Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg



Nr. 56

NSCLC

Randomisierte Phase III-Studie bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in den Stadien IIIB und IV:

Sequentielle Mono- vs. Zweifach- vs. Dreifachkombinationstherapie

Eine kooperative Studie zur Optimierung der Therapie

Dezember 2007

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BIOMETRIE UND INFORMATIK

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG



Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg Nr. 56

Randomisierte Phase III-Studie bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in den Stadien IIIB und IV: Sequentielle Mono- vs. Zweifach- vs. Dreifachkombinationstherapie

Eine kooperative Studie zur Optimierung der Therapie –

(Abschlussbericht)

Petra Schiller (1), Christina Klose (1), Martin Wolf (2), Norbert Victor (1)

(1) Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg (2) Medizinische Klinik IV, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Klinikum Kassel

Heidelberg, Dezember 2007

Impressum:

Reihentitel: Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

Herausgeber: Prof. Dr. Norbert Victor

Anschrift: Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

Druck: Hausdruckerei der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Elektronischer Bezug: http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Forschungsberichte.5932.0.html

ISSN: 1619-5833



1 Inhaltsverzeichnis

| 1 | Inha | altsve | erzeichnis | 1 |
|---|------|--------|---|----|
| 2 | Ver | zeich | nisse | 4 |
| | 2.1 | Tab | ellen | 4 |
| | 2.2 | Abb | ildungen | 7 |
| | 2.3 | Listi | ings | 7 |
| 3 | Zus | amm | enfassung | 9 |
| 4 | Abk | kürzur | ngen und Definitionen | 10 |
| 5 | Ein | leitun | g | 11 |
| | 5.1 | Hint | tergrund | 11 |
| | 5.2 | Star | nd der Forschung | 12 |
| | 5.3 | Rati | ionale der Behandlungen | 21 |
| | 5.4 | Ziel | e der Studie | 26 |
| 6 | Abla | auf ui | nd Methodik | 28 |
| | 6.1 | Org | anisationsstruktur | 28 |
| | 6.1. | .1 | Studienleitung und Studienzentrale | 28 |
| | 6.1. | .2 | Prüfzentren | 28 |
| | 6.1. | .3 | Studientreffen | 28 |
| | 6.2 | Stud | dienprotokoll und Ethik | 29 |
| | 6.3 | Stud | diendesign | 29 |
| | 6.4 | Stud | dienpopulation | 30 |
| | 6.4 | .1 | Einschlusskriterien | 30 |
| | 6.4 | .2 | Ausschlusskriterien | 31 |
| | 6.5 | Beh | andlungen | 32 |
| | 6.5 | .1 | Studientherapie und Dosisbestimmung | 32 |
| | 6.5 | .2 | Vor- und Begleiterkrankungen | 34 |
| | 6.5 | .3 | Vor- und Begleitbehandlungen | 34 |
| | 6.6 | Ziel | größen / Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte | 34 |

| | 6.6. | 1 | Primärer Endpunkt | 34 |
|---|------|-------|--|----|
| | 6.6. | 2 | Sekundäre Endpunkte | 35 |
| | 6.6. | 3 | Sicherheitsendpunkte | 35 |
| | 6.7 | Qua | alitätssicherung | 35 |
| | 6.7. | 1 | SOPs | 35 |
| | 6.7. | 2 | Datenerfassung | 35 |
| | 6.7. | 3 | Monitoring | 36 |
| | 6.8 | Stat | istische Methoden | 36 |
| | 6.8. | 1 | Analysedatensätze | 36 |
| | 6.8. | 2 | Inferenzstatistik | 36 |
| | 6.8. | 3 | Analyse der prognostischen Faktoren | 37 |
| | 6.8. | 4 | Explorative Statistik | 37 |
| | 6.9 | Änd | lerungen in der Studiendurchführung und in der geplanten Analyse | 38 |
| 7 | Erg | ebnis | se | 39 |
| | 7.1 | Eink | oringung der Patienten | 39 |
| | 7.2 | Stud | dienpatienten und Analysedatensätze | 40 |
| | 7.3 | Date | enqualität | 42 |
| | 7.4 | Bas | isdaten: Demographie und Anamnese | 42 |
| | 7.4. | 1 | Demographische Daten und Prognostische Faktoren | 42 |
| | 7.4. | 2 | Tumoranamnese und Primärtumorausbreitung | 42 |
| | 7.4. | 3 | Vortherapie | 43 |
| | 7.4. | 4 | Basisdaten zu Beschwerden und Symptomen (nach NCI-CTC) | 43 |
| | 7.5 | The | rapiedurchführung | 44 |
| | 7.5. | 1 | Therapiezyklen | 44 |
| | 7.5. | 2 | Dosierung | 45 |
| | 7.6 | Verl | aufskontrollen | 45 |
| | 7.6. | 1 | Verlaufskontrollen nach der Therapie | 45 |
| | 7.7 | Wirl | ksamkeitsanalysen | 47 |
| | 7.7. | 1 | Primäres Zielkriterium | 47 |
| | 7.7. | 2 | Sekundäre Zielkriterien | 49 |

| | 7.8 | Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit | 51 |
|---|------|--|-----|
| | 7.8. | 1 Unerwünschte Ereignisse | 51 |
| | 7.8. | 2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 53 |
| | 7.8. | 3 Todesursachen | 53 |
| | 7.8. | 4 Verträglichkeit | 53 |
| | 7.9 | Lebensqualität | 56 |
| | 7.10 | Patienteneinschätzung | 56 |
| 8 | Sch | lussfolgerungen | 58 |
| 9 | Anh | ang | 59 |
| | 9.1 | Tabellen | 59 |
| | 9.2 | Abbildungen | 104 |
| | 9.3 | Listen | 113 |
| | 9.4 | Referenzen | 124 |
| | 9.5 | Analyseplan (SAP) | 129 |
| | 9.6 | Studienprotokoll und Amendments | 129 |

2 Verzeichnisse

2.1 Tabellen

| Tabelle 7-1: Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier) | 48 |
|---|----|
| Tabelle 7-2: Tumorstatus nach Firstline-Therapie | 50 |
| Tabelle 7-3: Best response im gesamten Verlauf | 50 |
| Tabelle 7-4: Unerwünschte Ereignisse (FAS) | 52 |
| Tabelle 7-5: Todesursachen | 53 |
| Tabelle 9-1: Studienzentren | 59 |
| Tabelle 9-2: Prognostische Faktoren | 60 |
| Tabelle 9-3: Raucheranamnese | 61 |
| Tabelle 9-4: Gewicht, Größe und BMI | 61 |
| Tabelle 9-5: Erststaging: Thorakale Tumorausbreitung | 62 |
| Tabelle 9-6: Erststaging: Extrathorakale Tumorausbreitung | 63 |
| Tabelle 9-7: Histologie | 63 |
| Tabelle 9-8: Histologischer Subtyp | 64 |
| Tabelle 9-9: Tumorausbreitung | 64 |
| Tabelle 9-10: Vortherapie | 65 |
| Tabelle 9-11: Labor | 65 |
| Tabelle 9-12: Beschwerden und Symptome (vor Therapie) | 65 |
| Tabelle 9-13: Beschwerden und Symptome (vor Therapie) – NCI-CTC Grad 0 - IV | 66 |
| Tabelle 9-14: Durchgeführte Zyklen der Firstline-Therapie | 69 |
| Tabelle 9-15: Durchgeführte Zyklen der Firstline-Therapie (pro Patient) | 69 |
| Tabelle 9-16: Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studientherapie | 70 |
| Tabelle 9-17: Gründe für das Umsetzen von Firstline-Therapie auf Secondline-The Umsetzen aus sonstigem Grund | • |
| Tabelle 9-18: Durchgeführte Zyklen der Secondline-Therapie | 70 |
| Tabelle 9-19: Durchgeführte Zyklen der Secondline-Therapie (pro Patient) | 71 |
| Tabelle 9-20: Anzahl der durchgeführten Zyklen der Firstline-Therapie und nach auf Secondline-Therapie (nach Therapiegruppen) | |

| Tabelle 9-21: Abweichungen bei der Gesamtdosierung der Firstline-Therapie (pro Zyklus) .73 |
|--|
| Tabelle 9-22: Abweichungen bei der Dosierung von Carboplatin unter Zweifach- und Dreifachkombinationstherapie der Firstline-Therapie (pro Zyklus) |
| Tabelle 9-23: Abweichungen bei Gesamtdosierung der Secondline-Therapie (pro Zyklus)73 |
| Tabelle 9-24: Häufigkeit der durchgeführten Verlaufskontrollen (nach Therapie)74 |
| Tabelle 9-25: Überlebenszeitanalyse - explorative Paarvergleiche (stratifizierter logrank Test) |
| Tabelle 9-26: 1-Jahresüberleben – Differenzen (95%-Konfidenzintervall)74 |
| Tabelle 9-27: Ergebnisse der Zusatzanalyse75 |
| Tabelle 9-28: Tumorstatus nach Firstline-Therapie – Datenbasis der Auswertung75 |
| Tabelle 9-29: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie pro Patient75 |
| Tabelle 9-30: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie pro Zyklus76 |
| Tabelle 9-31: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie pro Patient77 |
| Tabelle 9-32: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie pro Zyklus78 |
| Tabelle 9-33: Unerwünschte Ereignisse - Zusammenhang Kausalität und Intensität79 |
| Tabelle 9-34: Unerwünschte Ereignisse nach Häufigkeit System Organ Class (SOC)80 |
| Tabelle 9-35: Unerwünschte Ereignisse nach Häufigkeit <i>Prefered term</i> (PT)80 |
| Tabelle 9-36: Gesamttoxzitäts-Score unter Firstline-Therapie (nach NCI-CTC): pro Patient werden alle auftretenden CTC-Kriterien mit ihrem Schweregrad über alle Zyklen summiert und durch die Zykluszahl dividiert. |
| Tabelle 9-37: Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient zusammengefasst in Schweregradkategorien Grad 0, Grad 1-2, Grad 3-4 |
| Tabelle 9-38: Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient |
| Tabelle 9-39: Gesamttoxizitäts-Score unter Secondline-Therapie (nach NCI-CTC): pro Patient werden alle auftretenden CTC-Kriterien mit ihrem Schweregrad über alle Zyklen summiert und durch die Zykluszahl dividiert |
| Tabelle 9-40: Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient zusammengefasst in Schweregradkategorien Grad 0, Grad 1-2, Grad 3-490 |
| Tabelle 9-41: Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient |

| Tabelle 9-42: Hämatotoxizitäten während Firstline-Therapie (pro Patient) |
|--|
| Fabelle 9-43: Hämatotoxizitäten während Firstline-Therapie (pro Zyklus) |
| Fabelle 9-44: Hämatotoxizitäten während Secondline-Therapie (pro Patient) |
| Fabelle 9-45: Hämatotoxizitäten während Secondline-Therapie (pro Zyklus)9 |
| Fabelle 9-46: Transfusionen während Firstline-Therapie (pro Patient) |
| Fabelle 9-47: Transfusionen während Firstline-Therapie (pro Zyklus) |
| Fabelle 9-48: Transfusionen während Secondline-Therapie (pro Patient) |
| Fabelle 9-49: Transfusionen während Secondline-Therapie (pro Zyklus)98 |
| Fabelle 9-50: Begleittherapie während Firstline-Therapie (pro Patient) |
| Fabelle 9-51: Begleittherapie während Firstline-Therapie (pro Zyklus)99 |
| Fabelle 9-52: Begleittherapie während Secondline-Therapie (pro Patient)9 |
| Tabelle 9-53: Begleittherapie während Secondline-Therapie (pro Zyklus)10 |
| Tabelle 9-54: Lebensqualität – Rücklauf der Erhebungsbögen100 |
| Tabelle 9-55: Lebensqualität – Änderung des <i>global health status</i> von Baseline bis zur Beginn des 3. Zyklus10 |
| Fabelle 9-56: Lebensqualität – Änderung des <i>global health status</i> von Baseline bis zur Beginn des 5. Zyklus10 |
| Tabelle 9-57: Patienteneinschätzung - Rücklauf der Erhebungsbögen10 |
| Tabelle 9-58: Einstellung zur Chemotherapie vor Behandlungsbeginn102 |
| Tabelle 9-59: Patienteneinschätzung – Durch Krankheit hervorgerufene Berschwerden103 |
| |

2.2 Abbildungen

| Abbildung 7-1: Rekrutierung der Patienten | 39 |
|--|------|
| Abbildung 7-2: Anzahl Patienten und Randomisierungsverhältnis pro Zentrum | 40 |
| Abbildung 7-3: Flow chart nach CONSORT (FAS: full analysis set) | 41 |
| Abbildung 7-4: Überlebenskurven (Kaplan-Meier) | 48 |
| Abbildung 9-1: Zyklusabstand unter Firstline-Therapie (nach Therapiegruppen) | 104 |
| Abbildung 9-2: Abstand zwischen den Nachsorgeuntersuchungen (nach Therapie) | 105 |
| Abbildung 9-3: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen F Krankheitsstadium | |
| Abbildung 9-4: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen F Karnofsky-Index | |
| Abbildung 9-5: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen F Geschlecht | |
| Abbildung 9-6: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Alte | r110 |
| Abbildung 9-7: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Hämoglobin | 111 |
| Abbildung 9-8: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Leukozyten | 111 |
| Abbildung 9-9: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Thrombozyten | 112 |
| Abbildung 9-10: Lebensqualität – Änderung des <i>global health status</i> | 112 |
| 2.3 Listings | |
| Listing 9-1: Kurzcharakteristik der Patienten, die nicht in FAS sind | 113 |
| Listing 9-2: Histologische Sicherung – sonstige Methoden | 113 |
| Listing 9-3: Histologischer Subtyp – sonstiges | 114 |
| Listing 9-4: Tumorausbreitung – sonstige Metastasen | 114 |
| Listing 9-5: Unerwünschte Ereignisse von Patienten, die randomisiert wurden, aber r FAS sind | |
| Listing 9-6: Unerwünschte Ereignisse bei Patienten im FAS vor Studientherapiebeginn | 116 |
| Listing 9-7: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 117 |
| Listing 9-8: Details zu den therapiebedingten und sonstigen Todesfällen | 123 |

| List | ing 9-9: | : Patient | tenlistin | ıg, Anga | abe alle | r erfasster | · Angaben | auf den | CRFs nach | Patienten- |
|------|----------|-----------|-----------|----------|----------|-------------|-----------|---------|-----------|------------|
| | Numm | er (liegt | als CE |) bei) | | | | | | 123 |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

3 Zusammenfassung

Daten aus verschiedenen rezenten Studien deuten auf einen Vorteil von platin-basierten Kombinations-Chemotherapien mit Einschluss neuerer Substanzen wie Vinorelbine, Gemcitabine, Mitomycine, etc. hin. Die optimale Kombination und die optimale Folge von Kombinations- und/oder Mono-Therapien ist jedoch trotz einer Vielzahl durchgeführter Phase-II und Phase-III Studien bisher eine ungeklärte Frage, und eine Standardtherapie für das nichtbestrahlungsfähige Stadium IIIB und das Stadium IV konnte sich bisher nicht etablieren. Zur Klärung dieser Frage wurde eine prospektive, randomisierte, dreiarmige Phase-III Studie durchgeführt, mit festgelegten "First-line" und "Second-line" Therapieschemata, in der eine (initiale) Monotherapie mit einer initialen Zweifach- und Dreifach-Chemotherapie verglichen wurde. Die präzisen Therapievorgaben sind im Abschnitt 6.5.1 beschrieben.

Der Studienplan sah eine Selektionsprozedur zur Identifikation der besten Strategie (bzw. der besten Strategien, wenn zwei oder alle drei Strategien äquivalent sind) vor. Da die Patienteneinbringung erheblich hinter dem Plan zurückblieb, und die Einbringung aller 420 geplanten Patienten eine unvertretbar lange Studienzeit mit sich gebracht hätte, wurde die Rekrutierung nach Randomisierung von 280 Patienten gestoppt; die Studie wurde nach einem Follow-up von neun Monaten nach Einbringung des letzten Patienten beendet und ausgewertet. Bei dem (vorab gefassten) Beschluss des Studienabbruchs wurde eine neue Auswertungsstrategie festgelegt, da wegen des Abbruchs die Power für die geplante Selektionsprozedur unvertretbar gering wurde. Als modifizierte Analyse wurde eine Abschlusstestprozedur mit globalem α-Niveau von 5% und (stratifiziertem) Log-rank-Test gewählt. Getestet wurde jetzt auf Differenzen in der Überlebenszeit (primary endpoint) zwischen den Studienarmen. Die Auswertung ergab keine signifikanten Differenzen im "Overall Survival" zwischen den drei Therapieschemata, jedoch lag die Survival-Kurve für die Dreifachkombinations-Therapie geringfügig, aber durchgängig, über den Survival-Kurven der beiden anderen Therapien. Es muss beachtet werden, dass das Scheitern des Nachweises einer Differenz zwischen den Therapien kein Äquivalenznachweis ist. Wegen des Wechsels der Analysestrategie kann mit diesem Ergebnis nicht auf Äquivalenz der Therapien geschlossen werden. Die Auswertung der Verträglichkeit zeigte mehr Hämatotoxizität für die Therapieschemata mit (First-line-) Kombinationstherapien, insbesondere für die Dreifachkombination. Die nicht hämatologischen Toxizitäten (unerwünschte Nebenwirkungen) waren für die drei Therapiearme sehr ähnlich.

4 Abkürzungen und Definitionen

| CRF | Case Report Form |
|------|---|
| CTC | Common Toxicity Criteria |
| DFKT | Dreifachkombinationstherapie (Therapiearm C) |
| FAS | Full-Analysis-Set |
| GCP | Good Clinical Practice |
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements |
| | for Registration of Pharmaceuticals for Human Use |
| IMBI | Institut für Medizinische Biometrie und Informatik |
| | der Universität Heidelberg |
| KKS | Koordinierungszentrum für Klinische Studien |
| LKP | Leiter der klinischen Prüfung |
| MT | Monotherapie (Therapiearm A) |
| SDS | Safety Data Set |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| ZFKT | Zweifachkombinationstherapie (Therapiearm B) |

5 Einleitung

Anmerkung: Die Abschnitte 5.1, 5.2 und 5.3 wurden im wesentlichen unverändert aus dem Studienprotokoll übernommen. Eine Aktualisierung der Evidenzsynthese war der Studienleitung nicht möglich.

5.1 Hintergrund

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Tumorerkrankung. Alleine in Deutschland muss mit ca. 35.000 – 38.000 Erkrankungen pro Jahr gerechnet werden. Während bei lokalisierter Erkrankung oder lokal fortgeschrittener Ausbreitung mittels Operation und multimodaler Therapiekonzepte eine kurative Therapieoption besteht, stellen die fortgeschrittenen Stadien mit nicht bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung eine inkurable Krankheitssituation dar. Neben der Verlängerung der Überlebenszeit müssen in dieser Situation bei der Wahl der Therapie auch Fragen der Lebensqualität und ökonomische Aspekte berücksichtigt werden.

Die Lebensqualität wird positiv beeinflusst durch die Kontrolle der tumorassoziierten Symptome, negativ wirken sich die Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen und durch Krankenhausaufenthalte bzw. Arztvorstellungen aus. Von Bedeutung erscheint auch die Einstellung und Erwartung des Patienten an die Therapie und den Behandlungserfolg. Während bei kurativer Therapieabsicht Patient und Arzt bereit sind, hohe Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität in Kauf zu nehmen (z.B. allogene oder Fremdspendertransplantation bei akuten und chronischen Leukämien), so bedarf es bei nicht heilbarer Erkrankung und nur vergleichsweise geringer Verlängerung der Überlebenszeit einer sorgfältigen Abwägung von Therapieeffizienz und Therapiebelastung.

In der Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms erzielen Chemotherapeutika der älteren Generation (z.B. Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid, Vindesin, Mitomycin C, Etoposid) in der Monotherapie Ansprechraten zwischen 10% und 25%. Als effektivste Kombinationstherapien wurden weltweit Cisplatin-haltige Protokolle wie z.B. MVP (Mitomycin, Vindesin, Cisplatin) oder MIC (Mitomycin, Ifosfamid, Cisplatin) betrachtet. Da die Applikation dieser Kombinationsschemata mit einer erheblichen Belastung für den Patienten und größerem therapeutischen Aufwand bei nur relativ geringer Verlängerung der Überlebenszeit vergesellschaftet ist, bestand in den vergangenen Jahrzehnten vielerorts große therapeutische Zurückhaltung in der Behandlung der fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Im vergangenen Jahrzehnt wurden einige neue Substanzen (Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan) entwickelt, die bei teilweise sehr guter klinischer Verträglichkeit in der Monotherapie Ansprechraten zwischen 20% und 30% erreichten. Durch Kombination dieser neuen Zytostatika mit etablierten Substanzen wie z.B. Cisplatin oder aber auch durch Kombinationen untereinander wurden Remissionsraten zwischen 40% und 60% beobachtet. Insgesamt haben die neuen Substanzen die Therapieoptionen erheblich erweitert, eine wesentliche Verbesserung der Prognose konnte jedoch auch mit ihnen nicht erreicht werden. Daher ist bis heute eine Standardtherapie für das nicht bestrahlungsfähige Stadium IIIB und das Stadium IV nicht etabliert.

Es liegen insbesondere keine ausreichenden Kenntnisse darüber vor, ob eine Monotherapie der Kombinationstherapie unterlegen ist und welche Sequenz von Mono- oder Kombinationstherapien in dem Verlauf der Behandlung zum Einsatz kommen sollten. Zudem fehlen für eine kritische Abwägung von gewonnener Überlebenszeit zur damit verbundenen Patientenbelastung und Therapienebenwirkung fundierte Daten zur Therapieeinstellung sowohl von Seiten der Patienten wie auch von Seiten der Ärzte. Diesen Fragestellungen wurde in der hier beschriebenen Studie nachgegangen.

5.2 Stand der Forschung

Ergebnisse des Vergleiches Chemotherapie vs. "best supportive care" im Stadium IV des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms: Aufgrund der begrenzten Aktivität herkömmlicher Zytostatika bei Patienten mit hämatogener Metastasierung (Stadium IV) wurden mehr als 10 randomisierte Studien mit dem Vergleich einer Chemotherapie gegen ein "BSC" Vorgehen durchgeführt. Diese randomisierten Studien sind in einer Metaanalyse zusammengefasst, die 1995 publiziert wurde (Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995). Diese Metaanalyse lässt eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 8 Wochen und eine Erhöhung der 1-Jahresüberlebensrate um 10% durch die Chemotherapie erkennen. Die Metaanalysedaten stimmen in hohem Maße mit der hierin nicht eingeschlossenen größten randomisierten Therapiestudie zum Vergleich BSC vs. Chemotherapie im Stadium IV überein. Cullen et al. (1999) behandelten prospektiv 351 Patienten mit 4 Zyklen einer Chemotherapie nach dem MIC-Protokoll oder BSC. Dabei betrugen die medianen Überlebenszeiten zugunsten der Chemotherapie 6,7 vs. 4,8 Monate, die 1-Jahresüberlebensraten 25% vs. 17% und die 2-Jahresüberlebensraten 6% vs. 4%. Vorteile für eine Chemotherapie hinsichtlich Überlebenszeit und Lebensqualität sind auch in den neueren Vergleichen von einzelnen Substanzen wie Vinorelbin (The Elderly Lung Cancer, Vinorelbine Italian Study Group, 1999), Paclitaxel (Ranson et al., 2000) und Docetaxel (Roszkowski et al., 2000) vs. BSC gesehen worden. Für Gemcitabine war kein statistisch signifikanter Vorteil nachweisbar (Anderson et al., 2000). Die Ergebnisse belegen, dass die Chemotherapie zu einer signifikanten, wenn auch absolut gesehen, nur relativ geringen Verlängerung der Überlebenszeit im Stadium IV beitragen kann (vgl. Tabelle 1 des Studienprotokolls). Aufgrund des nachgewiesenen signifikanten Überlebensvorteils und der positiven Beeinflussung der Lebensqualität stellt die zytostatische Therapie heute weltweit ein anerkanntes Therapievorgehen und die Standardbehandlung für Patienten mit metastasierten NSCLC dar.

Chemotherapieaktivität mit Medikamenten der älteren Generation: Hinsichtlich der Frage der erforderlichen Chemotherapieintensität sind mit den Medikamenten der älteren Generation mehrere Studien mit dem Vergleich einer Monochemotherapie vs. einer Kombinationstherapie durchgeführt worden. Eine Zusammenstellung dieser Studien kann Tabelle 2 des Studienprotokolls entnommen werden.

Mittels Kombinationstherapien wurden im Regelfalle signifikant höhere Remissionsraten und einzelnen Fällen auch längere progressionsfreie Überlebenszeiten erreicht, in nahezu allen Studien war jedoch keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zu beobachten. Lediglich in der italienischen Studie von Crino et al. (1988) war die Kombination von Platin und Etoposid der Platin-Monotherapie überlegen, wobei die Ergebnisse für Platin-Monotherapie mit einem Median von 5.0 Monaten ungewöhnlich ungünstig waren.

Werden die am häufigsten eingesetzten Kombinationschemotherapieprotokolle untereinander verglichen, so haben sich in nahezu allen Studien keine wesentlichen Unterschiede nachweisen lassen. Eine Zusammenstellung der randomisierten Studien mit den Medikamenten der älteren Generation findet sich in Tabelle 3 des Studienprotokolls.

Interessant ist die Studie der ECOG von Bonomi et al. (1989), die verschiedene initiale Chemotherapiekombinationen gegen eine initiale Monotherapie mit Carboplatin verglich. Bei Progress unter Carboplatin erhielten die Patienten anschließend in der Second-Line das MVP-Protokoll. Obwohl die Remissionsrate unter Carboplatin mit 9% signifikant den Remissionsraten der initialen Kombinationstherapien unterlegen war, zeigte sich eine signifikant günstigere Überlebenszeit, wozu die Aktivität des Second-Line MVP-Protokolls beigetragen haben muss. Diese Studie belegt sehr deutlich den möglichen Wert einer Sequenztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Die am weitesten verbreiteten Schemata Platin/Etoposid (PE), Cisplatin/Vindesin/Mitomycin C (MVP) und Cisplatin/Ifosfamid/Mitomycin C (MIC) sind in der Italienischen Studie von Crino et al. (1995) miteinander verglichen worden. Hier zeigte sich ein geringer Vorteil für MIC und MVP gegenüber dem PE-Protokoll, die 1-Jahresüberlebensrate lag jedoch für alle Protokolle im Bereich von 30%-35%.

Da in allen anderen Studien kein signifikanter Überlebensunterschied nachgewiesen werden konnte, kann davon ausgegangen werden, das zwischen den etablierten Behandlungsprotokollen der älteren Generation keine signifikanten Aktivitätsunterschiede im Stadium IIIB/IV bestehen.

Monoaktivität der Substanzen der neueren Generation: Als Chemotherapiesubstanzen der neuen Generation können die Medikamente Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan, Topotecan, MTA und Oxaliplatin angesehen werden. Diesen Substanzen

wurden in einer Vielzahl von Phase II-Studien geprüft. Die nachfolgenden Tabellen zeigen eine Auswahl dieser Untersuchungen, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, aber repräsentativ die Aktivität der neuen Substanzen und ihre möglichen Applikationsschemata darstellen möchte.

Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel besitzen eine vergleichbare Aktivität in der Monotherapie beim NSCLC (s. Tabelle 4 des Studienprotokolls). Paclitaxel ereicht mit unterschiedlichen Applikationsverfahren reproduzierbare Remissionsraten zwischen 20% und 30%. Übliche Applikationsschemata setzen Dosierungen von 175-225mg/m² über 1, 3 oder 24 Stunden alle 3 Wochen ein (Murphy et al., 1993; Gatzemaier et al., 1995; Hainsworth et al., 1995). Auch ein wöchentliches Applikationsschema ist geprüft (Akerly et al., 1998). Docetaxel besitzt eine dem Paclitaxel vergleichbare Aktivität. Hier bestehen übliche Dosierungen in der i.v.-Gabe von 60-100mg/m² über 1 Stunde alle 3 Wochen. Die Remissionsraten liegen reproduzierbar ebenfalls zwischen 20% und 30%. Auch hier wurde eine wöchentliche Gabe untersucht, die jedoch der 3-wöchentlichen Therapie unterlegen zu sein scheint (Manegold et al., 2001).

Als weitere sehr effektive Substanzen können Gemcitabin und Vinorelbin angesehen werden (s. Tabelle 5 des Studienprotokolls). Gemcitabin wird in üblichen Dosierungen von 1000-1250mg/m² über 30min. an den Tagen 1,8 und 15 im 4-wöchentlichen Intervall oder an den Tagen 1 und 8 im 3-wöchentlichen Intervall appliziert. Die Remissionsraten liegen in allen Studien zwischen 20-25%.

Das Vincaalkaloid Vinorelbin wird in Dosierungen von 25-30mg/m² 1mal wöchentlich gegeben. Auch diese Substanz erzielt Remissionsraten zwischen 12% und 30%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Daten aus randomisierten Therapiestudien unter Verwendung eines Monotherapiearmes mit Vinorelbin stammen, während die oben aufgeführten Remissionsdaten der anderen Substanzen aus Phase II-Studien hervorgingen. Dies mag die etwas niedrigeren Remissionsraten für Vinorelbin erklären.

Die Erfahrungen mit Irinotecan und Topotecan sind bisher gering, aber auch bei Irinotecan kann von Ansprechraten um 20-30% ausgegangen werden (s. Tabelle 6 des Studienprotokolls). Zur Abschätzung der Effektivität von Topotecan sind weitere Studien erforderlich. Auch andere Substanzen wie MTA (Multitarget Antifolat) und Oxaliplatin sind in weiteren Studien zu untersuchen.

Zusammenfassend lassen sich somit keine wesentlichen Aktivitätsunterschiede zwischen den einzelnen Substanzen dokumentieren. Zu erwähnen bleibt, dass die Zytostatika im Regelfall in der Monotherapie eine recht gute Verträglichkeit aufweisen und mit einer geringen Nebenwirkungsrate und somit geringen Patientenbelastung vergesellschaftet sind.

Randomisierte Studien mit Substanzen der neuen Generation: Die Verfügbarkeit und die in der Monotherapie nachgewiesene Wirksamkeit der neueren Substanzen hat im vergangenen Jahrzehnt großes Interesse an der Weiterentwicklung der Therapie hervorgerufen. Viel-

fältigen Fragestellungen wurde im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien nachgegangen:

- Ist eine Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen?
- > Gibt es Unterschiede in der Aktivität von Zweifachkombinationen?
- Ist eine Dreifachkombination einer Zweifachkombination überlegen?
- Stellen platinhaltige Protokolle den "Goldstandard" dar?
- Ist Cisplatin dem Carboplatin überlegen?
- Ist eine "Second-Line" Therapie sinnvoll?

Die Darstellung der Ergebnisse dieser Studien erfolgt nachfolgend anhand der oben aufgeführten Fragestellungen.

Mono- oder Kombinationstherapien?: In mehreren randomisierten Studien wurde die alleinige Gabe einer neueren Substanz mit Kombinationen entweder älterer oder neuerer Zytostatika verglichen (s. Tabelle 7 des Studienprotokolls). So konnte durch die Kombination Paclitaxel/Cisplatin kein Überlebensvorteil verglichen mit einer Cisplatin-Monotherapie erreicht werden (Gatzemaier et al., 2000). Es fanden sich zwar für die Kombinationstherapie höhere Remissionsraten (26% vs. 40%) und ein längeres progressionsfreies Überleben (4,1 vs. 2,7 Monate), die medianen Überlebenszeiten waren jedoch mit 8,1 vs. 8,6 Monaten und die 1-Jahresüberlebensraten mit 41% vs. 44% nicht signifikante unterschiedlich. Für Docetaxel liegt eine vergleichbare Untersuchung nicht vor.

Gemcitabin ist in zwei randomisierten Studien gegen eine Zweifachkombination mit Substanzen der älteren Generation geprüft worden (ten Bokkel et al., 1999; Vansteenkiste et al., 2000). In beiden Untersuchungen war kein signifikanter Überlebensunterschied im Vergleich zum PE- bzw. PV-Schema nachweisbar. In der Studie von Vansteenkiste et al. waren Symptomkontrolle und Lebensqualität der Patienten unter Gemcitabin-Monotherapie deutlich günstiger. Aufgrund dieser Studien kann angenommen werden, dass die Gemcitabin-Monotherapie einer Zweifachkombination mit älteren Substanzen ebenbürtig ist.

Die Kombination von Gemcitabin/Cisplatin ist auch gegen eine Cisplatin-Monotherapie geprüft worden (Sandler et al., 1998). Hier zeigte die Kombinationstherapie signifikant höhere Remissionsraten mit 30% vs. 11% und eine signifikante Verlängerung des Überlebens mit medianen Überlebenszeiten von 8,7 vs. 7,6 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 39% vs. 26%.

Vinorelbin wurde in zwei randomisierten Studien gegen eine Kombinationstherapie verglichen. In der Studie von LeChevalier et al. (1994) war die Kombination aus Cisplatin/Vinorelbin der Vinorelbin-Monotherapie überlegen (mediane Überlebenszeit 9,3 vs. 7,0 Monate und 1-Jahresüberlebensraten von 33% vs. 30%). Die Kombination aus Cisplatin/Vinorelbin war auch einer Cisplatin-Monotherapie überlegen (Wozniak et al., 1998). Hier

fand sich eine Verlängerung der medianen Überlebenszeiten von 6 auf 8 Monate und eine Erhöhung der 1-Jahresüberlebensrate von 20% auf 36%.

Auch die alleinige Irinotecangabe scheint der Kombination Cisplatin/Irinotecan unterlegen zu sein (Masuda et al., 1999). Die Remissionsraten betrugen 21% vs. 43% und die 1-Jahres-überlebensraten 41% vs. 48% zugunsten der Kombinationsbehandlung.

Tirapazamine ist eine zytostatische Substanz mit Selektivität gegenüber hypoxischen Zellen. Experimentell konnte eine synergistische Wirkung mit Cisplatin nachgewiesen werden. In einer randomisierten Studie (von Pawel et al., 2000) mit 446 Patienten wurde Cisplatin plus Tirapazamine gegen Cisplatin alleine geprüft. Hier war eine höhere Remissionsrate (28% vs. 14%) und eine längere mediane Überlebenszeit (8.0 vs. 6.4 Monate) nachweisbar.

Zusammenfassend scheint somit die Kombination von Cisplatin mit einer Substanz der neueren Generation der alleinigen Gabe einer neueren Substanz oder Cisplatin gering überlegen zu sein. Dies wurde für die Medikamente Gemcitabin, Vinorelbin, Irinotecan und Tirapazapime gezeigt. Einzig für Paclitaxel ließ sich kein Überlebensvorteil einer Kombinationstherapie gegenüber der Cisplatin-Monotherapie nachweisen. Zusätzlich kann geschlossen werden, dass die Monotherapie mit einer Substanz der neueren Generation einer Kombinationstherapie mit Substanzen der älteren Generation gleichwertig ist. Dies ist für Gemcitabin, Navelbine und Irinotecan bestätigt worden. Entsprechende Untersuchungen liegen zu den Taxanen nicht vor.

Unterschiede in der Aktivität von Zweifachkombinationen?: Studien zum Vergleich verschiedener Zweifachkombinationen mit Verwendung neuerer Substanzen liegen in großer Zahl vor und werden in der Folge für die jeweiligen Medikamente getrennt dargestellt.

Paclitaxel: Die Substanz Paclitaxel ist ausgiebig geprüft (s. Tabelle 8 des Studienprotokolls). In einer ECOG-Studie (Bonomi et al., 2000) wurde die Kombination Cisplatin/Paclitaxel 175mg/m² über 24 Stunden ohne G-CSF gegen Cisplatin/Paclitaxel 250mg/m² über 24 Stunden mit G-CSF gegen das Standard PE-Schema getestet. 574 Patienten wurden eingeschlossen. Bei insgesamt 108 Patienten des Stadiums IIIB zeigte sich ein Vorteil für die Taxan-haltigen Kombinationen mit medianen Überlebenszeiten von 13 vs. 8 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 55% vs. 40%. Bei 466 Patienten im Stadium IV waren die medianen Überlebenszeiten mit 8.9 vs. 7.6 Monaten und die 1-Jahresüberlebensraten mit 34% vs. 30% nicht signifikant unterschiedlich.

In einer Studie der EORTC (Giaccone et al., 1998) erhielten 332 Patienten randomisiert Cisplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/VM26. Trotz höherer Ansprechraten von 41% vs. 28% waren die medianen Überlebenszeiten mit 9.7 vs. 9.9 Monaten nicht unterschiedlich. Auch bei dem randomisierten Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel gegen Cisplatin/Etoposid zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für das Paclitaxel-haltige Protokoll (Belani et al., 1998). In einer SWOG-Studie (Kelly et al., 1999) mit dem Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel gegen Cisplatin/Vinorelbin bei 444 Patienten war ebenfalls bei medianen Überlebenszeiten von 8

vs. 8 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 36% vs. 33% kein Vorteil für das Paclitaxelhaltige Protokoll zu beobachten. Für Stadium IV Patienten konnte mit keiner der bisher durchgeführten Studien somit ein Vorteil für eine Paclitaxel-haltige Kombination nachgewiesen werden, lediglich in der ECOG-Studie wurde im Stadium IIIB ein signifikanter Vorteil gesehen.

Docetaxel: Für Docetaxel liegen inzwischen ebenfalls große randomisierte Studien in der "first line" Therapie vor. In einer großen Studie von Rodriguez et al. (2001) erhielten 1217 Patienten prospektiv randomisiert Cisplatin/Docetaxel, Carboplatin/Docetaxel bzw. Cisplatin/Vinorelbin randomisiert. In dieser Untersuchung war der Cisplatin/Docetaxel-Arm mit einer medianen Überlebenszeit von 10,9 Monaten und einer 1-Jahresüberlebensrate von 47% dem Cisplatin/Vinorelbin-Arm mit einer medianen Überlebenszeit von 10,0 Monaten und einer 1-Jahresüberlebensrate von 42% grenzwertig überlegen. Auch in einer japanischen Studie (Kunitoh et al., 2001) zeigte sich ein geringer Vorteil für die Kombination Cisplatin/Docetaxel gegenüber Cisplatin/Vindesin. Hier betrugen die medianen Überlebenszeiten 11,3 vs 9,7 Monate und die 1-Jahresüberlebensraten 48% vs 43%. In einer griechischen Untersuchung (Georgoulias et al., 2001) wurden Cisplatin/Docetaxel gegen Docetaxel/Gemcitabin geprüft. Hier zeigten sich keine Überlebenszeitunterschiede (s. Tabelle 9 des Studienprotokolls).

Gemcitabin: Die Kombination Cisplatin/Gemcitabin ist in einer italienischen Studiengruppe (Crino et al., 1999a) randomisiert mit dem herkömmlichen MIC-Protokoll und in einer spanischen Untersuchung (Cardenal et al., 1999) mit dem PE-Schema verglichen worden. Beide Untersuchungen haben zwar höhere Remissionsraten für die Gemcitabin-haltige Therapie erreicht, konnten jedoch keine signifikanten Überlebensvorteile nachweisen.

Vinorelbin: Die Kombination Vinorelbin/Cisplatin wird aufgrund der positiven Studienergebnisse im Vergleich zu einer Monotherapie von einigen amerikanischen Gruppen als Referenztherapie betrachtet. Sie ist inzwischen in weiteren Studien gegen andere Kombinationstherapien geprüft worden. In der Untersuchung der SWOG (Kelly et al., 1999) zeigte sich dabei kein Unterschied im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel. Im Vergleich zu Cisplatin/Docetaxel waren Remissionsraten und mediane Überlebenszeiten in der Studie von Rodriguez et al. (2001) gering ungünstiger. Somit scheint das Cisplatin/Vinorelbin-Schema zwar einer Monotherapie, jedoch nicht anderen Zweifachkombinationen mit Platinderivat plus einer neueren Substanz überlegen zu sein.

Sonstige Substanzen: Zu den Substanzen Irinotecan, Topotecan und Tirapazamin liegen keine größeren randomisierten Studien zum Vergleich verschiedener Zweifachkombinationen vor.

Vergleich häufig eingesetzter Zweifachkombinationen: Mehrere häufig eingesetzte Protokolle wurden in den Studien der ECOG (Schiller et al., 2002) und einer italienischen Gruppe (Scagliotti et al., 2001) verglichen. Aufgrund der Ergebnisse der vorausgegangenen Stu-

die von Bonomi et al. (2000) definierte die ECOG die Kombination Cisplatin/Paclitaxel als ihren Standard und verglich in einer 4-armigen Untersuchung dieses Protokoll mit den Kombinationen Cisplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Docetaxel oder Carboplatin/Paclitaxel. Die Zielsetzung der Studie lag somit in dem direkten Vergleich der neueren Substanzen in Kombination mit einem Platinderivat, wobei allerdings kein Vinorelbin-haltiges Schema mitgeführt wurde. Diese Studie hat insgesamt 1207 Patienten rekrutiert und zeigte keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den 4 Behandlungsarmen. Die in der ECOG Studie nicht berücksichtigte Kombination Cisplatin/Vinorelbin ist in der italienischen Untersuchung (Scagliotti et al., 2001) mit den beiden häufig eingesetzten Kombinationen Cisplatin/Gemcitabin und Carboplatin/Paclitaxel verglichen worden. Insgesamt wurden 612 Patienten aufgenommen. Auch hier zeigten sich keine Aktivitätsunterschiede zwischen den einzelnen Armen. Somit kann von einer Äquivalenz der neueren Substanzen in Kombination mit Cisplatin ausgegangen werden.

Zweifach- oder Dreifachkombinationen?: Inwieweit mit einer Addition von weiteren Zytostatika zu etablierten Zweifachkombinationen eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse erreicht werden kann, ist bisher nicht geklärt. Zwei italienische Untersuchungen zeigen eine Überlegenheit einer Dreifachkombination (Comella et al., 2000a und 2000b) In der ersten Cisplatin/Gemcitabin Studie wurden Cisplatin/Vinorelbin mit mit Cisplatin/Gemcitabin/Vinorelbin verglichen. Durch die Dreifachkombination wurde ein signifikant längeres medianes Überleben von 11,7 vs. 9,7 bzw. 8,1 Monaten induziert, so dass die Studie nach 180 Patienten beendet und der Therapiearm Cisplatin/Vinorelbin nicht weiter verfolgt wurde. In der nachfolgenden Studie wurde Cisplatin/Gemcitabin gegen die beiden Dreifachkombinationen Cisplatin/Gemcitabin/Vinorelbin bzw. Cisplatin/Gemcitabin/Paclitaxel geprüft. Hier führten wiederum die Dreifachkombinationen mit medianen Überlebenszeiten von 11,7 vs. 8,7 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 47% vs. 39% zu signifikant günstigeren Ergebnissen.

Diese Daten konnten aber in einer spanischen Folgestudie nicht nachvollzogen werden (Alberola et al., 2001). Hier war die Zweifachkombination Cisplatin/Gemcitabin der Dreifachkombination Cisplatin/Gemcitabin/Vinorelbin weder in Hinsicht auf das mediane Überleben (8,2 vs. 7,4 Monate) noch in bezug auf die 1-Jahresüberlebensrate (36% vs. 32%) unterlegen. Auch brachte eine Dreifachkombination von Vinorelbin/Ifosfamid/Cisplatin gegenüber dem NP-Schema keine Vorteile (Tan et al., 2001). Damit lassen die zur Zeit vorliegenden Ergebnisse eine Beantwortung dieser Frage nicht zu.

Platinhaltige Kombinationsprotokolle als "Goldstandard"?: Platinderivate stellten über lange Jahre die Grundlage der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC dar. Einige neuere Therapiestudien haben nun platinfreie Kombinationen mit platinhaltigen verglichen (siehe Tabelle 12 des Studienprotokolls). In der Studie von Georgoulias et al. (2001) wurde Cisplatin/Docetaxel gegen Docetaxel/Gemcitabin geprüft. Hier waren mediane Überlebenszeiten und 1-Jahresüberlebensraten nicht unterschiedlich. Auch in der Studie von Kosmidis et al.

(2000) fand sich beim Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel mit Gemcitabin/Paclitaxel kein signifikanter Unterschied, wobei mediane Überlebenszeiten (12,3 vs. 10,7 Monate) und 1-Jahresüberlebensraten (51% vs. 41%) eher in der platinfreien Kombination günstiger erschienen.

In einer Studie der EORTC (van Meerbeek et al., 2001) wurden in einem dreiarmigen Konzept Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin und die platinfreie Kombination Paclitaxel/Gemcitabin geprüft. Hier waren die medianen Überlebenszeiten im platinfreien Arm fast 2 Monate geringer als in den platinhaltigen Kontrollarmen, auch die 1-Jahresüberlebensrate lag mit 26% unter der für die platinhaltigen Kombinationen mit 35% bzw. 33%.

In der bereits unter 5.2. erwähnten Studie von Alberola et al. (2001) wurde als dritter Therapiearm auch ein platinfreies Schema mitgeführt. Hier erhielten die Patienten Gemcitabin/Vinorelbin gefolgt von Ifosfamid/Vinorelbin. In diesem platinfreien Behandlungsarm lag die mediane Überlebenszeit mit 8,0 Monaten und die 1-Jahresüberlebensrate mit 36% nicht unter den Ergebnissen der platinhaltigen Schemata.

Die Ergebnisse der dargestellten Studien sind somit nicht einheitlich (vgl. Tabelle 13 des Studienprotokolls). Der in der EORTC-Studie beobachtete tendenzielle Vorteil für ein Cisplatin-haltiges Protokoll wurde in den anderen genannten Untersuchungen nicht bestätigt, so dass diese Frage nach wie vor nicht definitiv beantwortet ist.

Cisplatin oder Carboplatin?: Ein Ersatz der Substanz Cisplatin durch gleichwirksame Zytostatika könnte die Nebenwirkungsrate und die Therapiebelastung der Patienten deutlich senken. In mehreren Studien wurden daher Vergleiche von Cisplatin-haltigen Kombinationen mit Carboplatin-haltigen Schemata durchgeführt. Dabei wurde jeweils die Kombination Carboplatin/Paclitaxel mit verschiedenen anderen Zweifachkombinationen wie Cisplatin/Etoposid, Cisplatin/Vinorelbin, und Cisplatin/Gemcitabin verglichen. In allen Studien waren keine Überlebenszeitunterschiede nachweisbar. Diese Untersuchungen haben jedoch keinen direkten Vergleich durchgeführt, da der Kombinationspartner jeweils unterschiedlich war (vgl. Tabelle 8 und 11 des Studienprotokolls).

Ein direkter Vergleich von Cisplatin/Paclitaxel mit Carboplatin/Paclitaxel wurde in der ECOG-Studie von Schiller et al. (2002) vorgenommen. Hier waren die medianen Überlebensraten und 1-Jahresüberlebensraten nicht unterschiedlich. Demgegenüber fand sich in der Studie von Rodriguez et al. (2001) beim Vergleich von Cisplatin/Docetaxel gegen Carboplatin/Docetaxel eine Überlegenheit des Cisplatin-haltigen Armes mit einer medianen Überlebenszeit von 10,9 vs. 9,1 Monaten und der 1-Jahresüberlebensraten von 47% vs. 36%. Eine statistische Überprüfung des Unterschiedes war jedoch im Studiendesign nicht vorgesehen.

Trotz einer vermutlich höheren Einzelaktivität der Substanz Cisplatin finden sich somit in den meisten Studien bei Verwendung von Kombinationsschemata keine signifikanten Unterschiede. Eine generelle Empfehlung zur Verwendung des einen oder des anderen Platinpräparates ist somit derzeit nicht möglich, individuelle Therapieeinstellung und Erfahrung sind für die Wahl ausschlaggebend. Bei Verwendung von Carboplatin deuten neuere Studienergebnisse darauf hin, dass eine höhere Einzeldosierung alle 3 Wochen wie z.B. AUC 5 oder 6 einer wöchentlichen Therapie mit AUC 2 überlegen ist (Belani et al., 2001).

Ist eine "Second-Line" Therapie sinnvoll?: Der Stellenwert eine "Second-Line" Therapie war über lange Jahre nicht definiert. Mit der Verfügbarkeit der neuen Substanzen sind mehrere Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt worden. In Phase II-Studien zeigten sich dabei nach Platinvortherapie für die Substanzen Docetaxel (Fossella et al., 1995) und Gemcitabin (Crino et al., 1999b). Remissionsraten von ca. 20%. Randomisierte Studien liegen für Docetaxel vor. Von Shephard et al. (2000) wurden platinvorbehandelte Patienten auf Docetaxel 75mg/m² oder 100mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen oder Best Supportive Care randomisiert. Hier ließ sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Docetaxelarme mit 1-Jahresüberlebensraten von 38% vs. 12% zeigen. Interessanterweise war der Vorteil nur für die Dosierung 75mg/m² zu sehen, im 100mg/m²-Arm waren keine Unterschiede im Überleben im Vergleich zu BSC zu beobachten. In einer Folgestudie von Fossella et al. (2000) wurden in einer 3-armigen Untersuchung zwei Docetaxel Dosierungen (100mg/m² oder 75mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen) gegen Vinorelbin 30mg/m² wöchentlich oder Ifosfamid 2g/m² über 3 Tage in 3-wöchentlichen Intervallen geprüft. Die Remissionsraten betrugen für die Docetaxelarme 12% bzw. 8% und für den Vinorelbin/Ifosfamid-Arm 1%. Trotz gleicher medianer Überlebenszeiten von 5,6 Monaten war die 1-Jahresüberlebensrate im Docetaxel 75mg/m² -Arm mit 32% deutlich höher als im Docetaxel 100mg/m²-Arm mit 21% und im Vinorelbin/Ifosfamid-Arm mit 19%.

