

# **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 III B 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	Inhaltsverzeichnis .....	1
2	Verzeichnisse .....	4
2.1	Tabellen .....	4
2.2	Abbildungen .....	7
2.3	Listings .....	7
3	Zusammenfassung .....	9
4	Abkürzungen und Definitionen .....	10
5	Einleitung .....	11
5.1	Hintergrund .....	11
5.2	Stand der Forschung .....	12
5.3	Rationale der Behandlungen .....	21
5.4	Ziele der Studie .....	26
6	Ablauf und Methodik .....	28
6.1	Organisationsstruktur .....	28
6.1.1	Studienleitung und Studienzentrale .....	28
6.1.2	Prüfzentren .....	28
6.1.3	Studientreffen .....	28
6.2	Studienprotokoll und Ethik .....	29
6.3	Studiendesign .....	29
6.4	Studienpopulation .....	30
6.4.1	Einschlusskriterien .....	30
6.4.2	Ausschlusskriterien .....	31
6.5	Behandlungen .....	32
6.5.1	Studientherapie und Dosisbestimmung .....	32
6.5.2	Vor- und Begleiterkrankungen .....	34
6.5.3	Vor- und Begleitbehandlungen .....	34
6.6	Zielgrößen / Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte .....	34

6.6.1	Primärer Endpunkt.....	34
6.6.2	Sekundäre Endpunkte .....	35
6.6.3	Sicherheitsendpunkte .....	35
6.7	Qualitätssicherung.....	35
6.7.1	SOPs .....	35
6.7.2	Datenerfassung .....	35
6.7.3	Monitoring.....	36
6.8	Statistische 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	Änderungen in der Studiendurchführung und in der geplanten Analyse .....	38
7	Ergebnisse.....	39
7.1	Einbringung der Patienten .....	39
7.2	Studienpatienten und Analysedatensätze .....	40
7.3	Datenqualität .....	42
7.4	Basisdaten: Demographie und Anamnese .....	42
7.4.1	Demographische Daten und Prognostische Faktoren .....	42
7.4.2	Tumoranamnese und Primärtumorausbreitung .....	42
7.4.3	Vorthherapie .....	43
7.4.4	Basisdaten zu Beschwerden und Symptomen (nach NCI-CTC) .....	43
7.5	Therapiedurchführung .....	44
7.5.1	Therapiezyklen .....	44
7.5.2	Dosierung .....	45
7.6	Verlaufskontrollen.....	45
7.6.1	Verlaufskontrollen nach der Therapie.....	45
7.7	Wirksamkeitsanalysen.....	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	Schlussfolgerungen .....	58
9	Anhang .....	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: <i>Best response</i> 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: Vorthherapie.....	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-Therapie und Umsetzen aus sonstigem Grund.....	70
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 Umsetzen auf Secondline-Therapie (nach Therapiegruppen) .....	71



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) .....	73
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).....	74
Tabelle 9-26: 1-Jahresüberleben – Differenzen (95%-Konfidenzintervall).....	74
Tabelle 9-27: Ergebnisse der Zusatzanalyse .....	75
Tabelle 9-28: Tumorstatus nach Firstline-Therapie – Datenbasis der Auswertung .....	75
Tabelle 9-29: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie pro Patient .....	75
Tabelle 9-30: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie pro Zyklus .....	76
Tabelle 9-31: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie pro Patient ...	77
Tabelle 9-32: Therapiebedingte Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie pro Zyklus ...	78
Tabelle 9-33: Unerwünschte Ereignisse - Zusammenhang Kausalität und Intensität .....	79
Tabelle 9-34: Unerwünschte Ereignisse nach Häufigkeit <i>System Organ Class</i> (SOC).....	80
Tabelle 9-35: Unerwünschte Ereignisse nach Häufigkeit <i>Preferred term</i> (PT).....	80
Tabelle 9-36: Gesamtoxitäts-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. ....	84
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.....	84
Tabelle 9-38: Nebenwirkungen unter Firstline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient .....	87
Tabelle 9-39: Gesamtoxitäts-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. ....	90
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.....	90
Tabelle 9-41: Nebenwirkungen unter Secondline-Therapie (nach NCI-CTC) nach Häufigkeit, maximaler Grad pro Patient .....	92

Tabelle 9-42: Hämatotoxizitäten während Firstline-Therapie (pro Patient) .....	95
Tabelle 9-43: Hämatotoxizitäten während Firstline-Therapie (pro Zyklus).....	96
Tabelle 9-44: Hämatotoxizitäten während Secondline-Therapie (pro Patient).....	96
Tabelle 9-45: Hämatotoxizitäten während Secondline-Therapie (pro Zyklus).....	97
Tabelle 9-46: Transfusionen während Firstline-Therapie (pro Patient) .....	97
Tabelle 9-47: Transfusionen während Firstline-Therapie (pro Zyklus).....	97
Tabelle 9-48: Transfusionen während Secondline-Therapie (pro Patient).....	98
Tabelle 9-49: Transfusionen während Secondline-Therapie (pro Zyklus).....	98
Tabelle 9-50: Begleittherapie während Firstline-Therapie (pro Patient).....	98
Tabelle 9-51: Begleittherapie während Firstline-Therapie (pro Zyklus).....	99
Tabelle 9-52: Begleittherapie während Secondline-Therapie (pro Patient).....	99
Tabelle 9-53: Begleittherapie während Secondline-Therapie (pro Zyklus) .....	100
Tabelle 9-54: Lebensqualität – Rücklauf der Erhebungsbögen .....	100
Tabelle 9-55: Lebensqualität – Änderung des <i>global health status</i> von Baseline bis zum Beginn des 3. Zyklus.....	100
Tabelle 9-56: Lebensqualität – Änderung des <i>global health status</i> von Baseline bis zum Beginn des 5. Zyklus.....	101
Tabelle 9-57: Patienteneinschätzung - Rücklauf der Erhebungsbögen .....	101
Tabelle 9-58: Einstellung zur Chemotherapie vor Behandlungsbeginn .....	102
Tabelle 9-59: Patienteneinschätzung – Durch Krankheit hervorgerufene Beschwerden....	103
Tabelle 9-60: Einstellung der Patienten mit (sehr) starken Beschwerden vor der Therapie	103

## 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 ( <i>FAS: full analysis set</i> ) .....	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 Faktors Krankheitsstadium.....	107
Abbildung 9-4: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Karnofsky-Index .....	108
Abbildung 9-5: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Geschlecht .....	109
Abbildung 9-6: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Alter ..	110
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 nicht in FAS sind.....	116
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

Listing 9-9: Patientenlisting, Angabe aller erfasster Angaben auf den CRFs nach Patienten-  
Nummer (liegt als CD 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, dreiarmlige 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  $\alpha$ -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 Fremdspondertransplantation 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 betragen 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 Kombinationstherapieprotokolle 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, dass 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 erreicht mit unterschiedlichen Applikationsverfahren reproduzierbare Remissionsraten zwischen 20% und 30%. Übliche Applikationsschemata setzen Dosierungen von 175-225mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 signifikant 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 betragen 21% vs. 43% und die 1-Jahresüberlebensraten 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 Tirapazamine 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/m<sup>2</sup> über 24 Stunden ohne G-CSF gegen Cisplatin/Paclitaxel 250mg/m<sup>2</sup> 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 Paclitaxel-haltige 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 betragen die medianen Überlebenszeiten 11,3 vs 9,7 Monate und die 1-Jahresüberlebensraten 48% vs 43%. In einer griechischen Untersuchung (Georgoulas 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 Studie wurden Cisplatin/Vinorelbin mit Cisplatin/Gemcitabin und 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 stellen 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 Georgoulis 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 dreiarmligen 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 Platinprä-

parates 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/m<sup>2</sup> oder 100mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> zu sehen, im 100mg/m<sup>2</sup>-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/m<sup>2</sup> oder 75mg/m<sup>2</sup> Tag 1 alle 3 Wochen) gegen Vinorelbin 30mg/m<sup>2</sup> wöchentlich oder Ifosfamid 2g/m<sup>2</sup> über 3 Tage in 3-wöchentlichen Intervallen geprüft. Die Remissionsraten betragen 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/m<sup>2</sup> -Arm mit 32% deutlich höher als im Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup>-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/m<sup>2</sup> 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 Platinvorthherapie 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/m<sup>2</sup>-Arm nicht unterschiedlich. Ob die niedrigere Docetaxeldosierung mit 75mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 Iaffaioli 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 Iaffaioli 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> auf 1000mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> an Tag 1 in Kombination mit steigenden Dosierungen von Navelbine von 25-35mg/m<sup>2</sup>/Woche. Bei 25mg/m<sup>2</sup> Navelbine/Woche lag der mittlere Leukozytennadir bei 2.400 G/L und fiel bei 30mg/m<sup>2</sup> auf 2000 G/L und bei 35mg/m<sup>2</sup> 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 Cisplatin 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 Navelbine 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/m<sup>2</sup> und Navelbine in einer Dosis von 25mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> Tag 1 + 8 mit Carboplatin/AUC 5 und Paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup> 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 Cisplatin ist mit 50mg/m<sup>2</sup> 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  $\alpha=5\%$  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 nicht 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/ $\mu$ l und Thrombozyten > 100.000/ $\mu$ l.
- 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 Kontrazeption HIV-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/m<sup>2</sup>  
als 30 min. Infusion an Tag 1+8

Wiederholung an Tag 22, maximale Zykluszahl: 6

Als Begleittherapie wurde die Gabe von Alizaprid oder Metoclopramid empfohlen.

**Secondline-Therapie:** Vinorelbin 30mg/m<sup>2</sup> 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 Metoclopramid 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/m<sup>2</sup> Tag 1+8 über 30 min. i.v.  
Carboplatin (Carboplat®) AUC 5 Tag 1 über 30 min. i.v.  
im Anschluß an Gemcitabin  
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/m<sup>2</sup> d1+8 i.v. als Kurzinfusion (10-20min.)  
Mitomycin 8mg/m<sup>2</sup> Tag 1 i.v.  
Wiederholung alle 4 Wochen: Maximale Zykluszahl: 6  
Als antiemetische 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/m<sup>2</sup> Tag 1+8 als Kurzinfusion (10-20min.)  
Wiederholung alle 3 Wochen, maximale Zykluszahl: 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/m<sup>2</sup> Tag 1  
Ifosfamid 3g/m<sup>2</sup> als 24h-Infusion an Tag 1 oder  
1g/m<sup>2</sup> über 1h an Tagen 1-3  
Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> Tag 1  
Wiederholung alle 4 Wochen: Maximale Zykluszahl: 6

Als antiemetische Therapie wird die Gabe eines 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten (z.B. Ondansetron 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 Doppelin-

gabe durch zwei unabhängige Personen. Zur Datenerfassung wurde das Programm Entry-point 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



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

#### Global-Hypothese:

$H_0^{MT - ZFKT - DFKT}$ : Die Überlebenszeiten der Monotherapie der Zweifachkombinationstherapie und der Dreifachkombination sind gleich.

Hypothesen der Paarvergleiche:

$H_0^{MT - ZFKT}$ : Die Überlebenszeit unter Monotherapie ist gleich der unter Zweifachkombinationstherapie.

$H_0^{MT - DFKT}$ : Die Überlebenszeit unter Monotherapie ist gleich der unter Dreifachkombinationstherapie.

$H_0^{ZFKT - DFKT}$ : 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 EORTC 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.

