

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Abteilung Medizinische Biometrie  
(Direktor: Prof. Dr. N. Victor)

Zentrum zur methodischen Betreuung  
von Therapiestudien (ZMBT)  
(Leiterin: Frau Dr. M. Pritsch)

**Nr. 35**

**GM-CSF BEI KLEINZELLIGEM BRONCHIALKARZINOM  
(STADIUM LIMITED DISEASE UND EXTENSIVE DISEASE I)  
UNTER EINEM ALTERNIERENDEN AIO/PE-CHEMOTHERAPIE-  
PROTOKOLL**

**C. Conradt**

**C. Klose**

**M. Pritsch**

Biometrischer Abschlussbericht  
zur multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Studie  
der Phase III

Mai 1999

Gefördert durch SANDOZ AG Nürnberg

# Inhalt

<b>1</b>	<b> EINLEITUNG UND ZIELE DER STUDIE.....</b>	<b>4</b>
1.1	STAND DER FORSCHUNG BEI BEGINN DER STUDIE .....	4
1.2	ZIEL DER STUDIE.....	5
<b>2</b>	<b> PRÜFPLAN.....</b>	<b>6</b>
2.1	STUDIENDESIGN .....	6
2.2	PATIENTEN.....	6
2.3	ABLAUF.....	7
2.3.1	<i>Studienaufnahme und Erststaging</i> .....	7
2.3.2	<i>Induktionstherapiephase</i> .....	8
2.3.3	<i>Therapiefortsetzung nach Ende der Induktionstherapie</i> .....	9
2.4	HAUPTZIELKRITERIEN DER STUDIE.....	9
2.5	AUSWERTUNG UND STATISTIK .....	10
2.5.1	<i>Auswertungsstrategie</i> .....	10
2.5.2	<i>Kalkulation der erforderlichen Fallzahl</i> .....	10
<b>3</b>	<b> DURCHFÜHRUNG DER STUDIE.....</b>	<b>11</b>
3.1	PATIENTEN.....	11
3.2	ERSTSTAGING UND ANAMNESE .....	12
3.3	INDUKTIONSTHERAPIEPHASE.....	15
3.3.1	<i>Chemotherapie</i> .....	15
3.3.2	<i>Prüfmedikation</i> .....	18
3.3.3	<i>Unerwünschte Effekte</i> .....	19
3.3.4	<i>Restaging nach Abschluss der Induktionstherapie</i> .....	19
3.4	THERAPIEFORTSETZUNG NACH ENDE DER INDUKTIONSTHERAPIE .....	20
3.5	DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	21
<b>4</b>	<b> ANALYSE DER WIRKSAMKEIT .....</b>	<b>22</b>
4.1	GRUPPENVERGLEICHBARKEIT .....	22
4.1.1	<i>Gruppenvergleichbarkeit vor Beginn der Therapie</i> .....	22
4.1.2	<i>Behandlungsgleichheit während der Induktionstherapie</i> .....	27
4.1.3	<i>Behandlungsgleichheit nach Ende der Induktionstherapie</i> .....	27
4.2	AUSWERTUNG DER HAUPTZIELKRITERIEN.....	27
4.2.1	<i>Zyklusintervalldauer</i> .....	27
4.2.2	<i>Überlebenszeit</i> .....	29
4.3	NEBENZIELKRITERIEN .....	32
4.3.1	<i>Dosisintensität der Induktionstherapie</i> .....	32
4.3.2	<i>Tumorremission</i> .....	34
4.3.3	<i>Knochenmarksreserven</i> .....	35
4.4	FAZIT DER WIRKSAMKEITSPRÜFUNG.....	37
<b>5</b>	<b> ANALYSE DER VERTRÄGLICHKEIT.....</b>	<b>39</b>
5.1	APPLIZIERTE MENGE PRÜFMEDIKATION.....	39
5.2	UNERWÜNSCHTE EFFEKTE (EREIGNISSE) .....	40
5.2.1	<i>Patienten und Methodik</i> .....	40
5.2.2	<i>Ergebnisse</i> .....	42
5.3	BEMERKENSWERTE EREIGNISSE.....	45
5.3.1	<i>Schwere unerwünschte Ereignisse</i> .....	45
5.3.2	<i>Unterbrechungen / Abbrüche der Behandlung mit der Prüfmedikation</i> .....	46
5.4	FAZIT DER VERTRÄGLICHKEITSANALYSE .....	46
<b>6</b>	<b> DISKUSSION.....</b>	<b>47</b>