Diese Studienergebnisse belegen den Stellenwert einer "Second-Line" Therapie bei fortgeschrittenem NSCLC, was zur Zulassung von Docetaxel 75mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen in dieser Indikation geführt hat. Entsprechende Untersuchungen zu Paclitaxel, Gemcitabine oder den Topoisomerase I – Inhibitoren sind derzeit nicht verfügbar.

Zusammenfassung und Bewertung der bisher vorliegenden randomisierten Studienergebnisse: Die bisherigen Studienerfahrungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Chemotherapie bedingt im Vergleich zum "BSC" eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2-3 Monate und eine Erhöhung der 1-Jahresüberlebensraten um 10% bis 15%. Eine zytostatische Therapie stellt daher heute die Standardbehandlung für die Versorgung dieser Patienten dar.
- Ob eine Kombinations- einer Monotherapie überlegen ist, ist bisher nicht definitiv gesichert, wenn auch in den Studien mit Medikamenten der neueren Generation tendenziell ein geringer Vorteil für die Kombination Cisplatin plus neue Substanz gegenüber der alleinigen Behandlung mit Cisplatin oder einer der neueren Substanzen zu erkennen ist.
- Ob die Kombination Cisplatin/neuere Substanz gegenüber den Standardtherapien mit Medikamenten der älteren Generation Vorteile bringt, ist ebenfalls nicht definitiv ge-

sichert. So konnten in einigen Untersuchungen geringe Vorteile, in anderen jedoch keine Unterschiede beobachtet werden.

- Zweifachkombinationen von Cisplatin mit neueren Substanzen weisen keine Aktivitätsunterschiede der einzelnen Schemata auf.
- Zum Stellenwert von Dreifachkombinationen finden sich widersprüchliche Ergebnisse in den italienischen und spanischen Untersuchungen.
- Platinhaltige Kombinationen sind platinfreien nicht generell überlegen. Lediglich in der EORTC-Untersuchung von van Meerbeek et al. (2001) findet sich tendenziell ein Vorteil.
- Cisplatin und Carboplatin weisen im Rahmen von Kombinationsprotokollen eine vergleichbare Aktivität auf, wenn auch in einzelnen Studien geringe Vorteile für Cisplatin gefunden werden konnten.
- Eine "second line Therapie" verlängert das Überleben der Patienten und sollte bei befriedigendem Allgemeinzustand und in Absprache mit dem Patienten durchgeführt werden.

Insgesamt sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsschemata aber gering. Aus den Daten lässt sich nachvollziehen, warum über das grundsätzliche Einvernehmen zur systemischen Behandlung der Patienten hinaus nach wie vor keine allgemein anerkannte "Standardtherapie" für das NSCLC im Stadium IIIB/IV definiert werden konnte.

5.3 Rationale der Behandlungen

Die dargestellten Daten zur Therapieeffizienz und zur Arzt- und Patienteneinstellung belegen, dass die Therapie in den fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV keineswegs alleine nach Remissionsraten und Überlebenszeitgewinn beurteilt werden kann. Entscheidende Parameter für die Akzeptanz einer Therapie sind darüber hinaus die Kontrolle der Tumorsymptome und die mit der Therapie verbundene Belastung für den Patienten. Zur Verhältnismäßigkeit von Patientenbelastung und Therapieeffektivität liegen bisher keine größeren Untersuchungen vor.

Die vorliegende Untersuchung möchte dieser Fragestellung näher nachgehen. Zunächst soll an einem großen Patientenkollektiv eine repräsentative Umfrage zu den Erwartungen der Patienten an den Behandlungserfolg und zu ihrer Einstellung zur Therapie erhoben werden. Anschließend sollen verschieden intensive Behandlungsprotokolle mit unterschiedlicher Patientenbelastung hinsichtlich der damit erreichbaren Symptomkontrolle und Überlebenszeitverlängerung verglichen werden. Die einzelnen Therapiearme sind daher mit First- und Second-Line als Therapieeinheit zu interpretieren. Es soll weniger ein direkter Vergleich der in der First-Line Therapie eingesetzten Einzelsubstanzen erfolgen, als vielmehr eine vergleichende Beurteilung der unterschiedlichen Therapiestrategien vorgenommen werden.

Folgende drei verschiedene Behandlungsstrategien sollen dabei zum Einsatz kommen:

| Arm A: | intravenöse. Mono-Chemotherapie, bei unzureichendem Ansprechen Umstellung auf eine zweite intravenöse Mono-Chemotherapie | | | | |
|--------|--|--|--|--|--|
| Arm B: | intravenöse Zweifachkombinationschemotherapie, bei unzureichendem Ansprechen Umstellung auf ambulante Zweifachkombinationschemotherapie. | | | | |
| Arm C: | intravenöse Dreifachkombinationschemotherapie, bei unzureichendem Ansprechen Umstellung auf ambulante Dreifachkombinationstherapie | | | | |

In der Studie wird somit eine initiale Monotherapie gegen eine Zweifachkombination und gegen eine Dreifachkombination verglichen. In der Second-Line Therapie kommt nach der Monotherapie erneut eine Monobehandlung zum Einsatz, in der Zweifachkombinationsbehandlung eine Zweifachkombination oder eine Dreifachkombination nach initialer Dreifachchemotherapie.

Die zum Einsatz kommenden Therapiearme und die Wahl der Medikamente lässt sich wie folgt begründen:

Behandlungsarm A (Sequentielle Monotherapien): Initialbehandlung besteht aus Gemcitabin. Die Aktivität von Gemcitabin in der Monotherapie ist durch eine Vielzahl von Phase II-Studien belegt. Darüber hinaus zeigen randomisierte Studien von ten Bokkel Huinink et al. (1999) und Vansteenkiste et al. (2000), dass die Gemcitabin-Monotherapie der Aktivität einer cisplatinhaltigen Standardchemotherapie mit alten Substanzen gleichwertig ist. Eine primäre Monotherapie mit Gemcitabin erscheint aufgrund dieser Daten gerechtfertigt. Bei fehlendem Ansprechen oder Progression unter Gemcitabin wird die Therapie auf Vinorelbine als Monotherapiesubstanz umgestellt. Zur Aktivität von Vinorelbine in der Second Line Therapie liegen einige Phase II-Studien vor, die Remissionsraten zwischen 0 und 20% berichten. Hier ging im Regelfalle eine platinhaltige First Line Therapie voraus. In randomisierter Form ist eine Vinorelbin-Monotherapie oder eine Ifosfamid-Monotherapie gegen zwei verschiedene Dosierungen von Docetaxel nach Platinvortherapie in der Studie von Fossella et al. (1999) geprüft worden. Hier zeigte sich für die Docetaxelarme eine höhere Remissionsrate mit 10,8 bzw. 6,7% im Vergleich zu 0,8% für den Vinorelbin oder Ifosfamid-Therapiearm. Die mediane Überlebenszeit war mit 5,6 Monaten für alle Patienten gleich, es konnte jedoch eine höhere 1-Jahresüberlebensrate für den Docetaxel 75mg-Arm mit 32% im Vergleich zu Docetaxel 100mg mit 21% und Vinorelbin/Ifosfamid mit 19% beobachtet werden. In der Originalpublikation gleichen sich die Überlebenskurven nach 18 Monaten dann wieder an. Die Ergebnisse dieser Studie haben zur Zulassung von Docetaxel für die Second Line Therapie des NSCLC geführt. In der hier vorgesehenen Studie ist dennoch die Gabe von Vinorelbin als Second Line Therapie anstelle des Docetaxel vorgesehen. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

- a) Die genannte Therapiestudie von Fossella et al. (1999) schloss Patienten mit platinhaltiger Vortherapie ein. Ob es Unterschiede in der Aktivität von Docetaxel und Vinorelbine in der Second Line Therapie nach initialer Gemcitabinbehandlung gibt, ist bisher nicht bekannt.
- b) Die drei dargestellten Therapiearme unterschieden sich nicht in der medianen Überlebenszeit und auch nicht in der 18-Monate Überlebensrate. Auch war die 1-Jahresüberlebensrate zwischen dem Vinorelbin/Ifosfamid-Arm und dem Docetaxel 100mg/m²-Arm nicht unterschiedlich. Ob die niedrigere Docetaxeldosierung mit 75mg/m² alle 3 Wochen hier signifikant überlegen ist, bedarf einer Überprüfung in einer zweiten Therapiestudie. Insgesamt ist der beschriebene Überlebensvorteil gering, wenn auch anhand der Überlebenskurven darstellbar.
- c) Bei den doch insgesamt niedrigen Remissionsraten von maximal 10% in der Second Line Therapie und der nur geringen Beeinflussung der Überlebenszeit stellt sich die Frage, ob aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten heraus die Durchführung einer Docetaxel-haltigen Therapie zwingend erforderlich ist. Die Therapiekosten für Docetaxel liegen etwa bei dem 3 ½-fachen der Therapiekosten für Vinorelbine.
- d) Sollte ein Patient auch unter der Second Line-Vinorelbin-Therapie progredient sein, so bleibt die Entscheidung zum Einsatz einer weiteren Chemotherapie dem jeweils behandelnden Arzt überlassen. In diesem Falle stünde dann auch ein Taxan als dritte Therapiesequenz bei diesen Patienten zur Verfügung.

Zusammenfassend kann somit dieser sequentielle Monotherapiearm damit begründet werden, dass hier mit Gemcitabin und Navelbine zwei Medikamente mit nachgewiesener Monoaktivität beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom zum Einsatz kommen und die Entscheidung zugunsten des Navelbines bei insgesamt nur geringen Unterschieden in der therapeutischen Aktivität im Vergleich zu Docetaxel auf wirtschaftlichen Gesichtspunkten basiert.

Behandlungsarm B (Sequentielle Zweifachkombinationen): Als initiale intravenöse Kombinationstherapie kommt Gemcitabin/Carboplatin zum Einsatz. Zu dieser Kombination liegen bisher keine größeren randomisierten Studienergebnisse in First Line vor. Etabliert und in der Wirkung nachgewiesen ist die Kombination Cisplatin/Gemcitabin. Der Austausch des Cisplatins gegen Carboplatin soll die Nebenwirkungsrate und die subjektive Beeinträchtigung der Patienten durch die Therapie weiter senken.

Die Tabelle 20 des Studienprotokolls gibt die bisher verfügbaren Phase II-Studien zur Kombination Carboplatin/Gemcitabin wieder. Mit Dosierungen von Gemcitabin 1000mg/m² Tag 1, 8 und 15 sowie Carboplatin AUC 5 an Tag 1 wurden in allen Studien Remissionsraten von

ca. 50% beobachtet. Damit ist die Kombination sehr aktiv mit Remissionsraten, die in dem Bereich der Cisplatin-haltigen Schemata liegen. Problematisch ist die Rate an Thrombozytopenien, die bei wöchentlicher Gemcitabingabe über einen Zeitraum von 3 Wochen beobachtet wurde. Es wurde daher in den Studien von laffaioli et al. (1999) und Sederholm et al. (2002a) Gemcitabin nur an Tag 1 und 8 appliziert und der Therapiezyklus bereits an Tag 22 wiederholt. Hierdurch ließ sich eine deutliche Senkung der Rate an Thrombozytopenien WHO Grad III/IV erzielen. Diese lag in der Studie von laffaioli et al. bei 16% und bei Sederholm et al. bei unter 10%.

Die Studiengruppe von Sederholm et al. hat im Anschluss an die hier zitierte Dosisfindungsstudie eine randomisierte Studie (2002b) begonnen, in der Gemcitabin Mono gegen Gemcitabin plus Carboplatin verglichen wird. Im Kombinationsarm wird Gemcitabine in einer Dosierung von 1250mg/m² an Tag 1 und 8 und Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 an Tag 1 gegeben. In einer Zwischenanalyse von 100 Patienten, die diese Kombinationstherapie erhielten, lag die Rate der WHO Grad III/IV Leukozytopenien bei 32% der Patienten und die der WHO Grad III/IV Thrombozytopenien bei 25% der Patienten. Bei 7 von 100 Patienten waren Thrombozytentransfusionen notwendig, der Thrombozytennadir trat im Regelfalle am Tag 15 auf. Es traten keine Blutungskomplikationen auf. Diese Daten belegen die Durchführbarkeit der Therapie mit geringem Nebenwirkungsprofil. In der hiesigen Studie soll im Gegensatz zur Sederholm-Untersuchung die Gemcitabindosierung von 1250mg/m² auf 1000mg/m² reduziert werden. Dadurch ist mit einer weiteren Reduktion der Hämatotoxizität zu rechnen.

Bei Progress unter der First Line Therapie ist eine Umstellung auf eine Second Line Zweifachkombinationstherapie vorgesehen. Wie bereits vorher dargestellt, sind die beiden Untersuchungen zu Docetaxel die einzigen randomisierten Studien zu einer Second Line Therapie. Die Gründe für den Verzicht auf Docetaxel im Studienkonzept wurden bereits ausführlich dargelegt. In der Second Line-Kombination soll wiederum die Substanz Vinorelbin Anwendung finden in Kombination mit Mitomycin C. Die Kombination eines Vincaalkaloides mit Mitomycin ist eine etablierte Therapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. In der Untersuchung von Gatzemeier et al. (1990) war diese Kombination dem Standard-Schema Platin/Etoposid gleichwertig bei deutlich besserer subjektiver Verträglichkeit. Die Kombination Navelbine/Mitomycin ist in der Studie von Gralla et al. (1999) geprüft worden. Diese Patienten erhielten eine Dosierung von 8mg Mitomycin/m² an Tag 1 in Kombination mit steigenden Dosierungen von Navelbine von 25-35mg/m²/Woche. Bei 25mg/m² Navelbine/Woche lag der mittlere Leukozytennadir bei 2.400 G/L und fiel bei 30mg/m² auf 2000 G/L und bei 35mg/m² auf 1.200 G/L. Die Kombination verursachte darüber hinaus Venenirritationen bei einigen Patienten, die sonstige Rate an Nebenwirkungen war sehr gering mit weniger als 10% Alopecie, pulmonaler Toxizität in 8% und Thrombozytopenie in 4%. Bei den Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom konnte eine Remissionsrate von 43% berichtet werden.

Die nachgewiesene Aktivität dieser Zweifachkombination in der First Line Behandlung rechtfertigt daher den Einsatz im Rahmen des Protokolls als sequentielle Zweifachtherapie.

Die gesamte Therapiesequenz kann somit als initiale Kombinationstherapie mit mittlerer Intensität und bei unzureichendem Ansprechen Umstellung der Behandlung auf eine Second line Therapie ebenfalls mit mittlerer Intensität charakterisiert werden.

Behandlungsarm C (Sequentielle Dreifachkombinationen): Im dritten Studienarm soll eine Dreifachkombinationschemotherapie Anwendung finden. Hier wird die in der Zweifachtherapie eingesetzte Kombination Carboplatin/Gemcitabin durch das dritte Medikament Vinorelbin ergänzt. Dreifachkombinationstherapien mit dem Schema Cisplatin/Gemcitabin/ Vinorelbin sind in mehreren großen Phase III-Studien geprüft. In den Untersuchungen von Comella et al. (2000a, 2000b) war dabei diese Dreifachkombination Zweifachkombinationsbehandlungen aus Platin/Vinorelbin oder Platin/Gemcitabin signifikant überlegen. In der dritten verfügbaren Studie von Alberola et al. (2001) zeigte sich kein Überlebensvorteil gegenüber der Zweifachkombination Cisplatin/Gemcitabin. In diesen Studien ist die therapeutische Aktivität der Dreifachkombination Cisplatin/Gemcitabin/Vinorelbin jedoch gut belegt.

Die Gabe des Cisplatins ist mit einer hohen Nebenwirkungsrate und hohem therapeutischen Aufwand verbunden. In dem hier vorgesehenen Studienansatz soll daher die Substanz Cisplatin durch die besser verträgliche und einfacher zu applizierende Substanz Carboplatin ersetzt werden. Zur Dreifachkombinationstherapie mit Carboplatin/Vinorelbin/Gemcitabin liegen bisher zwei Phase II-Studien vor, wovon eine im Rahmen einer Dosisfindung die maximal tolerable Dosierung suchte.

In dieser Dosisfindungsstudie von Pintedosi et al. (1999) wurden steigende Dosierungen von Carboplatin zwischen AUC 4 und 6 an Tag 1 mit fixen Dosen von Nabelbine und Gemcitabin untersucht. Bei 24 Patienten wurde für Carboplatin eine MTD von AUC 5,5 ermittelt. In den Dosisstufen AUC 5 und AUC 5,5 traten jeweils bei 2 von 6 Patienten eine WHO Grad III-Neutropenie auf. In der Dosisstufe AUC 6 wurde eine Grad III/IV-Thrombozytopenie in 3 von 6 Patienten gesehen. Damit ist eine Dosisfindung für diese Dreifachkombination durchgeführt worden. In einer weiteren Phase II-Studie von Bernardo et al. (2000) wurde die Dreifachkombination bei 22 Patienten mit NSCLC und Hirnmetastasen eingesetzt. Hier wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000mg/m² und Navelbine in einer Dosis von 25mg/m² mit Carboplatin AUC 5 kombiniert. 45% der Patienten erreichten ein Ansprechen, 77% eine Verbesserung der Tumorsymptome. Eine Dreifachkombination mit Gemcitabin, Carboplatin und Paclitaxel ist in einer Studie von Greco et al. (2000) bei 77 Patienten geprüft worden. Hier wurde Gemcitabin 1000mg/m² Tag 1 + 8 mit Carboplatin/AUC 5 und Paclitaxel 200mg/m² jeweils Tag 1 kombiniert. Die Rate der Leukopenie Grad III/IV betrug 34%/14% und die Thrombopenie 29%/21%. Auch damit konnte die Praktikabilität einer intensiven Dreifachkombinationstherapie betätigt werden. Größere Erfahrungen zur Aktivität der hier eingesetzten Dreifachkombination liegen bisher nicht vor. Hier kann lediglich auf eine hohe Aktivität in Analogie zu den Therapiestudien mit Cisplatin geschlossen werden.

Sollte bei Patienten in diesem Therapiearm eine erneute Progression der Erkrankung auftreten, so ist die Umstellung der Behandlung auf ein erneutes Dreifachkombinationsregime vorgesehen. Hier soll das etablierte MIC-Schema zur Anwendung kommen. Das MIC-Protokoll ist eine seit vielen Jahren in der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms etablierte Therapie mit hoher Aktivität. Die Dosierung des Cisplatins ist mit 50mg/m² bewusst im unteren Bereich gewählt, sodass die subjektive Verträglichkeit gewahrt bleibt und die Nebenwirkungsrate limitiert ist. Die Aktivität des MIC-Protokolles ist in den Studien von Crino et al. (1995) und Crino et al. (1999) sehr gut belegt. Bisher ist keine randomisierte Therapiestudie bekannt, die eine Überlegenheit eines anderen Therapieschematas gegenüber MIC belegt hätte.

Insgesamt ist somit diese Therapiesequenz durch eine intensivere Dreifachkombinationstherapie in der First line sowie eine erneute Dreifachkombinationstherapie in der Rezidivsituation gekennzeichnet.

Bemerkung: Die in der einleitenden Anmerkung zu Abschnitt 5 benannten Teile des Berichts, die im wesentlichen aus dem Studienprotokoll übernommen wurden, enden hier.

5.4 Ziele der Studie

Verglichen wurden die drei in 5.3 begründeten Therapiestrategien zur Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms der Stadien IIIb und IV bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit: Sequentielle Monotherapie sowie Zweifach- bzw. Dreifachkombinationstherapie.

Das im Protokoll festgelegte Ziel der Studie war es, die beste Therapie und weitere Therapien, die zu dieser äquivalent sind, zu ermitteln und falls sich mehr als eine Therapie als "best-äquivalent" herausstellen sollte, den parallelen Einsatz dieser "best-äquivalenten" Therapien zu rechtfertigen und zu empfehlen. Dieses Set der besten Therapien sollte mit Hilfe einer Selektionsprozedur anhand des Zielkriteriums *overall survival* ausgewählt werden; mögliches Resultat dieser Prozedur konnte sein: eine, zwei oder alle drei Prozeduren sind als "best-äquivalent" einzustufen. Als "best-äquivalente" Therapie sollte eine Behandlung dann eingestuft werden, wenn ihre Wirksamkeit bezogen auf die Wirksamkeit der besten beobachteten Therapie nicht um mehr als eine vorher definierte Unterlegenheitsschranke nach unten abweicht.

Die Rekrutierungsfrequenz blieb deutlich hinter der vorgegebenen Frequenz zurück und die geplante Fallzahl wurde auch nach Ablauf der mehrfach erweiterten Rekrutierungszeit nicht erreicht. Da eine weitere Verlängerung der Rekrutierungszeit nicht mehr vertretbar war, wurde die Rekrutierung – auf Empfehlung des DSMB – eingestellt, nachdem gut die Hälfte der geplanten Patienten rekrutiert war.

Wegen der durch die verminderte Fallzahl bedingten geringen Power für die Selektionsprozedur musste das Ziel geändert werden: die Auswertungsstrategie musste nun auf den Nachweis von Unterschieden in der Überlebenszeit zwischen den drei Therapien geändert werden. Als Auswertungsprozedur für diese multiple Fragestellung wurde eine geeignete Abschlusstestprozedur festgelegt, die das globale Niveau α =5 % garantiert. Die Prozedur ist im Abschnitt 6.8.2 Inferenzstatistik beschrieben.

Hinweis zur Interpretation:

Aufgrund der Änderung der Auswertungsstrategie von einer Selektionsprozedur zum Testen auf Unterschiede, darf im Falle der Beibehaltung der globalen Nullhypothese oder einzelner Nullhypothesen <u>nicht</u> auf die Äquivalenz der entsprechenden Therapien geschlossen werden.

6 Ablauf und Methodik

6.1 Organisationsstruktur

6.1.1 Studienleitung und Studienzentrale

Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) war Prof. Dr. M. Wolf (Kassel). Die Studienleitungskommission setzte sich zusammen aus:

Dr. F. von Bültzingslöwen (Donaustauf), Dr. med. U. Gatzemeier (Großhansdorf), Dr. M. Serke (Berlin), Prof. Dr. M. Wolf (Kassel)

Die Funktion der Studienzentrale übernahm das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) der Universität Marburg. Sie war zuständig für Studienmanagement, organisatorischen Studiensupport, Koordination und Datenmonitoring.

Für Randomisation, Datenmanagement (CRF-Erstellung, Datenbankaufbau, Datenprüfung, Query-Erstellung) und Biometrie (Planung, Auswertung und Berichterstellung) war das Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) der Universität Heidelberg zuständig.

Verantwortliche Biometriker für aufeinanderfolgende Zeitabschnitte waren: C. Conradt (IMBI Heidelberg, jetzt Hannover), Prof. Dr. Dr. U. Abel (IMBI, jetzt NCT Heidelberg) und Frau Dr. P. Schiller (IMBI).

6.1.2 Prüfzentren

Insgesamt nahmen 32 Prüfzentren an der Studie teil, davon haben 24 Zentren aktiv Patienten eingebracht. Die beteiligten Zentren sind tabellarisch im Anhang aufgeführt (s., Kap. 9.5 im Anhang).

6.1.3 Studientreffen

Studientreffen fanden am 18.01.2001 in Kassel, am 30.10.2002 und 02.04.2003 in Frankfurt, am 28.02.2004 in Berlin und am 29.06.2005 in Frankfurt statt. Auf diesen Treffen wurde von den Mitarbeitern des IMBI über den Stand der Rekrutierung, der Datenerfassung und der Datenqualität berichtet und mit der Studienleitung und den Prüfärzten über Verbesserungsmöglichkeiten und beobachtete Probleme diskutiert.

6.2 Studienprotokoll und Ethik

Die finale Version des Studienprotokolls wurde am 22.04.2002 verabschiedet. Die positiven Voten der folgenden zuständigen Ethikkommission der Universitäten und der Landesärztekammern lagen alle vor.

Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein (Bad Segeberg)

Ethikkommission der Ärztekammer Berlin

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

Ethikkommission des Landes Vorarlberg (Bregenz, Österreich)

Ethikkommission der LÄK Brandenburg (Cottbus)

Ethikkommission der Sächsischen LÄK (Dresden)

Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (Düsseldorf)

Ethikkommission der LÄK Hessen (Frankfurt)

Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt

Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen

Ethikkommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt (Halle)

Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen (Hannover)

Ethikkommission der LÄK Rheinland-Pfalz (Mainz)

Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg

Ethikkommission der Bayerischen Ärztekammer (München)

Ethikkommission der LÄK Westfalen-Lippe (Münster)

Ethikkommission des Klinikums der Universität Regensburg

Ethikkommission der LÄK Baden-Württemberg (Stuttgart)

Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Liebig-Universität Gießen

Im Verlauf der Studie wurden drei Amendments erstellt (08.01.2003, 16.03.2004 und 24.07.2006, s. Anhang Kap. 9.7).

6.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine 3-armige prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III. Eine Verblindung von Patienten und medizinischem Personal war aufgrund der komplexen Therapieschemata (zum Teil Kurzinfusionen von Mitomycin) nicht möglich. Die Block-Randomisierung erfolgte telefonisch zentral beim IMBI, (1:1:1,

Blocklänge 3) und stratifiziert nach den Strata: Tumorstadium (IIIB / IV) und nach Karnofsky-Index (70 - 80% / 90 - 100%).

6.4 Studienpopulation

In die Studie aufgenommen wurden in den 24 aktiven teilnehmenden Kliniken Patienten, die den Einschlusskriterien (6.4.1) genügten, d.h. Patienten mit histologisch gesichertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und einer nicht bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung.

6.4.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien waren festgelegt:

- Histologisch verifiziertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Bei zweifelsfreiem Befund wird eine zytologische Diagnose im Ausnahmefalle ebenfalls akzeptiert.
- Vorliegen eines Tumorstadiums IIIB mit malignem Pleuraerguss oder intrapulmonaler Metastasierung oder eines Tumorstadiums IV. Die Tumorausdehnung sollte nicht in einem Strahlenfeld bestrahlbar sein.
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Allgemeinzustand nach Karnofsky 70-100%
- Messbare oder evaluierbare Tumorparameter
- Keine chemotherapeutische Vorbehandlung.
- Ausreichende hämatologische Parameter vor Therapiebeginn mit Leukozyten > 3.500/μl und Thrombozyten > 100.000/μl.
- Ausreichende Leberfunktion mit Bilirubin < 1,6mg/dl
- Ausreichende Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin < 1,5mg/dl und einer Kreatinin -Clearance > 60ml/min.
- Minimale geschätzte Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten.
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Erreichbarkeit des Patienten für Behandlung und Follow Up
- Keine Teilnahme des Patienten an einer anderen Therapiestudie mit Prüfung einer chemotherapeutisch aktiven Substanz innerhalb von 3 Monaten vor und nach der jetzigen Studienteilnahme

6.4.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die eines oder mehrere der im Folgenden genannten Ausschlusskriterien erfüllen, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom oder Mischtumoren mit kleinzelligen Anteilen
- Lokal fortgeschrittene bestrahlungsfähige Tumorausbreitung des UICC-Stadiums III
- Vorausgegangene Chemotherapie wegen einer anderen Erkrankung, die nicht länger als
 3 Jahre zurückliegt
- Gleichzeitige Strahlentherapie aller zum jetzigen Krankheitszeitpunkt vorliegenden Tumorherde
 - Eine mehr als 6 Monate zurückliegende Radiotherapie als adjuvante Therapiemaßnahme nach vollständiger Resektion stellt kein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme dar. Ebenso ist eine gleichzeitig durchgeführte Bestrahlung einer Tumormanifestation bei Vorliegen weiterer sonstiger Tumorherde, die nicht gleichzeitig bestrahlt worden, kein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme, ebenso wenig die operative Resektion des Primärtumors.
- Eine operative Resektion des Primärtumors stellt kein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme dar.
- Gleichzeitig bestehendes oder weniger als 3 Jahre zurückliegendes Zweitmalignom mit Ausnahme eines Carcinoma in situ der Zervix oder eines nicht melanomatösen Hautkrebses
- Respiratorische Globalinsuffizienz
- Herzinsuffizienz NYHA III und IV
- Periphere AVK Stadium III und IV
- Neurologische bzw. psychiatrische Erkrankung, die das Verständnis des Studienkonzeptes und die Möglichkeit zur Einhaltung des Protokolls beeinträchtigen
- Schwangerschaft, Stillzeit oder nicht gesicherte KontrazeptionHIV-Infektion
- Aktive Hepatitis B und C
- Manifeste Infektionserkrankungen vor Therapiebeginn
- Zu erwartende Lebenszeit von weniger als 3 Monaten
- Fehlen des schriftlichen Einverständnisses des Patienten zur Studienteilnahme und zur Speicherung und Weitergabe der Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls

6.5 Behandlungen

6.5.1 Studientherapie und Dosisbestimmung

Die Patienten wurden initial über 6 Zyklen in 3-4 wöchigem Abstand mit sequentieller Monotherapie (MT), Zweifach-Kombinationstherapie (ZFKT) oder Dreifach-Kombinationstherapie (DFKT) behandelt (Firstline-Therapie). Im Falle einer Progression wurde die Behandlung auf eine Zweitlinientherapie umgestellt (Secondline-Therapie), die wiederum aus 6 Zyklen bestand.

An Tag 8 vor jedem neuen Behandlungszyklus, bzw. vor der Wiederholung, wurde eine Kontrolle der Blutparameter vorgenommen, ggf. wurde die Therapiefortsetzung verschoben. Nach 2 Zyklen wurde das Tumoransprechen kontrolliert.

Sequentielle Monotherapien (MT)

Die sequentiellen Monotherapien bestanden aus einer initialen Monotherapie (Firstline-Therapie) mit Gemcitabin gefolgt von einer Secondline-Monotherapie mit Vinorelbine:

Firstline-Therapie: Gemcitabine (Gemzar®) 1000mg/m²

als 30 min. Infusion an Tag 1+8

Wiederholung an Tag 22, maximale Zykluszahl: 6

Als Begleittherapie wurde die Gabe von Alizaprid oder Metoclpro-

maid empfohlen.

Secondline-Therapie: Vinorelbin 30mg/m² i.v.

als Kurzinfusion (10-20min.) an den Tagen 1+8

Wiederholung an Tag 28, maximale Zykluszahl: 6

Als Begleittherapie wurde die Gabe von Alizaprid oder Metoc-

lopramid empfohlen.

Bei weiterer Progression blieb die Entscheidung zur erneuten Therapieumstellung dem behandelnden Arzt überlassen. Potentiell kamen hier die Gabe eines Taxanpräparates bei Therapiewunsch und gutem Allgemeinzustand in Betracht.

Sequentielle Zweifachkombinationstherapie (ZFKT)

Im Rahmen der sequentiellen Zweifachkombinationstherapien kam die Kombination Gemcitabin/Carboplatin als Firstline-Therapie zum Einsatz:

Firstline-Therapie: Gemcitabin (Gemzar®) 1000mg/m² Tag 1+8 über 30 min. i.v.

Carboplatin (Carboplat®) AUC 5 Tag 1 über 30 min. i.v.

im Anschluß an Gemictabin

Wiederholung alle 3 Wochen, maximale Zykluszahl: 6

Als Begleittherapie wird die Gabe eines 5HT3-Antagonisten (z.B.

Ondansedron) empfohlen

Als Secondline-Therapie (bei Progression unter oder nach Gemcitabin/Carboplatin) war die Kombination Vinorelbin/Mitomycin C festgelegt:

Secondline-Therapie: Vinorelbin 25mg/m² d1+8 i.v. als Kurzinfusion (10-20min.)

Mitomycin 8mg/m² Tag 1 i.v.

Wiederholung alle 4 Wochen: Maximale Zyklenzahl: 6

Als entiemetische Therapie wird die Gabe von Metoclopramid oder

Alizaprid empfohlen.

Bei weiterer Progression war die weitere Therapie freigestellt.

Sequentielle Dreifachkombinationstherapie (DFKT)

In dem Therapiearm der sequentiellen Dreifachkombinationstherapien kam Gemcitabin/Carboplatin/Navelbine als Initialtherapie zum Einsatz:

Firstline-Therapie: Gemcitabin (Gemzar®) 1000mg/ Tag 1+8 über 30 min. i.v.

Carboplatin (Carboplat®) AUC 5 Tag 1 über 30 min. i.v.

im Anschluß an Gemcitabin

Navelbine 25mg/m² Tag 1+8 als Kurzinfusion (10-20min.)

Wiederholung alle 3 Wochen, maximale Zyklenzahl: 6

Als antiemetische Therapie wird der Einsatz eines 5HT3-

Antagonisten (z.B.Ondansedron) empfohlen.

Als Secondline-Therapie (bei Progression unter der Initialtherapie oder nach deren Abschluss) war hier das folgende Dreifachprotokoll (MIC-Schema) vorgegeben:

Secondline-Therapie: Mitomycin/Ifosfamid/Cisplatin (MIC)

Mitomycin 6mg/m² Tag 1

Ifosfamid 3g/m² als 24h-Infusion an Tag 1 oder

1g/m² über 1h an Tagen 1-3 Cisplatin 50mg/m² Tag 1

Wiederholung alle 4 Wochen: Maximale Zykluszahl: 6

Als antiemetische Therapie wird die Gabe eines 5HT3-Antagonisten (z.B. Ondensetron plus 2x8mg Fortecortin empfohlen.

Details zu begleitenden Maßnahmen sind dem Protokoll zu entnehmen (s. Anhang, Kapitel 9.6). Die individuelle Dosierung wurde bezogen auf die Körperoberfläche bestimmt. Die Dosierung von Carboplatin in den Therapiearmen B und C wurde anhand der von CALVERT (1989) beschriebenen Formel berechnet.. Die Details sind im Protokoll dargestellt (Kapitel 9.6 im Anhang).

6.5.2 Vor- und Begleiterkrankungen

Vorhergehende Krankheiten wurden bei der Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfasst. Begleiterkrankungen, die während der Studie auftraten, wurden als unerwünschte Ereignisse erfasst.

6.5.3 Vor- und Begleitbehandlungen

Während des gesamten Therapieverlaufs war es den untersuchenden/behandelten Ärzten erlaubt, beliebige supportive Medikamente und/oder Behandlungen zu verschreiben, soweit diese einer angemessenen Patientenversorgung entsprechen. Alle supportiven Maßnahmen waren zu dokumentieren.

Palliative und unterstützende Behandlung krankheitsbezogenen Symptomen (z.B. Analgetika, usw.) standen allen Studienpatienten zur Verfügung. Detaillierte Angaben zu diesen Behandlungen mussten dokumentiert werden.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z.B. G-CSF, GM-CSF, usw.) und Antibiotika durften nicht rein prophylaktisch verabreicht werden; bei febriler Neutropenie oder dokumentierter Infektion war ihr Gebrauch jedoch erlaubt.

Die Studienpatienten durften weder Prüfmedikationen anderer Studien, noch andere Krebspräparate (inkl. Hormon- und/oder Immunotherapeutika) erhalten.

6.6 Zielgrößen / Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte

6.6.1 Primärer Endpunkt

Hauptzielkriterium war die Überlebenszeit der Patienten. Die Überlebenszeit (nach Therapiebeginn) wurde ab Beginn des ersten Therapiezyklus gerechnet; sie gilt als zensiert, wenn

für einen Patienten kein Tod dokumentiert ist und er zum letzten Beobachtungszeitpunkt noch lebte. Es wurden alle Todesfälle unabhängig von der Todesursache als Ereignis gewertet.

6.6.2 Sekundäre Endpunkte

- Ereignisfreie Überlebenszeit (nach Therapiebeginn)
- Rate der kompletten Remissionen
- Progressionsfreie Überlebenszeit nach Therapiebeginn
- Tumoransprechen nach Firstline-Therapie
- Progressrate
- 1-Jahres-Überlebensrate
- Mediane Überlebenszeit
- Status bei Studienabschluss

6.6.3 Sicherheitsendpunkte

Zielkriterien für die Sicherheitsanalyse waren:

- Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen (gesamt) und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen
- Hämatologische Toxizität
- Transfusionen von Blutprodukten
- Begleittherapie

6.7 Qualitätssicherung

6.7.1 SOPs

Es wurde nach den SOPs für Datenmanagement und Biometrie des IMBI gearbeitet.

Für das Datenmonitoring kamen die SOPs des KKS der Universität Marburg zum Einsatz.

6.7.2 Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Dokumentationsbögen (CRF), die von der Studienleitung zur Verfügung gestellt wurden. Prüfärzte erfassten die Daten auf den vorgegebenen CRFs. Die Dateneingabe der Daten vom CRF erfolgte im IMBI im Rahmen einer Doppeleingabe durch zwei unabhängige Personen. Zur Datenerfassung wurde das Programm Entrypoint 90 verwendet.

6.7.3 Monitoring

Das Datenmonitoring in den Kliniken wurde vom KKS der Universität Marburg durchgeführt.

Das Datenmanagement lag in der Verantwortung des IMBI. Es wurde ein Mahnsystem eingesetzt, in dem anhand von Plausibilitäts- und Konsistenzchecks die vorliegenden Daten überprüft wurden und das Vorliegen der CRFs kontrolliert wurde. Die technische Umsetzung erfolgte mit SAS®.

Ein Data Safety and Monitoring Board (DSMB) aus an der Studie nicht beteiligten externen Experten wurde zur Überprüfung des Studienverlaufs und zur Beratung der Studienleitung eingesetzt. Dieses übernahm folgende Aufgaben: Prüfung des Studienprotokolls und der Amendments, Beobachtung der Rekrutierung, Prüfung der Datenqualität, Prüfung der SUEs, insbesondere der Toxizitäten, Nutzen-Risiko-Bewertung, Prüfung des weiteren Bestehens der ethischen Vertretbarkeit der Studie. Es fanden zwei Treffen des DSMB am 20.01.2004 in Frankfurt und am 02.02.2005 in Hamburg-Eppendorf statt. Die Mitglieder des DSMB sind: Prof. Dr. C. Bokemeyer (Tübingen), Prof. Dr. P. Martus (Berlin) und PD Dr. M. Thomas (Münster).

6.8 Statistische Methoden

6.8.1 Analysedatensätze

Folgende Analysedatensätze wurden definiert:

- Full analysis set (FAS): enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und die Chemotherapie begonnen haben.
- Safety data set (SDS): ist mit dem FAS identisch und enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und die Chemotherapie begonnen haben.
- Die Sensitivitätsanalysen wurden mit dem FAS durchgeführt.

6.8.2 Inferenzstatistik

Für die Auswertung des primären Zielkriteriums (Prüfung auf Unterschiede in der Überlebenszeit) wurde eine Abschlusstestprozedur angewendet, die in den einzelnen Schritten stratifizierte Logrank-Tests einsetzte (Strata: Tumorstadium und Karnofsky-Index). Der globale Test und – falls dieser signifikant ist – die paarweisen Vergleiche waren auf dem Niveau

 α durchzuführen; α wurde auf 5% festgelegt. Paarvergleiche im Falle eines nicht signifikanten Ergebnisses des globalen Tests haben nur explorativen Charakter.

Global-Hypothese:

H₀^{MT - ZFKT - DFKT}: Die Überlebenszeiten der Monotherapie der Zweifachkombinationstherapie und der Dreifachkombination sind gleich.

Hypothesen der Paarvergleiche:

H₀^{MT-ZFKT}: Die Überlebenszeit unter Monotherapie ist gleich der unter Zweifach-

kombinationstherapie.

H₀^{MT-DFKT}: Die Überlebenszeit unter Monotherapie ist gleich der unter Dreifach-

kombinationstherapie.

H₀^{ZFKT - DFKT}: Die Überlebenszeit unter Zweifachkombinationstherapie ist gleich der unter

Dreifachkombinationstherapie.

Details zum Vorgehen sind dem SAP (siehe Kapitel 9.5 im Anhang) zu entnehmen.

6.8.3 Analyse der prognostischen Faktoren

Der Einfluss der wichtigsten prognostischen Faktoren (Tumorstadium, Karnofsky-Index, Geschlecht und Alter) auf die Überlebenszeit und mögliche Interaktionen der Stratifizierungsfaktoren mit dem Therapieeffekt wurden mittels Cox-Regression untersucht.

6.8.4 Explorative Statistik

Alle Zusatzauswertungen (Vergleichbarkeit der Therapiegruppen, Sekundäre Zielkriterien, Sicherheit, Verträglichkeit) haben nur explorativen Charakter. Die angegebenen p-Werte und Konfidenzintervalle sind als explorativ zu bewerten.

Details zu den Zusatzauswertungen sind dem SAP zu entnehmen (s. Kapitel 9.5 im Anhang).

6.9 Änderungen in der Studiendurchführung und in der geplanten Analyse

Laut Protokoll war ein Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren (1.1.2002 – 31.12.2004) geplant. Es war ein minimales Follow-up von 6 Monaten vorgesehen, so dass die Endauswertung 6 Monate nach Einbringung des letzten Patienten; d.h. zweite Jahreshälfte 2005, erfolgen sollte. Da die Patienteneinbringung deutlich hinter den Erwartungen zurückblieb, wurde - auf Empfehlung des DSMB – die Rekrutierungszeit bis Ende Januar 2006 zu verlängert. Auch bis zu diesem Zeitpunkt war die vorgegebene Fallzahl von 420 Patienten bei weitem nicht erreicht und die Rekrutierung wurde - auf Empfehlung des DSMB - beendet. Wegen der durch den Studienabbruch bedingten geringen Power für die ursprünglich vorgesehene Selektionsprozedur wurde die Auswertungsstrategie geändert. Anstelle der Bestimmung der best-äquivalenten Therapiemenge wurde die in 6.8.2 beschriebene Überprüfung der Therapien auf Unterschiede durch eine Abschlusstestprozedur gewählt und im Amendment 3 sowie im SAP festgelegt (s. Anhang Kapitel 9.5 und 9.6). Für diese Abschlussprozedur betrug die Power mit den eingebrachten 280 Patienten mehr als 70% und war somit akzeptabel. Als klinisch relevante Differenzen wurden dieser Powerberechnung Differenzen von jeweils 10 Prozentpunkten in den Überlebensraten zugrunde gelegt bzw. eine Überlebensrate der besten Gruppe, die um 15 Prozentpunkte über der zweitbesten liegt.

Laut Protokoll war zur Erfassung der Lebensqualität ein modifizierter Fragebogen der E-ORTC zum Lungenkarzinom einzusetzen, der 15 Fragen umfasste (siehe Protokoll). Im Frühjahr 2003 wurde die Erfassung der Lebensqualität auf die standardisierten Bögen der EORTC (EORTC QLQ 30 und QLQ LC13) umgestellt. Diese Umstellung ist im Protokollamendment 1 vom 15.2.2003 festgehalten. In der Auswertung der Lebensqualität wurden nur Patienten einbezogen, deren Daten mit den standardisierten Bögen erfasst wurden. Nur ein sehr kleiner Teil der Patienten konnte aus diesem Grund bei den Untersuchungen zur Lebensqualität nicht berücksichtigt werden (insgesamt lagen von 32 Patienten 72 Lebensqualitätsbögen der gekürzten Version vor). Wesentlich mehr Patienten blieben wegen fehlender Berichte in der statistischen Auswertung unberücksichtigt.

7 Ergebnisse

7.1 Einbringung der Patienten

Im Zeitraum vom 7.6.2002 bis 27.01.2006 wurden von 24 Zentren insgesamt 280 Patienten in die Studie eingebracht. Trotz Verlängerung der Rekrutierungszeit wurde die geplante Fallzahl von 420 Patienten nicht erreicht.

Die anfangs sehr geringe Rekrutierungsrate erhöhte und stabilisierte sich im April 2003. Schließlich wurden im Mittel 6,4 Patienten pro Monat in die Studie eingebracht. Der Verlauf der Rekrutierung ist in Abbildung 7-1 dargestellt.

Im Gesamtverlauf der Studie haben 24 Zentren aktiv Patienten rekrutiert, d.h. 8 Zentren, die ihre Teilnahme zugesichert hatten, brachten keinen Patienten ein. Der größte Teil der Patienten wurde von 6 Zentren (Frankfurt Nord-West, Kassel, Leer, Löwenstein, Marburg und Nürnberg) rekrutiert; alle anderen Zentren brachten 10 oder weniger ein (davon 4 Zentren nur je einen Patienten). Die Verteilung der Patientenzahlen auf die einzelnen Zentren ist in Abbildung 7-2 dargestellt.

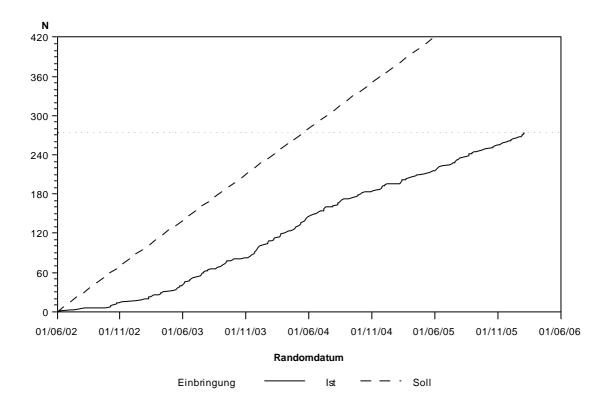


Abbildung 7-1: Rekrutierung der Patienten

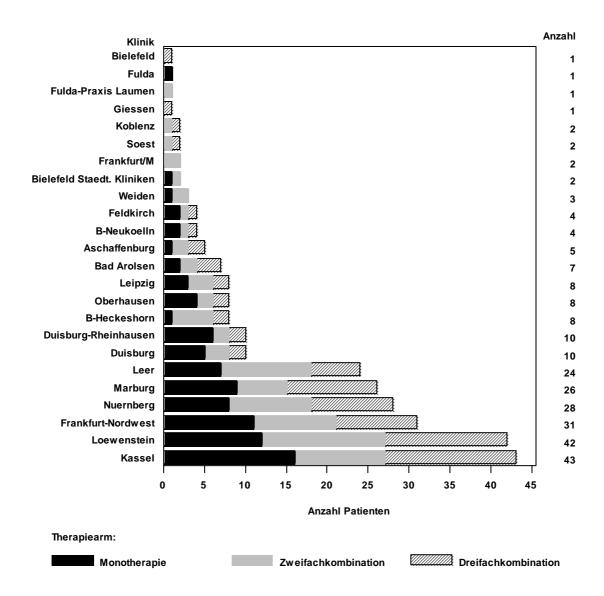


Abbildung 7-2: Anzahl Patienten und Randomisierungsverhältnis pro Zentrum

7.2 Studienpatienten und Analysedatensätze

Ein Diagramm des Patientenflusses nach CONSORT ist in Abbildung 7-3 dargestellt. Die Randomisierung verteilte die Patienten zu 94 (MT), 93 (ZFKT) und 93 (DFKT) auf die Therapiearme. Sieben Patienten haben nicht mit der Studientherapie begonnen. Eine kurze Charakteristik dieser 7 Patienten ist in Listing 9-1 im Anhang dargestellt.

Das FAS besteht demnach aus 273 Patienten mit der Aufteilung: M: 92, ZW: 92, DFKT: 89. Davon erhielten ca. 40% alle 6 vorgesehenen Zyklen der First-lineTherapie (MT: 33, ZFKT: 33, DFKT: 39 Patienten), die übrigen Patienten brachen die Firstline-Therapie ab bzw. wurden auf die Secondline Therapie umgesetzt. Zusammen mit den Pati-

enten, die nach kompletter Firstline eine Secondline Therapie erhielten, begannen insgesamt 58 Patienten (MT: 41, ZFKT: 36, DFKT: 22) mit der vorgesehenen Secondline Therapie.

Ein Patient (No. 25, Monotherapie) erhielt versehentlich die Studientherapie in der falschen Reihenfolge. Zunächst wurden 6 Zyklen der Secondline-, dann 6 Zyklen der Firstline-Therapie gegeben. Dieser Patient gehört zum FAS (n=273) und geht auch in die Analyse der Durchführung ein. Da die Verträglichkeit eines Therapieschemas verschieden zu bewerten ist, je nachdem ob dieses als first oder second line Therapie eingesetzt wird, bleibt dieser Fall bei Auswertungen der Nebenwirkungen unberücksichtigt (n=272).

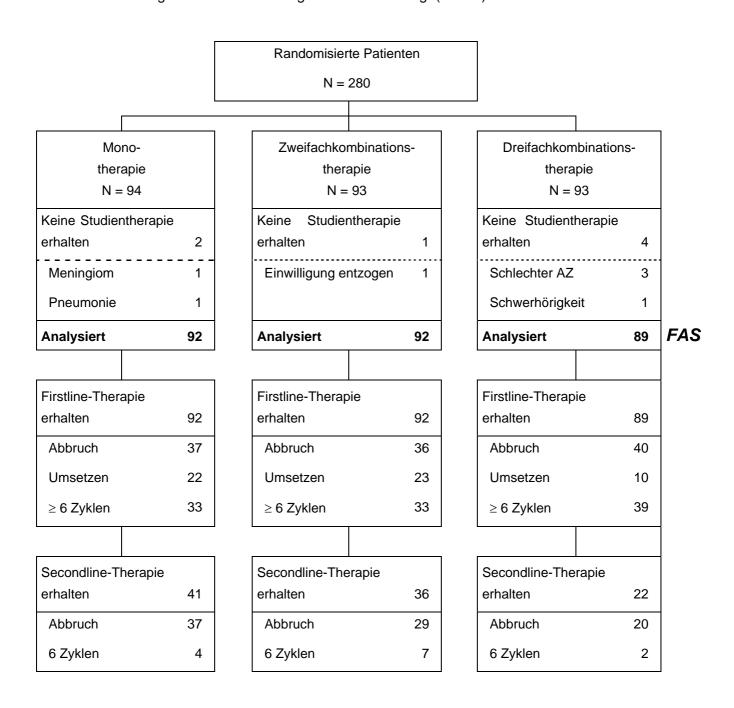


Abbildung 7-3: Flow chart nach CONSORT (FAS: full analysis set)

7.3 Datenqualität

Von allen 273 Patienten des FAS liegt die Baseline-Dokumentation vor, lediglich bei einem Patienten fehlen die Angaben zur Tumorausbreitung. Angaben zur Durchführung der Therapiezyklen liegen von allen Patienten vor. Von 86% der Patienten, die die vorgesehenen sechs Zyklen first-line Therapie und von 85% der Patienten, die sechs Zyklen second-line Therapie erhalten haben, liegt ein Restagingbogen vor. Dokumentation der Verlaufskontrollen nach der Therapiephase liegt von 82% der Patienten vor.

