somit unterschieden sich auch im PPS beide Behandlungsarme in Bezug auf Gewicht, Größe und BMI nicht wesentlich voneinander (siehe TT 21).

#### TT 21: Demografische Daten (PPS) – Gewicht, Größe, BMI

	Verum N=209			Plazebo N=223			Total N=432		
<b>Gewicht [kg]</b>									
n	209			223			432		
MW (SD)	80.71		(20.23)	80.17		(19.40)	80.43		(19.79)
Median	77.20			79.70			78.05		
25%-Perc.	66.00			65.00			65.00		
75%-Perc.	91.00			90.50			90.90		
Min - Max	42.0	;	160.6	40.0	;	162.7	40.0	;	162.7
<b>Größe [cm]</b>									
n	209			223			432		
MW (SD)	171.8		(9.5)	171.4		(9.7)	171.6		(9.6)
Median	172.0			171.0			172.0		

	Verum N=209			Plazebo N=223			Total N=432		
25%-Perc.	164.0			164.0			164.0		
75%-Perc.	180.0			178.0			178.5		
Min - Max	153	;	195	150	;	194	150	;	195
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>									
n	209			223			432		
MW (SD)	27.21		(5.86)	27.18		(5.79)	27.20		(5.82)
Median	26.00			26.00			26.00		
25%-Perc.	23.00			23.40			23.05		
75%-Perc.	30.20			30.40			30.40		
Min - Max	17.5	;	51.3	16.6	;	49.9	16.6	;	51.3

### Anamnese der Diarrhoe (Baseline)

Zu Beginn der Studie (Baseline) wurden verschiedene Parameter zur Beschreibung der akuten unkomplizierten Diarrhoe erfasst. Die Anamnese umfasste dabei die Häufigkeit der Stuhlgänge, die Stuhlkonsistenz und die vermutete Ursache der Diarrhoe sowie den Zeitpunkt des ersten ungeformten Stuhls.

Die folgenden Tabellen geben Auskunft über die Häufigkeitsverteilung der erfassten Parameter in den Behandlungsarmen und sind wiederum dargestellt für das SAF und das PPS.

Die Patienten gaben eine durchschnittliche Stuhlfrequenz von  $6,6 \pm 3,4$  Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden vor der geplanten ersten Einnahme der Studienmedikation an, wobei sich die Angaben zwischen Verum- und Plazebogruppe mit  $6,6 \pm 3,5$  versus  $6,6 \pm 3,3$  Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden nicht unterschieden.

Laut Prüfplan konnten Patienten, die mindestens 3 durchgängige Stühle hatten, in die Studie eingeschlossen werden. Diese Mindestfrequenz gaben 16 Patienten der Verumgruppe und 23 Patienten in der Plazebogruppe an. Die höchste Stuhlfrequenz mit 25 durchgängigen Stühlen im 24-Stunden-Intervall vor Behandlung gab jeweils nur 1 Patient der Verum- und Plazebogruppe an. In TT 22 ist eine Auflistung der Stuhlfrequenzen in Kategorien unterteilt angegeben.

### **TT 22: Häufigkeiten der Stuhlfrequenzen vor Behandlungsbeginn (SAF)**

Stuhlfrequenz	Anzahl Patienten in der Verumgruppe	Anzahl Patienten in der Plazebogruppe	Gesamt
3	16	23	39
4 bis 8	174	170	344
9 bis 12	32	31	63
13 bis 17	6	9	15
18 bis 22	5	2	7
23 bis 25	1	1	2
<b>n</b>	<b>234</b>	<b>236</b>	<b>470</b>

Zu Baseline wurde von 350 Patienten – 171 Patienten der Verumgruppe und 179 Patienten der Plazebogruppe – die dominierende Stuhlkonsistenz innerhalb von 24 Stunden vor der geplanten ersten Einnahme der Studienmedikation als „flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile“ eingeschätzt.

Als zweithäufigste Stuhlkonsistenz wurde von 79 Patienten – 40 in der Verumgruppe und 39 in der Placebogruppe – „breiig, fladenförmig, leicht auszuscheiden“ angegeben. Eine Konsistenz, die als „schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen“ klassifiziert wurde, gaben 20 Patienten der Verumgruppe und 14 der Placebogruppe, insgesamt 34 Patienten an. Am seltensten wurde die Konsistenz „einzelne, weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden“ angegeben, und zwar von 7 Patienten (Verumgruppe 3 Patienten; Placebogruppe 4 Patienten).

Als häufigste Ursache der Diarrhoe 452 (96,2%) Patienten wurde von den Prüfern ein viraler Infekt vermutet (Verumgruppe 227 (97,0%); Placebogruppe 225 (95,3%) Patienten). Nur bei 13 (2,8%) Patienten (Verum 5 Patienten; Placebo 8 Patienten) wurde eine bakterielle Infektion als ursächlich angenommen und bei 3 (0,6%) Patienten (Verum 1 Patient; Placebo 2 Patienten) eine toxin-bedingte Ursache. Nur bei 2 (0,4%) Patienten aus beiden Behandlungsarmen wurden andere Ursachen vermutet.

Im SAF unterschieden sich beide Behandlungsarme in Bezug auf Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und Ursachen nicht voneinander. In TT 23 sind die Ergebnisse zusammenfassend für das SAF zusammengestellt.

In Kapitel 14 Tabelle 1 ist die Häufigkeitsverteilung der erfassten Diarrhoe-Parameter auf die Behandlungsarme für das PPS dargestellt.

**TT 23: Demografische Daten (SAF) – Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und Ursache der Diarrhoe vor Studienbeginn**

	Verum N=234			Placebo N=236			Total N=470		
<b>Stuhlfrequenz vor Studienbeginn</b>									
n	234			236			470		
MW (SD)	6.6		(3.5)	6.6		(3.3)	6.6		(3.4)
Median	5.0			6.0			6.0		
25%-Perc.	4.0			4.0			4.0		
75%-Perc.	8.0			8.0			8.0		
Min - Max	3		; 25	3		; 25	3		; 25
<b>Stuhlkonsistenz vor Studienbeginn</b>									
Einzelne, weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden	3		(1.3%)	4		(1.7%)	7		(1.5%)
Breiig, fladenförmig, leicht auszuscheiden	40		(17.1%)	39		(16.5%)	79		(16.8%)
Schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen	20		(8.5%)	14		(5.9%)	34		(7.2%)
Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile	171		(73.1%)	179		(75.8%)	350		(74.5%)
<b>Ursache der Diarrhoe</b>									
Bakteriell	5		(2.1%)	8		(3.4%)	13		(2.8%)
Viral	227		(97.0%)	225		(95.3%)	452		(96.2%)
Toxin-bedingt	1		(0.4%)	2		(0.8%)	3		(0.6%)
Andere Ursachen	1		(0.4%)	1		(0.4%)	2		(0.4%)

Eine Stuhluntersuchung auf Erreger wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt, da die Ergebnisse für einen Studieneinschluss zu spät zur Verfügung gestanden hätten. Nur in der immunologischen Subgruppe wurde bei 53 Patienten eine Erregerdiagnostik durchgeführt. In

dieser Gruppe gelang es nur bei 6 Patienten (11,3%) Erreger nachzuweisen, in der Verumgruppe bei 2 Patienten, in der Plazebogruppe bei 4 Patienten. Drei Befunde waren positiv für Norovirus, und jeweils ein Befund positiv für Adenovirus, Campylobacter und Shigellen. Als Ursache der Diarrhoe konnten damit in der Subgruppe bei 7,6% der Patienten ein viraler Infekt und bei 3,8% eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden. Eine Übersicht über die Ergebnisse der positiven Stuhlbefunde der Erregerdiagnostik ist in TT 24 aufgeführt.

#### TT 24: Patienten mit positiven Stuhlbefunden zur Erregerbestimmung

Pat.-Nr.	Behandlung	Kohorte	Alter des Patienten in Jahren	Norovirus-RNA	Adenovirus-Antigen (EIA)	Yersinia	Campylobacter (jejuni/coli)	Salmonellen	Shigellen
251032	Verum	2.	43	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	<b>positiv</b>
252061	Verum	2.	73	<b>positiv</b>	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
251037	Plazebo	2.	43	negativ	negativ	negativ	<b>positiv</b>	negativ	negativ
252056	Plazebo	2.	46	<b>positiv</b>	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
252059	Plazebo	2.	59	<b>positiv</b>	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
252901	Plazebo	2.	25	negativ	<b>positiv</b>	negativ	negativ	negativ	negativ

#### Abdominelle Schmerzen und Krämpfe (Baseline)

Im SAF wurde zu Visite 1 (Baseline) ein durchschnittlicher VAS abdominelle Schmerzen und / oder Krämpfe von  $44,5 \pm 22,9$  mm (Verumgruppe  $43,1 \pm 22,7$  mm, Plazebogruppe  $45,9 \pm 23,1$  mm) gemessen. Im PPS wurde ein durchschnittlicher VAS abdominelle Schmerzen und / oder Krämpfe von  $44,8 \pm 22,8$  mm (Verumgruppe  $43,7 \pm 22,6$  mm, Plazebogruppe  $45,8 \pm 23,0$  mm) gemessen.

In beiden Analysesets unterschieden sich damit die Behandlungsarme in Bezug auf abdominelle Schmerzen / Krämpfe nur geringfügig voneinander. Die kleinen Unterschiede zeigen sich auch im PPS.

#### TT 25: Demografische Daten (SAF) – Abdominelle Schmerzen / Krämpfe zu Visite 1 (Baseline)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>VAS [mm] für abdominelle Schmerzen / Krämpfe (Baseline)</b>						
n	234		236		470	
MW (SD)	43.1	(22.7)	45.9	(23.1)	44.5	(22.9)
Median	42.5		47.0		45.0	
25%-Perc.	28.0		26.0		27.0	
75%-Perc.	58.0		64.0		61.0	
Min - Max	0	; 95	0	; 93	0	; 95

**TT 26: Demografische Daten (PPS) – Abdominelle Schmerzen / Krämpfe zu Visite 1 (Baseline)**

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
<b>VAS [mm] für abdominelle Schmerzen / Krämpfe (Baseline)</b>						
n	209		223		432	
MW (SD)	43.7	(22.6)	45.8	(23.0)	44.8	(22.8)
Median	43.0		47.0		46.0	
25%-Perc.	28.0		26.0		28.0	
75%-Perc.	60.0		64.0		62.0	
Min - Max	0	; 95	0	; 93	0	; 95

**11.2.3 Vor- und Begleiterkrankungen**

Insgesamt ergab die Anamnese bei 245 (Verum 125 Patienten, Plazebo 120 Patienten) von 470 Patienten keine relevanten Befunde.

Dagegen wurde von 225 Patienten (Verum 109 Patienten, Plazebo 116 Patienten) mindestens eine Krankheit oder ein medizinisch relevantes Ereignis berichtet. Insgesamt 196 Patienten (94 Verum, 102 Plazebo) berichteten eine bis vier relevante Krankheiten. Nur 29 Patienten (15 Verum, 14 Plazebo) hatten mehr als 4 relevante Krankheiten oder Ereignisse in der Krankengeschichte. TT 27 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten mit relevanten Befunden in der Anamnese.

**TT 27: Anzahl der Patienten mit Angaben in der Krankengeschichte (SAF)**

Anzahl Erkrankungen	Anzahl der Patienten Verumgruppe	Anzahl der Patienten Plazebogruppe	Anzahl der Patienten gesamt
0	125	120	245
1	35	40	75
2	24	37	61
3	20	18	38
4	15	7	22
5	7	6	13
6	3	3	6
7	1	3	4
8	2	0	2
9	0	0	0
10	1	1	2
11	0	1	1
12	1	0	1
<b>gesamt</b>	<b>234</b>	<b>236</b>	<b>470</b>

Die Einträge in der Krankengeschichte wurden unterteilt in Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen. Medizinische Befunde oder Ereignisse, die in der Vergangenheit beendet waren (mit einem Stoppdatum vor Beginn der Studie), wurden als Vorerkrankungen bezeichnet. Erkrankungen, die über den Studienzeitraum andauerten, wurden als Begleiterkrankungen erfasst. Da die Patienten sowohl Vor- als auch Begleiterkrankungen

hatten, kann es vorkommen, dass ein Patient sowohl bei Vor- als auch bei Begleiterkrankungen eingeordnet ist.

Für 33 Patienten (14.1%) der Verumgruppe und 28 Patienten (11.9%) der Plazebogruppe wurden in der Vergangenheit abgeschlossene medizinische Befunde dokumentiert. Jeweils 107 Patienten (45.7%) in der Verumgruppe und in der Plazebogruppe (45.3%) wiesen mindestens eine andauernde Begleiterkrankung auf. Patient 25-20-53 mit einer Begleiterkrankung („Reizdarmsyndrom“) wurde nicht randomisiert und ist nur dem FAS zugeordnet. Details sind der TT 28 zu entnehmen.

**TT 28: Anamnese (SAF, FAS)**

	Verum N=234	Plazebo N=236	SAF N=470	FAS N=472
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Vorerkrankung	33 (14.1%)	28 (11.9%)	61 (13.0%)	61 (13.0%)
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Begleiterkrankung	107 (45.7%)	107 (45.3%)	214 (45.5%)	215 (45.5%)

Im PPS hatten 26 Patienten (12,4%) der Verumgruppe und 27 Patienten (12,1%) der Plazebogruppe mindestens eine Vorerkrankung. Dagegen berichteten 97 Patienten (46,4%) der Verumgruppe und 101 Patienten (45,8%) mindestens eine Begleiterkrankung. Details sind TT 29 zu entnehmen.

**TT 29: Anamnese (PPS)**

	Verum N=209	Plazebo N=223	Total N=432
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Vorerkrankung	26 (12.4%)	27 (12.1%)	53 (12.3%)
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Begleiterkrankung	97 (46.4%)	101 (45.3%)	198 (45.8%)

Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen der Verum- und der Plazebogruppe bezüglich der Anzahl von Patienten mit mindestens einer Vor- und Begleiterkrankung zum Studienbeginn.

Die TT 30 (Vorerkrankungen, SAF) TT 31 (Begleiterkrankungen, SAF) zeigen die Anzahl der Patienten und die Anzahl der Vor- bzw. Begleiterkrankungen, klassifiziert nach MedDRA Systemorganklassen (SOC). Die Ergebnisse für das PPS sind in Kapitel 14,

Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführt. Alle patientenbezogenen Listings zu Vor- und Begleiterkrankungen sind in Appendix 16.2.4 gelistet.

**TT 30: Anzahl der Patienten mit Vorerkrankungen, Zusammenfassung pro Organklasse (SOC entsprechend MedDRA), (SAF)**

System Organ Class	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Anzahl Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung	33	(14.1%)	28	(11.9%)	61	(13.0%)
Anzahl der Vorerkrankungen	43		41		84	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Herzerkrankungen	0	(0.0%)	3	(1.3%)	3	(0.7%)
Endokrine Erkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Augenerkrankungen	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3	(1.4%)	4	(1.8%)	7	(1.6%)
Leber- und Gallenerkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	(0.0%)	4	(1.8%)	4	(0.9%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Untersuchungen	1	(0.4%)	2	(0.8%)	3	(0.6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1	(0.5%)	2	(0.9%)	3	(0.7%)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	5	(2.1%)	2	(0.8%)	7	(1.5%)
Erkrankungen des Nervensystems	4	(1.7%)	0	(0.0%)	4	(0.9%)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Psychiatrische Erkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3	(1.4%)	0	(0.0%)	3	(0.7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Soziale Umstände	3	(1.3%)	2	(0.8%)	5	(1.1%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	15	(6.4%)	14	(5.9%)	29	(6.2%)
Gefäßerkrankungen	1	(0.4%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)

**TT 31: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen, Zusammenfassung pro Organklasse (SOC entsprechend MedDRA), (SAF)**

System Organ Class Preferred Term	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Anzahl Patienten mit mindestens einer Begleiterkrankung	107	(45.7%)	107	(45.3%)	214	(45.5%)
Anzahl der Begleiterkrankungen	225		222		447	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	(0.0%)	2	(0.8%)	2	(0.4%)
Herzerkrankungen	9	(3.8%)	5	(2.1%)	14	(3.0%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1	(0.4%)	1	(0.4%)	2	(0.4%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	(0.9%)	3	(1.3%)	5	(1.1%)
Endokrine Erkrankungen	17	(7.3%)	17	(7.2%)	34	(7.2%)
Augenerkrankungen	0	(0.0%)	2	(0.8%)	2	(0.4%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	(5.1%)	9	(3.8%)	21	(4.5%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4	(1.7%)	2	(0.8%)	6	(1.3%)
Leber- und Gallenerkrankungen	1	(0.4%)	4	(1.7%)	5	(1.1%)
Erkrankungen des Immunsystems	18	(7.7%)	17	(7.2%)	35	(7.4%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3	(1.3%)	1	(0.4%)	4	(0.9%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	(0.0%)	3	(1.3%)	3	(0.6%)
Untersuchungen	2	(0.9%)	1	(0.4%)	3	(0.6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30	(12.8%)	32	(13.6%)	62	(13.2%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20	(8.5%)	16	(6.8%)	36	(7.7%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	4	(1.7%)	5	(2.1%)	9	(1.9%)
Erkrankungen des Nervensystems	10	(4.3%)	11	(4.7%)	21	(4.5%)
Psychiatrische Erkrankungen	14	(6.0%)	13	(5.5%)	27	(5.7%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	(0.4%)	3	(1.3%)	4	(0.9%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3	(1.3%)	0	(0.0%)	3	(0.6%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11	(4.7%)	12	(5.1%)	23	(4.9%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6	(2.6%)	1	(0.4%)	7	(1.5%)
Soziale Umstände	6	(2.6%)	3	(1.3%)	9	(1.9%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	4	(1.7%)	6	(2.5%)	10	(2.1%)
Gefäßerkrankungen	47	(20.1%)	53	(22.5%)	100	(21.3%)

### 11.2.4 Vor- und Begleitmedikation

Insgesamt hatten 209 (Verum 109 Patienten, Plazebo 100 Patienten) von 470 Patienten keine Medikation eingenommen.

Dagegen nahmen 261 Patienten (Verum 125 Patienten, Plazebo 136 Patienten) mindestens eine Vor- oder Begleitmedikation ein. Insgesamt 239 Patienten (115 Verum, 124 Plazebo) nahmen ein bis vier Medikamente ein. Nur 22 Patienten (12 Verum, 10 Plazebo) nahmen mehr als 4 Medikamente ein. TT 32 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten mit Vor- und Begleitmedikationen.

**TT 32: Anzahl der Patienten mit Vor- und Begleitmedikation (SAF)**

Anzahl Medikationen	Anzahl der Patienten Verumgruppe	Anzahl der Patienten Plazebogruppe	Anzahl der Patienten gesamt
0	109	100	209
1	63	78	141
2	26	28	54
3	14	11	25
4	12	7	19
5	4	6	10
6	3	3	6
7	1	3	4
8	1	0	1
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	1	0	1
<b>gesamt</b>	<b>234</b>	<b>236</b>	<b>470</b>

Bei den eingenommenen Medikamenten erfolgte eine Unterteilung in Vormedikation und Begleitmedikation. Medikationen mit einem Enddatum vor Beginn der Studie wurden als Vormedikation eingeordnet. Als Begleitmedikation wurden alle Medikamente eingeordnet, die während der Studie oder darüber hinaus eingenommen wurden (Dauermedikation, Einnahme wegen UE). Da die Patienten sowohl Vor- als auch Begleitmedikation gleichzeitig eingenommen haben konnten, kann es vorkommen, dass ein Patient sowohl bei der Vor- als auch bei der Begleitmedikation eingeordnet ist.

Die Erfassung der Vor- und Begleitmedikation bezog sich jeweils auf die Einnahme innerhalb von 14 Tagen vor Eintritt in die Studie, insbesondere die Einnahme von Antidiarrhoika innerhalb von 8 Stunden vor Einschluss.

Für 3 Patienten (1,3%) der Verumgruppe und 6 Patienten (2,5%) der Plazebogruppe wurde eine abgeschlossene Vormedikation dokumentiert. Wenigstens eine Begleitmedikation wurde von 112 Patienten (47.9%) der Verumgruppe und 121 Patienten (51.3%) der Plazebogruppe eingenommen (SAF). Ein Patient (25-20-53, Screening Failure) mit einer Begleitmedikation wurde nicht randomisiert („Kontrazeption“). Details sind TT 33 zu entnehmen.

**TT 33: Angaben zur Vor- und Begleitmedikation (SAF, FAS)**

	Verum N=234	Plazebo N=236	SAF N=470	FAS N=472
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Vormedikation	3 (1.3%)	6 (2.5%)	9 (1.9%)	9 (1.9%)
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Begleitmedikation	112 (47.9%)	121 (51.3%)	233 (49.6%)	234 (49.6%)

Für 2 Patienten (0,9%) der Verumgruppe und 5 Patienten (2,2%) der Plazebogruppe im PPS wurde mindestens eine Vormedikation dokumentiert. Im PPS nahmen 99 Patienten (47,4%) der Verumgruppe und 114 Patienten (51,1%) mindestens eine Begleitmedikation ein. Details sind TT 34 zu entnehmen.

**TT 34: Angaben zur Vor- und Begleitmedikation (PPS)**

	Verum N=209	Plazebo N=223	Total N=432
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Vormedikation	2 (0.9%)	5 (2.2%)	7 (1.6%)
Anzahl der Patienten mit wenigstens 1 Begleitmedikation	99 (47.4%)	114 (51.1%)	213 (49.3%)

Kontrazeptiva hatten insgesamt 105 Patientinnen als Begleitmedikation angegeben (Verum 49 Patientinnen, Plazebo 56 Patientinnen, 1 Patientin nicht randomisiert).

Die Einnahme verbotener Vor- und Begleitmedikation ist in Kapitel 10.2 beschrieben. Insgesamt 8 Patienten wurden nicht im PPS ausgewertet, da Sie verbotene Medikation eingenommen hatten. Davon nahmen zwei Patienten (25-02-06 Verum und 25-05-01 Plazebo) eine verbotene antidiarrhoischen Vormedikation ein und wurden trotzdem in die Studie eingeschlossen. Weitere 6 Patienten (N=3 Verum, N=3 Plazebo) nahmen verbotene Begleitmedikation ein. Zwei Patienten aus der Verumgruppe (25-07-08, 25-24-14) nahmen antidiarrhoische Medikation ein. Patient 25-07-08 schied als Drop-out aus der Studie aus aufgrund eines UE und Einnahme der verbotenen Medikation. Der dritte Patient der Verumgruppe nahm Jonosteril und Ciprofloxacin aufgrund eines UE und schied als Drop-out aus der Studie aus. Die drei Patienten (25-02-05, 25-10-09, 25-24-20) der Plazebogruppe nahmen alle Medikamente gegen die Diarrhoe ein, Patient 25-02-05 aufgrund eines UE. Keiner der drei Patienten verließ als Drop-out die Studie.

**11.2.5 Körperliche Untersuchung**

Alle Patienten wurden wie im Kapitel 9.5.1.5 beschrieben zur Visite 1 körperlich untersucht. Relevante Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen wurden, wenn nicht schon anamnestisch bekannt, in der Krankengeschichte dokumentiert.

Die körperliche Untersuchung der Visite 1 (Baseline) wurde bei 466 von 472 Patienten (FAS) als „normal“ eingestuft.

Bei 5 Patienten (25-04-05, 25-12-07, 25-12-08, 25-21-04, 25-21-07) ergaben sich bei der körperlichen Untersuchung abnormale Befunde.

Die Screeninguntersuchung der Patientin 25-18-73 wurde wegen eines positiven Schwangerschaftstests abgebrochen und die Patientin als Screening Failure aus der Studie ausgeschlossen. Deshalb liegen keine Daten zur körperlichen Untersuchung der Patientin 25-18-73 vor.

**TT 35: Demografische Daten, körperliche Untersuchung V1 (SAF, FAS)**

	Verum N=234	Plazebo N=236	SAF N=470	FAS N=472
<b>Körperliche Untersuchung</b>				
Keine Angabe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Abnormal	5 (2.1%)	0 (0.0%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)
Normal	229 (97.9%)	236 (100.0%)	465 (98.9%)	466 (98.7%)

**TT 36: Demografische Daten, körperliche Untersuchung V1 (PPS)**

	Verum N=209	Plazebo N=223	Total N=432
<b>Körperliche Untersuchung</b>			
Abnormal	4 (1.9%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
Normal	205 (98.1%)	223 (100.0%)	428 (99.1%)

Alle 5 Patienten mit „abnormaler körperlicher Untersuchung“ wurden gemäß dem Randomisierungsverfahren zur Verumgruppe zugeordnet. Die abnormalen Befunde wurden in der Krankengeschichte dokumentiert (siehe Kapitel 12, TT 92). Für Patientin 25-21-04 wurde eine Hysterektomie wegen Uterusmyomen dokumentiert. Andere Angaben zu abnormalen Befunden sind nicht dokumentiert. Außerdem wurde dieser Befund vom Prüfarzt als andauernd angegeben.

Die Bewertungen der körperlichen Untersuchungen zu Visite 3 sind in Kapitel 12.5.2 beschrieben. Die Darstellung für alle Patienten findet sich in Appendix 16.2.9, Tabelle 1.

**11.2.6 Vitalparameter**

Die Vitalparameter systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls und Körpertemperatur wurden zu allen 3 Visiten erhoben. Die Vitalparameter zu Visite 1 zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Visite 1 betrug der durchschnittliche systolische Blutdruck in der Verumgruppe  $124,4 \pm 14,7$  mmHg und in der Plazebogruppe  $125,3 \pm 14,6$  mmHg. Der durchschnittliche diastolische Blutdruck betrug in der Verumgruppe  $79,1 \pm 9,6$  mmHg und in der Plazebogruppe  $79,8 \pm 10,3$  mmHg. Der Puls betrug in der Verumgruppe durchschnittlich  $79,1 \pm 9,6$  und  $79,8 \pm 10,3$  Schläge pro Minute in der Plazebogruppe.

Die Baselinewerte sind in TT 37 bis TT 40 gelistet.

**TT 37: Systolischer Blutdruck zu Visite 1 (SAF)**

Systolischer Blutdruck [mmHg]		Plazebo	Verum	Total
Visit 1	N	236	234	470
	MW (SD)	125.3 (14.6)	124.4 (14.7)	124.8 (14.6)
	Min - Max	100.0 - 178.0	90.0 - 163.0	90.0 - 178.0
	p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.484		

**TT 38: Diastolischer Blutdruck zu Visite 1 (SAF)**

Diastolischer Blutdruck [mmHg]		Plazebo	Verum	Total
Visit 1	N	236	234	470
	MW (SD)	79.8 (10.3)	79.1 (9.6)	79.4 (9.9)
	Min - Max	56.0 - 120.0	45.0 - 110.0	45.0 - 120.0
	p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.441		

**TT 39: Pulsfrequenz zu Visite 1 (SAF)**

Pulsfrequenz [Schläge/min]		Plazebo	Verum	Total
Visit 1	N	236	234	470
	MW (SD)	79.8 (10.3)	79.1 (9.6)	79.4 (9.9)
	Min - Max	56.0 - 120.0	45.0 - 110.0	45.0 - 120.0
	p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.441		

**TT 40: Körpertemperatur zu Visite 1 (SAF)**

Körpertemperatur [°C]		Plazebo	Verum	Total
Visit 1	N	236	234	470
	MW (SD)	36.8 (0.6)	36.8 (0.7)	36.8 (0.7)
	Min - Max	35.1 - 38.5	34.6 - 38.9	34.6 - 38.9
	p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.473		

Beide Behandlungsgruppen unterscheiden sich bezüglich der gemessenen Vitalparameter statistisch nicht signifikant voneinander.

Alle Einzelwerte sind in Tabelle 1 des Appendix 16.2.9 gelistet. In Kapitel 12.5.1 sind die Veränderungen im Studienverlauf zur Baseline beschrieben.

**11.2.7 Laborwerte**

Bei 468 von 470 Patienten (SAF) wurden zu Visite 1 die vorgesehenen Laborwerte (siehe Kapitel 9.5.2.1) bestimmt.

Bei zwei Patienten (25-12-08 und 25-24-22) konnte zu Visite 1 kein Blut entnommen werden, da keine für eine Blutentnahme geeignete Vene auffindbar war bzw. der Patient die Entnahme verweigerte.

Insgesamt traten bei 402 Patienten Abweichungen in den Laborwerten auf (N=201 Verum, N=201 Plazebo). Es wurden zu Visite 1 in der Plazebogruppe 637 versus 653 in der Verumgruppe vom Normbereich abweichende Laborergebnisse ermittelt. Damit war die numerische Verteilung von Abweichungen der Laborwerte zu Studienbeginn in etwa gleich verteilt.

Die Abweichungen teilten sich in der Plazebogruppe auf 417 abweichende Werte in der Hämatologie, 135 Werte im Differentialblutbild und 85 Werte in der klinischen Chemie zu Visite 1 auf. In der Verumgruppe wichen zur Visite 1 insgesamt 403 Werte in der Hämatologie, 146 Werte im Differentialblutbild und 104 Werte in der klinischen Chemie ab.

Der Leiter der klinischen Prüfung hat, neben der Einzelbewertung des Prüfarztes, in der Gesamtbewertung keinen der abweichenden Befunde als klinisch relevant eingestuft.

Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborwerten zu Visite 1 und Visite 3 sind in TT 82 bis TT 84 zu finden.

Die patientenbezogenen Abweichungen der Laborparameter zu Visite 1 und 3 sind in Kapitel 14.3.4, Tabelle 35 bis Tabelle 218 dargestellt. Die Laborergebnisse einzelner Patienten werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

### 11.2.8 Schwangerschaftstest

Für alle Frauen, unabhängig von der Gebärfähigkeit, musste vor Einschluss (Visite 1) und am Ende der Studie (Visite 3) ein Schwangerschaftstest im Urin durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Insgesamt nahmen 250 Frauen an der Studie teil (FAS). Davon waren 205 gebärfähig und 45 nicht gebärfähig.

Zu Visite 1 wurden 245 und zu Visite 3 wurden 241 Schwangerschaftstests durchgeführt. Insgesamt wurden bei 6 Patientinnen (Verum 3, Plazebo 3) keine Schwangerschaftstests durchgeführt (25-07-07, 25-20-31, 25-07-10, 25-10-24, 25-21-01, 25-24-11). Die Patientinnen, bei denen keine Schwangerschaftstests durchgeführt wurden, sind in Kapitel 10.2 dargestellt.

Es gab nur einen positiven Schwangerschaftstest bei Patientin 25-18-73 zu Visite 1. Die Patientin wurde als Screening Failure aus der Studie ausgeschlossen, bevor sie randomisiert wurde. Es wurde bei keiner mit Studienmedikation behandelten Patientin eine Schwangerschaft festgestellt.

### 11.2.9 Nicht-medikamentöse Behandlungen vor der Studie

Zusätzlich zur Erfassung der Vor- und Begleitmedikation wurden keine weiteren Behandlungen vor der Studie erfasst.

### 11.3 Beurteilung der Behandlungcompliance

Von 470 Patienten wurden 7 Patienten aufgrund mangelnder Compliance aus der Studie ausgeschlossen. Davon befanden sich 6 Patienten in der Verumgruppe und 1 Patient in der Plazebogruppe (siehe TT 41).

#### TT 41: Drop-outs aufgrund mangelnder Compliance

Pat.-Nr.	Behandlung	Datum vorzeitige Beendigung	Grund für vorzeitige Beendigung (Originaleintrag im CRF)
250802	Verum	02.05.2012	PATIENT IST TROTZ MEHRERER RÜCKRUFEN NICHT ZU VISITE 3 ERSCHIENEN!
251012	Verum	03.04.2013	MANGELNDE COMPLIANCE
251034	Verum	26.08.2013	LOST TO FOLLOW UP
251207	Verum	27.02.2013	NICHTEINHALTUNG VORGEGEBENER VISITEN, NICHTEINNAHME STUDIENMEDIKATION TAG 2 LAUT RESTMENGENBESTIMMUNG. ANGEBLICH ANHALTENDER DURCHFALL, TROTZ UNAUFFÄLLIGER KLINIK, GESAMTDATENSATZ ZWEIFELHAFT
251401	Verum	05.07.2012	ZUM TERMIN NICHT ERSCHIENEN, MEHRFACH TELEFONISCH NICHT ERREICHT

Pat.-Nr.	Behandlung	Datum vorzeitige Beendigung	Grund für vorzeitige Beendigung (Originaleintrag im CRF)
252066	Verum	06.06.2013	PATIENT IST NICHT ZU DEN FOLGENDEN VISITEN ERSCHIENEN, NACH TELEFONISCHER KONTAKTAUFNAHME WURDE NUR IMP UND TAGEBUCH ZURÜCKGEBRACHT. MANGELNDE COMPLIANCE.
251818	Plazebo	24.09.2012	PATIENT ERSCHIEN NIE ZUR ABSCHLUSSVISITE. TROTZ MEHRERER TELEFONATE IST PATIENT ZU KEINEM TERMIN ERSCHIENEN. TAGEBUCH 1+2, PRÜFMEDIKATION NOCH IM BESITZ DES PATIENTEN. MANGELNDE COMPLIANCE.

## 11.4 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse und tabellarische Aufstellung der individuellen Patientendaten

### 11.4.1 Wirksamkeitsanalyse

#### 11.4.1.1 Primärer Wirksamkeitsparameter

Das primäre Zielkriterium, die Überlegenheit von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N im Vergleich zum Plazebo, war definiert als die Verkürzung der Diarrhoe um 24 Stunden. Aus diesem Ziel ergaben sich die folgenden, zu testenden Hypothesen:

- H<sub>1,0</sub>: Die Dauer ist unter einer Behandlung mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N gleich der Dauer unter Plazebo
- H<sub>1,1</sub>: Die Dauer ist unter einer Behandlung mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N kürzer als die Dauer unter Plazebo

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die primäre Hypothese wurde auf  $\alpha=0,025$  für einen 1-seitigen Test festgelegt.

Die konfirmatorische Analyse des primären Wirksamkeitsparameters „Dauer der Diarrhoe“ wurde im „Safety Set“ (SAF) durchgeführt, zusätzlich erfolgte eine Analyse im „Per Protocol Set“ (PPS).

Die Studie wurde entsprechend einem 2-stufigen, adaptiven Design nach Bauer und Köhne durchgeführt. Die Patienten wurden in zwei Kohorten unterteilt:

1. Kohorte: Patienten, die in die Interimanalyse einbezogen wurden (N=204)
2. Kohorte: Patienten, die nach der Interimanalyse ausgewertet wurden (N=266)

Beide Kohorten wurden separat ausgewertet. Die Kombination der beiden Kohorten zur Evaluation des primären Zielkriteriums erfolgte nach dem Prinzip von Fischer zur Kombination der p-Werte.

Im SAF betrug in der 1. Kohorte die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 33,0 Stunden (N=102) und in der Plazebogruppe 45,6 Stunden (N=102). Die Ergebnisse sind in TT 42 und Abbildung 2 dargestellt. Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,084$ . Dies entsprach einer Hazard-Ratio von 1,38 zu Ungunsten des Plazebos und stand damit im Einklang mit der Fallzahlschätzung die von einer Hazard-Ratio von 1,33 ausging. Aufgrund dieses Interimergebnisses wurde keine Änderung der Fallzahl vorgenommen und die Studie wurde weitergeführt.

In der 2. Kohorte (SAF) betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 48,3 Stunden und in der Plazebogruppe 34,8 Stunden (SAF). Die Ergebnisse sind in TT 42 und Abbildung 3 dargestellt. Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,799$ .

Die Kombination der beiden p-Werte ergab  $p=0,067$ . Dieser Wert ist größer als der kritische Wert (kritischer Wert=0,0038) und daher kann die Null-Hypothese – die Dauer der Diarrhoe ist in beiden Behandlungsgruppen gleich – nicht abgelehnt werden.

Im PPS der 1. Kohorte betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 36,2 Stunden (N=84) und in der Plazebogruppe 45,8 Stunden (N=90). Die Ergebnisse sind in TT 43 dargestellt. Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,079$ .

In der 2. Kohorte (PPS) betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 46,6 Stunden und in der Plazebogruppe 34,6 Stunden (SAF). Die Ergebnisse sind in TT 43 dargestellt. Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,613$ .

Die Kombination der beiden p-Werte ergab  $p=0,048$ . Auch im Per Protocol-Kollektiv kann die Null-Hypothese nicht abgelehnt werden.

#### TT 42: Dauer der Diarrhoe – Kaplan-Meier Analyse (SAF)

Auswertungs-kohorte	Dauer der Diarrhoe (Stunden)	Verum	Plazebo	Log-Rank Test: p-Wert
1. Kohorte	n	102	102	<b>0.084</b>
	Median	33.0	45.58	
	25%-Perc.	18.78	23.83	
	75%-Perc.	69.70	79.33	
	Min - Max	0.0 ; 132.0	0.2 ; 272.6	
2. Kohorte	n	132	134	<b>0.799</b>
	Median	48.25	34.83	
	25%-Perc.	23.55	23.17	
	75%-Perc.	71.50	71.41	
	Min - Max	0.2 ; 266.9	0.4 ; 350.8	
Kombination der p-Werte (kritischer Wert=0.0038)				<b>0.067</b>

#### TT 43: Dauer der Diarrhoe – Kaplan-Meier Analyse (PPS)

Auswertungs-kohorte	Dauer der Diarrhoe (Stunden)	Verum	Plazebo	Log-Rank Test: p-Wert
1. Kohorte	n	84	90	<b>0.079</b>
	Median	36.16	45.75	
	25%-Perc.	18.77	24.00	
	75%-Perc.	70.45	82.68	
	Min - Max	0.0 ; 132.0	0.8 ; 272.6	
2. Kohorte	n	125	133	<b>0.613</b>
	Median	46.75	34.58	
	25%-Perc.	23.55	23.17	
	75%-Perc.	71.58	70.83	
	Min - Max	0.5 ; 266.9	0.4 ; 350.8	
Kombination der p-Werte (kritischer Wert=0.0038)				<b>0.048</b>

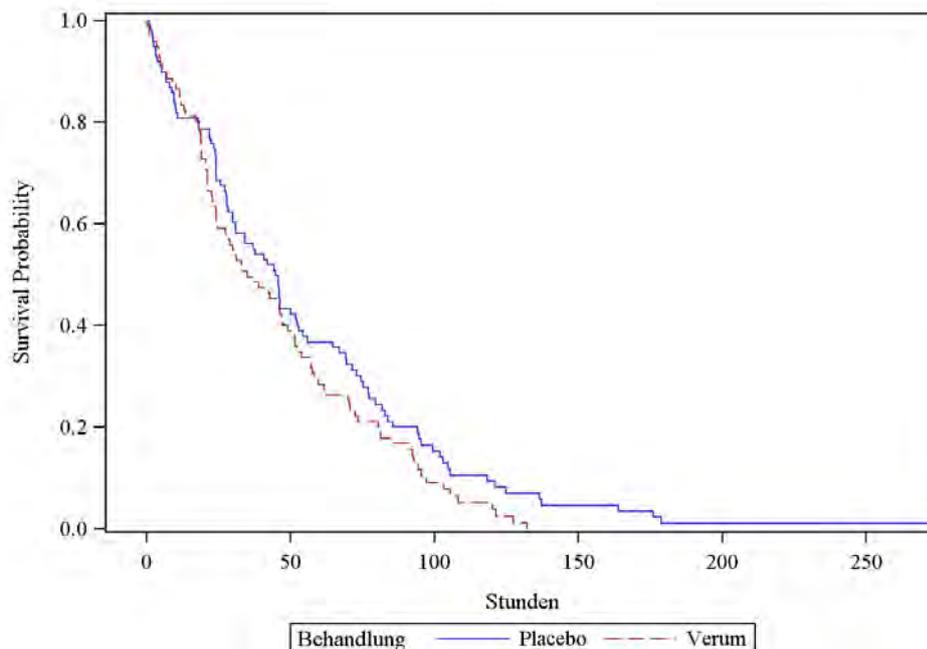


Abbildung 2: Dauer der Diarrhoe 1. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF)

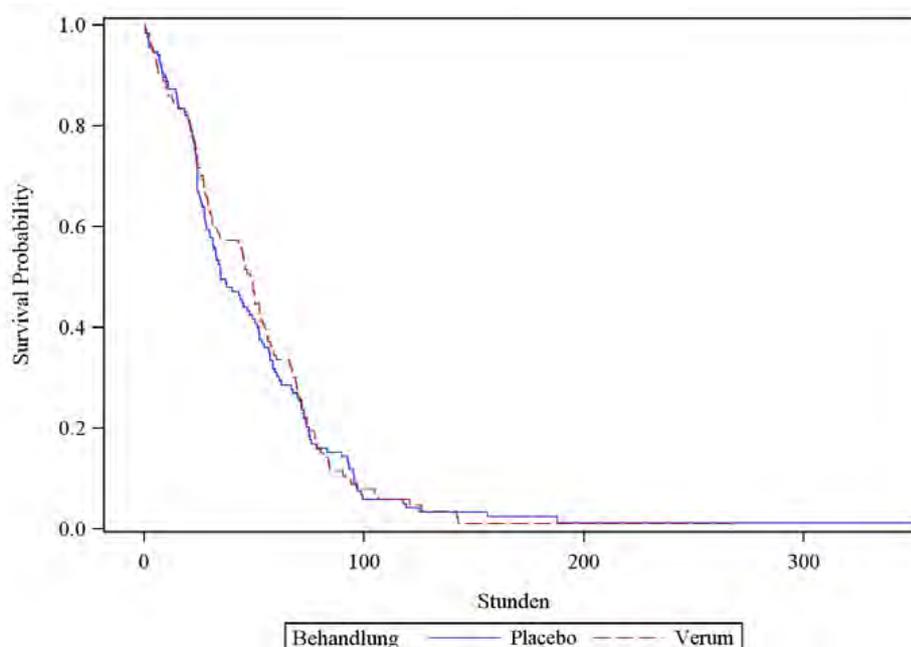


Abbildung 3: Dauer der Diarrhoe 2. Kohorte – Kaplan-Meier-Analyse (SAF)

Die Interimanalyse, welche von dem unabhängigen Biometriker Herrn Dr. Keller nach 204 Patienten durchgeführt wurde, diente der Überprüfung der Annahmen, die der Fallzahlschätzung zugrunde lagen:

Unter der Annahme, dass der Median der Dauer der Diarrhoe von 4 Tagen unter Placebo auf 3 Tage unter Verum verkürzt wird (entspricht einer Hazard Ratio von 1.33) wird eine Power von 80 % ( $\alpha = 0,05$ ) bei einer auswertbaren Patientenzahl von  $N = 200$  pro Gruppe erreicht.

Legt man eine Drop-out Rate von 15 % zugrunde, ergibt sich eine Gesamtzahl der zu randomisierenden Patienten von 470 Patienten.

Es konnte gezeigt werden, dass der erwartete Hazard Ratio bestätigt werden konnte und somit bei Fortführung der Studie die geplante Fallzahl von 470 Patienten (weitere 133 pro Gruppe) ausreichend ist, um die gefundene Verkürzung der medianen Dauer statistisch gesichert aufzudecken. Dabei blieb unberücksichtigt, dass der real gefundene Median über alle Patienten im FAS der Interimanalyse bei 1,75 Tagen lag, Konfidenzintervall (1,28; 1,93) deutlich unter den Erwartungen blieb (3,50 Tage).

Für das spezielle PPS „treated as treated“, in das Patienten, insbesondere die Randomisierungsfehler, nach der tatsächlich erhaltenen Medikation und ohne major Protokollverletzungen eingeordnet wurden, wurde in der Interimanalyse ein einseitiger p-Wert von  $p=0,0098$  berechnet. Dieser p-Wert lag unter der Grenze für die Annahme der Alternativhypothese in der Interimanalyse  $\alpha_1=0,0102$ , sodass in dem speziellen PPS Analyseset nach dem Ergebnis der Interimanalyse die Nullhypothese hätte abgelehnt werden und die Überlegenheit des Testproduktes gegenüber Placebo festgestellt werden können. Die p-Werte für das geplante PPS („treated as randomised“) und FAS/SAF wurden nicht berechnet.

Nach Analyse der 1. und 2. Kohorte durch den Statistiker Herrn Zwingers zeigte sich eine Umkehr der Mediane. In der 1. Kohorte lag die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe deutlich unter der in der Placebogruppe. In der 2. Kohorte verhielt es sich umgekehrt, die mediane Dauer der Diarrhoe lag in der Placebogruppe unter der in der Verumgruppe.

Aufgrund der scheinbaren Inkonsistenz der Ergebnisse wurden die beiden Kohorten im Hinblick auf die Eingangskriterien miteinander verglichen. TT 44 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des Kohortenvergleichs.

Der Vergleich der Kohorten untereinander zeigt, dass es Hinweise auf Unterschiede in der Altersstruktur der Patienten und in der Dauer der Diarrhoe vor Behandlungsbeginn gibt. In der 1. Kohorte sind die Patienten durchschnittlich  $36,6 \pm 14,7$  Jahre und in der 2. Kohorte  $39,1 \pm 13,8$  Jahre alt ( $p=0,054$ ).

Die durchschnittliche Dauer der Diarrhoe vor Behandlungsbeginn betrug in der 1. Kohorte  $25,8 \pm 13,6$  Stunden und in der 2. Kohorte  $22,9 \pm 10,1$  Stunden. Der Unterschied zwischen den Kohorten ist signifikant ( $p=0,009$ ).

Um zu bestimmen, ob die Jahreszeit einen Einfluss auf das Ergebnis hatte, wurden die Patienteneinschlüsse in den Zeiträumen von April bis September und Oktober bis März untersucht. Es zeigte sich, dass im Zeitraum Oktober – März der Jahre 2011 und 2012 in der 1. Kohorte nur halb so viel Patienten rekrutiert wurden wie in der 2. Kohorte. Der Unterschied zwischen den Kohorten ist signifikant ( $p=0,024$ ). In der 1. Kohorte begann die Rekrutierung erst Mitte November 2011 und ging bis März 2012 (insgesamt  $4 \frac{1}{2}$  Monate). Dabei wurden bis Ende Januar 2012 nur 15 Patienten in die Studie eingeschlossen. In der 2. Kohorte wurden Patienten von Oktober 2012 bis März 2013 rekrutiert (insgesamt 6 volle Monate). Somit erklärt sich die unterschiedliche Patientenzahl zwischen 1. und 2. Kohorte für den Zeitraum Oktober bis März und damit der signifikante Unterschied zwischen den Kohorten.

Es war im SAP nicht vorgesehen, den Einfluss dieser Unterschiede auf das Zielkriterium zu untersuchen.