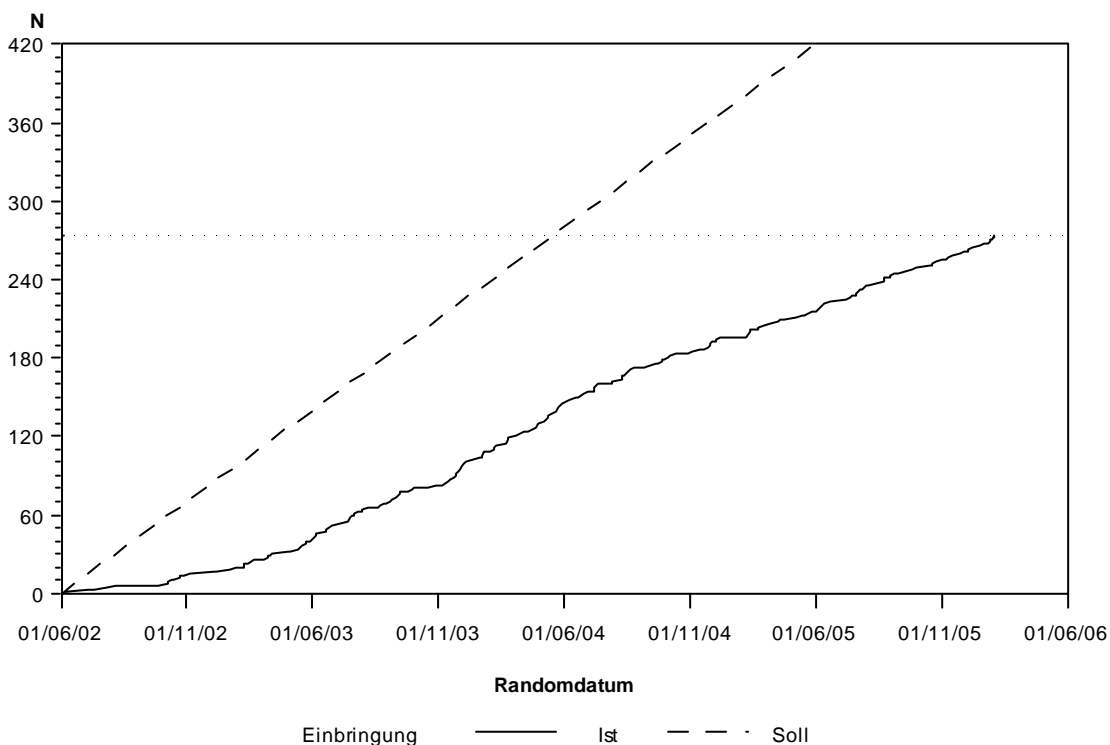


Abbildung 7-1: Rekrutierung der Patienten

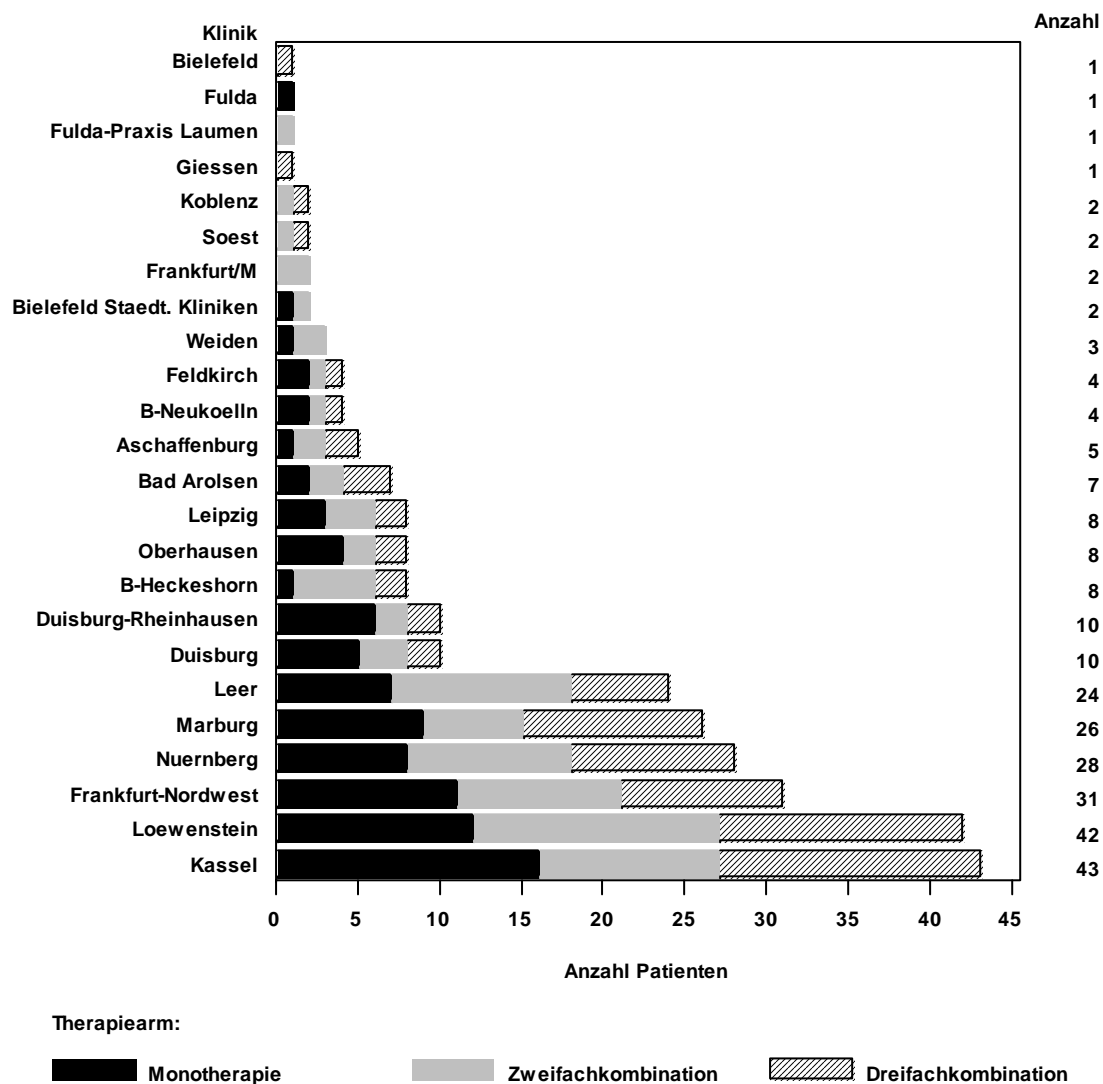


Abbildung 7-2: Anzahl Patienten und Randomisierungsverhältnis pro Zentrum

## 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).

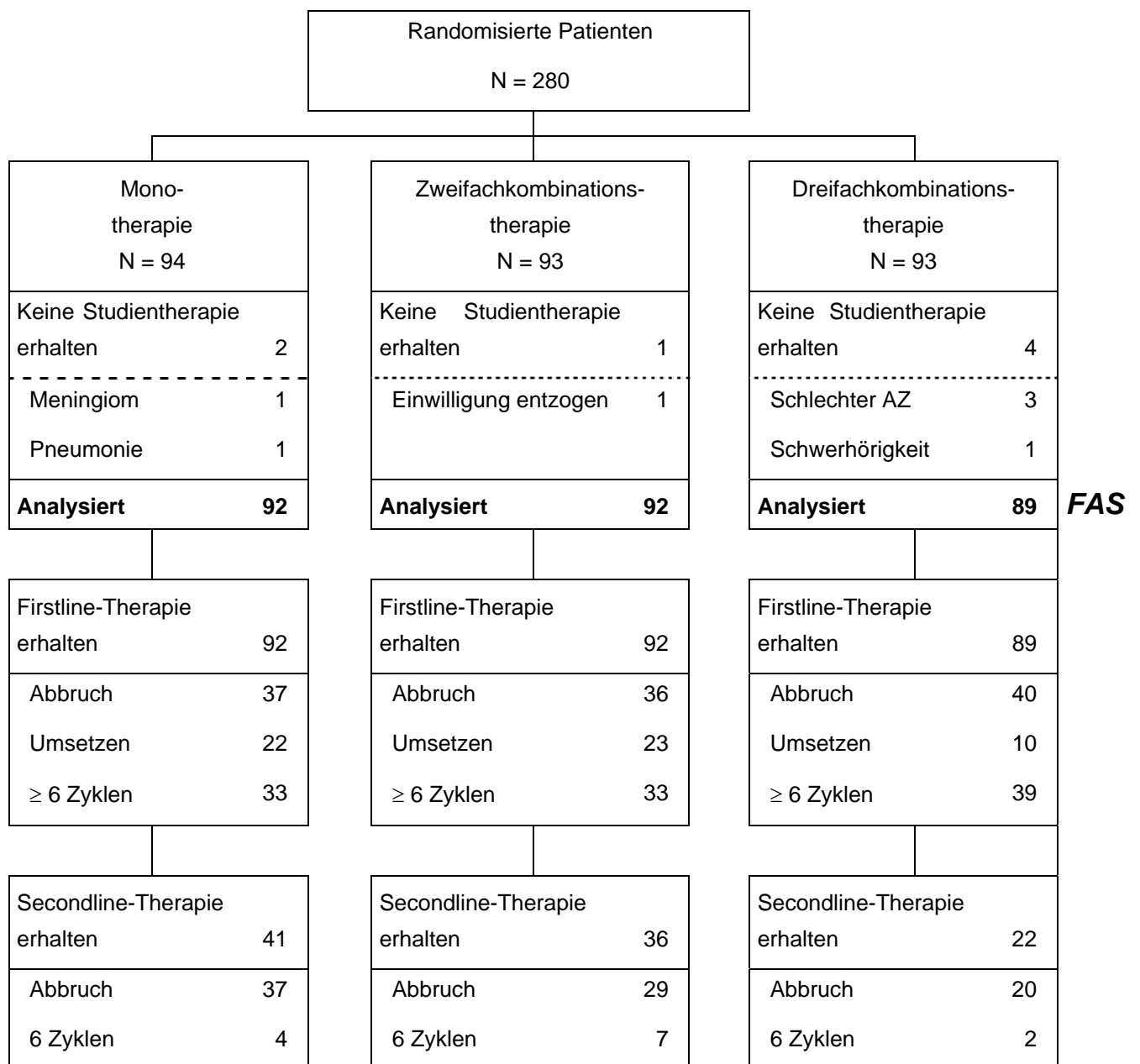


Abbildung 7-3: Flow chart nach CONSORT (FAS: full analysis set)

### **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 determined* (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, DFKT: 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 ( $\pm 10\%$  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 Verlaufskontrolle 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 Dreifachkombinationstherapie 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 progressionsfreien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier ist hier nicht adäquat.

## 7.7 Wirksamkeitsanalysen

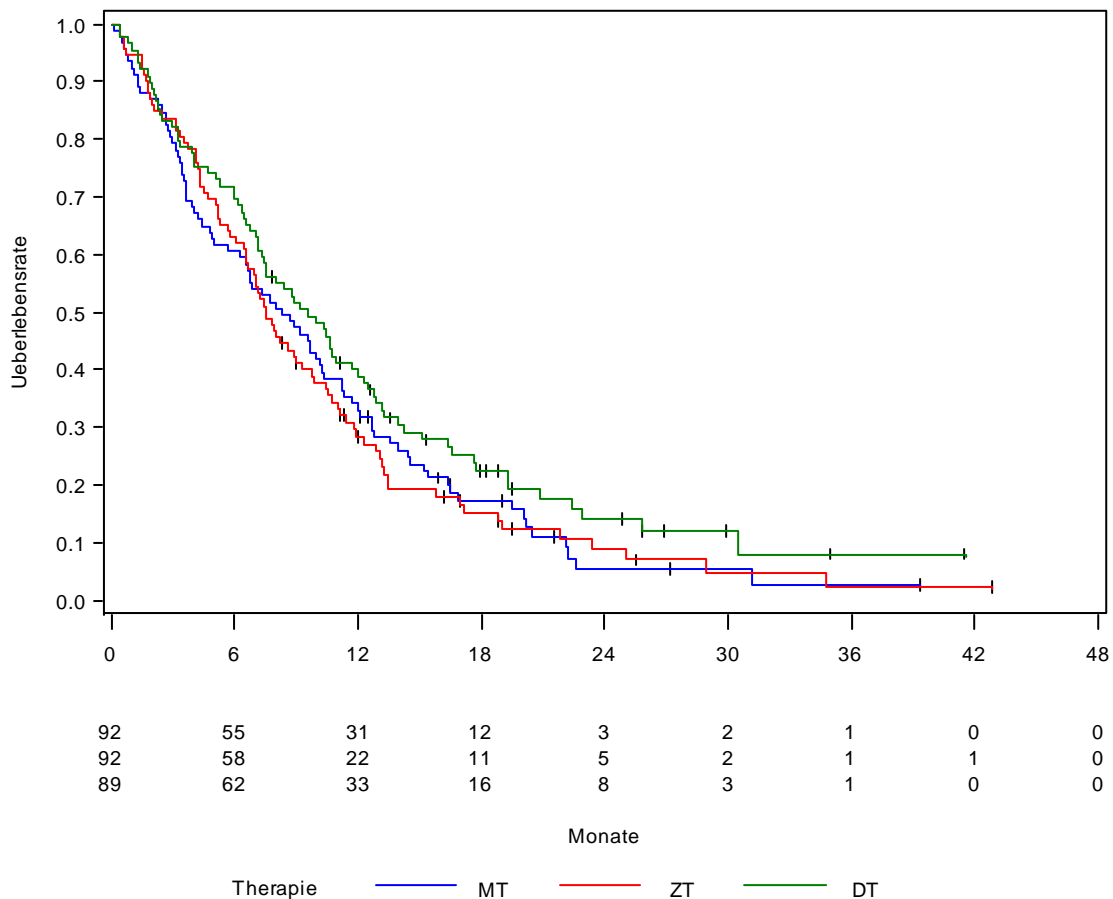
### 7.7.1 Primäres Zielkriterium

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)**

Therapie	N	Todesfälle	Zensierungen	%-Anteil Zensierungen	Median	95%-KI*	strat. 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 Therapiegruppen nicht. In der Gruppe der Dreifachkombinationstherapie trat *No change* häufiger auf als in den beiden anderen Gruppen, und es kam seltener zu einer Tumorprogression. 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 Ursachen 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
Beurteilung der first-line Therapie				
- 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 Gesamtoxizität 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 Gesamtoxizität-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 %), Fatigue (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 %). Fatigue und Appetitlosigkeit kamen dagegen unter Monotherapie seltener vor als in den Kombinationstherapien (Fatigue, 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-

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

Herne	Marienhospital Prof. R. Voigtmann	-
Kassel	Klinikum Kassel GmbH Herr Prof. Dr. Martin Wolf / Herr Dr. E.U. Steinhauer / Frau Dr. B. Ritter	aktiv
Koblenz	Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie Dr. Weide / Dr. Heimanns / Dr. Köppler / Dr. Hubert	aktiv
Leer	Onkologische Schwerpunktpraxis Dr. Lothar Müller	aktiv
Leipzig	Robert-Koch-Klinik Frau Dr. Gosse / Frau Dr. Gütz	aktiv
Löwenstein	Klinik Löwenstein Herr PD Dr. Jürgen Richard Fischer	aktiv
Marburg	Universitätsklinikum Lahnberge / ZIM/Abt. Hämatologie/Onkologie Dr. Ulf Seifart	aktiv
Nürnberg	Klinikum Nürnberg-Nord Dr. Thomas Fink	aktiv
Oberhausen	Johanniter Krankenhaus Oberhausen Herr Dr. Hans	aktiv
Plauen	Vogtland-Klinikum Prof. Dr. R. Lorenz / Dr. med. Regina Thoß	-
Soest	Marienkrankenhaus Dr. M. Elbers / Dr. H. Hof	aktiv
Weiden	Praxis für Internistische Onkologie und Hämatologie Dr. med. Johann Weiß	aktiv
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	p
<b>Geschlecht</b>					
- männlich	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%)	
<b>Tumorstadium</b>					
- 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%)	
<b>Karnofsky-Index</b>					
- 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%)	
<b>Alter</b>					
- 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	p
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]
BMI				
- 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**

	<b>Monotherapie N=92</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=92</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=89</b>	<b>Total N=273</b>
<b>Röntgen Thorax</b>				
- 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
<b>CT Thorax</b>				
- 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
<b>Bronchoskopie</b>				
- 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
<b>MRT Thorax</b>				
- 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
<b>PET</b>				
- 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
<b>US Abdomen</b>				
- 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
<b>CT Abdomen</b>				
- 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
<b>Knochenszintigra- phie</b>				
- 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
<b>Röntgen/MRT Knochen</b>				
- 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
<b>MRT/CT Schädel</b>				
- 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
<b>Histologische Sicherung</b>				
- 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: Vorthherapie**

	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 durchge- führt				
- 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 N=92	Zweifachkombinations- therapie N=92	Dreifachkombinations- therapie N=89	Total N=273
<b>Fatigue</b>				
- Grad 0	59 (64.8%)	69 (75.8%)	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
<b>Gewichtsverlust</b>				
- 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
<b>Appetit</b>				
- 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
<b>Übelkeit</b>				
- 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
<b>Erbrechen</b>				
- 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
<b>Durchfall</b>				
- Grad 0	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
<b>Obstipation</b>				
- 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
<b>Stomatitis</b>				
- 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
<b>Fieber</b>				
- 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 N=92	Zweifachkombinations- therapie N=92	Dreifachkombinations- therapie N=89	Total N=273
<b>Muskel-/Gelenkschmerz</b>				
- 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
<b>Schmerzen Brustbe- reich</b>				
- 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
<b>Husten</b>				
- 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
<b>Dyspnoe</b>				
- 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
<b>Gefühlsstörungen</b>				
- 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
<b>Haarausfall</b>				
- 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
<b>Allergie</b>				
- 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
<b>Herzrhythmusstörungen</b>				
- 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%)
- missing	2	1	3	6

	<b>Monotherapie N=92</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=92</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=89</b>	<b>Total N=273</b>
<b>Kardiale Ischämie</b>				
- 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
<b>Hautveränderungen</b>				
- 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
<b>Hämoptysis</b>				
- 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
<b>Hämaturie</b>				
- 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
<b>Infektion</b>				
- 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
<b>Verwirrtheit</b>				
- Grad 0	89 ( 98.9%)	91 (100.0%)	86 ( 98.9%)	266 ( 99.3%)
- Grad I	1 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.1%)	2 ( 0.7%)
- missing	2	1	2	5
<b>Bewusstsein</b>				
- 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
<b>Pneumonitis</b>				
- 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
<b>Lungenfibrose</b>				
- 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



	<b>Monotherapie N=92</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=92</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=89</b>	<b>Total N=273</b>
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**

	<b>Monotherapie N=364</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=358</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=383</b>	<b>Total N=1105</b>
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)**

	<b>Monotherapie N=92</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=92</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=89</b>	<b>Total N=273</b>
Anzahl Zyklen first-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 N=37	Zweifachkombinations- therapie N=36	Dreifachkombinations- therapie N=40	Total 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**

Ident.	Anzahl Zyklen (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**

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

## Zweifachkombinationstherapie

	first-line	second-line	Anz. 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

	first-line	second-line	Anz. 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	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

**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- kontrollen				
-	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	1-Jahres Überleben	
	[%]	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)**

	p-Wert	Hazard Ratio	95%-KI 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

	<b>Monotherapie N=91</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=92</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=89</b>	<b>Total N=272</b>
<b>Obstipation</b>				
- nein	87 (100.0%)	91 (100.0%)	85 (100.0%)	263 (100.0%)
- missing	4	1	4	9
<b>Fatigue</b>				
- 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
<b>Gefühlsstörungen</b>				
- 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
<b>Kardiale Ischämie</b>				
- nein	88 (100.0%)	91 (100.0%)	85 (100.0%)	264 (100.0%)
- missing	3	1	4	8
<b>Hautveränderungen</b>				
- 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)**