Zur Prüfung der Vollständigkeit und Plausibilität der Daten wurden 12922 Queries gestellt.

7.4 Basisdaten: Demographie und Anamnese

7.4.1 Demographische Daten und Prognostische Faktoren

Die Verteilung der demographischen Charakteristika und der prognostischen Faktoren über die drei Therapiegruppen ist gut ausgeglichen (s. Tabelle 9-2 und Tabelle 9-3 im Anhang). Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen bezüglich Gewicht, Größe und BMI sind nicht feststellbar (s. Tabelle 9-4 im Anhang). Die Randomisierung hat demnach vergleichbare Therapiegruppen erzeugt.

Etwa 1/3 der Patienten sind Frauen (32 %). Im Mittel sind die Patienten 60.5 Jahre alt. Bei 88.3 % der Patienten liegt das Tumorstadium IV vor, bei 11.7% das Stadium IIIB. 74.0 % der Patienten hatten einen Karnofsky-Index von 90-100 %, 26.0 % der Patienten einen Karnofsky-Index von 70-80 %. 10,8 % der Patienten sind Nichtraucher, alle anderen Patienten sind ehemalige Raucher (42.3 %) oder aktive Raucher (46.9 %); für 13 Patienten liegen keine Angaben zur Raucheranamnese vor. Im Mittel sind die Patienten knapp 74 kg schwer, 172 cm groß und weisen einen BMI von 25 auf.

7.4.2 Tumoranamnese und Primärtumorausbreitung

Die zur Feststellung der Tumorausbreitung durchzuführenden Untersuchungen sind im Prüfplan detailliert festgelegt und sollten nicht mehr als 4 Wochen vor Therapiebeginn durchgeführt sein.

Bei einem Patienten wurde die Zeitbedingung verletzt (Untersuchungen länger als 4 Wochen zurückliegend). Bei einem anderen Patienten wurde kein Röntgen/MRT der Knochen durchgeführt. Bei zwei Patienten waren die Befunde nicht eindeutig und wurden als *not determinated* (n.d.) dokumentiert.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Befunde zur thorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung sind getrennt nach Behandlungsgruppe in Tabelle 9-5 und Tabelle 9-6 dargestellt. Am häufigsten wurde die thorakale Ausdehnung mittels Röntgen Thorax (76.8 %) und/oder CT-Thorax (93.8 %) erhoben. MRT und PET wurden nur in Ausnahmefällen (1.8 % bzw. 4.4 %) eingesetzt.

Die histologische Sicherung wurde bei einem Anteil von fast 60 % der Patienten mittels Bronchoskopie erbracht (Tabelle 9-7 im Anhang). In den übrigen Fällen wurde die Histologie anhand transthorakaler Biopsie (11.4 %), nach Lymphknotenexstirpation (5.5 %) oder mittels Mediastinoskopie (1.5 %, Tabelle 9-7 im Anhang) abgesichert. Details zu den unter *Sonstiges* zusammengefassten anderen Methoden werden im Listing 9-2 aufgeführt.

Die meisten Patienten weisen den histologischen Subtyp Adenocarcinom (52.0 %) bzw. Plattenepithelcarcinom (25.1 %) auf (Tabelle 9-8 im Anhang). Der Subtyp Großzelliges Carcinom kam nur bei 5.2 % der Patienten vor. Bei den übrigen Patienten handelte es sich um undifferenzierte Carcinome (9.6 %) oder sonstige Typen (3.3 %; Details zu *Sonstigen Typen* s. Listing 9-3 im Anhang). In Einzelfällen traten auch Kombinationen verschiedener Subtypen auf. Diese werden in Tabelle 9-8 getrennt aufgeführt. Bei zwei Patienten wurde der Subtyp nicht angegeben (*missing*: Monotherapie: 1, Dreifachkombination:1).

Die extrathorakale Tumorausbreitung manifestierte sich vor allem in den peripheren Lymphknoten (33.0 %) oder Knochen (28.0 %; Tabelle 9-9 im Anhang). Bei ca. 20 % der Patienten lag auch ein Befall der Leber (18.5 %), der Nebenniere (19.1 %) und / oder des Gehirns (19.4 %) vor. In Einzelfällen war die Haut betroffen (3.7 %). Details zu den weiteren in Tabelle 9-9 unter *Sonstige* zusammengefassten extrathorakalen Befällen sind in Listing 9-4 im Anhang aufgeführt.

7.4.3 Vortherapie

Ein geringer Anteil der Patienten wurde vor Behandlung mit der Studientherapie bereits vorbehandelt. Bei 8.4 % der Patienten wurde eine Operation des Primärtumors vorgenommen, einige erhielten eine Bestrahlung des Primärtumors (2.2 %) bzw. sonstiger Herde (16.5 %; Tabelle 9-10 im Anhang).

7.4.4 Basisdaten zu Beschwerden und Symptomen (nach NCI-CTC)

Beim Erststaging wurden auch die Beschwerden und Symptome aller Patienten differenziert nach den Kategorien von NCI-CTC aufgenommen (Tabelle 9-12 und Tabelle 9-13 im Anhang). Nur ein geringer Teil der Patienten (11.5 %) hatte keinerlei Beschwerden oder Symptome. Insgesamt traten die krankheitsspezifischen Probleme - Schmerzen im Brustbereich, Husten, Dyspnoe - am häufigsten auf (Tabelle 9-13 im Anhang). Leichte bis mittelmäßige

Beschwerden (Grad I / II) hatten 20 –50 % der Patienten (Schmerzen im Brustbereich: 11.9 / 8.6; Husten: 42.5 / 9.7 %; Dyspnoe: 38.1 / - %). Schwerwiegende Beschwerden (Grad III / IV) kamen in diesem Bereich nur bei wenigen Patienten vor (Schmerzen im Brustbereich: 4.8 / -; Husten: 1.5 / - %; Dyspnoe: 12.7 / 0.4 %). Die weiteren Kategorien der Beschwerden und Symptome sind detailliert in Tabelle 9-13 (im Anhang) aufgeführt.

7.5 Therapiedurchführung

Zum Zeitpunkt des Datenbankschluss lag für alle 273 Patienten des FAS mindestens die Dokumentation des Beginns der Firstline-Therapie vor.

Auf der Basis dieser Dokumentation wurde die Auswertung zur Anzahl der gegebenen Chemotherapiezyklen, zu Therapieabbrüchen und Umsetzungen auf Secondline-Therapie, zu den Abständen zwischen den einzelnen Zyklen und zur Dosierung in Bezug auf die geplante Solldosis gemacht.

7.5.1 Therapiezyklen

Die protokollgemäße Therapie sah in allen drei Therapiegruppen maximal 6 Zyklen Firstline-Therapie vor. Die Wiederholung sollte jeweils an Tag 22 erfolgen. Etwas mehr als ein Drittel der Patienten erhielt die vorgesehenen 6 Zyklen: 33.7 % (MT), 34.8 % (ZFKT) und 41.6 % (DFKT) der Patienten dieser Gruppe (Tabelle 9-15 im Anhang). In den Gruppen Monotherapie und Zweifachkombinationstherapie kam es dabei häufiger zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie als unter Dreifachkombinationstherapie. Nach 2 Zyklen hatten 32.7 % (MT), 33.7 % (ZFKT) bzw. 23.6 % (DFKT) der Patienten in den Therapiearmen die Firstline-Therapie vorzeitig beendet. Eine klassierte Darstellung der Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Firstline-Therapie kann Tabelle 9-16 im Anhang und Abbildung 7-3) entnommen werden. In Einzelfällen wurden auch abweichend vom Protokoll 1-3 zusätzliche Zyklen nach dem Schema der Firstline-Therapie gegeben.

Insgesamt wurden 99 Patienten auf Secondline-Therapie umgesetzt (MT: 41, ZFKT: 36, DFKT: 22). Dieses planmäßige Umsetzen fand in 55 Fällen (MT: 22, ZFKT: 23, ZFKT: 10) vor Erreichen des 6. Zyklus der Firstline-Therapie und in 44 Fällen (MT: 19, ZFKT: 13, DFKT: 12) nach 6 Zyklen der vollständigen Firstline-Therapie statt. Der häufigste Grund für frühzeitiges Umsetzen war, wie im Protokoll vorgesehen eine Verschlechterung des Tumorstatus bzw. ein Progress unter Therapie. Die Gründe für das Umsetzen sind in Tabelle 9-17 im Anhang dargestellt.

Die Verteilung der Zyklusabstände und die Abweichungen vom vorgegebenen Zyklusabstand (21 Tage) sind in Abbildung 9-1 im Anhang dargestellt. Unter Monotherapie wurde der erneute Zyklusabstand weitestgehend eingehalten. Unter Zweifachkombinations-therapie

kam es vor allem bei den späteren Zyklen häufig zu Verzögerungen, unter Dreifachkombinationstherapien auch schon bei früheren Zyklen.

7.5.2 Dosierung

Die Protokollcompliance bei der Dosierung der einzelnen Chemotherapeutika für die dokumentierten 1099 Zyklen, bei denen die Solldosis berechnet werden konnte, kann Tabelle 9-21 (im Anhang) entnommen werden. Bei der Monotherapie (Gemcitabine) wurden fast alle verabreichten Zyklen protokollgemäß gegeben (± 10 % Abweichung von der Solldosis). Nur bei 5 Zyklen gab es eine Unterdosierung von mehr als 25 %, bei 4 Zyklen wurde mehr als 25 % überdosiert. Dagegen wurde bei der Zweifach- (Gemcitabine und Carboplatin) und Dreifachkombinationstherapie (Gemcitabine, Carboplatin und Navelbine) sehr häufig unterdosiert. Unter Zweifachkombinationstherapie war in 36.2 % der insgesamt gegebenen Zyklen mindestens eine Substanz bis zu 25 % unterdosiert, unter Dreifachkombinationstherapie in 35.8 % der Zyklen. In ca. 20 % der Zyklen in diesen beiden Therapiegruppen wurde sogar noch stärker, mehr als 25 % bezogen auf die Solldosis, unterdosiert. In geringem Maße kam es auch zu Überdosierungen (ZFKT: 7 Zyklen, DFKT: 13 Zyklen, jeweils mindestens eine Substanz mehr als 25 % Überdosierung). Die meisten Abweichungen unter Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie wurden durch "formale" Dosisabweichungen bei der Substanz Carboplatin bedingt, häufig durch Schwierigkeiten mit der Anwendung der Dosisberechnungsformel hervorgerufen (s. Tabelle 9-22 im Anhang).

Insgesamt 99 Patienten wurden während oder nach Firstline-Therapie auf Secondline-Therapie umgesetzt (s. Kapitel 7.5.1). Die Secondline-Therapie bestand aus Vinorelbine (MT), aus Vinorelbine und Mitomycin C (ZFKT) bzw. aus Mitomycin, Ifosfamid und Cisplatin (DFKT). Im größten Teil der Zyklen (75.5 %) wurde auch hier die protokollgemäße Dosierung gegeben (s. Tabelle 9-23 im Anhang). Im Gegensatz zur Firstline-Therapie kam es auffällig oft unter Monotherapie und Dreifachkombinationstherapie zu Unterdosierungen (MT: Abweichungen von bis zu 25 % von der Solldosis bei 31.0 % der Zyklen; DFKT: Abweichungen von bis zu 25 % von der Solldosis bei 5.2 % der Zyklen, von mehr als 25 % bei 19.0 % der Zyklen).

7.6 Verlaufskontrollen

7.6.1 Verlaufskontrollen nach der Therapie

Abbildung 9-2 stellt den Abstand der Verlaufskontrolle von der jeweils vorhergehenden Verlauskontrolle in Tagen getrennt nach den Therapiegruppen dar. Die Patienten sollten laut Studienprotokoll nach Beendigung der Firstline-Therapie im Abstand von 6 Wochen mittels

Röntgenthorax, Ultraschall-Abdomen und Laboruntersuchungen kontrolliert werden (es sei denn, es lag eine Progression der Erkrankung vor, s. Protokoll Kapitel 9.6). Bei insgesamt 175 Patienten wurde mindestens eine Verlaufskontrolle durchgeführt. Die Häufigkeit der durchgeführten Verlaufskontrollen kann Tabelle 9-24 entnommen werden. Insgesamt streuten die Abstände zur vorhergehenden Verlaufskontrolle in allen drei Therapiegruppen sehr stark. Vor allem nach der Drefachkombinationstherapie kam es zu einer deutlichen Verlängerung der Intervalle zwischen den Verlaufskontrollen. Damit sind die Abstände in dieser Therapiegruppe deutlich größer als in den anderen beiden Gruppen.

Anmerkung: Das bedeutet, dass ein Progress bei Patienten mit geringen Beschwerden in der Gruppe der Dreifachkombinationstherapie später diagnostiziert wurde und somit eine scheinbare Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in dieser Gruppe bewirken kann. Eine Auswertung der progressioenfreien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier ist hier nicht adäquat.

7.7 Wirksamkeitsanalysen

7.7.1 Primäres Zielkriterium

Der primäre Endpunkt Überlebenszeit wurde für alle 273 Patienten des FAS erhoben. Tabelle 7-1 zeigt die Anzahl der zensierten Fälle und Todesfälle im beobachteten Zeitraum sowie die medianen Überlebenszeiten mit Konfidenzintervallen. Insgesamt verstarben 238 Patienten bis zum Ende der Studie, 35 Patienten lebten noch zum Zeitpunkt des Studienabbruchs, so dass für diese Patienten die Überlebenszeit nur als zensierter Wert vorliegt. Die mediane Überlebenszeit war in der Gruppe mit Zweifachkombinationstherapie am geringsten (7.5 Monate, s. Tabelle 7-1), in der Gruppe mit Monotherapie betrug sie 8.3 und in der Gruppe mit Dreifachkombinationstherapie 9.5 Monate. Auch die 1-Jahresüberlebensrate war in der Gruppe mit Zweifachkombinationstherapie geringer als in den beiden anderen Therapiegruppen (MT: 34.1 %; ZFKT: 28.4 %; DFKT: 38.9 %, s. Tabelle 9-26 im Anhang: Raten und Differenzen mit 95 %-Konfidenzintervallen).

Die konfirmatorische Prüfung der Globalhypothese ergibt kein signifikantes Testergebnis (p=0.155), so dass keinerlei Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen gezeigt werden kann. Da der globale Test nicht signifikant ist, entfällt eine konfirmatorische Prüfung der paarweisen Vergleiche (Abschlusstestprinzip).

Abbildung 7-4 zeigt die Überlebenskurven für die drei Therapiegruppen: es fällt auf, dass die Kurve der Patienten mit Dreifachkombinationstherapie durchgehend (wenn auch geringfügig) über den beiden anderen Kurven liegt. Die Kurven für Mono- und Zweifachkombinations-Therapie kreuzen sich dagegen mehrfach.

Bei der lokalen Beurteilung der Überlebenskurven muss berücksichtigt werden, welche Anzahl Patienten zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt noch lebten, d.h. unter Risiko waren (No. at risk, unter Abbildung 7-1 angegeben). Nur 11 Patienten (MT: 3, ZFKT: 3, DFKT: 6) wurden länger als 24 Monate beobachtet, davon lebten 9 noch bei Studienende, ihre Überlebenszeit liegt also nur als zensierter Wert vor, 2 Patienten starben noch während der Studie mit einer Überlebenszeit von mehr als 24 Monate. Somit erlauben die Plateaus ab etwa 30 Monaten keinerlei Schlüsse, da sie auf extrem wenigen Patienten beruhen.

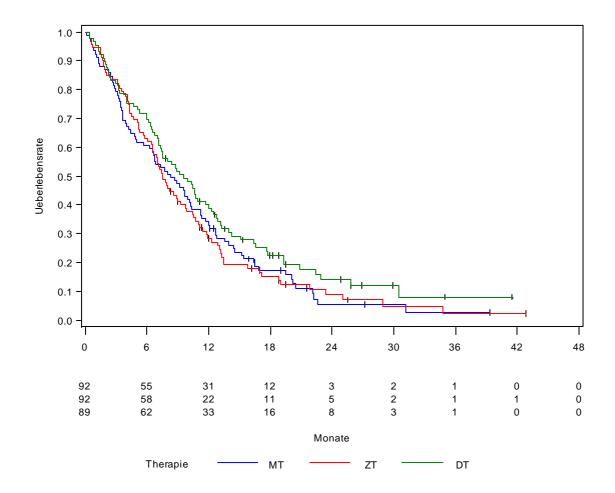


Abbildung 7-4: Überlebenskurven (Kaplan-Meier)

Tabelle 7-1: Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier)

| | | | | %-Anteil | | | strat. |
|------------------------------|----|------------|--------------|--------------|--------|------------|----------|
| Therapie | N | Todesfälle | Zensierungen | Zensierungen | Median | 95%-KI* | P-Wert** |
| Monotherapie | 92 | 82 | 10 | 10.87 | 8.3 | [6.3;10.3] | 0.155 |
| Zweifachkombinationstherapie | 92 | 82 | 10 | 10.87 | 7.5 | [6.5;9.8] | |
| Dreifachkombinationstherapie | 89 | 74 | 15 | 16.85 | 9.5 | [7.3;12.0] | |

^{* 95%-}KI nach Brookmeyer & Crowley (1982), ** stratifizierter Logrank-Test (konfirmatorisch)

Führt man zur Exploration die Tests der paarweisen Vergleiche durch, zeigt sich, dass keiner der Tests signifikant wird (DFKT – MT: p = 0.171; DFKT – ZFKT: p= 0.070; MT – ZFKT: p = 0.735, s. Tabelle 9-25 im Anhang). Diese Testergebnisse sind mit dem visuellen Eindruck beim Vergleich der drei Überlebenskurven konsistent: Zwischen Monotherapie und Zweifachkombinationstherapie ist keinerlei Unterschied erkennbar, die Daten deuten aber auf einen leichten Trend zur Überlegenheit der Dreifachkombinationstherapie, sowohl gegenüber der Zweifachkombinationstherapie als auch der Monotherapie hin.

Die Zusatzanalysen ergaben keinen Hinweis auf eventuell vorliegende Wechselwirkungen zwischen Therapieeffekt und Tumorstadium oder Karnofsky-Index. (s. Tabelle 9-27 im An-

hang). Die Untersuchungen der Rolle der prognostischen Faktoren Tumorstadium, Karnofsky-Index, Alter und Geschlecht zeigten nur für den Faktor Karnofsky-Index einen deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit: Patienten mit einem guten Karnofsky-Index (90-100 %) überlebten deutlich länger als Patienten mit Werten des Karnofsky-Index von 70-80 % (s. Abbildung 9-4 im Anhang). Für die übrigen (potentiellen) prognostischen Faktoren unterschieden sich die Kategorien kaum bezüglich des Überlebens (s. Abbildung 9-3 – Abbildung 9-6 im Anhang).

Fazit: Ein Unterschied zwischen den drei Therapieschemata bezüglich des Überlebens konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, die globale Null-Hypothese musste beibehalten werden. Dieses Ergebnis darf allerdings nicht als Bestätigung der Null-Hypothese – im Sinne von therapeutischer Äquivalenz – interpretiert werden. Die Konfidenzintervalle für die Differenzen der Überlebenszeiten sind viel zu breit, um eine solche Interpretation zu ermöglichen. Die explorative Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie deuten die Möglichkeit eines leichten Trends zur Überlegenheit der Dreifachkombinationstherapie gegenüber den beiden anderen Therapiemodalitäten an. Zur Bestätigung dieses Trends wäre eine neue Studie nötig.

7.7.2 Sekundäre Zielkriterien

In der Auswertung zu berücksichtigende sekundäre Zielkriterien waren:

- Tumorstatus nach Firstline-Therapie,
- bestes Ansprechen über den gesamten Verlauf (Best Response),
- ereignisfreie Überlebenszeit.

Es konnten nur die sekundären Endpunkte "Tumorstatus nach Firstline-Therapie" und "Best Response" ausgewertet werden, da bis zum 20. Dezember 2007 keine validen Informationen zum Endpunkt "Ereignisfreie Überlebenszeit" vorlagen. Um für alle Patienten verlässliche Werte für den Endpunkt ""Ereignisfreie Überlebenszeit" zu erhalten, wäre eine Beurteilung der Todesursachen durch ein von der Studienleitung unabhängiges Panel nötig gewesen (komplettes Review). Durch Sichten der Datenbank wurde festgestellt, dass für 44 Patienten vor einer endgültigen Wertfestsetzung für diesen Endpunkt eine derartige unabhängige Beurteilung der Todesursache nötig wäre. Da dies nicht bis zum 20. Dezember 2007 geleistet werden konnte, konnte die Auswertung nicht durchgeführt und nicht in diesen Bericht aufgenommen werden. Sollte die Beurteilung der Todesursache für diese 44 Patienten durch ein unabhängiges Panel in nächster Zeit durchgeführt werden, können die Ergebnisse für diesen Endpunkt nachträglich ermittelt und in einem Zusatzdokument berichtet werden.

Die Beurteilung des Tumorstatus ist eine zusammenfassende Bewertung des Tumoransprechens auf die Firstline-Therapie beim Restaging bzw. zum Zeitpunkt des Abbruchs der Firstline-Therapie oder des Umsetzens auf Secondline-Therapie (die Datenbasis der Auswertung ist in Tabelle 9-28 im Anhang dargestellt).

Für das gesamte Patientenkollektiv der Studie beträgt die Remissionsrate (CR + PR) nach Firstline-Therapie 18.2 % (darunter sind nur drei Patienten in kompletter Remission). Bei 22.2 % der Patienten gab es keine Verbesserung des Tumorstatus unter die Firstline-Therapie (*no change*), bei 44.4 % kam es unter der Firstline-Therapie zu einer Verschlechterung bzw. Zu einer Tumorprogression, 34 Patienten (15.1 %) verstarben unter Firstline-Therapie vor einem Restaging. In der Remissionsrate unterschieden sich die drei Therapie-gruppen nicht. In der Gruppe der Dreifachkombinationstherapie trat *No change* häufiger auf als in den beiden anderen Gruppen, und es kam seltener zu einer Tumor-progression. Auffällig ist außerdem, dass unter Dreifachkombinationstherapie deutlich mehr frühe Todesfälle als in den beiden anderen Therapiegruppen vorkamen (s.Tabelle 7-2). Bei zwei dieser frühen Todesfälle unter Dreifachkombinationstherapie handelte es sich um therapiebedingte Todesfälle (MT: 0, ZFKT: 1), zehn waren wie auch die frühen Todesfälle in den beiden anderen Gruppen (MT: 8, ZFKT: 5) tumorbedingt, bei acht Patienten (ZFKT: 5, DFKT: 3) sind sonstige Urachen angegeben.

Tabelle 7-2: Tumorstatus nach Firstline-Therapie

(Datenbasis zu dieser Auswertung s. Tabelle 9-28 im Anhang)

Bei 48 Patienten mit einem vorzeitigen Abbruch der Firstline-Therapie konnte der Tumorstatus zu diesem Zeitpunkt nicht ermittelt werden und wurde daher als unbekannt gewertet.

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|---------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Beurteiung der | | | | |
| first-line Thearpie | | | | |
| - CR | 0 (0.0%) | 3 (3.8%) | 0 (0.0%) | 3 (1.3%) |
| - PR | 12 (16.2%) | 12 (15.0%) | 14 (19.7%) | 38 (16.9%) |
| · NC | 11 (14.9%) | 17 (21.3%) | 22 (31.0%) | 50 (22.2%) |
| ·PD | 43 (58.1%) | 37 (46.3%) | 20 (28.2%) | 100 (44.4%) |
| - Tod | 8 (10.8%) | 11 (13.8%) | 15 (21.1%) | 34 (15.1%) |
| - missing | ` 18 | 12 | `18 | `48 |

Tabelle 7-3: Best response im gesamten Verlauf

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|---------------|----------------------|---|---|----------------|
| Best response | | | | |
| - CR | 0 (0.0%) | 3 (3.8%) | 0 (0.0%) | 3 (1.3%) |
| - PR | 29 (37.7%) | 24 (30.0%) | 40 (49.4%) | 93 (39.1%) |
| - NC | 38 (49.4%) | 45 (56.3%) | 33 (40.7%) | 116 (48.7%) |
| - PD | 10 (13.0%) | 8 (10.0%) | 8 (9.9%) | 26 (10.9%) |
| - missing | `15 | ` 12 | ` 8 | `35 |

Zusätzlich zum Tumoransprechen auf die Firstline-Therapie wurde auch das beste Ansprechen des Tumors auf die gesamte Therapie (= best response) ausgewertet (s. Tabelle 7-3).

Bei 35 Patienten konnte die *best response* nicht ermittelt werden (vorzeitiger Abbruch der Therapie bzw. früher Todesfall mit unbekanntem Tumorstatus). Diese Fälle wurden in der Prozentuierung nicht berücksichtigt.

Insgesamt erreichten 96 Patienten (40.4 %) zumindest zeitweise eine Remission (darunter wiederum drei Patienten mit kompletter Remission). Am häufigsten erreichten die Patienten der Gruppe Dreifachkombinationstherapie eine Remission (MT: 29, ZFKT: 27, DFKT: 40). Bei 116 Patienten (48.7 %) war das beste Ansprechen *no change*, bei 26 Patienten (10.9 %) kam es zu einer frühen Progression und im weiteren Verlauf nicht zu einer Verbesserung. Die Anzahl der Patienten mit *no change* als bestes Ansprechen war unter Zweifachkombinationstherapie am höchsten, die Anzahl der Patienten mit früh progredientem Tumor ohne eine weitere Verbesserung war in allen drei Gruppen etwa gleich hoch.

7.8 Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit

7.8.1 Unerwünschte Ereignisse

Bei den 280 randomisierten Patienten traten insgesamt 1463 Unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Bei vier von den sieben Patienten, die nicht mit der Studientherapie begonnen haben und somit nicht zum FAS zählen, traten neun UEs auf (s. Listing 9-5 im Anhang). Von den insgesamt 1454 UEs im FAS traten 24 vor Beginn der Studientherapie auf (s. Listing 9-6 im Anhang). Im folgenden werden nur die UEs der Patienten des FAS betrachtet, die ab Therapiebeginn auftraten: dies sind 1430.

Von den insgesamt 1430 Unerwünschten Ereignissen im FAS ab Beginn der Therapie traten die wenigsten unter Monotherapie, die meisten unter Dreifachkombinationstherapie auf (MT: 447, ZFKT: 465, DFKT: 518). Tabelle 7-4 gibt einen Überblick über Patienten mit UE, SUE, die Intensität und Kausalität der Ereignisse.

Insgesamt trat bei 237 Patienten (87.1 %) mindestens ein UE auf, nur 35 Patienten (12.9 %) hatten kein UE (s. Tabelle 7-4). Bei einem Patienten fehlt die Angaben, ob mindestens ein UE auftrat oder nicht.

Tabelle 7-4: Unerwünschte Ereignisse (FAS)

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|---|----------------------|---|---|----------------|
| Patienten mit mind. 1 UE | | | | |
| - nein | 16 (17.6%) | 9 (9.8%) | 10 (11.2%) | 35 (12.9%) |
| - ja | 75 (82.4%) | 83 (90.2%) | 79 (88.8%) | 237 (87.1%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Patienten mit mind. 1 | | | | |
| SUE | | | | |
| - nein | 63 (69.2%) | 62 (67.4%) | 63 (70.8%) | 188 (69.1%) |
| - ja | 28 (30.8%) | 30 (32.6%) | 26 (29.2%) | 84 (30.9%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Anz. aufgetretener UEs | 447 | 465 | 518 | 1430 |
| Intensität | | | | |
| - leicht | 115 (25.7%) | 119 (25.6%) | 124 (24.4%) | 358 (25.2%) |
| - mittel | 192 (43.0%) | 213 (45.8%) | 245 (48.2%) | 650 (45.8%) |
| - schwer | 140 (31.3%) | 133 (28.6%) | 139 (27.4%) | 412 (29.0%) |
| - missing | 0 | 0 | 10 | 10 |
| Kausalität | | | | |
| - unwahrscheinl. | 317 (70.9%) | 303 (65.2%) | 268 (51.7%) | 888 (62.1%) |
| - wahrscheinl. | 105 (23.5%) | 138 (29.7%) | 215 (41.5%) | 458 (32.0%) |
| - n.b. | 25 (5.6%) | 24 (5.2%) | 35 (6.8%) | 84 (5.9%) |
| Schwerwiegendes uner- wünschtes Ereignis | | | | |
| - nein | 317 (70.9%) | 333 (71.6%) | 388 (74.9%) | 1038 (72.6%) |
| - ja | 130 (29.1%) | 132 (28.4%) | 130 (25.1%) | 392 (27.4%) |

Bezüglich der Patientenzahlen mit mindestens einem UE oder SUE unterscheiden sich die Behandlungsgruppen kaum, ebenso gibt es kaum Unterschiede in der Intensitätsverteilung. Hier wurden insgesamt 29.0 % der UEs als schwer, 45.8 % als mittel und 25.2 % als leicht eingestuft. Bei 32.0 % der UEs wurde der Zusammenhang mit der Studientherapie als wahrscheinlich eingestuft, bei 62.1 % wurde ein Zusammenhang als "unwahrscheinlich" eingeschätzt; Begründung: Das Ereignis trat nach angemessen langer Latenzzeit nach Therapie auf, bestand schon vor der Applikation in derselben Ausprägung oder wurde durch therapie-unabhängige Faktoren hervorgerufen. In der Gruppe mit Dreifach-kombinationstherapie wurde häufiger ein Zusammenhang mit der Studientherapie als wahrscheinlich eingestuft, als in den beiden anderen Therapiegruppen; dieser Unterschied ist auffällig: 41.5 % (DFKT) zu 29.7 % (ZFKT) bzw. 23.5 % (MT).

Alle UE wurden nach der jeweiligen system organ class (SOC) und dem preferred term (PT) kategorisiert (s. Tabelle 9-34 und Tabelle 9-35 Anhang). Die meisten UEs wurden den SOC "Blood and lymphatic system disorders" (21.5 %) und "Respiratory, thoracic and mediastinal disorders" (15.1 %) und "General disorders and administration site conditions" (15.0 %) zugeordnet., den übrigen SOC wurden jeweils nur maximal 5 % der UEs zugeordnet. Die drei Therapiegruppen unterschieden sich hinsichtlich der beiden häufigsten SOC deutlich. UEs der SOC "Blood and lymphatic system disorders" kamen unter Monotherapie (12.3 %) sehr viel seltener vor, als unter Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie (21.3 % bzw.

29.5 %). UEs der SOC "Respiratory, thoracic and mediastinal disorders" waren unter Monotherapie (18.8 %) häufiger als unter Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie (13.8 % bzw. 13.1 %).

7.8.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Von den 1430 UEs waren 392 (27.4%) schwerwiegend. 84 Patienten (30.9 %) hatten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Der Anteil der Patienten mit wenigstens einem schwerwiegenden Ereignis ist in den drei Therapiegruppen etwa gleich. (s. a. Tabelle 7-4).

7.8.3 Todesursachen

Die Aufgliederung aller während der gesamten Studiendauer aufgetretenen Todesfälle nach angegebener Todesursache zeigt keine Auffälligkeiten.

Tabelle 7-5: Todesursachen

| | Monotherapie N=82 | Zweifachkombinations- therapie N=82 | Dreifachkombinations- therapie N=74 | Total N=238 |
|-------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Todesursache | | | | |
| - tumorbedingt | 75 (91.5%) | 69 (84.1%) | 64 (86.5%) | 208 (87.4%) |
| - therapiebedingt | 1 (` 1.2%) | 1 (` 1.2%) | 2 (2.7%) | 4 (1.7%) |
| - sonst.Ursache | 4 (4.9%) | 10 (12.2%) | 7 (9.5%) | 21 (8.8%) |
| - nk | 2 (2.4%) | 2 (2.4%) | 1 (1.4%) | 5 (2.1%) |

Bemerkung: Da es kein unabhängiges Review der Todesursachen gab, sind die in der Tabelle dargestellten Zuordnungen nicht validiert; vgl. dazu die Ausführungen zum sekundären Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" im Abschnitt 7.7.2.

7.8.4 Verträglichkeit

7.8.4.1 Nebenwirkungen unter Therapie (nach NCI-CTC)

Als Zusammenfassung der Toxizitäten unter einer Therapie wurde (für Firstline- oder Secondline-Therapie getrennt) ein Score aus den Einzeltoxizitäten und ihrem Schweregrad gebildet: Gesamttoxizität/Zyklus (s. Tabelle 9-36 im Anhang). Pro Patient wurden die dokumentierten Schweregrade aller CTC-Kriterien über alle Zyklen aufsummiert und durch die Zykluszahl dividiert. Es ergibt sich ein Maß für die Menge bzw. Stärke der Toxizität, die ein Patient pro Zyklus erlebt. Vierundzwanzig der CTC-Kriterien haben einen maximalen Schweregrad

4, drei einen maximalen Schweregrad 3 und ein ein Kriterium einen maximalen Schweregrad 2; der Score kann somit Werte zwischen 0 und 107 annehmen.

Erläuterung: Eine Gesamttoxizität von 6 bedeutet, dass z.B. zwei verschiedene Toxizitäten mit Grad 3, drei verschiedene Toxizitäten mit Grad 2 oder Kombinationen aus verschiedenen Toxizitäten mit unterschiedlichem Schweregrad aufgetreten sind.

Die Statistik des Gesamttoxizität-Scores kann Tabelle 9-36 entnommen werden. Der Mittelwert dieses Scores beträgt 6.2 (SD 5.3), der Median 4.7. Im Mittelwert unterscheiden sich die drei Therapiegruppen nur geringfügig (MT: 6.3, ZFKT: 6.0, DFKT: 6.3), dagegen liegt der Median in der Gruppe mit Dreifachkombinationstherapie etwas höher (4.9) als in den beiden anderen Therapiegruppen (MT: 4.7, ZFKT: 4.4).

In Tabelle 9-37 im Anhang sind die verschiedenen unter der Firstline-Therapie auftretenden Toxizitäten nach Schweregrad zusammengefasst und nach Häufigkeit sortiert dargestellt (Grad 0 /1-2 / 3-4). Als "maximaler Schweregrad pro Patient" wurde dabei je CTC-Kriterium der höchste bei einem erhaltenen Zyklen dokumentierte Schweregrad definiert. Folgende Toxizitäten traten bei mehr als 5% der Patienten mit einem Schweregrad von 3-4 auf: Dyspnoe (26.1 %), Infektion (15.2 %), Appetit (11.8 %), Muskel/Gelenkschmerz (9.9 %), Fatique (8.4 %) und Schmerzen im Brustbereich (6.8 %). Die übrigen Toxizitäten kamen in der Ausprägung mit Schweregrad 3-4 bei weniger als 5 % der Patienten vor. Zum Teil unterschieden sich die drei Therapiegruppen in der Häufigkeit des Auftretens von Toxizitäten sowohl des Schweregrades 3-4 als auch des Schweregrades 1-2 deutlich. Unter Zweifachkombinationstherapie kam Dyspnoe Grad 1-2 oder 3-4 seltener vor (57.2 %) als unter Monotherapie oder Dreifachkombinationstherapie (77.0 % bzw. 63.5 %). Entsprechendes gilt für Husten (MT: 56.3 %, ZFKT: 47.3 %, DFKT: 51.8 %), Muskel-/Gelenkschmerz (MT: 39.1 %, ZFKT: 28.6 %, DFKT: 42.4 %) oder Infektion (MT: 31.2 %, ZFKT: 26.4 %, DFKT: 29.4 %). Fatique und Appetitlosigkeit kamen dagegen unter Monotherapie seltener vor als in den Kombinationstherapien (Fatique, MT: 55.2 %, ZFKT: 71.4%, DFKT: 74.1 %; Appetitlosigkeit, MT: 48.3 %, ZFKT: 59.3 %, DFKT: 57.6 %).

Die als häufig mit Schweregrad 3-4 aufgeführten Nebenwirkungen waren auch mit Schweregrad 1-2 häufig. Neben den genannten waren die folgenden Nebenwirkungen mit Schweregrad 1-2 häufig: Husten Haarausfall, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Gewichtsverlust, Fieber, Gefühlsstörungen und Stomatitis.

Die Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie sind Tabelle 9-40 und Tabelle 9-41 im Anhang zu entnehmen.

7.8.4.2 Hämatotoxizität

Die Häufigkeit des Auftretens hämatologischer Toxizitäten sind Tabelle 9-42 zu entnehmen. Sie traten wesentlich häufiger unter den Kombinationstherapien auf; bei 44.6 % (ZFKT) bzw. 53.4 % (DFKT) der Patienten sank der Hämoglobinwert unter 9, bei mehr als der Hälfte der Patienten dieser Therapiegruppen sank die Thrombozytenzahl unter 50.000 (ZFKT: 52.2 %, DFKT: 58.0 %). Unter Monotherapie kommt es nur bei wenigen Patienten zu einer Verminderung des Hämoglobinwertes (n=9) oder der Thrombozytenzahl (n=6).

In Abbildung 9-7 - Abbildung 9-9 sind in Form von Boxplots auch die Verteilung der erreichten Nadire von Hämoglobin, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl je Zyklus dargestellt. Unter Zweifach- bzw. Dreifachkombinationstherapie werden deutlich niedrigere Tiefstwerte erreicht als unter Monotherapie.

Anmerkung: Der Nadir ist ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Fortsetzung der Therapie. Patienten mit zu niedrigen Werten wurden nach Protokoll auf eine andere Therapie umgesetzt und wurden in der Auswertung des folgenden Zyklus nicht mehr berücksichtigt.

7.8.4.3 Transfusion von Blutprodukten

Die auftretenden Anämien bzw. Thrombopenien wurden durch Substitution mit Erythrozyten bzw. FFP-Transfusionen behandelt. Die Häufigkeiten der Transfusionengabe gegliedert nach Therapiegruppen sind Tabelle 9-46 zu entnehmen. Korrespondierend mit der geringeren hämatologischen Toxizität unter Monotherapie erhielten nur fünf Patienten Erythrozytentransfusionen und kein Patient eine FFP-Transfusion. Dagegen wurde unter den Kombinationstherapien bei fast der Hälfte der Patienten eine Erythrozytentransfusion gegeben (ZFKT: 45.7 %, DFKT: 45.5 %). FFP-Transfusionen waren in diesen beiden Therapiegruppen in 12.0 % (ZFKT) bzw. 13.6 % (DFKT) der Fälle nötig.

7.8.4.4 Begleittherapie

Die Häufigkeit von Begleittherapien ist Tabelle 9-50 zu entnehmen. Als mögliche Begleittherapien waren Antiemetika, Wachstumsfaktoren und Antibiotika vorgesehen. Ein Großteil der Studienpatienten erhielt einen Tag (MT: 18.9 %, ZFKT:18.5 %, DFKT:13.6 %), 2-3 Tage (MT: 46.7 %, ZFKT: 42.4 %, DFKT: 43.2 %) oder sogar länger als 4 Tage ein Antiemetikum (MT: 22.2 %, ZFKT: 37.0 %, DFKT: 42.0 %). Auffällig ist der wesentlich geringere Bedarf einer länger andauernde Antiemese unter Monotherapie verglichen mit beiden Kombinationstherapien; Elf Patienten (12.2 %) dieser Therapiegruppe kamen ganz ohne Antiemetikum aus; in den Kombinationstherapiegruppen sind es nur zwei (ZFKT) bzw. ein (DFKT) Patient(en). Wachstumsfaktoren wurden insgesamt nur bei wenigen Patienten gegeben: M: 2, ZFKT: 7, DFKT: 15. Orale Antibiotika erhielten etwa 30 % der Patienten , der größte Teil davon länger

als 8 Tage. 20 % der Patienten bekamen Antibiotika i.v., der größte Teil davon länger als 8 Tage. Die Häufigkeit und Dauer von Antibiotika-Gaben (oral oder i.v.) war in allen drei Gruppen ähnlich.

7.9 Lebensqualität

Die Lebensqualität sollte mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-Bogens vor Therapiebeginn, vor dem 3. und vor dem 5. Zyklus einer Therapie erhoben werden. Beurteilungskriterium sollte die Veränderung der LQ gegenüber Baseline sein.

Der Rücklauf der LQ-Erhebungsbögen war jedoch sehr lückenhaft und gering. Tabelle 9-54 gibt einen Überblick über die Zahl der Bögen, die zu den einzelnen Zeitpunkten vorliegen. Komplette Verläufe der LQ-Einstufungen liegen kaum vor, nur für 53 Patienten (MT: 17, ZFKT: 13, DFKT: 23) liegen Baseline-LQ-Bögen und LQ-Bögen vor dem 3. Zyklus vor; nur für 37 Patienten liegen Baseline-LQ-Bögen und LQ-Bögen vor dem 5. Zyklus vor.

Die Veränderungen der Lebensqualität bei diesen Patienten ist in Abbildung 9-10 dargestellt (die zugehörigen Statistiken werden in Tabelle 9-55 und Tabelle 9-56 im Anhang angegeben). Die Darstellung beschränkt sich auf die Werte des Global Scores aus dem EORTC-QLQ-C30-Bogen. Sieht man von dem – wohl zufallsbedingten – Absinken des Medians der Lebensqualität in der Monotherapiegruppe nach vier Zyklen ab, so ändert sich der Median der Einschätzung der Lebensqualität kaum und das in allen Therapiegruppen. Es gibt keine auffälligen Unterschiede im Median zwischen den drei Firstline-Therapien in der Änderung der Lebensqualität - sowohl nach zwei Zyklen als auch nach vier Zyklen nicht. Auffällig ist aber die gegenüber den anderen Gruppen größere Streuung im Therapiearm mit Dreifachkombination; hier stehen drei Fälle mit bedeutsamer Verbesserung (Baseline – 5. Zyklus) der Lebensqualität, zwei Fällen mit starker Verschlechterung der LQ gegenüber. Diese Ergebnisse sind mit großer Vorsicht zu interpretieren, da der Anteil der missing value extrem hoch ist und man insbesondere bei dieser als Selbstbeurteilung erfolgten Evaluation durchaus mit "informativen" missings rechnen muss, d.h. eine Annahme missing at random" ist nicht zulässig.

7.10 Patienteneinschätzung

Der spärliche Rücklauf des Fragebogens zur Patienteneinschätzung kann Tabelle 9-57 entnommen werden. Die extrem kleinen Zahlen zeigen, dass eine Auswertung der Beeinflussung der Patienteneinschätzung durch die Therapie nicht sinnvoll ist.

Es war lediglich möglich, die vor Beginn der Therapie ausgefüllten Fragebögen auszuwerten. Darin wurde die Bereitschaft der Patienten evaluiert, die verschiedenen vorgegebenen Be-

einträchtigungen durch die Therapie in Kauf zu nehmen, wenn das Überleben um mindestens drei Monate oder um mindestens ein Jahr verlängert würde, bzw. wenn die krankheitsbedingten Beschwerden gebessert würden. 143 dieser Erhebungsbögen liegen vor, in manchen dieser Bögen fehlen einzelne Angaben. Von Repräsentativität dieser Angaben für die gesamte Studienpopulation kann demnach nicht ausgegangen werden.

Die Zahlen zur Bereitschaft, Beeinträchtigungen für ein dreimonatiges bzw. einjähriges Überleben in Kauf zu nehmen, können Tabelle 9-58 entnommen werden. Für eine dreimonatige Überlebenszeitverlängerung würden zwischen 68% und 86% der Patienten die verschiedenen Beeinträchtigungen "wahrscheinlich" oder "ganz sicher" in Kauf nehmen. Diese Bereitschaft ist für "Erbrechen" und "Taubheitsgefühl" mit 68% am geringsten, liegt für "Übelkeit" und "Hautausschläge" bei 73%, und für "Appetitlosigkeit", "Durchfall", "Abgeschlagenheit", "Haarausfall", "stationäre Aufnahme" sowie "Bluttransfusionen" im Bereich von 79% bis 84%. Für eine Verlängerung des Überlebens um mindestens ein Jahr erhöht sich diese Bereitschaft um 2% bis 15%; außerdem wächst der Anteil der Patienten, die sich der Akzeptanz "ganz sicher" sind. Die Bereitschaft, "Bluttransfusionen" in Kauf zu nehmen, erhöht sich um weniger als 3%, die Bereitschaft, "Übelkeit über 5 Tage" in Kauf zu nehmen, erhöht sich am stärksten (fast 15%).

Die Zahlen zur Bereitschaft, Beeinträchtigungen durch die Therapie in Kauf zu nehmen, wenn lediglich die krankheitsbedingten Beschwerden gebessert werden, können Tabelle 9-60 entnommen werden; es sind lediglich die 41 Patienten in die Auswertung einbezogen, die vor Beginn der Therapie angaben, dass krankheitsbedingte Beschwerden bereits "stark" oder "sehr stark" vorhanden seien (s. Tabelle 9-59). Die Akzeptanzraten liegen hier fast überall etwas niedriger als für Überlebenszeitverlängerungen um ein Jahr, aber in der gleichen Größenordnung wie für eine Überlebenszeitverlängerung um drei Monate. Für Patienten, die keine oder nur geringe krankheitsbedingte Beschwerden hatten, ist eine Auswertung der Antworten zu dieser Frage nicht sinnvoll.

8 Schlussfolgerungen

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den drei Therapien konnte nicht nachgewiesen werden. Da – wegen Beendigung der Studie vor der geplanten Patientenzahl – die Analyse von einer Selektionsprozedur zu einer Abschlusstestprozedur auf Unterschiede geändert wurde, kann daraus allerdings nicht auf Äquivalenz der Therapien geschlossen werden. Die Survival-Kurve der Dreifachkombinationstherapie liegt geringfügig, aber durchgängig über den Kurven der beiden anderen Therapien; zwischen den Survival-Kurven dieser beiden Therapien sind keinerlei Unterschiede erkennbar. Hämatotoxizitäten (Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie) traten in den Kombinationstherapiearmen häufiger als im Monotherapiearm auf, besonders im Dreifachkombinationstherapiearm. Die Häufigkeit sonstiger Toxizitäten (Nebenwirkungen) war in allen drei Therapiearmen vergleichbar.