#### TT 44: Vergleich der Kohorten bzgl. Eingangskriterien (SAF)

Variable	1. Kohorte N=204	2. Kohorte N=266
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	108 (52.9%)	140 (52.6%)
Männlich	96 (47.1%)	126 (47.4%)
p-Wert Chi-Quadrat Test	0.947	
<b>Anzahl der Vorerkrankungen</b>		
Keine	114 (55.9%)	131 (49.2%)

Variable	1. Kohorte N=204	2. Kohorte N=266
1-2	60 (29.4%)	76 (28.6%)
Mehr als 2	30 (14.7%)	59 (22.2%)
p-Wert Chi-Quadrat Test	0.110	
<b>Jahreszeit</b>		
April – September	136 (66.7%)	150 (56.4%)
Oktober – März	68 (33.3)	116 (43.6%)
p-Wert Chi-Quadrat Test	0.024	
<b>Alter [Jahr]</b>		
MW (SD)	36.6 (14.7)	39.1 (13.8)
Median	33.0	38.0
Min - Max	18 ; 81	18 ; 76
p-Wert t-Test	0.054	
<b>Dauer der Diarrhoe vor Behandlungsbeginn [h]</b>		
MW (SD)	25.8 (13.6)	22.9 (10.1)
Median	25.7	22.6
Min - Max	2.0; 105.5	3.7 ; 47.8
p-Wert t-Test	0.009	
<b>Stuhlfrequenz vor Behandlungsbeginn [Anzahl/24h]</b>		
MW (SD)	6.8 (3.6)	6.4 (3.2)
Median	6.0	5.0
Min - Max	3.0 ; 25.0	3.0 ; 25.0
p-Wert t-Test	0.202	
<b>Abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfe (VAS [mm]) vor Behandlungsbeginn</b>		
MW (SD)	44.4 (24.10)	44.5 (22.07)
Median	46.0	44.5
Min - Max	0 – 95	0 – 93
p-Wert t-Test	0.939	
<b>Gewicht [kg]</b>		
MW (SD)	82.3 (25.7)	79.8 (19.0)
Median	79.2	78.0
Min - Max	42.0 ; 300.0	40.0 ; 160.6
p-Wert t-Test	0.226	

### Dauer der Diarrhoe im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv (SAF, Verumgruppe N=234, Plazebogruppe N=236 Patienten) betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 44,5 Stunden und in der Plazebogruppe 40,5 Stunden (TT 45). Der Unterschied zwischen Verum- und Plazebogruppe beträgt p=0,343.

Im Gesamtkollektiv (PPS, Verumgruppe N=209, Plazebogruppe N=223 Patienten) betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 45,0 Stunden und in der Plazebogruppe 41,9 Stunden (TT 45). Der Unterschied zwischen Verum- und Plazebogruppe beträgt p=0,433.

**TT 45: Dauer der Diarrhoe [h] im Gesamtkollektiv (SAF)**

Auswertungs-kollektiv	Dauer der Diarrhoe (Stunden)	Verum	Plazebo	Log-Rank Test: p-Wert
SAF	n	234	236	0.343
	Median	44.8	40.5	
	25%-Perc.	20.9	23.2	
	75%-Perc.	70.3	73.5	
	Min - Max	0.0 ; 266.9	0.4 ; 350.8	
PPS	n	209	223	0.433
	Median	45.00	41.92	
	25%-Perc.	20.90	23.33	
	75%-Perc.	71.50	74.33	
	Min - Max	0.2 ; 266.9	0.4 ; 350.8	

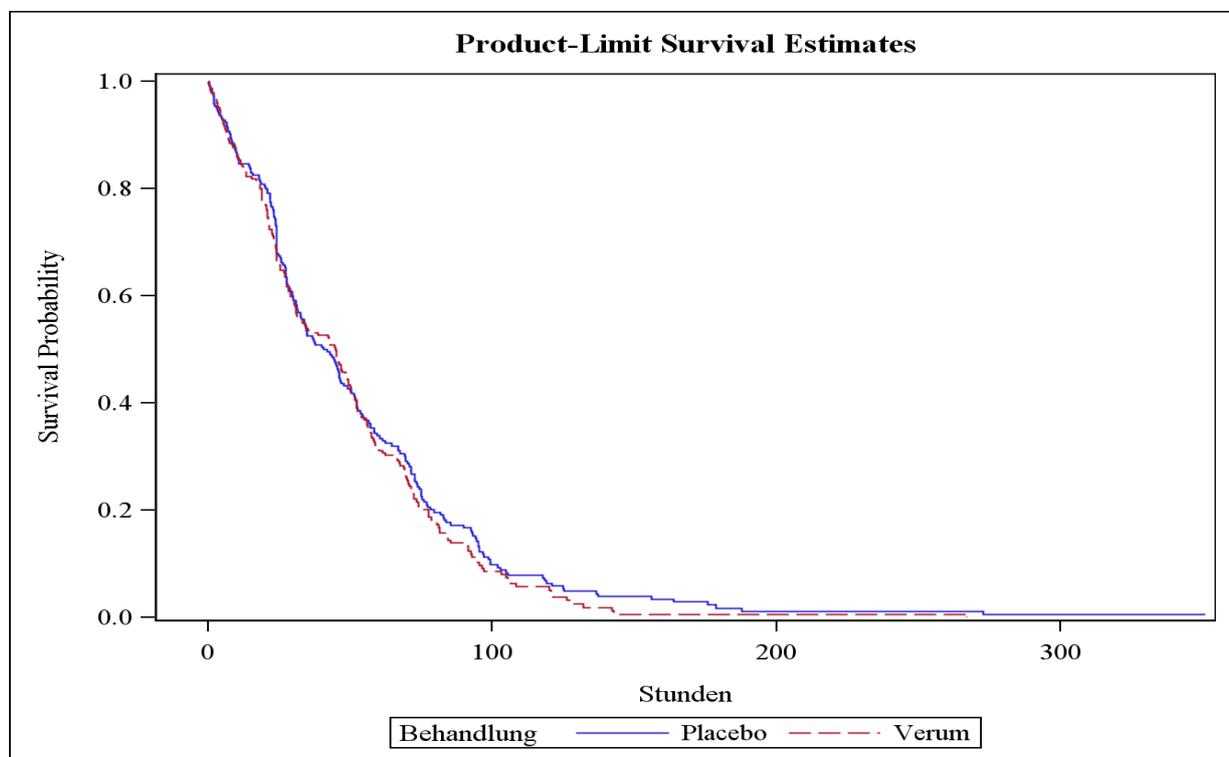


Abbildung 4: Dauer der Diarrhoe [h] – Kaplan-Meier-Analyse (SAF)

**11.4.1.2 Sekundäre Wirkungsparameter**

Insgesamt wurden zehn sekundäre Wirksamkeitsparameter untersucht.

**11.4.1.2.1 Gesamtdauer der Erkrankung**

Als Gesamtdauer der Erkrankung ist die Zeitspanne zwischen erstem ungeformtem Stuhl bis zum Zeitpunkt des letzten ungeformten Stuhls definiert. Die mediane Gesamtdauer der Erkrankung lag in der Verumgruppe bei 68 Stunden und in der Placebogruppe bei 67,9 Stunden (SAF). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,216$ ).

Die Ergebnisse sind in TT 46 (SAF) und TT 47 (PPS) zusammengefasst.

**TT 46: Gesamtdauer der Erkrankung [h] – Kaplan-Meier Analyse (SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Dauer der Erkrankung [Stunden]						
n	234		236		470	
25%-Perc.	45.083		47.583		45.867	
Median	68.000		67.917		67.917	
75%-Perc.	93.500		98.050		95.750	
Min - Max	0.167	; 282.767	0.167	; 384.250	0.167	; 384.250
p-Wert Log-Rank Test					0.216	

**TT 47: Gesamtdauer der Erkrankung [h] – Kaplan-Meier Analyse (PPS)**

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Dauer der Erkrankung [Stunden]						
n	209		223		432	
25%-Perc.	45.625		47.583		46.250	
Median	68.450		66.500		67.917	
75%-Perc.	93.500		96.333		95.417	
Min - Max	0.167	; 282.767	0.167	; 384.250	0.167	; 384.250
p-Wert Log-Rank Test					0.301	

**11.4.1.2.2 Änderung der Stuhlfrequenz am Tag 2**

Durchschnittlich betrug im SAF die Stuhlfrequenz am Tag 2 (24 bis 48 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis Prüfmedikation)  $3,5 \pm 3,1$  Stühle in der Verumgruppe und  $3,1 \pm 2,5$  Stühle in der Plazebogruppe.

Im PPS lag die durchschnittliche Stuhlfrequenz am Tag 2 bei  $3,5 \pm 3,2$  Stühlen in der Verumgruppe und  $3,1 \pm 2,4$  Stühlen in der Plazebogruppe. Die beiden Analysesets unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander (SAF:  $p=0,185$ ; PPS:  $p=0,193$ ).

**TT 48: Stuhlfrequenz am Tag 2 (SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Stuhlfrequenz am Tag 2						
n	206		224		430	
MW (SD)	3.5	(3.1)	3.1	(2.5)	3.3	(2.8)
Median	3.0		2.0		3.0	
25%P	2.0		2.0		2.0	
75%P	4.0		4.0		4.0	
Min - Max	1	; 26	1	; 22	1	; 26
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.185	

**TT 49: Stuhlfrequenz am Tag 2 (PPS)**

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Stuhlfrequenz am Tag 2						
n	190		212		402	
MW (SD)	3.5	(3.2)	3.1	(2.4)	3.3	(2.8)

Median	3.0			3.0			3.0		
25%P	2.0			2.0			2.0		
75%P	4.0			4.0			4.0		
Min - Max	1	;	26	1	;	22	1	;	26
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test						0.193			

#### 11.4.1.2.3 Anzahl der Responder am Tag 2

Insgesamt lag die Anzahl der Responder am Tag 2, also Patienten mit einer Reduktion der Stuhlfrequenz um mindestens 50%, bei 80 (34,2%) Respondern in der Verumgruppe vs. 78 (33,1%) Respondern in der Plazebogruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,421$ ).

Die Ergebnisse sind in TT 50 (SAF) und TT 51 (PPS) zusammengefasst.

##### TT 50: Anzahl der Responder am Tag 2 (SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Responder am Tag 2						
Nein	123	(52.6%)	141	(59.7%)	264	(56.2%)
Ja	80	(34.2%)	78	(33.1%)	158	(33.6%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test					0.421	

##### TT 51: Anzahl der Responder am Tag 2 (PPS)

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Responder am Tag 2						
Nein	116	(55.5%)	136	(61.0%)	252	(58.3%)
Ja	71	(34.0%)	71	(31.8%)	142	(32.9%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test					0.449	

#### 11.4.1.2.4 Anteil der „geheilten“ Patienten

Ein Patient galt als „geheilt“, wenn keine wässrigen Stühle bzw. nicht mehr als 2 weiche oder breiige Stühle innerhalb eines 24-Stundenintervalls abgesetzt wurden. Der Gesamtanteil an geheilten Patienten im SAF lag insgesamt bei 86,2% Patienten (Verumgruppe 84,2%, Plazebogruppe 88,1%). Im PPS galten 88,4% der Patienten als geheilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,573$ ).

Die Ergebnisse sind in TT 52 (SAF) und TT 53 (PPS) zusammengefasst.

##### TT 52: Anzahl der „geheilten“ Patienten (SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Geheilt						
Nein	30	(12.8%)	27	(11.4%)	57	(12.1%)
Ja	197	(84.2%)	208	(88.1%)	405	(86.2%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test					0.573	

**TT 53: Anzahl der „geheilten“ Patienten (PPS)**

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Geheilt						
Nein	26	(12.4%)	24	(10.8%)	50	(11.6%)
Ja	183	(87.6%)	199	(89.2%)	382	(88.4%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test				0.586		

Innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Einnahme der Studienmedikation (Tag 1) waren in beiden Gruppen jeweils 4 Patienten geheilt. Ab dem zweiten 24-Stundenintervall (Tag 2) unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen bis zum Tag 6 dahingehend, dass mehr Plazebopatienten die Heilung früher erreichten. Eine Aufstellung der Anzahl geheimer Patienten pro 24-Stundenintervall zeigt TT 54. 52 Patienten erreichten keine Heilung innerhalb der maximalen Studiendauer von 14 Tagen (für Details zu diesen Patienten siehe Kap. 11.4.1.2.6).

**TT 54: Anzahl der „geheilten“ Patienten pro Tag (SAF)**

„Geheilt“ am Tag	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=470
1	4 (1.71 %)	4 (1.69 %)	8 (1.70 %)
2	44 (18.80 %)	56 (23.73 %)	100 (21.28 %)
3	81 (34.62 %)	89 (37.71 %)	170 (36.17 %)
4	35 (14.96 %)	33 (13.98 %)	68 (14.47 %)
5	20 (8.55 %)	16 (6.78 %)	36 (7.66 %)
6	6 (2.56 %)	6 (2.54 %)	12 (2.55 %)
7	4 (1.71 %)	2 (0.85 %)	6 (1.28 %)
8	1 (0.43 %)	1 (0.42 %)	2 (0.43 %)
9	1 (0.43 %)	1 (0.42 %)	2 (0.43 %)
10 oder später	1 (0.43 %)	0 (0.0 %)	1 (0.21 %)
Nicht „geheilt“	30 (12.8%)	27 (11.4%)	57 (12.1%)
Patienten ohne Einträge von Defäkation / Konsistenz bzw. keine Durchfallsymptomatik nach Einnahme der Prüfmedikation	7 (2.99%)	1 (0.42%)	8 (1.70%)

**11.4.1.2.5 Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2**

Insgesamt verschlechterte sich die Symptomatik – die Erhöhung der Stuhlfrequenz am Tag 2 im Vergleich zur Stuhlfrequenz vor Randomisierung - 20 Patienten der Verumgruppe und 15 Patienten der Plazebogruppe 15, insgesamt bei 35 (7,4%) Patienten des SAF Bei 395 (84%) Patienten gab es keine Verschlechterung. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (p=0,254).

Die Ergebnisse sind in TT 55 (SAF) und TT 56 (PPS) zusammengefasst.

**TT 55: Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2 (SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Nein	186	(79.5%)	209	(88.6%)	395	(84.0%)

Ja	20	(8.5%)	15	(6.4%)	35	(7.4%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test				0.254		

**TT 56: Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2 (PPS)**

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Nein	170	(81.3%)	198	(88.8%)	368	(85.2%)
Ja	20	(9.6%)	14	(6.3%)	34	(7.9%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test				0.158		

**11.4.1.2.6 Anteil der Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14**

Von 470 Patienten des SAF bestand bei 52 (11,1%) Patienten am Studienende weiterhin eine Durchfallsymptomatik (mehr als 3 Stühle im letzten 24-Stundenintervall). In der Verumgruppe betraf dies 32 (13,7%) Patienten und in der Plazebogruppe 20 (8,5%) Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,058$ ).

Die Ergebnisse sind in TT 57 (SAF) und TT 58 (PPS) zusammengefasst.

**TT 57: Patienten mit fortbestehender Symptomatik am Tag 14 (SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Nein	195	(83.3%)	215	(91.1%)	410	(87.2%)
Ja	32	(13.7%)	20	(8.5%)	52	(11.1%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test				0.058		

**TT 58: Patienten mit fortbestehender Symptomatik am Tag 14 (PPS)**

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Nein	179	(85.6%)	204	(91.5%)	383	(88.7%)
Ja	30	(14.4%)	19	(8.5%)	49	(11.3%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test				0.056		

**11.4.1.2.7 Anteil der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie wegen Verschlechterung der Symptomatik**

Insgesamt bekamen 5 Patienten von 470 (SAF) nach Randomisierung eine standardisierte Rehydrierung oder eine Antibiotikatherapie (Verumgruppe 3 Patienten, Plazebogruppe 2 Patienten) wegen einer Verschlechterung der Symptomatik. Dies entsprach 1,1% aller Patienten. Im PPS waren es 4 Patienten (Verumgruppe 2 Patienten, Plazebogruppe 2 Patienten). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (SAF) ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,685$ ).

Patient 25-18-63 (Verum) wendete Kanamycinmonosulfat topisch wegen einer Konjunktivitis an. Patient 25-19-05 (Verum) beendete die Studie vorzeitig aufgrund eines SUE. Die Einnahme von Ciprofloxacin begann nach dem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie. Patient 25-23-64 (Verum) wurde aufgrund der unerlaubten Begleitmedikation aus dem PPS ausgeschlossen. Patient 25-04-08 (Plazebo) nahm Ciprofloxacin aufgrund eines Harnwegsinfekts ein. Die Einnahme erfolgte nachdem fester Stuhlgang erreicht wurde und somit die Diarrhoe beendet war. Patient 25-10-37 (Plazebo) nahm Natriumchloridlösung und

Ciprofloxacin wegen einer Enteritis zwischen Visite 1 und Visite 2 ein und verließ die Studie als Drop-out aufgrund der Verschlechterung der Symptomatik. Der Patient hätte laut der Festlegung im BDRM aus dem PPS ausgeschlossen werden müssen. Bei der statistischen Analyse wurde diese Festlegung nicht beachtet und der Patient wurde im PPS ausgewertet. Die Ergebnisse sind in TT 59, TT 60 (SAF) und TT 61 (PPS) zusammengefasst.

#### TT 59: Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie nach Randomisierung

Pat.-Nr.	Visite	Behandlung	Einnahme standardisierter Rehydrierung / Antibiose	Wirkstoffname	Anmerkung
251863	Visite 3	Verum	ja	Kanamycinmonosulfat	topische Anwendung wegen Konjunktivitis
251905	Visite 3	Verum	ja	Ciprofloxacin	Start der Einnahme mit Ausscheiden aus der Studie wegen UE
252364	Visite 3	Verum	ja	Ciprofloxacin, Jonosteril	Einnahme wegen Harnwegsinfekt, Ausschluss aus dem PPS
250408	Visite 3	Plazebo	ja	Ciprofloxacin	Einnahme wegen Harnwegsinfekt, Start der Einnahme nach Erreichen von festem Stuhl
251037	Visite 3	Plazebo	ja	Ciprofloxacin, Natriumchloridlösung	Einnahme verbotener Begleitmedikation, aber kein Ausschluss aus PPS

#### TT 60: Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie (SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Anzahl Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie						
Nein	231	(98.7%)	234	(99.2%)	465	(98.9%)
Ja	3	(1.3%)	2	(0.8%)	5	(1.1%)
p-Wert Fisher's Exact Test				0.685		

#### TT 61: Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie (PPS)

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Anzahl Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie						
Nein	207	(99.0%)	221	(99.1%)	428	(99.1%)
Ja	2	(1.0%)	2	(0.9%)	4	(0.9%)
p-Wert Fisher's Exact Test				1.000		

#### 11.4.1.2.8 Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe

Bei Patienten, die Analgetika (verbotene Begleitmedikation lt. Prüfplan) während der Studie anwendeten, wurden mit dem letzten VAS-Wert vor der unerlaubten Einnahme ausgewertet, da nicht auszuschließen war, dass ihr Schmerzempfinden durch die verbotene Begleitmedikation eingeschränkt war. Es wurden auch 15 Patienten (N=9 Verum, N=6 Plazebo) mit Schmerzmedikamenten aufgrund anderer Erkrankungen in die Studie eingeschlossen (siehe dazu die Aufstellung der Vormedikation in Kapitel 14, Tabelle 4 und die Abweichungen vom Prüfplan in Appendix 16.2.2 Tabelle 1). Da anzunehmen war, dass die Dauerschmerzmedikation keinen gravierenden Einfluss auf die Schmerzbewertung der akuten Durchfallsymptomatik hatte, wurden diese Patienten, wenn sie nicht wegen

Abweichungen beim Hauptzielkriterium aus dem PPS ausgeschlossen waren, ohne Einschränkungen im SAF und PPS ausgewertet.

Durchschnittlich gaben die Patienten des SAF zu Visite 1 einen Schmerzscore von  $44,5 \pm 22,9$  mm an. Dabei war der Unterschied zwischen der Verumgruppe mit  $43,1 \pm 22,7$  mm, und der Plazebogruppe mit  $45,9 \pm 23,1$  mm marginal.

In Visite 3 reduzierte sich der Schmerzscore in beiden Behandlungsgruppen deutlich. Die Patienten gaben nur noch einen durchschnittlichen VAS von  $4,6 \pm 10,9$  mm an. Die Reduktion des VAS an Visite 3 im Vergleich zur Visite 1 (vor Behandlung) betrug  $38,8 \pm 23,9$  mm und  $41,3 \pm 23,3$  mm in der Plazebogruppe. Details zu den Ergebnissen des VAS sind in TT 62 (SAF) und TT 63 (PPS) zusammengefasst.

#### TT 62: VAS [mm] der abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfe (SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Abdominale Schmerzen/Krämpfe- Visite 1 (VAS in [mm])</b>						
n	234		236		470	
MW (SD)	43.1	(22.7)	45.9	(23.1)	44.5	(22.9)
Median	42.5		47.0		45.0	
25%-Perc.	28.0		26.0		27.0	
75%-Perc.	58.0		64.0		61.0	
Min - Max	0 ; 95		0 ; 93		0 ; 95	
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test				0.182		
<b>Abdominale Schmerzen/Krämpfe- Visite 3 (VAS in [mm])</b>						
n	229		234		463	
MW (SD)	4.7	(11.8)	4.4	(10.1)	4.6	(10.9)
Median	1.0		0.0		1.0	
25%-Perc.	0.0		0.0		0.0	
75%-Perc.	3.0		4.0		3.0	
Min - Max	0 ; 88		0 ; 78		0 ; 88	
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test				0.495		
<b>Abdominale Schmerzen/Krämpfe- Veränderung zu Baseline</b>						
n	229		234		463	
MW (SD)	-38.8	(23.9)	-41.3	(23.3)	-40.1	(23.6)
Median	-39.0		-43.0		-41.0	
25%-Perc.	-55.0		-58.0		-57.0	
75%-Perc.	-23.0		-22.0		-22.0	
Min - Max	-93 ; 41		-93 ; 21		-93 ; 41	
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test				0.344		

#### TT 63: VAS [mm] der abdominalen Schmerzen und / oder Krämpfe (PPS)

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
<b>Abdominale Schmerzen/Krämpfe- Visite 1 (VAS in [mm])</b>						
n	209		223		432	
MW (SD)	43.7	(22.6)	45.8	(23.0)	44.8	(22.8)
Median	43.0		47.0		46.0	
25%-Perc.	28.0		26.0		28.0	
75%-Perc.	60.0		64.0		62.0	
Min - Max	0 ; 95		0 ; 93		0 ; 95	

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.347	
<b>Abdominale Schmerzen/Krämpfe- Visite 3 (VAS in [mm])</b>						
n	208		222		430	
MW (SD)	4.5	(11.7)	4.3	(9.8)	4.4	(10.8)
Median	1.0		0.0		1.0	
25%-Perc.	0.0		0.0		0.0	
75%-Perc.	3.0		4.0		3.0	
Min - Max	0	; 88	0	; 78	0	; 88
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.592	
<b>Abdominale Schmerzen/Krämpfe- Veränderung zu Baseline</b>						
n	208		222		430	
MW (SD)	-39.1	(23.3)	-41.5	(22.9)	-40.3	(23.1)
Median	-39.0		-43.0		-41.0	
25%-Perc.	-55.0		-58.0		-57.0	
75%-Perc.	-22.5		-22.0		-22.0	
Min - Max	-93	; 41	-93	; 21	-93	; 41
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.366	

Alle patientenbezogenen Einzelwerte aus den Tagebüchern, welche in den CRF übertragen wurden, sind in Appendix 16.2.6, Tabelle 4 nach Patient gelistet.

#### 11.4.1.2.9 Veränderung der Stuhlfrequenz

Durchschnittlich gaben die Patienten im SAF vor Randomisierung eine Stuhlfrequenz von  $6,6 \pm 3,4$  Stühlen an. Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht (Verumgruppe  $6,6 \pm 3,5$  Stühle, Plazebogruppe  $6,6 \pm 3,3$  Stühle).

In der Abschlussvisite gaben die Patienten durchschnittlich noch  $2,1 \pm 2,0$  Stühle an (Verumgruppe  $2,0 \pm 1,6$  Stühle, Plazebogruppe  $2,2 \pm 2,4$  Stühle).

Die Stuhlfrequenz reduzierte sich damit zur Baseline um durchschnittlich  $4,5 \pm 3,8$  Stühle (Verumgruppe  $4,7 \pm 3,7$  Stühle, Plazebogruppe  $4,4 \pm 3,9$  Stühle). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (SAF:  $p=0,456$ ; PPS:  $p=0,550$ ).

Die Ergebnisse sind in TT 64 (SAF) und TT 65 (PPS) zusammengefasst.

#### TT 64: Stuhlfrequenz zu Visite 1 und 3 sowie Veränderung zur Baseline (SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Stuhlfrequenz - Visite 1 (Baseline)</b>						
n	234		236		470	
MW (SD)	6.6	(3.5)	6.6	(3.3)	6.6	(3.4)
Median	5.0		6.0		6.0	
25%-Perc.	4.0		4.0		4.0	
75%-Perc.	8.0		8.0		8.0	
Min - Max	3	; 25	3	; 25	3	; 25
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.580	
<b>Stuhlfrequenz - Visite 3</b>						
n	150		165		315	
MW (SD)	2.0	(1.6)	2.2	(2.4)	2.1	(2.0)
Median	1.5		2.0		2.0	

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
25%-Perc.	1.0		1.0		1.0	
75%-Perc.	2.0		3.0		3.0	
Min - Max	1	;	13	;	24	;
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.331	
<b>Stuhlfrequenz - Veränderung zu Baseline</b>						
n	150		165		315	
MW (SD)	-4.7		(3.7)		-4.4	(3.9)
Median	-4.0		-4.0		-4.0	
25%-Perc.	-6.0		-6.0		-6.0	
75%-Perc.	-2.0		-2.0		-2.0	
Min - Max	-24	;	5	;	12	;
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.456	

**TT 65: Stuhlfrequenz zu Visite 1 und 3 sowie Veränderung zur Baseline (PPS)**

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
<b>Stuhlfrequenz - Visite 1</b>						
n	209		223		432	
MW (SD)	6.4		(3.1)		6.5	(3.1)
Median	5.0		6.0		6.0	
25%-Perc.	4.0		4.0		4.0	
75%-Perc.	8.0		8.0		8.0	
Min - Max	3	;	20	;	25	;
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.581	
<b>Stuhlfrequenz - Visite 3</b>						
n	137		158		295	
MW (SD)	2.1		(1.6)		2.2	(2.4)
Median	2.0		2.0		2.0	
25%-Perc.	1.0		1.0		1.0	
75%-Perc.	3.0		3.0		3.0	
Min - Max	1	;	13	;	24	;
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.462	
<b>Stuhlfrequenz - Veränderung zu Baseline</b>						
n	137		158		295	
MW (SD)	-4.5		(3.2)		-4.2	(3.6)
Median	-4.0		-4.0		-4.0	
25%-Perc.	-6.0		-6.0		-6.0	
75%-Perc.	-2.0		-2.0		-2.0	
Min - Max	-16	;	5	;	12	;
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test					0.550	

**11.4.1.2.10 Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt**

Insgesamt wurde bei 179 (76,5%) Patienten der Verumgruppe der Behandlungserfolg als sehr gut und gut eingeschätzt (SAF). In der Plazebogruppe war dies bei 192 (81,3%) Patienten der Fall. Für 6 Patienten der Verumgruppe fehlen die Angaben, wovon 5 Patienten am Prüfzentrum zur Abschlussvisite nicht mehr erschienen (25-08-02, 25-10-34, 25-14-01,

25-20-66, 25-10-12) und bei einem Patient (25-12-07) gab der Prüfarzt an, dass die Einschätzung des Behandlungserfolgs nicht möglich war. In der Plazebogruppe fehlen für 2 Patienten die Einschätzungen. Ein Patient erschien nicht mehr (25-18-18, Lost to Follow up) und ein weiterer Patient (25-20-31) verweigerte die Maßnahmen der Abschlussvisite inkl. der körperlichen Untersuchung.

Die gesamten Ergebnisse sind in TT 66 für das SAF und in TT 67 für das PPS dargestellt.

#### TT 66: Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt (SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
Keine Angabe	6	(2.6%)	2	(0.8%)	8	(1.7%)
Kein Behandlungserfolg	7	(3.0%)	7	(3.0%)	14	(3.0%)
Mäßiger Behandlungserfolg	42	(17.9%)	35	(14.8%)	77	(16.4%)
Guter Behandlungserfolg	99	(42.3%)	111	(47.0%)	210	(44.7%)
Sehr guter Behandlungserfolg	80	(34.2%)	81	(34.3%)	161	(34.3%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test				0.741		

Die Bewertung im PPS ist in der Aussage identisch zum SAF. Hier wurde in der Verumgruppe der Behandlungserfolg von 164 Patienten in der Verumgruppe und von 183 Patienten in der Plazebogruppe als sehr gut und gut eingeschätzt. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind nur geringfügig. Insgesamt gaben in der Verumgruppe 3,2% mehr einen sehr guten Behandlungserfolg im Vergleich zur Plazebogruppe.

#### TT 67: Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Arzt (PPS)

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Einschätzung des Behandlungserfolgs						
Keine Angabe	2	(0.9%)	1	(0.5%)	3	(0.8%)
Kein Behandlungserfolg	6	(2.9%)	5	(2.2%)	11	(2.5%)
Mäßiger Behandlungserfolg	37	(17.7%)	34	(15.2%)	71	(16.4%)
Guter Behandlungserfolg	88	(42.1%)	109	(48.9%)	197	(45.6%)
Sehr guter Behandlungserfolg	76	(36.4%)	74	(33.2%)	150	(34.7%)
p-Wert Chi-Quadrat-Test				0.581		

### 11.4.2 Statistische und analytische Methoden

Alle statistischen und analytischen Methoden wurden in Übereinstimmung mit dem Prüfplan (V03, 24.04.2012) und entsprechend dem Statistical Analysis Plan Interim (V01, 25.10.2012) und Final (V01, 06.09.2013), sowie dem Amendment zum SAP Final (V01, 28.10.2013) durchgeführt. Die statistischen Analysepläne sind in Appendix 16.1.9 zu finden.

Die Berechnung der Zeit bis zum Erreichen des Zielereignisses wurden nach der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt, das Konfidenzintervall des Medians wurde nach einer Log-Log-Transformation entsprechend der Methode von Lachin berechnet.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden deskriptiv mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median sowie 1./3. Quartil beschrieben. Die Effektstärke wurde durch die standardisierten Differenzen (relatives Risiko für dichotome Variablen und Cohen's d für kontinuierliche Variablen) zwischen Verum und Plazebo angegeben. Die im Rahmen von statistischen Verfahren ermittelten p-Werte wurden als Maß für die statistische Signifikanz der Ergebnisse herangezogen.

Für kontinuierliche Variablen wurden die Gruppen mit einem t-Test verglichen. Bei Verletzung der Voraussetzungen für den t-Test (Intervallskalenniveau, Normalverteilung, Varianzhomogenität), erfolgte die Analyse mit nichtparametrischen Methoden, z.B. mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Diskrete Merkmale wurden mittels Kontingenztafel-Methoden dargestellt und zwischen den Gruppen verglichen. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

#### 11.4.2.1 Anpassungen für Kovariaten

Für die zusätzliche statistische Analyse der Veränderung des Extrates während der Laufzeit der klinischen Prüfung wurden Kovariablen einbezogen. Das Zielkriterium ist die Dauer der Diarrhoe, die Dauer zwischen Herstellung und Einsatz des Präparates wird als Kovariable betrachtet. Als weitere Kovariablen werden Alter, Geschlecht sowie Stuhlfrequenz vor Behandlungsbeginn in die Analyse mit einbezogen. Die zusätzliche Analyse ist in Kapitel 11.4.4 beschrieben.

#### 11.4.2.2 Umgang mit Drop-outs und fehlenden Daten

Wirksamkeitsanalyse

Von 470 eingeschlossenen Patienten (SAF) wurden 432 Patienten im PPS ausgewertet. Es gab insgesamt 16 Drop-outs wegen Einnahme unerlaubter Begleitmedikation, mangelnder Compliance, Verschlechterung oder anhaltender Symptomatik oder aufgetretenen UE.

Drop-outs, für die keine Stuhlgangsdaten nach Einnahme der Prüfmedikation vorlagen, wurden im SAF ausgewertet. Drop-outs, für die Stuhlgangsdaten vorlagen, wurden im PPS ausgewertet.

#### Primäres Zielkriterium: Dauer der Diarrhoe

Dies ist definiert als Zeit von der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum letzten ungeformten Stuhl. Bezüglich der Berechnung der Zeitdauer der Erkrankung wurden im BDRM (Blind Data Review Meeting) vom 15.10.2012 folgende Regeln festgelegt:

- Nach einem einmalig geformten Stuhl (Konsistenz: „einzelne feste Kügelchen, schwer auszuscheiden“ oder „wurstartig“) wurde der Zeitpunkt des davor liegenden Stuhls als „Ende der Erkrankung“ festgelegt, wenn in einem 24h-Intervall nach dem Zeitpunkt des geformten Stuhls nicht mehr als zwei ungeformte Stühle der Konsistenz „flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile“, „schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen“ oder „breiig, fladenförmig, leicht auszuscheiden“ auftraten. Traten drei oder mehr ungeformte Stuhlgänge auf, so wurde der nächste, diesem Intervall folgende, geformte Stuhl zur Berechnung der Dauer herangezogen. Das Auftreten der Konsistenz „einzelne weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden“ wurde bei dieser Betrachtung nicht herangezogen.
- Ist der erste dokumentierte Stuhl nach der ersten Medikamenteneinnahme bereits ein geformter Stuhl (Konsistenz: Code 1: „einzelne feste Kügelchen, schwer auszuscheiden“ oder Code 2: „wurstartig“) wurde der Zeitpunkt des Stuhls als „Ende der Erkrankung“ festgelegt. Lag dieser Zeitpunkt mehr als 24h nach der ersten Medikamenteneinnahme, so wurde als Zeitpunkt des Stuhls die Uhrzeit der ersten Einnahme der Prüfmedikation plus 24h als „Ende der Erkrankung“ festgelegt.
- Nach einem Intervall von 24h ohne Stuhlentleerung wurde der Zeitpunkt der letzten davor dokumentierten Stuhlentleerung als „Ende der Erkrankung“ festgelegt. Nach einem solche 24h Intervall dokumentierte Stuhlentleerungen wurden nicht mehr berücksichtigt.
- Die letzte dokumentierte Stuhlentleerung mit „ungeformter“ Konsistenz wurde als „Ende der Erkrankung“ festgelegt, wenn zwischen dieser Stuhlentleerung und der Abschlussvisite ein Intervall von 24h lag und der Patient nicht als „Drop-out“ bzw. „Ausscheiden wegen Verschlechterung“ aus der Studie entlassen wurde.

#### Behandlung fehlender Werte:

- Bei fehlender Uhrzeit des Stuhls wurde diese durch die späteste mögliche Uhrzeit dieses Tages, 23:59 Uhr, ersetzt. Lagen nach einem Stuhl mit fehlender Uhrzeit weitere Stuhldokumentationen am gleichen Tag vor, so wurde als Zeitpunkt des Stuhls die Uhrzeit des folgenden Stuhls – 5 Min. festgelegt.
- Bei fehlender Angabe zur Konsistenz wurde diese ersetzt mit der schlechteren der beiden angrenzenden Stuhlentleerungen, d.h. durch die Konsistenz, die mehr zu „flüssig“ tendierte. Lagen keine weiteren Angaben zur Konsistenz mehr vor, so wurde im Sinne eines „worst case“-Szenarios die letzte dokumentierte Konsistenz fortgeschrieben.
- Lagen keinerlei Daten zur Konsistenz vor, so wurde ein ungeformter Stuhl für die gesamte Dauer der dokumentierten Stuhlgänge angenommen.

Wurde während der Studie eine unerlaubte, antidiarrhoische Begleitmedikation eingenommen, so wurden alle Beobachtungen für die Berechnung der Erkrankungsdauer zu diesem Zeitpunkt zensiert. Da nur das Startdatum der Begleitmedikation dokumentiert wurde, wurde die Uhrzeit der ersten Stuhlentleerung des entsprechenden Tages zur Zensierung herangezogen.

### Sicherheitsanalyse

Zwei Patienten haben nur die Screening Visite durchlaufen und wurden als Screening Failure aus der Studie ausgeschlossen. Somit wurden 470 Patienten in die SAF-Analyse einbezogen und gingen in die Messung der Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter mit ein.

Entsprechend der Bewertung im finalen BDRM (Blind Data Review Meeting) vom 23.10.2013 hatte das Fehlen von Werten der Sicherheits- und Verträglichkeitsvariablen, insbesondere fehlende Laborwerte, fehlende Werte für Vitalparameter, Gewicht, Akzeptanz der Studienmedikation, körperliche Untersuchung keinen Einfluss auf die Setzuordnung. Die fehlenden Werte wurden in der statistischen Analyse nicht ersetzt.

#### **11.4.2.3 Interimanalyse und Datenmonitoring**

Nach Einschluss von 102 Patienten pro Behandlungsgruppe wurde eine Zwischenanalyse zur Überprüfung der Fallzahlschätzung zugrunde liegenden Annahmen durchgeführt.

Vor der Zwischenanalyse wurde am 04.10.2012 und am 10.10.2012 ein Blind Data Review Meeting Interim durchgeführt (BDRM Interim; siehe Protokoll, V01, 15.10.2012, Appendix 16.1.9). Hr. Thomas Zwingers (Studienstatistiker, CROS DE GmbH) fungierte dabei als Studienstatistiker. Als unabhängiger Statistiker nahm Hr. Dr. Thomas Keller (ACOMED Statistik) eine beratende Funktion im BDRM ein. Während des Meetings wurden die festgestellten Protokollverletzungen und die Zugehörigkeit der Patienten zu den Auswertungskollektiven festgestellt. Die Protokollverletzungen wurden entweder als „minor“ oder „major“ klassifiziert. Eine Beurteilung der Protokollverletzung als „minor“ erfolgte dann, wenn sie keinen relevanten Einfluss auf das Hauptzielkriteriums hatten. Patienten mit „major“ Protokollverletzungen wurden nicht in die „Per Protocol“ - Analyse einbezogen.

Die Festlegungen der Auswerteprozeduren im BDRM Interim galten auch für die finale Analyse.

Die Zugehörigkeit zu den Therapiegruppen wurde entsprechend dem Statistical Analysis Plan Interim (Final Version 25.10.2012, Appendix 16.1.9) entblindet und eine Überprüfung der der Fallzahlschätzung zugrunde liegenden Annahmen von dem unabhängigen zweiten Biometriker Herrn Dr. Keller durchgeführt, damit die Verblindung gewahrt wurde. Der Studienstatistiker Herr Thomas Zwingers blieb bis zur finalen Analyse verblindet. Basierend auf den Ergebnissen der Zwischenanalyse wurde die notwendige Fallzahl überprüft. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse wurden von Herrn Dr. Keller zusammengefasst und in einem schriftlichen Bericht an den Sponsor gegeben (V02, Final Draft, 2012-12-11).

Als Resultat der Interim-Analyse wurde seitens des Sponsors den beteiligten Stellen am 14.12.2012 per Fax mitgeteilt, dass die Studie mit der vorab geplanten Fallzahl weitergeführt wird. Die für die Zwischenauswertung erforderliche Entblindung für Herrn Dr. Keller blieb somit vor allen an der Studie beteiligten Personen verborgen.

Das Projektmanagement, das Datenmanagement und die Leiterin der klinischen Studie blieben bis zum Ende der Studie verblindet.

#### 11.4.2.4 Multizentrische Studien

Es wurden insgesamt 26 Zentren in 8 Bundesländern für die Durchführung der Studie bei den zuständigen Behörden angemeldet. Es wurden 17 Hausarztpraxen, 4 internistische und 2 gastroenterologische Praxen, 2 Studienzentren sowie eine Klinik für Innere Medizin gemeldet. Zentrum 25-006 wurde bei den zuständigen Behörden angemeldet, aber es konnte kein Patient in dem Zentrum rekrutiert werden. Das Zentrum von Dr. Krauel sollte ursprünglich an der Studie teilnehmen und wurde bei der Ethikkommission gemeldet. Dr. Krauel erhielt das Votum trotz vorheriger Abmeldung. Das Zentrum wurde bei keiner zuständigen Behörde gemeldet und es wurde keine Zentrumsnummer vergeben.

Insgesamt rekrutierten somit 24 Studienzentren die 472 Patienten, durchschnittlich 19 Patienten pro Zentrum. Eine Übersicht über die Rekrutierung pro Zentrum ist in Abbildung 5 dargestellt.

Die beiden Screening Failure traten in den Zentren 25-018 und 25-020 auf. Es gab insgesamt 6 Zentren, die mehr als die geplanten 25 Patienten pro Zentrum rekrutierten. Diese 6 Zentren (25-004, 25-010, 25-018, 25-020, 25-023, 25-024) schlossen durchschnittlich 53 Patienten ein. Um eventuelle Zentrumseffekte zu minimieren, wurde die maximale Patientenzahl pro Zentrum auf 72 begrenzt. In zwei Zentren musste deshalb die Rekrutierung gestoppt (25-018 und 25-023) werden. Das Zentrum 25-018 schloss versehentlich 73 Patienten ein. Die letzten drei Patienten wurden parallel am selben Tag rekrutiert. Einer davon war ein Screening Failure (25-18-73).

Elf Zentren haben weniger als 10 Patienten rekrutiert (durchschnittlich 3 Patienten/Zentrum).

Die Zentren rekrutierten unterschiedlich stark in den beiden Kohorten. Die Zentren 25-001, 25-003, 25-005, 25-009, 25-013 und 25-014 rekrutierten nur Patienten bis zur Interimanalyse (1. Kohorte). Die Zentren 25-010, 25-025, 25-026, 25-027, 25-028 und 25-029 wurden später für die Studie angemeldet und rekrutierten nur Patienten nach der Interimanalyse (2. Kohorte). Zentrum 25-004 rekrutierte 22 Patienten in der 1. Kohorte und 4 Patienten in der 2. Kohorte. Umgekehrt war es in Zentrum 25-012, dort wurde 1 Patient für die 1. und 10 Patienten für die 2. Kohorte rekrutiert.

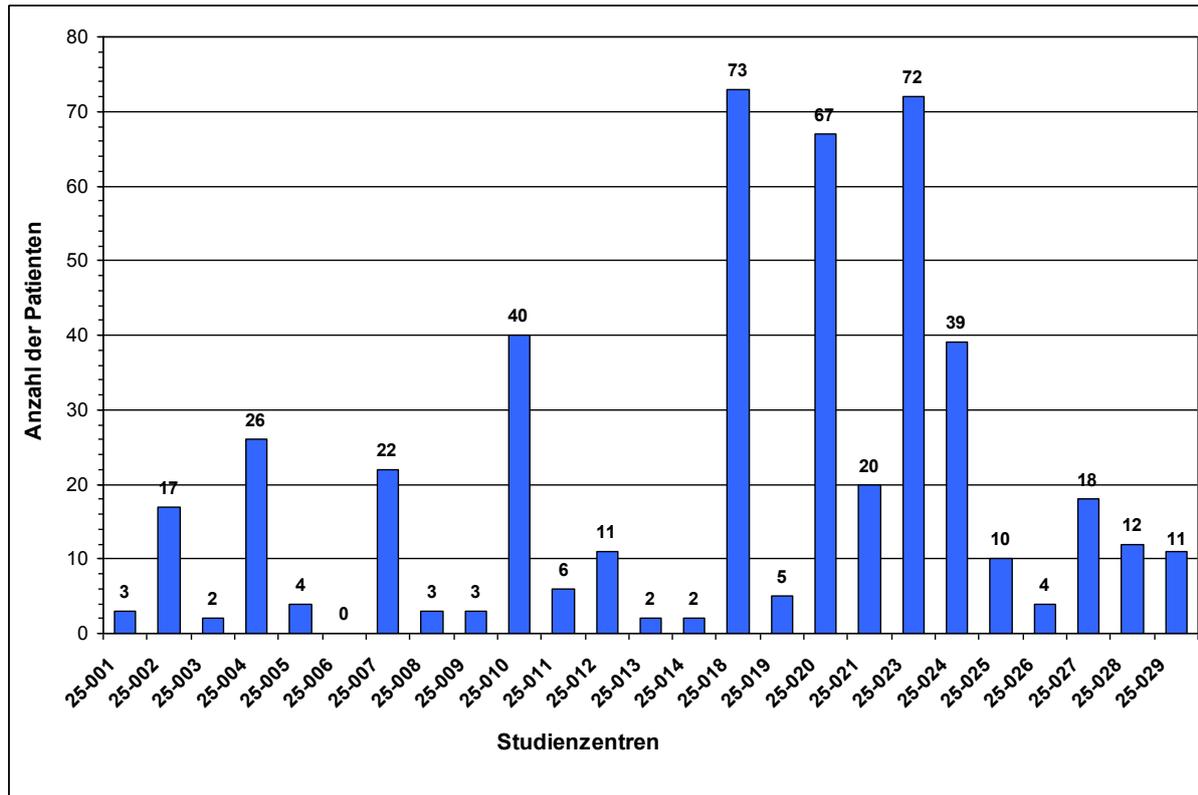


Abbildung 5: Grafische Darstellung der rekrutierten Patienten pro Studienzentrum

Eine zusätzliche Analyse der Zentrumseffekte wurde nachträglich durch den Statistiker Herrn Dr. Norman Bitterlich durchgeführt. Die Auswertung dieser Analyse erfolgt in Kapitel 13. Die explorative Analyse vom 12.03.2014 ist in Appendix 16.1.9 abgelegt.

Aus der explorativen Analyse ergab sich folgende Aussage bezüglich der Zentrumseffekte:

„Die zentrenspezifische Analyse der mittleren Diarrhoe-Dauer nach der 1. Einnahme zeigt deutliche Unterschiede. In folgender Tabelle (TT 68) verweisen negative Differenzen „Plazebo-Verum“ darauf, dass der mittlere Wert der Verumgruppe größer ist als der mittlere Wert der Plazebogruppe, d.h. den Erwartungen widerspricht. Dies ist unter den Zentren mit jeweils mindestens 10 Patienten in fünf Zentren (Nr. 4, 12, 23, 25, 27, mit # markiert) der Fall.

Für die mit \* markierten Zentren sind die Ergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahlen statistisch nicht aussagekräftig.“

TT 68: Zentrenspezifische Analyse der mittleren Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme der Prüfmedikation (Auszug aus post-hoc Analyse, siehe Appendix 16.1.9)

Zentrum	Verumgruppe		Plazebogruppe		Differenz Plazebo - Verum	p <sub>U</sub> -Wert
	Anzahl	MW (SD)	Anzahl	MW(SD)		
01*	1	28,8 (-)	2	21,2 (18,0)	-7,5	1,000
02	9	58,2 (33,2)	8	76,1 (33,2)	17,9	0,290
03*	1	27,5 (-)	1	41,5 (-)	14,0	-
04	14	91,2 (56,1)	12	54,5 (29,0)	-36,7	0,039 #
05*	2	49,6 (57,5)	2	27,8 (8,7)	-21,8	1,000
07	11	28,7 (18,7)	11	47,1 (48,3)	18,4	0,533
08*	2	1,1 (1,3)	1	31,5 (-)	30,4	0,221
09*	1	45,2 (-)	2	159,1 (160,5)	113,8	0,221
10	19	20,3 (21,3)	21	37,5 (36,0)	17,2	0,042
11*	2	25,2 (28,1)	4	57,2 (35,5)	32,0	0,355
12	6	81,6 (41,5)	5	57,8 (40,0)	-23,8	0,465 #

Zentrum	Verumgruppe		Plazebogruppe		Differenz Plazebo - Verum	p <sub>U</sub> -Wert
13*	1	0,0 (-)	1	9,3 (-)	9,3	-
14*	2	10,6 (14,7)	0		-	-
18	36	36,8 (27,9)	36	50,3 (47,5)	13,5	0,499
19*	2	30,8 (33,9)	3	54,2 (20,7)	23,3	0,248
20	33	42,0 (34,5)	33	44,9 (32,1)	2,9	0,449
21	10	38,1 (24,4)	10	96,4 (101,3)	58,3	0,121
23	36	48,0 (34,4)	36	42,9 (31,4)	-5,0	0,608 #
24	19	43,3 (32,1)	20	44,2 (39,0)	0,9	0,888
25	5	62,3 (25,4)	5	42,6 (20,6)	-19,6	0,251 #
26*	2	40,0 (13,1)	2	48,6 (35,1)	8,6	1,000
27	9	55,0 (22,0)	9	25,1 (16,1)	-29,9	0,007 #
28	6	84,7 (40,8)	6	91,8 (28,8)	7,1	0,749
29	5	26,4 (16,6)	6	38,6 (30,3)	12,2	0,273
<b>gesamt</b>	<b>234</b>	<b>44,9 (36,1)</b>	<b>236</b>	<b>49,8 (44,5)</b>	<b>4,9</b>	<b>0,323</b>

#### 11.4.2.5 Multiple Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### 11.4.2.6 Verwendung einer "Wirksamkeitssubgruppe"

Zusätzlich zum PPS wurden keine Subgruppen zur Auswertung von Wirksamkeitsparametern gebildet.