## **Tabellen**

Tabelle 1:	Patienteneinbringung in den einzelnen Kliniken .....	12
Tabelle 2:	Vollständigkeit der Untersuchungen im Erststaging.....	13
Tabelle 3:	Anzahlen fehlender Werte bei Parametern der Aufnahmeuntersuchung .....	13
Tabelle 4:	Durchführung der Induktionschemotherapie .....	15
Tabelle 5:	Gründe für die vorzeitige Beendigung der Induktionschemotherapie .....	15
Tabelle 6:	Dosierung in den einzelnen Zyklen .....	17
Tabelle 7:	Zyklusintervallzeiten .....	18
Tabelle 8:	Prüfmedikation-Applikationen unter Berücksichtigung des individuellen Solls .....	19
Tabelle 9:	Gründe für die Nicht-Durchführung des Restagings .....	19
Tabelle 10:	Durchführung der Untersuchungen im Restaging .....	20
Tabelle 11:	Beurteilung des Tumorstatus im Restaging und zu Beginn der Strahlentherapie .....	20
Tabelle 12:	Durchführung der Schädelbestrahlung in Abhängigkeit vom Tumorstatus im Restaging .....	20
Tabelle 13:	Demographische und anamnestiche Daten .....	22
Tabelle 14:	Tumorausbreitung .....	23
Tabelle 15:	Kreislaufparameter .....	25
Tabelle 16:	Laborparameter .....	25
Tabelle 17:	Anzahl berücksichtigter Zyklen .....	28
Tabelle 18:	Mittlere Zyklusintervallzeit der ersten drei Zyklen (Tage) .....	28
Tabelle 19:	Patientenstatus bei Abschluss der Studie .....	29
Tabelle 20:	Dosisintensität der Induktionschemotherapie .....	33
Tabelle 21:	Beurteilung des Tumorstatus nach Abschluss der Induktionstherapie.....	34
Tabelle 22:	Beurteilung des Tumorstatus nach Abschluss der Induktionstherapie (nur limited disease)...	35
Tabelle 23:	Beurteilung des Tumorstatus nach Abschluss der Induktionstherapie (nur extensive I).....	35
Tabelle 24:	Verteilung der Leukozytenwerte ( $10^9/l$ ) im Verlauf der Induktionstherapie.....	36
Tabelle 25:	Verteilung der Thrombozytenwerte ( $10^9/l$ ) im Verlauf der Induktionstherapie.....	37
Tabelle 26a:	Anzahl Prüfmedikation Applikationen (pro Zyklus und gesamt).....	39
Tabelle 27a:	Fehlende Angaben zu UE (Anzahl Patienten).....	40
Tabelle 28:	Unerwünschte Effekte (Anzahl Patienten).....	43
Tabelle 29:	Unerwünschte Effekte (Anzahl Zyklen) .....	44
Tabelle 30:	Unerwünschte Effekte: Blutung, Mundschleimhaut, Vigilanz (Anzahl Patienten).....	45

# **1 Einleitung und Ziele der Studie**

Die hier berichtete Studie wurde in Zusammenarbeit zwischen der klinischen Studienzentrale in Marburg (Studienleiter: Prof. Dr. K. Havemann), dem Zentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT) in Heidelberg und 23 beteiligten Kliniken durchgeführt.

## **1.1 Stand der Forschung bei Beginn der Studie**

Zum Zeitpunkt der Planung der Studie konnten aus zahlreichen kontrollierten Studien zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms folgende grundsätzlichen Therapierichtlinien ableitet werden:

- eine Kombinationschemotherapie ist einer Monotherapie signifikant überlegen
- die Überlegenheit einer alternierenden Behandlung gegenüber einer sequentiellen Chemotherapie ist nicht definitiv bewiesen
- die optimale Dauer der Chemotherapie liegt bei vier bis sechs Zyklen.

Fortschritte in der Therapie bei Patienten ohne nachweisbare hämatogene Fernmetastasen (Tumorstadien limited disease und extensive disease I) schienen in erster Linie durch eine aggressivere Chemotherapie mit kurativer Intention möglich. Zunächst musste das primäre Therapieziel im Erreichen einer kompletten Remission gesehen werden. Dieses war über die Intensivierung der Behandlung vorstellbar, wofür folgende Möglichkeiten in Betracht kamen:

- i) eine Dosissteigerung
- ii) eine Intervallverkürzung
- iii) eine Unterstützung der Therapie durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren
- iv) die simultane Anwendung von Radio-Chemo-Therapie.

Eine reine Dosissteigerung bzw. Intervallverkürzung ist primär wegen der Myelotoxizität kaum möglich, ebenso ist eine simultane Chemo-Radio-Therapie mit erheblicher Toxizität belastet. Aus diesen Gründen schien eine Therapieintensivierung unter Verwendung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren mit dem Ziel einer Therapieintervallverkürzung ohne Dosisreduktion ein attraktiver Therapieansatz.

## **1.2 Ziel der Studie**

Mit dieser kontrollierten klinischen Studie sollte

1. geprüft werden, ob mit GM-CSF eine alternierende Chemotherapie des nichtmetastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit AIO/PE in kürzeren Zyklus-Intervallen als ohne GM-CSF möglich ist;
2. untersucht werden, ob mit GM-CSF die Überlebenszeit der Patienten mit nichtmetastasiertem kleinzelligen Bronchialkarzinom beeinflusst werden kann.