9 Anhang

9.1 Tabellen

Tabelle 9-1: Studienzentren

(aktiv: es wurde mindestens ein Patient in die Studie eingebracht,

" - ": Teilnahmeerklärung des Zentrums lag vor, es wurde aber kein Patient eingebracht)

| Aschaffenburg | Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie | aktiv |
|-------------------------|--|------------|
| | Dr. Martine Klausmann / Dr. Welslau | |
| Bad Arolsen | Stadtkrankenhaus Arolsen | aktiv |
| | Dr. Walter Knüppel | |
| Bad Saarow | Klinikum Bad Saarow | - |
| | PD Dr. Wolfgang Schultze | |
| Berlin Heckeshorn | Lungenklinik Heckeshorn | aktiv |
| | Dr. Monika Serke / Frau Dr. Abay | |
| Berlin Neukölln | Vivantes Klinikum Neukölln | aktiv |
| | Dr. Michael Wilhelmy | |
| Bielefeld | Franziskus Hospital Bielefeld | aktiv |
| | Prof. Dr. Weh OA Dr. Bernd Angrick | |
| Bielefeld | Städt. Kliniken Bielefeld | aktiv |
| | Dr. Martin Görner | |
| Donaustauf | Fachkrankenhaus Donaustauf | - |
| | Dr. von Bültuingslöwen | |
| Duisburg | St. Johannes-Hospital | aktiv |
| · · | OA Dr. Michael Schröder / Dr. Burkhard Alkemper | |
| Duisburg Rheinhausen | Johanniter Krankenhaus Rheinhausen | aktiv |
| J | Prüfarzt: Prof. Dr. W. Lange | |
| Feldkirch | LKH Feldkirch | aktiv |
| | Prim. Dr. Rothmund / Frau Dr. Keckeis | |
| Frankfurt/Main | Klinikum der J.W.Goethe Universität | aktiv |
| | Prüfarzt: Prof. T.O.F. Wagner / Dr. Ludger Wagner | |
| | Herr Dr. Krüger/Herr Dr. Achenbach/Frau Dr. Ay/Herr Dr. Watz | |
| Frankfurt/Main Nordwest | Nordwestkrankenhaus Frankfurt | aktiv |
| | Frau PD Dr. Jäger / Dr. Al-Batran | |
| Frankfurt/Oder | Klinikum Frankfurt/Oder | _ |
| | Dr. Marion Rehm / Dr. Jens Pommerening | |
| Fulda | Klinikum Fulda | aktiv |
| | Dr. Oliver Ranze | |
| Fulda | Praxis Dr. Laumen | aktiv |
| | Dr.med. Rainer Laumen / Dr.med. Wiederhold | S. T. L. T |
| Giessen | Klinikum der Justus-Liebig Universität | aktiv |
| 0.000011 | Dr. Ulf Sibelius | and v |
| Göttingen | Georg-August-Universität Göttingen | _ |
| Comingon | PD Dr. med. F. Griesinger | |
| Großhansdorf | Krankenhaus Großhansdorf GmbH | |
| Großnanbuort | Dr. Gatzemeier / Dr. Groth | _ |
| | Di. Gazemelei / Di. Giotti | |

| Herne | Marienhospital | - |
|-------------|--|-------|
| | Prof. R. Voigtmann | |
| Kassel | Klinikum Kassel GmbH | aktiv |
| | Herr Prof. Dr. Martin Wolf / Herr Dr. E.U. Steinhauer / Frau Dr. B. Ritter | |
| Koblenz | Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie | aktiv |
| | Dr. Weide / Dr. Heimanns / Dr. Köppler / Dr. Hubert | |
| Leer | Onkologische Schwerpunktpraxis | aktiv |
| | Dr. Lothar Müller | |
| Leipzig | Robert-Koch-Klinik | aktiv |
| | Frau Dr. Gosse / Frau Dr. Gütz | |
| Löwenstein | Klinik Löwenstein | aktiv |
| | Herr PD Dr. Jürgen Richard Fischer | |
| Marburg | Universitätklinikum Lahnberge / ZIM/Abt. Hämatologie/Onkologie | aktiv |
| | Dr. Ulf Seifart | |
| Nürnberg | Klinikum Nürnberg-Nord | aktiv |
| | Dr. Thomas Fink | |
| Oberhausen | Johanniter Krankenhaus Oberhausen | aktiv |
| | Herr Dr. Hans | |
| Plauen | Vogtland-Klinikum | - |
| | Prof. Dr. R. Lorenz / Dr. med. Regina Thoß | |
| Soest | Marienkrankenhaus | aktiv |
| | Dr. M. Elbers / Dr. H. Hof | |
| Weiden | Praxis für Internistische Onkologie und Hämatologie | aktiv |
| | Dr. med. Johann Weiß | |
| Wernigerode | Harzklinikum Wernigerode | - |
| - | Dr. Bernd Neumann | |

Tabelle 9-2: Prognostische Faktoren

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 | р |
|---------------------|------------------------|---|---|------------------------|-------|
| Geschlecht | | | | | |
| - maennlich | 64 (69.6%) | 63 (68.5%) | 59 (66.3%) | 186 (68.1%) | 0.891 |
| - weiblich | 28 (30.4%) | 29 (31.5%) | 30 (33.7%) | 87 (31.9%) | |
| Tumorstadium | | | | | |
| - IIIB | 10 (10.9%) | 12 (13.0%) | 10 (11.2%) | 32 (11.7%) | 0.887 |
| - IV | 82 (89.1%) | 80 (87.0%) | 79 (88.8%) | 241 (88.3%) | |
| Karnofsky-Index | | | | | |
| - 70-80% | 24 (26.1%) | 24 (26.1%) | 23 (25.8%) | 71 (26.0%) | 0.999 |
| - 90-100% | 68 (73.9%) | 68 (73.9%) | 66 (74.2%) | 202 (74.0%) | |
| Alter | | | | | |
| - N | 92 | 92 | 89 | 273 | 0.961 |
| - Mean +/- SD | 60.4 +/-8.4 | 60.5 +/-8.4 | 60.5 +/-8.9 | 60.5 +/-8.5 | |
| - p5, p25, p75, p95 | 45.0, 54.5, 66.5, 71.0 | 45.0, 55.0, 67.5, 73.0 | 43.0, 55.0, 67.0, 73.0 | 45.0, 55.0, 67.0, 73.0 | |
| - Median | 63.0 | 60.0 | 62.0 | 62.0 | |
| - Min, Max | 34.0, 75.0 | 42.0, 74.0 | 39.0, 75.0 | 34.0, 75.0 | |
| - 95% CI Mean | [58.7;62.1] | [58.8;62.2] | [58.6;62.4] | [59.5;61.5] | |
| - 95% CI Median | [59.0;64.0] | [58.0;63.0] | [60.0;64.0] | [60.0;63.0] | |

Tabelle 9-3: Raucheranamnese

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 | р |
|---------------------------|----------------------|---|---|----------------|-------|
| Raucheranamnese | | | | | |
| - aktiver Raucher | 41 (46.1%) | 47 (51.6%) | 34 (42.5%) | 122 (46.9%) | 0.827 |
| - ehemaliger Rau- cher | 38 (42.7%) | 35 (38.5%) | 37 (46.3%) | 110 (42.3%) | |
| - Nichtraucher | 10 (11.2%) | 9 (9.9%) | 9 (11.3%) | 28 (10.8%) | |
| - missing | 3 | 1 | 9 | 13 | |

Tabelle 9-4: Gewicht, Größe und BMI

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|---------------------|----------------------------|---|---|-------------------------------|
| Gewicht | | | | |
| - N | 92 | 92 | 89 | 273 |
| - Mean +/- SD | 74.0 +/-15.5 | 72.6 +/-14.8 | 74.2 +/-16.1 | 73.6 +/-15.4 |
| - p5, p25, p75, p95 | 48.0, 63.0, 86.0, 102.0 | 52.0, 60.5, 83.0, 98.0 | 53.0, 63.0, 83.0, 104.0 | 51.0, 62.0, 84.0, 102.0 |
| - Median | 73.5 | 71.0 | 73.0 | 72.0 |
| - Min, Max | 42.0, 108.0 | 39.0, 115.0 | 45.0, 130.0 | 39.0, 130.0 |
| - 95% CI Mean | [70.8;77.2] | [69.5;75.7] | [70.8;77.6] | [71.8;75.4] |
| - 95% CI Median | [70.0;78.0] | [68.0;74.0] | [68.0;79.0] | [70.0;74.0] |
| Größe | | | | |
| - N | 92 | 92 | 89 | 273 |
| - Mean +/- SD | 171.3 +/-8.3 | 171.5 +/-8.1 | 171.7 +/-8.6 | 171.5 +/-8.3 |
| - p5, p25, p75, p95 | 156.0, 165.5, 178.0, 183.0 | 158.0, 167.0, 176.0, 186.0 | 158.0, 167.0, 177.0, 184.0 | 157.0, 167.0, 177.0, 185.0 |
| - Median | 172.0 | 172.0 | 172.0 | 172.0 |
| - Min, Max | 150.0, 187.0 | 152.0, 195.0 | 148.0, 192.0 | 148.0, 195.0 |
| - 95% CI Mean | [169.6;173.0] | [169.8;173.2] | [169.8;173.5] | [170.5;172.5] |
| - 95% CI Median | [170.0;173.0] | [169.0;173.0] | [170.0;175.0] | [170.0;173.0] |
| ВМІ | | | | |
| - N | 92 | 92 | 89 | 273 |
| - Mean +/- SD | 25.1 +/-4.5 | 24.6 +/-4.5 | 25.1 +/-4.8 | 25.0 +/-4.6 |
| - p5, p25, p75, p95 | 18.4, 21.8, 27.9, 32.9 | 18.2, 21.5, 27.5, 32.7 | 19.2, 21.9, 28.0, 35.3 | 18.4, 21.7, 27.8, 33.4 |
| - Median | 24.8 | 24.3 | 23.9 | 24.4 |
| - Min, Max | 16.6, 37.8 | 15.0, 36.7 | 17.3, 41.7 | 15.0, 41.7 |
| - 95% CI Mean | [24.2;26.1] | [23.7;25.6] | [24.1;26.1] | [24.4;25.5] |
| - 95% CI Median | [23.8;26.1] | [23.2;25.0] | [23.1;25.0] | [23.9;24.9] |

Tabelle 9-5: Erststaging: Thorakale Tumorausbreitung

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|----------------|----------------------|---|---|----------------|
| Röntgen Thorax | | | | |
| - nein | 21 (23.1%) | 17 (18.5%) | 25 (28.1%) | 63 (23.2%) |
| - ja | 70 (76.9%) | 75 (81.5%) | 64 (71.9%) | 209 (76.8%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| CT Thorax | | | | |
| - nein | 3 (3.3%) | 7 (7.6%) | 6 (6.7%) | 16 (5.9%) |
| - ja | 87 (95.6%) | 85 (92.4%) | 83 (93.3%) | 255 (93.8%) |
| - n.d. | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Bronchoskopie | | | | |
| - nein | 27 (29.7%) | 20 (21.7%) | 21 (23.6%) | 68 (25.0%) |
| - ja | 63 (69.2%) | 72 (78.3%) | 68 (76.4%) | 203 (74.6%) |
| - n.d. | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| MRT Thorax | | | | |
| - nein | 87 (95.6%) | 90 (97.8%) | 89 (100.0%) | 266 (97.8%) |
| - ja | 3 (3.3%) | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) | 5 (1.8%) |
| - n.d. | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| PET | | | | |
| - nein | 86 (94.5%) | 89 (96.7%) | 84 (94.4%) | 259 (95.2%) |
| - ja | 4 (4.4%) | 3 (3.3%) | 5 (5.6%) | 12 (4.4%) |
| - n.d. | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |

Tabelle 9-6: Erststaging: Extrathorakale Tumorausbreitung

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|---------------------------|----------------------|---|---|----------------|
| US Abdomen | | | | |
| - nein | 30 (33.0%) | 25 (27.2%) | 25 (28.1%) | 80 (29.4%) |
| - ja | 61 (67.0%) | 67 (72.8%) | 64 (71.9%) | 192 (70.6%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| CT Abdomen | | | | |
| - nein | 42 (46.2%) | 49 (53.3%) | 47 (52.8%) | 138 (50.7%) |
| - ja | 49 (53.8%) | 43 (46.7%) | 42 (47.2%) | 134 (49.3%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Knochenszintigra- phie | | | | |
| - nein | 26 (28.6%) | 33 (35.9%) | 29 (32.6%) | 88 (32.4%) |
| - ja | 65 (71.4%) | 59 (64.1%) | 60 (67.4%) | 184 (67.6%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Röntgen/MRT Knochen | | | | |
| - nein | 66 (73.3%) | 64 (69.6%) | 74 (83.1%) | 204 (75.3%) |
| - ja | 24 (26.7%) | 27 (29.3%) | 15 (16.9%) | 66 (24.4%) |
| - n.d. | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 2 | 0 | 0 | 2 |
| MRT/CT Schädel | | | | |
| - nein | 33 (36.3%) | 41 (44.6%) | 35 (39.3%) | 109 (40.1%) |
| - ja | 58 (63.7%) | 50 (54.3%) | 54 (60.7%) | 162 (59.6%) |
| - n.d. | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |

Tabelle 9-7: Histologie

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|---|----------------------|---|---|----------------|
| Histologische Sicherung | | | | |
| - Bronchoskopie | 45 (49.5%) | 46 (50.0%) | 51 (57.3%) | 142 (52.2%) |
| - Bronchoskopie, LK-Exstirpation | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - Bronchoskopie, sonstiges | 4 (4.4%) | 3 (3.3%) | 4 (4.5%) | 11 (4.0%) |
| - Bronchoskopie, transthor.Biopsie | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| - Bronchoskopie, transthor.Biopsie, sonstiges | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) | 3 (1.1%) |
| - LK-Exstirpation | 6 (6.6%) | 7 (7.6%) | 2 (2.2%) | 15 (5.5%) |
| - Mediastinoskopie | 1 (1.1%) | 3 (3.3%) | 0 (0.0%) | 4 (1.5%) |
| - sonstiges | 24 (26.4%) | 20 (21.7%) | 15 (16.9%) | 59 (21.7%) |
| - transthor.Biopsie | 9 (9.9%) | 10 (10.9%) | 12 (13.5%) | 31 (11.4%) |
| - transthor.Biopsie, LK-Exstirpation | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |
| - transthor.Biopsie, sonstiges | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 2 (0.7%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |

Tabelle 9-8: Histologischer Subtyp

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|--|----------------------|---|---|----------------|
| Histologischer Subtyp | | | | |
| - Adenoca. | 46 (50.5%) | 47 (51.1%) | 48 (54.5%) | 141 (52.0%) |
| - Adenoca., Plattenepithelca. | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 2 (2.3%) | 3 (1.1%) |
| - Adenoca., grosszelliges Ca. | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| - Adenoca., undifferenz. Ca. | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - Plattenepithelca. | 24 (26.4%) | 24 (26.1%) | 20 (22.7%) | 68 (25.1%) |
| - Plattenepithelca., grosszelliges Ca. | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - Plattenepithelca., sonst. Typ | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - grosszelliges Ca. | 3 (3.3%) | 8 (8.7%) | 3 (3.4%) | 14 (5.2%) |
| - grosszelliges Ca., undifferenz. Ca. | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| - sonst. Typ | 4 (4.4%) | 4 (4.3%) | 1 (1.1%) | 9 (3.3%) |
| - undifferenz. Ca. | 10 (11.0%) | 5 (5.4%) | 11 (12.5%) | 26 (9.6%) |
| - undifferenz. Ca., sonst. Typ | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 1 | 0 | 1 | 2 |

Tabelle 9-9: Tumorausbreitung

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|--------------|----------------------|---|---|----------------|
| Leber | | | | |
| - nein | 76 (84.4%) | 73 (79.3%) | 72 (80.9%) | 221 (81.5%) |
| - ja | 14 (15.6%) | 19 (20.7%) | 17 (19.1%) | 50 (18.5%) |
| - missing | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Nebenniere | | | | |
| nein - | 78 (85.7%) | 73 (79.3%) | 69 (77.5%) | 220 (80.9%) |
| · ja | 13 (14.3%) | 19 (20.7%) | 20 (22.5%) | 52 (19.1%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Knochen | | | | |
| nein | 63 (70.8%) | 71 (77.2%) | 59 (67.8%) | 193 (72.0%) |
| · ja | 26 (29.2%) | 21 (22.8%) | 28 (32.2%) | 75 (28.0%) |
| - missing | 3 | 0 | 2 | 5 |
| Gehirn | | | | |
| nein | 72 (80.9%) | 74 (83.1%) | 66 (77.6%) | 212 (80.6%) |
| · ja | 17 (19.1%) | 15 (16.9%) | 19 (22.4%) | 51 (19.4%) |
| - missing | 3 | 3 | 4 | 10 |
| periphere LK | | | | |
| nein - | 59 (65.6%) | 63 (68.5%) | 59 (67.0%) | 181 (67.0%) |
| · ja | 31 (34.4%) | 29 (31.5%) | 29 (33.0%) | 89 (33.0%) |
| - missing | 2 | 0 | 1 | 3 |
| Haut | | | | |
| nein | 88 (96.7%) | 88 (95.7%) | 86 (96.6%) | 262 (96.3%) |
| · ja | 3 (3.3%) | 4 (4.3%) | 3 (3.4%) | 10 (3.7%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| sonstige | | | | |
| nein | 59 (64.8%) | 68 (73.9%) | 62 (69.7%) | 189 (69.5%) |
| · ja | 32 (35.2%) | 24 (26.1%) | 27 (30.3%) | 83 (30.5%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |

Tabelle 9-10: Vortherapie

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|------------------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Operation des Primärtumor | | | | |
| - nein | 83 (90.2%) | 82 (89.1%) | 85 (95.5%) | 250 (91.6%) |
| - ja | 9 (9.8%) | 10 (10.9%) | 4 (4.5%) | 23 (8.4%) |
| Bestrahlung des Primärtumors | | | | |
| - nein | 89 (96.7%) | 90 (97.8%) | 88 (98.9%) | 267 (97.8%) |
| - ja | 3 (3.3%) | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 6 (2.2%) |
| Bestrahlung sonstiger Herde | | | | |
| - nein | 76 (82.6%) | 79 (85.9%) | 73 (82.0%) | 228 (83.5%) |
| - ja | 16 (17.4%) | 13 (14.1%) | 16 (18.0%) | 45 (16.5%) |

Tabelle 9-11: Labor

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|---|----------------------|---|---|----------------|
| Blutbild durchgeführt | | | | |
| - nein | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 4 (1.5%) |
| - ja | 89 (97.8%) | 91 (98.9%) | 88 (98.9%) | 268 (98.5%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Klinisch chemisches Profil durchgeführt | | | | |
| - nein | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 5 (1.8%) |
| - ja | 89 (97.8%) | 91 (98.9%) | 87 (97.8%) | 267 (98.2%) |
| - missing | 1 | 0 | 0 | 1 |

Tabelle 9-12: Beschwerden und Symptome (vor Therapie)

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|--------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Symptome vorhanden | | | | |
| - nein | 9 (9.9%) | 13 (14.3%) | 9 (10.3%) | 31 (11.5%) |
| - ja | 82 (90.1%) | 78 (85.7%) | 78 (89.7%) | 238 (88.5%) |
| - missing | 1 | 1 | 2 | 4 |

| · | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinati- ons- therapie N=89 | Total N=273 |
|---------------------|----------------------|---|--|--------------------|
| Symptom-Index | | | | |
| - N | 91 | 91 | 87 | 269 |
| - Mean +/- SD | 1.5 +/-0.7 | 1.4 +/-0.7 | 1.3 +/-0.6 | 1.4 +/-0.7 |
| - p5, p25, p75, p95 | 0.0, 1.0, 2.0, 2.7 | 0.0, 1.0, 1.8, 2.5 | 0.0, 1.0, 1.8, 2.0 | 0.0, 1.0, 2.0, 2.5 |
| - Median | 1.6 | 1.5 | 1.3 | 1.5 |
| - Min, Max | 0.0, 3.0 | 0.0, 3.3 | 0.0, 3.0 | 0.0, 3.3 |

Tabelle 9-13: Beschwerden und Symptome (vor Therapie) – NCI-CTC Grad 0 - IV

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|---------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Ectique | N=92 | N=92 | N=89 | N=273 |
| Fatigue - Grad 0 | EO / GA 00/\ | 69 (75.8%) | 69 / 79 90/\ | 104 / 74 000 |
| | 59 (64.8%) | ` ' | 63 (73.3%) | 191 (71.3%) |
| - Grad I | 23 (25.3%) | 14 (15.4%) | 19 (22.1%) | 56 (20.9%) |
| - Grad II | 8 (8.8%) | 8 (8.8%) | 4 (4.7%) | 20 (7.5%) |
| - Grad III | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 1 | 1 | 3 | 5 |
| Gewichtsverlust | | | | |
| - Grad 0 | 68 (75.6%) | 71 (78.0%) | 61 (70.1%) | 200 (74.6%) |
| - Grad I | 11 (12.2%) | 8 (8.8%) | 13 (14.9%) | 32 (11.9%) |
| - Grad II | 7 (7.8%) | 9 (9.9%) | 13 (14.9%) | 29 (10.8%) |
| - Grad III | 4 (4.4%) | 3 (3.3%) | 0 (0.0%) | 7 (2.6%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | ` 5 |
| Appetit | | | | |
| - Grad 0 | 70 (77.8%) | 66 (72.5%) | 65 (74.7%) | 201 (75.0%) |
| - Grad I | 12 (13.3%) | 15 (16.5%) | 18 (20.7%) | 45 (16.8%) |
| - Grad II | | | | , |
| | 2 (2.2%) | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 5 (1.9%) |
| - Grad III | 5 (5.6%) | 8 (8.8%) | 3 (3.4%) | 16 (6.0%) |
| - Grad IV | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Übelkeit | | | | |
| - Grad 0 | 85 (94.4%) | 83 (91.2%) | 81 (93.1%) | 249 (92.9%) |
| - Grad I | 3 (3.3%) | 6 (6.6%) | 6 (6.9%) | 15 (5.6%) |
| - Grad II | 2 (2.2%) | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Erbrechen | | | | |
| - Grad 0 | 89 (98.9%) | 88 (96.7%) | 82 (94.3%) | 259 (96.6%) |
| - Grad I | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 5 (5.7%) | 8 (3.0%) |
| - Grad II | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Durchfall | | | | |
| - Grad 0 | 99 / 07 99/\ | 04 (400 09() | 92 / 04 20/\ | 264 / 07 40/ |
| | 88 (97.8%) | 91 (100.0%) | 82 (94.3%) | 261 (97.4%) |
| - Grad I | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) | 5 (5.7%) | 7 (2.6%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Obstipation | | | | |
| - Grad 0 | 79 (87.8%) | 85 (93.4%) | 73 (83.9%) | 237 (88.4%) |
| - Grad I | 5 (5.6%) | 3 (3.3%) | 11 (12.6%) | 19 (7.1%) |
| - Grad II | 5 (5.6%) | 3 (3.3%) | 2 (2.3%) | 10 (3.7%) |
| - Grad III | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (0.7%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Stomatitis | | | | |
| - Grad 0 | 87 (96.7%) | 90 (98.9%) | 84 (96.6%) | 261 (97.4%) |
| - Grad I | 3 (3.3%) | 1 (1.1%) | 3 (3.4%) | 7 (2.6%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Fieber | | | | |
| - Grad 0 | 87 (96.7%) | 88 (96.7%) | 86 (98.9%) | 261 (97.4%) |
| | | | | |
| - Grad I | 2 (2.2%) | 3 (3.3%) | 1 (1.1%) | 6 (2.2%) |
| - Grad II | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|----------------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Augled (Calantia di con | N=92 | N=92 | N=89 | N=273 |
| Muskel-/Gelenkschmerz | 70 / 70 40/\ | 74 (04 00/) | 60 (70 00/) | 044 / 70 00/ |
| Grad 0 | 72 (79.1%) | 74 (81.3%) | 68 (78.2%) | 214 (79.6%) |
| Grad I | 6 (6.6%) | 5 (5.5%) | 10 (11.5%) | 21 (7.8%) |
| Grad II | 6 (6.6%) | 7 (7.7%) | 6 (6.9%) | 19 (7.1%) |
| Grad III | 7 (7.7%) | 5 (5.5%) | 3 (3.4%) | 15 (5.6%) |
| missing | 1 | 1 | 2 | 4 |
| Schmerzen Brustbe- eich | | | | |
| Grad 0 | 74 (81.3%) | 65 (71.4%) | 62 (71.3%) | 201 (74.7%) |
| Grad I | 7 (7.7%) | 16 (17.6%) | 9 (10.3%) | 32 (11.9%) |
| Grad II | 6 (6.6%) | 7 (7.7%) | 10 (11.5%) | 23 (8.6%) |
| Grad III | 4 (4.4%) | 3 (3.3%) | 6 (6.9%) | 13 (4.8%) |
| missing | 1 | 1 | 2 | 4 |
| Husten | | | | |
| Grad 0 | 46 (51.1%) | 36 (39.6%) | 42 (48.3%) | 124 (46.3%) |
| Grad I | 31 (34.4%) | 46 (50.5%) | 37 (42.5%) | 114 (42.5%) |
| Grad II | 11 (12.2%) | 8 (8.8%) | 7 (8.0%) | 26 (9.7%) |
| Grad III | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 4 (1.5%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| lyspnoe | | | | |
| Grad 0 | 38 (42.2%) | 46 (50.5%) | 47 (54.0%) | 131 (48.9%) |
| Grad II | 38 (42.2%) | 34 (37.4%) | 30 (34.5%) | 102 (38.1%) |
| Grad III | 13 (14.4%) | 11 (12.1%) | 10 (11.5%) | 34 (12.7%) |
| Grad IV | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Gefühlsstörungen | | | | |
| Grad 0 | 84 (93.3%) | 82 (90.1%) | 79 (90.8%) | 245 (91.4%) |
| Grad I | 4 (4.4%) | 6 (6.6%) | 4 (4.6%) | 14 (5.2%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) | 3 (3.4%) | 5 (1.9%) |
| Grad III | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (0.7%) |
| Grad IV | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| laarausfall | | | | |
| Grad 0 | 86 (95.6%) | 89 (97.8%) | 85 (97.7%) | 260 (97.0%) |
| Grad I | 4 (4.4%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 5 (1.9%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (2.3%) | 3 (1.1%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| llergie | | | | |
| Grad 0 | 89 (98.9%) | 91 (100.0%) | 87 (100.0%) | 267 (99.6%) |
| Grad II | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| lerzrhythmusstörungen | | | | |
| Grad 0 | 85 (94.4%) | 86 (94.5%) | 85 (98.8%) | 256 (95.9%) |
| Grad I | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) |
| | | | | , , |
| Grad III | 4 (4.4%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 5 (1.9%) |

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|-------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Kardiale Ischämie | N=32 | N=32 | 14=03 | N=273 |
| - Grad 0 | 89 (98.9%) | 90 (98.9%) | 85 (97.7%) | 264 (98.5%) |
| Grad I | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (0.7%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| Grad III | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Hautveränderungen | | | | |
| Grad 0 | 87 (96.7%) | 88 (96.7%) | 86 (98.9%) | 261 (97.4%) |
| Grad I | 3 (3.3%) | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 6 (2.2%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Hämoptysis | | | | |
| Grad 0 | 86 (95.6%) | 88 (96.7%) | 80 (92.0%) | 254 (94.8%) |
| Grad I | 4 (4.4%) | 3 (3.3%) | 7 (8.0%) | 14 (5.2%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Hämaturie | | | | |
| Grad 0 | 87 (96.7%) | 90 (98.9%) | 84 (97.7%) | 261 (97.8%) |
| Grad I | 3 (3.3%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 5 (1.9%) |
| Grad III | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 1 (0.4%) |
| missing | 2 | 1 | 3 | 6 |
| nfektion | (- (- () | 22 (2 (22) | | 242 (22 22) |
| Grad 0 | 85 (94.4%) | 83 (91.2%) | 80 (92.0%) | 248 (92.5%) |
| Grad I | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (0.7%) |
| Grad II | 3 (3.3%) | 6 (6.6%) | 3 (3.4%) | 12 (4.5%) |
| Grad III | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 3 (3.4%) | 6 (2.2%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| /erwirrtheit | 20 (20 20() | 04 (400 00() | 00 / 00 00/ | 200 (00 20() |
| Grad 0 | 89 (98.9%) | 91 (100.0%) | 86 (98.9%) | 266 (99.3%) |
| Grad I missing | 1 (1.1%) 2 | 0 (0.0%) 1 | 1 (1.1%) 2 | 2 (0.7%) 5 |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Bewusstsein | 00 (00 00) | 04 (425 55) | 07 (400 000) | 007 / 55 55: |
| Grad 0 | 89 (98.9%) | 91 (100.0%) | 87 (100.0%) | 267 (99.6%) |
| Grad I | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| neumonitis | 00 (00 00) | 00 (50 50) | 05 (05 50) | 004/55 75: |
| Grad 0 | 89 (98.9%) | 90 (98.9%) | 85 (97.7%) | 264 (98.5%) |
| Grad I | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |
| ungenfibrose | | | | |
| Grad 0 | 89 (98.9%) | 90 (98.9%) | 86 (98.9%) | 265 (98.9%) |
| Grad I | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| missing | 2 | 1 | 2 | 5 |

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|--------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Proteinurie | | | | |
| - Grad 0 | 89 (98.9%) | 88 (98.9%) | 85 (98.8%) | 262 (98.9%) |
| - Grad I | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 3 (1.1%) |
| - missing | 2 | 3 | 3 | 8 |
| Niereninsuffizienz | | | | |
| - Grad 0 | 89 (98.9%) | 89 (97.8%) | 84 (96.6%) | 262 (97.8%) |
| - Grad I | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (2.3%) | 3 (1.1%) |
| - Grad II | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (1.1%) |
| - missing | 2 | 1 | 2 | 5 |

Tabelle 9-14: Durchgeführte Zyklen der Firstline-Therapie

| | Monotherapie N=364 | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=1105 |
|---------------|-----------------------|--|--|-----------------|
| Anzahl Zyklen | | | | |
| first-line | | | | |
| - 1 | 92 | 92 | 89 | 273 |
| - 2 | 81 | 80 | 76 | 237 |
| - 3 | 62 | 61 | 67 | 190 |
| - 4 | 53 | 51 | 60 | 164 |
| - 5 | 40 | 40 | 47 | 127 |
| - 6 | 33 | 33 | 39 | 105 |
| - 7 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| - 8 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| - 9 | 0 | 0 | 1 | 1 |

Tabelle 9-15: Durchgeführte Zyklen der Firstline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|----------------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Anzahl Zyklen irst-line | | | | |
| - 1 | 11 (12.0%) | 12 (13.0%) | 13 (14.6%) | 36 (13.2%) |
| - 2 | 19 (20.7%) | 19 (20.7%) | 8 (9.0%) | 46 (16.8%) |
| 3 | 9 (9.8%) | 10 (10.9%) | 8 (9.0%) | 27 (9.9%) |
| 4 | 13 (14.1%) | 11 (12.0%) | 13 (14.6%) | 37 (13.6%) |
| 5 | 7 (7.6%) | 7 (7.6%) | 8 (9.0%) | 22 (8.1%) |
| 6 | 31 (33.7%) | 32 (34.8%) | 37 (41.6%) | 100 (36.6%) |
| 7 | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) |
| 8 | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (0.7%) |
| - 9 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (0.4%) |

Tabelle 9-16: Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studientherapie

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|--------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| | N=37 | N=36 | N=40 | N=113 |
| Abbruchgrund | | | | |
| - Allgemeinzustand | 4 (10.8%) | 1 (2.8%) | 5 (12.5%) | 10 (8.8%) |
| - No change | 0 (0.0%) | 2 (5.6%) | 1 (2.5%) | 3 (2.7%) |
| - Nebenwirkungen | 8 (21.6%) | 9 (25.0%) | 14 (35.0%) | 31 (27.4%) |
| - Progression | 11 (29.7%) | 8 (22.2%) | 4 (10.0%) | 23 (20.4%) |
| - Patientenwunsch | 2 (5.4%) | 2 (5.6%) | 1 (2.5%) | 5 (4.4%) |
| - Tod | 8 (21.6%) | 11 (30.6%) | 15 (37.5%) | 34 (30.1%) |
| - sonstiges | 2 (5.4%) | 2 (5.6%) | 0 (0.0%) | 4 (3.5%) |
| - unbekannt | 2 (5.4%) | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 3 (2.7%) |

Tabelle 9-17: Gründe für das Umsetzen von Firstline-Therapie auf Secondline-Therapie und Umsetzen aus sonstigem Grund

a) Gründe für das Umsetzen von Firstline-Therapie auf Secondline-Therapie

| · | Monotherapie N=22 | Zweifachkombinations- therapie N=23 | Dreifachkombinations- therapie N=10 | Total N=55 |
|---------------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Umsetzgrund | | | | |
| - Umsetzung nach Progress | 17 (77.3%) | 21 (91.3%) | 10 (100.0%) | 48 (87.3%) |
| - Umsetzung sonst. Grund | 5 (22.7%) | 2 (8.7%) | 0 (0.0%) | 7 (12.7%) |

b) Umsetzen aus sonstigem Grund

| | Anzahl Zyklen | |
|----------|---------------|--|
| ldent. | (Firstline) | |
| 34/MT/m | 4 | Wunsch des Patienten |
| 129/MT/m | 1 | akute Zwischenfaelle (s.Therapiebogen Nr.1) Utikaria innerhalb des 1. Zyklus |
| 197/MT/m | 3 | Patientenwunsch, Tox |
| 259/MT/w | 2 | Transaminasenerhoehung vermutlich Gemzar |
| 261/MT/m | 2 | allergische Reaktion auf Gemcitabine |
| 51/ZT/m | 1 | Verschlechterung des Allgemeinzustandes |
| 155/ZT/w | 4 | unzureichendes Ansprechen |

Tabelle 9-18: Durchgeführte Zyklen der Secondline-Therapie

| | Monotherapie N=106 | Zweifachkombinations- therapie N=90 | Dreifachkombinations- therapie N=58 | Total N=254 |
|---------------|-----------------------|---|---|----------------|
| Anzahl Zyklen | | | | |
| second-line | | | | |
| - 1 | 41 | 36 | 22 | 99 |
| - 2 | 28 | 22 | 15 | 65 |
| - 3 | 16 | 9 | 9 | 34 |
| - 4 | 12 | 8 | 6 | 26 |
| - 5 | 5 | 8 | 4 | 17 |
| - 6 | 4 | 7 | 2 | 13 |

Tabelle 9-19: Durchgeführte Zyklen der Secondline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie N=41 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=99 |
|------------------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Anzahl Zyklen second-line | | | | |
| - 1 | 13 (31.7%) | 14 (38.9%) | 7 (31.8%) | 34 (34.3%) |
| - 2 | 12 (29.3%) | 13 (36.1%) | 6 (27.3%) | 31 (31.3%) |
| - 3 | 4 (9.8%) | 1 (2.8%) | 3 (13.6%) | 8 (8.1%) |
| - 4 | 7 (17.1%) | 0 (0.0%) | 2 (9.1%) | 9 (9.1%) |
| - 5 | 1 (2.4%) | 1 (2.8%) | 2 (9.1%) | 4 (4.0%) |
| - 6 | 4 (9.8%) | 7 (19.4%) | 2 (9.1%) | 13 (13.1%) |

Tabelle 9-20: Anzahl der durchgeführten Zyklen der Firstline-Therapie und nach Umsetzen auf Secondline-Therapie (nach Therapiegruppen)

Monotherapie

| | • | Anz. | |
|------------|-------------|-----------|-------|
| first-line | second-line | Patienten | % |
| 1 | | 9 | 9.78 |
| 1 | 1 | 1 | 1.09 |
| 1 | 3 | 1 | 1.09 |
| 2 | | 10 | 10.87 |
| 2 | 1 | 4 | 4.35 |
| 2 | 2 | 2 | 2.17 |
| 2 | 3 | 1 | 1.09 |
| 2 3 | 4 | 2 | 2.17 |
| 3 | | 6 | 6.52 |
| 3 3 | 1 | 2 | 2.17 |
| 3 | 6 | 1 | 1.09 |
| 4 | | 6 | 6.52 |
| 4 | 1 | 2 | 2.17 |
| 4 | 2 | 4 | 4.35 |
| 4 | 4 | 1 | 1.09 |
| 5 | | 6 | 6.52 |
| 5 | 5 | 1 | 1.09 |
| 6 | | 13 | 14.13 |
| 6 | 1 | 3 | 3.26 |
| 6 | 2 | 6 | 6.52 |
| 6 | 3 | 2 | 2.17 |
| 6 | 4 | 4 | 4.35 |
| 6 | 6 | 3 | 3.26 |
| 7 | | 1 | 1.09 |
| 8 | 1 | 1 | 1.09 |

Zweifachkombinationstherapie

| | • | Anz. | |
|------------|-------------|-----------|-------|
| first-line | second-line | Patienten | % |
| 1 | | 11 | 11.96 |
| 1 | 1 | 1 | 1.09 |
| 2 | | 8 | 8.70 |
| 2 | 1 | 5 | 5.43 |
| 2 | 2 | 5 | 5.43 |
| 2 | 6 | 1 | 1.09 |
| 3 | | 4 | 4.35 |
| 3 | 1 | 2 | 2.17 |
| 3 | 2 | 2 | 2.17 |
| 3 | 3 | 1 | 1.09 |
| 3 | 6 | 1 | 1.09 |
| 4 | | 7 | 7.61 |
| 4 | 1 | 1 | 1.09 |
| 4 | 2 | 1 | 1.09 |
| 4 | 5 | 1 | 1.09 |
| 4 | 6 | 1 | 1.09 |
| 5 | | 6 | 6.52 |
| 5 | 1 | 1 | 1.09 |
| 6 | | 19 | 20.65 |
| 6 | 1 | 4 | 4.35 |
| 6 | 2 | 5 | 5.43 |
| 6 | 6 | 4 | 4.35 |
| 7 | | 1 | 1.09 |

Dreifachkombinationstherapie

| | • | Anz. | - |
|------------|-------------|-----------|-------|
| first-line | second-line | Patienten | % |
| 1 | | 13 | 14.61 |
| 2 | | 6 | 6.74 |
| 2 | 1 | 1 | 1.12 |
| 2 | 2 | 1 | 1.12 |
| 3 | | 6 | 6.74 |
| 3 | 1 | 1 | 1.12 |
| 3 | 2 | 1 | 1.12 |
| 4 | | 9 | 10.11 |
| 4 | 1 | 2 | 2.25 |
| 4 | 2 | 1 | 1.12 |
| 4 | 4 | 1 | 1.12 |
| 5 | | 6 | 6.74 |
| 5 | 1 | 2 | 2.25 |
| 6 | | 25 | 28.09 |
| 6 | 1 | 1 | 1.12 |
| 6 | 2 | 3 | 3.37 |
| 6 | 3 | 3 | 3.37 |
| 6 | 4 | 1 | 1.12 |
| 6 | 5 | 2 | 2.25 |
| 6 | 6 | 2 | 2.25 |
| 8 | | 1 | 1.12 |
| 9 | | 1 | 1.12 |

Tabelle 9-21: Abweichungen bei der Gesamtdosierung der Firstline-Therapie (pro Zyklus)

| | Monotherapie N=364 | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=1105 |
|-------------------------|-----------------------|--|--|-----------------|
| Dosierung | | | | |
| - >25% Unterdosierung | 5 (1.5%) | 65 (19.0%) | 78 (21.7%) | 148 (14.2%) |
| - 10-25% Unterdosierung | 0 (0.0%) | 124 (36.2%) | 131 (36.4%) | 255 (24.4%) |
| - +/- 10% | 331 (97.4%) | 147 (42.9%) | 141 (39.2%) | 619 (59.3%) |
| - >25% Überdosierung | 4 (`1.2%) ´ | 7 (`2.0%) | 10 (2.8%) | 21 (2.0%) |
| - missing | ` 24 ´ | ` 15 | `23 | `62 ´ |

Anmerkung: Bei den beiden Kombinationstherapien (ZFKT und DFKT) wurden unterschiedliche Abweichungen bei den einzelnen Substanzen für die Gesamtabweichung wie folgt gewertet: die stärkste Abweichungen in Richtung Unterdosierung wurde berücksichtigt, auch wenn bei einer anderen Substanz eine Abweichung in Richtung Überdosierung vorlag.

Tabelle 9-22: Abweichungen bei der Dosierung von Carboplatin unter Zweifach- und Dreifachkombinationstherapie der Firstline-Therapie (pro Zyklus)

| | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=741 |
|-------------------------|--|--|----------------|
| Dosierung | | | |
| - >25% Unterdosierung | 56 (19.4%) | 72 (22.6%) | 128 (21.1%) |
| - 10-25% Unterdosierung | 120 (41.5%) | 117 (36.8%) | 237 (39.0%) |
| - +/- 10% | 106 (36.7%) | 118 (37.1%) | 224 (36.9%) |
| - >25% Überdosierung | 7 (2.4%) | 11 (`3.5%) | 18 (3.0%) |
| - missing | `69 <i>´</i> | `65 | 134 |

Tabelle 9-23: Abweichungen bei Gesamtdosierung der Secondline-Therapie (pro Zyklus)

| | Monotherapie N=106 | Zweifachkombinations- therapie N=90 | Dreifachkombinations- therapie N=58 | Total N=254 |
|-------------------------|-----------------------|---|---|----------------|
| Dosierung | | | | |
| - >25% Unterdosierung | 0 (0.0%) | 6 (6.9%) | 11 (19.0%) | 17 (6.9%) |
| - 10-25% Unterdosierung | 31 (31.0%) | 1 (1.1%) | 3 (5.2%) | 35 (14.3%) |
| · +/- 10% | 69 (69.0%) | 73 (83.9%) | 43 (74.1%) | 185 (75.5%) |
| - 10-25% Überdosierung | 0 (0.0%) | 0 (` 0.0%) | 1 (` 1.7%) ์ | 1 (0.4%) |
| - >25% Überdosierung | 0 (0.0%) | 7 (8.0%) | 0 (0.0%) | 7 (2.9%) |
| - missing | ` 6 | ` 3 | ` 0 ´ | ` 9 <i>´</i> |

Tabelle 9-24: Häufigkeit der durchgeführten Verlaufskontrollen (nach Therapie)

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Anzahl Verlaufs- | | | | |
| ontrollen | | | | |
| 0 | 39 (42.4%) | 30 (32.6%) | 29 (32.6%) | 98 (35.9%) |
| 1 | 16 (17.4%) | 24 (26.1%) | 11 (12.4%) | 51 (18.7%) |
| 2 | 9 (9.8%) | 12 (13.0%) | 12 (13.5%) | 33 (12.1%) |
| 3 | 9 (9.8%) | 7 (7.6%) | 9 (10.1%) | 25 (9.2%) |
| 4 | 3 (3.3%) | 6 (6.5%) | 3 (3.4%) | 12 (4.4%) |
| 5 | 2 (2.2%) | 2 (2.2%) | 10 (11.2%) | 14 (5.1%) |
| 6 | 8 (8.7%) | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 11 (4.0%) |
| 7 | 0 (0.0%) | 4 (4.3%) | 4 (4.5%) | 8 (2.9%) |
| 8 | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 3 (1.1%) |
| 9 | 2 (2.2%) | 2 (2.2%) | 4 (4.5%) | 8 (2.9%) |
| 10 | 3 (3.3%) | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 6 (2.2%) |
| 13 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (` 1.1%) | 1 (0.4%) |
| 14 | 0 (0.0%) | 1 (` 1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| 15 | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| 20 | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |

Tabelle 9-25: Überlebenszeitanalyse - explorative Paarvergleiche (stratifizierter logrank Test)

| | p-Wert log-rank |
|---|--------------------|
| Monotherapie / Dreifachkombinationstherapie | 0.1705 |
| Zweifachkombinationstherapie / Dreifachkombinationstherapie | 0.0701 |
| Monotherapie / Zweifachkombinationstherapie | 0.7349 |

Tabelle 9-26: 1-Jahresüberleben – Differenzen (95%-Konfidenzintervall)

| Therapie | [%] | 95%-KI |
|------------------------------|------|-------------|
| Monotherapie | 34.1 | [24.6;43.9] |
| Zweifachkombinationstherapie | 28.4 | [19.4;37.9] |
| Dreifachkombinationstherapie | 38.9 | [28.8;48.9] |

| Differenz | Differenz 1-Jahres Überleben [%] | 95%-KI |
|---|--|-------------|
| Monotherapie-Dreifachkombinationstherapie | -4.8 | [-18.9;9.3] |
| Zweifachkombinationstherapie-Dreifachkombinationstherapie | -10.6 | [-24.4;3.3] |
| Monotherapie-Zweifachkombinationstherapie | 5.8 | [-7.8;19.3] |

Tabelle 9-27: Ergebnisse der Zusatzanalyse (*full model*, Hauptfaktoren: Therapie, Tumorstadium, Karnofsky-Index; Wechselwirkungen: Therapie – Karnofsky, Therapie - Tumorstadium)

| | | · | 95%-KI | |
|--------------------------|--------|--------------|---------------|--|
| | p-Wert | Hazard Ratio | Hazard Ratio | |
| Therapie | 0.9847 | 1.020 | [0.140;7.413] | |
| Tumorstadium | 0.7911 | 1.142 | [0.429;3.039] | |
| Karnofsky-Index | 0.2902 | 0.658 | [0.304;1.428] | |
| Therapie*Karnofsky-Index | 0.6889 | 0.928 | [0.643;1.339] | |
| Therapie*Tumorstadium | 0.9917 | 1.002 | [0.629;1.597] | |

Tabelle 9-28: Tumorstatus nach Firstline-Therapie – Datenbasis der Auswertung

| | Anz. Patienten |
|---|----------------|
| Beurteilung im Restaging | 119 |
| Abbruch der first-line wg. PD, Tod, NC | 54 |
| Umsetzen auf sec-line, wg. Prog oder sonst. Grund mit dokumentiertem Ansprechen | 42 |
| Follow-up: PR+NC, wenn keine andere Therapie, PD wenn innerhalb 28 Tagen | 10 |

Tabelle 9-29: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie pro Patient (definiert nach Protokoll Anhang I; NW als Ereignisse im Sinne des Endpunktes ereignisfreies Überleben)

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|-----------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Stomatitis | | | | |
| - nein | 87 (100.0%) | 91 (100.0%) | 85 (100.0%) | 263 (100.0%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Übelkeit | | | | |
| - nein | 83 (95.4%) | 87 (95.6%) | 82 (96.5%) | 252 (95.8%) |
| - ja | 4 (4.6%) | 4 (` 4.4%) | 3 (`3.5%) | 11 (`4.2%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Erbrechen | | | | |
| - nein | 87 (100.0%) | 91 (100.0%) | 85 (100.0%) | 263 (100.0%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Durchfall | | | | |
| - nein | 87 (100.0%) | 91 (100.0%) | 85 (100.0%) | 263 (100.0%) |
| - missing | 4 | 1 ′ | ` 4 | `9 ´ |
| Fieber | | | | |
| - nein | 87 (100.0%) | 91 (100.0%) | 85 (100.0%) | 263 (100.0%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Infektion | | | | |
| - nein | 86 (98.9%) | 89 (97.8%) | 84 (98.8%) | 259 (98.5%) |
| - ja | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Herzrhythmusstörungen | | | | |
| - nein | 86 (97.7%) | 90 (98.9%) | 84 (98.8%) | 260 (98.5%) |
| - ja | 2 (2.3%) | 1 (`1.1%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Bewußtsein | | | | |
| - nein | 86 (97.7%) | 89 (97.8%) | 85 (100.0%) | 260 (98.5%) |
| - ja | 2 (2.3%) | 2 (` 2.2%) ´ | 0 (0.0%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|-------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Obstipation | | | | |
| - nein | 87 (100.0%) | 91 (100.0%) | 85 (100.0%) | 263 (100.0%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Fatigue | | | | |
| - nein | 84 (96.6%) | 90 (98.9%) | 83 (97.6%) | 257 (97.7%) |
| - ja | 3 (3.4%) | 1 (1.1%) | 2 (2.4%) | 6 (2.3%) |
| - missing | ` 4 | ` 1 | 4 | ` 9 |
| Gefühlsstörungen | | | | |
| - nein | 86 (98.9%) | 89 (97.8%) | 83 (97.6%) | 258 (98.1%) |
| - ja | 1 (1.1%) | 2 (`2.2%) | 2 (2.4%) | 5 (`1.9%) ´ |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Kardiale Ischämie | | | | |
| - nein | 88 (100.0%) | 91 (100.0%) | 85 (100.0%) | 264 (100.0%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Hautveränderungen | | | | |
| - nein | 88 (100.0%) | 91 (100.0%) | 84 (98.8%) | 263 (99.6%) |
| - ja | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (` 1.2%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |

Tabelle 9-30: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie pro Zyklus (definiert nach Protokoll Anhang I; NW als Ereignisse im Sinne des Endpunktes ereignisfreies Überleben)

| | Monotherapie N=358 | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=1099 |
|--|---------------------------------|--|--|-----------------------------------|
| Stomatitis - nein - missing | 350 (100.0%) 8 | 344 (100.0%) 14 | 372 (100.0%) 11 | 1066 (100.0%) 33 |
| Übelkeit - nein - ja - missing | 345 (98.6%) 5 (1.4%) 8 | 341 (98.8%) 4 (1.2%) 13 | 369 (98.9%) 4 (1.1%) 10 | 1055 (98.8%) 13 (1.2%) 31 |
| Erbrechen - nein - missing | 350 (100.0%) 8 | 344 (100.0%) 14 | 372 (100.0%) 11 | 1066 (100.0%) 33 |
| Durchfall - nein - missing | 350 (100.0%) 8 | 344 (100.0%) 14 | 372 (100.0%) 11 | 1066 (100.0%) 33 |
| Fieber - nein - missing | 351 (100.0%) 7 | 345 (100.0%) 13 | 371 (100.0%) 12 | 1067 (100.0%) 32 |
| Infektion - nein - ja - missing | 346 (99.7%) 1 (0.3%) 11 | 342 (99.4%) 2 (0.6%) 14 | 372 (99.7%) 1 (0.3%) 10 | 1060 (99.6%) 4 (0.4%) 35 |
| Herzrhythmusstörungen nein ja missing | 346 (99.4%) 2 (0.6%) 10 | 343 (99.7%) 1 (0.3%) 14 | 368 (99.7%) 1 (0.3%) 14 | 1057 (99.6%) 4 (0.4%) 38 |
| Bewußtsein - nein - ja - missing | 349 (99.4%) 2 (0.6%) 7 | 342 (99.4%) 2 (0.6%) 14 | 372 (100.0%) 0 (0.0%) 11 | 1063 (99.6%) 4 (0.4%) 32 |

| | Monotherapie N=358 | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=1099 |
|-------------------|-----------------------|--|--|-----------------|
| Obstipation | | | | |
| - nein | 350 (100.0%) | 344 (100.0%) | 372 (100.0%) | 1066 (100.0%) |
| - missing | 8 | 14 | 11 | 33 |
| Fatigue | | | | |
| - nein | 343 (99.1%) | 344 (99.7%) | 371 (99.5%) | 1058 (99.4%) |
| - ja | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 2 (0.5%) | 6 (0.6%) |
| - missing | `12 ´ | `13 ´ | `10 ´ | ` 35 ´ |
| Gefühlsstörungen | | | | |
| - nein | 346 (98.9%) | 342 (99.4%) | 370 (99.5%) | 1058 (99.2%) |
| - ja | 4 (1.1%) | 2 (0.6%) | 2 (0.5%) | 8 (0.8%) |
| - missing | ` 8 | `14 | `11 ´ | `33 ´ |
| Kardiale Ischämie | | | | |
| - nein | 348 (100.0%) | 344 (100.0%) | 369 (100.0%) | 1061 (100.0%) |
| - missing | 10 | 14 | 14 | 38 |
| Hautveränderungen | | | | |
| - nein | 348 (100.0%) | 344 (100.0%) | 370 (99.7%) | 1062 (99.9%) |
| - ja | 0 (`0.0%) ´ | 0 (`0.0%) | 1 (0.3%) ′ | 1 (0.1%) |
| - missing | 10 | 14 | 12 | 36 |