#### 11.4.2.7 Studien mit aktiven Kontrollen zum Beweis von Äquivalenz

Nicht zutreffend.

#### 11.4.2.8 Untersuchung von Subgruppen

In der Studie wurde eine Subgruppe von bis zu 80 Patienten, die als Immunsgruppe bezeichnet wurde, gebildet. Diese Subgruppe wurde nur bezüglich des Erhaltes von zusätzlichen Proben, die in einem anderen Teilprojekt ausgewertet wurden, gebildet. Es wurden keine zusätzlichen Auswertungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Subgruppe durchgeführt.

Für diese Immunsgruppe wurden in 4 Subzentren (25-003, 25-010, 25-020, 25-029) insgesamt 79 Patienten im Zeitraum 12.12.2011 bis 04.09.2013 rekrutiert. Die gewonnenen Blutproben wurden ans Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Leipzig geliefert. Die Stuhlproben wurden durch das Zentrallabor Bioscientia Ingelheim analysiert und in den demografischen Daten berichtet (siehe TT 11, Kapitel 10.1). Die Befunde wurden an das Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Leipzig weitergegeben.

Eine Auswertung der immunologischen Parameter erfolgte durch das Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI Leipzig. Die Ergebnisse sind nicht Teil dieses Studienberichtes.

#### 11.4.3 Tabellarische Darstellung individueller Wirksamkeitsdaten

Folgende individuellen Wirksamkeits- und Response-Parameter wurden erhoben:

- Stuhlfrequenz (Appendix 16.2.6 Tabelle 1)
- Stuhlkonsistenz (Appendix 16.2.6 Tabelle 1)
- Einnahme standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie (Appendix 16.2.6 Tabelle 2)
- VAS Schmerzen und / oder Krämpfe (Appendix 16.2.6 Tabelle 3)
- Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Prüfarzt (Appendix 16.2.6 Tabelle 4)

Auf Grundlage dieser Daten wurden die folgenden Wirksamkeitsparameter statistisch berechnet:

- Dauer der Diarrhoe (primärer Wirksamkeitsparameter)
- Gesamtdauer der Erkrankung
- Anteil der Responder am Tag 2
- Anteil der „geheilten“ Patienten
- Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik am Tag 2
- Patienten mit bestehender Symptomatik am Tag 14
- Anteil der Patienten mit standardisierter Rehydrierung oder Antibiotikatherapie
- Veränderung abdominaler Schmerzen und / oder Krämpfe
- Veränderung der Stuhlfrequenz
- Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Prüfarzt

Die Berechnung der Parameter ist in Kapitel 9.7.1.1 beschrieben. Die individuellen, patientenbezogenen Daten sind in Appendix 16.2.5 und 16.2.6 gelistet.

#### **11.4.4 Zusammenhang zwischen Dosis / Konzentration und Wirkung**

Alle randomisierten Patienten haben mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten. Siehe auch Kapitel 12.1. Bei weiterbestehender Diarrhoe folgten bis maximal sieben weitere Anwendungen. Die Einnahme der Prüfmedikation sollte spätestens an Tag 12 oder nach dem ersten geformten Stuhl beendet werden.

Insgesamt nahmen 458 von 470 Patienten (N=228 Verum, N=230 Plazebo) eine bis vier Dosen der Prüfmedikation ein. 12 Patienten (N=6 Verum, N=6 Plazebo) nahmen mindestens fünf Dosen der Studienmedikation ein, 7 Patienten (N=3 Verum, N=4 Plazebo) mindestens sechs Dosen und 6 Patienten (N=3 Verum, N=3 Plazebo) sieben Dosen (maximale Einnahmemenge) der Prüfmedikation ein. Eine längere Einnahme der Prüfmedikation führte zu keiner sicherheitsrelevanten Änderung in den Vitalparameter, körperlichen Untersuchung und den Laborwerten. Das Ausmaß der Exposition ist in TT 73 tabellarisch dargestellt.

Insgesamt kam es zu 7 Dosierungsfehlern während der Studie (siehe Kapitel 10.2, TT 15). Es gab im Zusammenhang mit den Dosierungsfehlern in keinem Fall ein unerwünschtes Ereignis. Die Exposition der Patienten ist in Kapitel 12.1 dargestellt. Die Abweichungen vom vorgesehenen Dosierungsschema sind in Kapitel 10.2 aufgeführt. Die individuellen, patientenbezogenen Daten sind in Appendix 16.2.5 gelistet.

Insgesamt hatten 5 Patienten die Prüfmedikation weiter eingenommen, obwohl die Diarrhoe bereits beendet war (N=1 Verum, N=4 Plazebo). Die Patienten wurden im PPS ausgewertet.

Patient 25-07-03 nahm die 2. Dosis der Prüfmedikation (Verum) nicht wie vorgesehen nach 48 Stunden, sondern erst nach 72 Stunden. Der Patient wurde nicht im PPS ausgewertet.

Patient 25-09-02 nahm die Prüfmedikation (Verum) alle 24 anstatt alle 48 Stunden ein (insgesamt 3 Dosen Prüfmedikation, entspricht 22,5 ml). Der Patient wurde nicht im PPS ausgewertet. Sicherheitsrelevante Signale wurden durch die vermehrte Einnahmefrequenz nicht beobachtet. Vitalparameter, körperliche Untersuchung und Laborbefunde waren unauffällig. Es wurde für den Patienten kein UE dokumentiert. Die Dauer der Diarrhoe war nicht deutlich verkürzt.

##### **11.4.4.1 Zusätzliche Untersuchung der Veränderung des Extraktes während der Laufzeit der klinischen Prüfung**

Zusätzlich zu den im Prüfplan vorgesehenen Parametern zur Wirksamkeit wurde untersucht, ob die Veränderung des Extraktes während der Laufzeit der klinischen Prüfung einen Einfluss auf die Wirksamkeit und damit auf das primäre Zielkriterium hatte.

Die Analyse erfolgt durch ein COX-proportionales Hazard Model. Zielkriterium war die Dauer der Diarrhoe. Die Dauer zwischen Herstellung und Einsatz des Präparates wurde als Co-Variable betrachtet. Als weitere Covariablen wurden das Alter, das Geschlecht sowie die Stuhlfrequenz vor Behandlungsbeginn in die Analyse mit einbezogen.

Für diese Auswertung wurden nur Patienten der Verumgruppe herangezogen. Die Ergebnisse sind in TT 69 dargestellt. Die Hazard-Ratio für einen Einfluss der Zeit seit der Herstellung des Präparates beträgt HR=1.0 und der entsprechende p-Wert p=0,887.

Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass das Alter des Produktes einen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

**TT 69: Wirksamkeit dargestellt als Dauer der Diarrhoe in Abhängigkeit von der Produktionszeit der Verumcharge – COX Regression (SAF)**

Risikofaktor	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
Alter [<65]	0.641	0.412 , 0.998	0.049
Geschlecht [weiblich]	1.017	0.840 , 1.230	0.863
Stuhlfrequenz zu Baseline	1.015	0.985 , 1.046	0.339
Zeit seit Produktion des Präparates	1.000	0.999 , 1.001	0.887

**11.4.5 Interaktion zwischen Wirkung der Prüfpräparate und Begleitmedikation sowie Begleiterkrankungen**

Um Wirkungen zwischen Prüfpräparat und vorbestehenden Erkrankungen einschätzen zu können, wurden vor allem die Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie Medikationen, die auf Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz Einfluss haben konnten, analysiert.

Insgesamt wurden bei 29 Patienten (N=15 Verum, N=13 Plazebo, 1 Patient nicht randomisiert) 33 Vor- oder Begleiterkrankungen, die den Gastrointestinaltrakt betrafen erfasst. Als häufigste Erkrankung wurde bei 12 Patienten (N=8 Verum, N=4 Plazebo) eine Refluxösophagitis und bei 3 Patienten Übelkeit (N=1 Verum, N=2 Plazebo 2 Patienten) diagnostiziert.

Vier dieser Patienten (N=2 Verum, N=2 Plazebo) hatten ein UE.

Für Patient 25-10-14 (Verum) wurde als Begleiterkrankung eine Refluxösophagitis und eine Hiatusinsuffizienz dokumentiert. Die Prüfmedikation wurde von diesem Patienten zweimal eingenommen (14 ml). Es trat das UE „Rötung des Unterschenkels links zirkulär“ mit leichter Intensität und ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Es endete noch während der Studie ohne Folgen.

Patient 25-18-17 (Verum) hatte als Vorerkrankung ein Ulcus duodeni. Insgesamt hatte der Patient die Prüfmedikation dreimal eingenommen (22,5 ml). Unter der Studie wurde bei diesem Patienten ein Diabetes mellitus als UE mit mittlerer Intensität und ohne Zusammenhang zur Studienmedikation festgestellt. Das UE ist weiter andauernd.

Patient 25-18-34 (Plazebo) hatte als Begleiterkrankung Hämorrhoiden angegeben. Der Patient hatte 4 Dosen der Prüfmedikation eingenommen (30 ml). Als UE wurde unter der Studie ein leichter Kopfschmerz ohne Zusammenhang zur Prüfmedikation dokumentiert, der zum Ende der Studienteilnahme weiterhin bestand.

Bei Patient 25-18-49 (Plazebo) wurde eine andauernde Refluxösophagitis berichtet. Als UE wurde ebenfalls Refluxösophagitis mit milder Intensität ohne Zusammenhang zur Prüfmedikation dokumentiert. Da die Refluxösophagitis aber bereits in der Krankheitsgeschichte aufgenommen wurde, war ein zusätzlicher Eintrag als UE nicht notwendig. Insgesamt 5 Dosen Prüfmedikation wurden eingenommen (37,5 ml).

In TT 70 sind alle Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen aufgeführt.

Während der Studie wurde von 38 Patienten (N=18 Verum, N=20 Plazebo) verbotene Begleitmedikation eingenommen. Davon wurden 6 Patienten (Verum: 25-07-08, 25-23-64, 25-24-14, Plazebo: 25-02-05, 25-10-09, 25-24-20) aus dem PPS für die Analyse des primären Zielkriteriums ausgeschlossen. Von diesen 6 nahmen 5 Patienten (N= 2 Verum, N=3 Plazebo) zusätzlich zur Prüfmedikation Medikamente zur Behandlung der Diarrhoe ein (Loperamid, Substrate der Stoffwechselprodukte von *Lactobacillus helveticus*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, bzw. Medizinische Kohle).

Patient 25-02-05 (Plazebo) erhielt zusätzlich zu den antidiarrhoischen Medikamenten Butylscopolaminiumbromid wegen Bauchkrämpfen.

Patient 25-23-64 (Verum) erhielt eine Antibiose wegen eines Harnwegsinfekts und eine parenterale Rehydrierung. Der Patient verließ die Studie vorzeitig als Drop-out aufgrund des Harnwegsinfekts.

Es zeigte sich keine Interaktion zwischen der Prüfmedikation und der eingenommenen Begleitmedikation sowie Begleiterkrankungen der Patienten.

**TT 70: Patienten mit gastrointestinalen Vor- oder Begleiterkrankungen (FAS)**

Pat.-Nr.	Behandlung	Krankheitsgeschichte	Preferred Term (MedDRA)	Datum der Diagnose	Andauernd	UE	Anzahl der eingenommenen Dosen Prüfmedikation
250426	Verum	GASTROÖSOPHAGEALE REFLUXKRANKHEIT	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	07.01.2013	ja	nein	7
251014	Verum	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	04.03.2009	ja	ja	2
251014	Verum	HIATUSINSUFFIZIENZ	HIATUS HERNIA	04.03.2009	ja	ja	2
251025	Verum	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	02.03.2004	ja	nein	2
251030	Verum	COLON IRRITABILE	IRRITABLE BOWEL SYNDROME	05.07.2004	ja	nein	1
251210	Verum	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	NK.04.2006	ja	nein	3
251808	Verum	ERBRECHEN	VOMITING	05.03.2012	nein	nein	2
251817	Verum	ULCUS DUODENI	DUODENAL ULCER	04.10.2010	nein	ja	3
251829	Verum	HERNIA DIAPHRAGMATICA	DIAPHRAGMATIC HERNIA	06.10.2008	ja	nein	4
251850	Verum	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	30.04.2012	ja	nein	2
251861	Verum	HÄMORRHOIDEN	HAEMORRHOIDS	11.03.2010	ja	nein	2
252115	Verum	GASTROÖSOPHAGEALE REFLUXKRANKHEIT	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	09.11.2001	ja	nein	3
252503	Verum	ÜBELKEIT	NAUSEA	23.04.2013	nein	nein	1
252507	Verum	DYSPEPSIE	DYSPEPSIA	11.07.1995	ja	nein	1
252509	Verum	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	03.12.2008	ja	nein	3
252910	Verum	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	23.06.2006	ja	nein	1
250702	Plazebo	ULCUS DUODENI	DUODENAL ULCER	nk.nk.1970	nein	nein	1
250704	Plazebo	DIVERTIKULOSE	DIVERTICULUM	27.10.2011	ja	nein	6
251031	Plazebo	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	14.10.2008	ja	nein	1
251807	Plazebo	ÜBELKEIT	NAUSEA	04.03.2012	ja	nein	4
251807	Plazebo	BAUCHSCHMERZEN	ABDOMINAL PAIN	04.03.2012	ja	nein	4

Pat.-Nr.	Behandlung	Krankheitsgeschichte	Preferred Term (MedDRA)	Datum der Diagnose	Andauernd	UE	Anzahl der eingenommenen Dosen Prüfmedikation
251809	Plazebo	VERSTÄRKTE DARMGERÄUSCHE	GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	06.03.2012	nein	nein	3
251834	Plazebo	HÄMORRHOIDEN	HEMORRHOIDS	08.12.2000	ja	ja	4
251849	Plazebo	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	08.10.2009	ja	ja	5
251856	Plazebo	DIVERTIKULOSE COLON	DIVERTICULUM INTESTINAL	09.03.2009	ja	nein	3
252411	Plazebo	VERWACHSUNG D. BAUCHRAUMS	ABDOMINAL ADHESIONS	25.05.2011	ja	nein	1
252428	Plazebo	AKUTE PERITONITIS	PERITONITIS	01.07.2012	nein	nein	2
252428	Plazebo	BRIDENILEUS	MECHANICAL ILEUS	01.07.2012	nein	nein	2
252501	Plazebo	ÜBELKEIT	NAUSEA	09.04.2013	nein	nein	1
252505	Plazebo	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	01.02.1989	ja	nein	3
252505	Plazebo	GASTRITIS CHRONISCH	GASTRITIS	29.02.1988	ja	nein	3
252911	Plazebo	REFLUXÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	24.11.2009	ja	nein	2
252053	Nicht randomisiert	REIZDARMSYNDROM	IRRITABLE BOWEL SYNDROME	01.10.2009	ja	nein	0

#### 11.4.6 Patientenprofile

Während der Studie waren keine Patienten zusätzlich zu den Drop-outs und Patienten mit unerwünschten Ereignissen auffällig. Die Drop-outs sind in Kapitel 10.1 beschrieben. TT 9 gibt eine Übersicht über die in der Studie aufgetretenen Drop-outs.

52 Patienten waren zum Studienabschluss noch nicht geheilt (N=32 Verum, N=20 Plazebo). Hier fanden sich keine Auffälligkeiten in Bezug auf die Ausgangskriterien der Diarrhoe, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und den demografischen Daten. Die Patienten, die zum Abschluss der Studie nicht geheilt waren sind in TT 57 erfasst.

Während der gesamten Studie wurden nur zwei UE, „Benommenheit“, mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation bei zwei Patienten (25-07-07 und 25-07-08) der Verumgruppe dokumentiert.

Patient 25-07-08 nahm außerdem an Tag 2 verbotene Begleitmedikation (Loperamid, Substrat der Stoffwechselprodukte von *Lactobacillus helveticus*) ein und wurde als Drop-out an Tag 3 vorzeitig aus der Studie entlassen. Als Abbruchgrund wurde o.g. UE angegeben. Der zweite Patient 25-07-07 schloss die Studie an Tag 3 mit Visite 3 ab. Der Prüfarzt gab in beiden Fällen „kein Behandlungserfolg“ an, obwohl ein fester Stuhl erreicht wurde.

Die Stuhlfrequenzen sowie Stuhlkonsistenzen der beiden Patienten sind in TT 71 die Ergebnisse der Schmerzbeurteilung in TT 72 gelistet.

**TT 71: Zeit der Stuhlentleerungen mit Stuhlkonsistenz von Patient 25-07-07 und 25-07-08 (beide Verum)**

Pat.-Nr.	Defäkationsdatum	Defäkationszeit	Konsistenz
250707	23.04.2012	16:45	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	23.04.2012	18:07	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	23.04.2012	20:04	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	23.04.2012	20:30	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	23.04.2012	21:45	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	24.04.2012	07:00	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	24.04.2012	09:00	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	24.04.2012	12:00	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
	24.04.2012	14:00	Wurstartig
	250708	23.04.2012	18:04
23.04.2012		18:08	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
23.04.2012		19:53	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
23.04.2012		21:50	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
23.04.2012		22:00	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
24.04.2012		07:00	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
24.04.2012		09:00	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
24.04.2012		12:00	Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile
25.04.2012		06:30	Wurstartig

**TT 72: VAS abdominale Schmerzen und / oder Krämpfe Patienten 25-07-07 und 25-07-08 (beide Verum)**

Pat.-Nr.	VAS Visite 1 (Baseline) [mm]	VAS 1 [mm]	VAS 2 [mm]	VAS 3 [mm]	VAS 4 [mm]	VAS 5 [mm]	VAS 6 [mm]	VAS Visite 3 (Abschlussuntersuchung) [mm]
250707	91	84	61	87	51	0	0	0
250708	56	86	86	65	63	nicht angegeben	nicht angegeben	0

**11.4.7 Fazit der Wirksamkeitsanalyse**

Die Analyse des primären Zielkriteriums „Dauer der Diarrhoe“, definiert als Zeit zwischen Einnahme der ersten Dosis Prüfmedikation und dem letzten ungeformten Stuhl, erfolgte nach einem 2-stufigen adaptiven Design nach Bauer und Köhne. Dazu wurden die Patienten in Kohorten unterteilt, sodass in die 1. Kohorte Patienten, die in die Interimanalyse einbezogen wurden, gingen, und die 2. Kohorte Patienten, die nicht in der Interimanalyse ausgewertet wurden, umfasste. Die Kohorten wurden separat ausgewertet und die p-Werte nach dem Prinzip von Fischer kombiniert.

In der 1. Kohorte betrug die mediane Dauer der Diarrhoe in der Verumgruppe 33,0 Stunden (N=102) und in der Plazebogruppe 45,6 Stunden (N=102) im SAF. Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,084$ .

In der 2. Kohorte (SAF) betrug die mediane Dauer der Diarrhoe dagegen in der Verumgruppe 48,3 Stunden und in der Plazebogruppe 34,8 Stunden (SAF). Der p-Wert für den Unterschied betrug  $p=0,799$ .

Der kritische Wert lag bei  $p=0,038$ . Die Kombination der beiden p-Werte ergab  $p=0,067$  und ist damit größer als der kritische Wert.

Es zeigte sich in Bezug auf die Dauer der Diarrhoe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Plazebo.

Auch im PPS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur gegenüber Plazebo gezeigt werden. Die Kombination beider p-Werte ergab hier  $p=0,048$ .

Bei keinem der sekundären Zielkriterien konnte ein relevanter Unterschied der Verumbehandlung gegenüber der Plazebobehandlung gezeigt werden. Auch zwischen den Analysesets SAF und PPS war kein relevanter Unterschied erkennbar.

Die scheinbare Inkonsistenz der Wirksamkeitsdaten zwischen beiden Kohorten wurde mit einer nachträglichen, nicht im SAP vorgesehenen Analyse (post-hoc Analyse, siehe Appendix 16.1.9) überprüft. Die Erkenntnisse sind in der Studiendiskussion, Kapitel 13 erläutert.

## 12. Sicherheitsbewertung

### 12.1 Ausmaß der Exposition

Bei Einnahme des Prüfmedikaments entsprechend des Prüfplans, ergibt sich eine maximale Exposition von 52,5 ml Prüfmedikation pro Patient.

Die Exposition wurde unterteilt in:

- „treated as randomised“ = Exposition entsprechend der vorgesehenen Randomisierung (unabhängig von Randomisierungsfehlern)
- „treated as treated“ = tatsächliche Exposition (abhängig von Randomisierungsfehlern)

Insgesamt erhielten laut Randomisierung 470 Patienten 508 Dosen des Verums und 520 Dosen des Placebos („treated as randomised“). Die tatsächliche Exposition lag bei 496 Dosen Verum und 532 Dosen Placebo. Das entspricht einer Einnahmemenge von insgesamt 3720 ml der Arhama®-Tinktur N Prüfmedikation und 3990 ml Placebolösung.

Die TT 73 gibt die Anzahl der Patienten in Relation zur Häufigkeit der Einnahme des Prüfpräparates wieder.

**TT 73: Anzahl der eingenommenen Dosen pro Behandlungsgruppe und Exposition (SAF)**

	Exposition Verum "treated as randomised"	Exposition Verum "treated as treated"	Exposition Placebo "treated as randomised"	Exposition Placebo "treated as treated"
1 Dosis	53	53	54	54
2 Dosen	117	116	113	114
3 Dosen	47	45	49	51
4 Dosen	11	10	14	15
5 Dosen	3	3	2	2
6 Dosen	0	0	1	1
7 Dosen	3	3	3	3
<b>Gesamt N=</b>	<b>508</b>	<b>496</b>	<b>520</b>	<b>532</b>

Durchschnittlich betrug die Behandlungsdauer  $3,35 \pm 2,02$  Tage in der Verumgruppe und  $3,41 \pm 2,06$  Tage in der Placebogruppe. TT 74 gibt einen kurzen Überblick über die Dauer der Behandlung.

**TT 74: Dauer der Behandlung in Tagen (SAF)**

	Verum N=234	Placebo N=236	Total N=470
MW (SD)	3.35 (2.02)	3.41 (2.10)	3.38 (2.06)
Median	3.0	3.0	3.0
25%-Perc.	3.0	3.0	3.0
75%-Perc.	5.0	5.0	5.0
Min - Max	1 ; 13	1 ; 13	1 ; 13

Bei 16 Patienten wurde die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig beendet (N= 11 Verum, N=5 Placebo). Gründe für die Beendigung waren: Einnahme unerlaubter Begleitmedikation, mangelnde Compliance, andere Erkrankungen, Verschlechterung oder keine Besserung der Symptomatik sowie Abbruch durch den Patienten (Lost to Follow up). Insgesamt wurden zwei UE mit möglichem Zusammenhang zur Prüfmedikation dokumentiert. Bei beiden Verum-Patienten (25-07-07, 25-07-08) wurde das UE als

„Benommenheit“ beschrieben. Beide Patienten hatten eine Dosis der Prüfmedikation erhalten (7,5 ml).

## 12.2 Unerwünschte Ereignisse (UE)

### 12.2.1 Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Nach Einnahme der Prüfmedikation traten bei 44 von 470 Patienten insgesamt 56 UE auf (9,4% der Patienten). In der Verumgruppe wurden bei 21 Patienten insgesamt 25 UE und in der Plazebogruppe wurden bei 23 Patienten insgesamt 31 UE dokumentiert.

In der Studie wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet. Dieses Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht mit der Prüfmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert. Dieses SUE („Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“) trat bei Patient 25-19-05 der Verumgruppe auf. Das SUE wurde bis zur Heilung des Patienten nachverfolgt.

#### TT 75: Anzahl der UE während der Studie aufgetrennt nach Behandlungsarm (SAF)

	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=470
Anzahl der UE			56
Anzahl der UE unter Therapie	25	28	53
Anzahl der UE vor Einnahme der Prüfmedikation	0	3	3
Anzahl Patienten mit UE	21 (9.0%)	23 (9.8%)	44 (9.4%)
Anzahl der SUE	1	0	1
Anzahl Patienten mit SUE	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Anzahl UE mit Zusammenhang zur Medikation	2	0	2
Anzahl Patienten mit UE mit Zusammenhang zur Medikation	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)

Drei UE bei zwei Patienten wurden nicht unter Therapie beobachtet. Patient 25-18-01 (Plazebo) hatte zwei UE „Übelkeit“, „Kolik“. Diese traten vor Eintritt in die Studie auf und gehören eigentlich zur akuten Diarrhoe, wurden vom Prüfarzt aber als UE dokumentiert. Patient 25-11-05 (Plazebo) hatte ein UE („MCH zu niedrig“) zwischen dem Eintritt in die Studie und der Einnahme der Prüfmedikation.

Für 54 UE wurde kein Zusammenhang mit der Prüfmedikation festgestellt. Bei zwei UE wurde der Zusammenhang mit der Prüfmedikation als „möglich“ eingestuft. Hiervon waren die Patienten 25-07-07 und 25-07-08 betroffen. Beide waren der Verumgruppe zugeordnet und stammen aus dem gleichen Studienzentrum. In diesen Fällen wurden Follow-up Daten erhoben.

Bei 25 Patienten (N=15 Verum, N=10 Plazebo) mussten 28 UE medikamentös behandelt werden. Hierfür wurden insgesamt 44 Begleitmedikationen erfasst. Die Begleitmedikation aufgrund eines UE findet sich unterteilt nach den Behandlungsgruppen im Kapitel 14, Tabelle 13 und Tabelle 14 die gesamte Begleitmedikation ist in Appendix 16.2.4 aufgelistet. Weitere Details sind in Kapitel 12.2.5 aufgeführt.

Von den insgesamt 44 Patienten (56 UE) waren 34 Patienten (45 UE) zum Studienabschluss bezüglich mindestens eines UE wieder genesen und der Ausgangszustand wurde wieder erreicht.

Insgesamt 11 Patienten (N=5 Verum, N=6 Plazebo) wurden mit 11 andauernden bzw. genesenden UE aus der Studie entlassen. Wobei bei Patient 25-18-04 (Verum) ein UE als „gelöst“ und ein UE als „andauernd“ angegeben wurde. Das UE von Patient 25-20-26 (Verum) wurde als „genesend“ angegeben.

In Appendix 16.2.7 Tabelle 1 sind die Details zu den unerwünschten Ereignissen gelistet.

### 12.2.2 Darstellung der unerwünschten Ereignisse

Die folgende TT 76 zeigt die Häufigkeiten der UE pro MedDRA-Systemorganklasse und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen.

TT 76: Anzahl der UE pro SOC (SAF)

System Organ Class (MedDRA)	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
	Anzahl (%) Patienten	Anzahl Events	Anzahl (%) Patienten	Anzahl Events	Anzahl (%) Patienten	Anzahl Events
Augenerkrankungen	2 (0.9%)	2	1 (0.4%)	1	3 (0.6%)	3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2.1%)	6	10 (4.2%)	14	15 (3.2%)	20
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0.4%)	1	1 (0.4%)	1	2 (0.4%)	2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1.7%)	4	2 (0.8%)	2	6 (1.3%)	6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1
Untersuchungen	4 (1.7%)	4	3 (1.3%)	4	7 (1.5%)	8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0.4%)	1	1 (0.4%)	1	2 (0.4%)	2
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0.9%)	2	1 (0.4%)	1	3 (0.6%)	3
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0.9%)	2	4 (1.7%)	4	6 (1.3%)	6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0.0%)	0	3 (1.3%)	3	3 (0.6%)	3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1
Gefäßerkrankungen	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1
<b>Gesamt</b>		<b>25</b>		<b>31</b>		<b>56</b>

### 12.2.3 Analyse der Unerwünschten Ereignisse

Von den 56 UE (Verumgruppe 25 UE, Plazebogruppe 31 UE) wurden nur zwei UE durch den Prüfarzt als möglicherweise in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend bewertet. Diese beiden UE wurden bei zwei Patienten der Verumgruppe (25-07-07 und 25-07-08) im gleichen Zentrum (25-007) berichtet. Beide Patienten wurden am gleichen Tag randomisiert und nahmen eine Dosis der Prüfmedikation ein. Bei beiden UE handelte es sich um „Benommenheit“ und die Intensität wurde als „mittel“ eingestuft. In beiden Fällen wurde die Studienmedikation abgesetzt. In beiden Fällen bildeten sich die Beschwerden nach dem Absetzen des Medikaments und bis zum Abschluss der Studie zurück. Der Patient 25-07-08 wurde u.a. wegen des aufgetretenen UE aus der Studie ausgeschlossen (Drop-out an Tag 3). Weitere Abbruchgründe des Patienten waren mangelnder Behandlungserfolg und zusätzliche Einnahme antidiarrhoischer Begleitmedikation. Patient 25-07-07 hat die Studie an Tag 3 mit Visite 3 und festem Stuhlgang protokollkonform beendet. Die Bewertung der Drug Safety ergab Folgendes: Im Ergebnis der Bewertung von Follow-up Daten konnte in beiden Fällen kein Kausalzusammenhang verifiziert werden.

Bei den 54 UE ohne Zusammenhang zur Prüfmedikation wurde die Intensität bei 41 UE als „leicht“ (33 Patienten), bei 10 UE (9 Pat.) als „mittel“ und bei 3 UE als „schwer“ (2 Patienten) eingestuft.

Von den insgesamt 41 UE mit Intensität „leicht“ sind 15 UE (14 Patienten) in der Verumgruppe und 26 UE (19 Patienten) in der Plazebogruppe aufgetreten. Von den insgesamt 10 UE mit Intensität „mittel“ sind 6 UE (5 Patienten) in der Verumgruppe und 4 UE (4 Patienten) in der Plazebogruppe aufgetreten. Von den 3 UE mit Intensität „schwer“ traten 2 UE (1 Patient) in der Verumgruppe und 1 UE (1 Patient) in der Plazebogruppe auf.

Während der Studie wurde ein schwerwiegendes UE (25-19-05, „Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“) in Zentrum 25-019 gemeldet, welches nicht mit der Prüfmedikation in ursächlichem Zusammenhang stand. Eine Hospitalisierung war erforderlich. Der betroffene Patient erhielt Verum und nahm die Studienmedikation insgesamt zweimal ein (am 03.12.2012 zu Visite 1 und am 05.12.2012 zu Visite 2). Zur Visite 2 am 05.12.2012 wurde im Blut eine erhöhte Leukozytenzahl auffällig, die als UE eingeschätzt wurde. Die Leukozytose war bis zur Laboruntersuchung vom 05.03.2013 nachweisbar. Die Blutuntersuchung zum UE „erhöhte Leukozyten“ wurden nicht im Rahmen der Studie über das Zentrallabor durchgeführt, sondern über das Hauslabor des Prüfarztes. Bei anhaltender Diarrhoe wurde am 06.12.2012 die Visite 3 durchgeführt und der Patient beendete die Studie vorzeitig. Es wurde kein Blut zu Visite 3 entnommen, sodass keine Labordaten dafür vorliegen. Der Patient wurde am 06.12.2012 stationär eingewiesen und das Ereignis als SUE gemeldet. Der Patient schied damit als Drop-out aus der Studie aus. Stationär wurde der Patient bis zum 21.12.2012 behandelt. Am 26.03.2013 konnte das SUE beendet werden und der Patient als wiederhergestellt die Studie abschließen (Abschlussdatum der Studie 26.03.2013). Die durchgeführten histologischen Untersuchungen sprachen am ehesten für eine Colitis ulcerosa. Möglicherweise war es bei diesem Patient im Zusammenhang mit einer Reise zu einem akuten Schub gekommen, was zu dem aufgetretenen blutigen Durchfall geführt hatte. Ausgeschlossen wurde eine im Anfangsverdacht stehende Reisediarrhoe genauso wie die Erstmanifestation einer Colitis ulcerosa. Der Einschluss des Patienten in die Studie war korrekt.

Insgesamt drei Patienten sind aufgrund eines UE aus der Studie ausgeschieden. Alle 3 Patienten waren in der Verumgruppe. Bei Patient 25-07-08 wurden mehrere Gründe einer vorzeitigen Studienbeendigung angegeben, sodass der Ausschluss nicht nur auf das UE „Benommenheit“ zurück zu führen ist. Die beiden anderen Drop-outs, die auf ein UE zurückzuführen sind, waren Patient 25-23-64 mit einem Harnwegsinfekt und Patient 25-19-05 mit dem oben beschriebenen SUE. Beide UE-assoziierten Drop-outs standen nicht mit der Prüfmedikation in Zusammenhang. Diese drei UE wurden bis zur Wiederherstellung des Ausgangsbefundes nachverfolgt, so dass die Patienten geheilt entlassen wurden.

Insgesamt 11 Patienten wurden mit 11 andauernden bzw. genesenden UE aus der Studie entlassen. Davon befanden sich 5 Patienten in der Verumgruppe (25-18-04, 25-18-17, 25-18-51, 25-18-66, 25-20-26) und 6 Patienten in der Plazebogruppe (25-11-05, 25-12-01, 25-18-34, 25-18-49, 25-18-72, 25-24-01).

Bei Patient 25-18-04 (Verum) wurde ein UE („Knieschmerz“) beendet und ein UE („GPT erhöht durch Einnahme von Xarelto“) wurde als andauernd eingestuft.

Für Patient 25-20-26 (Verum) wurde für ein UE („GPT erhöht“) kein Stoppdatum angegeben und der Ausgang mit „genesend“ angegeben, da die GPT-Erhöhung zwar rückläufig war, aber noch bestand.

#### 12.2.4 Auflistung der Unerwünschten Ereignisse nach Patienten

Die Auflistung der UE nach Behandlungsarm ist in Kapitel 14, Tabelle 11 (Verum) und Tabelle 12 (Plazebo), sowie in Appendix 16.2.7, Tabelle 1 und Tabelle 2 abgelegt. Die folgenden Informationen wurden in der Auflistung wiedergegeben:

Patientennummer (Pat.-Nr.)

Beschreibung des UE durch den Prüfer, Beschreibung entsprechend MedDRA-Codierung  
Startdatum UE

Startzeit UE  
Stopppdatum UE  
Stoppzeit UE  
Schwerwiegend  
Erwartet  
Intensität  
Kausalzusammenhang mit Prüfmedikament  
Maßnahmen hinsichtlich des Prüfmedikaments  
Ausgang

### 12.2.5 Begleitmedikation während der Studie wegen eines UE

Insgesamt wurden von 25 Patienten 44 Begleitmedikationen während der Studie aufgrund eines UE eingenommen. 15 Patienten davon befanden sich in der Verumgruppe und 10 Patienten in der Plazebogruppe. Die Begleitmedikation, die aufgrund eines UE eingenommen wurde, ist in TT 77 gelistet. Die Angaben zur Komedikation finden sich in Appendix 16.2.4, in Tabelle 4 bis Tabelle 6.

Zwanzig Patienten (Verum 12 Patienten, Plazebo 8 Patienten) beendeten die medikamentöse Behandlung ihrer UE vor Studienende, insgesamt 36 von 44 erfassten Begleitmedikationen. Darunter befanden sich auch verbotene Begleitmedikationen wie z.B. Ciprofloxacin, Loperamid oder Diclofenac. Die Patienten 25-02-05 (Plazebo) und 25-23-64 (Verum) wurden wegen der verbotenen Begleitmedikation aufgrund eines UE nicht im PPS ausgewertet. Patient 25-02-05 nahm gleich mehrere Medikamente gegen Durchfall ein (Loperamid, *Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926 und Medizinische Kohle). Patient 25-23-64 verließ die Studie aufgrund von zwei UE (Übelkeit und Harnwegsinfekt), gegen die er auch Begleitmedikation einnahm (Metoclopramidhydrochlorid, Ciprofloxacin). Insgesamt 8 Begleitmedikationen, davon in der Verumgruppe 6 Begleitmedikationen durch insgesamt 4 Patienten und in der Plazebogruppe 2 Begleitmedikationen durch 2 Patienten, wurden nach Beendigung der Studie weiter eingenommen. Die Begleitmedikationen, die weiter eingenommen wurden betrafen die Indikationen Diabetes mellitus, Konjunktivitis, Refluxösophagitis, Arterielle Hypertonie, Anämie, Gastritis und Sodbrennen. Bei Patient 25-18-17 (Verum) wurde am Tag des Einschusses in die Studie der Befund „Diabetes mellitus“ erhoben. Die Konjunktivitis von Patient 25-18-38 (Verum) wurde über das Ende der Studie weiter behandelt. Das UE wurde weiterverfolgt und beendet. Patient 25-19-05 (Verum) nahm aufgrund der beiden UE „erhöhte Leukozyten“ und „Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“ Begleitmedikation während der Studie ein. Er beendete die Studienbehandlung vorzeitig am 06.12.2012. Die UE wurden bis zum Abschluss nachverfolgt. Bei Patient 25-18-66 (Verum) wurde zu Visite 2 eine Arterielle Hypertonie festgestellt und als UE dokumentiert. Er nahm Ramipril als Begleitmedikation weiter ein. Patient 25-18-49 (Plazebo) nahm wegen einer Refluxösophagitis Omeprazol und Patient 25-24-01 (Plazebo) wegen Sodbrennen Pantoprazol als Begleitmedikation weiter ein. Die UE waren bei beiden Patienten andauernd.

Die Patienten, die aufgrund eines UE eine per Prüfplan nicht erlaubte Begleitmedikation eingenommen hatten, z.B. Analgetika, wurden ab der Einnahme für die Bewertung des VAS Schmerzen und / oder Krämpfe zensiert. Dies betraf insgesamt 11 Patienten (Verumgruppe 5 Patienten, Plazebogruppe 6 Patienten).

## TT 77: Begleitmedikation, die aufgrund eines UE eingenommen wurde (SAF)

Lfd.-Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Wirkstoffname	Indikation	Einnahmegrund UE	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Einnahme	Stopppdatum Einnahme	Andauernd
1	250205	Plazebo	LOPERAMID	DURCHFALL	ja	oral	TABLETTE	3x täglich	2 MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
2	250205	Plazebo	SACCHAROMYCES CEREVISIAE HANSEN CBS 5926	DURCHFALL	ja	oral	KAPSEL	2x täglich	20 MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
3	250205	Plazebo	MEDIZINISCHE KOHLE	DURCHFALL	ja	oral	TABLETTE	3x täglich	500 MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
4	250205	Plazebo	BUTYLSCOPOL-AMINIUMBROMID	BAUCHKRÄMPFE	ja	i. v.	INJEKTION	wenn nötig	20 MG	28.03.2012	28.03.2012	nein
5	250215	Verum	VITAMIN C	INFEKT	ja	oral	KAPSEL	1x täglich	1 G	01.02.2013	04.02.2013	nein
6	250408	Plazebo	CIPROFLOXACIN	HARNWEGSINFEKT	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	500 MG	21.01.2012	23.01.2012	nein
7	251006	Verum	DEXAMETHASON/ CINCHOCAINHYDRO-CHLORID/ BUTAN-1,3-DIOL	OTITIS MEDIA	ja	topisch	OHREN-TROPFEN	3x täglich	1 TROPFEN	18.03.2013	21.03.2013	nein
8	251014	Verum	ETHACRIDINLACTAT 1H2O	RÖTUNG UNTERSCHENKEL LINKS	ja	topisch	SALBE	1x täglich	UN-BEKANN T	30.04.2013	30.04.2013	nein
9	251026	Verum	AMBENE/ DEXABENE	BLOCKIERUNG LENDENWIRBELSÄULE	ja	i.m.	INJEKTION	1x täglich	400 MG/ 5,26 MG	17.07.2013	17.07.2013	nein
10	251032	Verum	DICLOFENAC	VERSCHLECHTERUNG LENDENWIRBELSÄULEN-SYNDROM	ja	i.m.	INJEKTION	1x täglich	75 MG	21.08.2013	21.08.2013	nein
11	251802	Verum	DIMENHYDRINAT	ÜBELKEIT	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	40 MG	03.03.2012	04.03.2012	nein
12	251802	Verum	IBUPROFEN	ZAHNSCHMERZEN	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	400 MG	05.03.2012	06.03.2012	nein
13	251804	Verum	PARACETAMOL	SCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500 MG	02.03.2012	02.03.2012	nein
14	251805	Plazebo	METAMIZOL-NATRIUM	KOPFSCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500 MG	07.03.2012	07.03.2012	nein
15	251817	Verum	INSULIN GLARGIN	DIABETES MELLITUS	ja	s.c.	INJEKTIONSL	wenn	38 IU	18.04.2012		ja

Lfd.-Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Wirkstoffname	Indikation	Einnahmegrund UE	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Einnahme	Stopdatum Einnahme	Andauernd
							ÖSUNG	nötig				
16	251834	Plazebo	PARACETAMOL	KOPFSCHMERZEN	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500 MG	23.07.2012	24.07.2012	nein
17	251836	Verum	METOCLOPRAMID	ÜBELKEIT	ja	oral	TROPFEN	3x täglich	60 MG	22.08.2012	24.08.2012	nein
18	251838	Verum	DEXAMETHASON	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	UNK	23.08.2012		ja
19	251838	Verum	GENTAMICIN	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	UNK	23.08.2012		ja
20	251846	Plazebo	PARACETAMOL	KOPFSCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	500 MG	03.09.2012	04.09.2012	nein
21	251849	Plazebo	OMEPRAZOL	REFLUXÖSOPHAGITIS	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	40 MG	08.10.2009		ja
22	251851	Verum	IBUPROFEN	GRIPPE	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	100 MG	14.10.2012	14.10.2012	nein
23	251854	Plazebo	NAPROXEN	KOPFSCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	220 MG	11.10.2012	13.10.2012	nein
24	251863	Verum	KANAMYCIN-MONOSULFAT	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	NK	03.12.2012	21.02.2013	nein
25	251863	Verum	DICLOFENAC-NATRIUM	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	NK	03.12.2012	05.12.2012	nein
26	251866	Verum	RAMIPRIL	ARTERIELLE HYPERTONIE	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	2.5 MG	12.12.2012		ja
27	251870	Plazebo	METAMIZOL-NATRIUM 1H2O	BAUCHKRÄMPFE	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500 MG	09.01.2013	11.01.2013	nein
28	251905	Verum	CIPROFLOXACIN	REISEDIARRHOE	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	500 MG	06.12.2012	99.12.2012	nein
29	251905	Verum	MESALAZIN	ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNG	ja	oral	GRANULAT	1x täglich	4 G	25.02.2013	99.03.2013	nein
30	251905	Verum	PREDNISOLON	COLITIS ULCEROSA	ja	oral	TABLETTEN	1x täglich	20 MG	03.01.2013	99.04.2013	nein
31	251905	Verum	EISEN-(II)-GLYCIN-SULFAT-KOMPLEX	ANÄMIE	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	100 MG	05.03.2013		ja
32	251905	Verum	MESALAZIN	COLITIS ULCEROSA	ja	rektal	KLYSMA	1x täglich	1 G	21.12.2012	99.99.2013	nein

Lfd.-Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Wirkstoffname	Indikation	Einnahmegrund UE	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Einnahme	Stopdatum Einnahme	Andauernd
33	251905	Verum	PANTOPRAZOL	GASTRITIS	ja	oral	TABLETTEN	1x täglich	20 MG	21.12.2012		ja
34	251905	Verum	MESALAZIN	ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNG	ja	rektal	KLYSMA	1x täglich	2 G	03.01.2013	99.03.2013	nein
35	251905	Verum	MESALAZIN	COLITIS ULCEROSA	ja	oral	TABLETTEN	3x täglich	500 MG	12.12.2012	99.99.2013	nein
36	252103	Plazebo	TROCKENEXTRAKT AUS HERBSTZEITLOSENSAMEN	GICHTANFALL	ja	oral	TABLETTE	4x täglich	8MG	09.07.2012	10.07.2012	nein
37	252103	Plazebo	DICLOFENAC	GICHTANFALL	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	150MG	10.07.2012	10.07.2012	nein
38	252103	Plazebo	DEXAMETHASON	GICHTANFALL	ja	i.m.	INJEKTIONS-LÖSUNG	1x täglich	8MG	09.07.2012	09.07.2012	nein
39	252103	Plazebo	DICLOFENAC-NATRIUM	GICHTANFALL	ja	i.m.	INJEKTIONS-LÖSUNG	1x täglich	75MG	09.07.2012	09.07.2012	nein
40	252364	Verum	METOCLOPRAMID-HYDROCHLORID	ÜBELKEIT	ja	i.v.	INJEKTIONS-LÖSUNG	1x täglich	10 MG	15.04.2013	15.04.2013	nein
41	252364	Verum	PANTOPRAZOL	PROPHYLAXE	ja	i.v.	INJEKTIONS-LÖSUNG	1x täglich	40 MG	15.04.2013	15.04.2013	nein
42	252364	Verum	JONOSTERIL	PROPHYLAXE	ja	i.v.	INFUSIONS-LÖSUNG	1x täglich	500 ML	15.04.2013	15.04.2013	nein
43	252364	Verum	CIPROFLOXACIN	HARNWEGSINFEKT	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	500 MG	15.04.2013	20.04.2013	nein
44	252401	Plazebo	PANTOPRAZOL	SODBRENNEN	ja	oral	TABLETTEN	2x täglich	20 MG	15.03.2012		ja

### **12.3 Todesfälle, andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere signifikante Unerwünschte Ereignisse**

Es gab keine Todesfälle und keine signifikanten unerwünschten Ereignisse.

#### **12.3.1 Auflistung der Todesfälle andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere signifikante Unerwünschte Ereignisse**

##### **12.3.1.1 Todesfälle**

Nicht zutreffend.

##### **12.3.1.2 Andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Nicht zutreffend.

##### **12.3.1.3 Andere signifikante unerwünschte Ereignisse**

Nicht zutreffend.

#### **12.3.2 Beschreibung der Todesfälle andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere signifikante Unerwünschte Ereignisse**

Nicht zutreffend.

#### **12.3.3 Analyse und Diskussion der Todesfälle andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere signifikante unerwünschte Ereignisse**

Nicht zutreffend.

### **12.4 Evaluierung klinischer-chemischer Laborwerte**

#### **12.4.1 Auflistung der Laborwerte nach Individuum und abnormen Einzelparametern**

Alle individuellen Laborparameter können auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden. Die Abweichungen von Einzelparametern sind in Kapitel 14, Tabelle 35 bis Tabelle 218 tabellarisch dargestellt.

#### **12.4.2 Evaluation der einzelnen Laborparameter**

##### **12.4.2.1 Zeitliche Entwicklung der Laborwerte**

Von 468 Patienten wurden zur Screening Visite und von 453 Patienten zur Abschlussvisite die Laborwerte zur Hämatologie, Differentialblutbild und klinischer Chemie bestimmt. Die individuellen Patientendaten können auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden. Die Ergebnisse der einzelnen Laborwerte für Visite 1, Visite 3 und die Veränderung zur Baseline sind in Kapitel 14, Tabelle 16 bis Tabelle 34 tabellarisch dargestellt.