## 2 Prüfplan

Im folgenden werden die wesentlichen Aspekte des Prüfplanes beschrieben. Etwaige, im Verlauf der Studie aufgetretene Abweichungen sowie methodische Änderungen zum Prüfplan sind Gegenstand von Kapitel 3 (Durchführung der Studie).

### 2.1 Studiendesign

Diese Studie ist eine klinische Prüfung der Phase III. Das Studiendesign ist randomisiert, zweiarmig, doppelblind mit folgenden Therapiearmen:

**Arm A:** Zyklisch alternierende Chemotherapie (AIO/PE) mit GM-CSF im Zyklusintervall

**Arm B:** Zyklisch alternierende Chemotherapie (AIO/PE) mit Placebo im Zyklusintervall

In beiden Armen erfolgt die Chemotherapie in 5 konsekutiven Zyklen (AIO-PE-AIO-PE-AIO).

### 2.2 Patienten

In die Studie aufgenommen werden alle Patienten aus den beteiligten Kliniken, die den Aufnahmekriterien der Studie genügen.

#### **Einschlusskriterien:**

- Alter mindestens 18, höchstens 75 Jahre,
- histologisch verifiziertes kleinzelliges Bronchialkarzinom,
- Tumorstadium limited disease oder extensive disease I,
- Vorliegen von messbaren oder evaluierbaren Tumorparametern,
- Karnofsky-Index mindestens 50%,
- ausreichende Knochenmarkreserve vor Therapiebeginn mit Leukozyten  $> 3500/\text{mm}^3$  und Thrombozyten  $> 100.000/\text{mm}^3$ ,
- wirksame Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie.

## **Ausschlusskriterien:**

- vorherige Strahlen- oder Chemotherapie,
- Resektion des Primärtumors (Ausnahme: Probethorakotomie),
- zusätzliche frühere oder gleichzeitig bestehende maligne Erkrankung (Ausnahme: Tumore der Haut (ohne Melanome) und Portiokarzinom nach kurativer Therapie),
- eingeschränkte Nierenfunktion mit Serumkreatinin über 1,5 mg/dl und Kreatinin-Clearence unter 60 ml/min,
- eingeschränkte Leberfunktion mit Serumbilirubin über 1,5 mg/100 ml,
- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- respiratorische Globalinsuffizienz,
- bei weiblichen Patienten Schwangerschaft, Stillzeit oder Fehlen einer zuverlässigen Anti-konzeption,
- bekannte HIV-Positivität, AIDS-related Complex (ARC) oder AIDS,
- frühere oder gleichzeitige Therapie mit anderen Zytokinen,
- frühere anaphylaktische Reaktion auf Humaneiweiss,
- Teilnahme an einer anderen Studie mit einem nicht zugelassenen Medikament.

## **2.3 Ablauf**

### ***2.3.1 Studienaufnahme und Erststaging***

Bei Vorstellung des Patienten in der Klinik werden zunächst die Basis- und Anamnesedaten erhoben und ein Erststaging zur histologischen Sicherung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und Feststellung der Tumorausbreitung (Stadieneinteilung) durchgeführt. Ferner erfolgt eine Bestimmung der Laborparameter.

Nach Feststellung der Ein- und Ausschlusskriterien und erfolgter Patienteneinverständniserklärung wird der Patient in die Studie aufgenommen und einer der beiden Therapiegruppen (mit GM-CSF / ohne GM-CSF) zugeordnet. Die Zuteilung der Patienten erfolgt durch telefonische Randomisierung beim ZMBT Heidelberg unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Tumorausbreitung (limited disease / extensive disease I) und Geschlecht.

### **2.3.2 Induktionstherapiephase**

In beiden Armen erfolgt die Chemotherapie in 5 konsekutiven Zyklen (AIO-PE-AIO-PE-AIO), die Prüfmedikation wird in jedem der 5 Zyklen appliziert.

In beiden Therapiearmen erfolgt die Fortsetzung der Behandlung mit dem nächsten Chemotherapie-Zyklus sobald die Leukozyten  $3500 \text{ Zellen/mm}^3$  und die Thrombozyten  $100.000 \text{ Zellen/mm}^3$  überschreiten. Die erstmalige Prüfung der Wiederbehandelbarkeit erfolgt an Tag 14 oder 15. Werden die o.g. Werte überschritten, beginnt die Wiederbehandlung an Tag 15.

### **Medikamente und Dosierungen**

<b>AIO</b>	Adriamycin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1
	Ifosfamid	2000 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1-4
	Vincristin	2 mg	i.v. Tag 1
	Mesna (Uromitexan) 20%	der Ifosfamid-Dosis zu Stunde 0, 4, 8 an Tag 1-4	
<b>PE</b>	Cisplatin	90 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1
	Etoposid	125 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1-4

### **Prüfmedikation**

Die Prüfmedikation (GM-CSF / Placebo) wird von der Firma SANDOZ AG Nürnberg zur Verfügung gestellt, sie ist im Aussehen nicht unterscheidbar. Die Prüfmedikation wird einmal täglich morgens an den Tagen 5-13 in einer festen Dosierung (400 µg) injiziert, eine Dosisanpassung ist nicht vorgesehen.