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



	<b>Monotherapie N=358</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=358</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=383</b>	<b>Total N=1099</b>
<b>Obstipation</b>				
- nein	350 (100.0%)	344 (100.0%)	372 (100.0%)	1066 (100.0%)
- missing	8	14	11	33
<b>Fatigue</b>				
- 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
<b>Gefühlsstörungen</b>				
- 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
<b>Kardiale Ischämie</b>				
- nein	348 (100.0%)	344 (100.0%)	369 (100.0%)	1061 (100.0%)
- missing	10	14	14	38
<b>Hautveränderungen</b>				
- 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)**

	<b>Monotherapie N=40</b>	<b>Zweifachkombinations- therapie N=36</b>	<b>Dreifachkombinations- therapie N=22</b>	<b>Total N=98</b>
<b>Stomatitis</b>				
- nein	36 (100.0%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	91 (100.0%)
- missing	4	2	1	7
<b>Übelkeit</b>				
- nein	36 (100.0%)	33 (97.1%)	20 (95.2%)	89 (97.8%)
- ja	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (4.8%)	2 (2.2%)
- missing	4	2	1	7
<b>Erbrechen</b>				
- nein	36 (100.0%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	91 (100.0%)
- missing	4	2	1	7
<b>Durchfall</b>				
- nein	36 (100.0%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	91 (100.0%)
- missing	4	2	1	7
<b>Fieber</b>				
- nein	36 (100.0%)	35 (100.0%)	21 (100.0%)	92 (100.0%)
- missing	4	1	1	6
<b>Infektion</b>				
- nein	36 (100.0%)	34 (97.1%)	21 (100.0%)	91 (98.9%)
- ja	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
- missing	4	1	1	6
<b>Herzrhythmusstörungen</b>				
- nein	36 (100.0%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	91 (100.0%)
- missing	4	2	1	7
<b>Bewußtsein</b>				
- nein	36 (100.0%)	34 (97.1%)	20 (95.2%)	90 (97.8%)
- ja	0 (0.0%)	1 (2.9%)	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
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	94 (100.0%)	87 (100.0%)	57 (100.0%)	238 (100.0%)
- missing	10	3	1	14
Übelkeit				
- nein	95 (100.0%)	85 ( 97.7%)	55 ( 96.5%)	235 ( 98.3%)
- ja	0 ( 0.0%)	2 ( 2.3%)	2 ( 3.5%)	4 ( 1.7%)
- missing	9	3	1	13
Erbrechen				
- nein	95 (100.0%)	87 (100.0%)	57 (100.0%)	239 (100.0%)
- missing	9	3	1	13
Durchfall				
- nein	95 (100.0%)	87 (100.0%)	57 (100.0%)	239 (100.0%)
- missing	9	3	1	13
Fieber				
- nein	95 (100.0%)	88 (100.0%)	57 (100.0%)	240 (100.0%)
- missing	9	2	1	12
Infektion				
- nein	95 (100.0%)	87 ( 98.9%)	57 (100.0%)	239 ( 99.6%)
- ja	0 ( 0.0%)	1 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.4%)
- missing	9	2	1	12
Herzrhythmusstörungen				
- nein	95 (100.0%)	87 (100.0%)	57 (100.0%)	239 (100.0%)
- missing	9	3	1	13
Bewußtsein				
- nein	95 (100.0%)	87 ( 98.9%)	56 ( 98.2%)	238 ( 99.2%)
- ja	0 ( 0.0%)	1 ( 1.1%)	1 ( 1.8%)	2 ( 0.8%)
- missing	9	2	1	12
Obstipation				
- nein	95 (100.0%)	87 (100.0%)	57 (100.0%)	239 (100.0%)
- missing	9	3	1	13

	Monotherapie N=104	Zweifachkombinations- therapie N=90	Dreifachkombinations- therapie N=58	Total N=252
<b>Fatigue</b>				
- 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
<b>Gefühlsstörungen</b>				
- 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
<b>Kardiale Ischämie</b>				
- nein	95 (100.0%)	87 (100.0%)	57 (100.0%)	239 (100.0%)
- missing	9	3	1	13
<b>Hautveränderungen</b>				
- 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
<b>Kausalität / Intensität</b>				
- 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 disorders	84 ( 18.8%)	64 ( 13.8%)	68 ( 13.1%)	216 ( 15.1%)
- General disorders and administration site conditions	76 ( 17.0%)	68 ( 14.6%)	70 ( 13.5%)	214 ( 15.0%)
- Gastrointestinal disorders	43 ( 9.6%)	53 ( 11.4%)	47 ( 9.1%)	143 ( 10.0%)
- Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 ( 5.4%)	23 ( 4.9%)	22 ( 4.2%)	69 ( 4.8%)
- 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 disorders	7 ( 1.6%)	10 ( 2.2%)	12 ( 2.3%)	29 ( 2.0%)
- 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 complications	10 ( 2.2%)	1 ( 0.2%)	11 ( 2.1%)	22 ( 1.5%)
- 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 disorders	2 ( 0.4%)	3 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	5 ( 0.3%)
- Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyp)	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.3%)
- 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 Preferred term (PT)**

	Monotherapie N=447	Zweifachkombination- therapie N= 465	Dreifachkombinations- therapie N= 518	Total 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 N=447	Zweifachkombination- therapie N= 465	Dreifachkombinations- therapie N= 518	Total 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 ( 0.7%)
- 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	3 ( 0.7%)	4 ( 0.9%)	2 ( 0.4%)	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	3 ( 0.7%)	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)	6 ( 0.4%)
- 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- creased	2 ( 0.4%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.6%)	5 ( 0.3%)
- 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%)
- 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 ( 0.2%)
- 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%)
- Tremor	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.6%)	3 ( 0.2%)
- Abdominal discomfort	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- 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%)
- 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 N=447	Zweifachkombination- therapie N= 465	Dreifachkombinations- therapie N= 518	Total N=1430
- Blood lactate dehydrogenase in- creased	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	2 ( 0.1%)
- 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%)
- Sensory disturbance	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
- 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%)	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 N=447	Zweifachkombination- therapie N= 465	Dreifachkombinations- therapie N= 518	Total 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%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- Haemorrhage	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- 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%)
- Hypersensitivity	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- Hyponatraemia	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Hypotension	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- Hypoxia	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Impaired healing	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Incontinence	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Inflammation localised	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Infusion site pain	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Injection site swelling	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Intestinal 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%)
- Lung 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 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- Nail dystrophy	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Nasopharyngitis	0 ( 0.0%)	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 acute exacerbation	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 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%)
- Oesophagitis ulcerative	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- Oropharyngeal swelling	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Otitis externa	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( 0.1%)
- Pain exacerbated	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- Peritonitis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- Petechiae	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- Pneumocystis carinii pneumonia	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- Pneumonia primary atypical	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- Pneumothorax	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- 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 ( 0.1%)
- 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%)
- Sensation of pressure	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)

	Monotherapie N=447	Zweifachkombination- therapie N= 465	Dreifachkombinations- therapie N= 518	Total 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: Gesamttoxizitäts-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
<b>Übelkeit</b>				
- 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
<b>Erbrechen</b>				
- 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
<b>Durchfall</b>				
- 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
<b>Obstipation</b>				
- 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
<b>Stomatitis</b>				
- 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
<b>Fieber</b>				
- 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
<b>Muskel- /Gelenkschmerz</b>				
- 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
<b>Schmerzen im Brust- bereich</b>				
- 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	8 ( 9.2%)	5 ( 5.5%)	5 ( 5.9%)	18 ( 6.8%)
- missing	4	1	4	9
<b>Husten</b>				
- 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
<b>Dyspnoe</b>				
- 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
<b>Gefühlsstörungen</b>				
- 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
<b>Haarausfall</b>				
- 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 N=91	Zweifachkombinations- therapie N=92	Dreifachkombinations- therapie N=89	Total N=272
Allergie				
- Grad 0	81 ( 93.1%)	90 ( 98.9%)	83 ( 97.6%)	254 ( 96.6%)
- Grad 1-2	6 ( 6.9%)	1 ( 1.1%)	2 ( 2.4%)	9 ( 3.4%)
- missing	4	1	4	9
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				
- Grad 0	86 ( 98.9%)	89 ( 97.8%)	83 ( 97.6%)	258 ( 98.1%)
- Grad 1-2	1 ( 1.1%)	2 ( 2.2%)	2 ( 2.4%)	5 ( 1.9%)
- missing	4	1	4	9
Proteinurie				
- Grad 0	85 ( 97.7%)	87 ( 97.8%)	81 ( 96.4%)	253 ( 97.3%)
- Grad 1-2	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 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
<b>Fatigue</b>				
- 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
<b>Gewichtsverlust</b>				
- 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
<b>Appetit</b>				
- 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
<b>Übelkeit</b>				
- 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
<b>Erbrechen</b>				
- 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
<b>Durchfall</b>				
- 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
<b>Obstipation</b>				
- Grad 0	65 ( 74.7%)	66 ( 72.5%)	50 ( 58.8%)	181 ( 68.8%)
- Grad I	6 ( 6.9%)	12 ( 13.2%)	15 ( 17.6%)	33 ( 12.5%)
- Grad II	14 ( 16.1%)	12 ( 13.2%)	15 ( 17.6%)	41 ( 15.6%)
- Grad III	2 ( 2.3%)	1 ( 1.1%)	5 ( 5.9%)	8 ( 3.0%)
- missing	4	1	4	9
<b>Stomatitis</b>				
- 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
<b>Fieber</b>				
- 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
<b>Muskel- /Gelenkschmerz</b>				
- 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
<b>Schmerzen im Brustbereich</b>				
- 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
<b>Husten</b>				
- 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	11 (12.6%)	10 (11.0%)	13 (15.3%)	34 (12.9%)
- Grad III	2 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
- missing	4	1	4	9
<b>Dyspnoe</b>				
- 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
<b>Gefühlsstörungen</b>				
- 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
<b>Haarausfall</b>				
- 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	10 (11.5%)	11 (12.1%)	17 (20.0%)	38 (14.4%)
- missing	4	1	4	9
<b>Allergie</b>				
- 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
<b>Herzrhythmusstö- rungen</b>				
- Grad 0	82 (93.2%)	84 (92.3%)	81 (95.3%)	247 (93.6%)
- 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 (0.8%)
- Grad III	3 (3.4%)	2 (2.2%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)
- Grad IV	2 (2.3%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	4 (1.5%)
- missing	3	1	4	8
<b>Kardiale Ischämie</b>				
- 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	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)
- missing	3	1	4	8
<b>Hautveränderun- gen</b>				
- 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	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.4%)
- missing	3	1	4	8

	Monotherapie N=91	Zweifachkombinations- therapie N=92	Dreifachkombinations- therapie N=89	Total N=272
<b>Hämoptysis</b>				
- 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
<b>Hämaturie</b>				
- 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
<b>Infektion</b>				
- 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
<b>Verwirrtheit</b>				
- 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%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	3 (1.1%)
- missing	3	1	4	8
<b>Bewusstsein</b>				
- 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
<b>Pneumonitis</b>				
- 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
<b>Lungenfibrose</b>				
- Grad 0	86 (98.9%)	89 (97.8%)	83 (97.6%)	258 (98.1%)
- Grad I	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.4%)	5 (1.9%)
- missing	4	1	4	9
<b>Proteinurie</b>				
- 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
<b>Niereninsuffizienz</b>				
- 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

**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
Fatigue				
- 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
Fieber				
- 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 N=40	Zweifachkombinations- therapie N=36	Dreifachkombinations- therapie N=22	Total N=98
Muskel- /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
Husten				
- Grad 0	16 ( 44.4%)	15 ( 44.1%)	6 ( 28.6%)	37 ( 40.7%)
- Grad 1-2	18 ( 50.0%)	19 ( 55.9%)	15 ( 71.4%)	52 ( 57.1%)
- Grad 3-4	2 ( 5.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 2.2%)
- missing	4	2	1	7
Dyspnoe				
- Grad 0	17 ( 47.2%)	11 ( 31.4%)	8 ( 38.1%)	36 ( 39.1%)
- Grad 1-2	10 ( 27.8%)	10 ( 28.6%)	10 ( 47.6%)	30 ( 32.6%)
- Grad 3-4	9 ( 25.0%)	14 ( 40.0%)	3 ( 14.3%)	26 ( 28.3%)
- missing	4	1	1	6
Gefühlsstörungen				
- 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
Haarausfall				
- 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
Allergie				
- 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
Herzrhythmusstö- rungen				
- Grad 0	35 ( 97.2%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	90 ( 98.9%)
- Grad 3-4	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
Hautveränderun- gen				
- 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
Hämoptysis				
- 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
Hämaturie				
- Grad 0	33 ( 91.7%)	33 ( 97.1%)	20 ( 95.2%)	86 ( 94.5%)
- Grad 1-2	3 ( 8.3%)	1 ( 2.9%)	1 ( 4.8%)	5 ( 5.5%)
- missing	4	2	1	7

	Monotherapie N=40	Zweifachkombinations- therapie N=36	Dreifachkombinations- therapie N=22	Total N=98
<b>Infektion</b>				
- 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
<b>Verwirrtheit</b>				
- 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
<b>Bewusstsein</b>				
- 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
<b>Pneumonitis</b>				
- 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
<b>Lungenfibrose</b>				
- Grad 0	36 (100.0%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	91 (100.0%)
- missing	4	2	1	7
<b>Proteinurie</b>				
- 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
<b>Niereninsuffizienz</b>				
- 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
<b>Fatigue</b>				
- 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
<b>Gewichtsverlust</b>				
- 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
<b>Appetit</b>				
- 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
<b>Übelkeit</b>				
- Grad 0	25 (69.4%)	20 (58.8%)	9 (42.9%)	54 (59.3%)
- Grad I	5 (13.9%)	7 (20.6%)	5 (23.8%)	17 (18.7%)
- Grad II	6 (16.7%)	6 (17.6%)	6 (28.6%)	18 (19.8%)
- Grad III	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (4.8%)	2 (2.2%)
- missing	4	2	1	7
<b>Erbrechen</b>				
- 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
<b>Durchfall</b>				
- 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
<b>Obstipation</b>				
- 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
<b>Stomatitis</b>				
- Grad 0	32 (88.9%)	32 (94.1%)	17 (81.0%)	81 (89.0%)
- Grad I	4 (11.1%)	1 (2.9%)	3 (14.3%)	8 (8.8%)
- Grad II	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (4.8%)	2 (2.2%)
- missing	4	2	1	7
<b>Fieber</b>				
- 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
<b>Muskel- /Gelenkschmerz</b>				
- 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
<b>Schmerzen im Brustbereich</b>				
- Grad 0	24 (64.9%)	26 (74.3%)	13 (61.9%)	63 (67.7%)
- Grad I	6 (16.2%)	4 (11.4%)	5 (23.8%)	15 (16.1%)
- Grad II	4 (10.8%)	1 (2.9%)	2 (9.5%)	7 (7.5%)
- Grad III	2 (5.4%)	2 (5.7%)	1 (4.8%)	5 (5.4%)
- Grad IV	1 (2.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)
- missing	3	1	1	5
<b>Husten</b>				
- 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	2 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)
- missing	4	2	1	7
<b>Dyspnoe</b>				
- Grad 0	17 (47.2%)	11 (31.4%)	8 (38.1%)	36 (39.1%)
- Grad II	10 (27.8%)	10 (28.6%)	10 (47.6%)	30 (32.6%)
- Grad III	8 (22.2%)	7 (20.0%)	3 (14.3%)	18 (19.6%)
- Grad IV	1 (2.8%)	7 (20.0%)	0 (0.0%)	8 (8.7%)
- missing	4	1	1	6