In TT 78 bis TT 80 sind die Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline (Visite 1) zusammenfassend dargestellt für Hämatologie, Differentialblutbild und Klinische Chemie. Die beiden Behandlungsarme unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, außer bei dem Laborwert Kreatinin. Hier zeigten die Patienten der Verumgruppe eine statistisch signifikante Erniedrigung von Kreatinin im Vergleich zur Plazebogruppe (p-Wert = 0,047). Der Kreatininwert war zu Visite 3 in der Verumgruppe durchschnittlich um  $1,9 \pm 10,1 \mu\text{mol/l}$  niedriger zu Visite 3 im Vergleich zu Visite 1. In der Plazebogruppe wurde keine Veränderung zwischen Visite 1 und Visite 3 gemessen ( $0,0 \pm 11,4 \mu\text{mol/l}$ ). Die Normwertgrenze für Kreatinin beträgt bis  $115 \mu\text{mol/l}$ . Die erniedrigten Kreatininwerte waren nicht klinisch relevant.

**TT 78: Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline (Hämatologie) (SAF)**

Veränderung zu Baseline	Verum N=217	Plazebo N=226	Total N=443
<b>Hämoglobin [mmol/l]</b>			
MW (SD)	-0.186 (0.478)	-0.181 (0.512)	-0.184 (0.495)
Min - Max	-1.62 ; 1.30	-1.86 ; 2.92	-1.86 ; 2.92
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.865		
<b>Hämatokrit [l/l]</b>			
MW (SD)	-0.012 (0.030)	-0.010 (0.032)	-0.011 (0.031)
Min - Max	-0.11 ; 0.09	-0.14 ; 0.19	-0.14 ; 0.19
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.643		
<b>Erythrozyten [Erythrozyten/pl]</b>			
MW (SD)	-0.10 (0.27)	-0.09 (0.27)	-0.09 (0.27)
Min - Max	-1.0 ; 0.7	-1.1 ; 1.4	-1.1 ; 1.4
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.876		
<b>MCV [fl]</b>			
MW (SD)	-0.51 (2.87)	-0.30 (3.54)	-0.40 (3.22)
Min - Max	-10.0 ; 10.0	-9.1 ; 16.6	-10.0 ; 16.6
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.668		
<b>MCH [fmol]</b>			
MW (SD)	-0.001 (0.045)	-0.002 (0.049)	-0.001 (0.047)
Min - Max	-0.16 ; 0.15	-0.10 ; 0.33	-0.16 ; 0.33
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.364		
<b>MCHC [mmol/l]</b>			
MW (SD)	0.10 (0.75)	0.04 (0.81)	0.07 (0.78)
Min - Max	-1.9 ; 2.1	-2.0 ; 2.3	-2.0 ; 2.3
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.522		
<b>Leukozyten [Leukozyten/pl]</b>			
MW (SD)	-0.21 (2.59)	-0.11 (2.26)	-0.16 (2.42)
Min - Max	-9.9 ; 9.7	-11.1 ; 9.6	-11.1 ; 9.7
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.714		

**TT 79: Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline (Differentialblutbild) (SAF)**

Veränderung zu Baseline	Verum N=217	Plazebo N=226	Total N=443
<b>Basophile [%]</b>			
MW (SD)	-0.0 (0.8)	0.1 (0.8)	0.0 (0.8)
Min - Max	-4 ; 3	-2 ; 3	-4 ; 3
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.109		
<b>Eosinophile [%]</b>			
MW (SD)	0.4 (1.8)	0.3 (1.4)	0.4 (1.6)
Min - Max	-6 ; 8	-4 ; 6	-6 ; 8
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.547		
<b>Lymphozyten [%]</b>			
MW (SD)	4.7 (10.3)	3.1 (9.3)	3.9 (9.8)
Min - Max	-35 ; 51	-35 ; 30	-35 ; 51

Veränderung zu Baseline	Verum N=217	Plazebo N=226	Total N=443
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.179		
<b>Monozyten [%]</b>			
MW (SD)	0.1 (2.7)	-0.2 (2.6)	-0.0 (2.7)
Min - Max	-7 ; 16	-17 ; 8	-17 ; 16
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.459		
<b>Neutrophile [%]</b>			
n	180	208	388
MW (SD)	-3.6 (9.5)	-3.5 (10.1)	-3.5 (9.8)
Min - Max	-32 ; 21	-36 ; 23	-36 ; 23
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.606		

**TT 80: Veränderungen der Laborwerte gegenüber Baseline (klinische Chemie) (SAF)**

Veränderung zu Baseline	Verum	Plazebo	Total
<b>Keatinin [µmol/l]</b>			
n	218	227	445
MW (SD)	-1.9 (10.1)	-0.0 (11.4)	-0.9 (10.8)
Min - Max	-45 ; 27	-71 ; 35	-71 ; 35
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.047		
<b>ASAT/GOT [µmol/s/l]</b>			
n	218	227	445
MW (SD)	-0.009 (0.194)	-0.007 (0.114)	-0.008 (0.158)
Min - Max	-1.01 ; 1.54	-0.72 ; 0.50	-1.01 ; 1.54
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.781		
<b>ALAT/GPT [µmol/s/l]</b>			
n	218	227	445
MW (SD)	0.038 (0.183)	0.010 (0.175)	0.024 (0.179)
Min - Max	-0.34 ; 1.81	-1.22 ; 0.76	-1.22 ; 1.81
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.355		
<b>Natrium [mmol/l]</b>			
n	217	227	444
MW (SD)	0.5 (2.3)	0.5 (2.4)	0.5 (2.4)
Min - Max	-6 ; 9	-5 ; 16	-6 ; 16
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.539		
<b>Kalium [mmol/l]</b>			
n	216	225	441
MW (SD)	-0.03 (0.51)	-0.05 (0.42)	-0.04 (0.47)
Min - Max	-4.7 ; 1.1	-1.5 ; 0.9	-4.7 ; 1.1
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.340		
<b>Kalzium [mmol/l]</b>			
n	217	227	444
MW (SD)	-0.019 (0.200)	-0.011 (0.105)	-0.015 (0.159)
Min - Max	-2.41 ; 0.30	-0.25 ; 0.29	-2.41 ; 0.30

Veränderung zu Baseline	Verum	Plazebo	Total
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.507		
Chlorid [mmol/l]			
n	216	227	443
MW (SD)	0.6 (2.4)	0.5 (2.6)	0.5 (2.5)
Min - Max	-6 ; 7	-6 ; 21	-6 ; 21
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.411		

#### 12.4.2.2 Patientenbezogene Darstellung von Veränderungen

Die patientenbezogene Auflistung aller Laborwerte für Hämatologie, Differentialblutbild und klinische Chemie können auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

#### 12.4.2.3 Individuelle klinisch signifikante Auffälligkeiten

Alle klinisch signifikanten Auffälligkeiten bei den Laborwerten der einzelnen Patienten zu Visite 1 und Visite 3 sind in Kapitel 14.3.4, Tabelle 35 bis Tabelle 218 gelistet. Die Abweichungen wurden nach Laborparameter, Visite und Geschlecht gelistet. Die patientenbezogenen Listings der Laborwerte können auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden.

Die Interpretation der Laborwerte wurde durch den Prüfarzt vorgenommen. Folgende Interpretationen wurden vorgenommen:

#### TT 81: Interpretation der Laborwerte durch den Prüfarzt (SAF)

Interpretation Laborparameter	Visite 1	Visite 3
Laborparameter im normalen Bereich	89	88
Laborparameter außerhalb des normalen Bereiches, aber nicht klinisch relevant	370	363
Laborparameter außerhalb des normalen Bereiches und klinisch relevant, aber nicht studienrelevant	8	2
Laborparameter außerhalb des normalen Bereiches und klinisch relevant und studienrelevant	1	0

Beim Patient 25-02-12 mit Interpretation „Laborparameter außerhalb des normalen Bereiches und klinisch relevant und studienrelevant.“ trat ein UE „Leukozytenerhöhung“ auf, das nach Befundeingang bewertet wurde. Der Patient durchlief die Studie ohne weitere Auffälligkeiten.

Insgesamt wurden zu Visite 1 in der Plazebogruppe 637 und in der Verumgruppe 653 vom Normbereich abweichende Laborergebnisse ermittelt.

Zu Visite 3 wurden in der Plazebogruppe dagegen 921 abweichende Laborwerte und in der Verumgruppe 456 abweichende Laborwerte gemessen.

#### 12.4.2.4 Abweichende Laborwerte

Die Laborwerte wurden zu Visite 1 und Visite 3 bestimmt. Zu den Laborwerten zu Visite 1 siehe Kapitel 11.2.7.

Bei 468 von 470 randomisierten Patienten (SAF) wurden zu Visite 1 die vorgesehenen Laborwerte (siehe Kapitel 9.5.2.1) bestimmt. Zu Visite 3 wurden bei 453 von 470 Patienten die Laborwerte bestimmt.

Bei zwei Patienten (25-12-08 und 25-24-22) konnte zu Visite 1 kein Blut entnommen werden, da keine für eine Blutentnahme geeignete Vene auffindbar war bzw. der Patient die

Entnahme verweigerte. Zu Visite 3 wurde von 17 Patienten kein Blut entnommen. Bei diesen Patienten handelt es sich um Drop-outs, die nicht zu Visite 3 erschienen sind (siehe auch TT 9, N=6) oder um Patienten, die die Blutabnahme verweigerten (N=11).

Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborwerten zu Visite 1 und Visite 3 sind in TT 82 bis TT 84 zu finden.

Insgesamt traten bei 402 Patienten Abweichungen in den Laborwerten auf (N=201 Verum, N=201 Plazebo). Es wurden zu Visite 1 in der Plazebogruppe 637 versus 653 in der Verumgruppe vom Normbereich abweichende Laborergebnisse ermittelt. Damit war die numerische Verteilung von Abweichungen der Laborwerte zu Studienbeginn in etwa gleich verteilt.

Die Abweichungen teilten sich in der Plazebogruppe auf 417 abweichende Werte in der Hämatologie, 135 Werte im Differentialblutbild und 85 Werte in der klinischen Chemie zu Visite 1 auf. In der Verumgruppe wichen zur Visite 1 insgesamt 403 Werte in der Hämatologie, 146 Werte im Differentialblutbild und 104 Werte in der klinischen Chemie ab.

Bei insgesamt 379 Patienten traten Abweichungen in den Laborwerten zu Visite 3 auf (N=180 Verum, N=199 Plazebo). Insgesamt wurden zu Visite 3 in der Plazebogruppe 921, in der Verumgruppe nur 456 abweichende Laborwerte festgestellt.

Die numerische Verteilung der Abweichungen unterschied sich im Vergleich zum Studienbeginn deutlich zwischen Plazebo und Verum. In der Verumgruppe sank die Anzahl abweichender Laborwerte im Vergleich zu Visite 1, in der Plazebogruppe war es genau umgekehrt, dort kam es zu einer Steigerung abweichender Laborwerte.

Die Abweichungen betrafen in der Plazebogruppe 785 Werte der Hämatologie, 63 Werte des Differentialblutbilds und 73 Werte der klinischen Chemie. In der Verumgruppe betrafen die Abweichungen 304-mal die Hämatologie, 80-mal das Differentialblutbild und 72-mal Werte der klinischen Chemie.

Die folgenden Tabellen (TT 82 bis TT 84) geben eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit abweichenden und normalen Laborwerten zu Visite 1 und Visite 3.

**TT 82: Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborparametern, Hämatologie, (SAF)**

		Plazebo		Verum	
		Visite 1	Visite 3	Visite 1	Visite 3
Hämoglobin	> NW *	36	28	36	20
	< NW	10	7	5	6
	Normal	187	194	191	192
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
Hämatokrit	> NW	118	88	111	76
	< NW	0	1	0	0
	Normal	115	140	121	142
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
Erythrozyten	> NW	45	29	32	26
	< NW	2	2	2	2
	Normal	186	198	198	190

		Plazebo		Verum	
		Visite 1	Visite 3	Visite 1	Visite 3
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
MCV	> NW	38	32	45	33
	< NW	4	5	2	2
	Normal	191	192	185	183
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
MCH	> NW	2	4	4	4
	< NW	11	12	10	10
	Normal	220	213	218	204
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
MCHC	> NW	0	0	0	0
	< NW	118	128	118	102
	Normal	115	101	114	116
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
Leukozyten	> NW	28	27	29	16
	< NW	5	5	9	7
	Normal	200	196	194	195
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>228</b>	<b>232</b>	<b>218</b>

\* Normwert des Labors

#### TT 83: Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborparametern, Differentialblutbild, (SAF)

		Plazebo		Verum	
		Visite 1	Visite 3	Visite 1	Visite 3
Basophile	> NW *	14	13	5	8
	Normal	219	216	227	210
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
Eosinophile	> NW	1	4	3	5
	< NW	11	5	23	6
	Normal	221	220	206	207
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
Lymphozyten	> NW	7	7	5	9

		Plazebo		Verum	
		Visite 1	Visite 3	Visite 1	Visite 3
	< NW	45	15	48	13
	Normal	181	207	179	196
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
Monozyten	> NW	11	8	13	12
	< NW	6	1	9	6
	Normal	216	220	210	200
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>229</b>	<b>232</b>	<b>218</b>
Neutrophile	> NW	21	1	17	5
	< NW	5	8	4	6
	Normal	191	217	188	192
<b>Gesamt</b>		<b>217</b>	<b>226</b>	<b>209</b>	<b>203</b>
Segmentkernige	> NW	5	.	11	1
	< NW	2	.	1	5
	Normal	9	3	11	9
<b>Gesamt</b>		<b>16</b>	<b>3</b>	<b>23</b>	<b>15</b>
Stabkernige (mikroskopisch)	> NW	1	.	2	.
	< NW	6	1	5	4
	Normal	11	4	17	12
<b>Gesamt</b>		<b>18</b>	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>16</b>

\* Normwert des Labors

## TT 84: Anzahl der Patienten mit abweichenden Laborparametern, Klinische Chemie, (SAF)

		Plazebo		Verum	
		Visite 1	Visite 3	Visite 1	Visite 3
Kreatinin	> NW	3	.	7	2
	Normal	230	230	226	216
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>230</b>	<b>233</b>	<b>218</b>
ASAT/GOT	> NW	14	8	19	13
	Normal	219	222	214	205
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>230</b>	<b>233</b>	<b>218</b>
ALAT/GPT	> NW	33	36	35	34
	Normal	200	194	198	184
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>230</b>	<b>233</b>	<b>218</b>
Natrium	> NW	0	2	0	1
	< NW	3	1	2	.
	Normal	230	227	231	217
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>230</b>	<b>233</b>	<b>218</b>
Kalium	Keine Angabe	0	0	1	1
	> NW	2	1	1	3
	< NW	3	5	5	7
	Normal	228	224	226	207
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>230</b>	<b>233</b>	<b>218</b>
Kalzium	Keine Angabe	0	0	1	1
	> NW	14	8	17	3
	< NW	0	1	2	2
	Normal	219	221	213	212
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>230</b>	<b>233</b>	<b>218</b>
Chlorid	> NW	.	.	1	1
	< NW	13	11	15	6
	Normal	220	219	217	211
<b>Gesamt</b>		<b>233</b>	<b>230</b>	<b>233</b>	<b>218</b>

\* Normwert des Labors

Alle abweichenden Werte, die die festgelegten Grenzen zu einem unerwünschten Ereignis überschritten (Grenzwerte siehe TT 6), sollten durch die Prüfarzte als UE dokumentiert werden. In TT 85 sind alle Patienten gelistet, die die UE-Grenzen eines Laborwerts überschritten hatten.

Insgesamt wurden bei 7 Patienten (N=5 Verum, N=2 Plazebo) 10 Abweichungen (6 Verumgruppe, 4 Plazebogruppe) außerhalb der UE Grenzen festgestellt.

Davon wurden 4 Abweichungen als UE dokumentiert:

- Patient 25-20-26 zu Visite 1: UE „GPT erhöht“ (Verum)
- Patient 25-10-29 zu Visite 1 UE „niedriges Natrium“ und „niedriges Chlorid“ (Plazebo)
- Patient 25-18-04 zu Visite 3 „GPT erhöht durch Einnahme von Xarelto“ (Verum).

Bei weiteren 2 Patienten wurde vom Prüfarzt jeweils ein UE Laborwerte betreffend dokumentiert. Dabei handelt es sich um Patient 25-02-12 (Verum) mit dem UE „Leukozytenerhöhung im Blutbild“, die festgelegten UE-Grenzen wurden hier nicht über- oder unterschritten, dennoch lag für den Prüfarzt ein UE vor. Patient 25-19-05 (Verum) hatte neben seinem SUE „Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“ außerdem das UE „erhöhte Leukozyten“, jedoch wurde die entsprechende Probe fälschlicherweise nicht im Studienlabor, sondern im Hauslabor des Prüfarztes analysiert.

Keiner der abweichenden Laborwerte, die die festgelegten UE-Grenzen überschritten, führte zum Studienabbruch.

Die GPT-Erhöhungen der Patienten 25-25-02 (Verum) und 25-23-29 (Plazebo) zu Visite 1 und 3 waren anamnestisch bekannt und wurden deshalb von den Prüfarzten nicht als UE, sondern in der Krankengeschichte dokumentiert. Patient 25-25-02 hat eine Steatosis hepatis und Patient 25-23-29 eine anhaltende Transaminasenerhöhung, sodass zu Visite 1 und 3 Abweichungen außerhalb der UE Grenzen auftraten.

Die Erhöhung der GOT bei Patient 25-18-45 (Verum) ist laut Prüfarzt auf eine Osteochondrose mit muskulärer Beteiligung zurückzuführen. Die gemessene Thrombozytenerniedrigung bei Patient 25-20-61 (Verum) zu Visite 3 wurde durch den Prüfarzt als abnahmebedingte Abweichung eingeschätzt.

#### TT 85: Patienten mit abweichenden Laborparametern außerhalb der UE Grenzen

Laborparameter	Patienten V1 Verumgruppe	Patienten V3 Verumgruppe	Patienten V1 Plazebogruppe	Patienten V3 Plazebogruppe	Anzahl Patienten
Hämoglobin (HB)	keine	keine	keine	keine	0
Hämatokrit (HK)	keine	keine	keine	keine	0
Erythrozyten (ERYT) und Erythrozytenpara- meter (MCV, MCH, MCHC)	keine	keine	keine	keine	0
Leukozyten (	keine	keine	keine	keine	0
Neutrophile (NEUT)	keine	keine	keine	keine	0
Plättchen (THROMB)	keine	252061 (abnahmebedingt)	keine	keine	1
Kreatinin (KREA)	keine	keine	keine	keine	0
ASAT / GOT	keine	251845 (Osteochondrose)	keine	keine	1
ALAT / GPT	252026 (UE) 252502 (Vorerkrankung)	251804 (UE) 252502 (Vorerkrankung)	252329 (Vorerkrankung)	252329 (Vorerkrankung)	6

Laborparameter	Patienten V1 Verumgruppe	Patienten V3 Verumgruppe	Patienten V1 Plazebogruppe	Patienten V3 Plazebogruppe	Anzahl Patienten
Natrium (NA)	keine	keine	251029 (UE)	keine	1
Kalium (K)	keine	keine	keine	keine	0
Chlorid (CL)	keine	keine	251029 (UE)	keine	1
Kalzium (CA)	keine	keine	keine	keine	0
<b>Gesamt</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>10</b>

#### 12.4.2.5 Schwangerschaftstest

Für alle Frauen, unabhängig von der Gebärfähigkeit, wurde vor Einschluss (Visite 1) und am Ende der Studie (Visite 3) ein Schwangerschaftstest im Urin durchgeführt, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Es gab während der Visite 1 einen positiven Schwangerschaftstest bei Patientin 25-18-73. Die Patientin wurde als Screening Failure aus der Studie ausgeschlossen. Sie wurde nicht randomisiert und erhielt keine Prüfmedikation.

Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests zu Visite 3 waren negativ.

In Appendix 16.2.9 sind die Ergebnisse der Tests für alle Patienten gelistet.

#### 12.5 Vitalparameter, körperliche Befunde und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen

Zusätzlich zur körperlichen Untersuchung, den Laborwertbestimmungen wurden der Blutdruck (systolisch/diastolisch), Puls und Körpertemperatur (Vitalparameter) und Körpergewicht bestimmt.

Es wurden keine klinisch relevanten Änderungen in der körperlichen Untersuchung vor und nach der Studie festgestellt.

Die Auflistung aller Einzelparameter ist in Appendix 16.2.9 abgelegt.

##### 12.5.1 Vitalparameter

Die Vitalparameter systolischer/diastolischer Blutdruck, Puls und Körpertemperatur wurden während des Screenings zu Visite 1 und nach Abschluss der Studie zu Visite 3 erhoben.

Während der Screening Visite betrug der durchschnittliche systolische Blutdruck in der Verumgruppe  $124,4 \pm 14,7$  mmHg und in der Plazebogruppe  $125,3 \pm 14,6$  mmHg. Der durchschnittliche diastolische Blutdruck betrug in der Verumgruppe  $79,1 \pm 9,6$  mmHg und in der Plazebogruppe  $79,8 \pm 10,3$  mmHg.

Während der Abschlussvisite betrug der durchschnittliche systolische Blutdruck in der Verumgruppe  $124,2 \pm 13,9$  mmHg und in der Plazebogruppe  $124,8 \pm 13,4$  mmHg. Der durchschnittliche diastolische Blutdruck betrug in der Verumgruppe  $77,8 \pm 8,6$  mmHg und in der Plazebogruppe  $79,1 \pm 9,9$  mmHg.

Es zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Verum und Plazebo kein signifikanter Unterschied. Es zeigten sich keine sicherheitsrelevanten Veränderungen im Vergleich zu Baseline (Visite 1).

#### TT 86: Systolischer Blutdruck (SBP) zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF)

Systolischer Blutdruck [mm Hg]			Plazebo	Verum	Total
Visite 1	SBP	N	236	234	470
		MW (SD)	125.3 (14.6)	124.4 (14.7)	124.8 (14.6)

Systolischer Blutdruck [mm Hg]			Plazebo	Verum	Total
		Min - Max	100.0 - 178.0	90.0 - 163.0	90.0 - 178.0
		p-Wert t-Test	0.484		
Visite 2	SBP	N	182	183	365
		MW (SD)	126.5 (14.1)	126.1 (12.2)	126.3 (13.1)
		Min - Max	100.0 - 172.0	100.0 - 175.0	100.0 - 175.0
		p-Wert t-Test	0.798		
	Veränderung zu Baseline	N	182	183	365
		Δ MW (SD))	-0.4 (11.7)	-2.3 (11.3)	-1.3 (11.5)
		Min - Max	-60.0 - 43.0	-40.0 - 30.0	-60.0 - 43.0
		p-Wert t-Test	0.124		
Visite 3/ Abschluss- visite	SBP	N	234	229	463
		MW (SD)	124.8 (13.4)	124.2 (13.9)	124.5 (13.7)
		Min - Max	100.0 - 169.0	90.0 - 171.0	90.0 - 171.0
		p-Wert t-Test	0.638		
	Veränderung zu Baseline	N	234	229	463
		Δ MW (SD)	0.7 (11.5)	-0.0 (12.3)	0.3 (11.9)
		Min - Max	-30.0 - 38.0	-40.0 - 40.0	-40.0 - 40.0
		p-Wert t-Test	0.547		

**TT 87: Diastolischer Blutdruck zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF)**

Diastolischer Blutdruck [mm Hg]			Plazebo	Verum	Total
Visite 1	DBP	N	236	234	470
		MW (SD)	79.8 (10.3)	79.1 (9.6)	79.4 (9.9)
		Min - Max	56.0 - 120.0	45.0 - 110.0	45.0 - 120.0
		p-Wert t-Test	0.441		
Visite 2	DBP	N	182	183	365
		MW (SD)	78.6 (9.1)	78.3 (7.8)	78.4 (8.5)
		Min - Max	60.0 - 114.0	59.0 (101.0)	59.0 (114.0)
		p-Wert t-Test	0.691		
	Veränderung zu Baseline	N	182	183	365
		Δ MW (SD)	1.4 (8.2)	0.2 (8.4)	0.8 (8.3)
		Min - Max	-30.0 - 23.0	-35.0 - 28.0	-35.0 - 28.0

Diastolischer Blutdruck [mm Hg]			Plazebo	Verum	Total
		p-Wert t-Test	0.191		
Visite 3/ Abschluss- visite	DBP	N	234	229	463
		MW (SD)	79.1 (9.9)	77.8 (8.6)	78.5 (9.3)
		Min - Max	45.0 - 118.0	60.0 - 100.0	45.0 - 118.0
		p-Wert t-Test	0.128		
	Veränderung zu Baseline	N	234	229	463
		Δ MW (SD)	0.7 (9.1)	1.3 (8.7)	1.0 (8.9)
		Min - Max	-25.0 - 46.0	-35.0 - 28.0	-35.0 - 46.0
		p-Wert t-Test	0.521		

Die durchschnittliche Körpertemperatur betrug während der Screening Visite  $36,8 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$  in der Verumgruppe und  $36,8 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$  in der Plazebogruppe. Während der Abschlussvisite betrug die Körpertemperatur im Durchschnitt  $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  in der Verumgruppe und  $36,4 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  in der Plazebogruppe.

Insgesamt lag die Körpertemperatur zu Visite 1 bei 16 Patienten (N= 7 Verum, N=9 Plazebo) zwischen  $38,0$  und  $38,4^{\circ}\text{C}$  und bei 7 Patienten (N= 6 Verum, N=1 Plazebo) über  $38,4^{\circ}\text{C}$ .

Zu Visite 3 lag die Körpertemperatur noch bei einem Patienten (25-18-62, Plazebo) über  $38,0^{\circ}\text{C}$ . Zu Visite 1 wies dieser Patient eine Körpertemperatur von  $36,3^{\circ}\text{C}$  auf. Am Tag der Visite 3 wurden die beiden UE „Schüttelfrost“ und „akute virale Bronchitis“ dokumentiert.

Es zeigten sich in beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Veränderungen der Körpertemperatur im Vergleich zur Baseline (Visite 1).

#### TT 88: Körpertemperatur zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF)

Körpertemperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]			Plazebo	Verum	Total
Visite 1	Körper- temperatur	N	236	234	470
		MW (SD)	36.8 (0.6)	36.8 (0.7)	36.8 (0.7)
		Min - Max	35.1 - 38.5	34.6 - 38.9	34.6 - 38.9
		p-Wert t-Test	0.473		
Visite 2	Körper- temperatur	N	182	183	365
		MW (SD)	36.5 (0.5)	36.6 (0.6)	36.5 (0.5)
		Min - Max	34.7 - 38.0	34.4 - 38.4	34.4 - 38.4
		p-Wert t-Test	0.802		
	Veränderung zu Baseline	N	182	183	365
		Δ MW (SD)	0.2 (0.6)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)
		Min - Max	-1.1 - 1.7	-1.1 - 2.7	-1.1 - 2.7

Körpertemperatur [°C]			Plazebo	Verum	Total
		p-Wert t-Test	0.236		
Visite 3/ Abschluss- visite	Körper- temperatur	N	234	228	462
		MW (SD)	36.4 (0.5)	36.5 (0.5)	36.5 (0.5)
		Min - Max	34.8 - 38.2	34.9 - 37.7	34.8 - 38.2
		p-Wert t-Test	0.351		
	Veränderung zu Baseline	N	234	228	462
		Δ MW (SD)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)
		Min - Max	-1.9 - 2.2	-1.7 - 2.9	-1.9 - 2.9
		p-Wert t-Test	0.999		

Die durchschnittliche Pulsfrequenz zum Screening betrug  $76,4 \pm 11,2$  Schläge/min in der Verumgruppe im Vergleich zu  $75,0 \pm 10,7$  Schlägen/min in der Plazebogruppe, währenddessen zur Abschlussvisite durchschnittlich  $74,6 \pm 9,9$  Schläge/min in der Verumgruppe und  $75,3 \pm 10,0$  Schläge/min in der Plazebogruppe gemessen wurden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zu allen Visiten statistisch nicht signifikant.

Die Veränderung zwischen Baseline und Visite 3 zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist zwar statistisch signifikant ( $p=0,043$ ), jedoch nicht klinisch relevant.

#### TT 89: Pulsfrequenz zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF)

Puls [Schläge/min]			Plazebo	Verum	All
Visite 1	Puls	N	236	234	470
		MW (SD)	75.0 (10.7)	76.4 (11.2)	75.7 (11.0)
		Min - Max	52.0 - 112.0	46.0 - 120.0	46.0 - 120.0
		p-Wert t-Test	0.187		
Visite 2	Puls	N	182	183	365
		MW (SD)	74.3 (10.3)	74.5 (9.6)	74.4 (9.9)
		Min - Max	55.0 - 110.0	50.0 - 118.0	50.0 - 118.0
		p-Wert t-Test	0.880		
	Veränderung zu Baseline	N	182	183	365
		Δ MW (SD)	0.4 (9.6)	2.0 (10.3)	1.2 (10.0)
		Min - Max	-25.0 - 28.0	-31.0 - 35.0	-31.0 - 35.0
		p-Wert t-Test	0.131		
Visite 3/ Abschluss- visite	Puls	N	234	228	462
		MW (SD)	75.3 (10.0)	74.6 (9.9)	74.9 (10.0)

Puls [Schläge/min]			Plazebo	Verum	All
		Min - Max	50.0 - 114.0	50.0 - 110.0	50.0 - 114.0
		p-Wert t-Test	0.445		
	Veränderung zu Baseline	N	234	228	462
		Δ MW (SD)	-0.2 (10.7)	1.9 (11.1)	0.8 (10.9)
		Min - Max	-40.0 - 36.0	-34.0 - 44.0	-40.0 - 44.0
		p-Wert t-Test	0.043		

TT 90 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung des Körpergewichts zwischen Visite 1 und Visite 3 (SAF). Zu Visite 1 betrug das durchschnittliche Gewicht  $80,9 \pm 22,2$  kg (Verumgruppe  $81,8 \pm 24,7$  kg, Plazebogruppe  $80,1 \pm 19,4$  kg). Zu Visite 3 betrug das durchschnittliche Gewicht  $80,9 \pm 22,2$  kg (Verumgruppe  $81,5 \pm 24,7$  kg, Plazebogruppe  $80,3 \pm 19,4$  kg). Es zeigte sich in keinem Behandlungsarm eine Veränderung des durchschnittlichen Körpergewichts zur Baseline.

#### TT 90: Körpergewicht zu den Visiten und Veränderung gegenüber Baseline (SAF)

Gewicht [kg]			Plazebo	Verum	Total
Visite 1	Körpergewicht	N	236	234	470
		MW (SD)	80.1 (19.4)	81.8 (24.7)	80.9 (22.2)
		Min - Max	40.0 - 162.7	42.0 - 300.0	40.0 - 300.0
		p-Wert t-Test	0.4093		
Visite 3/ Abschluss- visite	Körpergewicht	N	233	229	462
		MW (SD)	80.3 (19.4)	81.5 (24.7)	80.9 (22.2)
		Min - Max	42.0 - 160.1	42.5 - 300.0	42.0 - 300.0
		p-Wert t-Test	0.5431		
	Veränderung zu Baseline	N	233	229	462
		Δ MW (SD)	0.0 (2.1)	0.1 (1.8)	0.1 (2.0)
		Min - Max	-19.0 - 6.0	-21.2 - 3.0	-21.2 - 6.0
		p-Wert t-Test	0.7653		

Es gab zwischen Screening und Abschlussvisite keine relevanten Veränderungen der Sicherheitsparameter zwischen den beiden Behandlungsarmen. Details sind in Kapitel 14.3.5, individuelle Auflistungen für die Patienten in Appendix 16.2.9 abgelegt.

#### 12.5.2 Körperliche Untersuchung

Alle Ergebnisse zur körperlichen Untersuchung an Visite 1 sind in Kapitel 11.2.4 zusammengefasst. Die Bewertung der körperlichen Untersuchungen an Visite 1 und 3 sind für die einzelnen Patienten in Appendix 16.2.9, Tabelle 1 gelistet.

### Körperliche Untersuchung (Abschlussvisite, Visite 3)

Während der Abschlussvisite wurden die körperlichen Untersuchungen bei 456 von 472 Patienten als „normal“ eingestuft (FAS), währenddessen 6 Patienten als „abnormal“ bewertet wurden. Davon wurden 4 Patienten mit Plazebo (25-12-01, 25-18-01, 25-21-03, 25-25-04) und 2 Patienten mit Verum (25-19-05, 25-21-07) behandelt.

Bei 10 Patienten fand keine körperliche Untersuchung zu Visite 3 statt, dazu gehören die zwei Screening Failures, bei denen planmäßig keine Visite 3 durchgeführt wurde. Bei allen Patienten ohne körperliche Untersuchung zu Visite 3, war die körperliche Untersuchung zu Visite 1 normal.

#### **TT 91: Körperliche Untersuchung V3 (FAS)**

	Total N=472		
<b>Körperliche Untersuchung</b>			
Keine	10		(2.1%)
Abnormal	6		(1.3%)
Normal	456		(96.6%)

Bei Patient 25-21-07 (Verum) blieb die Einschätzung der körperlichen Untersuchung sowohl zu Visite 1 als auch 3 gleich. Es fand keine Verschlechterung des abnormen Befundes statt.

Der Patient 25-19-05 aus der Verumgruppe und die Patienten 25-12-01, 25-18-01; 25-21-03 und 25-25-04 aus der Plazebogruppe hatten während der Studie ein UE, welches zur Einschätzung der körperlichen Untersuchung „abnormal“ führte. Details sind aus TT 92 und Kapitel 12.2 zu entnehmen.

Patient 25-19-05 hatte ein UE, welches sich als schwerwiegende (SUE) herausstellte, da der Patient hospitalisiert wurde. Es handelte sich um das UE „Reisediarrhoe bei Verdacht auf Colitis ulcerosa“. Zu Visite 3 war das UE anhaltend, die diagnostische Abklärung andauernd, so dass die körperliche Untersuchung als abnormal eingestuft wurde. Das SUE wurde bis zur Klärung nachbeobachtet (siehe auch Kapitel 12.2.4) und am 26.03.2013 beendet.

Bei den Patienten 25-18-01; 25-21-03 und 25-25-04 wurden die UE ebenfalls beendet, die Patienten waren vollständig genesen. Nur bei Patient 25-12-01 war das UE „palpierte Resistenz im Oberbauch leicht linksseitig“ andauernd.

TT 92 zeigt eine Übersicht über die 10 Patienten mit abnormalen körperlichen Untersuchungen zu Visite 1 und Visite 3 (N=10) inklusive relevanter Krankheitsgeschichte und dokumentierten UE.

**TT 92: Patienten mit abnormaler körperlicher Untersuchung zu V1 und V3 inkl. klinisch relevanter Krankheitsgeschichte und UE**

Pat.-Nr.	Behandlung	Körperliche Untersuchung V1	Klinisch relevante Krankengeschichte	Datum Diagnose	An-dauernd	Körperliche Untersuchung V3	Beschreibung UE	Startdatum UE	Stopppdatum UE	UE Ausgang
250405	Verum	abnormal	MIGRÄNE	26.10.2010	ja	normal	Kein UE	-	-	-
			GRIPPALER INFEKT MIT HUSTEN	05.12.2011	ja					
			DRUCKSCHMERZ IM UNTERBAUCH BEIDSEITS	07.12.2011	nein					
251207	Verum	abnormal	MULTIPLE HÄMATOME	20.02.2013		normal	Kein UE	-	-	-
251208	Verum	abnormal	CHOLECYSTEKTOMIE	NK.NK.1985	nein	normal	Kein UE	-	-	-
			CHRONISCHE BRONCHITIS	NK.NK.2005	ja					
			DEPRESSION	NK.NK.2008	ja					
			MULTIPLE ANTIBIOTIKA-ALLERGIE	NK.NK.1995	ja					
			TIERHAARALLERGIE	NK.NK.2002	ja					
			CHOLELITHIASIS	NK.NK.1985	nein					
251905	Verum	normal	HYPERVENTILATIONS-SYMPATOMATIK	28.06.2011	nein	abnormal	ERHÖHTE LEUKOZYTEN	05.12.2012	05.03.2013	gelöst
			ANGSTSTÖRUNG	20.09.2012	nein		REISEDIAARRHOE BEI VERDACHT AUF COLITIS ULCEROSA	06.12.2012	26.03.2013	gelöst
			PSORIASIS	10.05.2007	ja					
252104	Verum	abnormal	HYSTEREKTOMIE	NK.NK.1997	nein	normal	Kein UE	-	-	-
			UTERUSMYOM	NK.NK.1997	ja					
252107	Verum	abnormal	ULCUS CRURIS VENOSUM	11.06.2012	ja	abnormal	Kein UE	-	-	-
			NEPHREKTOMIE RECHTS	11.08.2011	nein					
			NEPHROLITHIASIS	11.08.2011	nein					
			FAKTOR-5-LEIDEN	11.01.2010	ja					
251201	Plazebo	normal	MYOME DER GEBÄRMUTTER	NK.NK.NK.NK	nein	abnormal	PALPIERTE RESISTENZ IM MEDIANEN OBERBAUCH LEICHT LINKSSEITIG	29.08.2012	-	an-dauernd
			ARTERIELLE HYPERTONIE	NK.NK.2007	ja					
			HYSTEREKTOMIE	NK.NK.2001	nein					
251801	Plazebo	normal	ANGEBORENE FEHLBILDUNG NIERENARTERIE	30.05.2006	ja	abnormal	ZUNEHMENDE BAUCHSCHMERZEN	28.02.2012	06.03.2012	gelöst

Pat.-Nr.	Behandlung	Körperliche Untersuchung V1	Klinisch relevante Krankengeschichte	Datum Diagnose	An-dauernd	Körperliche Untersuchung V3	Beschreibung UE	Startdatum UE	Stopppdatum UE	UE Ausgang
			SEKUNDÄRE ARTERIELLE HYPERTONIE	18.05.2006	ja		ÜBELKEIT	27.02.2012	02.03.2012	gelöst
			GONARTHROSE	23.08.2005	ja		KOLIKEN	27.02.2012	02.03.2012	gelöst
			BIRKENPOLLENALLERGIE	NK.NK.2006	ja					
252103	Plazebo	normal	ARTERIELLE HYPERTONIE	02.03.2006	ja	ab-normal	GICHTANFALL	08.07.2012	07.10.2012	gelöst
			HYPERURIKÄMIE	20.07.2006	ja					
252504	Plazebo	normal	BRUSTWIRBELKÖRPERFRAKTUR	11.05.2009	nein	ab-normal	UNKLARE OBERBAUCH-BESCHWERDEN	02.05.2013	07.05.2013	gelöst
			STRUMEKTOMIE	NK.NK.1979	ja					
			HYPERTONIE	05.12.2000	ja					
			MENOPAUSE	11.03.2002	ja					
			HYPERLIPIDÄMIE	06.12.2000	ja					
			SCHLAFSTÖRUNG	02.04.2001	ja					
			INNENOHRSCHWERHÖRIGKEIT	16.04.2009	ja					
			MUSCHELHYPERPLASIE	16.04.2009	ja					
			OSTEOPOROSE	11.05.2009	ja					
			HALSWIRBELSÄULEN SCHMERZ SYNDROM	10.03.2006	ja					
			CHOLELITHIASIS	13.01.2003	ja					

### 12.5.3 Akzeptanz des Studienmedikaments durch den Patienten

Zur Beurteilung der Akzeptanz wurde ein VAS mit den Endpunkten:

0 mm = bestmögliche Akzeptanz

100 mm = denkbar schlechteste Akzeptanz benutzt.

Die durchschnittliche Akzeptanz lag in der Verumgruppe bei  $36,4 \pm 69,8$  mm und in der Plazebogruppe bei  $28,6 \pm 68,0$  mm.

Insgesamt zeigte sich damit in der Plazebogruppe eine statistisch signifikant bessere Akzeptanz der Studienmedikation als in der Verumgruppe ( $p=0,005$ ).

Die Ergebnisse sind in TT 93 zusammengefasst. Die Einzelergebnisse sind in Appendix 16.2.9 Tabelle 3 gelistet.

#### TT 93: Akzeptanz der Studienmedikation durch den Patienten (SAF)

Akzeptanz der Studienmedikation (VAS [mm])	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=470
n	227 (97.0%)	234 (99.2%)	461 (98.1%)
MW (SD)	32.2 (27.9)	24.5 (24.2)	28.2 (26.3)
Median	23.0	16.0	20.0
25%-Perc.	7.0	5.0	6.0
75%-Perc.	50.0	42.0	47.0
Min - Max	0 ; 100	0 ; 100	0 ; 100
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.005		

### 12.5.4 Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt

Insgesamt schätzten die Prüfarzte bei 205 Patienten der Verumgruppe und 226 Patienten der Plazebogruppe die Verträglichkeit als gut oder sehr gut ein. Nur bei insgesamt 11 von 470 Patienten (2,4%) wurde die Verträglichkeit als sehr schlecht oder schlecht eingeschätzt. Von diesen 11 hatten zwei Patienten (25-07-07, 25-07-08, beide Verum) ein UE („Benommenheit“) und ein Patient (25-19-05, Verum) ein SUE und die Verträglichkeit wurde als schlecht eingeschätzt. Patient 25-07-08 und 25-19-05 verließen die Studie vorzeitig als Drop-out. Patient 25-23-67 (Verum), dessen Verträglichkeit auch als schlecht eingeschätzt wurde verließ die Studie ebenfalls als Drop-out aufgrund anhaltender Diarrhoe.

Die Ergebnisse sind in TT 94 (SAF) zusammengefasst. Die patientenbezogenen Ergebnisse sind in Appendix 16.2.9 Tabelle 3 gelistet.

#### TT 94: Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt (SAF)

Verträglichkeitsbeurteilung	Verum N=234	Plazebo N=236	Total N=470
Keine Angabe	5 (2.1%)	1 (0.4%)	6 (1.3%)
Sehr schlechte Verträglichkeit	2 (0.9%)	2 (0.8%)	4 (0.9%)
Schlechte Verträglichkeit	6 (2.6%)	1 (0.4%)	7 (1.5%)
Moderate Verträglichkeit	16 (6.8%)	6 (2.5%)	22 (4.7%)
Gute Verträglichkeit	103 (44.0%)	112 (47.5%)	215 (45.7%)
Exzellente Verträglichkeit	102 (43.6%)	114 (48.3%)	216 (46.0%)
p-Wert Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	0.132		

### 12.5.5 Änderung des Immunstatus

Die Analyse des Immunstatus ist nicht Bestandteil dieses Berichtes, sondern wird in einem gesonderten Bericht zu finden sein („Untersuchungen zur Immunstimulation sowie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik als Grundlagen einer Arzneimittelwirkung“, Teilprojekt Fraunhofer IZI: „Aufklärung des Mode of Action und Identifizierung klinisch relevanter Wirkungen Koloquinthen- und Salbei-basierter Phytoarzneimittel“).

### 12.6 Fazit der Sicherheitsbewertung

Für 470 behandelte Patienten, mit einer durchschnittlichen Behandlungszeit von  $3,38 \pm 2,06$  Tagen (Verum  $3,35 \pm 2,02$  Tage, Plazebo  $3,41 \pm 2,06$  Tage), wurden 56 unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wovon nur zwei als möglicherweise durch die Studienmedikation verursacht bewertet wurden.

Diese beiden UE wurden für zwei Patienten der Verumgruppe (25-07-07 und 25-07-08) im gleichen Zentrum (25-007) berichtet. Beide Patienten wurden am gleichen Tag randomisiert und nahmen nur eine Dosis der Prüfmedikation ein. In beiden Fällen handelte es sich um „Benommenheit“ mit mittlerer Intensität. Die Studienmedikation wurde abgesetzt. Bei Patient 25-07-08 führte das UE zum Studienabbruch. Allerdings hatte der Patient auch andere Gründe für den Studienabbruch wie mangelnden Behandlungserfolg (obwohl die Studiendauer für 14 Tage ausgelegt war) und zusätzliche Einnahme antidiarrhoischer Begleitmedikation. Er wurde an Tag 3 aus der Studie ausgeschlossen (Drop-out). Patient 25-07-07 hat die Studie an Tag 2 mit festem Stuhlgang protokollkonform beendet. In beiden Fällen bildeten sich die Beschwerden nach dem Absetzen des Medikaments und bis zum Abschluss der Studie zurück. Die Bewertung der Drug Safety ergab Folgendes: Im Ergebnis der Bewertung von Follow-up Daten konnte in beiden Fällen kein Kausalzusammenhang verifiziert werden.

Ein gemeldetes unerwünschtes Ereignis unter Verum wurde als schwerwiegend eingestuft. Es bestand kein Kausalzusammenhang zum Prüfpräparat. Unter der Studie wurde kein SUSAR gemeldet.

Im Labor fiel eine deutliche Abnahme der Anzahl von der Norm abweichender Werte in der Verumgruppe zu Visite 3 auf. Das einzige Labor-UE in der Verumgruppe bestand schon zu Visite 1. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die Prüfmedikation auf die gemessenen Werte keinen negativen Einfluss hat.

Auch bei den körperlichen Untersuchungen und bei den Vitalparametern gab es keine klinisch-relevanten Auffälligkeiten, die auf ein Sicherheitsproblem hinweisen könnten.

Ein Hinweis in der Literatur (Frohne und Jensen, 1992), dass die in der Koloquinthenfrucht enthaltenen Saponine, die wie die Cucurbitacine zur Gruppe der Triterpene zählen, hämolytisch aktiv sein können, wurden durch eine neue Literaturrecherche 2013 hinterfragt. Diese ergab keine Hinweise auf eine hämolytische Aktivität der Koloquinthenfrucht (Javadzadeh 2013; Rezvani 2011; Sharma 2006). Auch die Auswertung der Laborbefunde ergab keine Hinweise auf eine Hämolyse. Eine theoretisch mögliche allergische Reaktion auf Methyl-4-hydroxybenzoat wurde in keinem Fall beobachtet.

Historische Risikoangaben, wie in der Seidenberger Monographie aufgeführt (Seidenberger, 1988) wurden, soweit sie in dieser Studie beurteilt werden konnten, nicht beobachtet.

Insgesamt hatten 5 Patienten die Prüfmedikation weiter eingenommen, obwohl die Diarrhoe bereits beendet war (N=1 Verum, N=4 Plazebo).

Der Verumpatient 25-09-02 nahm die Prüfmedikation alle 24 anstatt alle 48 Stunden ein, insgesamt aber nur 3 Dosen, somit 22,5 ml. Das war deutlich weniger als die zulässige Höchstdosis von 52,5 ml pro Patient. Sicherheitsrelevante Signale wurden durch die

vermehrte Einnahmefrequenz nicht beobachtet. Vitalparameter, körperliche Untersuchung und Laborbefunde waren unauffällig. Es wurde für den Patienten kein UE dokumentiert.

Zusammenfassend ergaben sich keinerlei sicherheitsrelevante Risiken bei der Verwendung von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N. Die Anwendung der Prüfmedikation ist als sicher einzustufen.