### **Behandlungsmodifikationen**

Bei Tumorreduktion im ersten (AIO) und Tumorzunahme im zweiten Zyklus (PE) ist vorgesehen, in den folgenden Zyklen die Kombination des ersten Zyklus zu geben. Im umgekehrten Fall wird in den darauffolgenden Zyklen die Kombination des zweiten Zyklus verabreicht werden. Bei einer Progression sowohl im ersten als auch im zweiten Zyklus ist eine vorzeitige Bestrahlung des Primärtumors vorgesehen.

### **Therapieverschiebungen und Dosismodifikation**

Werden die erforderlichen Leukozyten- und Thrombozytenwerte an Tag 14/15 nicht erreicht, wird die Weiterbehandlung zunächst um eine Woche, ggf. um eine weitere Woche verscho-

ben. Sind an Tag 28/29 die Kriterien der Wiederbehandelbarkeit nicht erfüllt, wird die Therapie mit reduzierter Dosis fortgesetzt.

### **Kontrolluntersuchungen während der Induktionstherapie**

In jedem Falle erfolgt die Blutbildkontrolle zur Wiederbehandelbarkeit an Tag 14 oder 15 nach Beginn eines jeden Chemotherapiezyklus.

### **Restaging nach Abschluss der Induktionstherapie**

Ein Restaging erfolgt drei Wochen nach Beginn des letzten Chemotherapiezyklus.

#### ***2.3.3 Therapiefortsetzung nach Ende der Induktionstherapie***

Nach Abschluss der Induktionschemotherapie ist bei allen Patienten eine Strahlentherapie (GHD 45 Gy, 2 Gy/Tag) vorgesehen. Zusätzlich wird bei allen Patienten mit kompletter Remission gleichzeitig eine prophylaktische Schädelbestrahlung (GHD 30 Gy, 3 Gy/Tag) durchgeführt. Bei Patienten mit partieller Remission oder no change nach der Bestrahlung ist eine Erhaltungskemotherapie (Kombination VP16 und Vincristin) vorgesehen, Patienten mit einer kompletten Remission nach Bestrahlung erhalten keine weitere Therapie. Im Falle eines Progresses ist die weitere Therapie freigestellt.

## **2.4 Hauptzielkriterien der Studie**

Als Zielkriterium für die Beurteilung des Einflusses von GM-CSF auf die Dauer der Zyklusintervalle gilt die mittlere Zyklusintervalldauer der ersten drei Chemotherapiezyklen. Als Zyklusintervalldauer wird die Zeitspanne vom Beginn des Chemotherapiezyklus bis zur Wiederbehandelbarkeit gewertet. Es werden nur Zyklen berücksichtigt, die voll dosiert werden (+/- 10%) und bei denen die Blutbildkontrolle genau an den festgelegten Tagen erfolgt. Die Intervalldauer von Zyklen, bei denen die Wiederbehandelbarkeit an Tag 28/29 noch nicht hergestellt ist, werden mit einer Intervalllänge von 35 Tagen gewertet.

Hauptzielkriterium für die Bewertung des Therapieeffektes ist die Überlebenszeit. Als solche wird die Zeit zwischen dem Datum des Beginns des ersten Chemotherapiezyklus und dem letzten Beobachtungsdatum gerechnet. Die Überlebenszeit gilt als zensiert, wenn das letzte erhobene Datum kein Todesdatum ist oder der Tod des Patienten nicht tumor- oder therapiebedingt ist.

## **2.5 Auswertung und Statistik**

Die biometrische Planung, Datenerfassung einschließlich notwendiger Korrekturen (soweit dieses in Übereinstimmung mit den Sandoz-GCP-Standards telefonisch möglich ist) und statistische Auswertung der Studie erfolgen durch das „Zentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien“ (ZMBT) der Universität Heidelberg.

### **2.5.1 Auswertungsstrategie**

Es ist eine sequentielle, multiple Auswertungsstrategie mit einer Zwischenauswertung vorgesehen. Das Zielkriterium „Überlebenszeit“ wird sowohl in der Zwischen- als auch in der Endauswertung, das Zielkriterium „Zyklusintervalldauer“ nur in der Endauswertung inferenzstatistisch ausgewertet. Für die Zwischenauswertung wird ein Niveau  $\alpha_z = 0.005$ , für die Endauswertung ein Niveau  $\alpha_e = 0.045$  angesetzt. Die beiden Einzelhypothesen in der Endauswertung werden dann gemäß der BONFERRONI-HOLM-Methode zu den Niveaus ( $\alpha_e$ ,  $\alpha_e/2$ ) getestet. Eine inferenzstatistische Auswertung des Zielkriteriums „Zyklusintervalldauer“ ist jedoch nicht mehr sinnvoll, wenn

- bei 10% der Patienten alle 3 Zyklen bzw.
- bei 20% der Patienten 2 oder 3 Zyklen bzw.
- bei 40% der Patienten 1,2 oder 3 Zyklen

aus o.g. Gründen nicht berücksichtigt werden können.