	Monotherapie N=40	Zweifachkombinations- therapie N=36	Dreifachkombinations- therapie N=22	Total N=98
<b>Gefüßstörungen</b>				
- 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
<b>Haarausfall</b>				
- 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
<b>Allergie</b>				
- 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
<b>Herzrhythmusstö- rungen</b>				
- 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
<b>Kardiale Ischämie</b>				
- Grad 0	36 (100.0%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	91 (100.0%)
- missing	4	2	1	7
<b>Hautveränderun- gen</b>				
- 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
<b>Hämoptysis</b>				
- 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
<b>Hämaturie</b>				
- 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
<b>Infektion</b>				
- 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 II	2 ( 5.6%)	3 ( 8.6%)	1 ( 4.8%)	6 ( 6.5%)
- Grad III	4 ( 11.1%)	4 ( 11.4%)	4 ( 19.0%)	12 ( 13.0%)
- Grad IV	0 ( 0.0%)	1 ( 2.9%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.1%)
- missing	4	1	1	6
<b>Verwirrtheit</b>				
- 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
<b>Bewusstsein</b>				
- 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 II	2 ( 5.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 9.5%)	4 ( 4.3%)
- Grad III	0 ( 0.0%)	1 ( 2.9%)	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
<b>Pneumonitis</b>				
- 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
<b>Lungenfibrose</b>				
- Grad 0	36 (100.0%)	34 (100.0%)	21 (100.0%)	91 (100.0%)
- missing	4	2	1	7
<b>Proteinurie</b>				
- 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
<b>Niereninsuffizienz</b>				
- 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
<b>Leukozyten</b>				
- < 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
<b>Hämoglobin</b>				
- < 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
<b>Thrombozyten</b>				
- < 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
<b>Thrombozyten</b>				
- < 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	0	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 ( 4.5%)	17 ( 1.6%)
- >= 1.000	343 (100.0%)	354 (100.0%)	359 ( 95.5%)	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	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 N=91	Zweifachkombinations- therapie N=92	Dreifachkombinations- therapie N=89	Total N=272
Erythrozytentrans- fusionen				
- 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	0	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
Erythrozytentransfusionen				
- 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
Erythrozytentransfusionen				
- 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 N=91	Zweifachkombinations- therapie N=92	Dreifachkombinations- therapie N=89	Total 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
<b>Antiemetikum</b>				
- 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
<b>Wachstumsfaktoren</b>				
- 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
<b>Antibiotikum oral</b>				
- 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
<b>Antibiotikum i.v.</b>				
- 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
<b>Antiemetikum</b>				
- 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
<b>Wachstumsfaktoren</b>				
- 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
<b>Antibiotikum oral</b>				
- 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
<b>Antibiotikum i.v.</b>				
- 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 Dokumentation				
- - / - / -	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**

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

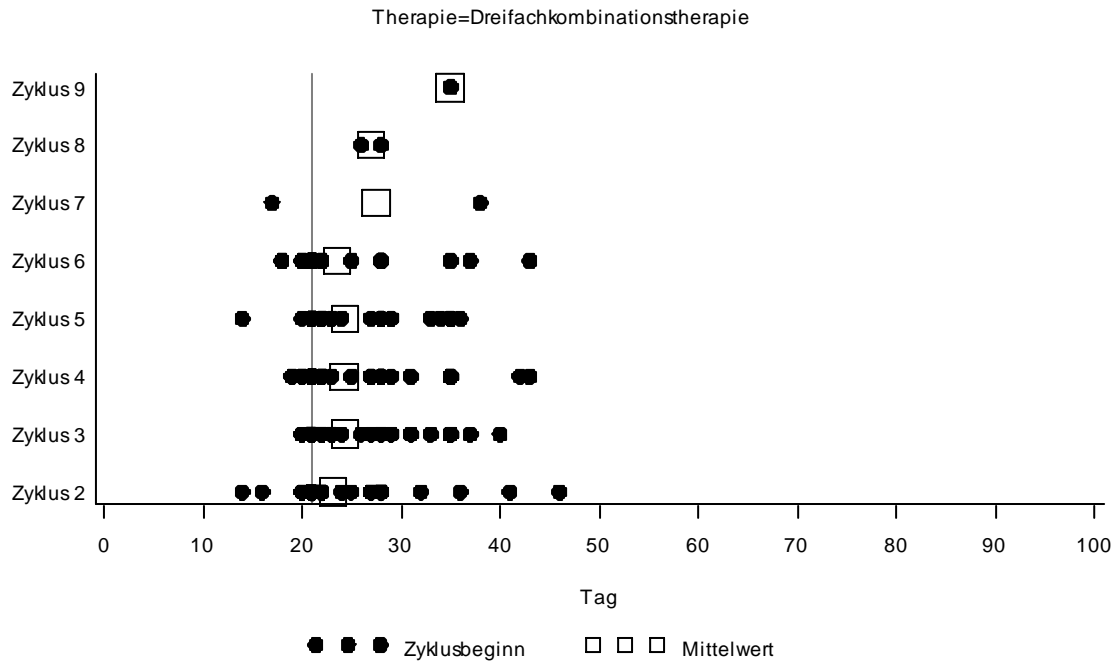
**Tabelle 9-59: Patienteneinschätzung – Durch Krankheit hervorgerufene Beschwerden**

		<b>N=143</b>	
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**

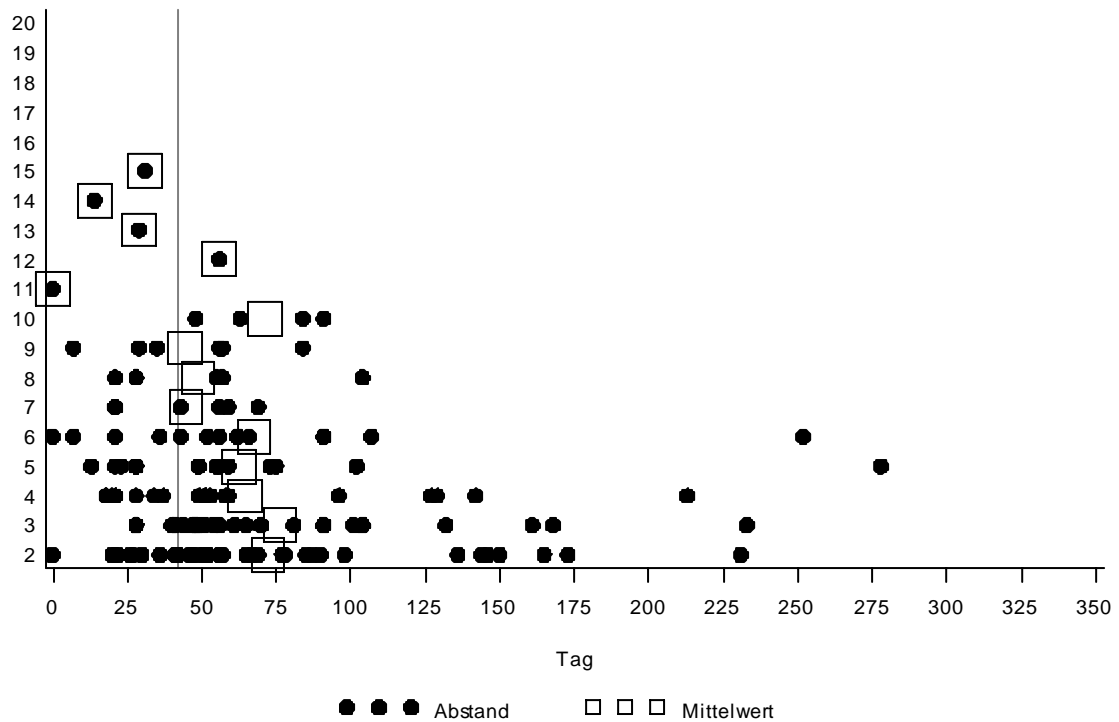
Nebenwirkung durch Therapie	Bereitschaft zur Akzeptanz der Nebenwirkung	falls krankheitsbedingt hervorgerufene Beschwerden verbessert werden	
		<b>N=41</b>	
Übelkeit über 5 Tage	ganz sicher nein	3	( 7.5%)
	wahrscheinlich nein	5	( 12.5%)
	wahrscheinlich ja	20	( 50.0%)
	ganz sicher ja	12	( 30.0%)
	missing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