### 13. Diskussion

Die Studie wurde als plazebo-kontrollierter, randomisierter Parallelgruppenvergleich mit Interimanalyse zur Überprüfung der Fallzahlschätzung durchgeführt. Die Interimanalyse bestätigte für die Fallzahlschätzung wesentliche ursprüngliche Annahmen, sodass die Studie wie geplant fortgeführt wurde. In die Studie wurden 472 Patienten mit akuter, nicht länger als 48 Stunden bestehender Diarrhoe eingeschlossen, von denen 470 randomisiert wurden. Zur Diagnose der Diarrhoe wurde die Frequenz und Konsistenz durchfälliger Stühle herangezogen. Auf eine Messung des Stuhlgewichtes und des Wasseranteils wurde aufgrund der schlechten Durchführbarkeit verzichtet. Ebenfalls wurde nur in einer Subgruppe von Patienten (Immunsgruppe) eine Erregerdiagnostik vorgenommen. Für die Gesamtpopulation wurde auf diese Diagnostik verzichtet, da bekannt ist, dass eine solche nur selten erfolgreich ist. Diese Annahme wurde durch das Verhältnis von sechs positiven Befunden auf 53 untersuchte Stuhlproben bestätigt.

Die Patienten waren auf beide Behandlungsarme gleichmäßig aufgeteilt und unterschieden sich nicht wesentlich bezüglich der Baselinekriterien für die Diarrhoe sowie bezüglich der demografischen Daten. Überwiegend wurde als Ursache für die Diarrhoe von den Prüfarzten eine virale Infektion angenommen.

Alle Studienprozesse waren standardisiert und wurden in Übereinstimmung mit den GCP-Regeln und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt. Alle erfassten Abweichungen wurden ausführlich berichtet. Einige davon führten zum Ausschluss von Patienten aus dem Per Protocol Set.

Die Wirksamkeitsanalysen zeigten nicht das angestrebte Resultat. In der 1. Kohorte ergab sich ein klinisch-relevanter Unterschied für Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N. Die Dauer der Diarrhoe verkürzte sich um 12,5 Stunden, also immerhin mehr als einen Arbeitstag. Die Auswertung der 2. Kohorte zeigte dieses Ergebnis nicht. Die Zusammenfassung beider Kohorten zeigt keinen statistisch signifikanten Vorteil für Verum gegenüber Plazebo. Dieses Ergebnis trifft im Wesentlichen auf alle untersuchten Wirksamkeitsparameter zu.

Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N erwies sich als sicher und verträglich. Im Vergleich zu Plazebo wurden hier keine Unterschiede festgestellt.

Es wurde während der Studie nur ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet, das aber keinen ursächlichen Zusammenhang zur Prüfmedikation hatte. Die beiden in Zusammenhang mit der Einnahme von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N berichteten unerwünschten Ereignisse „Benommenheit“ wurden vom selben Prüfarzt für zwei aufeinanderfolgende Patienten jeweils mit mittlerer Intensität angegeben. Einer der Patienten beendete die Studie vorzeitig am Studientag 3, nach Einnahme einer einzelnen Dosis Prüfmedikation, wegen mangelnden Erfolges und zusätzlicher Einnahme anderer Durchfallmedikamente.

Besonderes Augenmerk wurde auf Anzeichen einer Hämolyse nach Einnahme der Studienmedikation gelegt, da es hierfür Hinweise in einer Literaturstelle gab (siehe Kapitel 12.6). Nach Analyse der Laborwerte ergaben sich keinerlei Anzeichen für eine Hämolyse unter Einnahme von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N.

Insgesamt nahm unter Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N im Vergleich zu Plazebo die absolute Anzahl von Abweichungen einzelner Laborwerte von den Normwerten zu Visite 3 sogar deutlich ab. Es wurden nur 456 Abweichungen in der Verumgruppe versus 921 Abweichungen in der Plazebogruppe festgestellt. In der Visite 1 war die Anzahl der abweichenden Laborparameter in beiden Behandlungsarmen etwa gleich verteilt. Der einzige signifikante Unterschied zwischen Screening und Abschlussvisite wurde für Kreatinin im Serum festgestellt. Allerdings

war die Verbesserung der Kreatininwerte in der Verumgruppe zwar statistisch signifikant, aber nicht medizinisch relevant.

Die Nutzen-Risiko-Analyse vor Studienbeginn wird bezüglich der Sicherheit von Arhama®-Tinktur N vollumfänglich bestätigt.

Die Ergebnisse des Nutzens ergaben widersprüchliche Ergebnisse, sodass weitere Untersuchungen sinnvoll erscheinen.

Es wurde eine im Prüfplan nicht vorgesehene post-hoc Auswertung zu den Ergebnissen der Studie durchgeführt (siehe Appendix 16.1.9), um eine Erklärung für die scheinbare Inkonsistenz der Wirksamkeitsdaten zwischen beiden Kohorten zu finden.

Im Rahmen der post-hoc Analyse wurden folgende Hypothesen geprüft:

### Hypothese 1:

Es besteht ein Unterschied in der Wirkung zwischen Arhama®-Tinktur N und Placebo ab Tag 3 nach 1. Einnahme der Studienmedikation (d.h. Vorteil der Verum-Anwendung bei länger anhaltender Diarrhoe).

#### Zusammengefasstes Ergebnis der Hypothese 1:

In der Subgruppe der Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach der 1. Einnahme werden deutliche Vorteile der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe beobachtet (Verumgruppe  $78,4 \pm 30,0$  Stunden, Placebogruppe  $89,4 \pm 45,7$  Stunden).

So erhält man für diese Subgruppe (N=98 Verum, N= 94 Placebo) mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach der 1. Einnahme eine Verkürzung der Diarrhoe um 11,0 Stunden zugunsten der Verumgruppe (Verumgruppe  $78,4 \pm 30,0$  Stunden, Placebogruppe  $89,4 \pm 45,7$  Stunden). Die statistische Signifikanz wird mit  $p_U = 0,080$  (U-Test) und  $p_{\text{LogRank}} = 0,084$  (Kaplan-Meier-Analyse) knapp verfehlt.

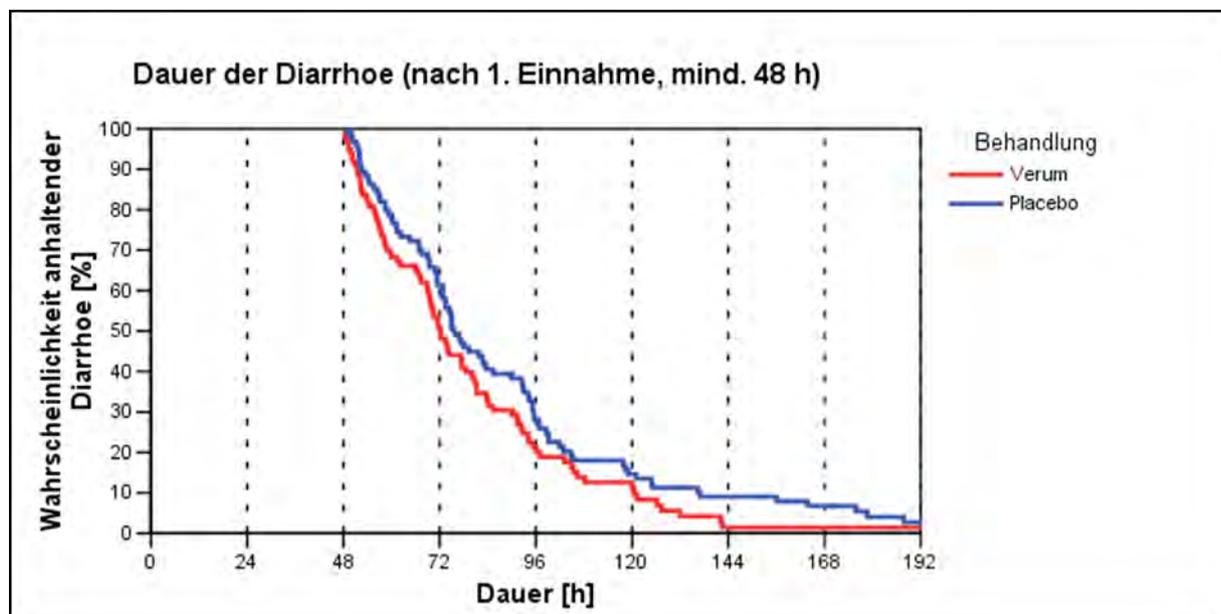


Abbildung 6: Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation)

Betrachtet man den Unterschied der Gesamtdauer der Diarrhoe in der gleichen Subgruppe (Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach der 1. Einnahme; N=97 Verum, N= 94 Placebo) wird statistische Signifikanz erreicht ( $p_U = 0,025$  und  $p_{\text{LogRank}} = 0,031$ ). Dieser

Unterschied liegt zwischen den Behandlungsgruppen bei 13,8 Stunden zugunsten der Verumgruppe (Verumgruppe  $99,7 \pm 31,4$  Stunden, Placebogruppe  $113,5 \pm 48,5$  Stunden).

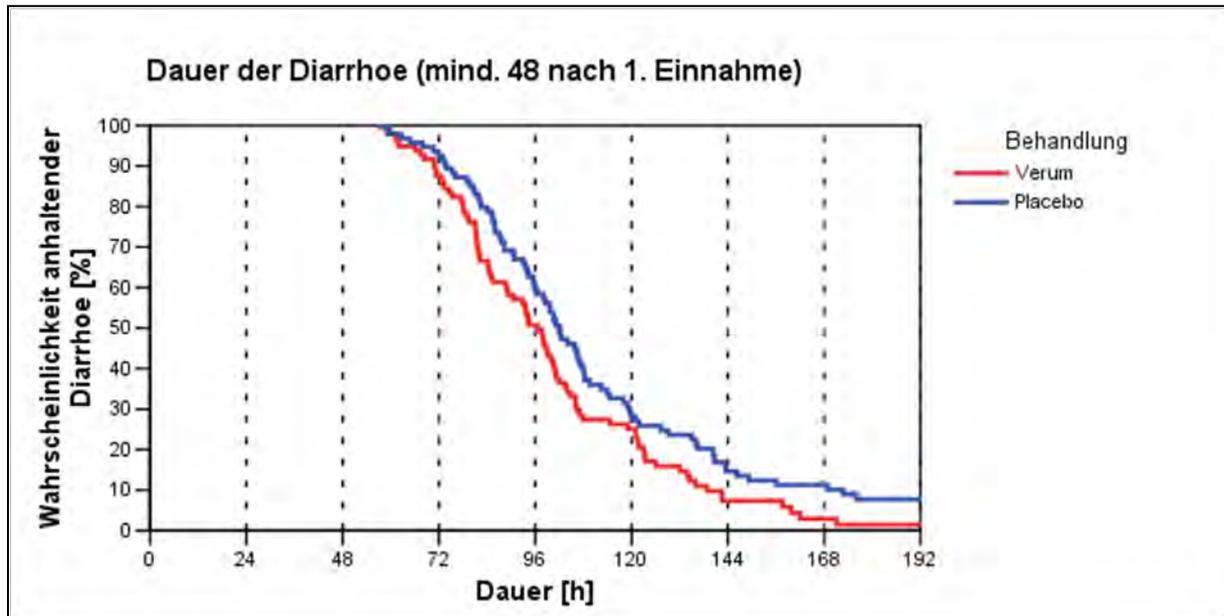


Abbildung 7: Gesamtdauer der Diarrhoe (nur Patienten mit Dauer der Diarrhoe über 48 Stunden nach 1. Einnahme der Prüfmedikation)

### Hypothese 2:

Es besteht ein Unterschied in der Wirkung zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Placebo bei ausgeprägter Diarrhoe (d.h. Vorteil der Verum-Anwendung bei Patienten deren Diarrhoe mindestens 24 Stunden vor der 1. Einnahme begann). Dabei wird mit den vorliegenden Daten die Ausprägung der Diarrhoe anhand der Dauer der Diarrhoe vor der 1. Einnahme quantifiziert.

#### Zusammengefasstes Ergebnis zur Hypothese 2:

In der Subgruppe der Patienten mit Dauer der Diarrhoe von mindestens 24 Stunden (N=106 Verum, N=123 Placebo) vor der 1. Einnahme werden Vorteile der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe von 11,2 Stunden beobachtet (Verumgruppe  $38,6 \pm 31,3$  Stunden, Placebogruppe  $49,8 \pm 51,2$  Stunden). Die statistische Signifikanz wird allerdings verfehlt ( $p_U = 0,131$  und  $p_{\text{LogRank}} = 0,090$ ).

### Hypothese 3:

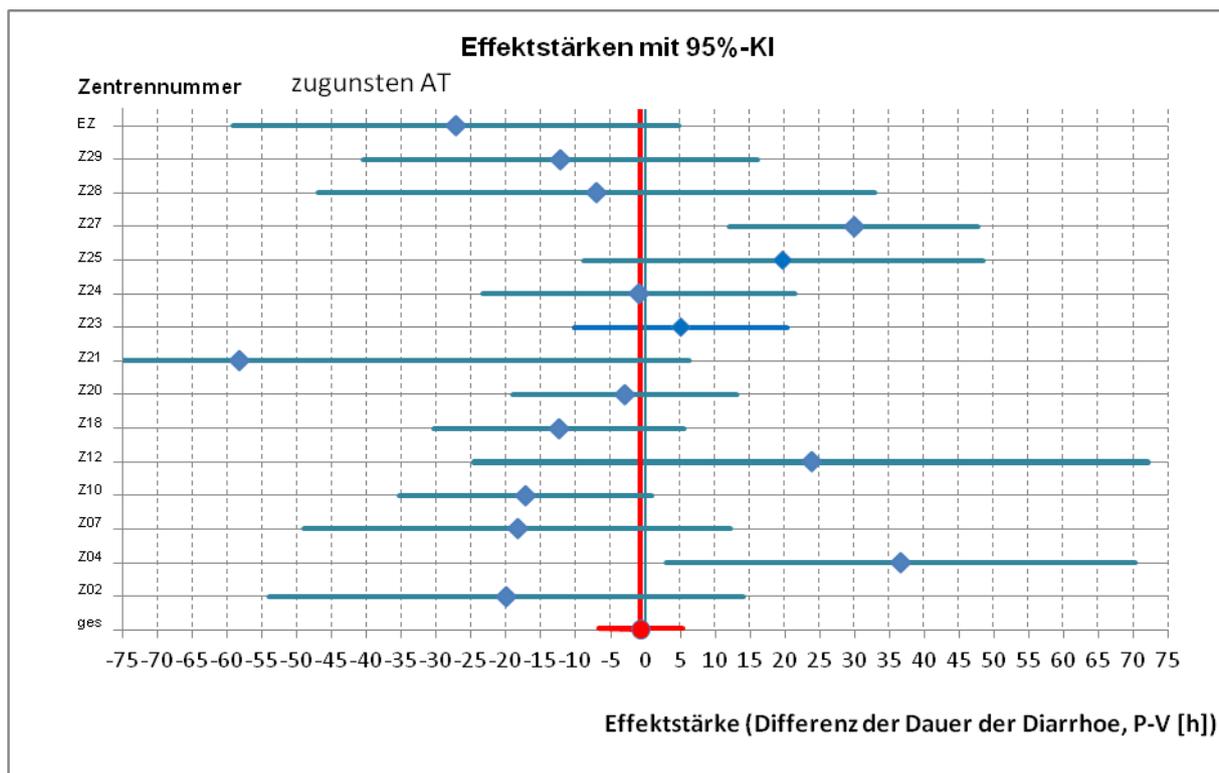
Es gibt wesentliche Zentrumsunterschiede.

#### Zusammengefasstes Ergebnis zur Hypothese 3:

Die Zentrumsunterschiede lassen sich durch unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen der Patienten bezüglich der Dauer der Diarrhoe vor der 1. Einnahme der Prüfmedikation sowie bezüglich der Dauer der Diarrhoe nach der 1. Einnahme erklären.

Die Zentrumsseffekte sind in Abbildung 8 dargestellt. Die auffälligen Zentren wiesen keine Gemeinsamkeiten bezüglich Facharztausrichtung oder Qualität gemessen am Monitoringaufwand und Queryanzahl auf. Auch sonst wiesen die Zentren mit Effekt auf die Analyse keine außer den o.g. Auffälligkeiten auf.

Die Zentrumsunterschiede sind somit nicht auf die Arbeitsweise der Zentren, sondern ausschließlich auf die bei den Zentren zu unterschiedlichen Zeiten aufgetretenen Durchfallerkrankungen mit unterschiedlicher Dauer zu beziehen.

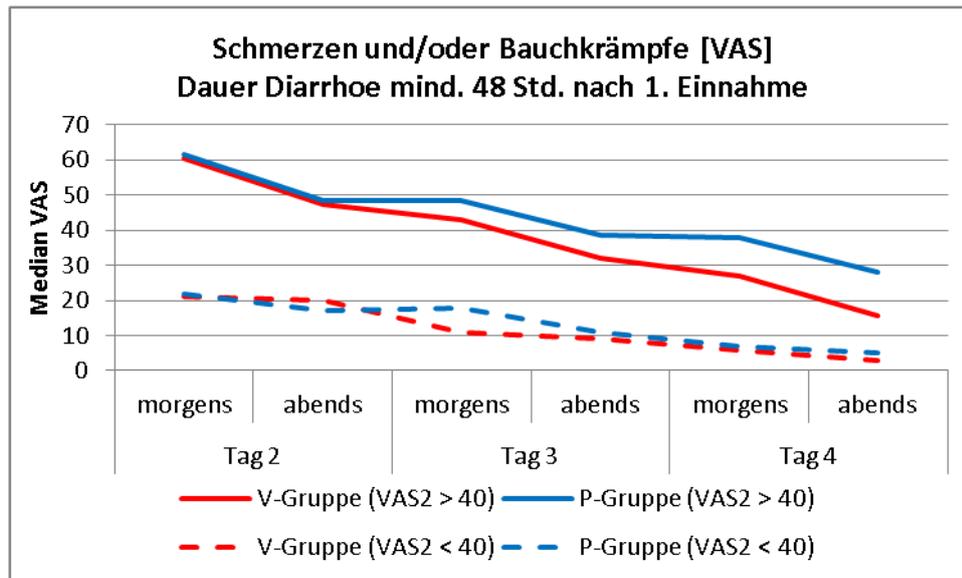


**Abbildung 8: Zentrenunterschiede (Metaanalyse, Z = Zentrum, EZ = Zusammenfassung der Zentren mit weniger als 10 Patienten)**

### Nebenzielkriterien (Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe)

Aufgrund der sich verändernden Fallzahlen sind die mittleren Werte der VAS-Bewertungen von Schmerzen und/oder Bauchkrämpfen im Studienverlauf nur bedingt vergleichbar. Es bestehen aber zwischen der Verumgruppe und der Plazebogruppe zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich dieser Bewertungen (jeweils  $p_u > 0,1$ ).

Betrachtet man die Patienten mit einer Dauer der Diarrhoe von mindestens 48 Stunden, die zudem bis zum Tag 4 (der erwarteten medianen Dauer der Diarrhoe) die Dokumentation der Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe vollständig führten, so sind keine Unterschiede im Verlauf der Mediane zwischen der Verumgruppe und der Plazebogruppe zu erkennen, wenn der Baseline-Wert (Tag 2, morgens) geringer als 40 mm VAS war. Bei Patienten mit einem Baseline-Wert von mindestens 40 mm VAS zeigen die der Verumgruppe einen deutlicheren Abfall als die der Plazebogruppe.



**Abbildung 9 : Schmerzen und/oder Bauchkrämpfe**

### Schlussfolgerungen der post-hoc Auswertung

Nachdem die Wirksamkeit von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N nach Auswertung der Studienergebnisse gemäß der im Studienplan festgelegten primären Zielgröße nicht gezeigt werden konnte, wurde in der post-hoc Auswertung festgestellt, dass Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N bei länger anhaltender Dauer der Diarrhoe wirksamer als Plazebo-Anwendung ist. Zudem wurde festgestellt, dass bei kurzzeitiger Diarrhoe oder bei nicht manifestierter Diarrhoe ein Unterschied der Wirksamkeit zwischen Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Plazebo-Anwendung nicht gegeben ist.

Im Rahmen der Studie konnte die postulierte Wirksamkeit nicht signifikant nachgewiesen werden, weil der Anteil an Patienten mit relativ kurzer Erkrankungsdauer zu hoch war (59,1% Patienten mit Erkrankungsdauer unter 48 Stunden; siehe hierzu Appendix 16.1.9).

Die Nutzen-Risiko-Analyse vor Studienbeginn wird bezüglich der Sicherheit von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N vollumfänglich bestätigt.

### Gesamtbeurteilung

Entsprechend den Ergebnissen zur Wirksamkeit unter Berücksichtigung der post-hoc Auswertung konnte eine statistisch signifikante Verkürzung der Dauer der Diarrhoe gezeigt werden, wenn der Durchfall mindestens 48 Stunden anhielt, also in den Bereich eines behandlungsbedürftigen Zustandes kam. Krankheitsverläufe, die in dieser Studie unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien betrachtet wurden, können günstig beeinflusst werden.

Die Studie konnte keinen Vorteil von Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N bei einer Erkrankungsdauer von weniger als 48 Stunden zeigen. Diese Zeit wird offensichtlich benötigt, damit sich die Wirksamkeit des Arzneimittels entfalten kann. Generell gibt es bei akutem Durchfall kurze Krankheitsverläufe von ca. zwei Tagen, so dass sich nach einer kurzen Behandlungsdauer ein Unterschied zwischen der Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N und Plazebo noch nicht (statistisch signifikant) manifestieren konnte. Dieses Ergebnis steht auch in Übereinstimmung mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels. Nach Beginn der Behandlung dominieren zunächst die laxierenden Inhaltsstoffe der Koloquinte im Sinne eines ausschwemmenden Effektes. Dadurch wird die Eliminierung von mikrobiellen Erregern bzw. deren Toxine induziert. Danach können dann die pharmakologischen Effekte des Salbeiblütenextraktes ihre volle Wirksamkeit entfalten. Auch insofern ist es plausibel, dass

sich bei dem verwendeten Studiendesign eine Überlegenheit der Therapie mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N erst zeigen konnte, nachdem der Durchfall eine bestimmte Zeit bestanden hat.

Durchfall kann durch vielfältige Ursachen hervorgerufen werden. Um diese zu ermitteln bedarf es einer komplexen Diagnostik. Es ist zu berücksichtigen, dass insbesondere mikrobiologische Untersuchungen eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen können. Für die Patienten ist aber unter Umständen eine sofortige Therapie erforderlich, insbesondere um Flüssigkeits- und Elektrolytverluste wirksam zu vermeiden. Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N ermöglicht zwar keine kausale Behandlung der vielfältigen Ursachen von akutem Durchfall, aber wenn Durchfälle eine besorgniserregende und behandlungsbedürftige Zeitdauer erreichen, ist eine wirksame Beeinflussung der Symptome möglich, da es ab 48 Stunden nach der 1. Einnahme statistisch signifikant zur Verkürzung der Dauer des Durchfalls kommt, ohne dass sicherheitsrelevante Aspekte einer Einnahme von 14 Tagen entgegen stehen würden. Da zu Beginn einer Durchfallsymptomatik die Dauer nicht einschätzbar ist, macht eine frühzeitige Behandlung trotzdem Sinn, auch wenn sich die positiven Wirkungen erst bei längeren Durchfallepisoden zeigen.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit einer symptomatischen Therapie der akuten Diarrhoe mit Arhama<sup>®</sup>-Tinktur N hinreichend nachgewiesen werden konnten.

## 14. Tabellen, Abbildungen und Grafiken, die nicht im Text enthalten sind

14	Tabellen, Abbildungen und Grafiken, die nicht im Text enthalten sind .....	174
14.1	Demografische und andere Baseline Charakteristika .....	179
14.2	Wirksamkeit.....	192
14.3	Sicherheit .....	192
14.3.1	Darstellung der Unerwünschten Ereignisse (UEs) .....	192
14.3.2	Auflistung von Todesfällen, anderen schwerwiegenden und signifikanten Unerwünschten Ereignissen.....	203
14.3.3	Beschreibungen von Todesfällen, anderen schwerwiegenden und signifikanten Unerwünschten Ereignissen.....	203
14.3.4	Auflistung aller abweichenden Laborparameter (alle Patienten) .....	203
14.3.5	Andere sicherheitsrelevanten Charakteristika .....	311
14.4	Andere Daten .....	311

Tabelle 1: Demografische Daten, PPS Analyse – Häufigkeit der Stuhlgänge, Stuhlkonsistenz und Ursache der Diarrhoe vor Studienbeginn	179
Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit Vorerkrankungen, Zusammenfassung der Vorerkrankungen in Organklassen (SOC entsprechend MedDRA), PPS Analyse	180
Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen, Zusammenfassung der Begleiterkrankungen in Organklassen (SOC entsprechend MedDRA), PPS Analyse	181
Tabelle 4: Patienten mit verbotener Vormedikation (QD=1x täglich, BID=2x täglich, PRN= bei Bedarf), Verum (SAF)	183
Tabelle 5: Patienten mit verbotener Vormedikation (QD=1x täglich, BID=2x täglich, PRN= bei Bedarf), Plazebo (SAF)	184
Tabelle 6: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation mit Ausschluss aus dem PPS (QD=1x täglich, BID=2x täglich, TID=3x täglich), Verum	185
Tabelle 7: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation mit Ausschluss aus dem PPS (BID=2x täglich, TID=3x täglich), Plazebo	186
Tabelle 8: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation ohne Ausschluss aus dem PPS (QD=1x täglich, BID=2x täglich, TID=3x täglich, PRN= bei Bedarf), Verum	187
Tabelle 9: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation ohne Ausschluss aus dem PPS (QD=1x täglich, TID=3x täglich, PRN= bei Bedarf), Plazebo	189
Tabelle 10: Anzahl der UEs unter Therapie aufgetrennt nach Behandlungsarm und unterteilt in SOC (SAF)	192
Tabelle 11: Listing der Unerwünschten Ereignisse, Verum (SAF)	195
Tabelle 12: Listing der Unerwünschten Ereignisse, Plazebo (SAF)	197
Tabelle 13: Liste der Begleitmedikation, die aufgrund eines UEs eingenommen wurde, Verum (SAF)	200
Tabelle 14: Liste der Begleitmedikation, die aufgrund eines UEs eingenommen wurde, Plazebo (SAF)	201
Tabelle 15: Abweichungen bei der Stuhluntersuchung auf Erreger	203
Tabelle 16: Laborwerte Hämoglobin [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	204
Tabelle 17: Laborwerte Hämatokrit [l/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	205
Tabelle 18: Laborwerte Erythrozyten [Erythrozyten/pl] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	206
Tabelle 19: Laborwerte MCV [fl] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	207
Tabelle 20: Laborwerte MCH [fmol] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	208
Tabelle 21: Laborwerte MCHC [mol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	209
Tabelle 22: Laborwerte Leukozyten [Leukozyten/pl] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	210
Tabelle 23: Laborwerte Basophile [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	211
Tabelle 24: Laborwerte Eosinophile [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	212
Tabelle 25: Laborwerte Lymphozyten [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	213
Tabelle 26: Laborwerte Monozyten [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	214
Tabelle 27: Laborwerte Neutrophile [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	215
Tabelle 28: Laborwerte Kreatinin [µmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	216
Tabelle 29: Laborwerte ASAT/GOT [µmol/s/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	217
Tabelle 30: Laborwerte ALAT/GPT [µmol/s/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	218
Tabelle 31: Laborwerte Natrium [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	219
Tabelle 32: Laborwerte Kalium [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	220
Tabelle 33: Laborwerte Kalzium [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	221
Tabelle 34: Laborwerte Chlorid [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)	222
Tabelle 35: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	223
Tabelle 36: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	223
Tabelle 37: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	224
Tabelle 38: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	224
Tabelle 39: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	225
Tabelle 40: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	225
Tabelle 41: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	226
Tabelle 42: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	227
Tabelle 43: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	228
Tabelle 44: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	230
Tabelle 45: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	231
Tabelle 46: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	233
Tabelle 47: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	234
Tabelle 48: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	236
Tabelle 49: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	237
Tabelle 50: Abweichungen Hämatokrit [l/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	239
Tabelle 51: Abweichungen Erythrozyten [pl], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	240
Tabelle 52: Abweichungen Erythrozyten [pl], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	240
Tabelle 53: Abweichungen Erythrozyten [pl], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	241
Tabelle 54: Abweichungen Erythrozyten [pl], Verum, Visite3, weiblich (SAF)	242
Tabelle 55: Abweichungen Erythrozyten [pl], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	242
Tabelle 56: Abweichungen Erythrozyten [pl], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	243
Tabelle 57: Abweichungen Erythrozyten [pl], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	243
Tabelle 58: Abweichungen Erythrozyten [pl], Plazebo, Visite3, weiblich (SAF)	244

Tabelle 59: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	245
Tabelle 60: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	245
Tabelle 61: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	246
Tabelle 62: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	247
Tabelle 63: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	248
Tabelle 64: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	248
Tabelle 65: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	249
Tabelle 66: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	249
Tabelle 67: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	250
Tabelle 68: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	250
Tabelle 69: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	250
Tabelle 70: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	251
Tabelle 71: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	251
Tabelle 72: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	251
Tabelle 73: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	252
Tabelle 74: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	252
Tabelle 75: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	253
Tabelle 76: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	255
Tabelle 77: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	256
Tabelle 78: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	258
Tabelle 79: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	260
Tabelle 80: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	261
Tabelle 81: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	263
Tabelle 82: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	265
Tabelle 83: Abweichungen Leukozyten [/nl], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	267
Tabelle 84: Abweichungen Leukozyten [/nl], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	267
Tabelle 85: Abweichungen Leukozyten [/nl], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	268
Tabelle 86: Abweichungen Leukozyten [/nl], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	268
Tabelle 87: Abweichungen Leukozyten [/nl], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	269
Tabelle 88: Abweichungen Leukozyten [/nl], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	269
Tabelle 89: Abweichungen Leukozyten [/nl], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	270
Tabelle 90: Abweichungen Leukozyten [/nl], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	271
Tabelle 91: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	271
Tabelle 92: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	271
Tabelle 93: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	272
Tabelle 94: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	272
Tabelle 95: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	272
Tabelle 96: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	272
Tabelle 97: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	273
Tabelle 98: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	273
Tabelle 99: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	273
Tabelle 100: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	274
Tabelle 101: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	274
Tabelle 102: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	274
Tabelle 103: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	274
Tabelle 104: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	275
Tabelle 105: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	275
Tabelle 106: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	275
Tabelle 107: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	276
Tabelle 108: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	277
Tabelle 109: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	277
Tabelle 110: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	278
Tabelle 111: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	278
Tabelle 112: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	279
Tabelle 113: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	279
Tabelle 114: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	280
Tabelle 115: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	280
Tabelle 116: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	281
Tabelle 117: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	281
Tabelle 118: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	281
Tabelle 119: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	282
Tabelle 120: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	282
Tabelle 121: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	282
Tabelle 122: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	282
Tabelle 123: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	283
Tabelle 124: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	283
Tabelle 125: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	283

Tabelle 126: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	284
Tabelle 127: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	284
Tabelle 128: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	284
Tabelle 129: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	285
Tabelle 130: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	285
Tabelle 131: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	285
Tabelle 132: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 3 männlich (SAF)	286
Tabelle 133: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	286
Tabelle 134: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	286
Tabelle 135: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	286
Tabelle 136: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 3 männlich (SAF)	286
Tabelle 137: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	287
Tabelle 138: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	287
Tabelle 139: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	287
Tabelle 140: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	287
Tabelle 141: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	287
Tabelle 142: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	288
Tabelle 143: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	288
Tabelle 144: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	288
Tabelle 145: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	288
Tabelle 146: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	288
Tabelle 147: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	289
Tabelle 148: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	289
Tabelle 149: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	289
Tabelle 150: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	289
Tabelle 151: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	289
Tabelle 152: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	289
Tabelle 153: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	290
Tabelle 154: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	290
Tabelle 155: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	290
Tabelle 156: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	290
Tabelle 157: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	291
Tabelle 158: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	292
Tabelle 159: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	292
Tabelle 160: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	293
Tabelle 161: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	293
Tabelle 162: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	294
Tabelle 163: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	294
Tabelle 164: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	294
Tabelle 165: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	294
Tabelle 166: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	295
Tabelle 167: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	295
Tabelle 168: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	295
Tabelle 169: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	295
Tabelle 170: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	295
Tabelle 171: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	295
Tabelle 172: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	296
Tabelle 173: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	297
Tabelle 174: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	297
Tabelle 175: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	298
Tabelle 176: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	299
Tabelle 177: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	299
Tabelle 178: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	300
Tabelle 179: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	300
Tabelle 180: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	300
Tabelle 181: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	301
Tabelle 182: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	301
Tabelle 183: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	301
Tabelle 184: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	301
Tabelle 185: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	302
Tabelle 186: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	302
Tabelle 187: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	302
Tabelle 188: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	302
Tabelle 189: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	302
Tabelle 190: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	303
Tabelle 191: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	303
Tabelle 192: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	303

Tabelle 193: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	303
Tabelle 194: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	303
Tabelle 195: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	304
Tabelle 196: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	304
Tabelle 197: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	304
Tabelle 198: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	304
Tabelle 199: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	305
Tabelle 200: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	305
Tabelle 201: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	305
Tabelle 202: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	305
Tabelle 203: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	306
Tabelle 204: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	306
Tabelle 205: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	306
Tabelle 206: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	306
Tabelle 207: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	307
Tabelle 208: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	307
Tabelle 209: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	307
Tabelle 210: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	307
Tabelle 211: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)	308
Tabelle 212: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)	308
Tabelle 213: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)	309
Tabelle 214: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)	309
Tabelle 215: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)	309
Tabelle 216: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)	309
Tabelle 217: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)	310
Tabelle 218: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)	311

## 14.1 Demografische und andere Baseline Charakteristika

Tabelle 1: Demografische Daten, PPS Analyse – Häufigkeit der Stuhlgänge, Stuhlkonsistenz und Ursache der Diarrhoe vor Studienbeginn

	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
<b>Häufigkeit der Stuhlgänge vor Studienbeginn</b>						
n	209		223		432	
MW (SD)	6.4	(3.1)	6.5	(3.1)	6.5	(3.1)
Median	5.0		6.0		6.0	
25%-Perc.	4.0		4.0		4.0	
75%-Perc.	8.0		8.0		8.0	
Min - Max	3	; 20	3	; 25	3	; 25
<b>Stuhlkonsistenz vor Studienbeginn</b>						
Einzelne, weiche Klümpchen, leicht auszuscheiden	3	(1.4%)	3	(1.3%)	6	(1.4%)
Breilig, fladenförmig, leicht auszuscheiden	35	(16.7%)	37	(16.6%)	72	(16.7%)
Schleimig, geleeartig oder mit schleimigen Beimengungen	19	(9.1%)	14	(6.3%)	33	(7.6%)
Flüssig, wässrig, ohne feste Bestandteile	152	(72.7%)	169	(75.8%)	321	(74.3%)
<b>Ursache der Diarrhoe</b>						
Bakteriell	5	(2.4%)	6	(2.7%)	11	(2.5%)
Viral	202	(96.7%)	215	(96.4%)	417	(96.5%)
Toxin-bedingt	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Andere Ursachen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)

**Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit Vorerkrankungen, Zusammenfassung der Vorerkrankungen in Organklassen (SOC entsprechend MedDRA), PPS Analyse**

System Organ Class	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Anzahl Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung	26	(12.4%)	27	(12.1%)	53	(12.3%)
Anzahl der Vorerkrankungen	36		40		76	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Herzerkrankungen	0	(0.0%)	3	(1.3%)	3	(0.7%)
Endokrine Erkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Augenerkrankungen	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3	(1.4%)	4	(1.8%)	7	(1.6%)
Leber- und Gallenerkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	(0.0%)	4	(1.8%)	4	(0.9%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Untersuchungen	0	(0.0%)	2	(0.9%)	2	(0.5%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1	(0.5%)	2	(0.9%)	3	(0.7%)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4	(1.9%)	2	(0.9%)	6	(1.4%)
Erkrankungen des Nervensystems	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Psychiatrische Erkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3	(1.4%)	0	(0.0%)	3	(0.7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Soziale Umstände	2	(1.0%)	2	(0.9%)	4	(0.9%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	14	(6.7%)	13	(5.8%)	27	(6.3%)
Gefäßerkrankungen	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)

**Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen, Zusammenfassung der Begleiterkrankungen in Organklassen (SOC entsprechend MedDRA), PPS Analyse**

System Organ Class Preferred Term	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Anzahl Patienten mit mindestens einer Begleiterkrankung	97	(46.4%)	101	(45.3%)	198	(45.8%)
Anzahl der Begleiterkrankungen	209		208		417	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	(0.0%)	1	(0.4%)	1	(0.2%)
Herzerkrankungen	7	(3.3%)	4	(1.8%)	11	(2.5%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	(1.0%)	3	(1.3%)	5	(1.2%)
Endokrine Erkrankungen	14	(6.7%)	14	(6.3%)	28	(6.5%)
Augenerkrankungen	0	(0.0%)	2	(0.9%)	2	(0.5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	(5.7%)	9	(4.0%)	21	(4.9%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4	(1.9%)	2	(0.9%)	6	(1.4%)
Leber- und Gallenerkrankungen	1	(0.5%)	4	(1.8%)	5	(1.2%)
Erkrankungen des Immunsystems	17	(8.1%)	16	(7.2%)	33	(7.6%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1	(0.5%)	1	(0.4%)	2	(0.5%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	(0.0%)	3	(1.3%)	3	(0.7%)
Untersuchungen	2	(1.0%)	1	(0.4%)	3	(0.7%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29	(13.9%)	30	(13.5%)	59	(13.7%)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20	(9.6%)	15	(6.7%)	35	(8.1%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4	(1.9%)	5	(2.2%)	9	(2.1%)
Erkrankungen des Nervensystems	9	(4.3%)	11	(4.9%)	20	(4.6%)
Psychiatrische Erkrankungen	13	(6.2%)	12	(5.4%)	25	(5.8%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	(0.5%)	3	(1.3%)	4	(0.9%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3	(1.4%)	0	(0.0%)	3	(0.7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	(4.8%)	12	(5.4%)	22	(5.1%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5	(2.4%)	1	(0.4%)	6	(1.4%)

System Organ Class Preferred Term	Verum N=209		Plazebo N=223		Total N=432	
Soziale Umstände	6	(2.9%)	3	(1.3%)	9	(2.1%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	4	(1.9%)	6	(2.7%)	10	(2.3%)
Gefäßerkrankungen	44	(21.1%)	49	(22.0%)	93	(21.5%)

**Tabelle 4: Patienten mit verbotener Vormedikation (QD=1x täglich, BID=2x täglich, PRN= bei Bedarf), Verum (SAF)**

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Bewertung
1	250203	Verum	PARACETAMOL	BAUCHSCHMERZEN IM RAHMEN DER DURCHFALLERKRANKUNG	nein	ORAL	TABLETTE	BID	1000 MG	keine Auswertung VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
2	250206	Verum	MEDIZINISCHE KOHLE	DURCHFALL, STUDIENINDIKATION	nein	ORAL	TABLETTE	QD	1.5 G	keine Auswertung im PPS

**Tabelle 5: Patienten mit verbotener Vormedikation (QD=1x täglich, BID=2x täglich, PRN= bei Bedarf), Plazebo (SAF)**

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Bewertung
1	250201	Plazebo	SCHLAFMOHNKRAUT-FLUIDEXTRAKT	BAUCHKRÄMPFE	nein	ORAL	TROPFEN	QD	30 GTT	keine Auswertung VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
2	250501	Plazebo	IBEROGAST	DIARRHOE	nein	ORAL	TROPFEN	PRN	1X15 TROPFEN	keine Auswertung im PPS

**Tabelle 6: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation mit Ausschluss aus dem PPS (QD=1x täglich, BID=2x täglich, TID=3x täglich), Verum**

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Darreichungs- form	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Medikation	Stopdatum Medikation	Drop out
1	250708	Verum	LOPERAMID	DURCHFALL	nein	PO	TABLETTE	BID	8 MG	24.04.2012	24.04.2012	ja
	250708	Verum	SUBSTRAT DER STOFFWECHSELPROD UKTE VON LACTOBACILLUS HELVETICUS	DURCHFALL	nein	PO	TROPFEN	TID	3X10	24.04.2012	24.04.2012	ja
2	252364	Verum	JONOSTERIL	PROPHYLAXE	ja	IV	INFUSIONSLÖSUNG	QD	500 ML	15.04.2013	15.04.2013	ja
	252364	Verum	CIPROFLOXACIN	HARNWEGSINFEKT	ja	PO	TABLETTE	BID	500 MG	15.04.2013	20.04.2013	ja
3	252414	Verum	SACCHAROMYCES BOULARDII	DURCHFALL	nein	PO	KAPSELN	QD	500 MG	23.05.2012	25.05.2012	nein

**Tabelle 7: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation mit Ausschluss aus dem PPS (BID=2x täglich, TID=3x täglich), Plazebo**

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Darreichungs- form	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Medikation	Stopdatum Medikation	Drop out
1	250205	Plazebo	LOPERAMID	DURCHFALL	ja	PO	TABLETTE	TID	2 MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
	250205	Plazebo	SACCHAROMYCES CEREVISIAE HANSEN CBS 5926	DURCHFALL	ja	PO	KAPSEL	BID	20 MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
	250205	Plazebo	MEDIZINISCHE KOHLE	DURCHFALL	ja	PO	TABLETTE	TID	500MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
2	251009	Plazebo	LOPERAMID	DIARRHOE	nein	PO	TABLETTE	BID	4 MG	02.04.2013	03.04.2013	nein
3	252420	Plazebo	SACCHAROMYCES BOULARDII	DURCHFALL	nein	PO	PULVER	TID	250 MG	07.08.2012	08.08.2012	nein

**Tabelle 8: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation ohne Ausschluss aus dem PPS (QD=1x täglich, BID=2x täglich, TID=3x täglich, PRN= bei Bedarf), Verum**

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Medikation	Stoppdatum Medikation	Drop out	Bewertung
1	250405	Verum	PARACETAMOL	INFEKT, MIGRÄNE	nein	ORAL	TABLETTE	PRN	1500 MG	05.12.2011		nein	keine Auswertung VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
2	250710	Verum	MORPHIN	REZIDIVIERENDE ABDOMINELLE SCHMERZEN	nein	ORAL	TABLETTE	BID	60 MG	NK.11.2008		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
3	250712	Verum	ACETYLSALICYLSÄURE	SCHLAGANFALLPROPHYLAXE	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	06.02.2013		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
4	251026	Verum	AMBENE/DEXABENE	BLOCKIERUNG LENDENWIRBELSÄULE	ja	IM	INJEKTION	QD	400 MG/5,26 MG	17.07.2013	17.07.2013	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
5	251032	Verum	DICLOFENAC	VERSCHLECHTERUNG LENDENWIRBELSÄULE N-SYNDROM	ja	IM	INJEKTION	QD	75 MG	21.08.2013	21.08.2013	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
6	251802	Verum	IBUPROFEN	ZAHNSCHMERZEN	ja	PO	TABLETTE	PRN	400 MG	05.03.2012	06.03.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
7	251804	Verum	PARACETAMOL	SCHMERZ	ja	PO	TABLETTE	PRN	500MG	02.03.2012	02.03.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Dar- reichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Medikation	Stopdatum Medikation	Drop out	Bewertung
8	251833	Verum	ACETYLSALIC YLSÄURE	CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	02.01.2007		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
9	251851	Verum	IBUPROFEN	GRIPPE	ja	PO	TABLETTE	QD	100 MG	14.10.2012	14.10.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
10	251868	Verum	IBUPROFEN	SCHMERZEN RÜCKEN	nein	ORAL	TABLETTE	PRN	600 MG	NK.NK.1996		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
11	251869	Verum	DICLOFENAC	HWS-SCHMERZ	nein	ORAL	TABLETTE	PRN	75 MG	20.11.2012	10.12.2012	nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
12	252115	Verum	ACETYLSALIC YLSÄURE	KORONARE HERZKRANKHEIT	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	22.04.1996		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
13	252412	Verum	IBUPROFEN	BANDSCHEIBENSCHAD EN DER LENDENWIRBELSÄULE	nein	ORAL	TABLETTE	BID	400 MG	12.02.2010		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
14	252437	Verum	ACETYLSALIC YLSÄURE	KORONARE HERZKRANKHEIT	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	NK.NK.2004		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
15	252809	Verum	ACETYLSALIC YLSÄURE	ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKH EIT	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	17.06.2013		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe

**Tabelle 9: Übersicht über Patienten mit verbotener Begleitmedikation ohne Ausschluss aus dem PPS (QD=1x täglich, TID=3x täglich, PRN= bei Bedarf), Plazebo**

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Dar- reichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Medikation	Stopdatum Medikation	Drop out	Bewertung
1	250205	Plazebo	BUTYLSCOPOLAMI NIUMBROMID	BAUCHKRÄMPFE	ja	IV	INJEKTION	PRN	20 MG	28.03.2012	28.03.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
2	251021	Plazebo	BUTYLSCOPOLAMI NIUMBROMID	BAUCHKRÄMPFE	nein	IV	INFUSION	QD	20 MG	29.05.2013	29.05.2013	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
3	251037	Plazebo	BUSCOPAN	ENTERITIS	nein	IV	INJEKTION S-LÖSUNG	QD	10 MG	28.08.2013	28.08.2013	ja	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
	251037	Plazebo	NATRIUM- CHLORIDLÖSUNG	ENTERITIS	nein	IV	INJEKTION S-LÖSUNG	QD	250 ML	28.08.2013	28.08.2013	ja	prüfplankonformer Ausschluss, Analyse im PPS
	251037	Plazebo	CIPROFLOXACIN	ENTERITIS	nein	oral	TABLETTE	TID	750 MG	28.08.2013	30.08.2013	ja	keine Auswertung im PPS
4	251805	Plazebo	METAMIZOL- NATRIUM	KOPFSCHMERZ	ja	PO	TABLETTE	PRN	500MG	07.03.2012	07.03.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
5	251834	Plazebo	PARACETAMOL	KOPFSCHMERZEN	ja	PO	TABLETTE	PRN	500 MG	23.07.2012	24.07.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Dar- reichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Medikation	Stopdatum Medikation	Drop out	Bewertung
6	251846	Plazebo	PARACETAMOL	KOPFSCHMERZ	ja	PO	TABLETTE	QD	500 MG	03.09.2012	04.09.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
7	251849	Plazebo	ACETYLSALICYLSÄ URE	THROMBOSEPROP HYLAXE	nein	ORA L	TABLETTE	QD	100 MG	01.04.2011		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
8	251854	Plazebo	NAPROXEN	KOPFSCHMERZ	ja	PO	TABLETTE	PRN	220 MG	11.10.2012	13.10.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
9	251856	Plazebo	METAMIZOL NATRIUM 1H2O	ARTHROSE	nein	PO	TABLETTE	PRN	500 MG	15.10.2012		nein	keine VAS- Auswertung abdominale Schmerzen/Krämpfe möglich
10	251870	Plazebo	METAMIZOL- NATRIUM 1H2O	BAUCHKRÄMPFE	ja	PO	TABLETTE	PRN	500 MG	09.01.2013	11.01.2013	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
11	252103	Plazebo	DICLOFENAC	GICHTANFALL	ja	PO	TABLETTE	QD	150MG	10.07.2012	10.07.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
	252103	Plazebo	DICLOFENAC- NATRIUM	GICHTANFALL	ja	IM	INJEKTION S-LÖSUNG	QD	75MG	09.07.2012	09.07.2012	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Medikation	Indikation	Einnahmegrund AE?	Route	Dar- reichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Medikation	Stopdatum Medikation	Drop out	Bewertung
													gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
12	252309	Plazebo	ACETYLSALICYLSÄURE	KORONARE HERZKRANKHEIT	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	10.02.2012		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
13	252411	Plazebo	NAPROXEN	MIGRÄNE	nein	ORAL	TABLETTE	PRN	500 MG	17.02.2012		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
	252411	Plazebo	DICLOFENAC	KNIESCHMERZEN	nein	ORAL	TABLETTE	PRN	50 MG	17.11.2011		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
14	252438	Plazebo	ACETYLSALICYLSÄURE	KORONARE HERZKRANKHEIT	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	NK.NK.2006		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
15	252601	Plazebo	ACETYLSALICYLSÄURE	BAUCHKRÄMPFE, ENTERITIS	nein	PO	TABLETTE	QD	500 MG	26.03.2013	26.03.2013	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme
16	252806	Plazebo	ACETYLSALICYLSÄURE	CARDIOVASKULÄRE PROPHYLAXE	nein	ORAL	TABLETTE	QD	100 MG	NK.11.2006		nein	Auswertung im SAF VAS abdominale Schmerzen/ Krämpfe
17	252901	Plazebo	BUTYLSCOPOLAMINIUMBROMID	BAUCHKRAMPF	nein	PO	DRAGEE	QD	10 MG	30.05.2013	30.05.2013	nein	Auswertung für VAS abdominale Schmerzen/Krämpfe mit dem letzten gültigen Wert vor der unerlaubten Einnahme

## 14.2 Wirksamkeit

Nicht zutreffend.