Hauptzielkriterium für die Bewertung des Therapieeffektes ist die Überlebenszeit. Die Hypothese der Verteilungsgleichheit in den beiden Therapiegruppen wird mittels einem stratifizierten Log-Rank-Test geprüft.

### **2.5.2 Kalkulation der erforderlichen Fallzahl**

Die Fallzahlberechnung erfolgte anhand des Hauptzielkriteriums „Überlebenszeit ab Therapiebeginn“, der relevante Unterschied wurde mittels des hazard ratio beschrieben. Um in der Auswertungsstrategie mit Zwischenauswertung ( $\alpha=0.005$ ) und Endauswertung ( $\alpha=0.045/2$ ) eine Power von mindestens 70% zu erzielen, ist eine Patientenzahl von 150 pro Behandlungsarm nötig. Diese Zahl wurde mittels Simulation bestimmt.

### **3 Durchführung der Studie**

Im folgenden wird die Durchführung der Studie beschrieben, wobei die aufgetretenen Abweichungen vom Prüfplan besondere Erwähnung finden. Desweiteren wird auf die Vollständigkeit und Qualität der Dokumentation (Daten) eingegangen.

#### **3.1 Patienten**

In der Zeit von September 1990 bis November 1994 wurden von 23 Kliniken insgesamt 330 Patienten (Verum 165, Placebo 165) in die Studie eingebracht (Tab. 1). Die Randomisierung erfolgte telefonisch beim ZMBT unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Tumorstadium und Geschlecht. Das Ergebnis wurde der SANDOZ AG mitgeteilt, wo für jeden Patienten daraufhin individuell die Studienmedikation verpackt und an das entsprechende Prüfzentrum verschickt wurde.

Die ersten 5 randomisierten Patienten wurden wegen unzureichender Verblindung der Prüfmedikation aus der Studie ausgeschlossen. Bei weiteren 21 Patienten wurden nach Randomisierung Verletzungen der Einschlusskriterien festgestellt (14 Tumorstadium, 6 Histologiebefund, 1 Karnofsky-Index), zusätzlich zogen 2 Patienten die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück. Diese 23 Patienten wurden ebenfalls von allen Auswertungen ausgeschlossen.

Das auswertbare Kollektiv umfasst somit  $330-28 = 302$  **Patienten (Verum 152, Placebo 150)**.

**Tabelle 1: Patienteneinbringung in den einzelnen Kliniken**

Klinik	randomisierte Patienten	ausgeschlossene Patienten	auswertbare Patienten
Emden	1	0	1
Kiel	2	0	2
Erfurt	2	0	2
Linz	2	0	2
Gladbeck	2	0	2
Wien	3	1	2
Bremen Diakonissen.	3	1	2
Gütersloh	4	1	3
Bad Berka	4	0	4
Eschweiler	5	1	4
Beelitz-Heilstätten	6	0	6
Bremen Zentral	10	1	9
Coswig	11	0	11
Mayen	12	0	12
Kaiserslautern	13	0	13
Moers	15	2	13
Duisburg	18	2	16
Marburg	23	3	20
Homburg	27	2	25
Gerlingen	30	3	27
Leipzig	36	4	32
Heidelberg	49	6	43
Oberhausen	52	1	51
Gesamt	330	28	302

### 3.2 Erststaging und Anamnese

Die Vollständigkeit der Untersuchungen zur Feststellung der Tumorausbreitung kann Tabelle 2 entnommen werden. Bei 4 Patienten wurde keine Bronchoskopie durchgeführt, in diesen Fällen wurde jedoch eine plangemäße alternative Methode zur Materialgewinnung angewendet: 1 Punktion eines supraclavikulären Lymphknoten, 1 Lymphknoten-Exstirpation, 1 CT-gesteuerte Punktion, 1 Mediastinoskopie. Insgesamt wurde bei 258 Patienten (84%) eine dem Prüfplan entsprechende Diagnostik durchgeführt, in den restlichen Fällen wurde überwiegend auf die Suche nach Knochenmarksmetastasen verzichtet.