Tabelle 9-31: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie pro Patient (definiert nach Protokoll Anhang I; NW als Ereignisse im Sinne des Endpunktes ereignisfreies Überleben)

| Monotherapie | therapie | therapie | Total |
|--------------|--|-------------|---|
| N=40 | N=36 | N=22 | N=98 |
| 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| 4 | 2 | 1 | |
| 36 (100.0%) | 33 (97.1%) | 20 (95.2%) | 89 (97.8%) |
| 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| 4 | 2 | 1 | 7 |
| 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| 4 | 2 | 1 | 7 |
| 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| 4 | 2 | 1 | 7 |
| 36 (100.0%) | 35 (100.0%) | 21 (100.0%) | 92 (100.0%) |
| 4 | 1 | 1 | 6 |
| 36 (100.0%) | 34 (97.1%) | 21 (100.0%) | 91 (98.9%) |
| 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| 4 | 1 | 1 | 6 |
| 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| 4 | 2 | 1 | 7 |
| 36 (100.0%) | 34 (97.1%) | 20 (95.2%) | 90 (97.8%) |
| 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| 4 | 1 | 1 | 6 |
| | 36 (100.0%) 4 36 (100.0%) 0 (0.0%) 4 36 (100.0%) 4 36 (100.0%) 4 36 (100.0%) 0 (0.0%) 4 36 (100.0%) 0 (0.0%) 4 | 36 (100.0%) | 36 (100.0%) 34 (100.0%) 21 (100.0%) 36 (100.0%) 33 (97.1%) 20 (95.2%) 0 (0.0%) 1 (2.9%) 1 (4.8%) 4 2 1 36 (100.0%) 34 (100.0%) 21 (100.0%) 4 2 1 36 (100.0%) 34 (100.0%) 21 (100.0%) 4 1 1 36 (100.0%) 35 (100.0%) 21 (100.0%) 4 1 1 36 (100.0%) 34 (97.1%) 21 (100.0%) 4 1 1 36 (100.0%) 34 (100.0%) 21 (100.0%) 4 2 1 |

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|-------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Obstipation | | | | |
| - nein | 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Fatigue | | | | |
| - nein | 35 (97.2%) | 35 (100.0%) | 20 (95.2%) | 90 (97.8%) |
| - ja | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| - missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| Gefühlsstörungen | | | | |
| - nein | 35 (97.2%) | 34 (100.0%) | 20 (95.2%) | 89 (97.8%) |
| - ja | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Kardiale Ischämie | | | | |
| - nein | 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Hautveränderungen | | | | |
| - nein | 35 (97.2%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 90 (98.9%) |
| · ja | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |

Tabelle 9-32: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie pro Zyklus (definiert nach Protokoll Anhang I; NW als Ereignisse im Sinne des Endpunktes ereignisfreies Überleben)

| | Monotherapie N=104 | Zweifachkombinations- therapie N=90 | Dreifachkombinations- therapie N=58 | Total N=252 |
|--|-------------------------------|---|---|---------------------------------|
| Stomatitis - nein - missing | 94 (100.0%) | 87 (100.0%) 3 | 57 (100.0%) 1 | 238 (100.0%) 14 |
| Übelkeit - nein - ja - missing | 95 (100.0%) 0 (0.0%) 9 | 85 (97.7%) 2 (2.3%) 3 | 55 (96.5%) 2 (3.5%) 1 | 235 (98.3%) 4 (1.7%) 13 |
| Erbrechen - nein - missing | 95 (100.0%) 9 | 87 (100.0%) 3 | 57 (100.0%) 1 | 239 (100.0%) 13 |
| Durchfall - nein - missing | 95 (100.0%) 9 | 87 (100.0%) 3 | 57 (100.0%) 1 | 239 (100.0%) 13 |
| Fieber - nein - missing | 95 (100.0%) 9 | 88 (100.0%) 2 | 57 (100.0%) 1 | 240 (100.0%) 12 |
| Infektion - nein - ja - missing | 95 (100.0%) 0 (0.0%) 9 | 87 (98.9%) 1 (1.1%) 2 | 57 (100.0%) 0 (0.0%) 1 | 239 (99.6%) 1 (0.4%) 12 |
| Herzrhythmusstörungen - nein - missing | 95 (100.0%) 9 | 87 (100.0%) 3 | 57 (100.0%) 1 | 239 (100.0%) 13 |
| Bewußtsein - nein - ja - missing | 95 (100.0%) 0 (0.0%) 9 | 87 (98.9%) 1 (1.1%) 2 | 56 (98.2%) 1 (1.8%) 1 | 238 (99.2%) 2 (0.8%) 12 |
| Obstipation - nein - missing | 95 (100.0%) 9 | 87 (100.0%) 3 | 57 (100.0%) 1 | 239 (100.0%) 13 |

| | Monotherapie N=104 | Zweifachkombinations- therapie N=90 | Dreifachkombinations- therapie N=58 | Total N=252 |
|-------------------|-----------------------|---|---|----------------|
| Fatigue | | | | |
| - nein | 94 (98.9%) | 88 (100.0%) | 56 (98.2%) | 238 (99.2%) |
| - ja | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (` 1.8%) ´ | 2 (`0.8%) ´ |
| - missing | ` 9 | 2 | ` 1 ′ | `12 ´ |
| Gefühlsstörungen | | | | |
| - nein | 91 (95.8%) | 87 (100.0%) | 56 (98.2%) | 234 (97.9%) |
| - ja | 4 (4.2%) | 0 (0.0%) | 1 (` 1.8%) ์ | 5 (2.1%) |
| - missing | ` 9 | 3 | ` 1 | `13 ´ |
| Kardiale Ischämie | | | | |
| - nein | 95 (100.0%) | 87 (100.0%) | 57 (100.0%) | 239 (100.0%) |
| - missing | 9 | 3 | 1 | 13 |
| Hautveränderungen | | | | |
| - nein | 94 (98.9%) | 87 (100.0%) | 57 (100.0%) | 238 (99.6%) |
| - ja | 1 (`1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 9 | 3 | 1 | 13 |

Tabelle 9-33: Unerwünschte Ereignisse - Zusammenhang Kausalität und Intensität

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|----------------------------|----------------------|---|---|----------------|
| Kausalität / Intensität | | | | |
| - wahrscheinlich/leicht | 36 (8.1%) | 25 (5.4%) | 43 (8.5%) | 104 (7.3%) |
| - unwahrscheinlich/leicht | 68 (15.2%) | 88 (18.9%) | 75 (14.8%) | 231 (16.3%) |
| - nicht beurteilbar/leicht | 11 (2.5%) | 6 (`1.3%) | 6 (1.2%) | 23 (1.6%) |
| - wahrscheinlich/mittel | 40 (8.9%) | 72 (15.5%) | 107 (21.1%) | 219 (15.4%) |
| unwahrscheinlich/mittel | 146 (32.7%) | 130 (28.0%) | 126 (24.8%) | 402 (28.3%) |
| nicht beurteilbar/mittel | 6 (1.3%) | 11 (2.4%) | 12 (2.4%) | 29 (2.0%) |
| wahrscheinlich/schwer | 29 (6.5%) | 41 (8.8%) | 65 (12.8%) | 135 (9.5%) |
| unwahrscheinlich/schwer | 103 (23.0%) | 85 (18.3%) | 65 (12.8%) | 253 (17.8%) |
| nicht beurteilbar/schwer | 8 (1.8%) ´ | 7 (` 1.5%) ́ | 9 (` 1.8%) ์ | 24 (1.7%) |
| - missing | ` 0 ′ | ` 0 ´ | `10 ´ | `10 ´ |

Tabelle 9-34: Unerwünschte Ereignisse nach Häufigkeit System Organ Class (SOC)

| | Monotherapie N=447 | Zweifachkombinations- therapie N=465 | Dreifachkombinations- therapie N= 518 | Total N= 1430 |
|---|-----------------------|--|---|------------------|
| SOC (MedDRA) | | | | |
| - Blood and lymphatic system disorders | 55 (12.3%) | 99 (21.3%) | 153 (29.5%) | 307 (21.5%) |
| - Respiratory, thoracic and mediastinal | 84 (18.8%) | 64 (13.8%) | 68 (13.1%) ´ | 216 (15.1%) |
| disorders | , | , | , | , |
| - General disorders and administration | 76 (17.0%) | 68 (14.6%) | 70 (13.5%) | 214 (15.0%) |
| site conditions | , | , | , | ` , |
| - Gastrointestinal disorders | 43 (9.6%) | 53 (11.4%) | 47 (9.1%) | 143 (10.0%) |
| - Musculoskeletal and connective | 24 (5.4%) | 23 (4.9%) | 22 (4.2%) | 69 (4.8%) |
| tissue disorders | , | , | , | , |
| - Nervous system disorders | 25 (5.6%) | 28 (6.0%) | 16 (3.1%) | 69 (4.8%) |
| - Metabolism and nutrition disorders | 25 (5.6%) | 16 (3.4%) | 20 (3.9%) | 61 (4.3%) |
| - Vascular disorders | 13 (2.9%) | 26 (5.6%) | 20 (3.9%) | 59 (4.1%) |
| - Investigations | 19 (4.3%) | 15 (` 3.2%) | 21 (4.1%) | 55 (3.8%) |
| - Infections and infestations | 18 (4.0%) | 20 (4.3%) | 10 (1.9%) | 48 (3.4%) |
| - Surgical and medical procedures | 14 (3.1%) | 13 (2.8%) | 15 (2.9%) | 42 (2.9%) |
| - Skin and subcutaneous tissue disor- | 7 (`1.6%) | 10 (2.2%) | 12 (2.3%) | 29 (2.0%) |
| ders | , | , | , , | , |
| - Renal and urinary disorders | 14 (3.1%) | 4 (0.9%) | 8 (1.5%) | 26 (1.8%) |
| - Psychiatric disorders | 6 (1.3%) | 8 (1.7%) | 9 (1.7%) | 23 (1.6%) |
| - Cardiac disorders | 5 (1.1%) | 11 (2.4%) | 6 (1.2%) | 22 (1.5%) |
| - Injury, poisoning and procedural | 10 (2.2%) | 1 (`0.2%) | 11 (2.1%) | 22 (1.5%) |
| complications | , | ` , | , | , |
| - Eye disorders | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 4 (0.8%) | 6 (0.4%) |
| - Hepatobiliary disorders | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 4 (0.8%) | 6 (0.4%) |
| - Reproductive system and breast | 2 (0.4%) | 3 (0.6%) | 0 (0.0%) | 5 (0.3%) |
| disorders | , , | , | , | , |
| - Neoplasms benign, malignant and | 2 (0.4%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 4 (0.3%) |
| unspecified (incl cysts and polyp | ` , | ` ' | , | , , , , |
| - Cardiac disorder | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1%) |
| - Ear and labyrinth disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| - Immune system disorders | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |

Tabelle 9-35: Unerwünschte Ereignisse nach Häufigkeit Prefered term (PT)

| | | Zweifachkombination- | Dreifachkombinations- | |
|---|--------------|----------------------|-----------------------|-------------|
| | Monotherapie | therapie | therapie | Total |
| | N=447 · | N= 465 | N= 518 | N=1430 |
| Preferred term (MedDRA) | | | | |
| - Dyspnoea | 45 (10.1%) | 31 (6.7%) | 31 (6.0%) | 107 (7.5%) |
| - Leukopenia | 21 (4.7%) | 20 (4.3%) | 61 (11.8%) | 102 (7.1%) |
| - Thrombocytopenia | 8 (1.8%) | 29 (6.2%) | 39 (7.5%) | 76 (5.3%) |
| - Neutropenia | 20 (4.5%) | 17 (3.7%) | 20 (3.9%) | 57 (4.0%) |
| - Fatigue | 20 (4.5%) | 11 (2.4%) | 23 (4.4%) | 54 (3.8%) |
| - Anaemia | 2 (0.4%) | 24 (5.2%) | 22 (4.2%) | 48 (3.4%) |
| - General physical health deterioration | 16 (3.6%) | 12 (2.6%) | 13 (2.5%) | 41 (2.9%) |
| - Nausea | 10 (2.2%) | 12 (2.6%) | 16 (3.1%) | 38 (2.7%) |
| - Pneumonia | 9 (`2.0%) | 15 (3.2%) | 8 (`1.5%) | 32 (2.2%) |
| - Hospitalisation | 10 (2.2%) | 8 (`1.7%) | 13 (2.5%) | 31 (2.2%) |
| - Pyrexia | 16 (3.6%) | 5 (1.1%) | 9 (`1.7%) | 30 (2.1%) |
| - Vomiting | 9 (2.0%) | 6 (1.3%) | 11 (2.1%) | 26 (1.8%) |
| - Chest pain | 5 (1.1%) | 11 (2.4%) | 9 (`1.7%) | 25 (1.7%) |
| - Decreased appetite | 9 (2.0%) | 7 (`1.5%) | 9 (1.7%) | 25 (1.7%) |
| - Infection | 8 (1.8%) | 12 (2.6%) | 5 (` 1.0%) | 25 (1.7%) |
| - Constipation | 10 (2.2%) | 7 (`1.5%) | 3 (0.6%) | 20 (1.4%) |
| - Haemoptysis | 4 (0.9%) | 8 (1.7%) | 6 (1.2%) | 18 (1.3%) |
| - Vertigo | 6 (1.3%) | 7 (1.5%) | 4 (0.8%) | 17 (1.2%) |
| - Pain | 6 (1.3%) | 4 (0.9%) | 5 (` 1.0%) | 15 (1.0%) |
| - Arthralgia | 6 (1.3%) | 3 (0.6%) | 5 (1.0%) | 14 (1.0%) |
| - Weight decreased | 2 (0.4%) | 4 (0.9%) | 8 (1.5%) | 14 (1.0%) |
| - Abdominal pain upper | 1 (0.2%) | 7 (1.5%) | 5 (1.0%) | 13 (0.9%) |
| - Dyspnoea exertional | 6 (1.3%) | 1 (0.2%) | 5 (1.0%) | 12 (0.8%) |
| - Oedema peripheral | 4 (0.9%) | 6 (1.3%) | 2 (0.4%) | 12 (0.8%) |
| - Pain in extremity | 4 (0.9%) | 4 (0.9%) | 4 (0.8%) | 12 (0.8%) |
| - Urinary tract infection | 8 (1.8%) | 2 (0.4%) | 2 (0.4%) | 12 (0.8%) |

| | Monotherapie | Zweifachkombination- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|--------------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| | N=447 | N= 465 | N= 518 | N=1430 |
| Asthenia | 2 (0.4%) | 7 (1.5%) | 2 (0.4%) | 11 (0.8% |
| Back pain | 5 (1.1%) | 3 (0.6%) | 3 (0.6%) | 11 (0.8% |
| Cough | 2 (0.4%) | 1 (0.2%) | 8 (1.5%) | 11 (0.8% |
| Headache | 3 (0.7%) | 7 (1.5%) | 1 (0.2%) | 11 (0.8% |
| Pancytopenia | 0 (0.0%) | 4 (0.9%) | 7 (1.4%) | 11 (0.8% |
| Exanthem | 2 (0.4%) | 4 (0.9%) | 4 (0.8%) | 10 (0.79 |
| Appetite disorder | 4 (0.9%) | 3 (0.6%) | 2 (0.4%) | 9 (0.6% |
| Bone pain | 3 (0.7%) | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) | 9 (0.6% |
| Confusional state | 3 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.8%) | 9 (0.6% |
| Diarrhoea | , | ` ' | 2 (0.4%) | |
| | , | 4 (0.9%) | , , | 9 (0.6% |
| Dehydration | 4 (0.9%) | 3 (0.6%) | 1 (0.2%) | 8 (0.6% |
| Dysphagia | 2 (0.4%) | 4 (0.9%) | 2 (0.4%) | 8 (0.6% |
| Dyspnoea at rest | 4 (0.9%) | 4 (0.9%) | 0 (0.0%) | 8 (0.6% |
| Epistaxis | 2 (0.4%) | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) | 8 (0.6% |
| Pleural effusion | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 3 (0.6%) | 8 (0.6% |
| Influenza | 3 (0.7%) | 3 (0.6%) | 1 (0.2%) | 7 (0.5% |
| Infusion site reaction | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 5 (1.0%) | 7 (0.5% |
| Abdominal pain | 4 (0.9%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 6 (0.4% |
| Convulsion | ` , | , | ` , | ` |
| | , , | , | , | |
| Death | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 3 (0.6%) | 6 (0.4% |
| Blood product transfusion | 0 (0.0%) | 5 (1.1%) | 0 (0.0%) | 5 (0.3% |
| Dysuria | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 3 (0.6%) | 5 (0.3% |
| Gamma-glutamyltransferase in- | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 3 (0.6%) | 5 (0.3% |
| reased | . , | . , | . , | , |
| Hyperbilirubinaemia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 4 (0.8%) | 5 (0.3% |
| Hypercalcaemia | 4 (0.9%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 5 (0.3% |
| Hypoaesthesia | 3 (0.7%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 5 (0.3% |
| | ` , | ` , | | ` |
| Myalgia | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.3% |
| Oedema | 0 (0.0%) | 3 (0.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.3% |
| Pruritus generalised | 1 (0.2%) | 3 (0.6%) | 1 (0.2%) | 5 (0.3% |
| Venous thrombosis limb | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 2 (0.4%) | 5 (0.3% |
| Arterial thrombosis limb | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 4 (0.3% |
| Arteriovenous fistula site infection | 3 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 4 (0.3% |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 4 (0.3% |
| Bone marrow depression | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 3 (0.6%) | 4 (0.3% |
| Bronchitis | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 1 (0.2%) | 4 (0.3% |
| | , | , | , | • |
| Bronchopneumonia | 2 (0.4%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 4 (0.3% |
| Depression | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.4%) | 4 (0.3% |
| Enterocolitis | 1 (0.2%) | 3 (0.6%) | 0 (0.0%) | 4 (0.3% |
| Hypokalaemia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 3 (0.6%) | 4 (0.3% |
| Pulmonary embolism | 1 (0.2%) | 3 (0.6%) | 0 (0.0%) | 4 (0.3% |
| Red blood cell count decreased | 2 (0.4%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 4 (0.3% |
| Sepsis | 3 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 4 (0.3% |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 3 (0.2% |
| Blood pressure increased | 0 (0.0%) | 3 (0.6%) | 0 (0.0%) | 3 (0.2% |
| | | | | |
| Disease progression | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 3 (0.2% |
| Erysipelas | 3 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (0.2% |
| Flank pain | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 3 (0.2% |
| Gait abnormal | 2 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 3 (0.2% |
| Gastritis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 3 (0.2% |
| Hemiparesis | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 3 (0.2% |
| Hypertension | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.2% |
| Lacrimation increased | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 3 (0.2% |
| Leukocytosis | 2 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 3 (0.2% |
| | ` ' | ` , | 1 (| |
| Muscle cramp | 0 (0.0%) | 3 (0.6%) | 0 (0.0%) | 3 (0.2% |
| Neck pain | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.2% |
| Pelvic pain | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 3 (0.2% |
| Sleep disorder | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.2% |
| Tachyarrhythmia | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 3 (0.29 |
| Tachycardia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 3 (0.2% |
| Thrombocythaemia | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.2% |
| Thrombophlebitis | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.2% |
| Triombophiebilis Tremor | , | ` , | 1 1 | • |
| | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.2% |
| Abdominal discomfort | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.19 |
| Acne | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Ageusia | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| Alopecia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.19 |
| Anorexia | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Application site erythema | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| | 1 1 | | | 2 (0.17 |
| Arrhythmia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Arteriovenous fistula operation | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Blood bilirubin increased | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Blood creatinine increased | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |

| | Monotherapie | Zweifachkombination- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| - Blood lactate dehydrogenase in- | N=447 1 (0.2%) | N= 465 0 (0.0%) | N= 518 1 (0.2%) | N=1430 2 (0.1% |
| creased | 1 (0.270) | 0 (0.070) | 1 (0.270) | 2 (0.170 |
| - Bronchospasm | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| - Cachexia | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| - Chest wall pain | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| - Circulatory collapse | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| - Cystitis | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| - Dysgeusia | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| - Dyspepsia | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| - Dyspnoea exacerbated | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Febrile infection | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| - Haematuria | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| - Haemoglobin decreased | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| - Hoarseness | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| · Hyperglycaemia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| - Hyperhidrosis | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Hypoglycaemia | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| Injection site necrosis | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Localised infection | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Loss of consciousness | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Metastases to central nervous system | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Motor dysfunction | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Mucosal inflammation | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Night sweats | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| Nocturia | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Oral candidiasis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Orthostatic hypotension | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.1% |
| Packed red blood cell transfusion | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Phlebitis | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Productive cough | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Rash | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Renal insufficiency | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Respiratory failure | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Restlessness | 0 (0.0%) | ` , | 1 (0.2%) | • |
| | 1 (0.2%) | , | , , | 2 (0.1% 2 (0.1% |
| Sensory disturbance | , | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | ` |
| Somnolence | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.1% |
| Venous insufficiency | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.1% |
| Abdominal pain lower | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Acute psychosis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Alcohol problem | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Anaemia of malignant disease | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Aphasia | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Appendicitis noninfective | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Arterial embolism limb | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Arthritis infective | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Aspartate aminotransferase | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Atrial fibrillation | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Balance disorder | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Blood pressure decreased | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Blood pressure fluctuation | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Body temperature increased | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Bronchospasm paradoxical | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| C-reactive protein increased | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Candidiasis | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Cardiac arrest | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Cardiac failure | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Cellulitis | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Cerebellar syndrome | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Cerebrovascular accident | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Chest discomfort | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Colitis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Consciousness fluctuating | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Contusion | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Cor pulmonale | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Cyanosis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Cystitis haemorrhagic | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Decubitus ulcer | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 1 | • |
| | , , | | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Deep vein thrombosis | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Depressed mood | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Dermatitis medicamentosa | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Dialyse | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Dressler's syndrome | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| - Dysaesthesia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |

| | Monotherapie | Zweifachkombination- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|-------------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| | N=447 | N= 465 | N= 518 | N=1430 |
| Embolism | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Epigastric discomfort | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Epilepsy | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Erythema | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Eye redness | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Eyelid oedema | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Filariasis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Gamma-glutamyltransferase | 1 (0.2%) | ` ' | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| | , , | 0 (0.0%) | , , | |
| Gastroenteritis radiation | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Grand mal convulsion | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Granulocyte count decreased | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Growing pains | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Haematology test | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| -laemorrhage | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Hallucination | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| | , , | | , , | |
| Hearing impaired | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.19 |
| Hiccups | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Horner's syndrome | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| -lypersensitivity | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| -lyponatraemia | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.19 |
| Hypotension | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.17 |
| | , , | ` , | , , | |
| Hypoxia | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| mpaired healing | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| ncontinence | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| nflammation localised | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.19 |
| Infusion site pain | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.19 |
| njection site swelling | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.17 |
| | ` , | ` , | , | |
| ntestinal perforation | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Jaundice | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Laryngitis | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Liver function test abnormal | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Lung abscess | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| ung infiltration | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| | | , | ` , | • |
| Lymphocyte count decreased | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Memory impairment | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Metastasis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Muscular weakness | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Myelopathy | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Myocardial infarction | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Nail dystrophy | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| | ` , | 0 (0.0%) | | , |
| Nasopharyngitis | 0 (0.0%) | ` , | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Neck, shoulder and arm syndrome | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Necrosis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Neoplasm progression | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Neutropenic sepsis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Obstructive chronic bronchitis with | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| | 0 (0.070) | 1 (0.270) | 0 (0.070) | 1 (0.17 |
| cute exacerbation | 0 / 0 00/) | 0 (0 00() | 4 (0 00() | 4 (0 40 |
| Odynophagia | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Oesophagitis | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1% |
| Desophagitis ulcerative | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Oropharyngeal swelling | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.19 |
| Otitis externa | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.19 |
| Pain exacerbated | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.17 |
| | | | , | : |
| Paraesthesia | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Paraparesis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Pathological fracture | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Pelvic venous thrombosis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Pericardial effusion | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Peritonitis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| | | , , | , , | • |
| Petechiae | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Pharyngolaryngeal pain | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Pleurodesis | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Pneumocystis carinii pneumonia | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Pneumonia primary atypical | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Pneumothorax | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.17 |
| | ` , | ` , | ` | |
| Polyneuropathy | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Post procedural vomiting | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Priapism | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Radicular pain | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| • | | | | |
| Renal failure acute | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.19 |
| Rhinorrhoea | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Right ventricular failure | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| Sensation of heaviness | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1% |
| | | | / | |

| | | Zweifachkombination- | Dreifachkombinations- | |
|-------------------------------------|--------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| | Monotherapie | therapie | therapie | Total |
| | N=447 | N= 465 | N= 518 | N=1430 |
| - Septic shock | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Silent myocardial infarction | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| - Soft tissue inflammation | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Sputum abnormal | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| - Stomatitis | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| - Subarachnoid haemorrhage | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Syncope | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Therapeutic agent toxicity | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Thrombosis | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Tooth infection | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Transaminases increased | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Upper respiratory tract infection | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Urinary incontinence | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Urticaria | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Vaginal mycosis | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Venipuncture site pain | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Ventricular fibrillation | 0 (0.0%) | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Visual disturbance | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Weight increased | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - White blood cell count | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| - Wound complication | 1 (0.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| • | • • | | | • |

Tabelle 9-36: Gesamttoxzitäts-Score unter Firstline-Therapie (nach NCI-CTC): pro Patient werden alle auftretenden CTC-Kriterien mit ihrem Schweregrad über alle Zyklen summiert und durch die Zykluszahl dividiert.

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|---------------------|----------------------|---|---|---------------------|
| NW-Score | | | | |
| - N | 88 | 91 | 86 | 265 |
| - Mean +/- SD | 6.3 +/-5.5 | 6.0 +/-5.4 | 6.3 +/-5.0 | 6.2 +/-5.3 |
| - p5, p25, p75, p95 | 0.4, 2.6, 8.2, 18.3 | 0.3, 2.3, 8.8, 17.3 | 1.0, 2.9, 9.0, 14.7 | 0.4, 2.6, 8.6, 18.0 |
| - Median | 4.7 | 4.4 | 4.9 | 4.7 |
| - Min, Max | 0.0, 28.0 | 0.0, 31.0 | 0.0, 32.0 | 0.0, 32.0 |

Tabelle 9-37: Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient zusammengefasst in Schweregradkategorien Grad 0, Grad 1-2, Grad 3-4

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|-----------------|----------------------|---|---|----------------|
| Fatigue | | | | |
| - Grad 0 | 39 (44.8%) | 26 (28.6%) | 22 (25.9%) | 87 (33.1%) |
| - Grad 1-2 | 40 (46.0%) | 60 (65.9%) | 54 (63.5%) | 154 (58.6%) |
| - Grad 3-4 | 8 (9.2%) | 5 (5.5%) | 9 (`10.6%) | 22 (8.4%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Gewichtsverlust | | | | |
| - Grad 0 | 70 (80.5%) | 69 (75.8%) | 62 (72.9%) | 201 (76.4%) |
| - Grad 1-2 | 17 (19.5%) | 22 (24.2%) | 22 (25.9%) | 61 (23.2%) |
| - Grad 3-4 | 0 (`0.0%) | 0 (`0.0%) | 1 (` 1.2%) ´ | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | ` 1 | 4 | ` 9 |
| Appetit | | | | |
| - Grad 0 | 45 (51.7%) | 37 (40.7%) | 36 (42.4%) | 118 (44.9%) |
| - Grad 1-2 | 31 (35.6%) | 43 (47.3%) | 40 (47.1%) | 114 (43.3%) |
| - Grad 3-4 | 11 (12.6%) | 11 (12.1%) | 9 (10.6%) | 31 (`11.8%) |
| - missing | ` 4 | ` 1 | ` 4 | ` 9 ´ |

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|---------------------|----------------------|---|---|-----------------|
| Übelkeit | 11-01 | 11-02 | 11-00 | 2.2 |
| Grad 0 | 51 (58.6%) | 47 (51.6%) | 40 (47.1%) | 138 (52.5%) |
| Grad 1-2 | 32 (36.8%) | 40 (44.0%) | 42 (49.4%) | 114 (43.3%) |
| Grad 3-4 | 4 (4.6%) | 4 (4.4%) | 3 (3.5%) | 11 (4.2%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Erbrechen | | | | |
| Grad 0 | 67 (77.0%) | 64 (70.3%) | 59 (69.4%) | 190 (72.2%) |
| Grad 1-2 | 19 (21.8%) | 25 (27.5%) | 25 (29.4%) | 69 (26.2%) |
| Grad 3-4 | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Durchfall | | | | |
| Grad 0 | 84 (96.6%) | 77 (84.6%) | 75 (88.2%) | 236 (89.7%) |
| Grad 1-2 | 2 (2.3%) | 14 (15.4%) | 10 (11.8%) | 26 (9.9%) |
| Grad 3-4 | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Obstipation | | | | |
| Grad 0 | 65 (74.7%) | 66 (72.5%) | 50 (58.8%) | 181 (68.8%) |
| Grad 1-2 | 20 (23.0%) | 24 (26.4%) | 30 (35.3%) | 74 (28.1%) |
| Grad 3-4 | 2 (2.3%) | 1 (1.1%) | 5 (5.9%) | 8 (3.0%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Stomatitis | | | | |
| Grad 0 | 73 (83.9%) | 81 (89.0%) | 63 (74.1%) | 217 (82.5%) |
| Grad 1-2 | 14 (16.1%) | 10 (11.0%) | 21 (24.7%) | 45 (17.1%) |
| Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 1 (0.4%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Fieber | = | | | |
| Grad 0 | 61 (70.1%) | 74 (81.3%) | 66 (77.6%) | 201 (76.4%) |
| Grad 1-2 | 24 (27.6%) | 17 (18.7%) | 19 (22.4%) | 60 (22.8%) |
| Grad 3-4 | 2 (2.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.8%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Muskel- | | | | |
| Gelenkschmerz | EQ / CQ CQ/\ | CE (74 40/) | 40 (57 00() | 167 / 00 500 |
| Grad 0 | 53 (60.9%) | 65 (71.4%) | 49 (57.6%) | 167 (63.5%) |
| Grad 1-2 | 21 (24.1%) | 18 (19.8%) | 31 (36.5%) | 70 (26.6%) |
| Grad 3-4 | 13 (14.9%) | 8 (8.8%) | 5 (5.9%) | 26 (9.9%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Schmerzen im Brust- | | | | |
| pereich | 00 (00 00) | 00 (00 40() | FF (0.4.70() | 477 / 07 000 |
| Grad 0 | 60 (69.0%) | 62 (68.1%) | 55 (64.7%) | 177 (67.3%) |
| Grad 1-2 | 19 (21.8%) | 24 (26.4%) | 25 (29.4%) | 68 (25.9%) |
| Grad 3-4 missing | 8 (9.2%) 4 | 5 (5.5%) 1 | 5 (5.9%) 4 | 18 (6.8%) 9 |
| Husten | | | | |
| Grad 0 | 38 (43.7%) | 48 (52.7%) | 41 (48.2%) | 127 (48.3%) |
| Grad 1-2 | 47 (54.0%) | 43 (47.3%) | 44 (51.8%) | 134 (51.0%) |
| Grad 3-4 | 2 (2.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.8%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Dyspnoe | | | | |
| Grad 0 | 29 (33.0%) | 39 (42.9%) | 31 (36.5%) | 99 (37.5%) |
| Grad 1-2 | 34 (38.6%) | 31 (34.1%) | 31 (36.5%) | 96 (36.4%) |
| Grad 3-4 | 25 (28.4%) | 21 (23.1%) | 23 (27.1%) | 69 (26.1%) |
| missing | ` 3 | ` 1 | 4 | `8 |
| Sefühlsstörungen | | | | |
| Grad 0 | 71 (81.6%) | 74 (81.3%) | 65 (76.5%) | 210 (79.8%) |
| Grad 1-2 | 15 (17.2%) | 15 (16.5%) | 18 (21.2%) | 48 (18.3%) |
| Grad 3-4 | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 2 (2.4%) | 5 (1.9%) |
| missing | ` 4 | ` 1 | ` 4 | ` 9 |
| laarausfall | | | | |
| Grad 0 | 64 (73.6%) | 59 (64.8%) | 46 (54.1%) | 169 (64.3%) |
| Grad 1-2 | 23 (26.4%) | 32 (35.2%) | 39 (45.9%) | 94 (35.7%) |
| missing | 4 | 1 | 4 | 9 |

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|----------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Allergie | N=91 | N=92 | N=89 | N=272 |
| - Grad 0 | 81 (93.1%) | 90 (98.9%) | 83 (97.6%) | 254 (96.6%) |
| - Grad 0 - Grad 1-2 | 6 (6.9%) | 1 (1.1%) | 2 (2.4%) | 9 (3.4%) |
| - missing | 4 | 1 (1.170) | 2 (2.470) | 9 |
| misomg | - | , | 7 | J |
| Herzrhythmusstörun- gen | | | | |
| - Grad 0 | 82 (93.2%) | 84 (92.3%) | 81 (95.3%) | 247 (93.6%) |
| - Grad 1-2 | 1 (1.1%) | 4 (4.4%) | 1 (1.2%) | 6 (2.3%) |
| - Grad 3-4 | 5 (5.7%) | 3 (3.3%) | 3 (3.5%) | 11 (4.2%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Kardiale Ischämie | | | | |
| - Grad 0 | 87 (98.9%) | 89 (97.8%) | 84 (98.8%) | 260 (98.5%) |
| - Grad 1-2 | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Hautveränderungen | | | | |
| - Grad 0 | 77 (87.5%) | 80 (87.9%) | 68 (80.0%) | 225 (85.2%) |
| - Grad 1-2 | 11 (12.5%) | 10 (11.0%) | 15 (17.6%) | 36 (13.6%) |
| - Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (2.4%) | 3 (1.1%) |
| missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Hämoptysis | | | | |
| - Grad 0 | 79 (90.8%) | 83 (91.2%) | 78 (90.7%) | 240 (90.9%) |
| - Grad 1-2 | 8 (9.2%) | 5 (5.5%) | 5 (5.8%) | 18 (6.8%) |
| - Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 3 (3.3%) | 3 (3.5%) | 6 (2.3%) |
| - missing | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Hämaturie | | | | |
| - Grad 0 | 84 (96.6%) | 90 (98.9%) | 81 (95.3%) | 255 (97.0%) |
| - Grad 1-2 | 3 (3.4%) | 1 (` 1.1%) ์ | 4 (4.7%) | 8 (`3.0%) ´ |
| - missing | 4 | ` 1 ´ | 4 | 9 |
| Infektion | | | | |
| - Grad 0 | 59 (67.8%) | 67 (73.6%) | 60 (70.6%) | 186 (70.7%) |
| - Grad 1-2 | 15 (17.2%) | 11 (12.1%) | 11 (12.9%) | 37 (14.1%) |
| - Grad 3-4 | 13 (14.9%) | 13 (14.3%) | 14 (16.5%) | 40 (15.2%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Verwirrtheit | | | | |
| - Grad 0 | 83 (94.3%) | 86 (94.5%) | 78 (91.8%) | 247 (93.6%) |
| - Grad 1-2 | 3 (3.4%) | 3 (3.3%) | 3 (3.5%) | 9 (3.4%) |
| - Grad 3-4 | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 4 (4.7%) | 8 (3.0%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Bewusstsein | | | | |
| - Grad 0 | 80 (90.9%) | 87 (95.6%) | 79 (92.9%) | 246 (93.2%) |
| - Grad 1-2 | 6 (6.8%) | 2 (2.2%) | 6 (7.1%) | 14 (5.3%) |
| - Grad 3-4 | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Pneumonitis | | , | / | |
| Grad 0 | 84 (96.6%) | 85 (93.4%) | 82 (96.5%) | 251 (95.4%) |
| - Grad 1-2 | 3 (3.4%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 6 (2.3%) |
| Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 4 (4.4%) | 2 (2.4%) | 6 (2.3%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Lungenfibrose | 00 (00 00() | 00 / 07 00/ | 00 (07 00() | 050 / 00 400 |
| - Grad 0 | 86 (98.9%) | 89 (97.8%) | 83 (97.6%) | 258 (98.1%) |
| - Grad 1-2 - missing | 1 (1.1%) 4 | 2 (2.2%) 1 | 2 (2.4%) 4 | 5 (1.9%) 9 |
| _ | | | | - |
| Proteinurie - Grad 0 | 85 (97.7%) | 87 (97.8%) | 81 (96.4%) | 253 (97.3%) |
| - Grad 0 - Grad 1-2 | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 3 (3.6%) | 7 (2.7%) |
| - Grad 1-2 - missing | 2 (2.3%) 4 | 3 | 5 (3.6%) 5 | 12 |
| Niereninsuffizienz | | | | |
| - Grad 0 | 85 (97.7%) | 89 (97.8%) | 79 (92.9%) | 253 (96.2%) |
| - Grad 1-2 | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 6 (7.1%) | 9 (3.4%) |
| - Grad 3-4 | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |

Tabelle 9-38: Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|--|--------------------------|---|---|----------------------------|
| Fatigue | | • | | |
| - Grad 0 | 39 (44.8%) | 26 (28.6%) | 22 (25.9%) | 87 (33.1%) |
| - Grad I | 25 (28.7%) | 34 (37.4%) | 33 (38.8%) | 92 (35.0%) |
| - Grad II | 15 (17.2%) | 26 (28.6%) | 21 (24.7%) | 62 (23.6%) |
| - Grad III | 5 (5.7%) | 4 (4.4%) | 7 (8.2%) | 16 (6.1%) |
| - Grad IV | 3 (3.4%) | 1 (1.1%) | 2 (2.4%) | 6 (2.3%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Gewichtsverlust | | | | |
| - Grad 0 | 70 (80.5%) | 69 (75.8%) | 62 (72.9%) | 201 (76.4%) |
| - Grad I | 12 (13.8%) | 18 (19.8%) | 13 (15.3%) | 43 (16.3%) |
| - Grad II | 5 (5.7%) | 4 (4.4%) | 9 (10.6%) | 18 (6.8%) |
| - Grad III | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Appetit | | | | |
| - Grad 0 | 45 (51.7%) | 37 (40.7%) | 36 (42.4%) | 118 (44.9%) |
| - Grad I | 23 (26.4%) | 29 (31.9%) | 26 (30.6%) | 78 (29.7%) |
| - Grad II | 8 (9.2%) | 14 (15.4%) | 14 (16.5%) | 36 (13.7%) |
| - Grad III | 9 (10.3%) | 11 (12.1%) | 7 (8.2%) | 27 (10.3%) |
| - Grad IV | 2 (2.3%) | 0 (0.0%) | 2 (2.4%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Übelkeit | | | | |
| - Grad 0 | 51 (58.6%) | 47 (51.6%) | 40 (47.1%) | 138 (52.5%) |
| - Grad I | 13 (14.9%) | 19 (20.9%) | 24 (28.2%) | 56 (21.3%) |
| - Grad II | 19 (21.8%) | 21 (23.1%) | 18 (21.2%) | 58 (22.1%) |
| - Grad III | 4 (4.6%) | 4 (4.4%) | 3 (3.5%) | 11 (4.2%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Erbrechen | , | | | |
| - Grad 0 | 67 (77.0%) | 64 (70.3%) | 59 (69.4%) | 190 (72.2%) |
| - Grad I | 12 (13.8%) | 13 (14.3%) | 14 (16.5%) | 39 (14.8%) |
| - Grad II | 7 (8.0%) | 12 (13.2%) | 11 (12.9%) | 30 (11.4%) |
| - Grad III | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Durchfall | 0.4 (0.0 00() | 77 (04 00) | 75 (00 00) | 200 (00 70() |
| - Grad 0 | 84 (96.6%) | 77 (84.6%) | 75 (88.2%) | 236 (89.7%) |
| - Grad I | 1 (1.1%) | 9 (9.9%) | 7 (8.2%) | 17 (6.5%) |
| - Grad II | 1 (1.1%) | 5 (5.5%) | 3 (3.5%) | 9 (3.4%) |
| - Grad III | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Obstipation Cred 0 | GE (74 70/) | 66 (72 59/) | EO / EO 90/\ | 101 (60 00/) |
| - Grad 0 - Grad I | 65 (74.7%) 6 (6.9%) | 66 (72.5%) | 50 (58.8%) | 181 (68.8%) |
| - Grad II | 14 (16.1%) | 12 (13.2%) | 15 (17.6%) 15 (17.6%) | 33 (12.5%) 41 (15.6%) |
| | | 12 (13.2%) | | |
| Grad IIImissing | 2 (2.3%) 4 | 1 (1.1%) 1 | 5 (5.9%) 4 | 8 (3.0%) 9 |
| Stomatitis | | | | |
| - Grad 0 | 73 (83.9%) | 81 (89.0%) | 63 (74.1%) | 217 (82.5%) |
| - Grad I | 9 (10.3%) | 6 (6.6%) | 15 (17.6%) | 30 (11.4%) |
| - Grad II | 5 (5.7%) | 4 (4.4%) | 6 (7.1%) | 15 (5.7%) |
| - Grad III | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Fieber | | | | |
| - Grad 0 | 61 (70.1%) | 74 (81.3%) | 66 (77.6%) | 201 (76.4%) |
| - Grad I | 19 (21.8%) | 14 (15.4%) | 16 (18.8%) | 49 (18.6%) |
| - Grad II | 5 (5.7%) | 3 (3.3%) | 3 (3.5%) | 11 (4.2%) |
| - Grad III | 2 (2.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.8%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| | | | | |

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|------------------------------|------------------------|---|---|--------------------|
| Muskel- | 14-31 | N=32 | 14-03 | 14-272 |
| /Gelenkschmerz | | | | |
| - Grad 0 | 53 (60.9%) | 65 (71.4%) | 49 (57.6%) | 167 (63.5%) |
| - Grad I | 14 (16.1%) | 10 (11.0%) | 14 (16.5%) | 38 (14.4%) |
| - Grad II | 7 (8.0%) | 8 (8.8%) | 17 (20.0%) | 32 (12.2%) |
| - Grad III | 12 (13.8%) | 6 (6.6%) | 4 (4.7%) | 22 (8.4%) |
| - Grad IV | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Schmerzen im Brustbereich | | | | |
| - Grad 0 | 60 (69.0%) | 62 (68.1%) | 55 (64.7%) | 177 (67.3%) |
| - Grad I | 14 (16.1%) | 17 (18.7%) | 11 (12.9%) | 42 (16.0%) |
| - Grad II | 5 (`5.7%) | 7 (` 7.7%) | 14 (16.5%) | 26 (9.9%) |
| - Grad III | 8 (9.2%) | 5 (5.5%) | 5 (5.9%) | 18 (6.8%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Husten | 22 (42 =24) | | | () |
| - Grad 0 | 38 (43.7%) | 48 (52.7%) | 41 (48.2%) | 127 (48.3%) |
| - Grad I | 36 (41.4%) | 33 (36.3%) | 31 (36.5%) | 100 (38.0%) |
| - Grad II - Grad III | 11 (12.6%) | 10 (11.0%) | 13 (15.3%) 0 (0.0%) | 34 (12.9%) |
| - Grad III - missing | 2 (2.3%) 4 | 0 (0.0%) 1 | 0 (0.0%) 4 | 2 (0.8%) 9 |
| Dyspnoe | | | | |
| - Grad 0 | 29 (33.0%) | 39 (42.9%) | 31 (36.5%) | 99 (37.5%) |
| - Grad II | 34 (38.6%) | 31 (34.1%) | 31 (36.5%) | 96 (36.4%) |
| - Grad III | 15 (17.0%) | 16 (17.6%) | 21 (24.7%) | 52 (19.7%) |
| - Grad IV | 10 (11.4%) | 5 (5.5%) | 2 (2.4%) | 17 (6.4%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Gefühlsstörungen - Grad 0 | 71 (81.6%) | 74 (81.3%) | 65 (76.5%) | 210 (79.8%) |
| - Grad I | 8 (9.2%) | 10 (11.0%) | 12 (14.1%) | 30 (11.4%) |
| - Grad II | 7 (8.0%) | 5 (5.5%) | 6 (7.1%) | 18 (6.8%) |
| - Grad III | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 3 (1.1%) |
| - Grad IV | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 2 (0.8%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Haarausfall | 0.4 (70.00() | 50 (0.4.00() | 40 (54 40() | 400 (04 00() |
| - Grad 0 | 64 (73.6%) | 59 (64.8%) | 46 (54.1%) | 169 (64.3%) |
| - Grad I | 13 (14.9%) | 21 (23.1%) | 22 (25.9%) | 56 (21.3%) |
| - Grad II - missing | 10 (11.5%) 4 | 11 (12.1%) 1 | 17 (20.0%) 4 | 38 (14.4%) 9 |
| · · | · | · | · | · · |
| Allergie - Grad 0 | 81 (93.1%) | 90 (98.9%) | 83 (97.6%) | 254 (96.6%) |
| - Grad I | 3 (3.4%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 5 (1.9%) |
| - Grad II | 3 (3.4%) | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Herzrhythmusstö- | | | | |
| rungen | 00 (00 00() | 04 (00 00() | 04 / 05 00() | 0.47 / 00.00() |
| - Grad 0 | 82 (93.2%) | 84 (92.3%) | 81 (95.3%) | 247 (93.6%) |
| - Grad II | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) | 2 (0.8%) |
| - Grad III - Grad IV | 3 (3.4%) 2 (2.3%) | 2 (2.2%) 1 (1.1%) | 2(2.4%) 1(1.2%) | 7(2.7%) 4(1.5%) |
| - Grad IV - missing | 2 (2.3%) 3 | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) 4 | 4 (1.5%) 8 |
| Kardiale Ischämie | | | | |
| - Grad 0 | 87 (98.9%) | 89 (97.8%) | 84 (98.8%) | 260 (98.5%) |
| - Grad I | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 2 (0.8%) |
| - Grad II - missing | 0 (0.0%) 3 | 1 (1.1%) 1 | 1 (1.2%) 4 | 2 (0.8%) 8 |
| Hautveränderun- | | | | |
| gen | , | | | |
| - Grad 0 | 77 (87.5%) | 80 (87.9%) | 68 (80.0%) | 225 (85.2%) |
| - Grad I | 8 (9.1%) | 7 (7.7%) | 11 (12.9%) | 26 (9.8%) |
| Grad II | 3 (3.4%) | 3 (3.3%) | 4 (4.7%) | 10 (3.8%) |
| - Grad III | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 2 (0.8%) |
| - Grad IV - missing | 0 (0.0%) 3 | 0 (0.0%) 1 | 1 (1.2%) 4 | 1 (0.4%) 8 |
| missing | J | ı | 7 | U |
| | | | | |

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|--------------------------|----------------------|---|---|----------------|
| | 14-01 | 11-02 | N-00 | 14-212 |
| Hämoptysis | 70 (00 00() | 00 (04 00() | 70 (00 70() | 0.40 / 00 00/) |
| - Grad 0 | 79 (90.8%) | 83 (91.2%) | 78 (90.7%) | 240 (90.9%) |
| - Grad I | 8 (9.2%) | 5 (5.5%) | 5 (5.8%) | 18 (6.8%) |
| - Grad III | 0 (0.0%) | 3 (3.3%) | 2 (2.3%) | 5 (1.9%) |
| - Grad IV | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Hämaturie | | | | |
| - Grad 0 | 84 (96.6%) | 90 (98.9%) | 81 (95.3%) | 255 (97.0%) |
| - Grad I | 3 (3.4%) | 1 (1.1%) | 2 (2.4%) | 6 (2.3%) |
| - Grad II | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (2.4%) | 2 (0.8%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Infektion | | | | |
| - Grad 0 | 59 (67.8%) | 67 (73.6%) | 60 (70.6%) | 186 (70.7%) |
| - Grad I | 5 (5.7%) | 2 (2.2%) | 3 (3.5%) | 10 (3.8%) |
| - Grad II | 10 (11.5%) | 9 (9.9%) | 8 (9.4%) | 27 (10.3%) |
| - Grad III | 12 (13.8%) | 11 (12.1%) | 13 (15.3%) | 36 (13.7%) |
| - Grad IV | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| \/amusimmth ait | | | | |
| Verwirrtheit - Grad 0 | 83 (94.3%) | 86 (94.5%) | 78 (91.8%) | 247 (93.6%) |
| - Grad I | | | , | , , |
| | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 2 (2.4%) | 6 (2.3%) |
| - Grad II | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 3 (1.1%) |
| - Grad III | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 3 (3.5%) | 5 (1.9%) |
| - Grad IV | 1 (1.1%) 3 | 1 (1.1%) 1 | 1 (1.2%) 4 | 3 (1.1%) |
| - missing | 3 | I | 4 | 8 |
| Bewusstsein | | | | |
| - Grad 0 | 80 (90.9%) | 87 (95.6%) | 79 (92.9%) | 246 (93.2%) |
| - Grad I | 4 (4.5%) | 1 (1.1%) | 4 (4.7%) | 9 (3.4%) |
| - Grad II | 2 (2.3%) | 1 (1.1%) | 2 (2.4%) | 5 (1.9%) |
| - Grad III | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) | 4 (1.5%) |
| - missing | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Pneumonitis | | | | |
| - Grad 0 | 84 (96.6%) | 85 (93.4%) | 82 (96.5%) | 251 (95.4%) |
| - Grad I | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) | 1 (1.2%) | 4 (1.5%) |
| - Grad II | 2 (2.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.8%) |
| - Grad III | 0 (0.0%) | 4 (4.4%) | 1 (1.2%) | 5 (1.9%) |
| - Grad IV | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |
| Lunganfibrasa | | | | |
| Lungenfibrose | 06 (00 00/) | 90 / 07 90/) | 92 (07 69/) | 050 / 00 40/ \ |
| - Grad I | 86 (98.9%) | 89 (97.8%) | 83 (97.6%) | 258 (98.1%) |
| - Grad I - missing | 1 (1.1%) 4 | 2 (2.2%) 1 | 2 (2.4%) 4 | 5 (1.9%) 9 |
| J | • | • | • | <u> </u> |
| Proteinurie | 05 / 07 70/\ | 07 (07 00() | 04 / 00 40/\ | 050 (07.00() |
| - Grad 0 | 85 (97.7%) | 87 (97.8%) | 81 (96.4%) | 253 (97.3%) |
| - Grad I | 2 (2.3%) | 2 (2.2%) | 3 (3.6%) | 7 (2.7%) |
| - missing | 4 | 3 | 5 | 12 |
| Niereninsuffizienz | | | | |
| - Grad 0 | 85 (97.7%) | 89 (97.8%) | 79 (92.9%) | 253 (96.2%) |
| - Grad I | 0 (0.0%) | 1 (` 1.1%)´ | 5 (` 5.9%) ๋ | 6 (2.3%) |
| - Grad II | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 3 (1.1%) |
| - Grad IV | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 4 | ` 1 | ` 4 | ` 9 ´ |
| - missing | 4 | 1 | 4 | 9 |

Tabelle 9-39: Gesamttoxizitäts-Score unter Secondline-Therapie (nach NCI-CTC): pro Patient werden alle auftretenden CTC-Kriterien mit ihrem Schweregrad über alle Zyklen summiert und durch die Zykluszahl dividiert.