## 14.3 Sicherheit

### 14.3.1 Darstellung der Unerwünschten Ereignisse (UEs)

**Tabelle 10: Anzahl der UEs unter Therapie aufgetrennt nach Behandlungsarm und unterteilt in SOC (SAF)**

System Organ Class Preferred Term	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
	Anzahl (%) Patienten	Anzahl Ereignisse	Anzahl (%) Patienten	Anzahl Ereignisse	Anzahl (%) Patienten	Anzahl Ereignisse
IrgendeinUE	21 (9.0%)	25	22 (9.3%)	28	43 (9.1%)	53
Eye disorders	2 (0.9%)	2	1 (0.4%)	1	3 (0.6%)	3
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
Conjunctivitis	2 (0.9%)	2	0 (0.0%)	0	2 (0.4%)	2
Gastrointestinal disorders	5 (2.1%)	6	10 (4.2%)	12	15 (3.2%)	18
Abdominal discomfort	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
Abdominelle Schmerzen	0 (0.0%)	0	4 (1.7%)	4	4 (0.9%)	4
Constipation	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1
Dyspepsia	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
Gastritis erosive	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0%)	0	2 (0.8%)	2	2 (0.4%)	2
Nausea	4 (1.7%)	4	1 (0.4%)	1	5 (1.1%)	5
Pharyngitis	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
Toothache	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1
Vomiting	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
General disorders and administration site conditions	1 (0.4%)	1	1 (0.4%)	1	2 (0.4%)	2
Chills	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
Spinal pain	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1
Infections and infestations	4 (1.7%)	4	2 (0.8%)	2	6 (1.3%)	6
Bronchitis viral	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1	1 (0.2%)	1
Influenza	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1

	Verum N=234			Plazebo N=236			Total N=470		
Otitis media	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Urinary tract infection	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	1	2	(0.4%)	2
Viral infection	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Infections and infestations, gastrointestinal disorders	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Diarrhoea infectious, colitis ulcerative	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Investigations	4	(1.7%)	4	2	(0.8%)	3	6	(1.3%)	7
Alanine aminotransferase increased	2	(0.9%)	2	0	(0.0%)	0	2	(0.4%)	2
Blood chloride decreased	0	(0.0%)	0	1	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1
Blood sodium decreased	0	(0.0%)	0	1	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1
Palpatory finding abnormal	0	(0.0%)	0	1	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1
White blood cell count increased	2	(0.9%)	2	0	(0.0%)	0	2	(0.4%)	2
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	1	2	(0.4%)	2
Diabetes mellitus	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Gout	0	(0.0%)	0	1	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(0.9%)	2	1	(0.4%)	1	3	(0.6%)	3
Arthralgia	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Back pain	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Pain in extremity	0	(0.0%)	0	1	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1
Nervous system disorders	2	(0.9%)	2	4	(1.7%)	4	6	(1.3%)	6
Headache	0	(0.0%)	0	4	(1.7%)	4	4	(0.9%)	4
Somnolence	2	(0.9%)	2	0	(0.0%)	0	2	(0.4%)	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0%)	0	3	(1.3%)	3	3	(0.6%)	3
Bronchitis	0	(0.0%)	0	1	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1
Oropharyngeal pain	0	(0.0%)	0	2	(0.8%)	2	2	(0.4%)	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Erythema	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1

	Verum N=234			Plazebo N=236			Total N=470		
Vascular disorders	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Hypertension	1	(0.4%)	1	0	(0.0%)	0	1	(0.2%)	1
Nervous system disorders	2	(0.9%)	2	0	(0.0%)	0	2	(0.4%)	2
Somnolence	2	(0.9%)	2	0	(0.0%)	0	2	(0.4%)	2

Tabelle 11: Listing der Unerwünschten Ereignisse, Verum (SAF)

Pat.-Nr.	UE-Nr.	Beschreibung des UE	MedDRA Preferred term	Startdatum	Startzeit	Stopdatum	Stoppzeit	Schwerwiegend	Erwartet	Intensität	Kausalbeziehung zum Prüfmedikament	Maßnahmen hinsichtlich Prüfmedikament	Ausgang
250212	1	LEUKOZYTENERHÖHUNG IM BLUTBILD	WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	30.08.2012	unbekannt	04.09.2012	unbekannt	1	1	2	1	1	1
250215	1	VIRUSINFEKTION	VIRAL INFECTION	01.02.2013	unbekannt	04.02.2013	unbekannt	1	1	1	1	1	1
250707	1	BENOMMENHEIT	SOMNOLENCE	23.04.2012	18:00	24.04.2012	08:00	1	2	2	2	3	1
250708	1	BENOMMENHEIT	SOMNOLENCE	23.04.2012	18:00	25.04.2012	unbekannt	1	1	2	2	3	1
251006	1	OTITIS MEDIA	OTITIS MEDIA	18.03.2013	07:30	21.03.2013	08:00	1	1	1	1	1	1
251014	1	RÖTUNG DES UNTERSCHENKELS LINKS ZIRKULÄR	ERYTHEMA	30.04.2013	03:00	02.05.2013	07:30	1	1	1	1	1	1
251026	1	BLOCKIERUNG LENDENWIRBELSÄULE	SPINAL PAIN	16.07.2013	unbekannt	17.07.2013	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251032	1	VERSCHLECHTERUNG LENDENWIRBELSÄULEN-SYNDROM	BACK PAIN	21.08.2013	unbekannt	26.08.2013	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251802	1	ÜBELKEIT	NAUSEA	03.03.2012	unbekannt	04.03.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	2	ZAHNSCHMERZEN	TOOTHACHE	05.03.2012	unbekannt	06.03.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251804	1	KNIESCHMERZ	ARTHRALGIA	02.03.2012	unbekannt	02.03.2012	unbekannt	1	1	2	1	1	1
	2	GPT ERHÖHT DURCH EINNAHME VON XARELTO	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	02.03.2012	14:43			1	1	1	1	1	4
251817	1	DIABETES MELLITUS	DIABETES MELLITUS	18.04.2012	unbekannt			1	1	2	1	1	4
251836	1	ÜBELKEIT	NAUSEA	13.08.2012	unbekannt	24.08.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251838	1	KONJUNKTIVITIS	CONJUNCTIVITIS	21.08.2012	unbekannt	25.08.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251851	1	GRIPPE	INFLUENZA	14.10.2012	22:00			1	1	1	1	1	4
251855	1	ÜBELKEIT	NAUSEA	12.10.2012	unbekannt	15.10.2012	16:30	1	1	1	1	1	1
251863	1	KONJUNKTIVITIS	CONJUNCTIVITIS	03.12.2012	unbekannt	21.02.2013	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251866	1	ARTERIELLE HYPERTONIE	HYPERTENSION	12.12.2012	unbekannt			1	1	2	1	1	4
251869	1	OBSTIPATION	CONSTIPATION	13.12.2012	unbekannt	17.12.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1

Pat.-Nr.	UE-Nr.	Beschreibung des UE	MedDRA Preferred term	Startdatum	Startzeit	Stopdatum	Stoppzeit	Schwerwiegend	Erwartet	Intensität	Kausalbeziehung zum Prüfmedikament	Maßnahmen hinsichtlich Prüfmedikament	Ausgang
251905	1	ERHÖHTE LEUKOZYTEN	WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	05.12.2012	10:30	05.03.2013	unbekannt	1	1	3	1	3	1
	2	REISEDIAARRHOE BEI VERDACHT AUF COLITIS ULCEROSA	DIARRHOEA INFECTIOUS, COLITIS ULCERATIVE	06.12.2012	21:00	26.03.2013	unbekannt	2	1	3	1	3	1
252026	1	GPT erhöht	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	17.04.2012	unbekannt			1	1	1	1	1	3
252364	1	ÜBELKEIT	NAUSEA	15.04.2013	16:30	17.04.2013	09:00	1	1	2	1	3	1
	2	HARNWEGSINFEKT	URINARY TRACT INFECTION	15.04.2013	21:30	20.04.2013	09:00	1	1	2	1	3	1

**UE-Bewertung**

Nummer	1	2	3	4	5	6	7
Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend*					
Erwartet	Nicht zutreffend	Nein	Ja				
Intensität	Leicht	Mittel	Schwer				
Kausalbeziehung zum Prüfmedikament	Kein Zusammenhang	Zusammenhang möglich	Zusammenhang wahrscheinlich	Zusammenhang sicher			
Maßnahmen hinsichtlich Prüfmedikament	Keine	Unterbrochen	Abgesetzt	Erhöht	Reduziert	Unbekannt	Nicht zutreffend
Ausgang	Wiederhergestellt / Gelöst	Wiederhergestellt mit Folgen	Genesend	Andauernd	Tödlich	Nachverfolgung nicht möglich	

Tabelle 12: Listing der Unerwünschten Ereignisse, Plazebo (SAF)

Pat.-Nr.	UE-Nr.	Beschreibung des UE	MedDRA Preferred term	Startdatum	Startzeit	Stopdatum	Stoppzeit	Schwerwiegend	Erwartet	Intensität	Kausalbeziehung zum Prüfmedikament	Maßnahmen hinsichtlich Prüfmedikament	Ausgang
250205	1	BAUCHKRÄMPFE	ABDOMINAL PAIN	28.03.2012	05:00	28.03.2012	09:00	1	1	3	1	1	1
250408	1	HARNWEGSINFEKT MIT DYSURIE	URINARY TRACT INFECTION	20.01.2012	18:00	23.01.2012	08:00	1	1	1	1	1	1
250901	1	HALSSCHMERZEN	OROPHARYNGEAL PAIN	17.04.2012	unbekannt	23.04.2012	unbekannt	1	1	2	1	1	1
251029	1	NIEDRIGES CHLORID	BLOOD CHLORIDE DECREASED	29.07.2013	unbekannt	31.07.2013	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	2	NIEDRIGES NATRIUM	BLOOD SODIUM DECREASED	29.07.2013	unbekannt	31.07.2013	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251105	1	MCH ZU NIEDRIG	MEAN CELL HAEMOGLOBIN DECREASED	19.03.2013	14:30			1	2	1	1	1	4
251201	1	PALPIERTE RESISTENZ IM MEDIANEN OBERBAUCH LEICHT LINKSSEITIG	PALPATORY FINDING ABNORMAL	29.08.2012	16:02			1	1	1	1	1	4
251205	1	HALSSCHMERZEN	OROPHARYNGEAL PAIN	07.10.2012	20:00	12.10.2012	09:00	1	1	1	1	1	1
251801	1	ZUNEHMENDE BAUCHSCHMERZEN	ABDOMINAL PAIN	28.02.2012	19:00	06.03.2012	16:45	1	1	1	1	1	1
	2	ÜBELKEIT	NAUSEA	27.02.2012	16:00	02.03.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	3	KOLIKEN	ABDOMINAL PAIN	27.02.2012	19:00	02.03.2012	unbekannt	1	1	2	1	1	1
251805	1	KOPFSCHMERZEN	HEADACHE	06.03.2012	16:00	06.03.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	2	BAUCHSCHMERZEN	ABDOMINAL PAIN	06.03.2012	16:00	06.03.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251816	1	ÜBELKEIT	NAUSEA	12.04.2012	unbekannt	16.04.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	2	ERBRECHEN	VOMITING	12.04.2012	unbekannt	16.04.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	3	GASTRO-ÖSOPHAGALER REFLUX	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	13.04.2012	08:00	16.04.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251823	1	GLIEDERSCHMERZEN	PAIN IN EXTREMITY	06.06.2012	23:00	14.06.2012	13:00	1	1	1	1	1	1
251824	1	SPASTISCHE BRONCHITIS	BRONCHITIS	11.06.2012	unbekannt	25.06.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1

Pat.-Nr.	UE-Nr.	Beschreibung des UE	MedDRA Preferred term	Startdatum	Startzeit	Stopdatum	Stoppzeit	Schwerwiegend	Erwartet	Intensität	Kausalbeziehung zum Prüfmedikament	Maßnahmen hinsichtlich Prüfmedikament	Ausgang
251834	1	KOPFSCHMERZ	HEADACHE	22.07.2012	unbekannt			1	1	1	1	1	4
251846	1	KOPFSCHMERZ	HEADACHE	03.09.2012	17:00	04.09.2012	15:00	1	1	1	1	1	1
251849	1	REFLUX-ÖSOPHAGITIS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	28.09.2012	unbekannt			1	1	1	1	1	4
251854	1	KOPFSCHMERZ	HEADACHE	11.10.2012	18:00	13.10.2012	22:00	1	1	1	1	1	1
251860	1	PHARYNGITIS	PHARYNGITIS	24.10.2012	unbekannt	29.10.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	2	BINDEHAUTBLUTUNG	CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	24.10.2012	unbekannt	29.10.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251862	1	SCHÜTTELFROST	CHILLS	10.12.2012	unbekannt	17.12.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
	2	AKUTE VIRALE BRONCHITIS	BRONCHITIS VIRAL	10.12.2012	unbekannt	17.12.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251870	1	BAUCHKRÄMPFE	ABDOMINAL PAIN	09.01.2013	unbekannt	11.01.2013	unbekannt	1	1	1	1	1	1
251872	1	EROSIVE GASTRITIS UNKLARER GENESE	GASTRITIS EROSIVE	18.01.2013	unbekannt			1	1	2	1	1	4
252103	1	GICHTANFALL	GOUT	08.07.2012	08:00	07.10.2012	unbekannt	1	1	1	1	1	1
252401	1	SODBRENNEN	DYSPEPSIA	14.03.2012	08:00			1	1	1	1	1	4
252504	1	UNKLARE OBERBAUCH-BESCHWERDEN	ABDOMINAL DISCOMFORT	02.05.2013	09:10	07.05.2013	09:00	1	1	2	1	3	1

**UE-Bewertung**

Nummer	1	2	3	4	5	6	7
Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend*					
Erwartet	Nicht zutreffend	Nein	Ja				
Intensität	Leicht	Mittel	Schwer				
Kausalbeziehung zum Prüfmedikament	Kein Zusammenhang	Zusammenhang möglich	Zusammenhang wahrscheinlich	Zusammenhang sicher			
Maßnahmen hinsichtlich Prüfmedikament	Keine	Unterbrochen	Abgesetzt	Erhöht	Reduziert	Unbekannt	Nicht zutreffend
Ausgang	Wiederhergestellt / Gelöst	Wiederhergestellt mit Folgen	Genesend	Andauernd	Tödlich	Nachverfolgung nicht möglich	

Tabelle 13: Liste der Begleitmedikation, die aufgrund eines UEs eingenommen wurde, Verum (SAF)

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Wirkstoffname	Indikation	Einnahmegrund d UE	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Einnahme	Stopdatum Einnahme	Andauemd
1	250215	Verum	VITAMIN C	INFEKT	ja	oral	KAPSEL	1x täglich	1 G	01.02.2013	04.02.2013	nein
2	251006	Verum	DEXAMETHASON/ CINCHOCAINHYDROCHLORID/ BUTAN-1,3-DIOL	OTITIS MEDIA	ja	topisch	OHRENTROPFEN	3x täglich	1 TROPFEN	18.03.2013	21.03.2013	nein
3	251014	Verum	ETHACRIDINLACTAT 1H2O	RÖTUNG UNTERSCHENKEL LINKS	ja	topisch	SALBE	1x täglich	UNBEKANNT	30.04.2013	30.04.2013	nein
4	251026	Verum	AMBENE/ DEXABENE	BLOCKIERUNG LENDENWIRBELSÄULE	ja	i.m.	INJEKTION	1x täglich	400 MG/ 5,26 MG	17.07.2013	17.07.2013	nein
5	251032	Verum	DICLOFENAC	VERSCHLECHTERUNG LENDENWIRBELSÄULENSYNDROM	ja	i.m.	INJEKTION	1x täglich	75 MG	21.08.2013	21.08.2013	nein
6	251802	Verum	DIMENHYDRINAT	ÜBELKEIT	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	40 MG	03.03.2012	04.03.2012	nein
6	251802	Verum	IBUPROFEN	ZAHNSCHMERZEN	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	400 MG	05.03.2012	06.03.2012	nein
8	251804	Verum	PARACETAMOL	SCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500MG	02.03.2012	02.03.2012	nein
9	251817	Verum	INSULIN GLARGIN	DIABETES MELLITUS	ja	s.c.	INJEKTIONS LÖSUNG	wenn nötig	38IU	18.04.2012		ja
10	251836	Verum	METOCLOPRAMID	ÜBELKEIT	ja	oral	TROPFEN	3x täglich	60MG	22.08.2012	24.08.2012	nein
11	251838	Verum	DEXAMETHASON	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	UNK	23.08.2012		ja
12	251838	Verum	GENTAMICIN	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	UNK	23.08.2012		ja
13	251851	Verum	IBUPROFEN	GRIPPE	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	100 MG	14.10.2012	14.10.2012	nein
14	251863	Verum	KANAMYCINMONOSULFAT	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	NK	03.12.2012	21.02.2013	nein
15	251863	Verum	DICLOFENAC-NATRIUM	KONJUNKTIVITIS	ja	topisch	TROPFEN	3x täglich	NK	03.12.2012	05.12.2012	nein
16	251866	Verum	RAMIPRIL	ARTERIELLE	ja	oral	TABLETTE	1x	2.5 MG	12.12.2012		ja

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Wirkstoffname	Indikation	Einnahmegrund d UE	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Einnahme	Stopdatum Einnahme	Andauernd
				HYPERTONIE				täglich				
17	251905	Verum	CIPROFLOXACIN	REISEDIARRHOE	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	500 MG	06.12.2012	99.12.2012	nein
18	251905	Verum	MESALAZIN	ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNG	ja	oral	GRANULAT	1x täglich	4 G	25.02.2013	99.03.2013	nein
19	251905	Verum	PREDNISOLON	COLITIS ULCEROSA	ja	oral	TABLETTEN	1x täglich	20 MG	03.01.2013	99.04.2013	nein
20	251905	Verum	EISEN-(II)-GLYCIN- SULFAT-KOMPLEX	ANÄMIE	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	100 MG	05.03.2013		ja
21	251905	Verum	MESALAZIN	COLITIS ULCEROSA	ja	rektal	KLYSMA	1x täglich	1 G	21.12.2012	99.99.2013	nein
22	251905	Verum	PANTOPRAZOL	GASTRITIS	ja	oral	TABLETTEN	1x täglich	20 MG	21.12.2012		ja
23	251905	Verum	MESALAZIN	ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNG	ja	rektal	KLYSMA	1x täglich	2 G	03.01.2013	99.03.2013	nein
24	251905	Verum	MESALAZIN	COLITIS ULCEROSA	ja	oral	TABLETTEN	3x täglich	500 MG	12.12.2012	99.99.2013	nein
25	252364	Verum	METOCLOPRAMIDHYD ROCHLORID	ÜBELKEIT	ja	intrave nös	INJEKTIONS LÖSUNG	1x täglich	10 MG	15.04.2013	15.04.2013	nein
26	252364	Verum	PANTOPRAZOL	PROPHYLAXE	ja	intrave nös	INJEKTIONS LÖSUNG	1x täglich	40 MG	15.04.2013	15.04.2013	nein
27	252364	Verum	JONOSTERIL	PROPHYLAXE	ja	intrave nös	INFUSIONS LÖSUNG	1x täglich	500 ML	15.04.2013	15.04.2013	nein
28	252364	Verum	CIPROFLOXACIN	HARNWEGSINFEKT	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	500 MG	15.04.2013	20.04.2013	nein

Tabelle 14: Liste der Begleitmedikation, die aufgrund eines UEs eingenommen wurde, Plazebo (SAF)

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Wirkstoffname	Indikation	Einnahmegrund d UE	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Einnahme	Stopdatum Einnahme	Andauernd
----------	----------	------------	---------------	------------	-----------------------	-------	------------------	----------	------------	------------------------	-----------------------	-----------

Lfd. Nr.	Pat.-Nr.	Behandlung	Wirkstoffname	Indikation	Einnahmegrund UE	Route	Darreichungsform	Frequenz	Tagesdosis	Startdatum Einnahme	Stopdatum Einnahme	Andauernd
1	250205	Plazebo	LOPERAMID	DURCHFALL	ja	oral	TABLETTE	3x täglich	2 MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
2	250205	Plazebo	SACCHAROMYCES CEREVISIAE HANSEN CBS 5926	DURCHFALL	ja	oral	KAPSEL	2x täglich	20 MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
3	250205	Plazebo	MEDIZINISCHE KOHLE	DURCHFALL	ja	oral	TABLETTE	3x täglich	500MG	28.03.2012	30.03.2012	nein
4	250205	Plazebo	BUTYLSCOPOLAMINIUMBROMID	BAUCHKRÄMPFE	ja	i. v.	INJEKTION	wenn nötig	20 MG	28.03.2012	28.03.2012	nein
5	250408	Plazebo	CIPROFLOXACIN	HARNWEGSINFEKT	ja	oral	TABLETTE	2x täglich	500 MG	21.01.2012	23.01.2012	nein
6	251805	Plazebo	METAMIZOL-NATRIUM	KOPFSCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500MG	07.03.2012	07.03.2012	nein
7	251834	Plazebo	PARACETAMOL	KOPFSCHMERZEN	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500 MG	23.07.2012	24.07.2012	nein
8	251846	Plazebo	PARACETAMOL	KOPFSCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	500 MG	03.09.2012	04.09.2012	nein
9	251849	Plazebo	OMEPRAZOL	REFLUXÖSOPHAGITIS	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	40 MG	08.10.2009		ja
10	251854	Plazebo	NAPROXEN	KOPFSCHMERZ	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	220 MG	11.10.2012	13.10.2012	nein
11	251870	Plazebo	METAMIZOL-NATRIUM 1H2O	BAUCHKRÄMPFE	ja	oral	TABLETTE	wenn nötig	500 MG	09.01.2013	11.01.2013	nein
12	252103	Plazebo	TROCKENEXTRAKT AUS HERBSTZEITLOSENSAMEN	GICHTANFALL	ja	oral	TABLETTE	4x täglich	8MG	09.07.2012	10.07.2012	nein
13	252103	Plazebo	DICLOFENAC	GICHTANFALL	ja	oral	TABLETTE	1x täglich	150MG	10.07.2012	10.07.2012	nein
14	252103	Plazebo	DEXAMETHASON	GICHTANFALL	ja	intramuskulär	INJEKTIONS LÖSUNG	1x täglich	8MG	09.07.2012	09.07.2012	nein
15	252103	Plazebo	DICLOFENAC-NATRIUM	GICHTANFALL	ja	intramuskulär	INJEKTIONS LÖSUNG	1x täglich	75MG	09.07.2012	09.07.2012	nein
16	252401	Plazebo	PANTOPRAZOL	SODBRENNEN	ja	oral	TABLETTEN	2x täglich	20 MG	15.03.2012		ja

### 14.3.2 Auflistung von Todesfällen, anderen schwerwiegenden und signifikanten Unerwünschten Ereignissen

Nicht zutreffend

### 14.3.3 Beschreibungen von Todesfällen, anderen schwerwiegenden und signifikanten Unerwünschten Ereignissen

Nicht zutreffend

### 14.3.4 Auflistung aller abweichenden Laborparameter (alle Patienten)

**Tabelle 15: Abweichungen bei der Stuhluntersuchung auf Erreger**

Pat.-Nr.	Norovirus-RNA	Adenovirus-Antigen (EIA)	Yersinia	Campylobacter (jejuni/coli)	Salmonellen	Shigellen
252030	nicht durchgeführt	negativ	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
252033	nicht durchgeführt	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
252040	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
252906	negativ	negativ	nicht durchgeführt	negativ	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
252907	negativ	negativ	nicht durchgeführt	negativ	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
252908	negativ	negativ	nicht durchgeführt	negativ	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
252909	negativ	negativ	nicht durchgeführt	negativ	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt

**Tabelle 16: Laborwerte Hämoglobin [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Hämoglobin [mmol/l] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	9.220	(0.897)	9.253	(0.913)	9.236	(0.904)
Median	9.216		9.309		9.247	
25%P	8.626		8.626		8.626	
75%P	9.837		9.868		9.868	
Min - Max	6.70	; 11.36	6.52	; 11.48	6.52	; 11.48
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.492		
<b>Hämoglobin [mmol/l] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	9.030	(0.850)	9.066	(0.911)	9.048	(0.881)
Median	9.092		9.061		9.061	
25%P	8.378		8.440		8.440	
75%P	9.619		9.743		9.681	
Min - Max	6.64	; 11.17	6.14	; 11.17	6.14	; 11.17
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.576		
<b>Hämoglobin [mmol/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	-0.186	(0.478)	-0.181	(0.512)	-0.184	(0.495)
Median	-0.186		-0.125		-0.186	
25%P	-0.435		-0.435		-0.435	
75%P	0.125		0.120		0.124	
Min - Max	-1.62	; 1.30	-1.86	; 2.92	-1.86	; 2.92
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.865		

Tabelle 17: Laborwerte Hämatokrit [l/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Hämatokrit [l/l] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	0.468	(0.044)	0.470	(0.045)	0.469	(0.045)
Median	0.470		0.470		0.470	
25%P	0.440		0.440		0.440	
75%P	0.500		0.500		0.500	
Min - Max	0.34	; 0.59	0.34	; 0.58	0.34	; 0.59
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.509		
<b>Hämatokrit [l/l] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	0.456	(0.042)	0.459	(0.045)	0.458	(0.043)
Median	0.460		0.460		0.460	
25%P	0.430		0.430		0.430	
75%P	0.490		0.490		0.490	
Min - Max	0.34	; 0.55	0.34	; 0.58	0.34	; 0.58
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.598		
<b>Hämatokrit [l/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	-0.012	(0.030)	-0.010	(0.032)	-0.011	(0.031)
Median	-0.010		-0.010		-0.010	
25%P	-0.030		-0.030		-0.030	
75%P	0.010		0.000		0.010	
Min - Max	-0.11	; 0.09	-0.14	; 0.19	-0.14	; 0.19
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.643		

**Tabelle 18: Laborwerte Erythrozyten [Erythrozyten/pl] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Erythrozyten [Erythrozyten/pl] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	4.97	(0.47)	5.02	(0.46)	4.99	(0.46)
Median	5.00		5.00		5.00	
25%P	4.70		4.70		4.70	
75%P	5.30		5.30		5.30	
Min - Max	3.3	; 6.5	3.9	; 6.2	3.3	; 6.5
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.274		
<b>Erythrozyten [Erythrozyten/pl] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	4.87	(0.45)	4.93	(0.48)	4.90	(0.46)
Median	4.90		4.90		4.90	
25%P	4.60		4.60		4.60	
75%P	5.20		5.30		5.20	
Min - Max	3.4	; 5.9	3.5	; 6.3	3.4	; 6.3
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.245		
<b>Erythrozyten [Erythrozyten/pl] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	-0.10	(0.27)	-0.09	(0.27)	-0.09	(0.27)
Median	-0.10		-0.10		-0.10	
25%P	-0.30		-0.20		-0.30	
75%P	0.10		0.10		0.10	
Min - Max	-1.0	; 0.7	-1.1	; 1.4	-1.1	; 1.4
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.876		

Tabelle 19: Laborwerte MCV [f] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>MCV [f] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	94.33	(5.80)	93.91	(6.24)	94.12	(6.02)
Median	93.85		93.70		93.70	
25%P	90.20		90.40		90.20	
75%P	98.00		97.20		97.50	
Min - Max	78.5 ;	116.0	71.0 ;	120.0	71.0 ;	120.0
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.548		
<b>MCV [f] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	93.80	(5.54)	93.58	(6.12)	93.69	(5.84)
Median	93.85		93.20		93.50	
25%P	90.00		89.70		89.80	
75%P	97.60		97.20		97.40	
Min - Max	74.1 ;	112.0	68.6 ;	112.0	68.6 ;	112.0
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.719		
<b>MCV [f] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	-0.51	(2.87)	-0.30	(3.54)	-0.40	(3.22)
Median	-0.40		-0.10		-0.30	
25%P	-1.80		-2.00		-2.00	
75%P	1.00		1.30		1.20	
Min - Max	-10.0 ;	10.0	-9.1 ;	16.6	-10.0 ;	16.6
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.668		

**Tabelle 20: Laborwerte MCH [fmol] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>MCH [fmol] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	1.860	(0.113)	1.851	(0.115)	1.855	(0.114)
Median	1.860		1.860		1.860	
25%P	1.785		1.790		1.790	
75%P	1.920		1.920		1.920	
Min - Max	1.49 ;	2.32	1.25 ;	2.27	1.25 ;	2.32
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.672		
<b>MCH [fmol] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	1.860	(0.110)	1.848	(0.119)	1.854	(0.115)
Median	1.860		1.850		1.850	
25%P	1.790		1.780		1.780	
75%P	1.930		1.920		1.930	
Min - Max	1.52 ;	2.30	1.25 ;	2.20	1.25 ;	2.30
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.556		
<b>MCH [fmol] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	-0.001	(0.045)	-0.002	(0.049)	-0.001	(0.047)
Median	0.000		-0.005		0.000	
25%P	-0.030		-0.030		-0.030	
75%P	0.030		0.020		0.020	
Min - Max	-0.16 ;	0.15	-0.10 ;	0.33	-0.16 ;	0.33
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.364		

**Tabelle 21: Laborwerte MCHC [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>MCHC [mmol/l] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	19.74	(0.90)	19.73	(0.94)	19.74	(0.92)
Median	19.80		19.80		19.80	
25%P	19.10		19.10		19.10	
75%P	20.40		20.40		20.40	
Min - Max	17.6 ;	21.7	17.1 ;	22.4	17.1 ;	22.4
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.972		
<b>MCHC [mmol/l] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	19.85	(0.86)	19.77	(0.84)	19.81	(0.85)
Median	19.90		19.70		19.80	
25%P	19.30		19.20		19.20	
75%P	20.50		20.40		20.40	
Min - Max	17.2 ;	22.2	17.1 ;	21.7	17.1 ;	22.2
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.256		
<b>MCHC [mmol/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	0.10	(0.75)	0.04	(0.81)	0.07	(0.78)
Median	0.10		0.10		0.10	
25%P	-0.40		-0.50		-0.40	
75%P	0.60		0.50		0.50	
Min - Max	-1.9 ;	2.1	-2.0 ;	2.3	-2.0 ;	2.3
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.522		

**Tabelle 22: Laborwerte Leukozyten [Leukozyten/pl] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Leukozyten [Leukozyten/pl] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	7.29	(2.79)	7.18	(2.69)	7.24	(2.74)
Median	6.85		6.80		6.80	
25%P	5.40		5.20		5.30	
75%P	8.75		8.30		8.50	
Min - Max	2.3 ;	22.6	2.6 ;	20.0	2.3 ;	22.6
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.590		
<b>Leukozyten [Leukozyten/pl] - Visite 3</b>						
n	218		228		446	
MW (SD)	7.05	(2.27)	7.05	(2.24)	7.05	(2.25)
Median	6.80		6.60		6.70	
25%P	5.50		5.50		5.50	
75%P	8.30		8.00		8.20	
Min - Max	2.6 ;	15.4	2.5 ;	16.5	2.5 ;	16.5
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.746		
<b>Leukozyten [Leukozyten/pl] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		225		442	
MW (SD)	-0.21	(2.59)	-0.11	(2.26)	-0.16	(2.42)
Median	0.00		0.10		0.00	
25%P	-1.10		-1.10		-1.10	
75%P	0.90		1.10		1.00	
Min - Max	-9.9 ;	9.7	-11.1 ;	9.6	-11.1 ;	9.7
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.714		

**Tabelle 23: Laborwerte Basophile [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Basophile [%] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	1.0	(0.6)	1.0	(0.7)	1.0	(0.7)
Median	1.0		1.0		1.0	
25%P	1.0		1.0		1.0	
75%P	1.0		1.0		1.0	
Min - Max	0 ; 4		0 ; 4		0 ; 4	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.637		
<b>Basophile [%] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	1.0	(0.7)	1.1	(0.7)	1.0	(0.7)
Median	1.0		1.0		1.0	
25%P	1.0		1.0		1.0	
75%P	1.0		1.0		1.0	
Min - Max	0 ; 4		0 ; 4		0 ; 4	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.123		
<b>Basophile [%] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	-0.0	(0.8)	0.1	(0.8)	0.0	(0.8)
Median	0.0		0.0		0.0	
25%P	0.0		0.0		0.0	
75%P	0.0		0.0		0.0	
Min - Max	-4 ; 3		-2 ; 3		-4 ; 3	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.109		

**Tabelle 24: Laborwerte Eosinophile [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Eosinophile [%] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	2.2	(1.6)	2.2	(1.4)	2.2	(1.5)
Median	2.0		2.0		2.0	
25%P	1.0		1.0		1.0	
75%P	3.0		3.0		3.0	
Min - Max	0 ; 10		0 ; 8		0 ; 10	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.661		
<b>Eosinophile [%] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	2.6	(1.8)	2.6	(1.6)	2.6	(1.7)
Median	2.0		2.0		2.0	
25%P	1.0		2.0		2.0	
75%P	3.0		3.0		3.0	
Min - Max	0 ; 12		0 ; 11		0 ; 12	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.658		
<b>Eosinophile [%] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	0.4	(1.8)	0.3	(1.4)	0.4	(1.6)
Median	0.0		0.0		0.0	
25%P	0.0		0.0		0.0	
75%P	1.0		1.0		1.0	
Min - Max	-6 ; 8		-4 ; 6		-6 ; 8	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.547		

**Tabelle 25: Laborwerte Lymphozyten [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Lymphozyten [%] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	25.1	(9.8)	26.5	(9.6)	25.8	(9.7)
Median	25.5		27.0		27.0	
25%P	19.0		21.0		19.0	
75%P	32.0		32.0		32.0	
Min - Max	3	; 56	4	; 69	3	; 69
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.188		
<b>Lymphozyten [%] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	29.8	(8.9)	29.8	(8.1)	29.8	(8.5)
Median	29.0		29.0		29.0	
25%P	24.0		24.0		24.0	
75%P	35.0		35.0		35.0	
Min - Max	11	; 77	11	; 55	11	; 77
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.827		
<b>Lymphozyten [%] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	4.7	(10.3)	3.1	(9.3)	3.9	(9.8)
Median	3.0		2.0		2.0	
25%P	-2.0		-3.0		-2.0	
75%P	10.0		8.0		9.0	
Min - Max	-35	; 51	-35	; 30	-35	; 51
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.179		

**Tabelle 26: Laborwerte Monozyten [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Monozytes [%] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	6.4	(2.4)	6.4	(2.7)	6.4	(2.6)
Median	6.0		6.0		6.0	
25%P	5.0		5.0		5.0	
75%P	8.0		7.0		8.0	
Min - Max	1 ; 15		0 ; 23		0 ; 23	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.788		
<b>Monozytes [%] - Visite 3</b>						
n	218		229		447	
MW (SD)	6.4	(2.5)	6.2	(2.1)	6.3	(2.3)
Median	6.0		6.0		6.0	
25%P	5.0		5.0		5.0	
75%P	7.0		7.0		7.0	
Min - Max	0 ; 20		2 ; 16		0 ; 20	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.330		
<b>Monozytes [%] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		226		443	
MW (SD)	0.1	(2.7)	-0.2	(2.6)	-0.0	(2.7)
Median	0.0		0.0		0.0	
25%P	-1.0		-1.0		-1.0	
75%P	2.0		1.0		1.0	
Min - Max	-7 ; 16		-17 ; 8		-17 ; 16	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.459		

**Tabelle 27: Laborwerte Neutrophile [%] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Neutrophile [%] - Visite 1</b>						
n	209		217		426	
MW (SD)	62.5	(10.1)	61.6	(10.0)	62.1	(10.0)
Median	62.0		62.0		62.0	
25%P	55.0		55.0		55.0	
75%P	70.0		68.0		69.0	
Min - Max	33 ; 90		34 ; 89		33 ; 90	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.357		
<b>Neutrophile [%] - Visite 3</b>						
n	202		226		428	
MW (SD)	58.4	(8.8)	58.0	(9.2)	58.2	(9.0)
Median	59.0		58.0		58.0	
25%P	52.0		52.0		52.0	
75%P	65.0		64.0		64.0	
Min - Max	29 ; 78		26 ; 78		26 ; 78	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.670		
<b>Neutrophile [%] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	180		208		388	
MW (SD)	-3.6	(9.5)	-3.5	(10.1)	-3.5	(9.8)
Median	-3.0		-2.0		-2.5	
25%P	-9.0		-8.0		-8.0	
75%P	2.0		3.0		3.0	
Min - Max	-32 ; 21		-36 ; 23		-36 ; 23	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.606		

**Tabelle 28: Laborwerte Kreatinin [µmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Kreatinin [µmol/l] - Visite 1</b>						
n	233		233		466	
MW (SD)	76.3	(16.3)	74.7	(15.9)	75.5	(16.1)
Median	80.0		71.0		71.0	
25%P	62.0		62.0		62.0	
75%P	88.0		80.0		88.0	
Min - Max	44 ;	133	35 ;	159	35 ;	159
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.415		
<b>Kreatinin [µmol/l] - Visite 3</b>						
n	218		230		448	
MW (SD)	74.2	(14.6)	74.7	(15.1)	74.5	(14.9)
Median	71.0		71.0		71.0	
25%P	62.0		62.0		62.0	
75%P	88.0		88.0		88.0	
Min - Max	44 ;	124	44 ;	115	44 ;	124
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.722		
<b>Kreatinin [µmol/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	218		227		445	
MW (SD)	-1.9	(10.1)	-0.0	(11.4)	-0.9	(10.8)
Median	0.0		0.0		0.0	
25%P	-9.0		-9.0		-9.0	
75%P	0.0		9.0		8.0	
Min - Max	-45 ;	27	-71 ;	35	-71 ;	35
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.047		

**Tabelle 29: Laborwerte ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>ASAT/GOT [<math>\mu\text{mol/s/l}</math>] - Visite 1</b>						
n	233		233		466	
MW (SD)	0.439	(0.226)	0.405	(0.176)	0.422	(0.203)
Median	0.380		0.360		0.370	
25%P	0.310		0.300		0.300	
75%P	0.480		0.460		0.470	
Min - Max	0.17 ; 1.78		0.16 ; 1.73		0.16 ; 1.78	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.254		
<b>ASAT/GOT [<math>\mu\text{mol/s/l}</math>] - Visite 3</b>						
n	218		230		448	
MW (SD)	0.427	(0.231)	0.402	(0.173)	0.414	(0.203)
Median	0.380		0.370		0.370	
25%P	0.310		0.310		0.310	
75%P	0.460		0.450		0.455	
Min - Max	0.18 ; 2.50		0.17 ; 1.73		0.17 ; 2.50	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.232		
<b>ASAT/GOT [<math>\mu\text{mol/s/l}</math>] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	218		227		445	
MW (SD)	-0.009	(0.194)	-0.007	(0.114)	-0.008	(0.158)
Median	0.000		-0.010		0.000	
25%P	-0.060		-0.060		-0.060	
75%P	0.050		0.040		0.050	
Min - Max	-1.01 ; 1.54		-0.72 ; 0.50		-1.01 ; 1.54	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.781		

Tabelle 30: Laborwerte ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ] - Visite 1						
n	233		233		466	
MW (SD)	0.485	(0.354)	0.466	(0.348)	0.475	(0.351)
Median	0.390		0.370		0.380	
25%P	0.270		0.260		0.260	
75%P	0.550		0.550		0.550	
Min - Max	0.11 ;	2.31	0.13 ;	3.73	0.11 ;	3.73
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.624		
ALAT/GPT - Visite 3						
n	218		230		448	
MW (SD)	0.513	(0.398)	0.483	(0.375)	0.498	(0.386)
Median	0.400		0.375		0.390	
25%P	0.270		0.260		0.260	
75%P	0.590		0.570		0.585	
Min - Max	0.10 ;	2.75	0.10 ;	3.82	0.10 ;	3.82
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.372		
ALAT/GPT - Veränderung zu Baseline						
n	218		227		445	
MW (SD)	0.038	(0.183)	0.010	(0.175)	0.024	(0.179)
Median	0.010		0.000		0.010	
25%P	-0.040		-0.050		-0.040	
75%P	0.080		0.060		0.060	
Min - Max	-0.34 ;	1.81	-1.22 ;	0.76	-1.22 ;	1.81
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.355		

**Tabelle 31: Laborwerte Natrium [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Natrium [mmol/l] - Visite 1</b>						
n	233		233		466	
MW (SD)	140.4	(2.4)	140.4	(2.4)	140.4	(2.4)
Median	141.0		141.0		141.0	
25%P	139.0		139.0		139.0	
75%P	142.0		142.0		142.0	
Min - Max	128 ; 145		123 ; 145		123 ; 145	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.713		
<b>Natrium [mmol/l] - Visite 3</b>						
n	217		230		447	
MW (SD)	140.9	(2.0)	140.9	(2.2)	140.9	(2.1)
Median	141.0		141.0		141.0	
25%P	140.0		140.0		140.0	
75%P	142.0		142.0		142.0	
Min - Max	133 ; 145		132 ; 147		132 ; 147	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.691		
<b>Natrium [mmol/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		227		444	
MW (SD)	0.5	(2.3)	0.5	(2.4)	0.5	(2.4)
Median	1.0		0.0		0.0	
25%P	-1.0		-1.0		-1.0	
75%P	2.0		2.0		2.0	
Min - Max	-6 ; 9		-5 ; 16		-6 ; 16	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.539		

**Tabelle 32: Laborwerte Kalium [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Kalium [mmol/l] - Visite 1</b>						
n	232		232		464	
MW (SD)	4.37	(0.43)	4.39	(0.41)	4.38	(0.42)
Median	4.40		4.30		4.35	
25%P	4.10		4.10		4.10	
75%P	4.70		4.70		4.70	
Min - Max	3.1 ;	6.2	3.4 ;	5.7	3.1 ;	6.2
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.648		
<b>Kalium [mmol/l] - Visite 3</b>						
n	217		229		446	
MW (SD)	4.33	(0.52)	4.35	(0.40)	4.34	(0.46)
Median	4.30		4.30		4.30	
25%P	4.10		4.10		4.10	
75%P	4.60		4.60		4.60	
Min - Max	0.0 ;	5.8	3.2 ;	5.4	0.0 ;	5.8
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.777		
<b>Kalium [mmol/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	216		225		441	
MW (SD)	-0.03	(0.51)	-0.05	(0.42)	-0.04	(0.47)
Median	0.00		-0.10		0.00	
25%P	-0.30		-0.30		-0.30	
75%P	0.30		0.20		0.20	
Min - Max	-4.7 ;	1.1	-1.5 ;	0.9	-4.7 ;	1.1
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.340		

**Tabelle 33: Laborwerte Kalzium [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Kalzium [mmol/l] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	2.392	(0.145)	2.391	(0.121)	2.391	(0.133)
Median	2.390		2.380		2.390	
25%P	2.290		2.310		2.300	
75%P	2.480		2.460		2.470	
Min - Max	2.00 ; 3.12		2.10 ; 2.79		2.00 ; 3.12	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.950		
<b>Kalzium [mmol/l] - Visite 3</b>						
n	218		230		448	
MW (SD)	2.371	(0.202)	2.379	(0.119)	2.375	(0.164)
Median	2.380		2.390		2.380	
25%P	2.300		2.290		2.300	
75%P	2.450		2.450		2.450	
Min - Max	0.00 ; 2.97		2.09 ; 2.78		0.00 ; 2.97	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.914		
<b>Kalzium [mmol/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	217		227		444	
MW (SD)	-0.019	(0.200)	-0.011	(0.105)	-0.015	(0.159)
Median	0.000		-0.010		-0.010	
25%P	-0.080		-0.080		-0.080	
75%P	0.070		0.060		0.060	
Min - Max	-2.41 ; 0.30		-0.25 ; 0.29		-2.41 ; 0.30	
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.507		

**Tabelle 34: Laborwerte Chlorid [mmol/l] Visite 1, Visite 3 und Veränderung zur Baseline(SAF)**

	Verum N=234		Plazebo N=236		Total N=470	
<b>Chlorid [mmol/l] - Visite 1</b>						
n	232		233		465	
MW (SD)	101.0	(2.6)	101.1	(2.8)	101.0	(2.7)
Median	101.0		101.0		101.0	
25%P	99.0		100.0		100.0	
75%P	103.0		103.0		103.0	
Min - Max	91	; 108	80	; 107	80	; 108
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.633		
<b>Chlorid [mmol/l] - Visite 3</b>						
n	217		230		447	
MW (SD)	101.6	(2.3)	101.5	(2.4)	101.6	(2.3)
Median	102.0		102.0		102.0	
25%P	100.0		100.0		100.0	
75%P	103.0		103.0		103.0	
Min - Max	94	; 108	94	; 108	94	; 108
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.901		
<b>Chlorid [mmol/l] - Veränderung zu Baseline</b>						
n	216		227		443	
MW (SD)	0.6	(2.4)	0.5	(2.6)	0.5	(2.5)
Median	0.5		0.0		0.0	
25%P	-1.0		-1.0		-1.0	
75%P	2.0		2.0		2.0	
Min - Max	-6	; 7	-6	; 21	-6	; 21
Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: p-Wert				0.411		

**Tabelle 35: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250404	männlich	1	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	1	HB	10.86	8.13	10.43	nicht zutreffend
25007	250714	männlich	1	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251015	männlich	1	HB	11.05	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251018	männlich	1	HB	10.61	8.13	10.43	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	1	HB	10.55	8.13	10.43	nicht zutreffend
25018	251851	männlich	1	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	HB	11.36	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252032	männlich	1	HB	8.068	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252033	männlich	1	HB	7.944	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	1	HB	11.11	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252365	männlich	1	HB	10.8	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252368	männlich	1	HB	10.92	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	1	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	1	HB	10.86	8.13	10.43	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	1	HB	10.8	8.13	10.43	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	1	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25025	252506	männlich	1	HB	11.11	8.13	10.43	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	1	HB	11.36	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252701	männlich	1	HB	10.86	8.13	10.43	nicht zutreffend
25028	252802	männlich	1	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25029	252904	männlich	1	HB	11.05	8.13	10.43	nicht zutreffend