**Tabelle 2: Vollständigkeit der Untersuchungen im Erststaging**

PT/Röntgen	x	x	x	x	x	x	x	x	- *)	x	x	x	x	x
PT/CT	x	x	x	x	x	x	x	x	x	- *)	- *)	- *)	- *)	- *)
PT/Bronchoskopie	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	-
Leber	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x
Nebenniere	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	-	x	x
Skelett	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	-	x	x	x
Gehirn	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Knochenmark	x	-	x	-	x	x	x	x	x	-	x	x	x	-
Verum	112	16	1	0	1	0	0	2	16	3	0	0	1	1
Placebo	105	11	1	2	0	1	2	0	21	4	1	1	1	1

x = durchgeführt

- = nicht durchgeführt bzw. keine Angabe

\*) nicht obligatorisch

Die Häufigkeiten fehlender Angaben zu Basis- und Anamnesedaten, Labor- und Kreislaufparametern sowie zur Tumorausbreitung sind in Tabelle 3 aufgeführt, nicht aufgeführte Parameter wurden vollständig erhoben.

**Tabelle 3: Anzahlen fehlender Werte bei Parametern der Aufnahmeuntersuchung**

	Verum	Placebo	gesamt
Größe	1	0	1
Gewicht	1	0	1
Karnofsky-Index	1	0	1
Kreislaufparameter			
Systolischer Blutdruck	1	0	1
Diastolischer Blutdruck	1	0	1
Radialispuls	2	0	2
Anamnese			
Schmerzen	2	0	2
Hämoptysen	1	0	1
Gewichtsabnahme	2	0	2
paraneoplastisches Syndrom	1	0	1
andere klinische Symptome	2	1	3
Raucher	2	0	2
Berufliches Risiko	3	0	3

**Tabelle 3 (Forts.): Anzahlen fehlender Werte bei Parametern der Aufnahmeuntersuchung**

	<b>Verum</b>	<b>Placebo</b>	<b>gesamt</b>
<b>Laborparameter</b>			
Hämatokrit	1	1	2
Erythrozyten	4	1	5
Neutrophile	17	15	32
Basophile	79	88	167
Eosinophile	49	45	94
Lymphozyten	8	7	15
Monozyten	14	16	30
Blasten	115	114	229
Neutr. Vorstufen	99	91	190
BSG1	17	13	30
BSG2	26	16	42
Ges. Bilirubin	11	8	19
alk. Phosphatase	2	4	6
LDH	0	5	5
SGOT	0	4	4
$\gamma$ -GT	2	3	5
Harnsäure	4	2	6
Kreatinin	0	1	1
Natrium	0	1	1
Kalium	0	1	1
Calcium	10	14	24
Ges. Protein	3	3	6
Albuminanteil	33	26	59
Cholesterin	26	23	49
Triglyzeride	24	23	47
<b>Tumorausbreitung</b>			
Begleitmanifestation	7	3	10
Atektase	0	2	2
ipsilaterale hiläre Lymphknoten	1	2	3
ipsilaterale mediastinale LK	0	2	2
contralaterale mediastinale LK	1	1	2
kleiner Winkerguss	2	3	5
contralaterale hiläre LK	1	0	1
Pleuraerguss	2	0	2
Lymphangiosis carcinomatosa	1	0	1
VCS-Syndrom	1	0	1

### 3.3 Induktionstherapiephase

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung lag für jeden Patienten die Dokumentation der Induktionstherapiephase vor, wodurch eine detaillierte Beurteilung dieser Studienphase möglich ist. Im folgenden wird auf die wesentlichen Aspekte in der Durchführung der Induktionschemotherapie, der Behandlung mit der Prüfmedikation sowie der im Anschluss an die Induktionstherapiephase durchgeführten Untersuchungen (Restaging) eingegangen.

#### 3.3.1 Chemotherapie

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Anzahl Zyklen die im Rahmen der Induktionschemotherapie wie geplant durchgeführt werden konnten, ein Umsetzen auf die jeweils andere Kombination (vgl. 2.3.2) wird hierbei als planmäßige Therapie betrachtet. Bei 97 Patienten (Verum 56, Placebo 41) kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der planmäßigen Therapie, eine klassierte Darstellung der Gründe kann Tabelle 5 entnommen werden.

**Tabelle 4: Durchführung der Induktionschemotherapie**

Anzahl Zyklen	Verum		Placebo		gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1	9	5.9%	8	5.3%	17	5.6%
2	10	6.6%	10	6.7%	20	6.6%
3	14	9.2%	9	6.0%	23	7.6%
4	23	15.1%	14	9.3%	37	12.3%
5	96	63.2%	109	72.7%	205	67.9%
Summe	152	100.0%	150	100.0%	302	100.0%

**Tabelle 5: Gründe für die vorzeitige Beendigung der Induktionschemotherapie**

	Verum		Placebo		gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Tod	10	17.9%	11	26.8%	21	21.7%
AZ, Verträglichkeit	13	23.2%	8	19.5%	21	21.7%
Encephalopathie	5	8.9%	2	4.9%	7	7.2%
KM-Depression	5	8.9%	1	2.4%	6	6.2%
Herzinsuffizienz	2	3.6%	0	0.0%	2	2.1%
Pat. Wunsch (CT)	12	21.4%	8	19.5%	20	20.6%
NW der Prüfmedikation	1	1.8%	0	0.0%	1	1.0%
NC oder Progress	8	14.3%	10	24.4%	18	18.6%
Sonstige	0	0.0%	1	2.4%	1	1.0%
Summe	56	100.0%	41	100.0%	97	100.0%