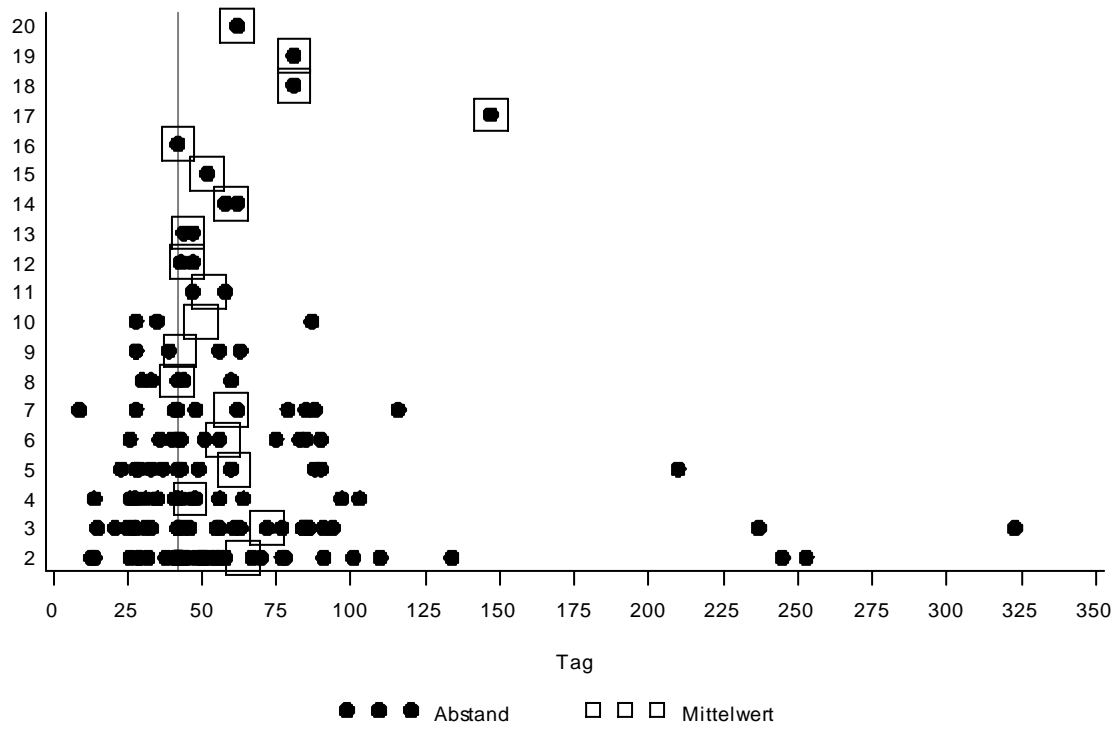


**Abbildung 9-2: Abstand zwischen den Nachsorgeuntersuchungen (nach Therapie)**

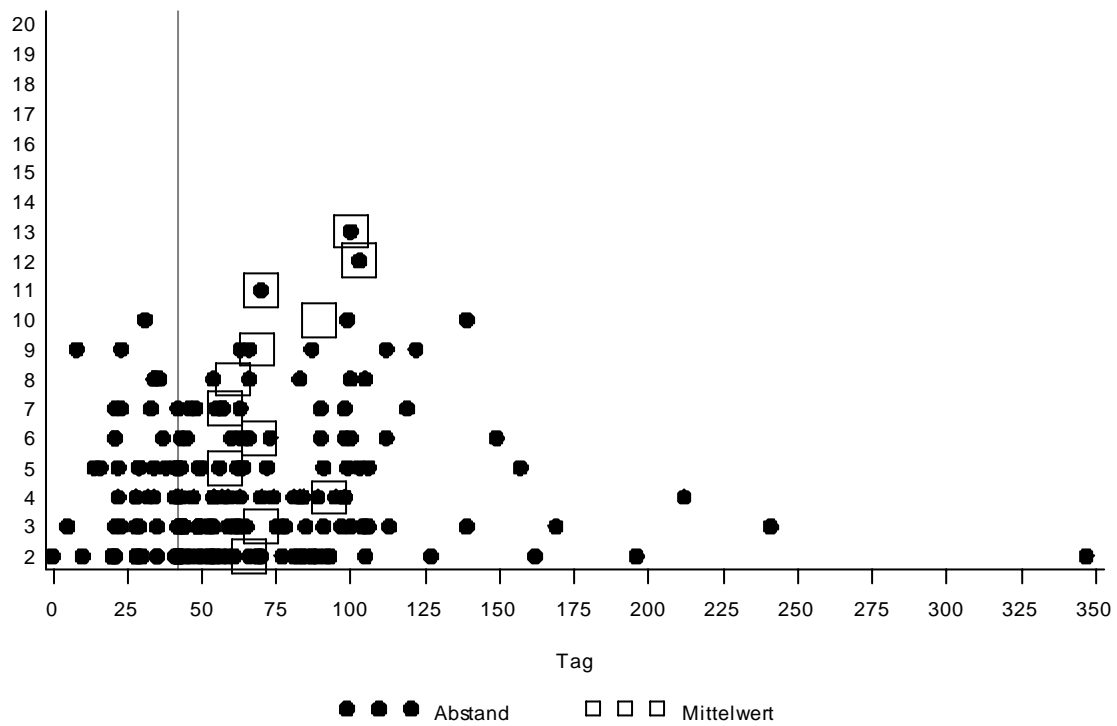
**Monotherapie**



### Zweifachkombinationstherapie

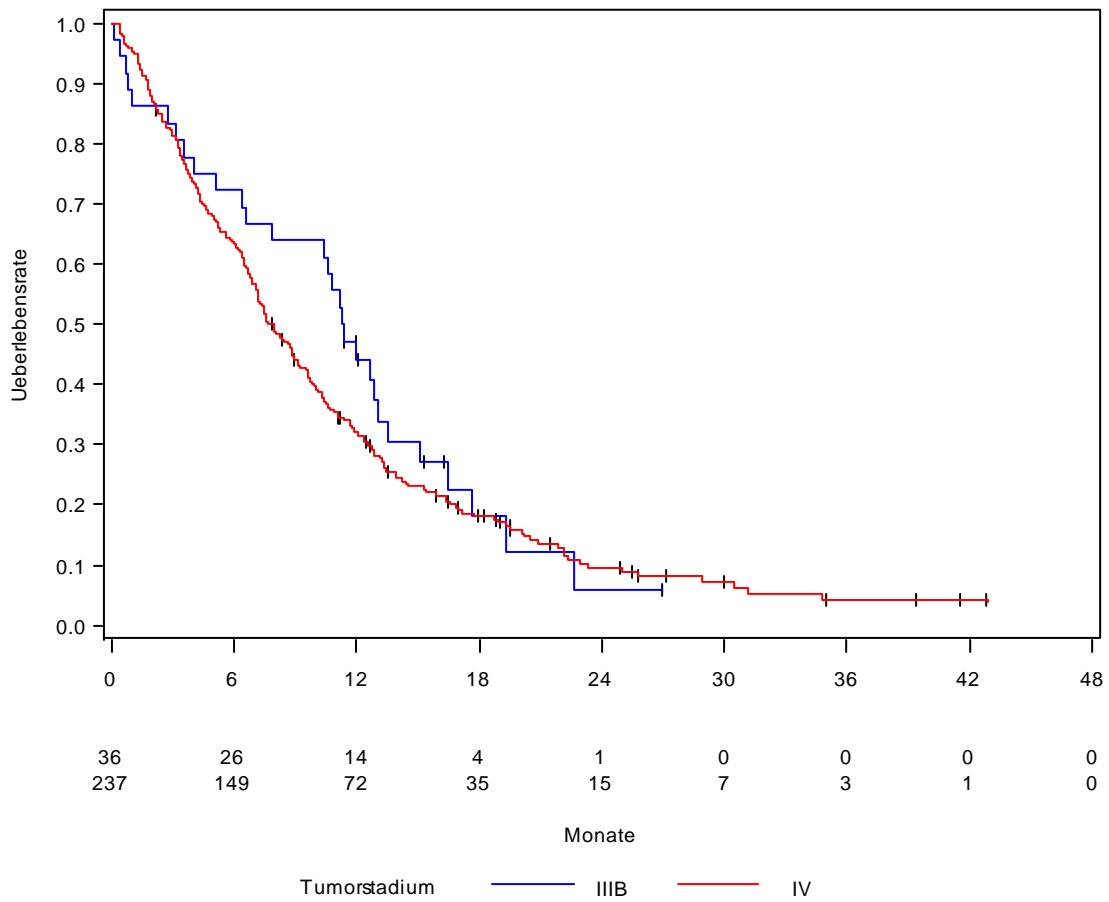


### Dreifachkombinationstherapie



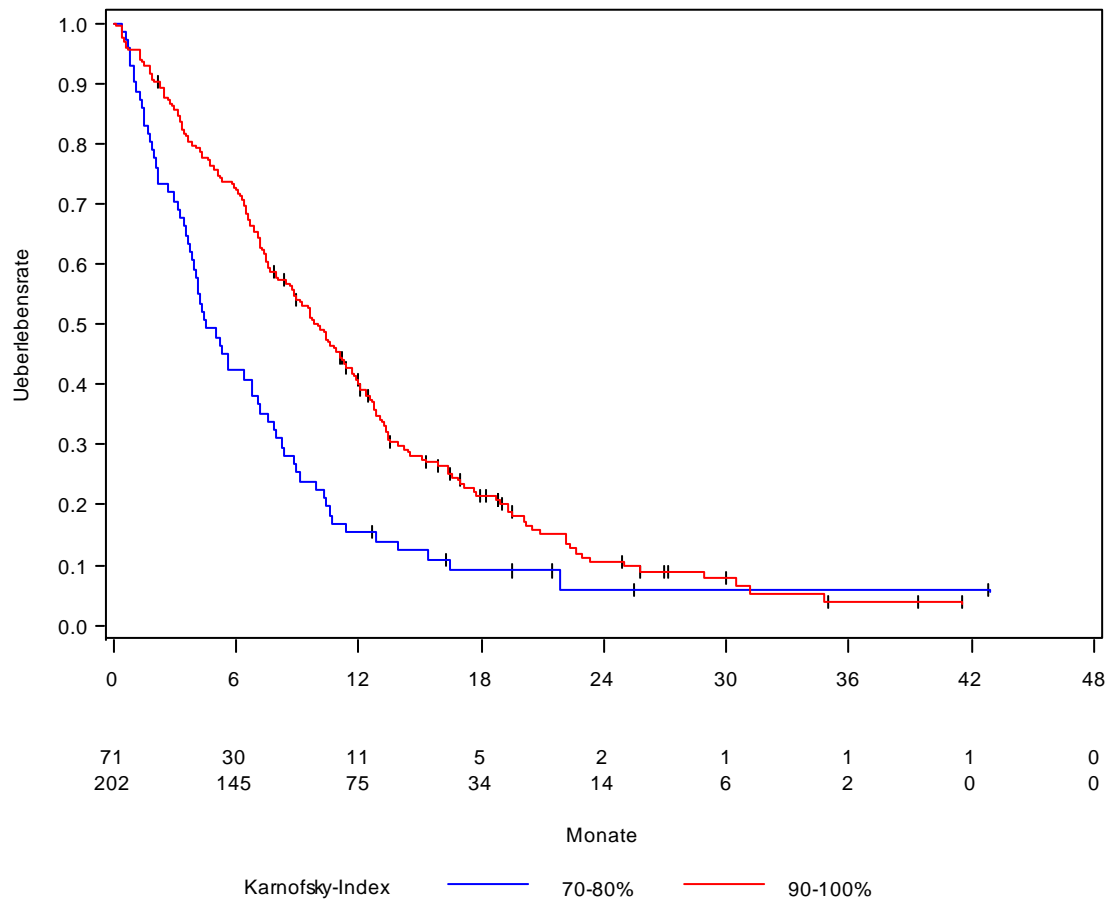
Verlaufskontrolle Nr. 4 von Patient 38 aus der Dreifachkombinationstherapie liegt 783 Tage nach Verlaufskontrolle Nr. 3.

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



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

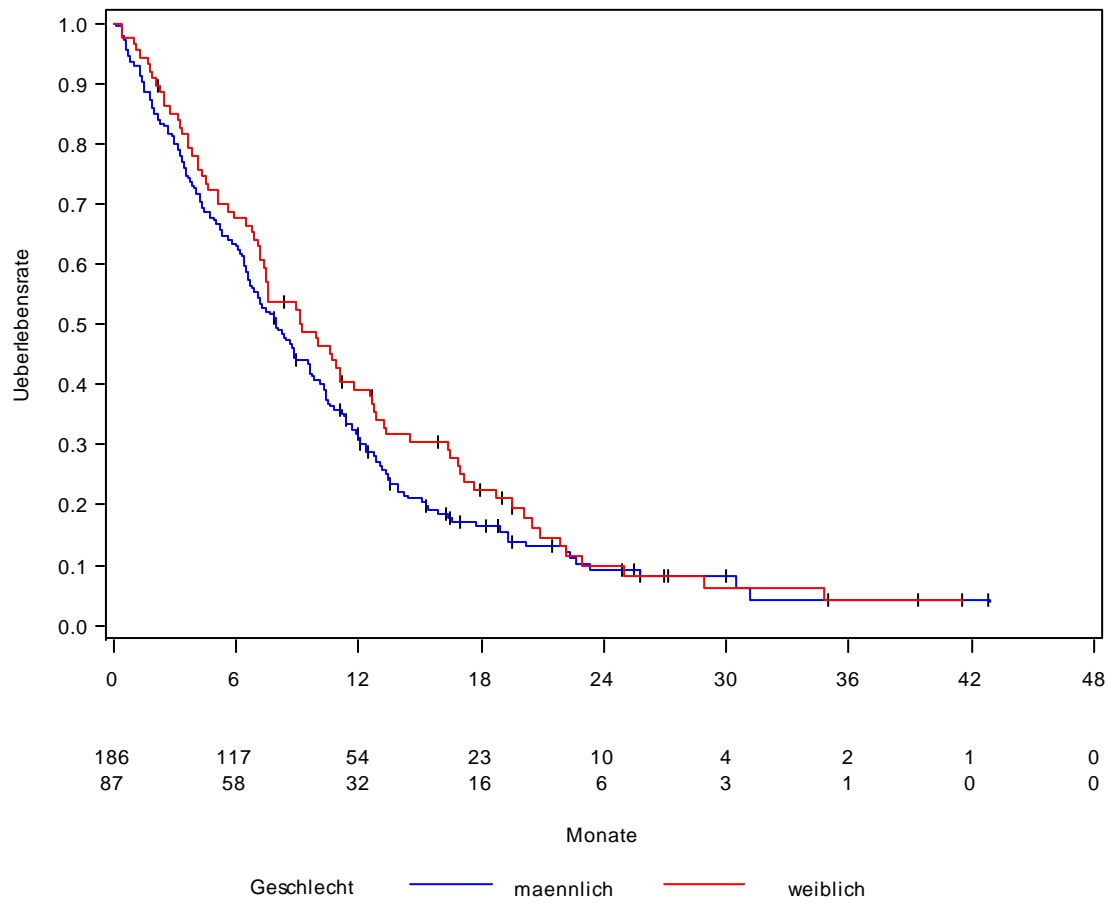
**Abbildung 9-4: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Karnofsky-Index**



Karnofsky-Index	N	Todesfälle	Zensurierungen	% - Anteil		P-Wert
				Zensurierungen	Median	
70-80%	71	65	6	8.45	4.5	<.001
90-100%	202	173	29	14.36	10.0	

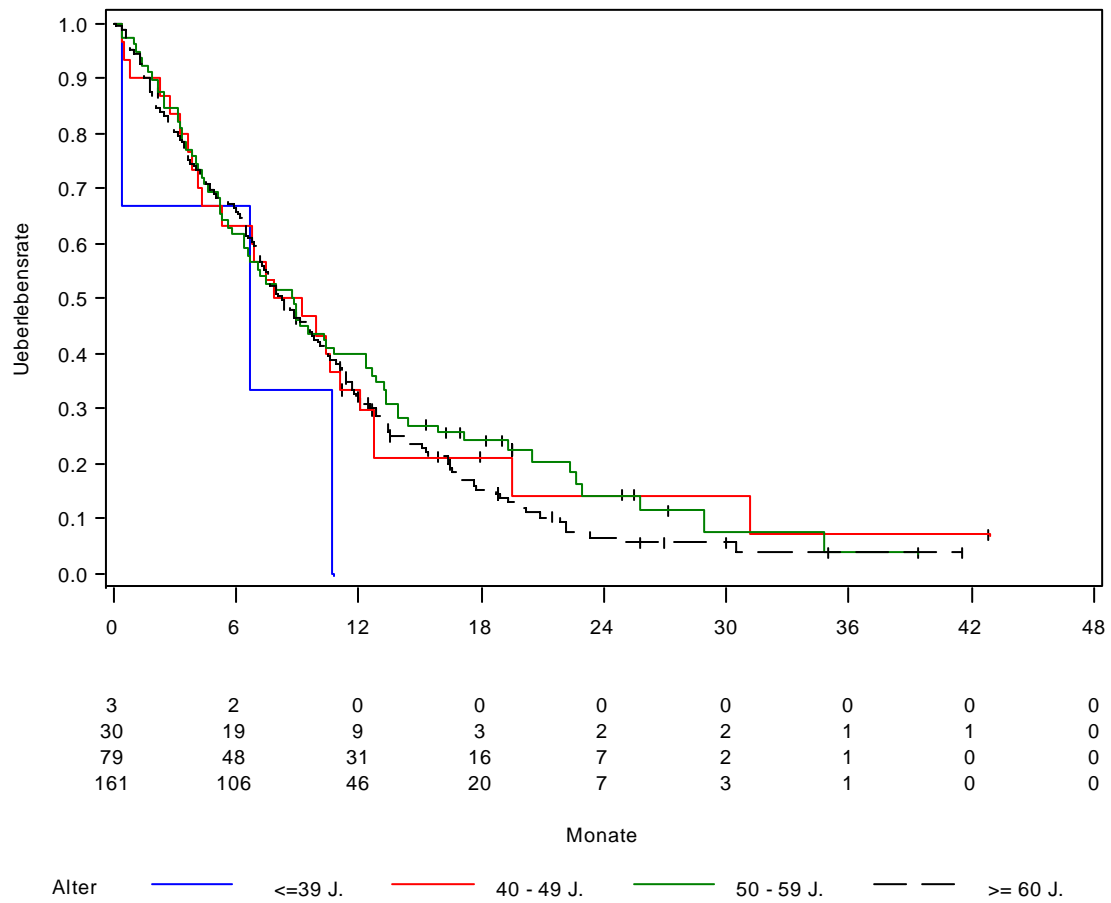


Abbildung 9-5: Überlebenszeitanalysen (KM): Einfluss des prognostischen Faktors Geschlecht



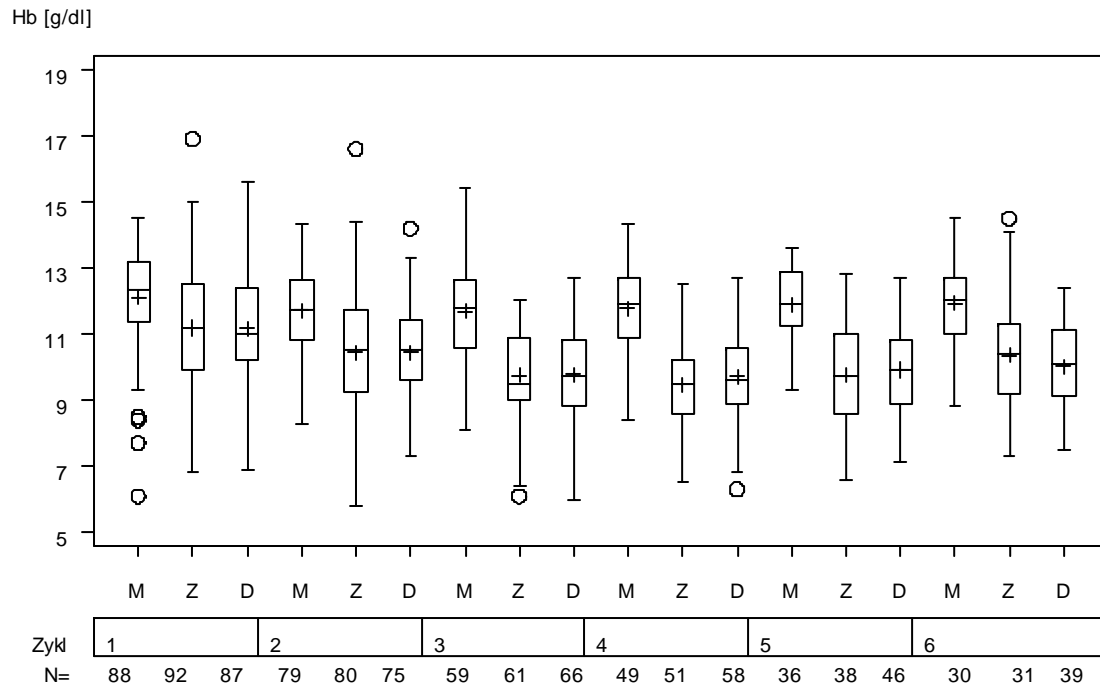
Geschlecht	N	Todesfälle	Zensierungen	% - Anteil			P-Wert
				Zensierungen	Median	95%-KI	
maennlich	186	162	24	12.90	8.0	[6.7;9.7]	0.249
weiblich	87	76	11	12.64	9.2	[7.3;11.8]	

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

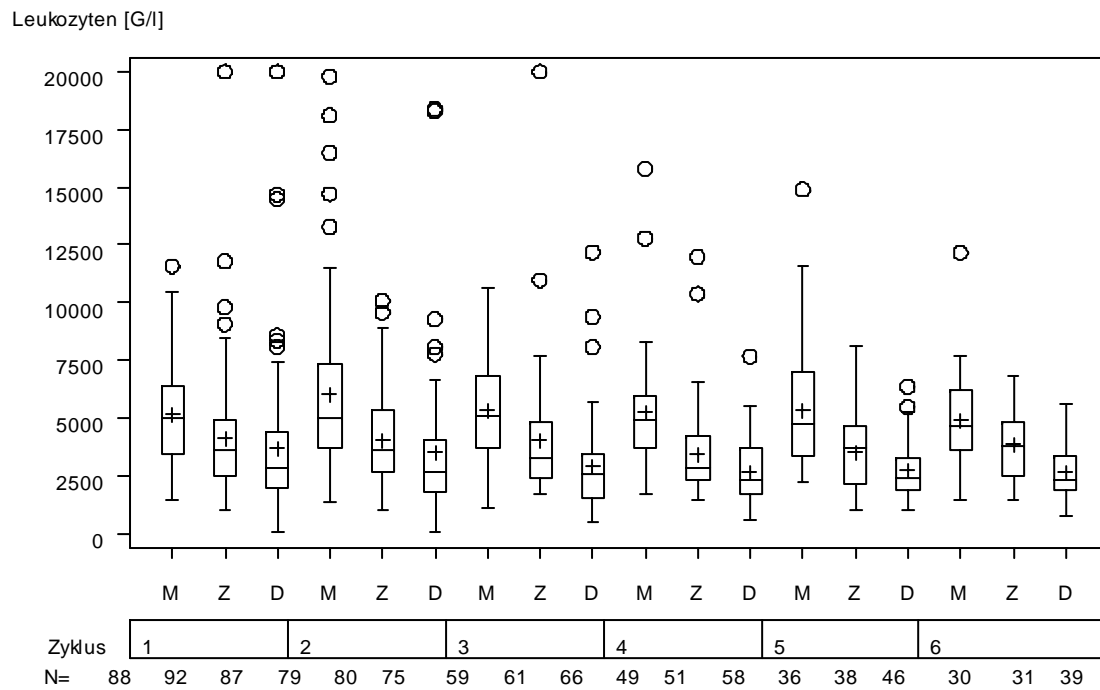


Alter	N	Todesfälle	Zensierungen	% - Anteil			P-Wert
				Zensierungen	Median	95%-KI	
<=39 J.	3	3	0	0.00	6.7	[0.5;10.8]	0.416
40 - 49 J.	30	25	5	16.67	8.5	[4.3;12.0]	
50 - 59 J.	79	67	12	15.19	8.8	[6.4;12.3]	
>= 60 J.	161	143	18	11.18	8.2	[7.2;10.0]	