**Tabelle 36: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250426	männlich	3	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251008	männlich	3	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	3	HB	10.61	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	3	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252032	männlich	3	HB	7.882	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252033	männlich	3	HB	7.137	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252046	männlich	3	HB	7.944	8.13	10.43	nicht zutreffend
25021	252106	männlich	3	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	3	HB	10.74	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252368	männlich	3	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	3	HB	11.11	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252701	männlich	3	HB	11.05	8.13	10.43	nicht zutreffend
25028	252802	männlich	3	HB	11.17	8.13	10.43	nicht zutreffend
25028	252809	männlich	3	HB	7.82	8.13	10.43	nicht zutreffend

**Tabelle 37: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250710	weiblich	1	HB	6.702	7.199	9.371	nicht zutreffend
25007	250721	weiblich	1	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	1	HB	9.743	7.199	9.371	nicht zutreffend
25012	251208	weiblich	1	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	1	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	1	HB	9.992	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251867	weiblich	1	HB	9.93	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252026	weiblich	1	HB	6.951	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	1	HB	10.05	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	1	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	1	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	HB	9.619	7.199	9.371	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	1	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend
25023	252308	weiblich	1	HB	6.889	7.199	9.371	nicht zutreffend
25023	252319	weiblich	1	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	1	HB	9.992	7.199	9.371	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	1	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend
25027	252715	weiblich	1	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend

**Tabelle 38: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250401	weiblich	3	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25007	250710	weiblich	3	HB	6.64	7.199	9.371	nicht zutreffend
25007	250721	weiblich	3	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	3	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	HB	10.18	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252016	weiblich	3	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	HB	9.743	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	3	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	3	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend
25023	252308	weiblich	3	HB	6.827	7.199	9.371	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	3	HB	9.743	7.199	9.371	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	3	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend

**Tabelle 39: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250424	männlich	1	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25007	250702	männlich	1	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	1	HB	10.8	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251021	männlich	1	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251027	männlich	1	HB	11.23	8.13	10.43	nicht zutreffend
25018	251857	männlich	1	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	1	HB	7.944	8.13	10.43	nicht zutreffend
25021	252110	männlich	1	HB	11.29	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252318	männlich	1	HB	10.67	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	1	HB	10.98	8.13	10.43	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	1	HB	7.82	8.13	10.43	nicht zutreffend
25026	252601	männlich	1	HB	11.29	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	1	HB	10.55	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252708	männlich	1	HB	11.48	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	1	HB	7.571	8.13	10.43	nicht zutreffend
25029	252903	männlich	1	HB	10.61	8.13	10.43	nicht zutreffend

**Tabelle 40: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	3	HB	10.98	8.13	10.43	nicht zutreffend
25001	250103	männlich	3	HB	10.55	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	3	HB	10.74	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251003	männlich	3	HB	10.92	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251013	männlich	3	HB	10.61	8.13	10.43	nicht zutreffend
25010	251027	männlich	3	HB	10.86	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	3	HB	10.74	8.13	10.43	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	3	HB	7.137	8.13	10.43	nicht zutreffend
25021	252110	männlich	3	HB	10.8	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	HB	10.74	8.13	10.43	nicht zutreffend
25023	252339	männlich	3	HB	10.61	8.13	10.43	nicht zutreffend
25026	252601	männlich	3	HB	10.8	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	3	HB	10.55	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252708	männlich	3	HB	11.17	8.13	10.43	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	3	HB	10.49	8.13	10.43	nicht zutreffend

**Tabelle 41: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250406	weiblich	1	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend
25004	250408	weiblich	1	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	1	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25004	250420	weiblich	1	HB	7.013	7.199	9.371	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	1	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25007	250716	weiblich	1	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend
25010	251016	weiblich	1	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	1	HB	6.516	7.199	9.371	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	1	HB	10.43	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251801	weiblich	1	HB	9.619	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251805	weiblich	1	HB	10.3	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	1	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	1	HB	6.702	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	1	HB	9.743	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251828	weiblich	1	HB	9.619	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251832	weiblich	1	HB	7.137	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	1	HB	10.86	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251865	weiblich	1	HB	9.619	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251870	weiblich	1	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	HB	9.93	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252051	weiblich	1	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252052	weiblich	1	HB	6.516	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	1	HB	10.98	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252063	weiblich	1	HB	9.868	7.199	9.371	nicht zutreffend
25023	252311	weiblich	1	HB	6.889	7.199	9.371	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	HB	9.619	7.199	9.371	nicht zutreffend
25024	252433	weiblich	1	HB	7.137	7.199	9.371	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	1	HB	9.619	7.199	9.371	nicht zutreffend
25029	252908	weiblich	1	HB	9.93	7.199	9.371	nicht zutreffend

**Tabelle 42: Abweichungen Hämoglobin [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250216	weiblich	3	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25004	250406	weiblich	3	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	3	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25007	250715	weiblich	3	HB	7.137	7.199	9.371	nicht zutreffend
25010	251016	weiblich	3	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	3	HB	6.144	7.199	9.371	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	3	HB	9.992	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251805	weiblich	3	HB	9.681	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	3	HB	9.433	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	3	HB	6.64	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	3	HB	9.868	7.199	9.371	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	3	HB	9.743	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252051	weiblich	3	HB	9.495	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	3	HB	9.868	7.199	9.371	nicht zutreffend
25020	252063	weiblich	3	HB	9.805	7.199	9.371	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	3	HB	7.137	7.199	9.371	nicht zutreffend
25023	252311	weiblich	3	HB	7.137	7.199	9.371	nicht zutreffend
25024	252433	weiblich	3	HB	6.889	7.199	9.371	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	3	HB	9.93	7.199	9.371	nicht zutreffend
25029	252901	weiblich	3	HB	9.557	7.199	9.371	nicht zutreffend

Tabelle 43: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Verum, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250404	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250405	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250407	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250415	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250416	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250426	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	1	HK	0.56	0.38	0.49	nicht zutreffend
25007	250714	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251008	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251015	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251018	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251034	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251806	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251851	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251861	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252004	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252008	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252011	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	HK	0.59	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252109	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252111	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252302	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252312	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	1	HK	0.56	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252331	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252333	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252345	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252353	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252354	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252359	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252365	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252366	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252368	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	1	HK	0.59	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252419	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252425	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252429	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252430	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252435	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25025	252503	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25025	252506	männlich	1	HK	0.56	0.38	0.49	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252701	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252718	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25028	252802	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25029	252904	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend

Tabelle 44: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Verum, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	Untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250212	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25002	250214	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250404	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250426	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251006	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251018	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251019	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251026	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251820	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251851	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252029	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252106	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252109	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	3	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252333	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252360	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252368	männlich	3	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252413	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252429	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252430	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252435	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252701	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252718	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25028	252802	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend

Tabelle 45: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25002	250206	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25002	250208	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250413	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250421	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250423	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25005	250504	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250703	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250707	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250721	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251004	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251022	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251032	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25012	251208	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251808	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251826	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251867	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25019	251902	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252001	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252003	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252015	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252016	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252303	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252313	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252319	weiblich	1	HK	0.52	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252325	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	1	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252344	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252364	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252405	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252410	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252412	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	1	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25024	252431	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25027	252715	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25028	252807	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252906	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend

Tabelle 46: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25002	250208	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250401	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250413	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250421	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25005	250504	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250721	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251022	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25011	251102	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25012	251208	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251863	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25019	251902	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252001	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252015	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252016	weiblich	3	HK	0.52	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	HK	0.52	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	3	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	3	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252313	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252319	weiblich	3	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252325	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252338	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252344	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252352	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252405	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252412	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	3	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252431	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	3	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25027	252715	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25028	252807	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252902	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend

Tabelle 47: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25001	250103	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25002	250211	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250402	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250424	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25007	250702	männlich	1	HK	0.57	0.38	0.49	nicht zutreffend
25007	250709	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251003	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251013	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251021	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251023	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251027	männlich	1	HK	0.57	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251028	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251037	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25011	251106	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25018	251857	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252010	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252017	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252019	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252022	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252023	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252041	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252043	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252103	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252110	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252310	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252318	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	1	HK	0.58	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252339	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252347	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252404	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252418	männlich	1	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252420	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	1	HK	0.57	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252427	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252434	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252438	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25025	252508	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25026	252601	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	1	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252708	männlich	1	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25027	252716	männlich	1	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25029	252903	männlich	1	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25029	252905	männlich	1	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend

Tabelle 48: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	3	HK	0.58	0.38	0.49	nicht zutreffend
25001	250103	männlich	3	HK	0.56	0.38	0.49	nicht zutreffend
25002	250211	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250402	männlich	3	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25007	250702	männlich	3	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25007	250709	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	3	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251003	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251009	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251013	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251021	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251023	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251027	männlich	3	HK	0.57	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251037	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25010	251040	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25012	251209	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252006	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252017	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252019	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252043	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	3	HK	0.37	0.38	0.49	nicht zutreffend
25021	252110	männlich	3	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252318	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252339	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252356	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25023	252363	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252406	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	3	HK	0.55	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252418	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252420	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	3	HK	0.53	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252423	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25024	252434	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25025	252508	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25026	252601	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252706	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252708	männlich	3	HK	0.54	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252713	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252716	männlich	3	HK	0.52	0.38	0.49	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	3	HK	0.57	0.38	0.49	nicht zutreffend
25028	252806	männlich	3	HK	0.5	0.38	0.49	nicht zutreffend
25029	252903	männlich	3	HK	0.51	0.38	0.49	nicht zutreffend

Tabelle 49: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250213	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25002	250216	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25003	250302	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250406	weiblich	1	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250408	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250417	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250422	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250704	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250705	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250716	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25009	250901	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251016	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251033	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25012	251201	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	1	HK	0.53	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251801	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251805	weiblich	1	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251828	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251846	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	1	HK	0.53	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251865	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251870	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252002	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	HK	0.52	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252014	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252025	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252031	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252038	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252040	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252048	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252051	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	1	HK	0.54	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252060	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252063	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252118	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252120	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	1	HK	0.52	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252306	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252317	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252322	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252323	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25023	252328	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252334	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252336	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252350	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	1	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252361	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252371	weiblich	1	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252372	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	1	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252416	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252428	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	1	HK	0.53	0.34	0.44	nicht zutreffend
25028	252805	weiblich	1	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252901	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252907	weiblich	1	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252908	weiblich	1	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend

Tabelle 50: Abweichungen Hämatokrit [I/I], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250216	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250406	weiblich	3	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250408	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250417	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25004	250422	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	3	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250705	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25007	250722	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25009	250901	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251016	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25012	251201	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	3	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251801	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251805	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	3	HK	0.5	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252002	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252014	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252048	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252051	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25020	252063	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25021	252120	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252322	weiblich	3	HK	0.51	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252332	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252334	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252336	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252361	weiblich	3	HK	0.49	0.34	0.44	nicht zutreffend
25023	252372	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	3	HK	0.46	0.34	0.44	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	3	HK	0.54	0.34	0.44	nicht zutreffend
25028	252805	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25028	252810	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252901	weiblich	3	HK	0.47	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252907	weiblich	3	HK	0.48	0.34	0.44	nicht zutreffend
25029	252908	weiblich	3	HK	0.45	0.34	0.44	nicht zutreffend

**Tabelle 51: Abweichungen Erythrozyten [/pl], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250405	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25004	250407	männlich	1	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25004	250415	männlich	1	ERYT	6.1	4.1	5.7	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25010	251015	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	ERYT	6.5	4.1	5.7	nicht zutreffend
25023	252312	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	1	ERYT	6	4.1	5.7	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	1	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25025	252506	männlich	1	ERYT	6.4	4.1	5.7	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25029	252904	männlich	1	ERYT	6.3	4.1	5.7	nicht zutreffend

**Tabelle 52: Abweichungen Erythrozyten [/pl], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250214	männlich	3	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	3	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	3	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	3	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25028	252802	männlich	3	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend

**Tabelle 53: Abweichungen Erythrozyten [p/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250206	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	1	ERYT	5.5	3.8	5	nicht zutreffend
25005	250504	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25007	250710	weiblich	1	ERYT	3.7	3.8	5	nicht zutreffend
25007	250713	weiblich	1	ERYT	3.3	3.8	5	nicht zutreffend
25010	251022	weiblich	1	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	1	ERYT	5.5	3.8	5	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25014	251402	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251826	weiblich	1	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251867	weiblich	1	ERYT	5.4	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252015	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	ERYT	5.5	3.8	5	nicht zutreffend
25023	252344	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252403	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252410	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	1	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25027	252715	weiblich	1	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend

**Tabelle 54: Abweichungen Erythrozyten [/pl], Verum, Visite3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250401	weiblich	3	ERYT	5.4	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250425	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25007	250710	weiblich	3	ERYT	3.7	3.8	5	nicht zutreffend
25007	250713	weiblich	3	ERYT	3.4	3.8	5	nicht zutreffend
25010	251022	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25012	251203	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251863	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252015	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25023	252344	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252410	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	3	ERYT	5.4	3.8	5	nicht zutreffend
25027	252705	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25027	252715	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25028	252807	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend

**Tabelle 55: Abweichungen Erythrozyten [/pl], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	1	ERYT	6	4.1	5.7	nicht zutreffend
25001	250103	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25004	250424	männlich	1	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25007	250702	männlich	1	ERYT	6	4.1	5.7	nicht zutreffend
25007	250709	männlich	1	ERYT	6.2	4.1	5.7	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	1	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25010	251023	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25010	251027	männlich	1	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25020	252017	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	1	ERYT	4	4.1	5.7	nicht zutreffend
25021	252110	männlich	1	ERYT	6.1	4.1	5.7	nicht zutreffend
25023	252318	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25026	252601	männlich	1	ERYT	6.1	4.1	5.7	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	1	ERYT	3.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25029	252903	männlich	1	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend

**Tabelle 56: Abweichungen Erythrozyten [p/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	3	ERYT	6.3	4.1	5.7	nicht zutreffend
25001	250103	männlich	3	ERYT	6	4.1	5.7	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	3	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25007	250709	männlich	3	ERYT	5.9	4.1	5.7	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	3	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25010	251040	männlich	3	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	3	ERYT	3.6	4.1	5.7	nicht zutreffend
25021	252110	männlich	3	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend
25026	252601	männlich	3	ERYT	5.8	4.1	5.7	nicht zutreffend

**Tabelle 57: Abweichungen Erythrozyten [p/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250406	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250408	weiblich	1	ERYT	5.7	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250422	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	1	ERYT	5.6	3.8	5	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	1	ERYT	5.5	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251801	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251805	weiblich	1	ERYT	5.6	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	1	ERYT	5.5	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	1	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251828	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	1	ERYT	5.9	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251865	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252002	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	ERYT	5.7	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	ERYT	5.6	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252040	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252051	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	1	ERYT	5.6	3.8	5	nicht zutreffend
25021	252118	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	1	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25023	252350	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25023	252371	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252411	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252428	weiblich	1	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	1	ERYT	5.4	3.8	5	nicht zutreffend
25028	252801	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25029	252907	weiblich	1	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25029	252908	weiblich	1	ERYT	5.4	3.8	5	nicht zutreffend

Tabelle 58: Abweichungen Erythrozyten [p/l], Plazebo, Visite3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250406	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250408	weiblich	3	ERYT	5.4	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250410	weiblich	3	ERYT	5.6	3.8	5	nicht zutreffend
25004	250422	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	3	ERYT	5.6	3.8	5	nicht zutreffend
25007	250719	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25012	251201	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251805	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	3	ERYT	5.4	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252048	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252051	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend
25020	252063	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	3	ERYT	3.5	3.8	5	nicht zutreffend
25023	252336	weiblich	3	ERYT	5.2	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252411	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252428	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25024	252439	weiblich	3	ERYT	5.1	3.8	5	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	3	ERYT	5.6	3.8	5	nicht zutreffend
25029	252907	weiblich	3	ERYT	5.3	3.8	5	nicht zutreffend

Tabelle 59: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250102	männlich	1	MCV	99.8	81	99	nicht zutreffend
25002	250212	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25004	250416	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25007	250708	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25007	250712	männlich	1	MCV	99.5	81	99	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25010	251034	männlich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25018	251851	männlich	1	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25018	251866	männlich	1	MCV	99.1	81	99	nicht zutreffend
25020	252004	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25020	252039	männlich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	1	MCV	99.9	81	99	nicht zutreffend
25021	252109	männlich	1	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25021	252111	männlich	1	MCV	99.4	81	99	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	1	MCV	112	81	99	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252333	männlich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	1	MCV	99.6	81	99	nicht zutreffend
25023	252366	männlich	1	MCV	107	81	99	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25024	252425	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25024	252429	männlich	1	MCV	106	81	99	nicht zutreffend
25024	252435	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend

Tabelle 60: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250212	männlich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25004	250416	männlich	3	MCV	99.6	81	99	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25009	250902	männlich	3	MCV	99.2	81	99	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	3	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25020	252029	männlich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25020	252039	männlich	3	MCV	99.4	81	99	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	3	MCV	99.5	81	99	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	3	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252342	männlich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	3	MCV	99.3	81	99	nicht zutreffend
25024	252429	männlich	3	MCV	107	81	99	nicht zutreffend
25024	252435	männlich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend

Tabelle 61: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250707	weiblich	1	MCV	106	81	99	nicht zutreffend
25007	250713	weiblich	1	MCV	116	81	99	nicht zutreffend
25007	250717	weiblich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	1	MCV	112	81	99	nicht zutreffend
25018	251855	weiblich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	MCV	106	81	99	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252303	weiblich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252308	weiblich	1	MCV	80.9	81	99	nicht zutreffend
25023	252319	weiblich	1	MCV	108	81	99	nicht zutreffend
25023	252324	weiblich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252325	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	MCV	107	81	99	nicht zutreffend
25024	252412	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25024	252431	weiblich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25027	252705	weiblich	1	MCV	78.5	81	99	nicht zutreffend
25029	252906	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25029	252910	weiblich	1	MCV	104	81	99	nicht zutreffend

Tabelle 62: Abweichungen MCV [fl], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250713	weiblich	3	MCV	112	81	99	nicht zutreffend
25007	250717	weiblich	3	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25010	251032	weiblich	3	MCV	99.7	81	99	nicht zutreffend
25012	251210	weiblich	3	MCV	77.1	81	99	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	MCV	111	81	99	nicht zutreffend
25018	251855	weiblich	3	MCV	99.4	81	99	nicht zutreffend
25020	252016	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	3	MCV	99.9	81	99	nicht zutreffend
25020	252055	weiblich	3	MCV	99.4	81	99	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252307	weiblich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252313	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252319	weiblich	3	MCV	110	81	99	nicht zutreffend
25023	252324	weiblich	3	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	3	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25024	252412	weiblich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25027	252705	weiblich	3	MCV	74.1	81	99	nicht zutreffend
25027	252711	weiblich	3	MCV	99.7	81	99	nicht zutreffend
25029	252906	weiblich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25029	252910	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend

Tabelle 63: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252035	männlich	1	MCV	110	81	99	nicht zutreffend
25020	252041	männlich	1	MCV	108	81	99	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252309	männlich	1	MCV	99.4	81	99	nicht zutreffend
25023	252315	männlich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	1	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	1	MCV	120	81	99	nicht zutreffend
25023	252339	männlich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252347	männlich	1	MCV	107	81	99	nicht zutreffend
25023	252349	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	1	MCV	99.5	81	99	nicht zutreffend
25024	252418	männlich	1	MCV	110	81	99	nicht zutreffend
25024	252420	männlich	1	MCV	99.1	81	99	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	1	MCV	108	81	99	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	1	MCV	108	81	99	nicht zutreffend
25024	252427	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25024	252438	männlich	1	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25025	252505	männlich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25025	252508	männlich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25027	252708	männlich	1	MCV	99.5	81	99	nicht zutreffend

Tabelle 64: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251823	männlich	3	MCV	78.6	81	99	nicht zutreffend
25020	252023	männlich	3	MCV	99.2	81	99	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25020	252041	männlich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25020	252043	männlich	3	MCV	104	81	99	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	MCV	112	81	99	nicht zutreffend
25023	252347	männlich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25024	252418	männlich	3	MCV	106	81	99	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	3	MCV	107	81	99	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	3	MCV	99.4	81	99	nicht zutreffend
25024	252434	männlich	3	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25025	252505	männlich	3	MCV	104	81	99	nicht zutreffend
25025	252508	männlich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25027	252708	männlich	3	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	3	MCV	108	81	99	nicht zutreffend

Tabelle 65: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250406	weiblich	1	MCV	99.9	81	99	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25004	250420	weiblich	1	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25007	250715	weiblich	1	MCV	80.9	81	99	nicht zutreffend
25010	251033	weiblich	1	MCV	104	81	99	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	1	MCV	71	81	99	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	1	MCV	78.6	81	99	nicht zutreffend
25020	252014	weiblich	1	MCV	99.8	81	99	nicht zutreffend
25020	252038	weiblich	1	MCV	99.9	81	99	nicht zutreffend
25020	252060	weiblich	1	MCV	99.4	81	99	nicht zutreffend
25021	252120	weiblich	1	MCV	104	81	99	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	1	MCV	114	81	99	nicht zutreffend
25023	252322	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252323	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	1	MCV	111	81	99	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	1	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25023	252362	weiblich	1	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252372	weiblich	1	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25024	252411	weiblich	1	MCV	80.6	81	99	nicht zutreffend
25024	252416	weiblich	1	MCV	100	81	99	nicht zutreffend

Tabelle 66: Abweichungen MCV [fl], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250210	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25004	250410	weiblich	3	MCV	79	81	99	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	3	MCV	102	81	99	nicht zutreffend
25004	250420	weiblich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25007	250705	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25010	251033	weiblich	3	MCV	104	81	99	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	3	MCV	68.6	81	99	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	3	MCV	79	81	99	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	3	MCV	108	81	99	nicht zutreffend
25023	252322	weiblich	3	MCV	108	81	99	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	3	MCV	77.1	81	99	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	3	MCV	106	81	99	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25023	252361	weiblich	3	MCV	101	81	99	nicht zutreffend
25023	252370	weiblich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25023	252372	weiblich	3	MCV	103	81	99	nicht zutreffend
25028	252805	weiblich	3	MCV	105	81	99	nicht zutreffend
25028	252808	weiblich	3	MCV	100	81	99	nicht zutreffend
25028	252812	weiblich	3	MCV	99.2	81	99	nicht zutreffend

**Tabelle 67: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250415	männlich	1	MCH	1.64	1.68	2.11	nicht zutreffend

**Tabelle 68: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250405	männlich	3	MCH	1.67	1.68	2.11	nicht zutreffend

**Tabelle 69: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250701	weiblich	1	MCH	1.65	1.68	2.11	nicht zutreffend
25007	250713	weiblich	1	MCH	2.32	1.68	2.11	nicht zutreffend
25007	250717	weiblich	1	MCH	2.18	1.68	2.11	nicht zutreffend
25012	251210	weiblich	1	MCH	1.61	1.68	2.11	nicht zutreffend
25014	251402	weiblich	1	MCH	1.6	1.68	2.11	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	1	MCH	2.27	1.68	2.11	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	1	MCH	1.64	1.68	2.11	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	1	MCH	2.19	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252308	weiblich	1	MCH	1.58	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252403	weiblich	1	MCH	1.57	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252409	weiblich	1	MCH	1.63	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252437	weiblich	1	MCH	1.66	1.68	2.11	nicht zutreffend
25027	252705	weiblich	1	MCH	1.49	1.68	2.11	nicht zutreffend

**Tabelle 70: Abweichungen MCH [fmol], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250409	weiblich	3	MCH	1.65	1.68	2.11	nicht zutreffend
25007	250713	weiblich	3	MCH	2.3	1.68	2.11	nicht zutreffend
25007	250717	weiblich	3	MCH	2.12	1.68	2.11	nicht zutreffend
25012	251210	weiblich	3	MCH	1.65	1.68	2.11	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	MCH	2.3	1.68	2.11	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	3	MCH	1.61	1.68	2.11	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	3	MCH	2.18	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252308	weiblich	3	MCH	1.53	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	3	MCH	1.67	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252403	weiblich	3	MCH	1.61	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252409	weiblich	3	MCH	1.63	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252410	weiblich	3	MCH	1.67	1.68	2.11	nicht zutreffend
25027	252705	weiblich	3	MCH	1.52	1.68	2.11	nicht zutreffend

**Tabelle 71: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250709	männlich	1	MCH	1.66	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	1	MCH	2.27	1.68	2.11	nicht zutreffend
25027	252708	männlich	1	MCH	2.12	1.68	2.11	nicht zutreffend

**Tabelle 72: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250709	männlich	3	MCH	1.67	1.68	2.11	nicht zutreffend
25018	251823	männlich	3	MCH	1.61	1.68	2.11	nicht zutreffend
25020	252041	männlich	3	MCH	2.12	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	MCH	2.2	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252347	männlich	3	MCH	2.12	1.68	2.11	nicht zutreffend

**Tabelle 73: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250410	weiblich	1	MCH	1.6	1.68	2.11	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	1	MCH	1.25	1.68	2.11	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	1	MCH	1.47	1.68	2.11	nicht zutreffend
25020	252052	weiblich	1	MCH	1.56	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252311	weiblich	1	MCH	1.55	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	1	MCH	1.51	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252371	weiblich	1	MCH	1.67	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252411	weiblich	1	MCH	1.47	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252428	weiblich	1	MCH	1.65	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252433	weiblich	1	MCH	1.61	1.68	2.11	nicht zutreffend

**Tabelle 74: Abweichungen MCH [fmol], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250410	weiblich	3	MCH	1.51	1.68	2.11	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	3	MCH	1.25	1.68	2.11	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	3	MCH	1.52	1.68	2.11	nicht zutreffend
25020	252050	weiblich	3	MCH	1.67	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252311	weiblich	3	MCH	1.65	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	3	MCH	1.48	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	3	MCH	2.14	1.68	2.11	nicht zutreffend
25023	252371	weiblich	3	MCH	1.63	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252411	weiblich	3	MCH	1.44	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252428	weiblich	3	MCH	1.65	1.68	2.11	nicht zutreffend
25024	252433	weiblich	3	MCH	1.55	1.68	2.11	nicht zutreffend

Tabelle 75: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250102	Männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250207	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250212	männlich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25003	250301	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250407	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250411	männlich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250415	männlich	1	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250416	männlich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250426	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250708	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251026	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251034	männlich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251038	männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251806	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252004	männlich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252011	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252029	männlich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252032	männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252033	männlich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252034	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252037	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252039	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252057	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252105	männlich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252302	männlich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	1	MCHC	17.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	1	MCHC	18	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252331	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252333	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252345	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252353	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252359	männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252366	männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	1	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252413	männlich	1	MCHC	18.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	1	MCHC	18.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252419	männlich	1	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252425	männlich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252429	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252430	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252435	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252718	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25028	252809	männlich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend

Tabelle 76: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250102	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250212	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250404	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250405	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250411	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250416	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25009	250902	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251026	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251038	männlich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251866	männlich	3	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252029	männlich	3	MCHC	17.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252032	männlich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252033	männlich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252034	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252037	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252039	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252046	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252057	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252105	männlich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	3	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	3	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252333	männlich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252342	männlich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252360	männlich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252365	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252413	männlich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252419	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252424	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252429	männlich	3	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252430	männlich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252435	männlich	3	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252718	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252809	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252909	männlich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend

Tabelle 77: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250204	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250208	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250413	weiblich	1	MCHC	18.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250419	weiblich	1	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250421	weiblich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250423	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25005	250504	weiblich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	1	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250707	weiblich	1	MCHC	18.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250710	weiblich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251004	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251024	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251025	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251032	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25012	251202	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25012	251210	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25014	251402	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251808	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251826	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251829	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251869	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25019	251902	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252001	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252003	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252015	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252016	weiblich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252026	weiblich	1	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252062	weiblich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252066	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	1	MCHC	17.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252303	weiblich	1	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252304	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252307	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252308	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252313	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252319	weiblich	1	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252324	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252325	weiblich	1	MCHC	18	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	1	MCHC	17.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252327	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25023	252338	weiblich	1	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252344	weiblich	1	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252364	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252403	weiblich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252405	weiblich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252409	weiblich	1	MCHC	17.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252410	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252412	weiblich	1	MCHC	17.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	1	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252431	weiblich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252437	weiblich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252509	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252705	weiblich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252807	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252811	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252906	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend

Tabelle 78: Abweichungen MCHC [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250204	weiblich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250208	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250401	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	3	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250413	weiblich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250419	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250421	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250423	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25005	250504	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250710	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251022	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251025	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251032	weiblich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25012	251202	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	3	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251835	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251869	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25019	251902	weiblich	3	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252001	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252015	weiblich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252016	weiblich	3	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252021	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252049	weiblich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252055	weiblich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252062	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	3	MCHC	17.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252307	weiblich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252308	weiblich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252313	weiblich	3	MCHC	17.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252319	weiblich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252324	weiblich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252325	weiblich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252327	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252338	weiblich	3	MCHC	18.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	3	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252352	weiblich	3	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252403	weiblich	3	MCHC	17.7	19.9	22.4	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25024	252405	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252409	weiblich	3	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252410	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252412	weiblich	3	MCHC	18.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252431	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252437	weiblich	3	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	3	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252509	weiblich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252715	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252807	weiblich	3	MCHC	18.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252902	weiblich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252906	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend

Tabelle 79: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25001	250103	männlich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250211	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250402	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250702	männlich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25008	250803	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25009	250903	männlich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251023	männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251035	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251037	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251039	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25013	251301	männlich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252010	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252017	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252022	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252023	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252041	männlich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252102	männlich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252103	männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252108	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252309	männlich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252310	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252315	männlich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	1	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252339	männlich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252347	männlich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252349	männlich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252358	männlich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252418	männlich	1	MCHC	17.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252420	männlich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	1	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252423	männlich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	1	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252427	männlich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252432	männlich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252438	männlich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252508	männlich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252716	männlich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252905	männlich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend

Tabelle 80: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25001	250103	männlich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250211	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250402	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250412	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250424	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250702	männlich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25008	250803	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25009	250903	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251020	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251027	männlich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251028	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251037	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251039	männlich	3	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25013	251301	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251803	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252017	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252019	männlich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252022	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252023	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	3	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252043	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252102	männlich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252103	männlich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252309	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252315	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252318	männlich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252337	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252356	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252358	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252363	männlich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252404	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252406	männlich	3	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	3	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252418	männlich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252420	männlich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252423	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252434	männlich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252438	männlich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252508	männlich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252706	männlich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25027	252713	männlich	3	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252716	männlich	3	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252911	männlich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend

Tabelle 81: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250209	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250210	weiblich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25003	250302	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250406	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250408	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250410	weiblich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	1	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250417	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250418	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250420	weiblich	1	MCHC	17.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250422	weiblich	1	MCHC	18.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25009	250901	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251002	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251033	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25011	251104	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	1	MCHC	17.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25012	251201	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251801	weiblich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251807	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	1	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251846	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251865	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252002	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252014	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252025	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252028	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252031	weiblich	1	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252036	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252038	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252040	weiblich	1	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252050	weiblich	1	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252052	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252058	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252060	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252101	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252120	weiblich	1	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	1	MCHC	17.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	1	MCHC	17.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252306	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252311	weiblich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252317	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252322	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252323	weiblich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25023	252328	weiblich	1	MCHC	17.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252332	weiblich	1	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252334	weiblich	1	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252336	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	1	MCHC	17.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252350	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252355	weiblich	1	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252362	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252371	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252372	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	1	MCHC	18.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252408	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252411	weiblich	1	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252416	weiblich	1	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252428	weiblich	1	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252433	weiblich	1	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	1	MCHC	18.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252808	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252810	weiblich	1	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252812	weiblich	1	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend

Tabelle 82: Abweichungen MCHC [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250201	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25002	250210	weiblich	3	MCHC	17.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25003	250302	weiblich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250406	weiblich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250410	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250417	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250418	weiblich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250420	weiblich	3	MCHC	18.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25004	250422	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25005	250501	weiblich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250705	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25007	250711	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25009	250901	weiblich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251002	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251007	weiblich	3	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251017	weiblich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251031	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25010	251033	weiblich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25011	251105	weiblich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25012	251201	weiblich	3	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251801	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251832	weiblich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251840	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251846	weiblich	3	MCHC	19.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25018	251862	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252002	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252005	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	3	MCHC	19.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252014	weiblich	3	MCHC	19	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252028	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252030	weiblich	3	MCHC	18.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252038	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252040	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252048	weiblich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252050	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252051	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25020	252052	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25021	252101	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252306	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252311	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252317	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25023	252322	weiblich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252323	weiblich	3	MCHC	18.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	3	MCHC	19.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252332	weiblich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252334	weiblich	3	MCHC	18.9	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252336	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	3	MCHC	19.4	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252350	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	3	MCHC	17.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252361	weiblich	3	MCHC	18.2	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252370	weiblich	3	MCHC	18.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252371	weiblich	3	MCHC	18.5	19.9	22.4	nicht zutreffend
25023	252372	weiblich	3	MCHC	18.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252408	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252411	weiblich	3	MCHC	17.8	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252416	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252428	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend
25024	252433	weiblich	3	MCHC	17.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	3	MCHC	18.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252805	weiblich	3	MCHC	19.6	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252808	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252810	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25028	252812	weiblich	3	MCHC	19.1	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252907	weiblich	3	MCHC	19.3	19.9	22.4	nicht zutreffend
25029	252908	weiblich	3	MCHC	19.7	19.9	22.4	nicht zutreffend

**Tabelle 83: Abweichungen Leukozyten [nl], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250212	männlich	1	LEUKO	14.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25004	250411	männlich	1	LEUKO	10.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25004	250426	männlich	1	LEUKO	10.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	1	LEUKO	11	3.7	10.1	nicht zutreffend
25007	250712	männlich	1	LEUKO	3.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251014	männlich	1	LEUKO	12.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251034	männlich	1	LEUKO	10.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251804	männlich	1	LEUKO	2.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251847	männlich	1	LEUKO	12	3.7	10.1	nicht zutreffend
25019	251905	männlich	1	LEUKO	13.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	1	LEUKO	14.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	LEUKO	14.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	LEUKO	15.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252353	männlich	1	LEUKO	10.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252354	männlich	1	LEUKO	11	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	1	LEUKO	12.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	1	LEUKO	14.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	1	LEUKO	22.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	1	LEUKO	10.8	3.7	10.1	nicht zutreffend

**Tabelle 84: Abweichungen Leukozyten [nl], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250405	männlich	3	LEUKO	15.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	3	LEUKO	12.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251008	männlich	3	LEUKO	11.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251026	männlich	3	LEUKO	13.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251810	männlich	3	LEUKO	10.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251821	männlich	3	LEUKO	2.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251825	männlich	3	LEUKO	3.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251847	männlich	3	LEUKO	11.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	3	LEUKO	11.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	3	LEUKO	12.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252353	männlich	3	LEUKO	14.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	3	LEUKO	14.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25027	252701	männlich	3	LEUKO	12.3	3.7	10.1	nicht zutreffend

**Tabelle 85: Abweichungen Leukozyten [/nl], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250425	weiblich	1	LEUKO	3.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	1	LEUKO	12.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25007	250717	weiblich	1	LEUKO	3.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251011	weiblich	1	LEUKO	14.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251829	weiblich	1	LEUKO	10.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251835	weiblich	1	LEUKO	2.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	1	LEUKO	3.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	LEUKO	11.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	1	LEUKO	3.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	LEUKO	15.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252303	weiblich	1	LEUKO	11.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	LEUKO	14.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252364	weiblich	1	LEUKO	12.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	1	LEUKO	2.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252412	weiblich	1	LEUKO	11.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	1	LEUKO	12.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252431	weiblich	1	LEUKO	11.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25025	252509	weiblich	1	LEUKO	11.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25027	252711	weiblich	1	LEUKO	2.3	3.7	10.1	nicht zutreffend

**Tabelle 86: Abweichungen Leukozyten [/nl], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250701	weiblich	3	LEUKO	12.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251004	weiblich	3	LEUKO	3.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251829	weiblich	3	LEUKO	11.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	LEUKO	3.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	LEUKO	11.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	3	LEUKO	2.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	3	LEUKO	10.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25025	252509	weiblich	3	LEUKO	14.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25027	252711	weiblich	3	LEUKO	3.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25029	252910	weiblich	3	LEUKO	3.6	3.7	10.1	nicht zutreffend

**Tabelle 87: Abweichungen Leukozyten [/nl], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250402	männlich	1	LEUKO	12.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25004	250412	männlich	1	LEUKO	10.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25004	250424	männlich	1	LEUKO	13.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25009	250903	männlich	1	LEUKO	12.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251020	männlich	1	LEUKO	15.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251039	männlich	1	LEUKO	13.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251803	männlich	1	LEUKO	3.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251842	männlich	1	LEUKO	2.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252023	männlich	1	LEUKO	14.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252423	männlich	1	LEUKO	3.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	1	LEUKO	11.8	3.7	10.1	nicht zutreffend
25027	252713	männlich	1	LEUKO	10.2	3.7	10.1	nicht zutreffend

**Tabelle 88: Abweichungen Leukozyten [/nl], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250402	männlich	3	LEUKO	12.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25009	250903	männlich	3	LEUKO	11.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	3	LEUKO	12.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251009	männlich	3	LEUKO	12	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251013	männlich	3	LEUKO	10.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251824	männlich	3	LEUKO	11.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252023	männlich	3	LEUKO	10.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25021	252103	männlich	3	LEUKO	16.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	LEUKO	10.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	3	LEUKO	3.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25024	252427	männlich	3	LEUKO	10.9	3.7	10.1	nicht zutreffend

Tabelle 89: Abweichungen Leukozyten [/nl], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250201	weiblich	1	LEUKO	14.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25004	250410	weiblich	1	LEUKO	10.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25004	250417	weiblich	1	LEUKO	10.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25007	250704	weiblich	1	LEUKO	10.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251002	weiblich	1	LEUKO	11.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	1	LEUKO	16.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	1	LEUKO	12	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251841	weiblich	1	LEUKO	3.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251846	weiblich	1	LEUKO	10.8	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	1	LEUKO	10.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251865	weiblich	1	LEUKO	10.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252005	weiblich	1	LEUKO	3.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	LEUKO	11.8	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	LEUKO	12.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252038	weiblich	1	LEUKO	10.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	1	LEUKO	13.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	1	LEUKO	20	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	1	LEUKO	13.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	1	LEUKO	12.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	1	LEUKO	11.7	3.7	10.1	nicht zutreffend
25029	252901	weiblich	1	LEUKO	16.9	3.7	10.1	nicht zutreffend

**Tabelle 90: Abweichungen Leukozyten [nl], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250417	weiblich	3	LEUKO	11.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25007	250704	weiblich	3	LEUKO	11.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25009	250901	weiblich	3	LEUKO	11.9	3.7	10.1	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	3	LEUKO	12	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251807	weiblich	3	LEUKO	10.6	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	3	LEUKO	11.8	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	3	LEUKO	3.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251816	weiblich	3	LEUKO	3.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251846	weiblich	3	LEUKO	11.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251860	weiblich	3	LEUKO	11.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25018	251865	weiblich	3	LEUKO	11.4	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252060	weiblich	3	LEUKO	12.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25020	252063	weiblich	3	LEUKO	11.1	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	3	LEUKO	11	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	3	LEUKO	12.8	3.7	10.1	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	3	LEUKO	11.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25025	252504	weiblich	3	LEUKO	2.5	3.7	10.1	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	3	LEUKO	10.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25027	252702	weiblich	3	LEUKO	3.2	3.7	10.1	nicht zutreffend
25028	252801	weiblich	3	LEUKO	10.3	3.7	10.1	nicht zutreffend
25029	252901	weiblich	3	LEUKO	14.2	3.7	10.1	nicht zutreffend

**Tabelle 91: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251811	männlich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251817	männlich	1	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25020	252032	männlich	1	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 92: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251806	männlich	3	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251821	männlich	3	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25018	251825	männlich	3	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25018	251836	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 93: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251808	weiblich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251869	weiblich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 94: Abweichungen Basophile [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251835	weiblich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251868	weiblich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25028	252807	weiblich	3	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 95: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250103	männlich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25002	250202	männlich	1	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25010	251023	männlich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251803	männlich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251849	männlich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251872	männlich	1	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25019	251901	männlich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25024	252418	männlich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 96: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250202	männlich	3	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25010	251023	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251822	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251842	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251849	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251864	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 97: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251801	weiblich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251818	weiblich	1	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25018	251841	weiblich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251848	weiblich	1	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25020	252025	weiblich	1	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 98: Abweichungen Basophile [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251805	weiblich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251812	weiblich	3	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25018	251830	weiblich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25018	251848	weiblich	3	BASOP	4	0	2	nicht zutreffend
25028	252805	weiblich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend
25028	252808	weiblich	3	BASOP	3	0	2	nicht zutreffend

**Tabelle 99: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250207	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25002	250212	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25002	250215	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25004	250426	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	1	EOS	8	1	7	nicht zutreffend
25010	251014	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25018	251819	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25021	252109	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252354	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	1	EOSMI	8	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 100: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251817	männlich	3	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	3	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252345	männlich	3	EOS	9	1	7	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	3	EOSMI	8	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 101: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	1	EOS	10	1	7	nicht zutreffend
25005	250504	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25010	251011	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25012	251206	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25018	251868	weiblich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 102: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	3	EOS	12	1	7	nicht zutreffend
25002	250206	weiblich	3	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25007	250721	weiblich	3	EOS	8	1	7	nicht zutreffend
25012	251206	weiblich	3	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252064	weiblich	3	EOSMI	8	1	7	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	3	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	3	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 103: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250403	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25029	252911	männlich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 104: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250202	männlich	3	EOS	11	1	7	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	3	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25021	252103	männlich	3	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252330	männlich	3	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	3	EOS	8	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 105: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250209	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25007	250722	weiblich	1	EOS	8	1	7	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252038	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25020	252052	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25023	252372	weiblich	1	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	1	EOSMI	0	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 106: Abweichungen Eosinophile/ Eosinophile mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251832	weiblich	3	EOS	9	1	7	nicht zutreffend
25020	252002	weiblich	3	EOS	0	1	7	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	3	EOS	8	1	7	nicht zutreffend

**Tabelle 107: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25002	250207	männlich	1	LYMPHO	7	18	45	nicht zutreffend
25002	250212	männlich	1	LYMPMI	10	18	45	nicht zutreffend
25004	250404	männlich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25004	250411	männlich	1	LYMPHO	3	18	45	nicht zutreffend
25004	250416	männlich	1	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25007	250712	männlich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25010	251014	männlich	1	LYMPMI	9	18	45	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	1	LYMPMI	8	18	45	nicht zutreffend
25018	251825	männlich	1	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25018	251847	männlich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25019	251905	männlich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	1	LYMPMI	9	18	45	nicht zutreffend
25020	252013	männlich	1	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	LYMPHO	7	18	45	nicht zutreffend
25020	252032	männlich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25020	252034	männlich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	LYMPHO	5	18	45	nicht zutreffend
25020	252057	männlich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25023	252312	männlich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25023	252354	männlich	1	LYMPMI	7	18	45	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	1	LYMPHO	8	18	45	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	1	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	1	LYMPMI	9	18	45	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	1	LYMPMI	8	18	45	nicht zutreffend
25027	252718	männlich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 108: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250207	männlich	3	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25004	250405	männlich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25007	250712	männlich	3	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25010	251026	männlich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25018	251810	männlich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25018	251821	männlich	3	LYMPHO	77	18	45	nicht zutreffend
25018	251851	männlich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25020	252034	männlich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25020	252037	männlich	3	LYMPHO	49	18	45	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	3	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	3	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25024	252413	männlich	3	LYMPMI	56	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 109: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250203	weiblich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25002	250208	weiblich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25002	250217	weiblich	1	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25004	250423	weiblich	1	LYMPHO	7	18	45	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25007	250707	weiblich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25010	251004	weiblich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25010	251011	weiblich	1	LYMPHO	6	18	45	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	1	LYMPHO	48	18	45	nicht zutreffend
25012	251206	weiblich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	1	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25018	251835	weiblich	1	LYMPMI	50	18	45	nicht zutreffend
25018	251855	weiblich	1	LYMPHO	9	18	45	nicht zutreffend
25018	251867	weiblich	1	LYMPMI	11	18	45	nicht zutreffend
25020	252001	weiblich	1	LYMPHO	46	18	45	nicht zutreffend
25020	252003	weiblich	1	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	LYMPHO	4	18	45	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	LYMPMI	3	18	45	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	1	LYMPHO	6	18	45	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	LYMPMI	9	18	45	nicht zutreffend
25023	252364	weiblich	1	LYMPMI	10	18	45	nicht zutreffend
25027	252712	weiblich	1	LYMPMI	51	18	45	nicht zutreffend
25028	252804	weiblich	1	LYMPHO	56	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 110: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250419	weiblich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25004	250425	weiblich	3	LYMPHO	46	18	45	nicht zutreffend
25018	251835	weiblich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	LYMPHO	56	18	45	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	LYMPMI	11	18	45	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	3	LYMPMI	49	18	45	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	3	LYMPMI	57	18	45	nicht zutreffend
25023	252352	weiblich	3	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	3	LYMPHO	48	18	45	nicht zutreffend
25028	252804	weiblich	3	LYMPHO	46	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 111: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250205	männlich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25004	250402	männlich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25004	250412	männlich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25004	250424	männlich	1	LYMPHO	4	18	45	nicht zutreffend
25007	250702	männlich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25007	250709	männlich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25009	250903	männlich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25010	251010	männlich	1	LYMPHO	10	18	45	nicht zutreffend
25010	251020	männlich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25010	251021	männlich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25010	251037	männlich	1	LYMPMI	7	18	45	nicht zutreffend
25010	251039	männlich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25018	251834	männlich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25018	251857	männlich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25018	251864	männlich	1	LYMPHO	10	18	45	nicht zutreffend
25020	252006	männlich	1	LYMPHO	8	18	45	nicht zutreffend
25020	252010	männlich	1	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25021	252112	männlich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25023	252329	männlich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25023	252349	männlich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25024	252404	männlich	1	LYMPHO	6	18	45	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	1	LYMPMI	69	18	45	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	1	LYMPMI	12	18	45	nicht zutreffend
25027	252713	männlich	1	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25029	252911	männlich	1	LYMPHO	10	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 112: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250402	männlich	3	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	3	LYMPHO	52	18	45	nicht zutreffend
25005	250503	männlich	3	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	3	LYMPHO	48	18	45	nicht zutreffend
25010	251009	männlich	3	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25010	251037	männlich	3	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25020	252006	männlich	3	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	3	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25021	252103	männlich	3	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25027	252713	männlich	3	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 113: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250201	weiblich	1	LYMPMI	7	18	45	nicht zutreffend
25002	250209	weiblich	1	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25002	250213	weiblich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25007	250715	weiblich	1	LYMPMI	9	18	45	nicht zutreffend
25010	251002	weiblich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	1	LYMPMI	6	18	45	nicht zutreffend
25011	251104	weiblich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25018	251860	weiblich	1	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25018	251870	weiblich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25020	252025	weiblich	1	LYMPHO	46	18	45	nicht zutreffend
25020	252028	weiblich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25020	252030	weiblich	1	LYMPHO	57	18	45	nicht zutreffend
25020	252038	weiblich	1	LYMPHO	15	18	45	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	1	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25023	252317	weiblich	1	LYMPHO	14	18	45	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	1	LYMPMI	7	18	45	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	LYMPHO	12	18	45	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	1	LYMPHO	47	18	45	nicht zutreffend
25026	252603	weiblich	1	LYMPHO	46	18	45	nicht zutreffend
25028	252801	weiblich	1	LYMPHO	48	18	45	nicht zutreffend
25028	252805	weiblich	1	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25028	252808	weiblich	1	LYMPHO	46	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 114: Abweichungen Lymphozyten/ Lymphozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250715	weiblich	3	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25018	251809	weiblich	3	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25018	251862	weiblich	3	LYMPHO	11	18	45	nicht zutreffend
25018	251865	weiblich	3	LYMPHO	16	18	45	nicht zutreffend
25020	252002	weiblich	3	LYMPHO	49	18	45	nicht zutreffend
25020	252005	weiblich	3	LYMPHO	47	18	45	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	3	LYMPHO	17	18	45	nicht zutreffend
25020	252028	weiblich	3	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	3	LYMPHO	51	18	45	nicht zutreffend
25026	252603	weiblich	3	LYMPHO	55	18	45	nicht zutreffend
25027	252702	weiblich	3	LYMPHO	47	18	45	nicht zutreffend
25028	252805	weiblich	3	LYMPHO	13	18	45	nicht zutreffend