### **Abweichungen vom zyklisch alternierenden AIO-PE-Therapieschema**

Insgesamt wurden als Induktionstherapie 1326 Zyklen Chemotherapie verabreicht: 773 Zyklen AIO, 526 Zyklen PE und 27 Zyklen mit einer sonstigen Chemotherapiekombination. 1268 Zyklen wurden nach dem vorgesehenen zyklisch alternierenden Therapieschema protokollgemäß verabreicht, 58 Zyklen bei insgesamt 36 Patienten (43 Zyklen/24 Patienten in der Verumgruppe, 15 Zyklen/12 Patienten in der Placebogruppe) fielen aus diesem Schema heraus. In Tabelle A.1 (Anhang) sind sämtliche diesbezüglichen Abweichungen aufgeführt.

### **Dosierung**

Für die Bewertung der Protokollcompliance bei der Dosierung der Chemotherapeutika wurde eine zyklensweise, klassierte Darstellung gewählt (Tab. 6). In den Berechnungen berücksichtigt wurden alle Patienten, bei denen in dem jeweiligen Zyklus die Berechnung der Solldosis möglich war (AIO/PE Zyklen mit Angabe der Körperoberfläche).

**Tabelle 6: Dosierung in den einzelnen Zyklen**

	Verum		Placebo		gesamt	
<b>Zyklus 1</b>						
> 25% Unterdosierung	3	2.0%	5	3.3%	8	2.7%
10-25% Unterdosierung	2	1.3%	3	2.0%	5	1.7%
± 10%	143	94.7%	142	94.7%	285	94.7%
10-25% Überdosierung	1	0.7%	0	0.0%	1	0.3%
> 25% Überdosierung	2	1.3%	0	0.0%	2	0.7%
<b>Summe</b>	<b>151</b>	<b>100.0%</b>	<b>150</b>	<b>100.0%</b>	<b>301</b>	<b>100.0%</b>
<b>Zyklus 2</b>						
> 25% Unterdosierung	3	2.2%	1	0.7%	4	1.5%
10-25% Unterdosierung	4	2.9%	9	6.5%	13	4.7%
± 10%	116	85.3%	117	84.2%	233	84.7%
10-25% Überdosierung	13	9.6%	12	8.6%	25	9.1%
> 25% Überdosierung	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
<b>Summe</b>	<b>136</b>	<b>100.0%</b>	<b>139</b>	<b>100.0%</b>	<b>275</b>	<b>100.0%</b>
<b>Zyklus 3</b>						
> 25% Unterdosierung	8	6.3%	7	5.6%	15	5.9%
10-25% Unterdosierung	8	6.3%	6	4.8%	14	5.5%
± 10%	110	86.6%	113	89.7%	223	88.1%
10-25% Überdosierung	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
> 25% Überdosierung	1	0.8%	0	0.0%	1	0.4%
<b>Summe</b>	<b>127</b>	<b>100.0%</b>	<b>126</b>	<b>100.0%</b>	<b>253</b>	<b>100.0%</b>
<b>Zyklus 4</b>						
> 25% Unterdosierung	8	7.0%	4	3.4%	12	5.2%
10-25% Unterdosierung	8	7.0%	9	7.6%	17	7.3%
± 10%	85	74.6%	96	80.7%	181	77.7%
10-25% Überdosierung	13	11.4%	10	8.4%	23	9.9%
> 25% Überdosierung	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
<b>Summe</b>	<b>114</b>	<b>100.0%</b>	<b>119</b>	<b>100.0%</b>	<b>233</b>	<b>100.0%</b>
<b>Zyklus 5</b>						
> 25% Unterdosierung	9	10.3%	11	10.2%	20	10.3%
10-25% Unterdosierung	6	6.9%	8	7.4%	14	7.2%
± 10%	72	82.8%	84	77.8%	156	80.0%
10-25% Überdosierung	0	0.0%	4	3.7%	4	2.1%
> 25% Überdosierung	0	0.0%	1	1.0%	1	0.5%
<b>Summe</b>	<b>87</b>	<b>100.0%</b>	<b>108</b>	<b>100.0%</b>	<b>195</b>	<b>100.0%</b>

## Zyklusintervallzeiten

In Tabelle 7 findet sich eine deskriptive, summarische Darstellung der einzelnen Zyklusintervallzeiten. Berücksichtigt wurden jeweils alle Patienten, die in den beiden Zyklen eine Chemotherapie jedwelcher Kombination erhalten haben (Ausnahme: 1 Patient mit Pneumektomie während der Induktionstherapiephase wurde nicht berücksichtigt).