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|---------------------|----------------------|---|---|---------------------|
| NW-Score | | | | |
| - N | 37 | 35 | 21 | 93 |
| - Mean +/- SD | 6.8 +/-5.8 | 7.3 +/-5.8 | 7.7 +/-5.2 | 7.2 +/-5.6 |
| - p5, p25, p75, p95 | 0.6, 3.3, 8.0, 18.0 | 1.0, 3.1, 10.2, 21.0 | 1.3, 3.3, 12.0, 16.8 | 1.0, 3.3, 9.0, 18.0 |
| - Median | 5.8 | 5.4 | 6.0 | 5.7 |
| - Min, Max | 0.0, 32.0 | 0.8, 24.0 | 0.5, 17.0 | 0.0, 32.0 |

Tabelle 9-40: Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient zusammengefasst in Schweregradkategorien Grad 0, Grad 1-2, Grad 3-4

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|-----------------|-------------------------|---|---|---------------|
| Fatique | 11-40 | 14=30 | 11-22 | 14-30 |
| - Grad 0 | 14 (38.9%) | 13 (37.1%) | 6 (28.6%) | 33 (35.9%) |
| - Grad 1-2 | 16 (44.4%) | 17 (48.6%) | 14 (66.7%) | 47 (51.1%) |
| Grad 3-4 | 6 (16.7%) | 5 (14.3%) | 1 (4.8%) | 12 (13.0%) |
| missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| Gewichtsverlust | | | | |
| Grad 0 | 27 (75.0%) | 24 (70.6%) | 17 (81.0%) | 68 (74.7%) |
| Grad 1-2 | 9 (25.0%) | 10 (29.4%) | 4 (`19.0%) | 23 (25.3%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Appetit | | | | |
| Grad 0 | 18 (50.0%) | 18 (52.9%) | 8 (38.1%) | 44 (48.4%) |
| Grad 1-2 | 12 (33.3%) | 13 (38.2%) | 11 (52.4%) | 36 (39.6%) |
| Grad 3-4 | 6 (16.7%) | 3 (8.8%) | 2 (9.5%) | 11 (12.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Übelkeit | | | | |
| - Grad 0 | 25 (69.4%) | 20 (58.8%) | 9 (42.9%) | 54 (59.3%) |
| Grad 1-2 | 11 (30.6%) | 13 (38.2%) | 11 (52.4%) | 35 (38.5%) |
| Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 1 (`4.8%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 2 | ` 1 | ` 7 |
| Erbrechen | | | | |
| Grad 0 | 30 (83.3%) | 30 (88.2%) | 13 (61.9%) | 73 (80.2%) |
| Grad 1-2 | 6 (16.7%) | 4 (11.8%) | 7 (33.3%) | 17 (18.7%) |
| Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 1 (` 1.1%) ์ |
| missing | ` 4 ´ | 2 | 1 ′ | ` 7 |
| Durchfall | | | | |
| - Grad 0 | 32 (88.9%) | 31 (91.2%) | 20 (95.2%) | 83 (91.2%) |
| Grad 1-2 | 4 (11.1%) | 3 (`8.8%) | 1 (`4.8%) | 8 (`8.8%) |
| missing | 4 | 2 | ` 1 | ` 7 |
| Obstipation | | | | |
| Grad 0 | 23 (63.9%) | 27 (79.4%) | 14 (66.7%) | 64 (70.3%) |
| Grad 1-2 | 11 (30.6%) | 6 (17.6%) | 7 (33.3%) | 24 (26.4%) |
| Grad 3-4 | 2 (5.6%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 3 (3.3%) |
| missing | 4 | 2 | ` 1 | ` 7 |
| Stomatitis | | | | |
| Grad 0 | 32 (88.9%) | 32 (94.1%) | 17 (81.0%) | 81 (89.0%) |
| Grad 1-2 | 4 (11.1%) [´] | 2 (` 5.9%) ́ | 4 (19.0%) ´ | 10 (11.0%) |
| missing | 4 | 2 | 1 ′ | ` 7 |
| ieber | | | | |
| Grad 0 | 30 (83.3%) | 29 (82.9%) | 19 (90.5%) | 78 (84.8%) |
| Grad 1-2 | 6 (`16.7%) | 6 (`17.1%) | 2 (9.5%) | 14 (15.2%) |
| missing | ` 4 | ` 1 ´ | ` 1 ′ | ` 6 |

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- Dreifachkombinations- Monotherapie therapie therapie | | Total |
|------------------------------|--------------------------|--|---------------------------|--------------------------|
| | N=40 | N=36 | N=22 | N=98 |
| luskel- | | | | |
| Gelenkschmerz | | | | |
| Grad 0 | 19 (51.4%) | 21 (60.0%) | 13 (61.9%) | 53 (57.0%) |
| Grad 1-2 | 10 (27.0%) | 10 (28.6%) | 6 (28.6%) | 26 (28.0%) |
| Grad 3-4 | 8 (21.6%) | 4 (11.4%) | 2 (9.5%) | 14 (15.1%) |
| missing | 3 | 1 | 1 | 5 |
| schmerzen im Brustbereich | | | | |
| Grad 0 | 24 (64.9%) | 26 (74.3%) | 13 (61.9%) | 63 (67.7%) |
| Grad 1-2 | 10 (27.0%) | 5 (14.3%) | 7 (33.3%) | 22 (23.7%) |
| Grad 3-4 | 3 (8.1%) | 4 (11.4%) | 1 (4.8%) | 8 (8.6%) |
| missing | 3 | 1 | 1 | 5 |
| lusten | 40 (44 40() | 45 (44 40() | 0 (00 00() | 07 (40 70() |
| Grad 0 | 16 (44.4%) | 15 (44.1%) | 6 (28.6%) | 37 (40.7%) |
| Grad 1-2 Grad 3-4 | 18 (50.0%) 2 (5.6%) | 19 (55.9%) 0 (0.0%) | 15 (71.4%) 0 (0.0%) | 52 (57.1%) 2 (2.2%) |
| Grad 3-4 missing | 2 (5.6%) 4 | 0 (0.0%) 2 | 0 (0.0%) 1 | 2 (2.2%) 7 |
| · · | 7 | ۷ | ı | 1 |
| yspnoe Grad 0 | 17 (47.2%) | 11 (31.4%) | 8 (38.1%) | 36 (39.1%) |
| Grad 0 Grad 1-2 | 17 (47.2%) | 10 (28.6%) | 8 (38.1%) 10 (47.6%) | 30 (32.6%) |
| Grad 3-4 | 9 (25.0%) | 14 (40.0%) | 3 (14.3%) | 26 (28.3%) |
| missing | 9 (25.0 %) 4 | 14 (40.0 %) | 1 | 6 |
| Sefühlsstörungen | | | | |
| Grad 0 | 27 (75.0%) | 32 (94.1%) | 16 (76.2%) | 75 (82.4%) |
| Grad 1-2 | 8 (22.2%) | 2 (5.9%) | 4 (19.0%) | 14 (15.4%) |
| Grad 3-4 | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| laarausfall | | | | |
| Grad 0 | 26 (72.2%) | 24 (70.6%) | 10 (47.6%) | 60 (65.9%) |
| Grad 1-2 | 10 (27.8%) | 10 (29.4%) | 11 (52.4%) | 31 (34.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| llergie | | | | |
| Grad 0 | 35 (97.2%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 90 (98.9%) |
| Grad 1-2 | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| lerzrhythmusstö- | | | | |
| ungen | 05 (07 00() | 24 (402 22) | 04 (400 00() | 00 (00 00() |
| Grad 0 | 35 (97.2%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 90 (98.9%) |
| Grad 3-4 missing | 1 (2.8%) 4 | 0 (0.0%) 2 | 0 (0.0%) 1 | 1(1.1%) 7 |
| ardiale Ischämie | | | | |
| Grad 0 | 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| lautveränderun- | | | | |
| en | | | | |
| Grad 0 | 32 (88.9%) | 32 (94.1%) | 21 (100.0%) | 85 (93.4%) |
| Grad 1-2 | 3 (8.3%) | 2 (5.9%) | 0 (0.0%) | 5 (5.5%) |
| Grad 3-4 | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| lämoptysis | | | | |
| Grad 0 | 33 (91.7%) | 31 (91.2%) | 19 (90.5%) | 83 (91.2%) |
| Grad 1-2 | 2 (5.6%) | 2 (5.9%) | 2 (9.5%) | 6 (6.6%) |
| Grad 3-4 | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| ämaturie | | | | |
| Grad 0 | 33 (91.7%) | 33 (97.1%) | 20 (95.2%) | 86 (94.5%) |
| Grad 1-2 | 3 (8.3%) | 1 (2.9%) 2 | 1 (4.8%) 1 | 5 (5.5%) 7 |
| missing | 4 | | | |

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|--------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Infektion | 11-10 | | | 11-00 |
| - Grad 0 | 28 (77.8%) | 26 (74.3%) | 16 (76.2%) | 70 (76.1%) |
| - Grad 1-2 | 4 (11.1%) | 4 (11.4%) | 1 (4.8%) | 9 (9.8%) |
| - Grad 3-4 | 4 (11.1%) | 5 (14.3%) | 4 (19.0%) | 13 (14.1%) |
| - missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| Verwirrtheit | | | | |
| - Grad 0 | 33 (91.7%) | 35 (100.0%) | 16 (76.2%) | 84 (91.3%) |
| - Grad 1-2 | 3 (8.3%) | 0 (0.0%) | 3 (14.3%) | 6 (6.5%) |
| - Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (9.5%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| Bewusstsein | | | | |
| - Grad 0 | 31 (86.1%) | 33 (94.3%) | 17 (81.0%) | 81 (88.0%) |
| - Grad 1-2 | 5 (13.9%) | 1 (2.9%) | 3 (14.3%) | 9 (9.8%) |
| Grad 3-4 | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| Pneumonitis | | | | |
| - Grad 0 | 34 (94.4%) | 33 (94.3%) | 20 (95.2%) | 87 (94.6%) |
| Grad 1-2 | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) |
| Grad 3-4 | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 3 (3.3%) |
| missing | 4 | ` 1 | 1 ′ | ` 6 |
| Lungenfibrose | | | | |
| - Grad 0 | 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| missing | ` 4 | 2 | 1 ′ | ` 7 |
| Proteinurie | | | | |
| Grad 0 | 35 (97.2%) | 33 (97.1%) | 19 (90.5%) | 87 (95.6%) |
| Grad 1-2 | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 2 (9.5%) | 4 (4.4%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Niereninsuffizienz | | | | |
| Grad 0 | 34 (94.4%) | 34 (100.0%) | 20 (95.2%) | 88 (96.7%) |
| Grad 1-2 | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 1 (`4.8%) | 2 (2.2%) |
| Grad 3-4 | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| missing | ` 4 | ` 2 | ` 1 ´ | ` 7 ′ |

Tabelle 9-41: Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|-----------------|----------------------|---|---|---------------|
| Fatigue | | | | |
| - Grad 0 | 14 (38.9%) | 13 (37.1%) | 6 (28.6%) | 33 (35.9%) |
| - Grad I | 10 (27.8%) | 6 (17.1%) | 10 (47.6%) | 26 (28.3%) |
| - Grad II | 6 (16.7%) | 11 (31.4%) | 4 (19.0%) | 21 (22.8%) |
| - Grad III | 5 (13.9%) | 5 (14.3%) | 0 (0.0%) | 10 (10.9%) |
| - Grad IV | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| - missing | 4 | ` 1 ´ | 1 ′ | ` 6 |
| Gewichtsverlust | | | | |
| - Grad 0 | 27 (75.0%) | 24 (70.6%) | 17 (81.0%) | 68 (74.7%) |
| - Grad I | 7 (`19.4%) | 9 (26.5%) | 3 (`14.3%) | 19 (20.9%) |
| - Grad II | 2 (5.6%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 4 (4.4%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Appetit | | | | |
| - Grad 0 | 18 (50.0%) | 18 (52.9%) | 8 (38.1%) | 44 (48.4%) |
| - Grad I | 7 (19.4%) | 7 (20.6%) | 9 (42.9%) | 23 (25.3%) |
| - Grad II | 5 (13.9%) | 6 (17.6%) | 2 (9.5%) | 13 (14.3%) |
| - Grad III | 5 (13.9%) | 2 (5.9%) | 2 (9.5%) | 9 (9.9%) |
| - Grad IV | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|-------------------------------|-------------------------|---|---|----------------------------|
| Übelkeit - Grad 0 | N=40 25 (69.4%) | 20 (58.8%) | 9 (42.9%) | N=98 54 (59.3%) |
| - Grad I | 5 (13.9%) | 7 (20.6%) | 5 (23.8%) | 17 (18.7%) |
| - Grad II | , , | , , | | 1 1 |
| Grad III | 6 (16.7%) 0 (0.0%) | 6 (17.6%) 1 (2.9%) | 6 (28.6%) 1 (4.8%) | 18 (19.8%) 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 2 | 1 (4.8%) | 7 |
| Erbrechen | | | | |
| Grad 0 | 30 (83.3%) | 30 (88.2%) | 13 (61.9%) | 73 (80.2%) |
| Grad I | 3 (8.3%) | 3 (8.8%) | 5 (23.8%) | 11 (12.1%) |
| Grad II | 3 (8.3%) | 1 (2.9%) | 2 (9.5%) | 6 (6.6%) |
| Grad III | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Ourchfall Grad 0 | 32 (88.9%) | 31 (91.2%) | 20 (95.2%) | 83 (91.2%) |
| Grad I | 2 (5.6%) | 2 (5.9%) | 1 (4.8%) | 5 (5.5%) |
| Grad II | 2 (5.6%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 3 (3.3%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Obstipation | | | | |
| Grad 0 | 23 (63.9%) | 27 (79.4%) | 14 (66.7%) | 64 (70.3%) |
| Grad I | 8 (22.2%) | 0 (0.0%) | 4 (19.0%) | 12 (13.2%) |
| Grad II | 3 (8.3%) | 6 (17.6%) | 3 (14.3%) | 12 (13.2%) |
| Grad III | 2 (5.6%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 3 (3.3%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Stomatitis Grad 0 | 22 / 90 00/\ | 22 (0.4.40/) | 17 / 91 00/\ | 91 (90 00/ \ |
| Grad I | 32 (88.9%) | 32 (94.1%) | 17 (81.0%) | 81 (89.0%) |
| Grad II | 4 (11.1%) 0 (0.0%) | 1 (2.9%) 1 (2.9%) | 3 (14.3%) 1 (4.8%) | 8 (8.8%) 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 2 | 1 (4.8%) | 7 |
| ieber | | | | |
| Grad 0 | 30 (83.3%) | 29 (82.9%) | 19 (90.5%) | 78 (84.8%) |
| Grad I | 5 (13.9%) | 3 (8.6%) | 1 (4.8%) | 9 (9.8%) |
| Grad II | 1 (2.8%) | 3 (8.6%) | 1 (4.8%) | 5 (5.4%) |
| missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| Muskel- Gelenkschmerz | | | | |
| Grad 0 | 19 (51.4%) | 21 (60.0%) | 13 (61.9%) | 53 (57.0%) |
| Grad I | 6 (16.2%) | 3 (8.6%) | 5 (23.8%) | 14 (15.1%) |
| Grad II | 4 (10.8%) | 7 (20.0%) | 1 (4.8%) | 12 (12.9%) |
| Grad III | 7 (18.9%) | 2 (5.7%) | 2 (9.5%) | 11 (11.8%) |
| Grad IV | 1 (2.7%) | 2 (5.7%) | 0 (0.0%) | 3 (3.2%) |
| missing | 3 | 1 | 1 | 5 |
| Schmerzen im | | | | |
| Brustbereich | 04 / 04 00/ | 00 (74 00() | 42 / 64 00/ | 60 / 67 70/ |
| Grad I | 24 (64.9%) | 26 (74.3%) | 13 (61.9%) | 63 (67.7%) |
| Grad II | 6 (16.2%) | 4 (11.4%) | 5 (23.8%) | 15 (16.1%) |
| Grad III | 4 (10.8%) 2 (5.4%) | 1 (2.9%) 2 (5.7%) | 2(9.5%) 1(4.8%) | 7 (7.5%) 5 (5.4%) |
| Grad IV | 2 (5.4%) 1 (2.7%) | 2 (5.7%) 2 (5.7%) | 0 (0.0%) | 5 (5.4%) 3 (3.2%) |
| missing | 3 | 1 | 1 | 5 (3.2 %) |
| lusten | | | | |
| Grad 0 | 16 (44.4%) | 15 (44.1%) | 6 (28.6%) | 37 (40.7%) |
| Grad I | 13 (36.1%) | 15 (44.1%) | 15 (71.4%) | 43 (47.3%) |
| Grad II | 5 (13.9%) | 4 (11.8%) | 0 (0.0%) | 9 (9.9%) |
| Grad III missing | 2 (5.6%) 4 | 0 (0.0%) 2 | 0 (0.0%) 1 | 2 (2.2%) 7 |
| yspnoe | | | | |
| | 17 (47.2%) | 11 (31.4%) | 8 (38.1%) | 36 (39.1%) |
| Grad 0 | | | ' | ` '/ |
| | 10 (27.8%) | 10 (28.6%) | 10 (47.6%) | 30 (32.6%) |
| Grad 0 Grad II Grad III | , | 10 (28.6%) 7 (20.0%) | 10 (47.6%) 3 (14.3%) | 30 (32.6%) 18 (19.6%) |
| Grad II | 10 (27.8%) | | | 1 1 |

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Gefühlsstörungen | N=40 | N=36 | N=22 | N=98 |
| - Grad 0 | 27 (75.0%) | 32 (94.1%) | 16 (76.2%) | 75 (82.4%) |
| - Grad I | 4 (11.1%) | 0 (0.0%) | 3 (14.3%) | 7 (7.7%) |
| Grad II | 4 (11.1%) | 2 (5.9%) | 1 (4.8%) | 7 (7.7%) |
| Grad III | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| Grad IV | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| -laarausfall | | | | |
| Grad 0 | 26 (72.2%) | 24 (70.6%) | 10 (47.6%) | 60 (65.9%) |
| Grad I | 6 (16.7%) [′] | 5 (`14.7%) | 4 (19.0%) | 15 (16.5%) |
| Grad II | 4 (11.1%) | 5 (14.7%) | 7 (33.3%) | 16 (17.6%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Allergie | | | | |
| Grad 0 | 35 (97.2%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 90 (98.9%) |
| Grad I | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| lerzrhythmusstö- | | | | |
| ungen Grad 0 | 35 (97.2%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 90 (98.9%) |
| Grad III | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Kardiale Ischämie | | | | |
| Grad 0 | 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| lautveränderun- | | | | |
| iautveranderun- ien | | | | |
| Grad 0 | 32 (88.9%) | 32 (94.1%) | 21 (100.0%) | 85 (93.4%) |
| Grad I | 3 (8.3%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 4 (4.4%) |
| Grad II | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| Grad IV | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Hämoptysis | | | | |
| Grad 0 | 33 (91.7%) | 31 (91.2%) | 19 (90.5%) | 83 (91.2%) |
| Grad I | 2 (5.6%) | 2 (5.9%) | 2 (9.5%) | 6 (6.6%) |
| Grad III | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Hämaturie | | | | |
| Grad 0 | 33 (91.7%) | 33 (97.1%) | 20 (95.2%) | 86 (94.5%) |
| Grad I | 2 (5.6%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 4 (4.4%) |
| Grad II | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| nfektion | 00 (77 00/) | 00 (74 00) | 40 / 70 00/) | 70 / 70 40/ |
| Grad 0 | 28 (77.8%) | 26 (74.3%) | 16 (76.2%) | 70 (76.1%) |
| Grad I | 2 (5.6%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 3 (3.3%) |
| Grad III | 2 (5.6%) | 3 (8.6%) | 1 (4.8%) | 6 (6.5%) |
| Grad III Grad IV | 4 (11.1%) | 4 (11.4%) 1 (2.9%) | 4 (19.0%) 0 (0.0%) | 12 (13.0%) |
| missing | 0 (0.0%) 4 | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) 1 | 1 (1.1%) 6 |
| _ | | | | |
| /erwirrtheit Grad 0 | 33 (91.7%) | 35 (100.0%) | 16 (76.2%) | 84 (91.3%) |
| Grad I | 2 (5.6%) | 0 (0.0%) | 2 (9.5%) | 4 (4.3%) |
| Grad II | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| Grad III | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (9.5%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| ewusstsein | 04 (00 (00) | 62 (2 (5 - 1) | 47 (24 22) | 04 / 05 |
| Grad 0 | 31 (86.1%) | 33 (94.3%) | 17 (81.0%) | 81 (88.0%) |
| Grad I | 3 (8.3%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 5 (5.4%) |
| Grad III | 2 (5.6%) | 0 (0.0%) | 2 (9.5%) | 4 (4.3%) |
| Grad III | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) 1 | 1 (4.8%) | 2 (2.2%) |
| missing | 4 | 1 | 1 | 6 |
| | | | | |

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|--------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Pneumonitis | | | | |
| - Grad 0 | 34 (94.4%) | 33 (94.3%) | 20 (95.2%) | 87 (94.6%) |
| - Grad II | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) |
| - Grad III | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 1 (4.8%) | 3 (3.3%) |
| - missing | 4 | ` 1 ´ | 1 ′ | ` 6 |
| Lungenfibrose | | | | |
| - Grad 0 | 36 (100.0%) | 34 (100.0%) | 21 (100.0%) | 91 (100.0%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 ′ | ` 7 |
| Proteinurie | | | | |
| - Grad 0 | 35 (97.2%) | 33 (97.1%) | 19 (90.5%) | 87 (95.6%) |
| - Grad I | 1 (2.8%) | 1 (2.9%) | 2 (9.5%) | 4 (4.4%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |
| Niereninsuffizienz | | | | |
| - Grad 0 | 34 (94.4%) | 34 (100.0%) | 20 (95.2%) | 88 (96.7%) |
| - Grad I | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| - Grad II | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (4.8%) | 1 (1.1%) |
| - Grad IV | 1 (2.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) |
| - missing | 4 | 2 | 1 | 7 |

Tabelle 9-42: Hämatotoxizitäten während Firstline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie N=91 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=272 |
|--------------|----------------------|---|---|----------------|
| Leukozyten | | | | |
| - < 1.000 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 14 (16.1%) | 14 (5.2%) |
| - >= 1.000 | 88 (100.0%) | 92 (100.0%) | 73 (83.9%) | 253 (94.8%) |
| - missing | 3 | 0 | 2 | 5 |
| Hämoglobin | | | | |
| -<9 | 9 (10.2%) | 41 (44.6%) | 47 (53.4%) | 97 (36.2%) |
| - >= 9 | 79 (89.8%) | 51 (55.4%) | 41 (46.6%) | 171 (63.8%) |
| - missing | 3 | 0 | ` 1 | `4 |
| Thrombozyten | | | | |
| - < 50.000° | 6 (6.8%) | 48 (52.2%) | 51 (58.0%) | 105 (39.2%) |
| - >= 50.000 | 82 (93.2%) | 44 (47.8%) | 37 (42.0%) | 163 (60.8%) |
| - missing | ` 3 | 0 | ` 1 | `4 |
| Thrombozyten | | | | |
| - < 20.000° | 0 (0.0%) | 20 (21.7%) | 23 (26.1%) | 43 (16.0%) |
| - >= 20.000 | 88 (100.0%) | 72 (78.3%) | 65 (73.9%) | 225 (84.0%) |
| - missing | ` 3 | · n | ` 1 | `4 |

Tabelle 9-43: Hämatotoxizitäten während Firstline-Therapie (pro Zyklus)

| | Monotherapie N=358 | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=1099 |
|-------------------------|-----------------------|--|--|-----------------------------|
| Leukozyten - < 1.000 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 17 / 4 50/ \ | 17 (1 69/) |
| - < 1.000 - >= 1.000 | 343 (100.0%) | 354 (100.0%) | 17(4.5%) 359(95.5%) | 17 (1.6%) 1056 (98.4%) |
| - missing | 15 | 4 | 7 | 26 |
| Hämoglobin | | | | |
| - < 9 | 12 (3.5%) | 80 (22.6%) | 72 (19.1%) | 164 (15.3%) |
| - >= 9 | 331 (96.5%) | 274 (77.4%) | 304 (80.9%) | 909 (84.7%) |
| - missing | 15 | 4 | 7 | 26 |
| Thrombozyten | | | | |
| - < 50.000 | 6 (1.8%) | 90 (25.4%) | 89 (23.6%) | 185 (17.3%) |
| - >= 50.000 | 335 (98.2%) | 264 (74.6%) | 288 (76.4%) | 887 (82.7%) |
| - missing | 17 | 4 | 6 | 27 |
| Thrombozyten | | | | |
| - < 20.000 | 0 (0.0%) | 35 (9.9%) | 28 (7.4%) | 63 (5.9%) |
| - >= 20.000 | 341 (100.0%) | 319 (90.1%) | 349 (92.6%) | 1009 (94.1%) |
| - missing | 17 | 4 | 6 | 27 |

Tabelle 9-44: Hämatotoxizitäten während Secondline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|--------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Leukozyten | | | | |
| - < 1.000 | 1 (2.6%) | 1 (2.9%) | 1 (5.9%) | 3 (3.3%) |
| - >= 1.000 | 37 (97.4%) | 34 (97.1%) | 16 (94.1%) | 87 (96.7%) |
| - missing | 2 | 1 | 5 | 8 |
| Hämoglobin | | | | |
| - < 9 ^o | 4 (10.5%) | 6 (17.1%) | 5 (29.4%) | 15 (16.7%) |
| - >= 9 | 34 (89.5%) | 29 (82.9%) | 12 (70.6%) | 75 (83.3%) |
| - missing | ` 2 | ` 1 | ` 5 | ` 8 |
| Thrombozyten | | | | |
| - < 50.000 | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 5 (29.4%) | 6 (6.7%) |
| - >= 50.000 | 38 (100.0%) | 34 (97.1%) | 12 (70.6%) | 84 (93.3%) |
| - missing | 2 | 1 | 5 | 8 |
| Thrombozyten | | | | |
| - >= 20.000 | 38 (100.0%) | 35 (100.0%) | 17 (100.0%) | 90 (100.0%) |
| - missing | 2 | 1 | 5 | 8 |

Tabelle 9-45: Hämatotoxizitäten während Secondline-Therapie (pro Zyklus)

| , | Monotherapie N=104 | Zweifachkombinations- therapie N=90 | Dreifachkombinations- therapie N=58 | Total N=252 |
|--------------|-----------------------|---|---|----------------|
| Leukozyten | | | | |
| - < 1.000 | 1 (1.0%) | 1 (1.2%) | 1 (2.3%) | 3 (1.3%) |
| - >= 1.000 | 101 (99.0%) | 85 (98.8%) | 43 (97.7%) | 229 (98.7%) |
| - missing | 2 | 4 | 14 | 20 |
| Hämoglobin | | | | |
| - < 9 | 5 (4.9%) | 7 (8.1%) | 6 (13.6%) | 18 (7.8%) |
| · >= 9 | 97 (95.1%) | 79 (91.9%) | 38 (86.4%) | 214 (92.2%) |
| - missing | 2 | 4 | 14 | 20 |
| Thrombozyten | | | | |
| < 50.000 | 0 (0.0%) | 1 (1.2%) | 6 (13.6%) | 7 (3.0%) |
| >= 50.000 | 102 (100.0%) | 85 (98.8%) | 38 (86.4%) | 225 (97.0%) |
| - missing | 2 | 4 | 14 | 20 |
| Thrombozyten | | | | |
| - >= 20.000 | 102 (100.0%) | 86 (100.0%) | 44 (100.0%) | 232 (100.0%) |
| - missing | 2 | 4 | 14 | 20 |

Tabelle 9-46: Transfusionen während Firstline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- therapie | Dreifachkombinations- therapie | Total |
|--------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| | N=91 | N=92 | N=89 | N=272 |
| Erythrozytentrans- | | | | |
| usionen | | | | |
| - nein | 85 (94.4%) | 50 (54.3%) | 48 (54.5%) | 183 (67.8%) |
| - ja | 5 (5.6%) | 42 (45.7%) | 40 (45.5%) | 87 (32.2%) |
| - missing | ` 1 ´ | ` 0 | ` 1 | ` 2 |
| FFP-Transfusionen | | | | |
| nein | 90 (100.0%) | 81 (88.0%) | 76 (86.4%) | 247 (91.5%) |
| · ja | 0 (0.0%) | 11 (12.0%) | 12 (13.6%) | 23 (8.5%) |
| - missing | 1 ′ | ` 0 | 1 ′ | 2 |

Tabelle 9-47: Transfusionen während Firstline-Therapie (pro Zyklus)

| | Monotherapie N=358 | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=1099 |
|--------------------|-----------------------|--|--|-----------------|
| Erythrozytentrans- | | | | |
| fusionen | | | | |
| - nein | 348 (98.6%) | 294 (82.1%) | 317 (83.0%) | 959 (87.7%) |
| - ja | 5 (1.4%) | 64 (17.9%) | 65 (17.0%) | 134 (12.3%) |
| missing | 5 | 0 | 1 ′ | 6 |
| FFP-Transfusionen | | | | |
| - nein | 353 (100.0%) | 343 (95.8%) | 369 (96.6%) | 1065 (97.4%) |
| - ja | 0 (0.0%) | 15 (4.2%) | 13 (3.4%) | 28 (2.6%) |
| - missing | ` 5 | O | ` 1 | `6 |

Tabelle 9-48: Transfusionen während Secondline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|--------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Erythrozytentrans- | | | | |
| fusionen | | | | |
| - nein | 38 (95.0%) | 25 (71.4%) | 16 (76.2%) | 79 (82.3%) |
| - ja | 2 (5.0%) | 10 (28.6%) | 5 (23.8%) | 17 (17.7%) |
| - missing | 0 | 1 | 1 ′ | ` 2 |
| FFP-Transfusionen | | | | |
| - nein | 40 (100.0%) | 34 (97.1%) | 21 (100.0%) | 95 (99.0%) |
| - ja | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 1 (`1.0%) |
| - missing | ` 0 ´ | 1 | ` 1 ´ | 2 |

Tabelle 9-49: Transfusionen während Secondline-Therapie (pro Zyklus)

| | Monotherapie N=104 | Zweifachkombinations- therapie N=90 | Dreifachkombinations- therapie N=58 | Total N=252 |
|--------------------|-----------------------|---|---|----------------|
| Erythrozytentrans- | 14=104 | N=30 | N=30 | N=232 |
| fusionen | | | | |
| - nein | 102 (98.1%) | 78 (87.6%) | 51 (89.5%) | 231 (92.4%) |
| - ja | 2 (1.9%) | 11 (12.4%) | 6 (10.5%) | 19 (7.6%) |
| - missing | ` 0 | 1 | ` 1 ´ | `2 ′ |
| FFP-Transfusionen | | | | |
| - nein | 104 (100.0%) | 88 (98.9%) | 57 (100.0%) | 249 (99.6%) |
| - ja | 0 (0.0%) | 1 (` 1.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| - missing | 0 | ` 1 | ` 1 | ` 2 |

Tabelle 9-50: Begleittherapie während Firstline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie | Zweifachkombinations- | Dreifachkombinations- | Total |
|-------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| | | therapie | therapie | |
| | N=91 | N=92 | N=89 | N=272 |
| Antiemetikum | | | | |
| - 0 Tage | 11 (12.2%) | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 14 (5.2%) |
| - 1 Tag | 17 (18.9%) | 17 (18.5%) | 12 (13.6%) | 46 (17.0%) |
| - 2-3 Tage | 42 (46.7%) | 39 (42.4%) | 38 (43.2%) | 119 (44.1%) |
| - >= 4 Tage | 20 (22.2%) | 34 (37.0%) | 37 (42.0%) | 91 (`33.7%) |
| - missing | ` 1 ′ | ` 0 | ` 1 | ` 2 |
| Wachstumsfaktoren | | | | |
| - 0 Tage | 88 (97.8%) | 85 (92.4%) | 73 (83.0%) | 246 (91.1%) |
| - <= 3 Tage | 1 (`1.1%) | 4 (4.3%) | 4 (4.5%) | 9 (3.3%) |
| - 4-7 Tage | 1 (1.1%) | 0 (0.0%) | 7 (8.0%) | 8 (3.0%) |
| - >= 8 Tage | 0 (0.0%) | 3 (3.3%) | 4 (4.5%) | 7 (2.6%) |
| - missing | ` 1 | ` 0 | ` 1 | 2 |
| Antibiotikum oral | | | | |
| - 0 Tage | 65 (72.2%) | 65 (70.7%) | 59 (67.0%) | 189 (70.0%) |
| - <= 3 Tage | 2 (2.2%) | 2 (2.2%) | 2 (2.3%) | 6 (2.2%) |
| - 4-7 Tage | 6 (6.7%) | 9 (9.8%) | 10 (11.4%) | 25 (9.3%) |
| - >= 8 Tage | 17 (18.9%) | 16 (17.4%) | 17 (19.3%) | 50 (18.5%) |
| - missing | ` 1 | 0 | ` 1 | 2 |
| Antibiotikum i.v. | | | | |
| - 0 Tage | 75 (83.3%) | 77 (83.7%) | 71 (80.7%) | 223 (82.6%) |
| - <= 3 Tage | 2 (2.2%) | 2 (2.2%) | 2 (2.3%) | 6 (2.2%) |
| - 4-7 Tage | 2 (2.2%) | 6 (6.5%) | 7 (8.0%) | 15 (5.6%) |
| · >= 8 Tage | 11 (12.2%) | 7 (7.6%) | 8 (9.1%) | 26 (9.6%) |
| - missing | 1 ′ | ` 0 ′ | ` 1 | ` 2 |

Tabelle 9-51: Begleittherapie während Firstline-Therapie (pro Zyklus)

| | Monotherapie N=358 | Zweifachkombinations- therapie N=358 | Dreifachkombinations- therapie N=383 | Total N=1099 |
|-------------------|--------------------------|--|--|-----------------|
| Antiemetikum | | | | |
| - 0 Tage | 76 (21.5%) | 6 (1.7%) | 11 (2.9%) | 93 (8.5%) |
| - 1 Tag | 64 (18.1%) | 113 (31.6%) | 110 (28.8%) | 287 (26.2%) |
| - 2-3 Tage | 159 (44.9%) | 141 (39.4%) | 149 (39.0%) | 449 (41.0%) |
| - >= 4 Tage | 55 (15.5%) [´] | 98 (27.4%) | 112 (29.3%) | 265 (24.2%) |
| - missing | 4 | 0 | `1 ′ | . 5 |
| Wachstumsfaktoren | | | | |
| - 0 Tage | 348 (98.3%) | 346 (96.6%) | 357 (93.5%) | 1051 (96.1%) |
| - <= 3 Tage | 5 (1.4%) | 6 (1.7%) | 8 (2.1%) | 19 (1.7%) |
| - 4-7 Tage | 1 (0.3%) | 0 (0.0%) | 12 (3.1%) | 13 (1.2%) |
| - >= 8 Tage | 0 (0.0%) | 6 (1.7%) | 5 (1.3%) | 11 (1.0%) |
| - missing | 4 | 0 | 1 | 5 |
| Antibiotikum oral | | | | |
| - 0 Tage | 315 (89.7%) | 319 (89.4%) | 342 (89.5%) | 976 (89.5%) |
| - <= 3 Tage | 3 (0.9%) | 3 (0.8%) | 4 (1.0%) | 10 (0.9%) |
| - 4-7 Tage | 10 (2.8%) | 16 (4.5%) | 17 (4.5%) | 43 (3.9%) |
| - >= 8 Tage | 23 (6.6%) | 19 (5.3%) | 19 (5.0%) | 61 (5.6%) |
| - missing | 7 | 1 | 1 | 9 |
| Antibiotikum i.v. | | | | |
| - 0 Tage | 334 (94.6%) | 342 (95.5%) | 360 (94.5%) | 1036 (94.9%) |
| - <= 3 Tage | 4 (1.1%) | 2 (0.6%) | 5 (1.3%) | 11 (1.0%) |
| - 4-7 Tage | 2 (0.6%) | 7 (2.0%) | 7 (1.8%) | 16 (1.5%) |
| ·>= 8 Tage | 13 (3.7%) | 7 (2.0%) | 9 (2.4%) | 29 (2.7%) |
| - missing | `5 | ` 0 ´ | 2 | `7 ´ |

Tabelle 9-52: Begleittherapie während Secondline-Therapie (pro Patient)

| | Monotherapie N=40 | Zweifachkombinations- therapie N=36 | Dreifachkombinations- therapie N=22 | Total N=98 |
|-------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Antiemetikum | | | | |
| - 0 Tage | 13 (32.5%) | 2 (5.7%) | 0 (0.0%) | 15 (15.6%) |
| - 1 Tag | 8 (20.0%) | 13 (37.1%) | 1 (4.8%) | 22 (22.9%) |
| - 2-3 Tage | 9 (22.5%) | 11 (31.4%) | 6 (28.6%) | 26 (27.1%) |
| - >= 4 Tage | 10 (25.0%) | 9 (25.7%) | 14 (66.7%) | 33 (34.4%) |
| - missing | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Wachstumsfaktoren | | | | |
| - 0 Tage | 40 (100.0%) | 32 (91.4%) | 18 (85.7%) | 90 (93.8%) |
| - <= 3 Tage | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 3 (14.3%) | 4 (4.2%) |
| - 4-7 Tage | 0 (0.0%) | 2 (5.7%) | 0 (0.0%) | 2 (2.1%) |
| - missing | ` 0 ′ | ` 1 | 1 ′ | ` 2 |
| Antibiotikum oral | | | | |
| - 0 Tage | 33 (82.5%) | 27 (77.1%) | 15 (71.4%) | 75 (78.1%) |
| - <= 3 Tage | 2 (5.0%) | 1 (2.9%) | 0 (0.0%) | 3 (3.1%) |
| - 4-7 Tage | 3 (7.5%) | 2 (5.7%) | 2 (9.5%) | 7 (7.3%) |
| - >= 8 Tage | 2 (5.0%) | 5 (14.3%) | 4 (19.0%) | 11 (11.5%) |
| - missing | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Antibiotikum i.v. | | | | |
| - 0 Tage | 36 (92.3%) | 29 (82.9%) | 17 (81.0%) | 82 (86.3%) |
| - <= 3 Tage | 2 (5.1%) | 2 (5.7%) | 0 (0.0%) | 4 (4.2%) |
| - 4-7 Tage | 0 (0.0%) | 1 (2.9%) | 2 (9.5%) | 3 (3.2%) |
| - >= 8 Tage | 1 (2.6%) | 3 (8.6%) | 2 (9.5%) | 6 (6.3%) |
| - missing | 1 | 1 | 1 | 3 |

Tabelle 9-53: Begleittherapie während Secondline-Therapie (pro Zyklus)

| | Monotherapie N=104 | Zweifachkombinations- therapie N=90 | Dreifachkombinations- therapie N=58 | Total N=252 |
|-------------------|-----------------------|---|---|----------------|
| Antiemetikum | | | | |
| - 0 Tage | 38 (36.5%) | 8 (9.0%) | 3 (5.3%) | 49 (19.6%) |
| - 1 Tag | 18 (17.3%) | 37 (41.6%) | 7 (12.3%) | 62 (24.8%) |
| - 2-3 Tage | 30 (28.8%) | 27 (30.3%) | 12 (21.1%) | 69 (27.6%) |
| - >= 4 Tage | 18 (17.3%) | 17 (19.1%) | 35 (61.4%) | 70 (28.0%) |
| - missing | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Wachstumsfaktoren | | | | |
| - 0 Tage | 104 (100.0%) | 84 (94.4%) | 54 (94.7%) | 242 (96.8%) |
| - <= 3 Tage | 0 (`0.0%) ´ | 2 (2.2%) | 3 (5.3%) | 5 (2.0%) |
| - 4-7 Tage | 0 (0.0%) | 3 (3.4%) | 0 (0.0%) | 3 (1.2%) |
| - missing | 0 | ` 1 | ` 1 | 2 |
| Antibiotikum oral | | | | |
| - 0 Tage | 93 (92.1%) | 78 (87.6%) | 49 (86.0%) | 220 (89.1%) |
| - <= 3 Tage | 3 (3.0%) | 1 (` 1.1%) ์ | 1 (` 1.8%) ´ | 5 (2.0%) |
| - 4-7 Tage | 3 (3.0%) | 4 (4.5%) | 3 (5.3%) | 10 (4.0%) |
| - >= 8 Tage | 2 (2.0%) | 6 (6.7%) | 4 (7.0%) | 12 (4.9%) |
| - missing | 3 | ` 1 | ` 1 | ` 5 |
| Antibiotikum i.v. | | | | |
| - 0 Tage | 100 (97.1%) | 83 (93.3%) | 53 (93.0%) | 236 (94.8%) |
| - <= 3 Tage | 2 (1.9%) | 2 (` 2.2%) ´ | 0 (`0.0%) | 4 (`1.6%) ´ |
| - 4-7 Tage | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | 2 (3.5%) | 3 (1.2%) |
| - >= 8 Tage | 1 (1.0%) | 3 (3.4%) | 2 (3.5%) | 6 (2.4%) |
| - missing | ` 1 | 1 | 1 | 3 |

Tabelle 9-54: Lebensqualität – Rücklauf der Erhebungsbögen

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|--------------------------------|----------------------|---|---|----------------|
| vorliegende Dokumenation | | | | |
| / - / - | 32 (34.8%) | 31 (33.7%) | 26 (29.2%) | 89 (32.6%) |
| / - /Zyklus 5 | 2 (2.2%) | 3 (3.3%) | 1 (1.1%) | 6 (2.2%) |
| /Zyklus 3 / - | 3 (3.3%) | 3 (3.3%) | 4 (4.5%) | 10 (3.7%) |
| /Zyklus 3 /Zyklus 5 | 2 (2.2%) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 4 (1.5%) |
| - Baseline / - / - | 32 (34.8%) | 36 (39.1%) | 31 (34.8%) | 99 (36.3%) |
| - Baseline / - /Zyklus 5 | 3 (3.3%) | 2 (2.2%) | 3 (3.4%) | 8 (2.9%) |
| - Baseline /Zyklus 3 / - | 9 (9.8%) | 8 (8.7%) | 11 (12.4%) | 28 (10.3%) |
| - Baseline /Zyklus 3 /Zyklus 5 | 9 (9.8%) | 8 (8.7%) | 12 (13.5%) | 29 (10.6%) |

Tabelle 9-55: Lebensqualität – Änderung des *global health status* von Baseline bis zum Beginn des 3. Zyklus

| | Monotherapie N=17 | Zweifachkombinations- therapie N=13 | Dreifachkombinations- therapie N=23 | Total N=53 |
|----------------------|-------------------------|---|---|------------------------|
| Global health status | | | | |
| - N | 17 | 13 | 23 | 53 |
| - Mean +/- SD | -2.0 +/-19.4 | 0.0 +/-12.3 | 4.3 +/-22.6 | 1.3 +/-19.4 |
| - p5, p25, p75, p95 | -33.3, -16.7, 8.3, 33.3 | -16.7, -8.3, 8.3, 25.0 | -25.0, -8.3, 16.7, 50.0 | -25.0, -8.3, 8.3, 33.3 |
| - Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| - Min, Max | -33.3, 33.3 | -16.7, 25.0 | -50.0, 50.0 | -50.0, 50.0 |

Tabelle 9-56: Lebensqualität – Änderung des *global health status* von Baseline bis zum Beginn des 5. Zyklus

| | Monotherapie N=12 | Zweifachkombinations- therapie N=10 | Dreifachkombinations- therapie N=15 | Total N=37 |
|----------------------|--------------------------|---|---|--------------------------|
| Global health status | | | | |
| - N | 12 | 10 | 15 | 37 |
| - Mean +/- SD | -4.2 +/-25.3 | 15.0 +/-28.8 | -5.0 +/-43.3 | 0.7 +/-34.8 |
| - p5, p25, p75, p95 | -50.0, -16.7, 16.7, 41.7 | -16.7, 0.0, 33.3, 83.3 | -83.3, -16.7, 0.0, 66.7 | -83.3, -16.7, 16.7, 66.7 |
| - Median | -12.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| - Min, Max | -50.0, 41.7 | -16.7, 83.3 | -83.3, 66.7 | -83.3, 83.3 |

Tabelle 9-57: Patienteneinschätzung - Rücklauf der Erhebungsbögen

| | Monotherapie N=92 | Zweifachkombinations- therapie N=92 | Dreifachkombinations- therapie N=89 | Total N=273 |
|-------------------------------|----------------------|---|---|----------------|
| vorliegende Dokumentation | | | | |
| / - | 37 (40.2%) | 44 (47.8%) | 39 (43.8%) | 120 (44.0%) |
| / Therapieende | 3 (3.3%) | 2 (2.2%) | 5 (5.6%) | 10 (3.7%) |
| - vor Therapie / - | 43 (46.7%) | 42 (45.7%) | 36 (40.4%) | 121 (44.3%) |
| - vor Therapie / Therapieende | 9 (9.8%) | 4 (4.3%) | 9 (`10.1%) | 22 (8.1%) |

Tabelle 9-58: Einstellung zur Chemotherapie vor Behandlungsbeginn

| Nebenwirkung durch The- rapie | Bereitschaft zur Akzeptanz der Nebenwirkung | falls Überleben um mind. 3 Mon. verlängert N=143 | falls Überleben um mind. 1 Jahr verlängert N=143 |
|---|---|---|--|
| Übelkeit über 5 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 15 (11.5%) 20 (15.4%) 58 (44.6%) 37 (28.5%) 13 | 10 (7.7%) 6 (4.6%) 51 (39.2%) 63 (48.5%) 13 |
| Appetitlosigkeit über 2 Wochen | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 8 (6.2%) 15 (11.6%) 64 (49.6%) 42 (32.6%) 14 | 8 (6.2%) 3 (2.3%) 53 (40.8%) 66 (50.8%) 13 |
| Erbrechen über 3 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 15 (11.8%) 25 (19.7%) 57 (44.9%) 30 (23.6%) 16 | 12 (9.4%) 10 (7.8%) 51 (39.8%) 55 (43.0%) 15 |
| Durchfall über 3 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 9 (7.1%) 17 (13.4%) 68 (53.5%) 33 (26.0%) 16 | 8 (6.2%) 8 (6.2%) 53 (41.1%) 60 (46.5%) 14 |
| Kompletter Haarausfall | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 12 (9.3%) 9 (7.0%) 53 (41.1%) 55 (42.6%) 14 | 9 (7.0%) 6 (4.7%) 43 (33.6%) 70 (54.7%) 15 |
| Abgeschlagenheit über 2 Wochen | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 8 (6.3%) 14 (10.9%) 61 (47.7%) 45 (35.2%) 15 | 8 (6.2%) 7 (5.4%) 51 (39.5%) 63 (48.8%) 14 |
| Stat. Aufnahme über 5 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 9 (7.0%) 17 (13.2%) 48 (37.2%) 55 (42.6%) | 9 (6.9%) 10 (7.7%) 39 (30.0%) 72 (55.4%) 13 |
| Übertragung von Blut und Blutprodukten | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 8 (6.3%) 14 (11.1%) 47 (37.3%) 57 (45.2%) | 9 (7.0%) 10 (7.8%) 39 (30.2%) 71 (55.0%) 14 |
| Hautausschläge über 1 Woche | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 10 (7.8%) 25 (19.5%) 61 (47.7%) 32 (25.0%) 15 | 11 (8.5%) 17 (13.2%) 47 (36.4%) 54 (41.9%) 14 |
| Taubheitsgefühl über mehrere Monate | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 16 (12.4%) 25 (19.4%) 65 (50.4%) 23 (17.8%) 14 | 10 (7.8%) 23 (18.0%) 53 (41.4%) 42 (32.8%) 15 |

Tabelle 9-59: Patienteneinschätzung – Durch Krankheit hervorgerufene Berschwerden