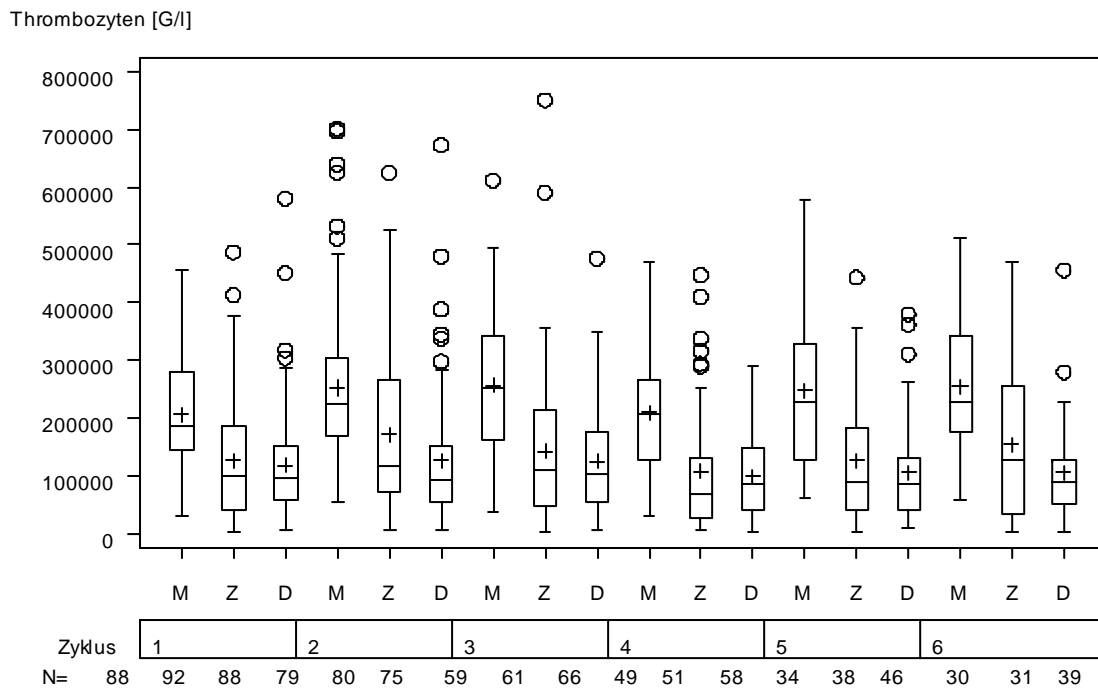
**Abbildung 9-7: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Hämoglobin\***



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



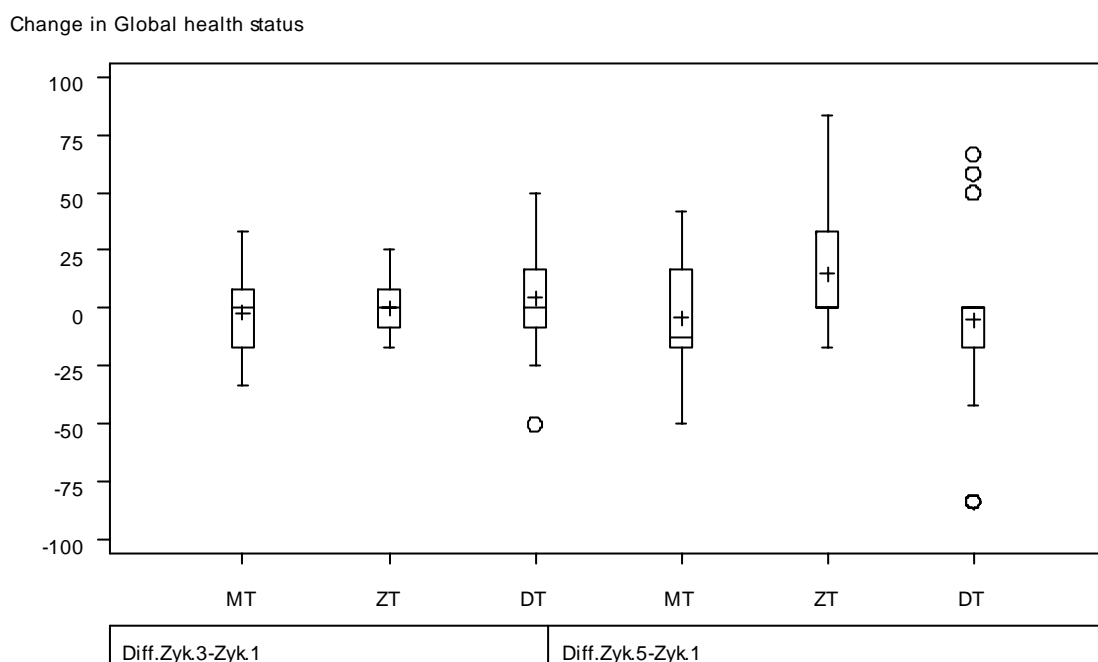
**Abbildung 9-9: Nadirwerte unter Firstline-Therapie: Thrombozyten\***



**\* 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 Quartilsabstand, 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

Ident.	Klinik	UICC Stadium	Karnofsky Index	Alter	Gewicht [kg]	Größe [cm]	BMI	Raucher-anamnese	Anz. 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)

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.	sonstiges	sonstiges
194/ZT/w	ja	videothorakoskopische Teilpleurektomie
203/DT/w	ja	Hirnmetastasenentfernung
204/MT/m	ja	Weichteilmetastase
206/ZT/m	ja	Resektion
209/DT/w	ja	Histologie der Hirnmetastase (operativ rezidiert)
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	Hirnmetastasenentfernung
254/DT/m	ja	Lungen PE
256/MT/m	ja	Markraumbiopsie
257/ZT/m	ja	PE
263/MT/m	ja	CT gesteuerte Punktion des Thorax
267/MT/m	ja	Entfernung einer Weichteilmetastase
268/ZT/m	ja	OP LWK IV
273/MT/m	ja	Entfernung von Hirnmetastasen
277/MT/w	ja	Knochen-PE (Orthopaede)
280/MT/m	ja	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)

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	Pleuracarcinose
137/MT/w	ja	Lunge kontralateral
139/DT/w	ja	Niere rechts
140/MT/m	ja	paraaortale LK
144/ZT/m	ja	distales Oesophagusdrittel
151/ZT/w	ja	Niere RF
157/DT/m	ja	Thoraxwandmetastasen li
159/ZT/m	ja	Lunge rechts u. links
161/DT/m	ja	oesophageal
163/DT/m	ja	Pankreas
165/DT/m	ja	Pleuritis carcinomatosa
166/MT/w	ja	intrapulmonale Metastasierung
167/DT/w	ja	Lymphangiosis carcinomatosa / haematogene Metastasen pulmonal beidseits
170/DT/w	ja	intrapulmonal
171/ZT/m	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 carcinomatosa
183/DT/w	ja	Kontralaterale Lunge
186/MT/w	ja	intrapulmonal
188/ZT/w	ja	Pleuracarcinose / 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. Schilddruese / Nachweis im CT Thorax
215/MT/m	ja	Parotis
219/DT/w	ja	M. psoas re
232/MT/m	ja	Perikarderguss / Pleuraerguss
237/MT/w	ja	axillaere LK-Metastasen
241/MT/m	ja	retroperitoneale, mediastinale LK's / retrocrurale LK's
243/DT/m	ja	Blasendach
245/MT/m	ja	Pankreaskopf / peripankreatisch / Pankreasschwanz
248/DT/m	ja	zervikale Metastase
252/ZT/w	ja	Lokalrezidiv re ML+OL
256/MT/m	ja	paraaortale Lymphome
257/ZT/m	ja	kontralaterale Lunge
263/MT/m	ja	Thoraxwand
267/MT/m	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**

Ident.	Ereignis	Beginn	Intensitaet	Kausalitaet	Massnahme	Ende	Ausgang	SUE
33/DT/m	Ileus	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 Krampfanfalle	--/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 Entzündungswerte	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. Brustbereich 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 Gelenkschmerzen	--/11/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	11/03/2006	unbekannt	nein



## Listing 9-7: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ident.	Ereignis	Beginn	Intensitaet	Kausalitaet	Massnahme	Ende	Ausgang
1/C/m	Appendizitis V.a.	18/09/2002	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	28/09/2002	nicht mehr nachweisb.
2/A/m	Anorexia CTC 3	14/10/2002	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	18/10/2002	unbekannt
2/A/m	Nausea CTC 3	14/10/2002	schwer	n.b.	Beh.abgebrochen	18/10/2002	unbekannt
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	Ileokolitis/Ileocoecitis CTC Grad 2	24/09/2002	schwer	unwahrscheinl.	keine	.	andauernd
3/B/m	Schmerzen-Abdomen CTC Grad 3	24/09/2002	schwer	unwahrscheinl.	keine	28/09/2002	nicht mehr nachweisb.
3/B/m	Abdominelle Schmerzen wg. Ileo-coecitis	25/11/2002	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	10/04/2003	unbekannt
3/B/m	Thrombopenie	15/11/2002	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	25/11/2002	nicht mehr nachweisb.
3/B/m	Anaemie	15/11/2002	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	17/11/2002	nicht mehr nachweisb.
9/C/m	Tachykardie (130/min)	25/11/2002	mittel	unwahrscheinl.	keine	04/12/2002	unbekannt
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 Bein	25/10/2002	mittel	unwahrscheinl.	keine	.	andauernd
10/C/m	Portimplantation	14/11/2002	.	unwahrscheinl.	keine	20/11/2002	nicht mehr nachweisb.
10/C/m	V.a. Portinfektion -> Hospitalisierung	04/12/2002	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	06/12/2002	nicht mehr nachweisb.
10/C/m	Verwirrtheit	30/12/2002	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	25/01/2003	nicht mehr nachweisb.
10/C/m	Leukozytopenie	30/12/2002	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	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 u.allg.Zustandsverschl	29/12/2002	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	.	andauernd
16/C/m	Infektion	16/01/2003	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	27/01/2003	unbekannt
18/B/m	Schmerzen Oberbauch CTC Grad 3	--/05/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	20/05/2003	nicht mehr nachweisb.
18/B/m	WS-Schmerzen Ausstrahlung im Unterbauch CTC Grad 3	20/06/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	26/06/2003	nicht mehr nachweisb.
18/B/m	abdominelle Schmerzen CTC Grad 3	07/07/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	22/07/2003	nicht mehr nachweisb.
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	17/07/2003	nicht mehr nachweisb.
20/B/m	Pneumonie	13/02/2003	mittel	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	04/03/2003	nicht mehr nachweisb.
20/B/m	Neutropenie	20/02/2003	mittel	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	25/02/2003	nicht mehr nachweisb.
20/B/m	V.a.Lungenarterienembolie	21/03/2003	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	21/03/2003	bl.Gesundheitschaden
21/B/m	Kachexie	12/06/2003	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	19/06/2003	bl.Gesundheitschaden
23/A/m	Fatigue	02/03/2003	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	07/03/2003	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	14/08/2003	nicht mehr nachweisb.
27/B/m	Priapismus	20/03/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	14/10/2003	bl.Gesundheitschaden
27/B/m	Colon Blutung bei Marcumar	29/03/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	05/04/2003	nicht mehr nachweisb.
27/B/m	SAB	01/07/2003	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	16/07/2003	nicht mehr nachweisb.
29/B/m	Leukozytopenie	05/04/2003	schwer	wahrscheinl.	keine	08/04/2003	nicht mehr nachweisb.
29/B/m	Leukozytopenie	19/04/2003	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	20/04/2003	nicht mehr nachweisb.
29/B/m	Hyperbilirubinaemie	19/04/2003	schwer	n.b.	Beh.abgebrochen	16/05/2003	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	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	08/07/2003	unbekannt
35/B/m	Pneumonie	04/07/2003	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	08/07/2003	unbekannt
36/B/m	starke Schmerzen re. Huefte	14/05/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	04/06/2003	nicht mehr nachweisb.
38/C/w	Leukocytopenie	02/06/2003	mittel	wahrscheinl.	Dosisreduktion	11/06/2003	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 Schmerzen	06/06/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	22/06/2003	unbekannt
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.	Beh.unterbrochen	30/06/2003	nicht mehr nachweisb.
45/C/m	Hospitalisation	18/07/2003	leicht	wahrscheinl.	keine	19/07/2003	nicht mehr nachweisb.
45/C/m	Hospitalisation	04/08/2003	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/08/2003	nicht mehr nachweisb.
49/B/w	Panzytopenie	08/08/2003	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	08/08/2003	unbekannt
50/A/m	starke Schmerzen	25/07/2003	schwer	wahrscheinl.	keine	30/07/2003	unbekannt
51/B/m	febrilhafter Infekt (Hospitalisation)	05/07/2003	schwer	wahrscheinl.	keine	31/07/2003	nicht mehr nachweisb.
52/C/m	Verlaengerung des stat. Aufenthalt Luftnot	03/07/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	25/07/2003	unbekannt
52/C/m	progrediente respiratorische Insuffizienz	25/07/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	25/07/2003	unbekannt