**Tabelle 115: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250404	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25004	250426	männlich	1	MONOMI	2	3	10	nicht zutreffend
25010	251034	männlich	1	MONO	13	3	10	nicht zutreffend
25018	251804	männlich	1	MONO	15	3	10	nicht zutreffend
25018	251811	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	1	MONOMI	1	3	10	nicht zutreffend
25018	251820	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	1	MONOMI	1	3	10	nicht zutreffend
25020	252033	männlich	1	MONO	13	3	10	nicht zutreffend
25020	252037	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	1	MONO	14	3	10	nicht zutreffend
25023	252354	männlich	1	MONOMI	2	3	10	nicht zutreffend
25023	252365	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25023	252368	männlich	1	MONO	12	3	10	nicht zutreffend
25027	252703	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25028	252809	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 116: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25002	250212	männlich	3	MONO	12	3	10	nicht zutreffend
25004	250404	männlich	3	MONOMI	14	3	10	nicht zutreffend
25004	250405	männlich	3	MONO	1	3	10	nicht zutreffend
25018	251806	männlich	3	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25020	252029	männlich	3	MONO	2	3	10	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	3	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	3	MONO	13	3	10	nicht zutreffend
25023	252368	männlich	3	MONO	16	3	10	nicht zutreffend
25024	252419	männlich	3	MONO	12	3	10	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	3	MONOMI	1	3	10	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	3	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25027	252703	männlich	3	MONO	11	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 117: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25004	250425	weiblich	1	MONO	12	3	10	nicht zutreffend
25007	250707	weiblich	1	MONO	2	3	10	nicht zutreffend
25018	251868	weiblich	1	MONOMI	2	3	10	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	1	MONO	1	3	10	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	MONOMI	1	3	10	nicht zutreffend
25023	252364	weiblich	1	MONOMI	2	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 118: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25007	250710	weiblich	3	MONO	17	3	10	nicht zutreffend
25007	250713	weiblich	3	MONO	2	3	10	nicht zutreffend
25010	251036	weiblich	3	MONOMI	0	3	10	nicht zutreffend
25020	252064	weiblich	3	MONOMI	2	3	10	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	3	MONO	20	3	10	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	3	MONOMI	12	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 119: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250101	männlich	1	MONO	13	3	10	nicht zutreffend
25002	250205	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25002	250211	männlich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	1	MONOMI	23	3	10	nicht zutreffend
25010	251010	männlich	1	MONO	0	3	10	nicht zutreffend
25010	251021	männlich	1	MONO	17	3	10	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	1	MONOMI	1	3	10	nicht zutreffend
25024	252404	männlich	1	MONO	2	3	10	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	1	MONO	14	3	10	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	1	MONO	13	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 120: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250202	männlich	3	MONO	13	3	10	nicht zutreffend
25010	251021	männlich	3	MONO	16	3	10	nicht zutreffend
25024	252417	männlich	3	MONO	13	3	10	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	3	MONO	13	3	10	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	3	MONO	11	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 121: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250417	weiblich	1	MONO	17	3	10	nicht zutreffend
25004	250422	weiblich	1	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25007	250715	weiblich	1	MONOMI	2	3	10	nicht zutreffend
25020	252052	weiblich	1	MONO	12	3	10	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	1	MONOMI	1	3	10	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	MONO	16	3	10	nicht zutreffend
25025	252510	weiblich	1	MONOMI	0	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 122: Abweichungen Monozyten/ Monozyten mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250210	weiblich	3	MONO	14	3	10	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	3	MONO	11	3	10	nicht zutreffend
25020	252030	weiblich	3	MONO	2	3	10	nicht zutreffend
25025	252504	weiblich	3	MONO	11	3	10	nicht zutreffend

**Tabelle 123: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250207	männlich	1	NEUT	82	42	76	nicht zutreffend
25004	250411	männlich	1	NEUT	83	42	76	nicht zutreffend
25018	251804	männlich	1	NEUT	34	42	76	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	NEUT	86	42	76	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	NEUT	89	42	76	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	1	NEUT	84	42	76	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 124: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250405	männlich	3	NEUT	78	42	76	nicht zutreffend
25010	251026	männlich	3	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25018	251810	männlich	3	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25018	251821	männlich	3	NEUT	999	42	76	nicht zutreffend
25020	252037	männlich	3	NEUT	37	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 125: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250208	weiblich	1	NEUT	79	42	76	nicht zutreffend
25002	250217	weiblich	1	NEUT	79	42	76	nicht zutreffend
25004	250423	weiblich	1	NEUT	83	42	76	nicht zutreffend
25004	250425	weiblich	1	NEUT	37	42	76	nicht zutreffend
25007	250707	weiblich	1	NEUT	78	42	76	nicht zutreffend
25010	251011	weiblich	1	NEUT	81	42	76	nicht zutreffend
25012	251206	weiblich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25018	251855	weiblich	1	NEUT	81	42	76	nicht zutreffend
25020	252001	weiblich	1	NEUT	38	42	76	nicht zutreffend
25020	252003	weiblich	1	NEUT	79	42	76	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	NEUT	83	42	76	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	1	NEUT	90	42	76	nicht zutreffend
25028	252804	weiblich	1	NEUT	33	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 126: Abweichungen Neutrophile [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250413	weiblich	3	NEUT	37	42	76	nicht zutreffend
25004	250425	weiblich	3	NEUT	39	42	76	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	NEUT	29	42	76	nicht zutreffend
25020	252001	weiblich	3	NEUT	40	42	76	nicht zutreffend
25023	252352	weiblich	3	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	3	NEUT	36	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 127: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250402	männlich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25004	250412	männlich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25004	250424	männlich	1	NEUT	89	42	76	nicht zutreffend
25007	250709	männlich	1	NEUT	79	42	76	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	1	NEUT	41	42	76	nicht zutreffend
25010	251010	männlich	1	NEUT	86	42	76	nicht zutreffend
25010	251020	männlich	1	NEUT	78	42	76	nicht zutreffend
25018	251864	männlich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25020	252006	männlich	1	NEUT	81	42	76	nicht zutreffend
25023	252349	männlich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25024	252404	männlich	1	NEUT	89	42	76	nicht zutreffend
25027	252713	männlich	1	NEUT	80	42	76	nicht zutreffend
25029	252911	männlich	1	NEUT	85	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 128: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250202	männlich	3	NEUT	26	42	76	nicht zutreffend
25004	250403	männlich	3	NEUT	34	42	76	nicht zutreffend
25021	252103	männlich	3	NEUT	78	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 129: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250209	weiblich	1	NEUT	82	42	76	nicht zutreffend
25004	250414	weiblich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25010	251002	weiblich	1	NEUT	80	42	76	nicht zutreffend
25011	251104	weiblich	1	NEUT	78	42	76	nicht zutreffend
25018	251813	weiblich	1	NEUT	78	42	76	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	NEUT	83	42	76	nicht zutreffend
25020	252025	weiblich	1	NEUT	40	42	76	nicht zutreffend
25020	252028	weiblich	1	NEUT	78	42	76	nicht zutreffend
25020	252030	weiblich	1	NEUT	34	42	76	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	1	NEUT	77	42	76	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	1	NEUT	79	42	76	nicht zutreffend
25026	252603	weiblich	1	NEUT	41	42	76	nicht zutreffend
25028	252801	weiblich	1	NEUT	40	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 130: Abweichungen Neutrophile [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252002	weiblich	3	NEUT	39	42	76	nicht zutreffend
25020	252005	weiblich	3	NEUT	38	42	76	nicht zutreffend
25023	252332	weiblich	3	NEUT	40	42	76	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	3	NEUT	27	42	76	nicht zutreffend
25026	252603	weiblich	3	NEUT	34	42	76	nicht zutreffend
25027	252702	weiblich	3	NEUT	41	42	76	nicht zutreffend

**Tabelle 131: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250212	männlich	1	SEGM	76	40	70	nicht zutreffend
25010	251014	männlich	1	SEGM	73	40	70	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	1	SEGM	85	40	70	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	1	SEGM	89	40	70	nicht zutreffend
25023	252354	männlich	1	SEGM	85	40	70	nicht zutreffend
25025	252503	männlich	1	SEGM	78	40	70	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	1	SEGM	76	40	70	nicht zutreffend

**Tabelle 132: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 3 männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25004	250404	männlich	3	SEGM	34	40	70	nicht zutreffend
25005	250502	männlich	3	SEGM	34	40	70	nicht zutreffend
25024	252413	männlich	3	SEGM	30	40	70	nicht zutreffend

**Tabelle 133: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25018	251867	weiblich	1	SEGM	81	40	70	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	SEGM	81	40	70	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	SEGM	84	40	70	nicht zutreffend
25023	252364	weiblich	1	SEGM	82	40	70	nicht zutreffend
25027	252712	weiblich	1	SEGM	33	40	70	nicht zutreffend

**Tabelle 134: Abweichungen Segmentkernige [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25020	252024	weiblich	3	SEGM	81	40	70	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	3	SEGM	34	40	70	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	3	SEGM	36	40	70	nicht zutreffend

**Tabelle 135: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25004	250403	männlich	1	SEGM	34	40	70	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	1	SEGM	19	40	70	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	1	SEGM	76	40	70	nicht zutreffend

**Tabelle 136: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 3 männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 137: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250201	weiblich	1	SEGM	88	40	70	nicht zutreffend
25007	250715	weiblich	1	SEGM	85	40	70	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	1	SEGM	80	40	70	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	1	SEGM	80	40	70	nicht zutreffend

**Tabelle 138: Abweichungen Segmentkernige [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 139: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251014	männlich	1	STABMI	12	1	10	nicht zutreffend

**Tabelle 140: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25005	250502	männlich	3	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25018	251817	männlich	3	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend

**Tabelle 141: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25011	251103	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25021	252104	weiblich	1	STABMI	12	1	10	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25024	252410	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend

**Tabelle 142: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252064	weiblich	3	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25023	252326	weiblich	3	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend

**Tabelle 143: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251037	männlich	1	STABMI	17	0	11	nicht zutreffend
25018	251842	männlich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25023	252315	männlich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend

**Tabelle 144: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25024	252420	männlich	3	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend

**Tabelle 145: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251846	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend
25025	252504	weiblich	1	STABMI	0	1	10	nicht zutreffend

**Tabelle 146: Abweichungen Stabkernige/ Stabkernige mikroskopisch [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 147: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 148: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250212	männlich	3	LUC_EB	5	0	4	nicht zutreffend
25018	251821	männlich	3	LUC_EB	5	0	4	nicht zutreffend

**Tabelle 149: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 150: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252061	weiblich	3	LUC_EB	5	0	4	nicht zutreffend
25023	252307	weiblich	3	LUC_EB	5	0	4	nicht zutreffend

**Tabelle 151: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 152: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252044	männlich	3	LUC_EB	5	0	4	nicht zutreffend
25024	252426	männlich	3	LUC_EB	6	0	4	nicht zutreffend
25024	252438	männlich	3	LUC_EB	5	0	4	nicht zutreffend

**Tabelle 153: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 154: Abweichungen Große ungefärbte Zellen [%], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252038	weiblich	3	LUC_EB	5	0	4	nicht zutreffend

**Tabelle 155: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25005	250502	männlich	1	THROMB	393	150	361	nicht zutreffend
25007	250712	männlich	1	THROMB	113	150	361	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	1	THROMB	407	150	361	nicht zutreffend
25018	251804	männlich	1	THROMB	139	150	361	nicht zutreffend
25019	251905	männlich	1	THROMB	416	150	361	nicht zutreffend
25021	252116	männlich	1	THROMB	131	150	361	nicht zutreffend
25023	252353	männlich	1	THROMB	466	150	361	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	1	THROMB	148	150	361	nicht zutreffend

**Tabelle 156: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25005	250502	männlich	3	THROMB	362	150	361	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	3	THROMB	448	150	361	nicht zutreffend
25018	251815	männlich	3	THROMB	376	150	361	nicht zutreffend
25021	252116	männlich	3	THROMB	117	150	361	nicht zutreffend
25023	252353	männlich	3	THROMB	424	150	361	nicht zutreffend
25023	252365	männlich	3	THROMB	375	150	361	nicht zutreffend
25024	252413	männlich	3	THROMB	144	150	361	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	3	THROMB	146	150	361	nicht zutreffend

Tabelle 157: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/I], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250409	weiblich	1	THROMB	420	150	361	nicht zutreffend
25004	250413	weiblich	1	THROMB	378	150	361	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	1	THROMB	365	150	361	nicht zutreffend
25007	250703	weiblich	1	THROMB	123	150	361	nicht zutreffend
25007	250707	weiblich	1	THROMB	381	150	361	nicht zutreffend
25010	251011	weiblich	1	THROMB	427	150	361	nicht zutreffend
25010	251025	weiblich	1	THROMB	363	150	361	nicht zutreffend
25011	251102	weiblich	1	THROMB	401	150	361	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	1	THROMB	369	150	361	nicht zutreffend
25018	251869	weiblich	1	THROMB	383	150	361	nicht zutreffend
25020	252055	weiblich	1	THROMB	439	150	361	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	1	THROMB	999	150	361	Ergebnis unter Vorbehalt, da im Ausstrich vereinzelt Thrombozytenaggregate nachweisbar
25023	252303	weiblich	1	THROMB	451	150	361	nicht zutreffend
25023	252325	weiblich	1	THROMB	362	150	361	nicht zutreffend
25023	252327	weiblich	1	THROMB	130	150	361	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	1	THROMB	379	150	361	nicht zutreffend
25023	252338	weiblich	1	THROMB	424	150	361	nicht zutreffend
25023	252340	weiblich	1	THROMB	411	150	361	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	1	THROMB	499	150	361	nicht zutreffend
25028	252804	weiblich	1	THROMB	430	150	361	nicht zutreffend
25028	252807	weiblich	1	THROMB	427	150	361	nicht zutreffend
25029	252902	weiblich	1	THROMB	371	150	361	nicht zutreffend

Tabelle 158: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250401	weiblich	3	THROMB	380	150	361	nicht zutreffend
25004	250409	weiblich	3	THROMB	462	150	361	nicht zutreffend
25004	250413	weiblich	3	THROMB	396	150	361	nicht zutreffend
25007	250701	weiblich	3	THROMB	367	150	361	nicht zutreffend
25007	250703	weiblich	3	THROMB	112	150	361	nicht zutreffend
25010	251011	weiblich	3	THROMB	373	150	361	nicht zutreffend
25013	251302	weiblich	3	THROMB	430	150	361	nicht zutreffend
25018	251844	weiblich	3	THROMB	598	150	361	nicht zutreffend
25018	251855	weiblich	3	THROMB	362	150	361	nicht zutreffend
25020	252055	weiblich	3	THROMB	424	150	361	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	3	THROMB	58	150	361	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252303	weiblich	3	THROMB	380	150	361	nicht zutreffend
25023	252327	weiblich	3	THROMB	118	150	361	nicht zutreffend
25023	252335	weiblich	3	THROMB	396	150	361	nicht zutreffend
25023	252338	weiblich	3	THROMB	386	150	361	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	3	THROMB	382	150	361	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	3	THROMB	422	150	361	nicht zutreffend
25025	252509	weiblich	3	THROMB	386	150	361	nicht zutreffend
25027	252705	weiblich	3	THROMB	386	150	361	nicht zutreffend
25028	252804	weiblich	3	THROMB	373	150	361	nicht zutreffend
25029	252902	weiblich	3	THROMB	368	150	361	nicht zutreffend

Tabelle 159: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250709	männlich	1	THROMB	112	150	361	nicht zutreffend
25009	250903	männlich	1	THROMB	425	150	361	nicht zutreffend
25010	251039	männlich	1	THROMB	381	150	361	nicht zutreffend
25020	252022	männlich	1	THROMB	138	150	361	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	1	THROMB	464	150	361	nicht zutreffend
25021	252110	männlich	1	THROMB	377	150	361	nicht zutreffend
25023	252337	männlich	1	THROMB	142	150	361	nicht zutreffend
25023	252356	männlich	1	THROMB	136	150	361	nicht zutreffend
25024	252421	männlich	1	THROMB	139	150	361	nicht zutreffend

**Tabelle 160: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25005	250503	männlich	3	THROMB	406	150	361	nicht zutreffend
25007	250709	männlich	3	THROMB	116	150	361	nicht zutreffend
25010	251023	männlich	3	THROMB	390	150	361	nicht zutreffend
25019	251901	männlich	3	THROMB	142	150	361	nicht zutreffend
25020	252017	männlich	3	THROMB	411	150	361	nicht zutreffend
25020	252043	männlich	3	THROMB	131	150	361	nicht zutreffend
25020	252044	männlich	3	THROMB	436	150	361	nicht zutreffend
25023	252356	männlich	3	THROMB	135	150	361	nicht zutreffend

**Tabelle 161: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250210	weiblich	1	THROMB	452	150	361	nicht zutreffend
25002	250216	weiblich	1	THROMB	375	150	361	nicht zutreffend
25004	250410	weiblich	1	THROMB	426	150	361	nicht zutreffend
25007	250705	weiblich	1	THROMB	369	150	361	nicht zutreffend
25010	251002	weiblich	1	THROMB	441	150	361	nicht zutreffend
25010	251033	weiblich	1	THROMB	366	150	361	nicht zutreffend
25018	251807	weiblich	1	THROMB	420	150	361	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	THROMB	440	150	361	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	THROMB	380	150	361	nicht zutreffend
25021	252101	weiblich	1	THROMB	392	150	361	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	1	THROMB	362	150	361	nicht zutreffend
25023	252323	weiblich	1	THROMB	389	150	361	nicht zutreffend
25023	252336	weiblich	1	THROMB	396	150	361	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	THROMB	127	150	361	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	1	THROMB	450	150	361	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	1	THROMB	365	150	361	nicht zutreffend
25023	252355	weiblich	1	THROMB	407	150	361	nicht zutreffend
25023	252362	weiblich	1	THROMB	389	150	361	nicht zutreffend
25023	252371	weiblich	1	THROMB	364	150	361	nicht zutreffend
25024	252401	weiblich	1	THROMB	411	150	361	nicht zutreffend

Tabelle 162: Abweichungen Thrombozyten [Gpt/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250201	weiblich	3	THROMB	373	150	361	nicht zutreffend
25002	250216	weiblich	3	THROMB	369	150	361	nicht zutreffend
25004	250410	weiblich	3	THROMB	478	150	361	nicht zutreffend
25010	251002	weiblich	3	THROMB	445	150	361	nicht zutreffend
25010	251031	weiblich	3	THROMB	378	150	361	nicht zutreffend
25012	251211	weiblich	3	THROMB	379	150	361	nicht zutreffend
25018	251807	weiblich	3	THROMB	416	150	361	nicht zutreffend
25018	251846	weiblich	3	THROMB	386	150	361	nicht zutreffend
25018	251852	weiblich	3	THROMB	392	150	361	nicht zutreffend
25018	251854	weiblich	3	THROMB	376	150	361	nicht zutreffend
25018	251860	weiblich	3	THROMB	459	150	361	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	3	THROMB	458	150	361	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	3	THROMB	380	150	361	nicht zutreffend
25020	252025	weiblich	3	THROMB	426	150	361	nicht zutreffend
25020	252060	weiblich	3	THROMB	393	150	361	nicht zutreffend
25021	252101	weiblich	3	THROMB	369	150	361	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	3	THROMB	405	150	361	nicht zutreffend
25023	252348	weiblich	3	THROMB	492	150	361	nicht zutreffend
25023	252355	weiblich	3	THROMB	410	150	361	nicht zutreffend
25023	252362	weiblich	3	THROMB	388	150	361	nicht zutreffend
25024	252439	weiblich	3	THROMB	366	150	361	nicht zutreffend
25028	252808	weiblich	3	THROMB	142	150	361	nicht zutreffend
25029	252901	weiblich	3	THROMB	372	150	361	nicht zutreffend

Tabelle 163: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252013	männlich	1	KREA	124	0	115	nicht zutreffend
25020	252033	männlich	1	KREA	133	0	115	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	KREA	133	0	115	nicht zutreffend
25021	252115	männlich	1	KREA	133	0	115	nicht zutreffend

Tabelle 164: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252033	männlich	3	KREA	124	0	115	nicht zutreffend

Tabelle 165: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250710	weiblich	1	KREA	115	0	97	nicht zutreffend
25020	252026	weiblich	1	KREA	115	0	97	nicht zutreffend
25020	252055	weiblich	1	KREA	106	0	97	nicht zutreffend

**Tabelle 166: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250710	weiblich	3	KREA	115	0	97	nicht zutreffend

**Tabelle 167: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25019	251901	männlich	1	KREA	124	0	115	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	1	KREA	159	0	115	nicht zutreffend

**Tabelle 168: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							nicht zutreffend

**Tabelle 169: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252040	weiblich	1	KREA	106	0	97	nicht zutreffend

**Tabelle 170: Abweichungen Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							nicht zutreffend

**Tabelle 171: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
---------	----------	------------	--------	----------------	-----------	-----------------------	----------------------	-----------

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250214	männlich	1	GPT	0.85	0	0.83	nicht zutreffend
25003	250301	männlich	1	GPT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25007	250708	männlich	1	GPT	0.92	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251008	männlich	1	GPT	1.6	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251015	männlich	1	GPT	2	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251804	männlich	1	GPT	1.91	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251825	männlich	1	GPT	1.37	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251833	männlich	1	GPT	0.87	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251853	männlich	1	GPT	1.14	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252011	männlich	1	GPT	0.94	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252013	männlich	1	GPT	0.87	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252029	männlich	1	GPT	1	0	0.83	nicht zutreffend
25021	252114	männlich	1	GPT	0.93	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	1	GPT	1.13	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252331	männlich	1	GPT	1	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252343	männlich	1	GPT	2.21	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	1	GPT	1.09	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	1	GPT	1.43	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	1	GPT	1.67	0	0.83	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	1	GPT	0.96	0	0.83	nicht zutreffend

Tabelle 172: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250214	männlich	3	GPT	1.06	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251006	männlich	3	GPT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251008	männlich	3	GPT	1.88	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251804	männlich	3	GPT	2.75	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251825	männlich	3	GPT	1.62	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251833	männlich	3	GPT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251853	männlich	3	GPT	1.1	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252011	männlich	3	GPT	0.89	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252013	männlich	3	GPT	1.36	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252042	männlich	3	GPT	1.2	0	0.83	nicht zutreffend
25021	252114	männlich	3	GPT	0.94	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252314	männlich	3	GPT	0.94	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	3	GPT	1.26	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252343	männlich	3	GPT	2.06	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	3	GPT	1.32	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252366	männlich	3	GPT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252369	männlich	3	GPT	0.92	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	3	GPT	1.65	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	3	GPT	2.32	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	3	GPT	1.78	0	0.83	nicht zutreffend
25026	252602	männlich	3	GPT	0.95	0	0.83	nicht zutreffend

Tabelle 173: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25004	250421	weiblich	1	GPT	0.7	0	0.58	nicht zutreffend
25004	250423	weiblich	1	GPT	0.88	0	0.58	nicht zutreffend
25007	250721	weiblich	1	GPT	0.66	0	0.58	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	1	GPT	0.67	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251802	weiblich	1	GPT	0.59	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	1	GPT	0.76	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	1	GPT	1.01	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252026	weiblich	1	GPT	1.88	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	1	GPT	0.72	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	1	GPT	0.86	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252307	weiblich	1	GPT	0.91	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	1	GPT	0.63	0	0.58	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	1	GPT	2.31	0	0.58	nicht zutreffend
25027	252709	weiblich	1	GPT	1.11	0	0.58	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	1	GPT	1.05	0	0.58	nicht zutreffend

Tabelle 174: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Labor-parameter	Laborwert	untere Normwert-grenze	obere Normwert-grenze	Kommentar
25004	250421	weiblich	3	GPT	0.71	0	0.58	nicht zutreffend
25007	250717	weiblich	3	GPT	0.67	0	0.58	nicht zutreffend
25010	251030	weiblich	3	GPT	0.61	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251802	weiblich	3	GPT	0.67	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	3	GPT	1.45	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	GPT	0.84	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252045	weiblich	3	GPT	0.7	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	3	GPT	0.71	0	0.58	nicht zutreffend
25021	252119	weiblich	3	GPT	0.67	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	3	GPT	0.62	0	0.58	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	3	GPT	2.5	0	0.58	nicht zutreffend
25027	252709	weiblich	3	GPT	1.07	0	0.58	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	3	GPT	1.07	0	0.58	nicht zutreffend

Tabelle 175: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25001	250103	männlich	1	GPT	0.9	0	0.83	nicht zutreffend
25002	250202	männlich	1	GPT	0.88	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	1	GPT	1.17	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251028	männlich	1	GPT	1.03	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251037	männlich	1	GPT	0.99	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251040	männlich	1	GPT	1.25	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251822	männlich	1	GPT	0.92	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251843	männlich	1	GPT	1.19	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251849	männlich	1	GPT	1.05	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	1	GPT	0.91	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252019	männlich	1	GPT	1.28	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252023	männlich	1	GPT	0.85	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	1	GPT	0.92	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252043	männlich	1	GPT	1.51	0	0.83	nicht zutreffend
25021	252108	männlich	1	GPT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	1	GPT	0.86	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252329	männlich	1	GPT	3.73	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252339	männlich	1	GPT	1.19	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252349	männlich	1	GPT	1.08	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252358	männlich	1	GPT	1.67	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252404	männlich	1	GPT	1.29	0	0.83	nicht zutreffend
25027	252706	männlich	1	GPT	0.95	0	0.83	nicht zutreffend

Tabelle 176: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250709	männlich	3	GPT	1.13	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	3	GPT	1.52	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251040	männlich	3	GPT	1.29	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251822	männlich	3	GPT	1.62	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251823	männlich	3	GPT	1.68	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251843	männlich	3	GPT	1.16	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251849	männlich	3	GPT	1.33	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252012	männlich	3	GPT	0.99	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	3	GPT	0.85	0	0.83	nicht zutreffend
25021	252108	männlich	3	GPT	1.11	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252329	männlich	3	GPT	3.82	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252337	männlich	3	GPT	1.03	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252339	männlich	3	GPT	1.07	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252349	männlich	3	GPT	1.23	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252356	männlich	3	GPT	0.86	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252358	männlich	3	GPT	1.81	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252404	männlich	3	GPT	1.09	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	3	GPT	0.9	0	0.83	nicht zutreffend
25027	252704	männlich	3	GPT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25027	252706	männlich	3	GPT	1	0	0.83	nicht zutreffend
25027	252717	männlich	3	GPT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25028	252806	männlich	3	GPT	0.96	0	0.83	nicht zutreffend
25029	252911	männlich	3	GPT	1.12	0	0.83	nicht zutreffend

Tabelle 177: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250716	weiblich	1	GPT	0.62	0	0.58	nicht zutreffend
25010	251031	weiblich	1	GPT	0.72	0	0.58	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	1	GPT	0.6	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251816	weiblich	1	GPT	0.62	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	1	GPT	1.38	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	GPT	0.87	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252040	weiblich	1	GPT	0.66	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	1	GPT	0.73	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	1	GPT	0.89	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252355	weiblich	1	GPT	0.75	0	0.58	nicht zutreffend
25028	252810	weiblich	1	GPT	0.62	0	0.58	nicht zutreffend

**Tabelle 178: Abweichungen ALAT/GPT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250706	weiblich	3	GPT	0.72	0	0.58	nicht zutreffend
25010	251029	weiblich	3	GPT	0.96	0	0.58	nicht zutreffend
25010	251031	weiblich	3	GPT	0.75	0	0.58	nicht zutreffend
25012	251204	weiblich	3	GPT	0.75	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251816	weiblich	3	GPT	0.65	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251854	weiblich	3	GPT	0.64	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	3	GPT	1.29	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	3	GPT	0.59	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252065	weiblich	3	GPT	0.69	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	3	GPT	0.75	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252355	weiblich	3	GPT	1.17	0	0.58	nicht zutreffend
25026	252603	weiblich	3	GPT	0.64	0	0.58	nicht zutreffend
25028	252810	weiblich	3	GPT	0.65	0	0.58	nicht zutreffend

**Tabelle 179: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250708	männlich	1	GOT	1.41	0	0.83	nicht zutreffend
25008	250801	männlich	1	GOT	1.24	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251015	männlich	1	GOT	0.89	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251804	männlich	1	GOT	1.59	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252047	männlich	1	GOT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25021	252111	männlich	1	GOT	0.93	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	1	GOT	0.99	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252343	männlich	1	GOT	1.01	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252360	männlich	1	GOT	1.23	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252402	männlich	1	GOT	1.78	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	1	GOT	0.97	0	0.83	nicht zutreffend

**Tabelle 180: Abweichungen ASAT/GOT [ $\mu\text{mol/s/l}$ ], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251804	männlich	3	GOT	0.84	0	0.83	nicht zutreffend
25018	251825	männlich	3	GOT	0.85	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252013	männlich	3	GOT	1.07	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252316	männlich	3	GOT	1.21	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252357	männlich	3	GOT	0.99	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252414	männlich	3	GOT	1.16	0	0.83	nicht zutreffend
25024	252436	männlich	3	GOT	1.03	0	0.83	nicht zutreffend

**Tabelle 181: Abweichungen ASAT/GOT [µmol/s/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250423	weiblich	1	GOT	0.9	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251845	weiblich	1	GOT	0.96	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251868	weiblich	1	GOT	0.59	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252020	weiblich	1	GOT	0.68	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	1	GOT	0.76	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252367	weiblich	1	GOT	0.95	0	0.58	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	1	GOT	1.23	0	0.58	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	1	GOT	0.68	0	0.58	nicht zutreffend

**Tabelle 182: Abweichungen ASAT/GOT [µmol/s/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251845	weiblich	3	GOT	2.5	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251868	weiblich	3	GOT	0.62	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	3	GOT	0.66	0	0.58	nicht zutreffend
25025	252502	weiblich	3	GOT	1.59	0	0.58	nicht zutreffend
25027	252709	weiblich	3	GOT	0.59	0	0.58	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	3	GOT	0.59	0	0.58	nicht zutreffend

**Tabelle 183: Abweichungen ASAT/GOT [µmol/s/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250709	männlich	1	GOT	1.24	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	1	GOT	1.08	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	1	GOT	0.89	0	0.83	nicht zutreffend
25020	252043	männlich	1	GOT	1.07	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252329	männlich	1	GOT	1.73	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252358	männlich	1	GOT	0.94	0	0.83	nicht zutreffend

**Tabelle 184: Abweichungen ASAT/GOT [µmol/s/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250709	männlich	3	GOT	1.18	0	0.83	nicht zutreffend
25010	251001	männlich	3	GOT	1.01	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252329	männlich	3	GOT	1.73	0	0.83	nicht zutreffend
25023	252358	männlich	3	GOT	0.98	0	0.83	nicht zutreffend

**Tabelle 185: Abweichungen ASAT/GOT [µmol/s/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251031	weiblich	1	GOT	0.66	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251848	weiblich	1	GOT	0.6	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	1	GOT	0.59	0	0.58	nicht zutreffend
25020	252018	weiblich	1	GOT	0.76	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	1	GOT	0.61	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252328	weiblich	1	GOT	0.61	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252341	weiblich	1	GOT	0.59	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252346	weiblich	1	GOT	0.91	0	0.58	nicht zutreffend

**Tabelle 186: Abweichungen ASAT/GOT [µmol/s/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251029	weiblich	3	GOT	0.87	0	0.58	nicht zutreffend
25010	251031	weiblich	3	GOT	0.66	0	0.58	nicht zutreffend
25018	251856	weiblich	3	GOT	0.63	0	0.58	nicht zutreffend
25023	252355	weiblich	3	GOT	0.85	0	0.58	nicht zutreffend

**Tabelle 187: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252047	männlich	1	NA	128	133	146	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 188: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 189: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25028	252804	weiblich	1	NA	128	133	146	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 190: Abweichungen Natrium [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 191: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 192: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
	keine							

**Tabelle 193: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251029	weiblich	1	NA	123	133	146	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252005	weiblich	1	NA	132	133	146	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25027	252702	weiblich	1	NA	129	133	146	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 194: Abweichungen Natrium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252059	weiblich	3	NA	147	133	146	nicht zutreffend
25023	252351	weiblich	3	NA	147	133	146	nicht zutreffend
25027	252702	weiblich	3	NA	132	133	146	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 195: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25008	250801	männlich	1	K	6.2	3.6	5.5	Die Probe wies eine erkennbare Hämolyse auf. Die ermittelten Werte sollten jedoch nur mit Vorbehalt verwendet werden.

**Tabelle 196: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252047	männlich	3	K	3.2	3.6	5.5	nicht zutreffend
25023	252368	männlich	3	K	5.8	3.6	5.5	nicht zutreffend
25027	252703	männlich	3	K	3.3	3.6	5.5	nicht zutreffend

**Tabelle 197: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251868	weiblich	1	K	3.1	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	1	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252061	weiblich	1	K	3.4	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252064	weiblich	1	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	1	K	3.4	3.6	5.5	nicht zutreffend

**Tabelle 198: Abweichungen Kalium [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251845	weiblich	3	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252003	weiblich	3	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252024	weiblich	3	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252054	weiblich	3	K	3.2	3.6	5.5	nicht zutreffend
25023	252344	weiblich	3	K	5.8	3.6	5.5	nicht zutreffend
25027	252714	weiblich	3	K	3.1	3.6	5.5	nicht zutreffend

**Tabelle 199: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251842	männlich	1	K	3.4	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252035	männlich	1	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25024	252438	männlich	1	K	5.7	3.6	5.5	nicht zutreffend

**Tabelle 200: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252035	männlich	3	K	3.3	3.6	5.5	nicht zutreffend

**Tabelle 201: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251029	weiblich	1	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend

**Tabelle 202: Abweichungen Kalium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251862	weiblich	3	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252028	weiblich	3	K	3.5	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252059	weiblich	3	K	3.2	3.6	5.5	nicht zutreffend
25020	252065	weiblich	3	K	3.3	3.6	5.5	nicht zutreffend

**Tabelle 203: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250407	männlich	1	CA	2.61	2.1	2.6	nicht zutreffend
25004	250415	männlich	1	CA	2.72	2.1	2.6	nicht zutreffend
25008	250802	männlich	1	CA	2.62	2.1	2.6	nicht zutreffend
25018	251820	männlich	1	CA	2.67	2.1	2.6	nicht zutreffend
25020	252007	männlich	1	CA	2.62	2.1	2.6	nicht zutreffend
25020	252008	männlich	1	CA	2.61	2.1	2.6	nicht zutreffend
25020	252011	männlich	1	CA	2.64	2.1	2.6	nicht zutreffend
25020	252027	männlich	1	CA	2.76	2.1	2.6	nicht zutreffend
25021	252111	männlich	1	CA	2.67	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252302	männlich	1	CA	2.72	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	1	CA	2.72	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252353	männlich	1	CA	2.72	2.1	2.6	nicht zutreffend
25029	252904	männlich	1	CA	2.68	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 204: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251817	männlich	3	CA	2.65	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252320	männlich	3	CA	2.77	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 205: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250413	weiblich	1	CA	2.79	2.1	2.6	nicht zutreffend
25021	252107	weiblich	1	CA	3.12	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252304	weiblich	1	CA	2.62	2.1	2.6	nicht zutreffend
25024	252415	weiblich	1	CA	2.68	2.1	2.6	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	1	CA	2.09	2.1	2.6	nicht zutreffend
25027	252711	weiblich	1	CA	2	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 206: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25021	252107	weiblich	3	CA	2.97	2.1	2.6	nicht zutreffend
25025	252507	weiblich	3	CA	2.08	2.1	2.6	nicht zutreffend
25027	252711	weiblich	3	CA	2.09	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 207: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250205	männlich	1	CA	2.61	2.1	2.6	nicht zutreffend
25020	252022	männlich	1	CA	2.62	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252321	männlich	1	CA	2.63	2.1	2.6	nicht zutreffend
25024	252406	männlich	1	CA	2.64	2.1	2.6	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	1	CA	2.66	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 208: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25004	250412	männlich	3	CA	2.66	2.1	2.6	nicht zutreffend
25005	250503	männlich	3	CA	2.68	2.1	2.6	nicht zutreffend
25018	251823	männlich	3	CA	2.78	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252318	männlich	3	CA	2.67	2.1	2.6	nicht zutreffend
25024	252407	männlich	3	CA	2.74	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 209: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25002	250210	weiblich	1	CA	2.61	2.1	2.6	nicht zutreffend
25007	250704	weiblich	1	CA	2.79	2.1	2.6	nicht zutreffend
25009	250901	weiblich	1	CA	2.67	2.1	2.6	nicht zutreffend
25018	251807	weiblich	1	CA	2.61	2.1	2.6	nicht zutreffend
25018	251828	weiblich	1	CA	2.69	2.1	2.6	nicht zutreffend
25020	252009	weiblich	1	CA	2.62	2.1	2.6	nicht zutreffend
25020	252031	weiblich	1	CA	2.74	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252301	weiblich	1	CA	2.62	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	1	CA	2.68	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 210: Abweichungen Kalzium [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251002	weiblich	3	CA	2.09	2.1	2.6	nicht zutreffend
25018	251807	weiblich	3	CA	2.61	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252305	weiblich	3	CA	2.65	2.1	2.6	nicht zutreffend
25023	252332	weiblich	3	CA	2.63	2.1	2.6	nicht zutreffend

**Tabelle 211: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250712	männlich	1	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25010	251014	männlich	1	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25018	251817	männlich	1	CL	92	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25018	251861	männlich	1	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25019	251905	männlich	1	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25021	252114	männlich	1	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252353	männlich	1	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252354	männlich	1	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252357	männlich	1	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252369	männlich	1	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25024	252429	männlich	1	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 212: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250712	männlich	3	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25018	251861	männlich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252047	männlich	3	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25021	252114	männlich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252360	männlich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 213: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25018	251868	weiblich	1	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252020	weiblich	1	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252340	weiblich	1	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25028	252804	weiblich	1	CL	91	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 214: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Verum, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25020	252024	weiblich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 215: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 1, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250709	männlich	1	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25010	251010	männlich	1	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25010	251037	männlich	1	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25011	251106	männlich	1	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25013	251301	männlich	1	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252035	männlich	1	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 216: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 3, männlich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
---------	----------	------------	--------	----------------	-----------	-----------------------	----------------------	-----------

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251010	männlich	3	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25010	251037	männlich	3	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252329	männlich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 217: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 1, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25010	251029	weiblich	1	CL	80	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25018	251856	weiblich	1	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252005	weiblich	1	CL	92	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252009	weiblich	1	CL	93	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252317	weiblich	1	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25025	252510	weiblich	1	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25027	252702	weiblich	1	CL	93	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**Tabelle 218: Abweichungen Chlorid [mmol/l], Plazebo, Visite 3, weiblich (SAF)**

Zentrum	Pat.-Nr.	Geschlecht	Visite	Laborparameter	Laborwert	untere Normwertgrenze	obere Normwertgrenze	Kommentar
25007	250716	weiblich	3	CL	95	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25012	251201	weiblich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252005	weiblich	3	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25020	252028	weiblich	3	CL	94	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25023	252346	weiblich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25025	252510	weiblich	3	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25027	252702	weiblich	3	CL	96	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.
25029	252901	weiblich	3	CL	97	98	109	Das Ergebnis wurde durch eine zweite Messung bestätigt.

**14.3.5 Andere sicherheitsrelevanten Charakteristika**

Nicht zutreffend.

**14.4 Andere Daten**

Nicht zutreffend.

## 15. Literaturverzeichnis

Aktuelle Erkenntnisse zur Arhama-Tinktur (1.3.10). Bombastus-Werke AG.

Bharucha, A.E., Ravi, K. and Zinsmeister, A.R. (2010). Comparison of selective M3 and nonselective muscarinic receptor antagonists on gastrointestinal transit and bowel habits in humans. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 299, G215-9.

Bock J. (2010). Chronische Diarrhö. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg. Version 3.0, 1-2.

Cwikla, C., Schmidt, K., Matthias, A., Bone, K.M., Lehmann, R. and Tiralongo, E. (2010). Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytother. Res.* 24, 649–656.

Dietrich Frohne, Uwe Jensen: Systematik des Pflanzenreichs unter besonderer Berücksichtigung chemischer Merkmale und pflanzlicher Drogen. 4. neubearbeitete Auflage. Gustav Fischer, Stuttgart/Jena/New York 1992

Fachinformation Arhama®-Tinktur N. Stand September 2009 und November 2011.

Heuss, L. und Flückiger, U. (2003). Akute Diarrhoe - Differentialdiagnose und Therapie. *Praxis. Schweiz. Med. Forum* 41, 983-988.

Ickert, G., Zur Toxikologie der Koloquinthe, *Zbl. Pharm.* 118, 1159 (1979).

Integrierter Gesamtbericht Arhama®-Tinktur N bei Durchfallerkrankungen, Studie 006KLI98, Pharmakologische Forschungsgesellschaft BIOPHARM GmbH Berlin, Berichtsdatum 15.03.1999.

Javadzadeh, H.R., et al., *Citrullus colocynthis* as the Cause of Acute Rectorrhagia. *Case Rep Emerg Med*, 2013. 2013: p. 652192.

Lankisch, P.G., Mahlke, R., Lübbers, H., Lembcke, B., Rösch, W. (2006). Leitsymptom Diarrhoe. *Dtsch. Arztebl.* 103(5), A261-269.

Liu, T., Zhang, M., Zhang, H., Sun, C. and Deng, Y. (2008). Inhibitory effects of cucurbitacin B on laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 265, 1225–1232.

Lorenz, P. R., Lippmann, F., Dürrling, K., Solf, M., Geißler, J. (2005). Pharmakologisch-toxikologische und klinische Untersuchungen mit Klooquinthenfruchtexttrakten (*Extr. colocynthisidis fructus*). *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 55 (11), 621-663.

Marzouk, B., Marzouk, Z., Décor, R., Edziri, H., Haloui, E., Fenina, N. and Aouni, M. (2009). Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad from Medenine. *J. Ethnopharmacol.* 125, 344–349.

Marzouk, B., Marzouk, Z., Haloui, E., Fenina, N., Bouraoui, A. and Aouni, M. (2010). Screening of analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia. *J. Ethnopharmacol.* 128, 15–19.

- Pfab, R., Vergiftungen mit der Koloquinthe (Sodomsapfel), MMW Fortschr. Med. 141, 41 (1999).
- Rezvani, M., et al., *Citrullus colocynthis* (bitter apple) poisoning; a case report. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, 2011. 5(2): p. 25-27.
- Roth, L., Dauderer, M., Kormann, K. (Hrsg.), Giftpflanzen – Pflanzengifte, *Citrullus colocynthis*, 4. Aufl., S. 235-237, Ecomed, München (1994).
- Schemann, M., Michel, K., Zeller, F., Hohenester, B. and Rühl, A. (2006). Region-specific effects of STW 5 (Iberogast) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 13 (5), 90–99.
- Schulzke, J.D., Andres, S., Amasheh, M., Fromm, A., Günzel, D. (2011). Anti-diarrheal mechanism of the traditional remedy Uzara via reduction of active chloride secretion. *PLoS ONE* 6(3),e18107.
- Seidenberger, A. V., Monographie *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. (1988)
- Sharma, A., J. P. Sharma, et al. (2006). "Bottle Gourd Poisoning." *JK Science* 8(2): 120-121.
- Simmen, U., Kelber, O., Okpanyi, S.N., Jaeggi, R., Bueter, B. and Weiser, D. (2006). Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 13 (5), 51–55.
- Storr, M., Sibae, A., Weiser, D., Kelber, O., Schirra, J., Goke, B. and Allescher, H.D. (2004). Herbal extracts modulate the amplitude and frequency of slow waves in circular smooth muscle of mouse small intestine. *Digestion* 70, 257–264.
- Van Niel, C.W., Feudtner, C., Garrison, M.M., Christakis, D.A. (2002). Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 109, 678-684 .
- Verweij-van Vught, A.M., Appelmelk, B.J., Groeneveld, A.B., Sparrius, M., Thijs, L.G. and MacLaren, D.M. (1987). Influence of rosmarinic acid on opsonization and intracellular killing of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by porcine and human polymorphonuclear leucocytes. *Agents Actions* 22, 288–294.
- Wang, A.H. (1996) Acute diarrheal diseases. In: Grendell, JH. McQuaid, KR. Friedman, SL. Eds, *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Stamford: Appleton & Lange, 113–126.
- Wang, H.H., Shieh, M.-J., Liao, K.F. (2005). A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J. Gastroenterol.* 11(10), 1540-1543.

**16. Appendices – Liste der Appendices**

- 16.1 Studieninformation**
- 16.1.1 Prüfplan und Prüfplan Amendments**
- 16.1.2 Case Report Form und Tagebücher**
- 16.1.3 Liste der beteiligten Ethikkommissionen und Muster des Informed Consent Form (ICF) und der Patienteninformation**
- 16.1.4 Liste der Prüfarzte und anderer Verantwortlicher**
- 16.1.5 Unterschriftenseite des Leiters der Klinischen Prüfung (LKP) oder des Vertreters des Sponsors**
- 16.1.6 Liste der Patienten nach Charge / Batch der Prüfmedikation**
- 16.1.7 Randomisierungsschema und Randomisierungscodes (Patientenidentifikation und Zuweisung zur Behandlungsgruppe)**
- 16.1.8 Audit Zertifikate**
- 16.1.9 Dokumentation Statistischer Methoden**
- 16.1.10 Dokumentation der Methoden für Standardisierungs- und Qualitätssicherung der beteiligten Labore**
- 16.1.11 Publikationen, die auf der Studie basieren**
- 16.1.12 Literaturverzeichnis**
- 16.2 Patientenbezogene Datenlisten**
- 16.2.1 Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch / Drop-outs**
- 16.2.2 Protokollabweichungen**
- 16.2.3 Patienten, die aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen wurden**
- 16.2.4 Demografische Daten**
- 16.2.5 Compliance, Wirkstoffkonzentration und Daten während der Durchführung der Studie**
- 16.2.6 Individuelle Wirksamkeits- und Response-Daten**
- 16.2.7 Unerwünschte Ereignisse (patientenbezogen)**
- 16.2.8 Listen individueller Laborparameter (patientenbezogen)**
- 16.2.9 Patientenbezogene Datenlisten: andere sicherheitsrelevante Listen**
- 16.3 Case Report Forms**
- 16.3.1 CRFs für Todesfälle, andere Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und Studienabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE)**
- 16.3.2 Andere CRFs**