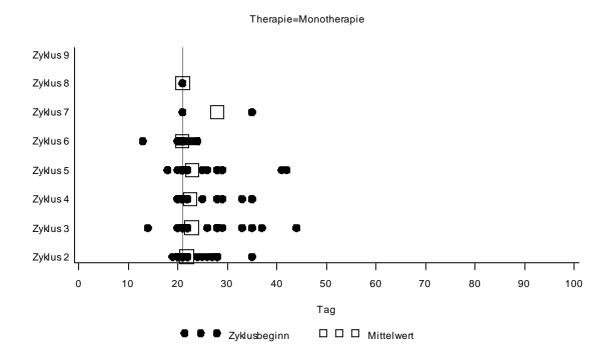
| | | N=143 |
|------------------------------|----------------------|------------|
| Beschwerden durch Erkrankung | nicht vorhanden | 30 (24.4%) |
| | gering vorhanden | 52 (42.3%) |
| | stark vorhanden | 36 (29.3%) |
| | sehr stark vorhanden | 5 (4.1%) |
| | missing | 20 |

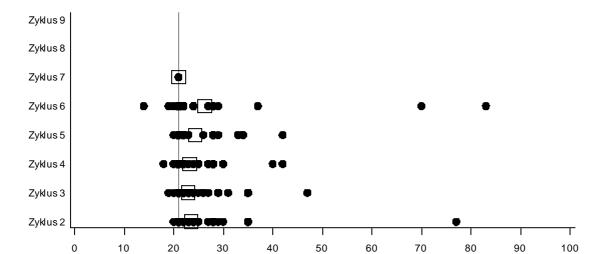
Tabelle 9-60: Einstellung der Patienten mit (sehr) starken Beschwerden vor der Therapie

| Nebenwirkung durch Therapie | Bereitschaft zur Akzeptanz der Nebenwirkung | falls krankheitsbedingt hervorge- rufene Beschwerden verbessert werden N=41 |
|--|---|--|
| Übelkeit über 5 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 3 (7.5%) 5 (12.5%) 20 (50.0%) 12 (30.0%) |
| Appetitlosigkeit über 2 Wochen | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja | 2 (4.9%) 3 (7.3%) 22 (53.7%) 14 (34.1%) |
| Erbrechen über 3 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja | 4 (9.8%) 8 (19.5%) 20 (48.8%) 9 (22.0%) |
| Durchfall über 3 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 1 (2.5%) 5 (12.5%) 25 (62.5%) 9 (22.5%) |
| Kompletter Haarausfall | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja | 2 (4.9%) 1 (2.4%) 22 (53.7%) 16 (39.0%) |
| Abgeschlagenheit über 2 Wochen | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja | 1 (2.4%) 5 (12.2%) 26 (63.4%) 9 (22.0%) |
| Stat. Aufnahme über 5 Tage | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 1 (2.5%) 7 (17.5%) 15 (37.5%) 17 (42.5%) |
| Übertragung von Blut und Blutprodukten | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 1 (2.5%) 5 (12.5%) 14 (35.0%) 20 (50.0%) |
| Hautausschläge über 1 Woche | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja missing | 2 (5.0%) 15 (37.5%) 17 (42.5%) 6 (15.0%) |
| Taubheitsgefühl über mehrere Monate | ganz sicher nein wahrscheinlich nein wahrscheinlich ja ganz sicher ja | 5 (12.2%) 8 (19.5%) 22 (53.7%) 6 (14.6%) |

9.2 Abbildungen

Abbildung 9-1: Zyklusabstand unter Firstline-Therapie (nach Therapiegruppen)





Therapie=Zweifachkombinationstherapie

Tag

Zyklusbeginn

□ □ □ Mittelwert



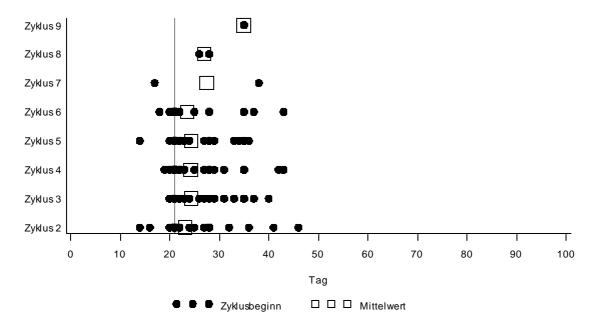
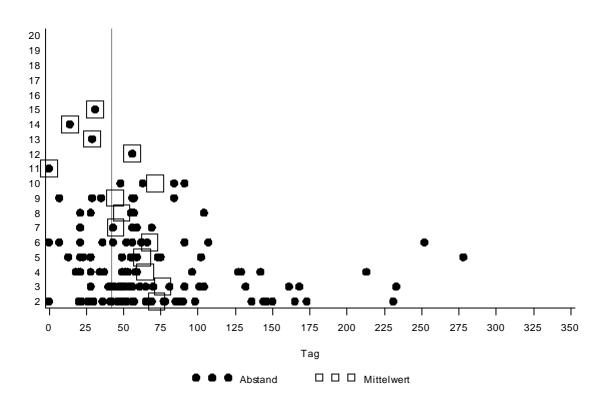
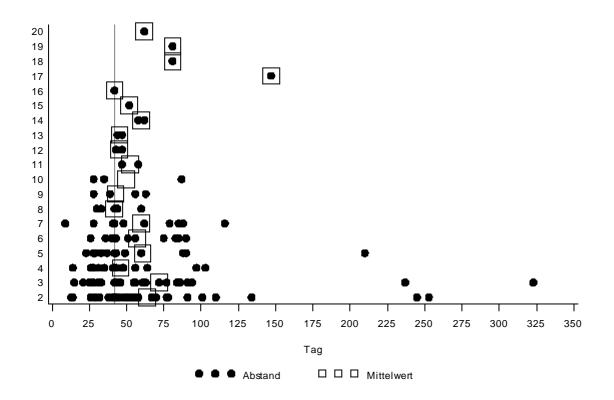


Abbildung 9-2: Abstand zwischen den Nachsorgeuntersuchungen (nach Therapie)

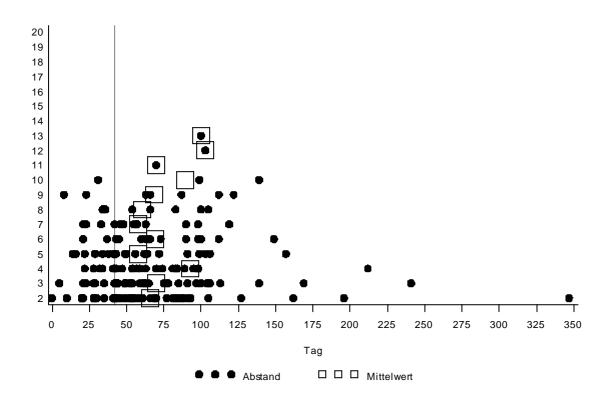
Monotherapie



Zweifachkombinationstherapie

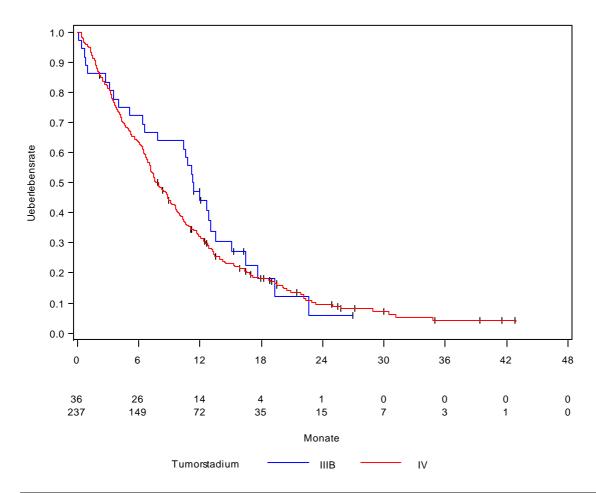


Dreifachkombinationstherapie



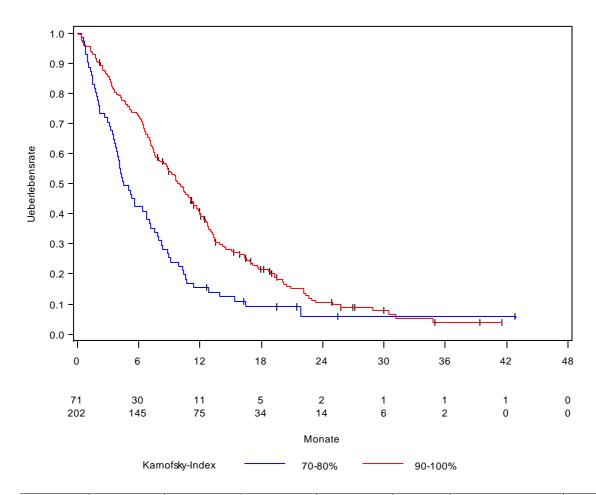
Verlaufskontrolle Nr. 4 von Patient 38 aus der Dreifachkombinationstherapie liegt 783 Tage nach Verlaufskontrolle Nr. 3.

Abbildung 9-3: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Krankheitsstadium



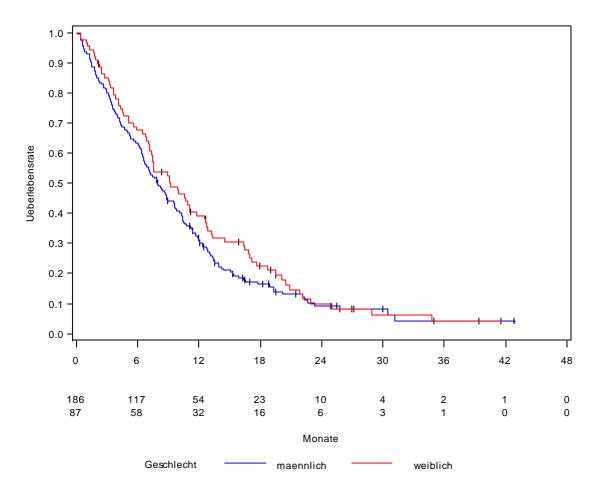
| | | | | %-Anteil | | | |
|--------------|-----|------------|--------------|--------------|--------|------------|--------|
| Tumorstadium | N | Todesfälle | Zensierungen | Zensierungen | Median | 95%-KI | P-Wert |
| IIIB | 36 | 29 | 7 | 19.44 | 11.3 | [7.8;13.6] | 0.355 |
| IV | 237 | 209 | 28 | 11.81 | 8.0 | [7.0;9.1] | |

Abbildung 9-4: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Karnofsky-Index



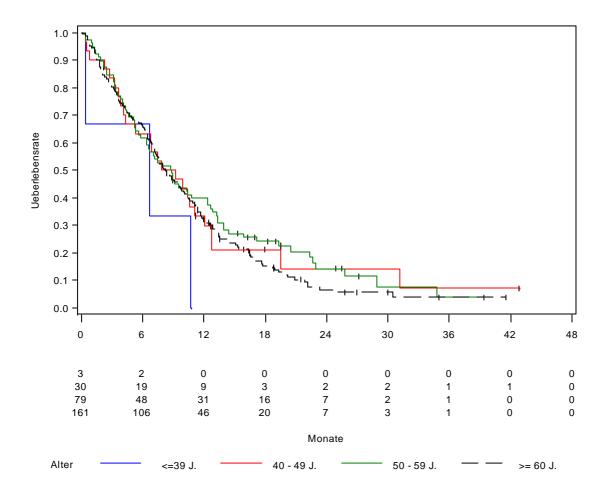
| Karnofsky- | | | | %-Anteil | | | |
|------------|-----|------------|--------------|--------------|--------|------------|--------|
| Index | N | Todesfälle | Zensierungen | Zensierungen | Median | 95%-KI | P-Wert |
| 70-80% | 71 | 65 | 6 | 8.45 | 4.5 | [3.9;6.8] | <.001 |
| 90-100% | 202 | 173 | 29 | 14.36 | 10.0 | [8.4;11.3] | |

Abbildung 9-5: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Geschlecht



| • | | * | · | %-Anteil | • | | • |
|------------|-----|------------|--------------|--------------|--------|------------|--------|
| Geschlecht | N | Todesfälle | Zensierungen | Zensierungen | Median | 95%-KI | P-Wert |
| maennlich | 186 | 162 | 24 | 12.90 | 8.0 | [6.7;9.7] | 0.249 |
| weiblich | 87 | 76 | 11 | 12.64 | 9.2 | [7.3;11.8] | |

Abbildung 9-6: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Alter



| | | | * | %-Anteil | | | • |
|------------|-----|------------|-------------|----------------|--------|------------|--------|
| Alter | N | Todesfälle | Zensierunge | n Zensierungen | Median | 95%-KI | P-Wert |
| <=39 J. | 3 | 3 | 0 | 0.00 | 6.7 | [0.5;10.8] | 0.416 |
| 40 - 49 J. | 30 | 25 | 5 | 16.67 | 8.5 | [4.3;12.0] | |
| 50 - 59 J. | 79 | 67 | 12 | 15.19 | 8.8 | [6.4;12.3] | |
| >= 60 J. | 161 | 143 | 18 | 11.18 | 8.2 | [7.2;10.0] | |

Abbildung 9-7: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Hämoglobin*

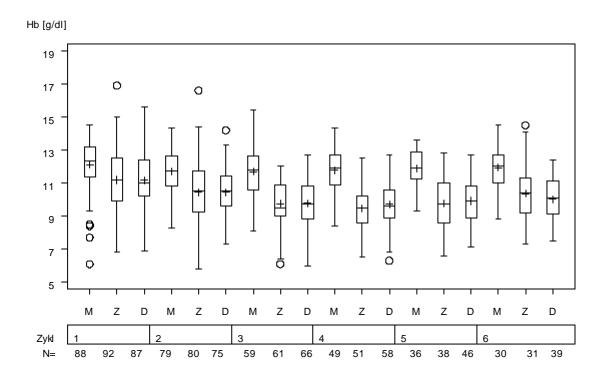


Abbildung 9-8: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Leukozyten*

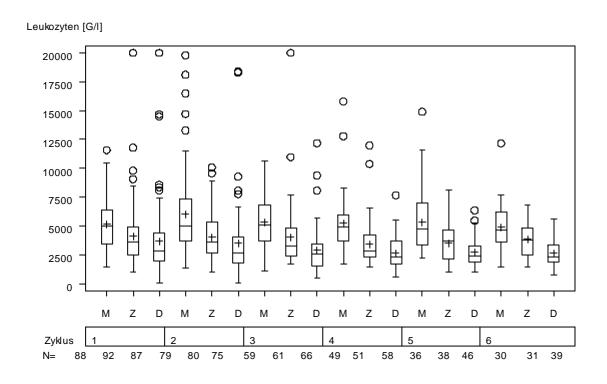
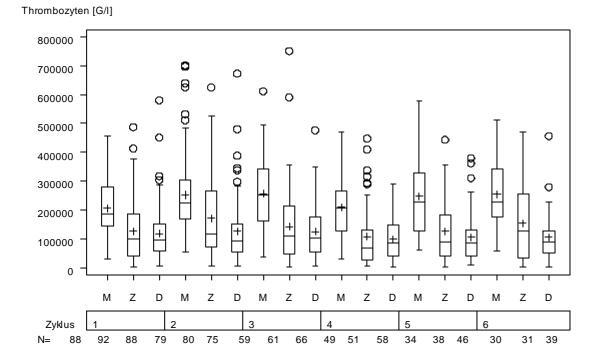


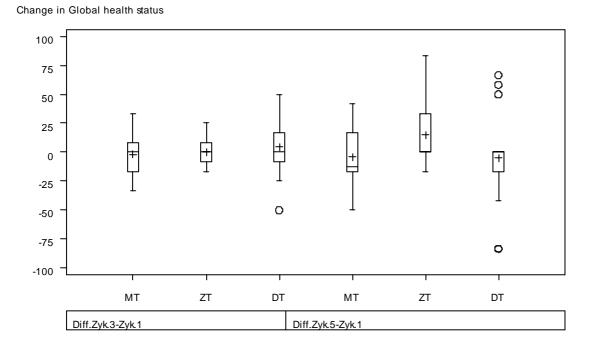
Abbildung 9-9: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Thrombozyten*



* Erläuterung zu Box-Plots:

Die Box wird durch das 25%- und das 75%-Quantil (=1. und 3. Quartil) begrenzt. Innerhalb der Box ist der Median als Querstrich und der arithmetische Mittelwert als "+" eingezeichnet. Die Grenze des oberen *Whiskers* ist definiert als 3. Quartil – 1.5 x Quartiklsabstand, die des unteren *Whiskers* als 1. Quartil – 1.5 x Quartilsabstand. Beobachtungen, die außerhalb dieser Grenzen liegen, sind mit einem Punkt eingezeichnet.

Abbildung 9-10: Lebensqualität – Änderung des global health status*



9.3 Listen

Listing 9-1: Kurzcharakteristik der Patienten, die nicht in FAS sind

| | | UICC | Karnofsky | | Gewicht | Größe | | Raucher- | Anz. | |
|----------|--------------------|---------|-----------|-------|---------|-------|------|-----------------|-------|-----|
| ldent. | Klinik | Stadium | Index | Alter | [kg] | [cm] | BMI | anamnese | Jahre | TNM |
| 110/MT/m | Frankfurt-Nordwest | IV | 100 | 68 | 90 | 168 | 31.9 | aktiver Raucher | 44 | XX1 |
| 192/MT/m | Giessen | IV | 80 | 59 | 105 | 185 | 30.7 | aktiver Raucher | 30 | 331 |
| 134/ZT/m | B-Heckeshorn | IV | 100 | 62 | 87 | 184 | 25.7 | aktiver Raucher | 40 | 211 |
| 33/DT/m | Leer | IV | 70 | 69 | 85 | 173 | 28.4 | aktiver Raucher | 53 | 331 |
| 114/DT/m | Loewenstein | IV | 80 | 48 | 70 | 172 | 23.7 | aktiver Raucher | 20 | 321 |
| 184/DT/m | Giessen | IV | 100 | 68 | 74 | 178 | 23.4 | aktiver Raucher | 30 | 231 |
| 195/DT/m | Kassel | IV | 80 | 48 | 64 | 170 | 22.1 | aktiver Raucher | nk | 2X1 |

Listing 9-2: Histologische Sicherung – sonstige Methoden (zu Tabelle 9-7)

| • | J | , |
|----------|-----------|--|
| Ident. | sonstiges | sonstiges |
| 6/DT/m | ja | Pkt. Metastase am knoechernen Schaedel |
| 9/DT/m | ja | Pleuraergusszytologie |
| 11/ZT/m | ja | PE Knochenmetastase |
| 12/MT/m | ja | Pleuraergusspunktion |
| 22/MT/w | ja | PLEURAPUNKTATION |
| 30/MT/m | ja | Stanzbiopsie sonographiegesteuert |
| 31/MT/m | ja | Operation |
| 41/MT/m | ja | expl. Thorakoskopie+Keilexcition |
| 42/DT/m | ja | Leber-PE |
| 45/DT/m | ja | Thorakoskopie |
| 54/DT/w | ja | Pleurapunktat |
| 55/MT/w | ja | transpulmonale Punktion |
| 56/MT/w | ja | Punktion |
| 60/DT/m | ja | CT gesteuerte NN-punktion |
| 64/ZT/m | ja | Feinnadel |
| 66/ZT/m | ja | THORAKOSKOPIE |
| 68/MT/m | ja | Thorakotomie |
| 77/MT/w | ja | Thorakotomie |
| 83/MT/m | ja | Thorakoskopie |
| 90/MT/m | ja | CT gesteuerte Punktion |
| 91/DT/m | ja | PE |
| 95/MT/w | ja | Haut-PE, gleiche Histo wie Primaer-TM |
| 96/DT/m | ja | Z.n. unt. Bilobektomie re m. radi. Lymphadenektom. |
| 97/ZT/m | ja | Hirnbiopsie (Filiae) |
| 107/ZT/m | ja | Entnahme einer Hautmetastase li Schulter |
| 108/MT/m | ja | Leber PE |
| 113/ZT/m | ja | Thorakotomie+PE&Schnellschnitt |
| 115/MT/m | ja | Exstirpation einer Hautmetastase |
| 127/ZT/m | ja | Thorakoskopie |
| 128/MT/m | ja | Metastasenentfernung |
| 130/DT/m | ja | Leber PE |
| 132/ZT/m | ja | Leberbiopsie |
| 133/MT/m | ja | CT gesteuerte Punktion |
| 135/ZT/w | ja | Probeexzision |
| 136/DT/m | ja | VATS=Video-assistierte Thorakoskopie |
| 140/MT/m | ja | Lymphknoten PE Hals re |
| 141/MT/w | ja | Pleurastanzbiopsie |
| 146/DT/m | ja | PE Lymphknoten |
| 151/ZT/w | ja | PE |
| 152/ZT/m | ja | Bronchiallavage |
| 154/ZT/m | ja | frontal parietal Hirnstamm |
| 161/DT/m | ja | Bilobektomie |
| 163/DT/m | ja | Excision einer Hautmetastase |
| 171/ZT/m | ja | CT gesteuerte Punktion |
| 175/DT/w | ja | Darmbiopsie |
| 179/ZT/m | ja | VATS, videoassistierte Thorakoskopie |
| 182/ZT/m | ja | videothorakoskopische Teilpleurektomie zur PE |
| 187/DT/m | ja | OP einer Hirnmetastase |
| 190/MT/w | ja | Leberpunktion |
| | | |

| Ident. | oonotinoo | annetima |
|----------|-----------|---|
| | sonstiges | sonstiges |
| 194/ZT/w | ja :- | videothorakoskopische Teilpleurektomie |
| 203/DT/w | ja | Hirnmetastasenentferung |
| 204/MT/m | ja | Weichteilmetastase |
| 206/ZT/m | ja | Resektion |
| 209/DT/w | ja | Histologie der Hirnmetastase (operativ resiziert) |
| 213/ZT/m | ja | Pericardpunktat |
| 217/MT/w | ja | Bronchial-PE vom Abgang Segment 6 links |
| 219/DT/w | ja | Keilresektion re. Unterlappen |
| 221/MT/m | ja | Thorakotomie |
| 222/ZT/m | ja | PE Oberlappenbronchus |
| 230/DT/m | ja | Haut PE |
| 234/ZT/w | ja | Leberpunktion |
| 235/ZT/w | ja | Knochenstanze |
| 236/DT/m | ja | Probenentnahme aus Rippenmetastase |
| 237/MT/w | ja | Thoraktomie PE Oberlappen re |
| 243/DT/m | ja | Punktion Blasendach |
| 244/ZT/m | ja | Hirnmetastasenentferung |
| 254/DT/m | ja | Lungen PE |
| 256/MT/m | ja | Markraumbohrung Biopsie |
| 257/ZT/m | ja | PE . |
| 263/MT/m | ia | CT gesteuerte Punktion des Thorax |
| 267/MT/m | ia | Entfernung einer Weichteilmetastase |
| 268/ZT/m | ja | OP LWK IV |
| 273/MT/m | ia | Entfernung von Hirnmetastasen |
| 277/MT/w | ia | Knochen-PE (Orthopaede) |
| 280/MT/m | ja ia | CT gesteuerte Punktion |
| - | | |

Listing 9-3: Histologischer Subtyp – sonstiges (zu Tabelle 9-8)

| Ident. | sonst. Typ | sonstiges |
|----------|------------|--|
| 39/ZT/m | ja | bronchio-alveolaer |
| 44/MT/m | ja | Nichtkleinzellig, teils solide, teils druesig |
| 71/MT/m | ja | niedrig diff. NSCLC (keine naehere Ang. i. Histo.) |
| 77/MT/w | ja | niedrig differenziertes Carcinom |
| 88/DT/w | ja | niedrig diff., nicht naeher beschriebenes Carcinom |
| 98/ZT/m | ja | solid wachsendes pulmonales Karzinom |
| 129/MT/m | ja | Broncho-alveolaeres Karzinom |
| 154/ZT/m | ja | nicht-kleinzelliges BC |
| 155/ZT/w | ja | neuro-endokrines Carcinom |
| 238/DT/m | ja | nicht-kleinzellig |
| 241/MT/m | ja | mittelgradig diff. |

Listing 9-4: Tumorausbreitung – sonstige Metastasen (zu Tabelle 9-9)

| | | a mating a |
|---------|----------|---|
| Ident. | sonstige | sonstiges |
| 7/MT/m | ja | li.kl.Bronchus |
| 8/ZT/m | ja | Pulmo beidseits |
| 14/MT/m | ja | Pankreas |
| 17/MT/m | ja | Mediastinum |
| 20/ZT/m | ja | pulmonale Filiae |
| 21/ZT/m | ja | Mediastinum |
| 22/MT/w | ja | links perihilaer 0,3 cm Durchmesser |
| 29/ZT/m | ja | abdominelle Lymphome |
| 30/MT/m | ja | Milz, Mamma li, OS li |
| 32/ZT/w | ja | Pankreaskopf |
| 39/ZT/m | ja | pulmonal bds. |
| 47/DT/m | ja | Metastase linker Oberlappen |
| 48/DT/w | ja | Pleurakarzinose rechts |
| 56/MT/w | ja | intrapulmonal |
| 61/MT/m | ja | kontralaterale Oberlappenmetastase rechts |
| 62/DT/w | ja | Peritoneum |
| 63/DT/w | ja | Metastase pulmonal, multilokulaer |
| 68/MT/m | ja | pulmonale und mediastinale Metastasen |
| 69/DT/m | ja | Lunge |
| 71/MT/m | ja | Pericard |
| 72/DT/w | ja | Pleuracarcinose |
| | | |

| Ident. | sonstige | sonstiges |
|----------------------|----------|--|
| 73/DT/w | ja | multipel pulmonal |
| 74/MT/m | ja | haemorrhagischer Pleuraerguss |
| 77/MT/w | ja | Pleuracarcinose / intrapulmonal |
| 79/ZT/m | ja | Kontralaterale Lunge li KL / NN re 3 cm im CT |
| 81/MT/m | ja | Pankreasschwanz |
| 83/MT/m | ja | Pleuritis carc./Pleuritis re |
| 88/DT/w | ja | intrapulmonal |
| 91/DT/m | ja | 11/03 Thoraskokopie diff. ser. Pleuralkarzinose |
| 92/ZT/m | ja | Lunge kontralateral / Mediastinal |
| 93/ZT/m | ja | Lymphangiosis |
| 96/DT/m | ja | intrapulmonal |
| 103/ZT/w | ja | Brustwand / Lunge kontralateral |
| 112/ZT/w | ja | pulm. met. bds. |
| 113/ZT/m | ja | Pleuracarcinose / Lymphangiosis carcinomatosa / |
| | • | Pericard, obere Pulmonalvene |
| 116/DT/m | ja | Unterbauch im Bereich des terminalen Ileus und / im |
| | | Colontransversum |
| 121/ZT/m | ja | Mediastinum / Lunge kontralateral / Venacava superior |
| 122/MT/m | ja | Lunge bds |
| 127/ZT/m | ja | PERIKARDERGUSS |
| 133/MT/m | ja | intrapulmonale Metastasen beidseits |
| 136/DT/m | ja | Pleuracarzinose |
| 137/MT/w | ja | Lunge kontralateral |
| 139/DT/w | ja | Niere rechts |
| 140/MT/m | ja | paraaortale LK |
| 144/ZT/m | ja :- | distales Oesophagusdrittel Niere RF |
| 151/ZT/w | ja | |
| 157/DT/m | ja :- | Thoraxwandmetastasen li |
| 159/ZT/m 161/DT/m | ja | Lunge rechts u. links |
| | ja | oesophageal Pankreas |
| 163/DT/m 165/DT/m | ja | |
| 166/MT/w | ja | Pleuritiscarzinomatosa intrapulmonale Metastasierung |
| 167/DT/w | ja | Lymphangiosis carzinomatosa / haematogene Metas- |
| 107/D1/W | ja | tasen pulmonal beidseits |
| 170/DT/w | ja | intrapulmonal |
| 171/ZT/m | ja ja | Lunge bds. |
| 174/MT/m | ja | nuchal |
| 175/DT/w | ja | Peritoneum / Pleuraerguss |
| 178/DT/m | ja | Lunge / Hals |
| 181/MT/m | ja | Omentum majus / Perirenalraum rechts |
| 182/ZT/m | ja | Pleuritis carzinomatosa |
| 183/DT/w | ja | Kontralaterale Lunge |
| 186/MT/w | ja | intrapulmonal |
| 188/ZT/w | ja | Pleuracarzinose / Pleuraerguss / mediastinale |
| | • | Lymphknoten |
| 191/DT/m | ja | Pleura |
| 196/MT/m | ja | Pleuraerguesse beidseits |
| 204/MT/m | ja | Perirenal |
| 207/ZT/m | ja | Pleura |
| 211/DT/w | ja | Herdbefunde in d. Schildruese / Nachweis im CT Tho- |
| 045/547/ | •- | rax |
| 215/MT/m | ja | Parotis |
| 219/DT/w | ja | M. psoas re |
| 232/MT/m | ja | Perikarderguss / Pleuraerguss |
| 237/MT/w | ja ia | axillaere LK-Metastasen |
| 241/MT/m 243/DT/m | ja ia | retroperitoneale, mediastinale LK's / retrocrurale LK's Blasendach |
| 243/DT/m 245/MT/m | ja ia | Pankreaskopf / peripankreatisch / Pankreasschwanz |
| 248/DT/m | ja ia | zervikale Metastase |
| 252/ZT/w | ja ja | Lokalrezidiv re ML+OL |
| 252/Z1/W 256/MT/m | ja ja | paraaortale Lymphome |
| 257/ZT/m | ja ja | kontralaterale Lunge |
| 263/MT/m | ja ja | Thoraxwand |
| 267/MT/m | ja ja | Weichteilmetast. bds gluteal u. Unterschenkel re |
| 273/MT/m | ja | Milz / maligner Pleuraerguss |
| 278/ZT/m | ja | Pleura |
| | • | |

Listing 9-5: Unerwünschte Ereignisse von Patienten, die randomisiert wurden, aber nicht in FAS sind

| ldent. | Ereignis | Beginn | Intensitaet | Kausalitaet | Massnahme | Ende | Ausgang | SUE |
|----------|---------------------------------|------------|-------------|----------------|------------------|------------|----------------------|------|
| 33/DT/m | lleus | 30/04/2003 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 18/05/2003 | bl.Gesundheitschaden | nein |
| 114/DT/m | Vertigo | /06/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 02/09/2004 | unbekannt | nein |
| 114/DT/m | Cephalgie | /06/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 02/09/2004 | unbekannt | nein |
| 114/DT/m | cerebrale Krampfan- faelle | /06/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 02/09/2004 | unbekannt | nein |
| 114/DT/m | Hemiparese | 01/09/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 02/09/2004 | unbekannt | nein |
| 192/MT/m | erhoehte Entzuen- dungswerte | 18/11/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 19/12/2004 | unbekannt | nein |
| 192/MT/m | rapide AZ- Verschlechterung | 14/12/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 19/12/2004 | unbekannt | nein |
| 192/MT/m | Pneumonie | 19/12/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 19/12/2004 | unbekannt | nein |
| 195/DT/m | Tod | 08/12/2004 | | unwahrscheinl. | keine | 08/12/2004 | | ja |

Listing 9-6: Unerwünschte Ereignisse bei Patienten im FAS vor Studientherapiebeginn

| Ident. | Ereignis | Beginn | Intensitaet | Kausalitaet | Massnahme | Ende | Ausgang | SUE |
|----------|---|------------|-------------|----------------|------------------|------------|-----------------------|------|
| 2/MT/m | Schmerzen i. Brustbe- reich CTC 3 | 03/07/2002 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 18/10/2002 | unbekannt | nein |
| 30/MT/m | Luftnot CTC Grad 3 | 25/03/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 02/04/2003 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 67/ZT/m | Appetitlosigkeit | 19/08/2003 | schwer | wahrscheinl. | keine | 22/10/2003 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 69/DT/m | Dyspnoe | 28/08/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 03/12/2003 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 76/ZT/m | Schmerzsymptomatik | 16/09/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 30/09/2003 | nicht mehr nachweisb. | ja |
| 77/MT/w | Schmerzen Schulter | 12/09/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 05/03/2004 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 109/ZT/m | Appetitlosigkeit | 16/01/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 09/03/2004 | unbekannt | nein |
| 116/DT/m | Thrombopenie | 06/02/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 21/02/2004 | unbekannt | nein |
| 122/MT/m | Dyspneu CTC Grad 3 | 26/02/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 19/03/2004 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 124/DT/w | Myelokompression bei Knochenmetastasen BWK 11 | 10/03/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 20/04/2004 | nicht mehr nachweisb. | ja |
| 158/MT/m | Belastungsdyspneu CTC Grad 3 | 30/06/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 20/09/2004 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 177/ZT/w | Dyspneu CTC Grad 3 | 06/09/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 22/04/2005 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 201/ZT/m | Thrombopenie IV | 15/12/2004 | schwer | n.b. | Beh.unterbrochen | 13/01/2005 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 218/ZT/m | CRP erhoeht | 18/04/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 02/08/2005 | unbekannt | nein |
| 221/MT/m | Creatinin-Erhoehung | 19/05/2005 | leicht | unwahrscheinl. | keine | 01/04/2006 | unbekannt | nein |
| 221/MT/m | GGT-Erhoehung | 19/05/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 01/04/2006 | unbekannt | nein |
| 223/MT/w | Muskelschmerz | 01/06/2005 | schwer | n.b. | keine | | unbekannt | nein |
| 235/ZT/w | Nachtschweiss CTC Grad 2 | 19/07/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 30/09/2005 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 235/ZT/w | Dyspnoe CTC Grad 3 | 19/07/2005 | mittel | wahrscheinl. | keine | 06/12/2005 | unbekannt | nein |
| 241/MT/m | Husten | 04/08/2005 | leicht | unwahrscheinl. | keine | 17/08/2005 | nicht mehr nachweisb. | nein |
| 243/DT/m | Schmerzen BWK CTC Grad 3 | 04/08/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 03/11/2005 | unbekannt | nein |
| 243/DT/m | Schmerzen BWK bei Knochenmetastase CTC Grad 4 | 04/08/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 29/08/2005 | nicht mehr nachweisb. | ja |
| 264/ZT/w | Fieber | 10/11/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 22/12/2005 | nicht mehr nachweisb. | ja |
| 267/MT/m | Muskel- und Gelenk- schmerzen | /11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 11/03/2006 | unbekannt | nein |

Listing 9-7: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

| 1.11 | Factoria. | D! | 1 | !!t t | | F | A |
|-----------|---------------------------------------|------------|-------------|-----------------------|--------------------|------------|--|
| Ident. | Ereignis | Beginn | Intensitaet | Kausalitaet | Massnahme | Ende | Ausgang |
| 1/C/m | Appendizitis V.a. | 18/09/2002 | schwer | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 2/A/m | Anorexia CTC 3 | 14/10/2002 | schwer | unwahrscheinl. | J | | |
| 2/A/m | Nausea CTC 3 | 14/10/2002 | schwer | n.b. | Beh.abgebrochen | | |
| 2/A/m | Fatigue CTC 4 | 14/10/2002 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 18/10/2002 | unbekannt |
| 3/B/m | Thrombozytopenie CTC Grad 4 | 23/08/2002 | schwer | wahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 29/08/2002 | nicht mehr nachweisb. |
| 3/B/m | Anaemie, CTC Grad 4 | 23/08/2002 | schwer | wahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 29/08/2002 | nicht mehr nachweisb. |
| 3/B/m | lleokolitis/lleocoecitis CTC Grad 2 | 24/09/2002 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | andauernd |
| 3/B/m | Schmerzen-Abdomen CTC Grad 3 | | schwer | unwahrscheinl. | keine | 28/09/2002 | nicht mehr nachweisb. |
| 3/B/m | Abdominelle Schmerzen wg. Ileo- | 25/11/2002 | schwer | | Beh.unterbrochen | | unbekannt |
| 3/15/111 | • | 23/11/2002 | SCHWEI | unwanischenn. | Den.unterbrochen | 10/04/2003 | unbekannt |
| 0/D/ | coecitis | 45/44/0000 | | and the second sector | Dala and advantage | 05/44/0000 | a Calla Cara a la mara a di cara Calla |
| 3/B/m | Thrombopenie | 15/11/2002 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 3/B/m | Anaemie | 15/11/2002 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 9/C/m | Tachykardie (130/min) | 25/11/2002 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 04/12/2002 | |
| 9/C/m | Dyspnoe | 25/11/2002 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 04/12/2002 | unbekannt |
| 9/C/m | Zunahme d. Hypoxaemie | 25/11/2002 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 04/12/2002 | unbekannt |
| 10/C/m | Progredienz der Armparese re + re | 25/10/2002 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | andauernd |
| | Bein | | | | | | |
| 10/C/m | Portimplantation | 14/11/2002 | | unwahrscheinl. | keine | 20/11/2002 | nicht mehr nachweisb. |
| 10/C/m | V.a. Portinfektion -> Hospitalisie- | 04/12/2002 | mittel | | | | nicht mehr nachweisb. |
| 10/0/111 | · | 04/12/2002 | miller | unwanischein. | Den.unterprochen | 00/12/2002 | mont mem nachweisb. |
| 40/0/ | rung | 00/40/0000 | | | Date at automotive | 05/04/0000 | at about a sale and a short state |
| 10/C/m | Verwirrtheit | 30/12/2002 | mittel | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 10/C/m | Leukozytopenie | 30/12/2002 | schwer | wahrscheinl. | | 04/01/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 10/C/m | Haemoglobin-Abfall | 30/12/2002 | mittel | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | andauernd |
| 10/C/m | Thrombopenie | 27/12/2002 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 03/01/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 11/B/m | Stat.Aufn.wg.Schmerzzunahme | 29/12/2002 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | andauernd |
| • | u.allg.Zustandsverschl | | - | | 3 | | |
| 16/C/m | Infektion | 16/01/2003 | mittel | unwahrscheinl | Beh.unterbrochen | 27/01/2003 | unbekannt |
| 18/B/m | Schmerzen Oberbauch CTC Grad | /05/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 10/10/111 | 3 | 700/2000 | SOLIWOI | ariwariioorioiiii. | Konio | 20/00/2000 | mont mem naonweiss. |
| 10/D/m | | 20/06/2002 | mittal | | leaina | 26/06/2002 | night mahr naghwaigh |
| 18/B/m | WS-Schmerzen Ausstrahlung im | 20/06/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 26/06/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| | Unterbauch CTC Grad 3 | | | | | | |
| 18/B/m | abdominelle Schmerzen CTC Grad | 07/07/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 22/07/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| | 3 | | | | | | |
| 18/B/m | Dyspneu CTC Grad 4 | 07/07/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 21/07/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 18/B/m | Dyspneu CTC Grad 4 | 21/07/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 13/08/2003 | unbekannt |
| 18/B/m | Pericarderguss CTC Grad 3 | 14/07/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 20/B/m | Pneumonie | 13/02/2003 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 20/B/m | Neutropenie | 20/02/2003 | | | | | nicht mehr nachweisb. |
| | | | mittel | wahrscheinl. | | | |
| 20/B/m | V.a.Lungenarterienembolie | 21/03/2003 | schwer | | • | | bl.Gesundheitschaden |
| 21/B/m | Kachexie | 12/06/2003 | schwer | unwahrscheinl. | | | bl.Gesundheitschaden |
| 23/A/m | Fatigue | 02/03/2003 | mittel | unwahrscheinl. | • | | unbekannt |
| 23/A/m | Durchfall | 02/03/2003 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 07/03/2003 | unbekannt |
| 23/A/m | Schmerzen Thorax + Abdomen | 02/03/2003 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 07/03/2003 | unbekannt |
| 23/A/m | Infektion | 02/03/2003 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 07/03/2003 | unbekannt |
| 25/A/m | Hospitalisierung | 07/08/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 27/B/m | Priapismus | 20/03/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | bl.Gesundheitschaden |
| 27/B/m | • | | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Colon Blutung bei Marcumar | 29/03/2003 | | | | | |
| 27/B/m | SAB | 01/07/2003 | schwer | | • | | nicht mehr nachweisb. |
| 29/B/m | Leukozytopenie | 05/04/2003 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 29/B/m | Leukozytopenie | 19/04/2003 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 29/B/m | Hyperbilirubinaemie | 19/04/2003 | schwer | n.b. | Beh.abgebrochen | | nicht mehr nachweisb. |
| 30/A/m | Luftnot CTC Grad 4 | 01/06/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 02/06/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 30/A/m | Infektion CTC Grad 3 | 14/06/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 16/06/2003 | unbekannt |
| 30/A/m | Fatigue CTC Grad 4 | 14/06/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 16/06/2003 | unbekannt |
| 30/A/m | Atemnot CTC Grad 4 | 14/06/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 16/06/2003 | unbekannt |
| 30/A/m | Somnolenz CTC Grad 3 | 14/06/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 16/06/2003 | unbekannt |
| | | | | | | | |
| 35/B/m | Fieber | 04/07/2003 | mittel | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 35/B/m | Pneumonie | 04/07/2003 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 36/B/m | starke Schmerzen re. Huefte | 14/05/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 38/C/w | Leukocytopenie | 02/06/2003 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | | nicht mehr nachweisb. |
| 40/A/m | Akutes Rechtsherzversagen | 12/09/2003 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 12/09/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 43/B/m | Stationaere Aufnahme wegen | 06/06/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 22/06/2003 | unbekannt |
| | Schmerzen | | | | | | |
| 43/B/m | Patient verstorben | 22/06/2003 | schwer | unwahrscheinl | Beh.abgebrochen | 22/06/2003 | unbekannt |
| 45/C/m | Hospitalisation | 17/06/2003 | schwer | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 45/C/m | • | 18/07/2003 | leicht | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Hospitalisation | | | | | | |
| 45/C/m | Hospitalisation | 04/08/2003 | schwer | wahrscheinl. | - | | nicht mehr nachweisb. |
| 49/B/w | Panzytopenie | 08/08/2003 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 50/A/m | starke Schmerzen | 25/07/2003 | schwer | wahrscheinl. | keine | 30/07/2003 | unbekannt |
| 51/B/m | fieberhafter Infekt (Hospitalisation) | 05/07/2003 | schwer | wahrscheinl. | keine | 31/07/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 52/C/m | Verlaengerung des stat. Aufenthalt | 03/07/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 25/07/2003 | unbekannt |
| | Luftnot | | | | | | |
| 52/C/m | progrediente respiratorische | 25/07/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 25/07/2003 | unbekannt |
| | Insuffizienz | | | | | | |
| | HIJUHELOHE | | | | | | |

| 54/C/w 54/C/w 54/C/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 63/C/w 63/C/w 63/C/w 64/B/m 70/C/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m | PLEUROPNEUMONIE Tiefe Beinvenenthrombose Pneumonie Fatigue CTC Grad 4 Appetit CTC Grad 4 Schmerzen am ganzen Koerper CTC Grad 3 Bewusstsein CTC Grad 3 Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation Koprostase CTC Grad 3 | 19/09/2003 22/07/2003 22/07/2003 23/01/2004 17/08/2003 11/08/2003 15/08/2003 25/07/2003 03/12/2003 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 27/10/2003 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 | mittel schwer schwer mittel schwer leicht schwer schwer schwer schwer mittel schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine 9 keine keine keine keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 04/08/2003 24/01/2004 17/08/2003 17/08/2003 17/08/2003 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 19/12/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. unbekannt unbekannt unbekannt unbekannt nicht mehr nachweisb. |
|--|--|--|--|--|--|--|---|
| 54/C/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 58/B/m 63/C/w 63/C/w 64/B/m 65/B/w 70/C/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m | Pneumonie Fatigue CTC Grad 4 Appetit CTC Grad 4 Schmerzen am ganzen Koerper CTC Grad 3 Bewusstsein CTC Grad 3 Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzeymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 23/01/2004 17/08/2003 11/08/2003 15/08/2003 15/08/2003 25/07/2003 03/12/2003 03/12/2003 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer mittel schwer leicht schwer schwer schwer leicht schwer schwer mittel schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | 9 keine keine keine keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 24/01/2004 17/08/2003 17/08/2003 17/08/2003 17/08/2003 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | unbekannt unbekannt unbekannt unbekannt unbekannt unbekannt nicht mehr nachweisb. |
| 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 563/C/w 63/C/w 63/C/w 64/B/m 70/C/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 7 | Fatigue CTC Grad 4 Appetit CTC Grad 4 Schmerzen am ganzen Koerper CTC Grad 3 Bewusstsein CTC Grad 3 Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 17/08/2003 11/08/2003 15/08/2003 15/08/2003 25/07/2003 03/12/2003 03/12/2003 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | mittel schwer mittel schwer leicht schwer schwer mittel schwer leicht schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine keine keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 17/08/2003 17/08/2003 17/08/2003 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | unbekannt unbekannt unbekannt unbekannt unbekannt icht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/A/w 56/B/B/m 63/C/w 64/B/m 65/B/w 70/C/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w | Appetit CTC Grad 4 Schmerzen am ganzen Koerper CTC Grad 3 Bewusstsein CTC Grad 3 Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 11/08/2003 15/08/2003 15/08/2003 25/07/2003 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer mittel schwer leicht schwer schwer mittel schwer leicht schwer schwer mittel schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 17/08/2003 17/08/2003 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | unbekannt unbekannt nicht mehr nachweisb. |
| 55/A/w 55/A/w 55/A/w 55/B/m 63/C/w 64/B/m 65/B/w 70/C/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 81/A/m | Schmerzen am ganzen Koerper CTC Grad 3 Bewusstsein CTC Grad 3 Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 15/08/2003 17/08/2003 25/07/2003 03/12/2003 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | mittel schwer leicht schwer schwer schwer mittel schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 17/08/2003 17/08/2003 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | unbekannt unbekannt nicht mehr nachweisb. |
| 55/A/w 58/B/m 63/C/w 63/C/w 63/C/w 663/C/m 65/B/m 70/C/m 74/A/m 75/B/m 81/A/m | CTC Grad 3 Bewusstsein CTC Grad 3 Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 17/08/2003 25/07/2003 03/12/2003 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer leicht schwer schwer schwer leicht schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 17/08/2003 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 19/12/2003 17/11/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | unbekannt nicht mehr nachweisb. |
| 55/A/w 58/B/m 63/C/w 63/C/w 64/B/m 76/B/m 74/A/m 75/B/m 81/A/m | Bewusstsein CTC Grad 3 Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 25/07/2003 03/12/2003 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | leicht schwer schwer schwer mittel schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. n.b. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 19/12/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 58/B/m 63/C/w 63/C/w 64/B/m 65/B/w 70/C/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 81/A/w 81/A/m | Myocardinfarkt Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 25/07/2003 03/12/2003 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | leicht schwer schwer schwer mittel schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. n.b. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 26/07/2003 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 19/12/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 63/C/w 63/C/w 63/C/w 64/B/m 65/B/w 70/C/m 74/A/m 75/B/m 81/A/w 79/B/m 81/A/m | Neutropenie Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 03/12/2003 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer schwer mittel schwer leicht schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | wahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. n.b. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | Dosisreduktion Dosisreduktion keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 09/12/2003 09/12/2003 13/08/2003 19/12/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 63/C/w 64/B/m 65/B/w 70/C/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 71/A/m 81/A/m | Leukopenie Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 03/12/2003 06/08/2003 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer schwer mittel schwer leicht schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. n.b. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | Dosisreduktion keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 09/12/2003 13/08/2003 19/12/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 64/B/m 65/B/w 70/C/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 71/A/m 81/A/m 81/ | Beinvenenthrombose Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 06/08/2003 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2003 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer mittel schwer leicht schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. n.b. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 13/08/2003 19/12/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 65/B/w 70/C/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 71/A/w 71/A/m 81/A/m | Harnwegsinfekt HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 17/12/2003 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2003 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | mittel schwer leicht schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. n.b. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 19/12/2003 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 70/C/m 74/A/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m | HERZSTILLSTAND Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 17/12/2003 28/09/2003 27/10/2003 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer leicht schwer schwer mittel schwer schwer schwer schwer | n.b. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 17/12/2003 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 74/A/m 74/A/m 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 81/A/m | Haemophysen Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 28/09/2003 27/10/2003 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | leicht schwer schwer mittel schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 30/09/2003 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 74/A/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 79/B/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m | Schmerzzunahme starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 27/10/2003 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer schwer mittel schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 17/11/2003 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 79/B/m 81/A/m | starke Belastungsdyspnoe Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer mittel schwer schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 81/A/m | Lippenzyanose reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | mittel schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 02/04/2004 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. nicht mehr nachweisb. |
| 75/B/m 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 79/B/m 81/A/m | reduzierter AZ pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 05/01/2004 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 02/04/2004 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| 75/B/m 75/B/m 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 79/B/m 81/A/m 81/ | pulmonaler Infekt Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 05/01/2004 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer schwer schwer schwer | unwahrscheinl. unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 02/04/2004 | |
| 75/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 81/A/m | Exikose Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 05/01/2004 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer schwer schwer | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 76/B/m 76/B/m 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 78/A/m 81/A/m | Somnolenz Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 28/09/2003 16/09/2003 28/12/2003 | schwer schwer | | Beh.abgebrochen | | |
| 76/B/m 77/A/w 77/A/w 77/A/w 78/A/m 81/A/m | Schmerzsymptomatik Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 16/09/2003 28/12/2003 | schwer | unwahrscheinl. | | 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| 77/A/w 77/A/w 77/A/w 79/B/m 81/A/m | Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | 28/12/2003 | | | keine | 30/09/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 77/A/w 77/A/w 77/A/w 77/A/w 79/B/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m | Schmerzen LWS/BWS path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | | | unwahrscheinl. | keine | 30/09/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| 77/A/w 79/B/m 81/A/m 81/ | path. Fraktur Thorakale Schmerzen Obstipation | | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 79/B/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m 81/A/m | Thorakale Schmerzen Obstipation | | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 81/A/m | Obstipation | 12/01/2004 | schwer | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 81/A/m 81/ | • | 03/02/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 81/A/m 81/ | | 22/03/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 81/A/m 81/ | Leukopenie CTC Grad 4 | 22/03/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 81/A/m 8 81/A/m 8 81/A/m | | | | | | | |
| 81/A/m 81/A/m | Enterocolitis CTC Grad 3 | 22/03/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 81/A/m | abdominelle Beschwerden | 21/04/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Progress der Lebermetastasen | 21/04/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 81/A/m | Hb-Abfall | 21/04/2004 | leicht | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Fatigue | 21/04/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | // | unbekannt |
| 81/A/m l | Dyspnoe | 21/04/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | // | unbekannt |
| 81/A/m l | Leukopenie CTC Grad 3 | 21/04/2004 | leicht | wahrscheinl. | keine | 26/04/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| 81/A/m l | Bilirubinerhoehung CTC Grad 3 | 21/04/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | // | unbekannt |
| 81/A/m | Unterschenkeloedeme | 21/04/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | // | unbekannt |
| | leukopenisches Fieber, Thrombo- | 16/12/2003 | schwer | wahrscheinl. | keine | 21/12/2003 | nicht mehr nachweisb. |
| | penie, Anaemie | | | | | | |
| | Panzytopenie -> Hospitalisation | 25/03/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 02/04/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| | Paraparese bd. Beine | 09/07/2004 | mittel | | Beh.unterbrochen | | bl.Gesundheitschaden |
| | Hypercalzaemie | 17/12/2003 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 19/12/2003 | unbekannt |
| | Pneumonie | 13/01/2004 | schwer | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| | Dyspnoe | 16/12/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 17/12/2003 | unbekannt |
| | Dysphoe Dyspneu CTC Grad 4 | 17/12/2003 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 17/12/2003 | unbekannt |
| | , , | 17/12/2003 | | | | | |
| | Pneumonie CTC Grad 4 | | schwer | unwahrscheinl. | keine | 17/12/2003 | |
| | Neutropenie | 19/12/2003 | leicht | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Schwaeche | 19/12/2003 | leicht | n.b. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Infektexacarbierte chr. Bronchitis | 06/02/2004 | schwer | | | | nicht mehr nachweisb. |
| | Hospitalisierung nach C2-Sturz | 07/01/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | C2-Exzess | 11/03/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Oberbauchschmerzen m. Uebelkeit u. Hospitalisation | 01/02/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 04/02/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| | generalisierter Schmerz | 25/02/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 26/02/2004 | unbekannt |
| | Dyspnoe | 25/02/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 26/02/2004 | unbekannt |
| | Tachycardie | 25/02/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 26/02/2004 | unbekannt |
| | Thrombopenie CTC Grad 3 | 19/02/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | • | | | | | | |
| | Leukopenie | 19/02/2004 | leicht | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Epistaxis | 19/02/2004 | leicht | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | koerperliche Schwaeche, Hospita- lisation | 23/03/2004 | leicht | wahrscheinl. | Ben.abgebrochen | 31/03/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| | Apoplektischer Insult rechts | 23/01/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 27/01/2004 | bl.Gesundheitschaden |
| | Progression | 05/02/2004 | schwer | unwahrscheinl. | • | | |
| | Thrombopenie CTC Grad 3 | 15/02/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.unterbrochen | | unbekannt |
| | Thrombopenie CTC Grad 3 | 21/04/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.unterbrochen | | unbekannt |
| | Durchfaelle begleitet v. | 04/03/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | | J-7, J-3, Z-004 | IGIOTIL | anwaniouitiil. | Kelije | 12/03/2004 | mont mon nachweisb. |
| | Bauchkraempfen CTC Grad 2 | 04/00/000 | | abb - 1 -1 | 1 | 40/00/000 | adalah asah sesari 1991 |
| | Thrombopenie CTC Grad 3 | 04/03/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Schwindel CTC Grad 2 | 10/01/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Harnwegsinfekt CTC Grad 2 | 10/01/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 112/B/w | V. A. Knochenmarksuppression | 08/11/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | 11/11/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| | CTC Grad 3 | | | | | | |
| 113/B/m | Dyspnoe | 19/02/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 23/02/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| | Schwaeche | 19/02/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | 23/02/2004 | nicht mehr nachweisb. |
| | Schmerzen (Schulterblaetter) | 19/02/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |

| Ident. 115/A/m | Ereignis Verschlechterung des Allgemein- | Beginn 15/06/2004 | Intensitaet schwer | Kausalitaet unwahrscheinl. | Massnahme keine | Ende 22/06/2004 | Ausgang nicht mehr nachweist |
|--|--|--|---|---|---|---|---|
| | zustandes | | | | | | |
| 115/A/m | Erysipel re. Ellenbogen | 15/06/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 22/06/2004 | nicht mehr nachweist |
| 116/C/m | Leukopenie | 16/02/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | Leukopenie CTC Grad 4 | 04/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | Leukopenie CTC Grad 3 | 08/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | | 09/10/2004 | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | Thrombopenie CTC Grad 3 | 12/03/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | 15/03/2004 | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | Pneumonie CTC Grad 3 | 16/09/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | neutropenische Sepsis | 04/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 16/10/2004 | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | Pneumonie CTC Grad 3 | 04/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 16/10/2004 | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | Thrombozytopenie CTC Grad 3 | 02/04/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | 05/04/2004 | nicht mehr nachweist |
| 121/B/m | Pneumonie | 02/04/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | 09/04/2004 | nicht mehr nachweist |
| 123/B/w | Haemoptysen CTC Grad 3 | 25/03/2004 | leicht | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 27/03/2004 | nicht mehr nachweist |
| 123/B/w | Thrombopenie CTC Grad 3 | 25/03/2004 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 27/03/2004 | nicht mehr nachweist |
| 123/B/w | Hirnfiliae | 05/05/2004 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 10/05/2004 | nicht mehr nachweist |
| 123/B/w | Epistaxis CTC Grad 3 | 05/06/2004 | leicht | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 05/06/2004 | nicht mehr nachweist |
| 123/B/w | Thrombopenie CTC Grad 3 | 05/06/2004 | mittel | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 11/06/2004 | nicht mehr nachweist |
| 123/B/w | Anaemie CTC Grad 2 | 05/06/2004 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweist |
| 123/B/w | Leukopenie CTC Grad 3 | 05/06/2004 | mittel | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 11/06/2004 | nicht mehr nachweisl |
| 123/B/w | Schwindel CTC Grad 3 | 14/06/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisl |
| 123/B/w | mnestische Stoerung | 14/06/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisl |
| 123/B/w | Infektion CTC Grad 3 | 14/06/2004 | mittel | | | | nicht mehr nachweisl |
| 124/C/w | Thrombopenie | 20/03/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisl |
| 124/C/w | Leukopenie | 22/03/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisl |
| 124/C/w | Myelokompression bei Knochen- | 10/03/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweist |
| | metastasen BWK 11 | | 00111101 | | | | |
| 125/C/w | Aphasie | 31/03/2004 | schwer | | | | nicht mehr nachweist |
| 125/C/w | Hospit.:A.cerebri media Teilinfarkt links | 31/03/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 21/04/2004 | nicht mehr nachweist |
| 125/C/w | multible Pulmonalembolien und | 31/03/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 21/04/2004 | nicht mehr nachweist |
| 405/0/ | Infarktpneumonie | 24/02/2004 | | | Dah ahaahaaahaa | 04/04/0004 | المائمين والمسام والمساع والمساع والمساع والمساع |
| 125/C/w | Vena iliaca Thrombose | 31/03/2004 | schwer | unwahrscheinl. | • | | nicht mehr nachweis |
| 126/A/m | Infektion unklarer Primarius | 20/07/2004 | mittel | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 126/A/m | Pneumonie | 06/09/2004 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 126/A/m | Schlechter AZ+Fieber+Anaemie+Leukopenie | 08/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 14/10/2004 | nicht mehr nachweisl |
| 126/A/m | Schlechter AZ/Pneumonie | 27/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 30/11/2004 | nicht mehr nachweis |
| 126/A/m | AZ-Verschlechterung | 08/12/2004 | schwer | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisl |
| 126/A/m | Fieber | 08/12/2004 | leicht | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 06/01/2005 | nicht mehr nachweis |
| 126/A/m | Neutropenie | 08/12/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 06/01/2005 | nicht mehr nachweis |
| 127/B/m | Pneumonie | 26/05/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 127/B/m | rechtsthorakale Schmerzen | 26/05/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 03/06/2004 | nicht mehr nachweis |
| 135/B/w | Obstipation | 14/01/2005 | schwer | wahrscheinl. | keine | 26/01/2005 | nicht mehr nachweis |
| 136/C/m | Zytostatika induzierte Myelo- suppression | 11/08/2004 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 16/08/2004 | nicht mehr nachweis |
| 136/C/m | Anaemie CTC Grad 3 | 11/08/2004 | schwer | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 16/08/2004 | nicht mehr nachweis |
| 136/C/m | Leukopenie CTC Grad 2 | 11/08/2004 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 16/08/2004 | nicht mehr nachweisl |
| 136/C/m | Thrombopenie CTC Grad 3 | 11/08/2004 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | | nicht mehr nachweisl |
| 136/C/m | Zytostatika induzierte Myelo- suppression | 31/08/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | 04/09/2004 | nicht mehr nachweis |
| 136/C/m | Anaemie CTC Grad 3 | 31/08/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 04/09/2004 | nicht mehr nachweis |
| 136/C/m | Leukopenie CTC Grad 2 | 31/08/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 136/C/m | Thrombopenie CTC Grad 3 | 31/08/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | 04/09/2004 | nicht mehr nachweis |
| 137/A/w | Leukopenie CTC Grad 4 | 14/05/2005 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 137/A/w | Harnwegsinfekt CTC Grad 3 | 14/05/2005 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 137/A/w | Verschlechterung Allgemeinzu- | 14/05/2005 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| | Stand CTC Grad 3 | | achuer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 02/07/2004 | unbekannt |
| 138/C/w | stand CTC Grad 3 Leucozytopenie | 28/06/2004 | schwer | | U | | |
| | | 28/06/2004 29/06/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 02/07/2004 | unbekannt |
| 138/C/w | Leucozytopenie | | | | Beh.abgebrochen keine | | nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w | Leucozytopenie Pneumonie | 29/06/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 30/09/2004 | nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax | 29/06/2004 20/09/2004 | schwer mittel | wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine | 30/09/2004 | nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 | schwer mittel mittel | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen | 30/09/2004 21/07/2004 // | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 | schwer mittel mittel schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 21/06/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 20/06/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer mittel schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine keine keine keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 21/06/2004 03/07/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche Peritonitis Pneumonie | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 28/06/2004 21/06/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer mittel schwer schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine keine keine keine keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 21/06/2004 03/07/2004 03/07/2004 03/07/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt unbekannt unbekannt |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 150/A/w | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche Peritonitis Pneumonie Port infektioes | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 28/06/2004 21/06/2004 11/10/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer schwer schwer leicht | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine keine keine keine keine keine keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 21/06/2004 03/07/2004 03/07/2004 03/07/2004 15/10/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt unbekannt unbekannt |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 150/A/w 151/B/w | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche Peritonitis Pneumonie Port infektioes Hospitalisation | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 20/06/2004 28/06/2004 21/06/2004 11/10/2004 29/06/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer schwer schwer leicht schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine keine keine keine keine keine keine keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 03/07/2004 03/07/2004 03/07/2004 15/10/2004 16/07/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt unbekannt nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 151/B/w 151/B/w 151/B/w | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche Peritonitis Pneumonie Port infektioes Hospitalisation | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 20/06/2004 21/06/2004 11/10/2004 29/06/2004 17/09/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer schwer leicht schwer schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine keine keine keine keine keine keine keine keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 03/07/2004 03/07/2004 03/07/2004 15/10/2004 16/07/2004 07/10/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt unbekannt nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 150/A/w 151/B/w 151/B/w 151/B/w | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche Peritonitis Pneumonie Port infektioes Hospitalisation Kollaps | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 28/06/2004 21/06/2004 11/10/2004 29/06/2004 17/09/2004 12/11/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer schwer leicht schwer schwer schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 03/07/2004 03/07/2004 03/07/2004 15/10/2004 16/07/2004 07/10/2004 // | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt unbekannt nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 150/A/w 151/B/w 151/B/w 151/B/w 154/B/m | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche Peritonitis Pneumonie Port infektioes Hospitalisation Kollaps AZ-Verschlechterung | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 21/06/2004 21/06/2004 11/10/2004 29/06/2004 17/09/2004 12/11/2004 14/12/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer mittel schwer schwer leicht schwer schwer schwer schwer schwer schwer schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine Beh.unterbrochen | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 03/07/2004 03/07/2004 03/07/2004 15/10/2004 16/07/2004 07/10/2004 / 17/12/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt unbekannt unbekannt nicht mehr nachweis |
| 138/C/w 139/C/w 143/A/m 143/A/m 143/A/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 144/B/m 150/A/w 151/B/w 151/B/w 151/B/w | Leucozytopenie Pneumonie Schmerzen links Thorax Cerebraler Krampfanfall Tod des Patienten AZ & EZ reduziert Diarrhoe Uebelkeit Schwaeche Peritonitis Pneumonie Port infektioes Hospitalisation Kollaps | 29/06/2004 20/09/2004 21/07/2004 05/09/2004 13/08/2004 20/06/2004 20/06/2004 28/06/2004 21/06/2004 11/10/2004 29/06/2004 17/09/2004 12/11/2004 | schwer mittel mittel schwer schwer mittel schwer schwer leicht schwer schwer schwer | wahrscheinl. unwahrscheinl. wahrscheinl. unwahrscheinl. | keine Beh.unterbrochen Beh.abgebrochen Beh.abgebrochen keine | 30/09/2004 21/07/2004 // 24/08/2004 21/06/2004 03/07/2004 03/07/2004 03/07/2004 15/10/2004 16/07/2004 07/10/2004 / 17/12/2004 25/11/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis andauernd nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt unbekannt nicht mehr nachweis |

| Ident. | Ereignis | Beginn | Intensitaet | Kausalitaet | Massnahme | Ende | Ausgang |
|--|--|--------------------------|------------------|----------------|-----------------|--------------------------|--|
| 158/A/m | Singultus CTC 2 | 12/08/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 31/08/2004 | nicht mehr nachweis |
| 158/A/m | Dyspneu CTC Grad 4 | 21/09/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 23/09/2004 | nicht mehr nachweis |
| 158/A/m | Pneumonitis CTC Grad 3 | 27/08/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 20/10/2004 | unbekannt |
| 158/A/m | Appetitverlust | 12/08/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 159/B/m | Kammerflimmern CTC Grad 4 | 14/09/2004 | schwer | n.b. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 160/C/m | Brustschmerzen | 09/07/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 160/C/III 161/C/m | | 26/07/2004 | | | | | nicht mehr nachweis |
| | Leukopenie | | schwer | wahrscheinl. | | | |
| 161/C/m | Thrombopenie | 26/07/2004 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 161/C/m | Anaemie | 26/07/2004 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 161/C/m | Fieber | 26/07/2004 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 163/C/m | Uebelkeit | 07/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 163/C/m | Erbrechen | 07/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | 12/10/2004 | nicht mehr nachweis |
| 163/C/m | Tod | 10/11/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 10/11/2004 | unbekannt |
| 164/C/m | AZ-Reduktion | 11/10/2005 | schwer | n.b. | keine | 28/11/2005 | nicht mehr nachweis |
| 164/C/m | AZ-Reduktion | 01/11/2005 | mittel | n.b. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 168/B/w | Anaemie CTC Grad 3 | 23/09/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | 24/09/2004 | nicht mehr nachweis |
| 168/B/w | Cor pulmonale | 27/09/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 168/B/w | Verd. auf Thrombose | 27/09/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| | | | | | | | |
| 168/B/w | Lungenembolie | 27/09/2004 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 169/B/m | Haemoptysen | 23/08/2004 | mittel | | | | nicht mehr nachweis |
| 170/C/w | linkss. Hemiparese + Somnolenz | 20/02/2005 | schwer | unwahrscheinl. | | | unbekannt |
| 170/C/w | V. a. enzymatischen Myokardrein- | 20/02/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 28/03/2005 | unbekannt |
| | farkt | | | | | | |
| 72/A/m | Epistaxis | 29/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 05/12/2005 | nicht mehr nachweis |
| 72/A/m | Thrombopenie | 29/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 05/12/2005 | nicht mehr nachweis |
| 73/A/m | Schlechter AZ | 04/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 75/C/w | abdominelle Schmerzen | 25/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| | =^Gastritis | | | | - | | |
| 76/C/w | prolongierter Knochenmarksup- pression | 08/12/2004 | schwer | wahrscheinl. | · · | | nicht mehr nachweis |
| 77/B/w | Fieber bei poststenotischer Pneu- monie CTC Grad 3 | 13/09/2004 | schwer | | • | | nicht mehr nachweis |
| 177/B/w | Dyspneu CTC Grad 4 | 13/09/2004 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 06/10/2004 | nicht mehr nachweis |
| 77/B/w | zunehmende Schwaeche CTC Grad 3 | 13/09/2004 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 06/10/2004 | nicht mehr nachweis |
| 00/4/22 | | 10/10/0001 | mittal | | Dah ahaahraahan | 11/01/2005 | unhalrannt |
| 80/A/m | Fatigue CTC Grad 2 | 18/12/2004 | mittel | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 180/A/m | Nachweis Hirnfiliae | 28/12/2004 | mittel | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 180/A/m | Uebelkeit CTC Grad 1 | 23/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweis |
| 180/A/m | Erbrechen CTC Grad 1 | 23/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 23/12/2004 | nicht mehr nachweis |
| 80/A/m | Dehydrierung CTC Grad 3 | 23/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 27/12/2004 | nicht mehr nachweis |
| 80/A/m | Schwindel | 23/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 11/04/2005 | unbekannt |
| 80/A/m | Abgeschlagenheit CTC Grad 3 | 23/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 11/04/2005 | unbekannt |
| 181/A/m | Perforation Duenndarm | 08/01/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 10/01/2005 | unbekannt |
| 181/A/m | Septischer Schock | 10/01/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 10/01/2005 | unbekannt |
| 83/C/w | Hospitalisation | 19/10/2004 | leicht | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 83/C/w | • | 19/10/2004 | | | | | |
| | Uebelkeit | | mittel | | | | nicht mehr nachweis |
| 83/C/w | Erbrechen | 19/10/2004 | mittel | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 83/C/w | enoraler Soor mit Dysphagie | 19/10/2004 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweis |
| 83/C/w | Odynophagie | 19/10/2004 | mittel | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 24/10/2004 | nicht mehr nachweis |
| 86/A/w | Hospitalisierung wg. bronchopul- monalem Infekt | 18/02/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 08/03/2005 | nicht mehr nachwei |
| 87/C/m | Leukopenie | 26/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 29/10/2004 | nicht mehr nachwei |
| 87/C/m | Thrombopenie | 26/10/2004 | schwer | wahrscheinl. | Dosisreduktion | | nicht mehr nachwei |
| 87/C/m | red. Allgemeinzustand | 17/11/2004 | mittel | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 87/C/m | Leukopenie | 19/11/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 87/C/m | Thrombopenie | 17/11/2004 | | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| | • | | schwer | | | | |
| 87/C/m | Anaemie | 18/11/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 87/C/m | Sepsis | 17/11/2004 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 89/B/m | Tod durch respiratorisches Versagen | 23/12/2004 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 89/B/m | Lungenembolie | 23/12/2004 | schwer | unwahrscheinl. | | | unbekannt |
| 89/B/m | Infarkt Pneumonie | 23/12/2004 | schwer | unwahrscheinl. | | | unbekannt |
| 90/A/w | Ikterus | 26/01/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 09/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 90/A/w | Erbrechen | 30/01/2005 | mittel | | | | nicht mehr nachwei |
| 90/A/w | epigastrische Schmerzen | 30/01/2005 | mittel | | | | nicht mehr nachwei |
| 91/C/m | Exanthem | 09/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 91/C/m | Fieber | 09/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| | Fieber 38,8 C | 07/03/2005 | mittel | | | | nicht mehr nachwei |
| | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | | | | | | |
| 91/C/m | Pneumonie links | 06/03/2005 | mittel | | | | nicht mehr nachwei |
| 91/C/m 91/C/m | | 00/00/000 | leicht | unwahrscheinl. | keine | 09/03/2005 | nicht mehr nachwei |
| 91/C/m 91/C/m 91/C/m | Uebelkeit/Erbrechen | 09/03/2005 | | | | | |
| 91/C/m 91/C/m 91/C/m 94/B/w | Uebelkeit/Erbrechen passagere AZ-Verschlechterung CTC Grad 3 | 27/12/2004 | mittel | wahrscheinl. | keine | | |
| 91/C/m 91/C/m 91/C/m 94/B/w | Uebelkeit/Erbrechen passagere AZ-Verschlechterung | | | unwahrscheinl. | keine | 17/12/2004 | |
| 91/C/m 91/C/m 91/C/m 94/B/w 96/A/m | Uebelkeit/Erbrechen passagere AZ-Verschlechterung CTC Grad 3 akute Laryngitis | 27/12/2004 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 17/12/2004 | |
| 91/C/m 91/C/m 91/C/m 94/B/w 96/A/m 96/A/m 96/A/m | Uebelkeit/Erbrechen passagere AZ-Verschlechterung CTC Grad 3 | 27/12/2004 08/12/2004 | mittel mittel | unwahrscheinl. | | 17/12/2004 27/12/2004 | nicht mehr nachweis nicht mehr nachweis unbekannt nicht mehr nachweis |

| ldent. | Ereignis | Beginn | Intensitaet | Kausalitaet | Massnahme | Ende | Ausgang |
|--------------------|---|------------|-------------|----------------------------------|------------------|------------|--------------------|
| 197/A/m | Portexplantation | 26/01/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 09/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 197/A/m | Infektfieber | 26/01/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 09/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 197/A/m | Fuo | 09/02/2005 | leicht | unwahrscheinl. | keine | 10/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 198/C/m | Thrombopenie | 28/01/2005 | schwer | wahrscheinl. | keine | 03/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 198/C/m | Leukopenie | 28/01/2005 | schwer | wahrscheinl. | keine | 03/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 198/C/m | bronchopulmonaler Infekt -> Hospitaliesierung | 28/01/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 15/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 198/C/m | TARA -> Hospitalisierung | 27/01/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 15/02/2005 | nicht mehr nachwei |
| 198/C/m | Anaemie | 14/04/2005 | schwer | wahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 198/C/m | Belastungsdyspnoe | 14/04/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 199/B/w | Infektion Ellenbogen | 24/01/2005 | schwer | | | | nicht mehr nachwei |
| 199/B/w | Pancolitis | 09/02/2005 | schwer | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 199/B/W 199/B/w | Beinbeckenvenenthr. | 09/02/2005 | schwer | unwahrscheinl. | _ | | unbekannt |
| | | | | | | | |
| 200/A/w | Erysipel | 25/12/2004 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 201/B/m | Leberzirhhose GI Blutung | 12/01/2005 | schwer | n.b. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 202/A/w | Gangunsicherheit | 21/10/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 202/A/w | Schwaeche li. Arm und Hand | 21/10/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 203/C/w | Pneumonie rechts | 09/03/2005 | schwer | | | | nicht mehr nachwei |
| 203/C/w | Beinvenenthrombose links | //2005 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 14/03/2005 | nicht mehr nachwei |
| 204/A/m | Synkope | 19/03/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 30/03/2005 | nicht mehr nachwei |
| 208/C/m | akute art. Durchbltgstrg. wg. Verschluss re Pro. | 18/05/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 24/05/2005 | nicht mehr nachwei |
| 209/C/w | Hospitalisation wg. Panzytopenie | 08/03/2005 | mittel | wahrscheinl. | keine | 11/03/2005 | nicht mehr nachwei |
| 210/A/m | Dyspnoe | 13/03/2005 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 210/A/m | AZ-Verschlechterung | 13/03/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 211/C/w | Hospitalisation wg. Panzytopenie | 25/02/2005 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | | nicht mehr nachwei |
| 212/B/w | Pneumonie | 07/03/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 212/B/w | Vorhofflimmern | 08/03/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 212/B/w 212/B/w | Unterschenkelthrombose | 26/03/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 01/04/2005 | unbekannt |
| 212/B/W 213/B/m | Pneumonie | | | | | | nicht mehr nachwei |
| | | 13/06/2005 | schwer | unwahrscheinl. | | | |
| 218/B/m | Schmerzen | 28/06/2005 | mittel | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachwei |
| 218/B/m | AZ-Reduktion | 28/06/2005 | mittel | | | | nicht mehr nachwei |
| 219/C/w | AZ-Reduktion, Dyspnoe | 15/08/2005 | schwer | n.b. | | | nicht mehr nachwei |
| 219/C/w | Strahlengastritis | 01/07/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 219/C/w | motorische Ausfaelle | 04/11/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | /02/2006 | unbekannt |
| 222/B/m | Pneumonie | 11/10/2005 | mittel | n.b. | keine | 25/10/2005 | nicht mehr nachwei |
| 224/C/w | Thrombopenie CTC Grad 4 | 01/08/2005 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 17/08/2005 | nicht mehr nachwei |
| 224/C/w | Leukopenie CTC Grad 3 | 24/08/2005 | mittel | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 13/09/2005 | nicht mehr nachwei |
| 224/C/w | Thrombopenie CTC Grad 3 | 24/08/2005 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachwei |
| 225/C/m | Hospitalisierung wg. akutem Alkoholexzess | 29/06/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 225/C/m | Pneumonie, Anaemie Elektrolyt- entgleisung | 29/06/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 12/07/2005 | nicht mehr nachwei |
| 225/C/m | Hospitalisierung wg. Pneumonie | 09/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 20/12/2005 | unbekannt |
| 226/B/m | Tachyarrhythmia absoluta | 28/09/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 226/B/m | Thorokaler Schmerze | 28/09/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| | _ | | | | | | |
| 226/B/m | Dyspnoe | 28/09/2005 | mittel | unwahrscheinl. unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 226/B/m | schlechter Allgemeinzu- stand+Schwaeche | 28/09/2005 | mittel | | keine | | nicht mehr nachwei |
| 227/B/m | Pneumonie | 27/06/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 28/06/2005 | unbekannt |
| 230/C/m | Verschlechterung des Allgemein- zustand | 04/08/2005 | schwer | | Beh.abgebrochen | 14/08/2005 | unbekannt |
| 230/C/m | Kollaps | 04/08/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 04/08/2005 | unbekannt |
| 230/C/m | Pneumonie | 05/08/2005 | schwer | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 231/B/w | Thrombopenie CTC Grad 3 | 15/10/2005 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 19/10/2005 | nicht mehr nachwe |
| 231/B/w | Anaemie CTC Grad 2 | 15/10/2005 | schwer | wahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 19/10/2005 | nicht mehr nachwei |
| 232/A/m | zunehmende Beinoedeme | 26/10/2005 | mittel | wahrscheinl. | keine | 09/11/2005 | nicht mehr nachwe |
| 232/A/m | Thrombose re. Arm | 26/10/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | /11/2005 | nicht mehr nachwei |
| 232/A/m | generalisierter Krampfanfall | 24/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 232/A/m | febrile Pneumonie | 24/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwei |
| 232/A/m | Krampfanfall | 29/03/2006 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwe |
| 233/C/w | Thrombose li. Bein | 01/09/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 08/09/2005 | unbekannt |
| 233/C/W 234/B/W | Panzytopenie | 29/07/2005 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachwe |
| 234/B/w 234/B/w | Panzytopenie/Anaemie | 29/07/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwe |
| 234/B/W 235/B/W | Uebelkeit, Erbrechen | 31/10/2005 | leicht | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachwe |
| | | | | | | | |
| 235/B/w | Exsikkose | 31/10/2005 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachwe |
| 235/B/w | Infekt | 31/10/2005 | leicht | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachwe |
| 236/C/m | Thrombopenie | 06/10/2005 | schwer | wahrscheinl. | Dosisreduktion | | nicht mehr nachwe |
| 236/C/m | Anaemie | 06/10/2005 | schwer | wahrscheinl. | Dosisreduktion | | nicht mehr nachwe |
| 237/A/w | Fieber | 12/08/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 17/08/2005 | nicht mehr nachwe |
| 237/A/w | Schuettelfrost | 12/08/2005 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | /08/2005 | nicht mehr nachwe |
| 237/A/w | Portinfekt | 12/08/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 19/08/2005 | nicht mehr nachwe |
| 237/A/w | Portinfekt | 30/09/2005 | mittel | | | | nicht mehr nachwe |
| 237/A/w | Dyspnoe | 28/09/2005 | leicht | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachwe |
| | · · | | | | keine | | |
| 237/A/w | Herzinsuffizienz | /11/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Kellie | | andauernd |

| Ident. | Ereignis Digitalian ab and a signing | Beginn | Intensitaet | Kausalitaet | Massnahme | Ende | Ausgang |
|-----------|--|------------|-------------|----------------|------------------|------------|-----------------------|
| 237/A/w | Digitalisueberdosierung | 16/11/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 239/C/w | Tachykardie | 10/09/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 239/C/w | Phlegmone | 07/09/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 241/A/m | Pneumonie | 08/10/2005 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 09/11/2005 | unbekannt |
| 241/A/m | respirat. Insuffizienz | 08/10/2005 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 09/11/2005 | unbekannt |
| 241/A/m | Dyspnoe | 08/10/2005 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 09/11/2005 | unbekannt |
| 243/C/m | Fieber bei sekund. Wundhei- | 08/08/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 210/0/111 | lungsstoerg. CTC Grad 4 | 00/00/2000 | 11111101 | armamoonom. | Konio | 10/00/2000 | mone mone nacrivolos. |
| 243/C/m | Schmerzen BWK bei Knochenme- | 04/08/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 20/09/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 243/6/111 | | 04/00/2003 | SCHWEI | unwanischenn. | Kelile | 29/00/2003 | micht mem nachweisb. |
| 0.40/0/ | tastase CTC Grad 4 | 00/00/0005 | *** 1 | | 5 | 05/00/0005 | |
| 246/C/m | Arzneimittelexanthem | 26/08/2005 | mittel | | | | nicht mehr nachweisb. |
| 246/C/m | Fieber | 24/08/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | | nicht mehr nachweisb. |
| 246/C/m | Leukopenie | 27/09/2005 | mittel | wahrscheinl. | keine | 01/10/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 246/C/m | Thrombopenie | 27/09/2005 | schwer | wahrscheinl. | keine | 01/10/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 250/B/w | Infekt | 07/09/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 15/09/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 250/B/w | Infekt | 29/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 251/A/w | Hospitalisierung, Progress u. Exi- | 26/09/2005 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 251/P(W | tus letalis | 20/03/2003 | SCHWOI | diwamscricini. | Kelile | 03/10/2003 | THERE ITEM HACHWEIGD. |
| 253/A/m | cerebraler Krampfanfall | 18/10/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 26/10/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 253/A/m | Pneumocystis carinir Pneumonie | 13/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 01/12/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 253/A/m | Koprostase | 27/12/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 29/12/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 253/A/m | Pneumonie | 31/01/2006 | mittel | | | | nicht mehr nachweisb. |
| 253/A/m | Koprostase | 31/01/2006 | mittel | | | | nicht mehr nachweisb. |
| | • | | | | | | |
| 253/A/m | Lungenembolie | 02/03/2006 | schwer | | Beh.unterbrochen | | unbekannt |
| 255/B/w | Panytopenie CTC Grad 4 | 12/10/2005 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 255/B/w | epileptischer Krampfanfall CTC Grad 3 | 21/10/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 21/10/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 256/A/m | Hospitalisierung | 07/10/2005 | schwer | n.b. | Behlabgebrochen | 08/10/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 261/A/m | Erysipel | 27/10/2005 | mittel | unwahrscheinl. | • | | nicht mehr nachweisb. |
| 261/A/m | allergische Reaktion | 17/11/2005 | schwer | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| | S . | | | | | | |
| 262/C/m | Haemoptoe | 23/11/2005 | schwer | unwahrscheinl. | • | | nicht mehr nachweisb. |
| 264/B/w | Fieber | 10/11/2005 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 265/C/m | Dyspnoe | 17/11/2005 | mittel | wahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 25/11/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 265/C/m | Anaemie | 21/11/2005 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 26/11/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 265/C/m | Trizytopenie | 22/11/2005 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 26/11/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 265/C/m | Leukopenie | 21/11/2005 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | 26/11/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 265/C/m | Harnwegsinfekt | 13/01/2006 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | | nicht mehr nachweisb. |
| 265/C/m | Anaemie | 13/01/2006 | mittel | wahrscheinl. | Dosisreduktion | | nicht mehr nachweisb. |
| 265/C/m | Dyspnoe | 17/02/2006 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| | Anaemie | | | | | | |
| 265/C/m | | 17/02/2006 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 266/C/m | Husten mit Auswurf | 16/12/2005 | mittel | unwahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 266/C/m | Fatigue | 16/12/2005 | mittel | wahrscheinl. | | | nicht mehr nachweisb. |
| 266/C/m | pneumonisches Infiltrat CTC Grad 2 | 16/12/2005 | mittel | unwahrscheinl. | Beh.unterbrochen | 23/12/2005 | nicht mehr nachweisb. |
| 267/A/m | Lungenabszess | 12/01/2006 | mittel | unwahrscheinl. | keine | 26/01/2006 | nicht mehr nachweisb. |
| 267/A/m | Haemoptysis | 09/02/2006 | mittel | | | | nicht mehr nachweisb. |
| | | | | | | | |
| 267/A/m | Haemoptysis | 16/02/2006 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 267/A/m | abdominelle Schmerzen | 27/02/2006 | mittel | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| 267/A/m | Verschlechterung der Allgemein- zustandes | 27/02/2006 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 11/03/2006 | unbekannt |
| 267/A/m | Obstipation | 27/02/2006 | schwer | unwahrscheinl | Beh.abgebrochen | 11/03/2006 | unbekannt |
| 267/A/m | Sepsis | 27/02/2006 | schwer | | Beh.abgebrochen | | unbekannt |
| | | | | | | | |
| 269/C/m | Hyperglycaemie unter Fortecortin- medik. CTC Grad 4 | 23/01/2006 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 25/01/2006 | unbekannt |
| 269/C/m | AZ Verschlechterung CTC Grad 3 | | schwer | unwahrscheinl. | keine | 25/01/2006 | unbekannt |
| 269/C/m | zunehmende Verwirrtheit, Sturz mit | 24/01/2006 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 25/01/2006 | unbekannt |
| | Nasenbeinbruch | | - | | - | | |
| 269/C/m | Tod | 25/01/2006 | | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 25/01/2006 | unbekannt |
| 270/C/w | Hospitalisierung, Leukope- | 20/01/2006 | mittal | wahrscheinl. | keine | | unbekannt |
| 210/C/W | | 20/01/2006 | mittel | wariistrieiii. | Kellie | 24/01/2006 | unbekannı |
| 07411 | nie+Thrombopenie IV | 40/00/005 | | | | 00/00/200 | |
| 271/A/w | Erbrechen/Uebelkeit | 10/02/2006 | schwer | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| 271/A/w | Exsikkose | 10/02/2006 | schwer | unwahrscheinl. | keine | 22/03/2006 | nicht mehr nachweisb. |
| 273/A/m | Sepsis | 13/02/2006 | schwer | unwahrscheinl. | Beh.abgebrochen | 15/02/2006 | unbekannt |
| 274/C/m | Schmerzen re thorakal bei | 19/01/2006 | mittel | unwahrscheinl. | keine | | nicht mehr nachweisb. |
| | Herzrhytmusstoerungen | | | | | | |
| | | | schwer | n.b. | Beh.abgebrochen | | |

Listing 9-8: Details zu den therapiebedingten und sonstigen Todesfällen

| Patient | Therapie | Todesursache | Ursache |
|---------|---------------------|-----------------|--|
| 49 | Zweifachkombination | therapiebedingt | Neutropenische Sepsis nach Cytostatika |
| 138 | Dreifachkombination | therapiebedingt | Pneumonie+Sepsis+akutes Nierenversagen |
| 156 | Monotherapie | therapiebedingt | Sepsis |
| 275 | Dreifachkombination | therapiebedingt | neutropenische Sepsis |

| Patient | Therapie | Todesursache | Ursache |
|---------|---------------------|---------------|--|
| 3 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | akutes Nierenversagen postop. n. TEP-Anlage, |
| 40 | Monotherapie | sonst.Ursache | akutes Rechtsherzversagen |
| 43 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | Gram-negative Sepsis |
| 54 | Dreifachkombination | sonst.Ursache | Pneumonie, terminales Tumorleiden |
| 58 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | cardiogener Schock |
| 63 | Dreifachkombination | nk | NK _ |
| 69 | Dreifachkombination | sonst.Ursache | |
| 70 | Dreifachkombination | sonst.Ursache | HERZVERSAGEN |
| 86 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | Pneumonie |
| 98 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | Sepsis |
| 105 | Dreifachkombination | sonst.Ursache | Apoplex |
| 136 | Dreifachkombination | sonst.Ursache | cardiorespiratorisches Versagen nach Herzinfarkt |
| 144 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | Peritonitis aufgr. Perforation Sigmadivertikulitis |
| 145 | Monotherapie | nk | unbekannt, Anruf b. Angeh., keine weiteren Angaben |
| 159 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | Kammerflimmern Zust. n. 3fach ACVB bei KHK |
| 168 | Zweifachkombination | nk | unbekannt; Anruf b. Angeh. am 22.2.06 kein. w. An. |
| 173 | Monotherapie | sonst.Ursache | respiratorische globale Insuffizienz inf. Progress |
| 178 | Dreifachkombination | sonst.Ursache | Lungenembolie als Folge der Grunderkrankung |
| 180 | Monotherapie | nk | unbekannt |
| 182 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | am ehesten Bradykardie bei V. a. Lungenembolie |
| 200 | Monotherapie | sonst.Ursache | CO2-Narkose |
| 201 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | dekompensierte Leberzirhhose |
| 227 | Zweifachkombination | sonst.Ursache | Respiratorische Insuffiziens |
| 250 | Zweifachkombination | nk | nk |
| 267 | Monotherapie | sonst.Ursache | Sepsis |
| 269 | Dreifachkombination | sonst.Ursache | letztendlich unklar |

Listing 9-9: Patientenlisting, Angabe aller erfasster Angaben auf den CRFs nach Patienten-Nummer (liegt als CD bei)

9.4 Referenzen

Akerly W, Glantz M, Choy H et al.: Phase I Trial of Weekly Paclitaxel in Advanced Lung Cancer. J Clin Oncol 16: 153-158, 1998.

Alberola V, Camps C, Provencia M et al.: Cisplatin/Gemcitabine (CG) vs Cisplatin/Gemcitabine/Vinorelbine (CGV) vs Sequential Doublets of Gemcitabine/Vinorelbine Followed by Ifosfamide/Vinorelbine (GV/IV) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results of a Spanish Lung Cancer Group Phase III Trial (GEPC/98-02). Proceedings of ASCO, Vol. 20, abstr.1229, 2001.

Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al.: Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs. BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer, 83(4): 447-53, 2000.

Belani CP, Natale RB, Lee JS et al. Randomized Phase III Trial Comparing Cisplatin/Etoposide versus Carboplatin/Paclitaxel in advanced and metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Proceeding of ASCO, Vol. 17, abs.1751, 1998

Belani C, Barstis M, Perry R et al.: Phase II Multicenter Randomized Trial of Weekly Paclitaxel (P) Administered in Combination with Carboplatin (C) Followed by Maintenance P Vs. Observation for Patients (pts) with Advanced & Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Proc ASCO, Vol. 20, abstr. 1287, p323a, 2001.

Bemardo G, Cuzzoni Q, Strada MR et al.: Phase II study of vinorelbine (VNR), gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDCA) as first line chemotherapy against brain metastases from non-small cell lung Cancer (NSCLC). Lung Cancer, abstr. 509P, 2000.

Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC et al: Combination Chemotherapy versus Single Agents followed by Combination Chemotherapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Study of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 7: 1602-1613, 1989

Bonomi P, Kim K, Fairclough, D et al.: Comparison of survival and quality of Life in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with two Dose Levels of Paclitaxel Combined With Cisplatin Versus Etoposide With Cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. J Clin Oncol 18: 623-631, 2000.

Brookmeyer R, Crowley J (1982): A confidence interval for the median survival time, *Biometrics* 38:29-41.

Cardenal F, Paz Lopez-Cabrerizo M, Anton A et al.: Randomized Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol, Vol.17, No.1, pp 12-18, 1999.

Comella P, Frasci G, Panza N et al. (2000a): Randomized Trial Comparing Cisplatin, Gemcitabine, and Vinorelbine With Either Cisplatin and Gemicitabine or Cisplatin and Vinorelbine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Interim Analysis of a Phase III Trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 18: 1451-1457,.

Comella G, Comella P, Frasci G et al. (2000b): Cisplatin-Gemcitabine vs Cisplatin-Gemcitabine-Vinorelbine vs Cisplatin-Gemcitabine-Paclitaxel in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. First Stage Analysis of a Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) Phase III Trial. Proc ASCO, Vol.19, abs.1933.

Crino L, Darwish S, Corgna E et al: Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): The "Umbria" Cooperative Study. Seminars in Oncology, Vol 15, No 6, Suppl.7, 52-55, 1988

Crino L, Clerici M, Figoli F et al: Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer: A comparison of three active regimens. A randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). Annals of Oncology 6: 347-353, 1995

Crino L, Scagliotti G.V., Ricci S et al.: Gemcitabine and Cisplatin versus Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A randomized Phase III Study of the Italian Lung Cancer Project. J Clin Oncol 17: 3522-3530, 1999a.

Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G et al.: Gemcitabine as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Trial. J Clin Oncol 17: 2081-2085, 1999b.

Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al.: Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Effects on Survival and Quality of Life. J Clin Oncol 17: 3188-3194, 1999.

Fossella FV, Lee JS, Shin DM et al.: Phase II Study of Docetaxel for Advanced or Metastatic Platinum-Refractory Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 13: 645-651, 1995.

Fossella FV, DeVore R, Kerr R et al. (1999): Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol 18: 2354-2362.

Gatzemeier U, Heckmayr M, Hossfeld DK et al.: Chemotherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Mitomycin-C/lfosfamid versus Mitomycin-C/Vindesin versus Cisplatin/Etoposid – Eine prospektiv randomisierte Studie. Pneumologie 44, 258-260, 1990.

Gatzemeier U: Development of Paclitaxel and Review of US and European Phase II Data in Lung Cancer. 3rd Central European Lung Cancer Conference, Prague, 28.-31.05.1995.

Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M et al.: Phase III Comparative Study of High Dose Cisplatin Versus a Combination of Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin. Oncol 18: 3390-3399, 2000.

Giaccone, G, Splinter, TAW, Debruyne C et al: Randomized Study of Paclitaxel-Cisplatin Versus Cisplatin-Teniposide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 16: 2133-2141, 1998

Georgoulias V, Papadakis E, Alexopoulos A et al.: Platinum based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 357: 1478-1484, 2001.

Gralla RJ, Kardinal CG, Clark RA et al.: Enhancing the safety, efficacy, and dose intensity of Vinorelbine (Navelbine) in Combination Chemotherapyregimens. Proc ASCO, p 294, abstr. 1122, 1999.

Greco A, Burris HA, Hainsworth J: Gemcitabin, Paclitaxel and Carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. Oncology 2000, Suppl 4, 31-34.

Greenwood M (1926): The natural duration of of cancer. Reports on public health and medical subjects 33, London: Her Majesty's Stationary Office, 1-26.

Hainsworth JD, Thompson DG, Greco FA et al: Paclitaxel by 1-Hour Infusion: An Active Drug in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 13, No 7, 1609-1614, 1995.

laffaioli RV, Tortoriello A, Facchini G et al. (1999): Phase I-II Study of Gemcitabine and Carboplatin in Stage IIIB-IV Non-Smalll-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 17: 921-926.

Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al. (1999): A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin (PC) Versus Vinorelbine Plus Cisplatin (VC) in Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. Proc ASCO, Vol.18, abs.1777.

Kosmidis PA, Bacoyiannis C, Mylonakis N et al. (2000): A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Gemcitabine in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). A Preliminary Analysis. Proc. ASCO, Vol.19, abs.1908.

Kunitoh H, Watanabe K, Ohashi Y et al.: Preliminary results aof a randomised phase III trial of docetaxel (D) and cisplatin (P) versus vindesine (V) and P in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc ASCO 20: abstr.1289, 2001.

LeChevalier T, Brisgand D, Douillard JY et al: Randomized Study of Vinorelbine and Cisplatin Versus Vindesine and Cisplatin Versus Vinorelbine Alone in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a European Multicenter Trial Including 612 Patients. J Clin Oncol 12: 360-367, 1994.

Manegold C, Pilz L, Koschel K et al.: Single Agent Gemcitabine (G) and Docetaxel (D) Given Sequentially in Various Doses and Schedules Are Effective in Advanced NSCLC: Survival Data from Two (I, II) Randomized Phase II Studies. Proc ASCO, Vol. 20, abs. 1346, p 337a, 2001.

Marcus R., Peritz E., Gabriel K.R. (1976): On closed test procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63:655-660.

Masuda N, Fukooka M, Negoro S et al. (1999): Randomized Trial Comparing Cisplatin (CDDP) and Irinotecan (CPT-11) Versus CDDP and Vindesine (VDS) Versus CPT-11 Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), a Multicenter Phase III Study. Proc ASCO, Vol.18, babs.1774.

Murphy WK, Fossella FU, Winn RJ et al.: A Phase II Study of Taxol (NSC 125973) in Patients with untreated advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Natl Cancer Inst 85: 384-388, 1993

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995): Chemotherapy in non-small cell lung cancer. a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Br Med J 311: 899-909.

Pintedosi FV, Pontill V, Branccacio L et al.: Vinorelbine, carboplatin and gemcitabine (VGC) in the treatment of untreated advanced metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase I study. Lung Cancer, abstr.1014, 1999.

Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al.: Randomized trial of Paclitaxel plus Suppotive Care versus Suppotive Care for Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer, JNCI 92: 1074-1080, 2000.

Rodriguez J, Pawel J, Pluzanska A et al.: A Multicenter Randomized Phase III Study of Docetaxel + Cisplatin (DC) and Docetaxel + Carboplatin (DCB) vs Vinorelbine + Cisplatin (VC) in Chemotherapy Naive Patients with Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M et al.: A multicenter, randomized, phase III study of Docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 27, 145-157, 2000.

Sandler A, Nemunaitis J, Dehnam C et al. (1998): Phase III study of cisplatin (C) with or without gemcitabine (G) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc ASCO, Vol. 17, abs. 1747.

Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al.: Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum Based Doublets in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Proceedings of ASCO, Vol. 20, abstr.1227, 2001.

Schiller, JH, Harrington D, Belani CP et al.: Comparison of four Chemotherapy Regimens for adanced Non-Small Cell Lung Cancer. N Engl J Med 346: 92-8, 2002.

Sederholm C et al. (2002a): A Phase II Study of Gemcitabine Plus Carboplatin in Chemonaive Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Proc. ASCO, abs. 1889

Sederholm C et al. (2002b): A Phase III-Study in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Comparing Gemcitabine (G) with Gemcitabine in Combination with Carboplatin C. Data from an Ongoing Study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). Proc. ASCO, abstr. 1294.

Shephard F, Dancey J, Ramlau R et al (2000).: Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol 18: 2095-2103.

Tan E, Souquet J, Pereira R et al.: Glob 1: Final Results of a Prospective Randomized Phase III Trial Comparing Vinorelbine and Cisplatin (NP) Versus Vinorelbine, Ifosfamide, and Cisplatin (NIP) in Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (pts). Proc ASCO, Vol. 20, abstr. 1299, p326a, 2001.

ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissani A et al.: Single-agent Gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 26, 85-94, 1999.

The Elderly Lung Cancer, Vinorelbine Italian Study Group: Effects of Vinorelbine on Quality of Life and Survival of Elderly Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. JNCI, Vol..91, No1, 66-72, 1999.

Van Meerbeek JP, Smit EF, Lianes P et al.: A EORTC Randomized Phase III Trial of Three Chemotherapy Regimens in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Proceedings of ASCO, Vol. 20, abstr.1228, 2001.

Vansteenkiste J, Vandebroek J, Nackaerts K et al. (2000): Symptom Control in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Multicenter Prospektive Randomized Phase III Study of Single Agent Gemcitabine (GEM) Versus Cisplatin-Vindesine (PV). Proc ASCO, Vol.19, abs. 1910.

von Pawel J, von Roemeling R, Gatzemeier U et al.: Tirapazamine Plus Cisplatin Versus Cisplatin in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Report of the International CATAPULT 1 Study Group. J Clin Oncol 18: 1351-1359, 2000.

Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP et al. (1998): Randomized phase III trial of cisplatin (CDDP) vs CDDP plus navelbine (NVB) in treatment of advanced non-small lung cancer (NSCLC): an update of a Southwest Oncology Group study (SWOG-9308). Proc ASCO, Vol 17, abs 1744.

9.5 Analyseplan (SAP)

Die Referenz zum Analyseplan in der endgültigen Version lautet: Statistischer Analyse Plan für NSCLC (Projekt 78), finale Version vom 10.05.2007. Der Analyseplan ist als Dokument im IMBI erhältlich.

9.6 Studienprotokoll und Amendments

Die Referenz zum Studienprotokoll in der endgültigen Version lautet: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom in den Stadien IIIB und IV. Randomisierte Phase III Studie zur sequentiellen Mono- vs. Zweifach- vs. Dreifachkombinationstherapie. Eine kooperative Studie zur Optimierung der Therapie. Protokollfassung vom 22.04.2002, samt drei Amendments vom 08.01.2003, 16.03.2004 und 24.07.2006. Das Protokoll mit Amendments ist als Gesamtdokument im IMBI erhältlich.