Ident.	Ereignis	Beginn	Intensitaet	Kausalitaet	Massnahme	Ende	Ausgang
53/B/m	PLEUROPNEUMONIE	19/09/2003	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	24/09/2003	nicht mehr nachweisb.
54/C/w	Tiefe Beinvenenthrombose	22/07/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	04/08/2003	nicht mehr nachweisb.
54/C/w	Pneumonie	23/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	9	24/01/2004	unbekannt
55/A/w	Fatigue CTC Grad 4	17/08/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	17/08/2003	unbekannt
55/A/w	Appetit CTC Grad 4	11/08/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	17/08/2003	unbekannt
55/A/w	Schmerzen am ganzen Koerper CTC Grad 3	15/08/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	17/08/2003	unbekannt
55/A/w	Bewusstsein CTC Grad 3	17/08/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	17/08/2003	unbekannt
58/B/m	Myocardinfarkt	25/07/2003	leicht	unwahrscheinl.	keine	26/07/2003	nicht mehr nachweisb.
63/C/w	Neutropenie	03/12/2003	schwer	wahrscheinl.	Dosisreduktion	09/12/2003	nicht mehr nachweisb.
63/C/w	Leukopenie	03/12/2003	schwer	wahrscheinl.	Dosisreduktion	09/12/2003	nicht mehr nachweisb.
64/B/m	Beinvenenthrombose	06/08/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	13/08/2003	nicht mehr nachweisb.
65/B/w	Harnwegsinfekt	17/12/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	19/12/2003	nicht mehr nachweisb.
70/C/m	HERZSTILLSTAND	17/12/2003	schwer	n.b.	keine	17/12/2003	nicht mehr nachweisb.
74/A/m	Haemophysen	28/09/2003	leicht	unwahrscheinl.	keine	30/09/2003	nicht mehr nachweisb.
74/A/m	Schmerzzunahme	27/10/2003	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	17/11/2003	nicht mehr nachweisb.
75/B/m	starke Belastungsdyspnoe	05/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	02/04/2004	nicht mehr nachweisb.
75/B/m	Lippenzyanose	05/01/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	02/04/2004	nicht mehr nachweisb.
75/B/m	reduzierter AZ	05/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	02/04/2004	nicht mehr nachweisb.
75/B/m	pulmonaler Infekt	05/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	02/04/2004	nicht mehr nachweisb.
75/B/m	Exikose	05/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	02/04/2004	nicht mehr nachweisb.
76/B/m	Somnolenz	28/09/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	30/09/2003	nicht mehr nachweisb.
76/B/m	Schmerzsymptomatik	16/09/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	30/09/2003	nicht mehr nachweisb.
77/A/w	Schmerzen LWS/BWS	28/12/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	05/03/2004	nicht mehr nachweisb.
77/A/w	path. Fraktur	30/12/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	08/01/2004	nicht mehr nachweisb.
79/B/m	Thorakale Schmerzen	12/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	14/03/2004	unbekannt
81/A/m	Obstipation	03/02/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	05/02/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	Koprostase CTC Grad 3	22/03/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	25/03/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	Leukopenie CTC Grad 4	22/03/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	25/03/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	Enterocolitis CTC Grad 3	22/03/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	25/03/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	abdominelle Beschwerden	21/04/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	07/05/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	Progress der Lebermetastasen	21/04/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	07/05/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	Hb-Abfall	21/04/2004	leicht	wahrscheinl.	keine	29/04/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	Fatigue	21/04/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	--/------	unbekannt
81/A/m	Dyspnoe	21/04/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	--/------	unbekannt
81/A/m	Leukopenie CTC Grad 3	21/04/2004	leicht	wahrscheinl.	keine	26/04/2004	nicht mehr nachweisb.
81/A/m	Bilirubinerhoehung CTC Grad 3	21/04/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	--/------	unbekannt
81/A/m	Unterschenkeloedeme	21/04/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	--/------	unbekannt
82/C/m	leukopenisches Fieber, Thrombopenie, Anaemie	16/12/2003	schwer	wahrscheinl.	keine	21/12/2003	nicht mehr nachweisb.
85/C/m	Panzytopenie -> Hospitalisation	25/03/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	02/04/2004	nicht mehr nachweisb.
86/B/m	Paraparese bd. Beine	09/07/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	.	bl.Gesundheitschaden
87/A/m	Hypercalzaemie	17/12/2003	mittel	unwahrscheinl.	keine	19/12/2003	unbekannt
87/A/m	Pneumonie	13/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	09/02/2004	unbekannt
90/A/m	Dyspnoe	16/12/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	17/12/2003	unbekannt
90/A/m	Dyspneu CTC Grad 4	17/12/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	17/12/2003	unbekannt
90/A/m	Pneumonie CTC Grad 4	17/12/2003	schwer	unwahrscheinl.	keine	17/12/2003	unbekannt
92/B/m	Neutropenie	19/12/2003	leicht	wahrscheinl.	keine	22/12/2003	nicht mehr nachweisb.
92/B/m	Schwaechen	19/12/2003	leicht	n.b.	keine	22/12/2003	nicht mehr nachweisb.
93/B/m	Infektexacerbierter chr. Bronchitis	06/02/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	13/02/2004	nicht mehr nachweisb.
97/B/m	Hospitalisierung nach C2-Sturz	07/01/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	09/01/2004	nicht mehr nachweisb.
97/B/m	C2-Exzess	11/03/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	19/03/2004	nicht mehr nachweisb.
98/B/m	Oberbauchschmerzen m. Uebelkeit u. Hospitalisation	01/02/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	04/02/2004	nicht mehr nachweisb.
98/B/m	generalisierter Schmerz	25/02/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	26/02/2004	unbekannt
98/B/m	Dyspnoe	25/02/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	26/02/2004	unbekannt
98/B/m	Tachycardie	25/02/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	26/02/2004	unbekannt
99/C/w	Thrombopenie CTC Grad 3	19/02/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	23/02/2004	nicht mehr nachweisb.
99/C/w	Leukopenie	19/02/2004	leicht	wahrscheinl.	keine	21/02/2004	nicht mehr nachweisb.
99/C/w	Epistaxis	19/02/2004	leicht	wahrscheinl.	keine	23/02/2004	nicht mehr nachweisb.
100/A/w	koerperliche Schwaeche, Hospitalisation	23/03/2004	leicht	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	31/03/2004	nicht mehr nachweisb.
105/C/w	Apoplektischer Insult rechts	23/01/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	27/01/2004	bl.Gesundheitschaden
106/A/w	Progression	05/02/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	19/02/2004	unbekannt
112/B/w	Thrombopenie CTC Grad 3	15/02/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	18/02/2004	unbekannt
112/B/w	Thrombopenie CTC Grad 3	21/04/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	23/04/2004	unbekannt
112/B/w	Durchfaelle begleitet v. Bauchkraempfen CTC Grad 2	04/03/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	12/03/2004	nicht mehr nachweisb.
112/B/w	Thrombopenie CTC Grad 3	04/03/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	12/03/2004	nicht mehr nachweisb.
112/B/w	Schwindel CTC Grad 2	10/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	13/01/2005	nicht mehr nachweisb.
112/B/w	Harnwegsinfekt CTC Grad 2	10/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	13/01/2005	nicht mehr nachweisb.
112/B/w	V. A. Knochenmarksuppression CTC Grad 3	08/11/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	11/11/2005	nicht mehr nachweisb.
113/B/m	Dyspnoe	19/02/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	23/02/2004	nicht mehr nachweisb.
113/B/m	Schwaechen	19/02/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	23/02/2004	nicht mehr nachweisb.
113/B/m	Schmerzen (Schulterblaetter)	19/02/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	23/02/2004	nicht mehr nachweisb.

Ident.	Ereignis	Beginn	Intensitaet	Kausalitaet	Massnahme	Ende	Ausgang
115/A/m	Verschlechterung des Allgemeinzustandes	15/06/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	22/06/2004	nicht mehr nachweisb.
115/A/m	Erysipel re. Ellenbogen	15/06/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	22/06/2004	nicht mehr nachweisb.
116/C/m	Leukopenie	16/02/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	21/02/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	Leukopenie CTC Grad 4	04/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	07/10/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	Leukopenie CTC Grad 3	08/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	09/10/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	Thrombopenie CTC Grad 3	12/03/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	15/03/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	Pneumonie CTC Grad 3	16/09/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	23/09/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	neutropenische Sepsis	04/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	16/10/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	Pneumonie CTC Grad 3	04/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	16/10/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	Thrombozytopenie CTC Grad 3	02/04/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	05/04/2004	nicht mehr nachweisb.
121/B/m	Pneumonie	02/04/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	09/04/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Haemoptysen CTC Grad 3	25/03/2004	leicht	wahrscheinl.	Dosisreduktion	27/03/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Thrombopenie CTC Grad 3	25/03/2004	mittel	wahrscheinl.	Dosisreduktion	27/03/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Hirnfiliee	05/05/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	10/05/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Epistaxis CTC Grad 3	05/06/2004	leicht	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	05/06/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Thrombopenie CTC Grad 3	05/06/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/06/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Anaemie CTC Grad 2	05/06/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/06/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Leukopenie CTC Grad 3	05/06/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/06/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Schwindel CTC Grad 3	14/06/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	22/06/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	mnestische Stoerung	14/06/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	22/06/2004	nicht mehr nachweisb.
123/B/w	Infektion CTC Grad 3	14/06/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	22/06/2004	nicht mehr nachweisb.
124/C/w	Thrombopenie	20/03/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	28/03/2004	nicht mehr nachweisb.
124/C/w	Leukopenie	22/03/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	28/03/2004	nicht mehr nachweisb.
124/C/w	Myelokompression bei Knochenmetastasen BWK 11	10/03/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	20/04/2004	nicht mehr nachweisb.
125/C/w	Aphasie	31/03/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	31/05/2004	nicht mehr nachweisb.
125/C/w	Hospit.:A.cerebri media Teilinfarkt links	31/03/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	21/04/2004	nicht mehr nachweisb.
125/C/w	multiple Pulmonalembolien und Infarktpneumonie	31/03/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	21/04/2004	nicht mehr nachweisb.
125/C/w	Vena iliaca Thrombose	31/03/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	21/04/2004	nicht mehr nachweisb.
126/A/m	Infektion unklarer Primarius	20/07/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	03/08/2004	nicht mehr nachweisb.
126/A/m	Pneumonie	06/09/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	20/09/2004	nicht mehr nachweisb.
126/A/m	Schlechter	08/10/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	14/10/2004	nicht mehr nachweisb.
126/A/m	AZ+Fieber+Anaemie+Leukopenie						
126/A/m	Schlechter AZ/Pneumonie	27/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	30/11/2004	nicht mehr nachweisb.
126/A/m	AZ-Verschlechterung	08/12/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	06/01/2005	nicht mehr nachweisb.
126/A/m	Fieber	08/12/2004	leicht	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	06/01/2005	nicht mehr nachweisb.
126/A/m	Neutropenie	08/12/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	06/01/2005	nicht mehr nachweisb.
127/B/m	Pneumonie	26/05/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	03/06/2004	nicht mehr nachweisb.
127/B/m	rechtsthorakale Schmerzen	26/05/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	03/06/2004	nicht mehr nachweisb.
135/B/w	Obstipation	14/01/2005	schwer	wahrscheinl.	keine	26/01/2005	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Zytostatika induzierte Myelosuppression	11/08/2004	mittel	wahrscheinl.	Dosisreduktion	16/08/2004	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Anaemie CTC Grad 3	11/08/2004	schwer	wahrscheinl.	Dosisreduktion	16/08/2004	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Leukopenie CTC Grad 2	11/08/2004	mittel	wahrscheinl.	Dosisreduktion	16/08/2004	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Thrombopenie CTC Grad 3	11/08/2004	mittel	wahrscheinl.	Dosisreduktion	16/08/2004	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Zytostatika induzierte Myelosuppression	31/08/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	04/09/2004	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Anaemie CTC Grad 3	31/08/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	04/09/2004	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Leukopenie CTC Grad 2	31/08/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	04/09/2004	nicht mehr nachweisb.
136/C/m	Thrombopenie CTC Grad 3	31/08/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	04/09/2004	nicht mehr nachweisb.
137/A/w	Leukopenie CTC Grad 4	14/05/2005	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	25/05/2005	nicht mehr nachweisb.
137/A/w	Harnwegsinfekt CTC Grad 3	14/05/2005	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	25/05/2005	nicht mehr nachweisb.
137/A/w	Verschlechterung Allgemeinzustand CTC Grad 3	14/05/2005	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	31/05/2005	nicht mehr nachweisb.
138/C/w	Leucozytopenie	28/06/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	02/07/2004	unbekannt
138/C/w	Pneumonie	29/06/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	02/07/2004	unbekannt
139/C/w	Schmerzen links Thorax	20/09/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	30/09/2004	nicht mehr nachweisb.
143/A/m	Cerebraler Krampfanfall	21/07/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	21/07/2004	nicht mehr nachweisb.
143/A/m	Tod des Patienten	05/09/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	--/--/----	andauernd
143/A/m	AZ & EZ reduziert	13/08/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/08/2004	nicht mehr nachweisb.
144/B/m	Diarrhoe	20/06/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	21/06/2004	nicht mehr nachweisb.
144/B/m	Uebelkeit	20/06/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	21/06/2004	nicht mehr nachweisb.
144/B/m	Schwaechte	20/06/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	03/07/2004	unbekannt
144/B/m	Peritonitis	28/06/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	03/07/2004	unbekannt
144/B/m	Pneumonie	21/06/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	03/07/2004	unbekannt
150/A/w	Port infektoes	11/10/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	15/10/2004	nicht mehr nachweisb.
151/B/w	Hospitalisation	29/06/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	16/07/2004	nicht mehr nachweisb.
151/B/w	Hospitalisation	17/09/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	07/10/2004	nicht mehr nachweisb.
154/B/m	Kollaps	12/11/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	--/--/----	nicht mehr nachweisb.
154/B/m	AZ-Verschlechterung	14/12/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	17/12/2004	nicht mehr nachweisb.
156/A/m	sepsis	25/11/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	25/11/2004	unbekannt
158/A/m	Uebelkeit CTC Grad 3	12/08/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	31/08/2004	nicht mehr nachweisb.
158/A/m	atypische Pneumonie	24/08/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	20/10/2004	unbekannt

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 nachweisb.
158/A/m	Dyspneu CTC Grad 4	21/09/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	23/09/2004	nicht mehr nachweisb.
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	31/08/2004	nicht mehr nachweisb.
159/B/m	Kammerflimmern CTC Grad 4	14/09/2004	schwer	n.b.	Beh.abgebrochen	14/09/2004	unbekannt
160/C/m	Brustschmerzen	09/07/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	13/07/2004	nicht mehr nachweisb.
161/C/m	Leukopenie	26/07/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	01/08/2004	nicht mehr nachweisb.
161/C/m	Thrombopenie	26/07/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	01/08/2004	nicht mehr nachweisb.
161/C/m	Anaemie	26/07/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	25/08/2004	nicht mehr nachweisb.
161/C/m	Fieber	26/07/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/08/2004	nicht mehr nachweisb.
163/C/m	Uebelkeit	07/10/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	12/10/2004	nicht mehr nachweisb.
163/C/m	Erbrechen	07/10/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	12/10/2004	nicht mehr nachweisb.
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 nachweisb.
164/C/m	AZ-Reduktion	01/11/2005	mittel	n.b.	keine	07/11/2005	nicht mehr nachweisb.
168/B/w	Anaemie CTC Grad 3	23/09/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	24/09/2004	nicht mehr nachweisb.
168/B/w	Cor pulmonale	27/09/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	15/10/2004	nicht mehr nachweisb.
168/B/w	Verd. auf Thrombose	27/09/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	15/10/2004	nicht mehr nachweisb.
168/B/w	Lungenembolie	27/09/2004	leicht	unwahrscheinl.	keine	15/10/2004	nicht mehr nachweisb.
169/B/m	Haemoptysen	23/08/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	08/11/2004	nicht mehr nachweisb.
170/C/w	linkss. Hemiparese + Somnolenz	20/02/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	28/03/2005	unbekannt
170/C/w	V. a. enzymatischen Myokardreinfarkt	20/02/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	28/03/2005	unbekannt
172/A/m	Epistaxis	29/11/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	05/12/2005	nicht mehr nachweisb.
172/A/m	Thrombopenie	29/11/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	05/12/2005	nicht mehr nachweisb.
173/A/m	Schlechter AZ	04/10/2004	schwer	wahrscheinl.	keine	12/10/2004	nicht mehr nachweisb.
175/C/w	abdominelle Schmerzen =^Gastritis	25/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	05/11/2004	nicht mehr nachweisb.
176/C/w	prolongierter Knochenmarksuppression	08/12/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	10/12/2004	nicht mehr nachweisb.
177/B/w	Fieber bei poststenotischer Pneumonie CTC Grad 3	13/09/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	06/10/2004	nicht mehr nachweisb.
177/B/w	Dyspneu CTC Grad 4	13/09/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	06/10/2004	nicht mehr nachweisb.
177/B/w	zunehmende Schwaeche CTC Grad 3	13/09/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	06/10/2004	nicht mehr nachweisb.
180/A/m	Fatigue CTC Grad 2	18/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/04/2005	unbekannt
180/A/m	Nachweis Hirnfilaie	28/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/04/2005	unbekannt
180/A/m	Uebelkeit CTC Grad 1	23/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	23/12/2004	nicht mehr nachweisb.
180/A/m	Erbrechen CTC Grad 1	23/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	23/12/2004	nicht mehr nachweisb.
180/A/m	Dehydrierung CTC Grad 3	23/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	27/12/2004	nicht mehr nachweisb.
180/A/m	Schwindel	23/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	11/04/2005	unbekannt
180/A/m	Abgeschlagenheit CTC Grad 3	23/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	11/04/2005	unbekannt
181/A/m	Perforation Duendarm	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
183/C/w	Hospitalisation	19/10/2004	leicht	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/10/2004	nicht mehr nachweisb.
183/C/w	Uebelkeit	19/10/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/10/2004	nicht mehr nachweisb.
183/C/w	Erbrechen	19/10/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/10/2004	nicht mehr nachweisb.
183/C/w	enoraler Soor mit Dysphagie	19/10/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/10/2004	nicht mehr nachweisb.
183/C/w	Odynophagie	19/10/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/10/2004	nicht mehr nachweisb.
186/A/w	Hospitalisierung wg. bronchopulmonalem Infekt	18/02/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	08/03/2005	nicht mehr nachweisb.
187/C/m	Leukopenie	26/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Dosisreduktion	29/10/2004	nicht mehr nachweisb.
187/C/m	Thrombopenie	26/10/2004	schwer	wahrscheinl.	Dosisreduktion	01/11/2004	nicht mehr nachweisb.
187/C/m	red. Allgemeinzustand	17/11/2004	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/11/2004	unbekannt
187/C/m	Leukopenie	19/11/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/11/2004	unbekannt
187/C/m	Thrombopenie	17/11/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/11/2004	unbekannt
187/C/m	Anaemie	18/11/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/11/2004	unbekannt
187/C/m	Sepsis	17/11/2004	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/11/2004	unbekannt
189/B/m	Tod durch respiratorisches Versagen	23/12/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	23/12/2004	unbekannt
189/B/m	Lungenembolie	23/12/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	23/12/2004	unbekannt
189/B/m	Infarkt Pneumonie	23/12/2004	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	23/12/2004	unbekannt
190/A/w	Ikterus	26/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	09/02/2005	nicht mehr nachweisb.
190/A/w	Erbrechen	30/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	09/02/2005	nicht mehr nachweisb.
190/A/w	epigastrische Schmerzen	30/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	09/02/2005	nicht mehr nachweisb.
191/C/m	Exanthem	09/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	15/12/2004	nicht mehr nachweisb.
191/C/m	Fieber	09/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	10/12/2004	nicht mehr nachweisb.
191/C/m	Fieber 38,8 C	07/03/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	09/03/2005	nicht mehr nachweisb.
191/C/m	Pneumonie links	06/03/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	15/03/2005	nicht mehr nachweisb.
191/C/m	Uebelkeit/Erbrechen	09/03/2005	leicht	unwahrscheinl.	keine	09/03/2005	nicht mehr nachweisb.
194/B/w	passagere AZ-Verschlechterung CTC Grad 3	27/12/2004	mittel	wahrscheinl.	keine	29/12/2004	nicht mehr nachweisb.
196/A/m	akute Laryngitis	08/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	keine	17/12/2004	nicht mehr nachweisb.
196/A/m	zunehmende Dyspnoe	23/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	27/12/2004	unbekannt
196/A/m	Temp.anstieg	25/12/2004	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	25/12/2004	nicht mehr nachweisb.
197/A/m	Schmerzen i. d. Knien	24/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	24/01/2005	nicht mehr nachweisb.

Ident.	Ereignis	Beginn	Intensitaet	Kausalitaet	Massnahme	Ende	Ausgang
197/A/m	Portexplantation	26/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	09/02/2005	nicht mehr nachweisb.
197/A/m	Infektfieber	26/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	09/02/2005	nicht mehr nachweisb.
197/A/m	Fuo	09/02/2005	leicht	unwahrscheinl.	keine	10/02/2005	nicht mehr nachweisb.
198/C/m	Thrombopenie	28/01/2005	schwer	wahrscheinl.	keine	03/02/2005	nicht mehr nachweisb.
198/C/m	Leukopenie	28/01/2005	schwer	wahrscheinl.	keine	03/02/2005	nicht mehr nachweisb.
198/C/m	bronchopulmonaler Infekt -> Hospitalisierung	28/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	15/02/2005	nicht mehr nachweisb.
198/C/m	TARA -> Hospitalisierung	27/01/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	15/02/2005	nicht mehr nachweisb.
198/C/m	Anaemie	14/04/2005	schwer	wahrscheinl.	keine	20/04/2005	nicht mehr nachweisb.
198/C/m	Belastungsdyspnoe	14/04/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	20/04/2005	nicht mehr nachweisb.
199/B/w	Infektion Ellenbogen	24/01/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	03/02/2005	nicht mehr nachweisb.
199/B/w	Pancolitis	09/02/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	19/04/2005	unbekannt
199/B/w	Beinbeckenvenenthr.	09/02/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	19/04/2005	unbekannt
200/A/w	Erysipel	25/12/2004	schwer	unwahrscheinl.	keine	03/01/2005	nicht mehr nachweisb.
201/B/w	Leberzirrhose GI Blutung	12/01/2005	schwer	n.b.	Beh.abgebrochen	13/01/2005	unbekannt
202/A/w	Gangunsicherheit	21/10/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	29/10/2005	nicht mehr nachweisb.
202/A/w	Schwache li. Arm und Hand	21/10/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	29/10/2005	nicht mehr nachweisb.
203/C/w	Pneumonie rechts	09/03/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	14/03/2005	nicht mehr nachweisb.
203/C/w	Beinvenenthrombose links	--/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	13/03/2005	nicht mehr nachweisb.
204/A/m	Synkope	19/03/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	30/03/2005	nicht mehr nachweisb.
208/C/m	akute art. Durchbltg.-strg. wg. Verschluss re Pro.	18/05/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	24/05/2005	nicht mehr nachweisb.
209/C/w	Hospitalisation wg. Panzytopenie	08/03/2005	mittel	wahrscheinl.	keine	11/03/2005	nicht mehr nachweisb.
210/A/m	Dyspnoe	13/03/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	15/03/2005	unbekannt
210/A/m	AZ-Verschlechterung	13/03/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	15/03/2005	unbekannt
211/C/w	Hospitalisation wg. Panzytopenie	25/02/2005	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	30/03/2005	nicht mehr nachweisb.
212/B/w	Pneumonie	07/03/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	22/03/2005	nicht mehr nachweisb.
212/B/w	Vorhofflimmern	08/03/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	09/03/2005	nicht mehr nachweisb.
212/B/w	Unterschenkelthrombose	26/03/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	01/04/2005	unbekannt
213/B/m	Pneumonie	13/06/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	24/06/2005	nicht mehr nachweisb.
218/B/m	Schmerzen	28/06/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	11/07/2005	nicht mehr nachweisb.
218/B/m	AZ-Reduktion	28/06/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	11/07/2005	nicht mehr nachweisb.
219/C/w	AZ-Reduktion, Dyspnoe	15/08/2005	schwer	n.b.	Beh.unterbrochen	26/08/2005	nicht mehr nachweisb.
219/C/w	Strahlengastritis	01/07/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	11/07/2005	nicht mehr nachweisb.
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 nachweisb.
224/C/w	Thrombopenie CTC Grad 4	01/08/2005	mittel	wahrscheinl.	Dosisreduktion	17/08/2005	nicht mehr nachweisb.
224/C/w	Leukopenie CTC Grad 3	24/08/2005	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	13/09/2005	nicht mehr nachweisb.
224/C/w	Thrombopenie CTC Grad 3	24/08/2005	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	13/09/2005	nicht mehr nachweisb.
225/C/m	Hospitalisierung wg. akutem Alkoholexzess	29/06/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	12/07/2005	nicht mehr nachweisb.
225/C/m	Pneumonie, Anaemie Elektrolytentgleisung	29/06/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	12/07/2005	nicht mehr nachweisb.
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	04/10/2005	nicht mehr nachweisb.
226/B/m	Thorokaler Schmerz	28/09/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	04/10/2005	nicht mehr nachweisb.
226/B/m	Dyspnoe	28/09/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	04/10/2005	nicht mehr nachweisb.
226/B/m	schlechter Allgemeinzustand+Schwaeche	28/09/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	04/10/2005	nicht mehr nachweisb.
227/B/m	Pneumonie	27/06/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	28/06/2005	unbekannt
230/C/m	Verschlechterung des Allgemeinzustand	04/08/2005	schwer	unwahrscheinl.	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	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	14/08/2005	unbekannt
231/B/w	Thrombopenie CTC Grad 3	15/10/2005	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	19/10/2005	nicht mehr nachweisb.
231/B/w	Anaemie CTC Grad 2	15/10/2005	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	19/10/2005	nicht mehr nachweisb.
232/A/m	zunehmende Beinoedeme	26/10/2005	mittel	wahrscheinl.	keine	09/11/2005	nicht mehr nachweisb.
232/A/m	Thrombose re. Arm	26/10/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	--/11/2005	nicht mehr nachweisb.
232/A/m	generalisierter Krampfanfall	24/11/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	24/11/2005	nicht mehr nachweisb.
232/A/m	febrile Pneumonie	24/11/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	01/12/2005	nicht mehr nachweisb.
232/A/m	Krampfanfall	29/03/2006	mittel	unwahrscheinl.	keine	29/03/2006	nicht mehr nachweisb.
233/C/w	Thrombose li. Bein	01/09/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	08/09/2005	unbekannt
234/B/w	Panzytopenie	29/07/2005	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	05/08/2005	nicht mehr nachweisb.
234/B/w	Panzytopenie/Anaemie	29/07/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	05/09/2005	nicht mehr nachweisb.
235/B/w	Uebelkeit, Erbrechen	31/10/2005	leicht	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	07/11/2005	nicht mehr nachweisb.
235/B/w	Exsikkose	31/10/2005	mittel	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	15/11/2005	nicht mehr nachweisb.
235/B/w	Infekt	31/10/2005	leicht	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	15/11/2005	nicht mehr nachweisb.
236/C/m	Thrombopenie	06/10/2005	schwer	wahrscheinl.	Dosisreduktion	11/10/2005	nicht mehr nachweisb.
236/C/m	Anaemie	06/10/2005	schwer	wahrscheinl.	Dosisreduktion	11/10/2005	nicht mehr nachweisb.
237/A/w	Fieber	12/08/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	17/08/2005	nicht mehr nachweisb.
237/A/w	Schuettel frost	12/08/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	--/08/2005	nicht mehr nachweisb.
237/A/w	Portinfekt	12/08/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	19/08/2005	nicht mehr nachweisb.
237/A/w	Portinfekt	30/09/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	06/10/2005	nicht mehr nachweisb.
237/A/w	Dyspnoe	28/09/2005	leicht	unwahrscheinl.	keine	28/09/2005	nicht mehr nachweisb.
237/A/w	Herzinsuffizienz	--/11/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	.	andauernd
237/A/w	Niereninsuffizienz	16/11/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	23/11/2005	nicht mehr nachweisb.

Ident.	Ereignis	Beginn	Intensitaet	Kausalitaet	Massnahme	Ende	Ausgang
237/A/w	Digitalisueberdosierung	16/11/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	23/11/2005	nicht mehr nachweisb.
239/C/w	Tachykardie	10/09/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	10/09/2005	nicht mehr nachweisb.
239/C/w	Phlegmone	07/09/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	14/09/2005	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. Wundheilungsstoerg. CTC Grad 4	08/08/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	13/08/2005	nicht mehr nachweisb.
243/C/m	Schmerzen BWK bei Knochenmetastase CTC Grad 4	04/08/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	29/08/2005	nicht mehr nachweisb.
246/C/m	Arzneimittalexanthem	26/08/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	05/09/2005	nicht mehr nachweisb.
246/C/m	Fieber	24/08/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	04/09/2005	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	12/12/2005	nicht mehr nachweisb.
251/A/w	Hospitalisierung, Progress u. Exitus letalis	26/09/2005	schwer	unwahrscheinl.	keine	05/10/2005	nicht mehr nachweisb.
253/A/m	cerebraler Krampfanfall	18/10/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	26/10/2005	nicht mehr nachweisb.
253/A/m	Pneumocystis carinii 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	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	14/02/2006	nicht mehr nachweisb.
253/A/m	Koprostase	31/01/2006	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	14/02/2006	nicht mehr nachweisb.
253/A/m	Lungenembolie	02/03/2006	schwer	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	09/03/2006	unbekannt
255/B/w	Panytopenie CTC Grad 4	12/10/2005	schwer	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	03/11/2005	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.	Beh.abgebrochen	08/10/2005	nicht mehr nachweisb.
261/A/m	Erysipel	27/10/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	04/11/2005	nicht mehr nachweisb.
261/A/m	allergische Reaktion	17/11/2005	schwer	wahrscheinl.	Beh.abgebrochen	09/12/2005	nicht mehr nachweisb.
262/C/m	Haemoptoe	23/11/2005	schwer	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	14/12/2005	nicht mehr nachweisb.
264/B/w	Fieber	10/11/2005	mittel	unwahrscheinl.	keine	22/12/2005	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	20/01/2006	nicht mehr nachweisb.
265/C/m	Anaemie	13/01/2006	mittel	wahrscheinl.	Dosisreduktion	18/01/2006	nicht mehr nachweisb.
265/C/m	Dyspnoe	17/02/2006	mittel	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	02/03/2006	nicht mehr nachweisb.
265/C/m	Anaemie	17/02/2006	mittel	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	19/02/2006	nicht mehr nachweisb.
266/C/m	Husten mit Auswurf	16/12/2005	mittel	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	23/12/2005	nicht mehr nachweisb.
266/C/m	Fatigue	16/12/2005	mittel	wahrscheinl.	Beh.unterbrochen	23/12/2005	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	unwahrscheinl.	Beh.unterbrochen	14/02/2006	nicht mehr nachweisb.
267/A/m	Haemoptysis	16/02/2006	schwer	unwahrscheinl.	keine	24/02/2006	nicht mehr nachweisb.
267/A/m	abdominelle Schmerzen	27/02/2006	mittel	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/03/2006	unbekannt
267/A/m	Verschlechterung der Allgemeinzustandes	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	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	11/03/2006	unbekannt
269/C/m	Hyperglycaemie unter Fortecortinmedik. CTC Grad 4	23/01/2006	schwer	unwahrscheinl.	keine	25/01/2006	unbekannt
269/C/m	AZ Verschlechterung CTC Grad 3	23/01/2006	schwer	unwahrscheinl.	keine	25/01/2006	unbekannt
269/C/m	zunehmende Verwirrtheit, Sturz mit Nasenbeinbruch	24/01/2006	schwer	unwahrscheinl.	keine	25/01/2006	unbekannt
269/C/m	Tod	25/01/2006	.	unwahrscheinl.	Beh.abgebrochen	25/01/2006	unbekannt
270/C/w	Hospitalisierung, Leukopenie+Thrombopenie IV	20/01/2006	mittel	wahrscheinl.	keine	24/01/2006	unbekannt
271/A/w	Erbrechen/Uebelkeit	10/02/2006	schwer	unwahrscheinl.	keine	22/03/2006	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 Herzrhythmusstoerungen	19/01/2006	mittel	unwahrscheinl.	keine	21/01/2006	nicht mehr nachweisb.
275/C/w	Tod durch neutroperische Sepsis	14/03/2006	schwer	n.b.	Beh.abgebrochen	14/03/2006	unbekannt

**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 Leberzirrhose
227	Zweifachkombination	sonst.Ursache	Respiratorische Insuffizienz
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.

Bernardo 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 Gemcitabine 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/Ifosfamid 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

Georgoulas 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 Chemotherapy regimens. *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.

Iaffaioli RV, Tortoriello A, Facchini G et al. (1999): Phase I-II Study of Gemcitabine and Carboplatin in Stage IIIB-IV Non-Small-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, abstr.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, Brancaccio 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 Supportive Care versus Supportive 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 advanced 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.

Shepherd 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.