**Tabelle 7: Zyklusintervallzeiten**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.
Zyklus 1 - Zyklus 2								
Verum	146	13	59	15	21	22	20.3	6.2
Placebo	142	14	42	22	22	23	22.2	3.5
gesamt	288	13	59	16	22	23	21.2	5.1
Zyklus 2 - Zyklus 3								
Verum	138	14	70	21	22	23	23.2	6.9
Placebo	132	14	43	22	24	29	25.1	4.8
gesamt	270	14	70	22	22	29	24.1	6.0
Zyklus 3 - Zyklus 4								
Verum	126	13	52	18	22	25	22.7	6.4
Placebo	124	15	50	22	22	28	23.6	5.4
gesamt	250	13	52	22	22	27	23.2	5.9
Zyklus 4 - Zyklus 5								
Verum	102	15	50	22	22	29	25.5	6.3
Placebo	112	14	44	22	28	29	26.4	5.7
gesamt	214	14	50	22	25	29	26.0	6.0

### 3.3.2 Prüfmedikation

Die Applikation der Prüfmedikation war an den Tagen 5-13 eines jeden Zyklus vorgesehen. Insgesamt wurde die Prüfmedikation in 1226 (585 Verum, 641 Placebo) von 1326 Zyklen Chemotherapie mindestens einmal appliziert, 175 Patienten (58%) erhielten genau die 45 vorgesehenen Applikationen (vgl. 5.1).

Zur Beurteilung der Compliance wurde für jeden Patienten ein Sollwert bestimmt. Hierbei wurde für jeden begonnenen AIO/PE-Zyklus, unabhängig von der Vollständigkeit der Durchführung, eine Sollzahl von 9 Applikation festgelegt (Tab. 8). Drei der 302 Patienten erhielten keine Prüfmedikation: Ein Patient wegen Tod im ersten Zyklus vor Tag 5, ein Patient wegen schlechtem Allgemeinzustand und folgendem Tod, ein Patient wegen Abbruch der Chemothe-

rapie an Tag 4 des ersten Zyklus. Bei weiteren 57 Patienten (37 Verum, 20 Placebo) wurde der Sollwert unterschritten, die Gründe sind in Tabelle A.2 (Anhang) aufgeführt.

**Tabelle 8: Prüfmedikation-Applikationen unter Berücksichtigung des individuellen Solls**

	Verum		Placebo		gesamt	
Anzahl Applikationen						
keine	1	0.7%	2	1.3%	3	1.0%
weniger als Soll	37	24.3%	20	13.3%	57	18.9%
Soll	109	71.7%	126	84.0%	235	77.8%
mehr als Soll	5	3.3%	2	1.3%	7	2.3%
Summe	152	100.0%	150	100.0%	302	100.0%

*Bemerkung:* Berücksichtigt wurden nur AIO / PE Zyklen

### 3.3.3 Unerwünschte Effekte

Das Patientenprotokoll enthielt eine Liste von 17 unterschiedlichen Symptomen zur Erfassung von unerwünschten Effekten (Ereignissen), die unter den einzelnen Chemotherapie-Zyklen auftraten, sonstige Symptome wurden im Patientenprotokoll als Klartext dokumentiert.

Die Vollständigkeit der Erhebung wird in Kapitel 5 beschrieben.

### 3.3.4 Restaging nach Abschluss der Induktionstherapie

Das Restaging wurde bei 55 Patienten (30 Verum, 25 Placebo) nicht durchgeführt, eine klassierte Darstellung der Gründe kann Tabelle 9 entnommen werden. Die Vollständigkeit der durchgeführten Untersuchungen ist in Tabelle 10 aufgeführt.

**Tabelle 9: Gründe für die Nicht-Durchführung des Restagings**

	Verum	Placebo	gesamt
Vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie	20	13	33
Tod	9	12	21
Nicht bekannt	1	0	1
Summe	30	25	55

**Tabelle 10: Durchführung der Untersuchungen im Restaging**

PT/Röntgen (CT)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PT/Bronchoskopie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
Leber	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	x	x	x	x	x	x	-
Nebenniere	x	x	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	-
Skelett	x	x	x	x	-	-	-	x	-	-	x	x	x	-	-	-	-
Gehirn	x	x	-	-	x	x	-	x	x	-	x	x	-	x	-	-	-
Knochenmark	x	-	x	-	x	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-
Verum	4	55	2	2	1	18	11	1	1	2	1	11	1	5	5	2	
Placebo	7	60	0	4	1	22	9	0	0	1	0	11	2	6	1	1	

x = durchgeführt

- = nicht durchgeführt bzw. keine Angabe

### 3.4 Therapiefortsetzung nach Ende der Induktionstherapie

Eine Bestrahlung des Primärtumors erfolgte bei 234 Patienten (Verum 119, Placebo 115), wobei bei all diesen Patienten zu Beginn eine Beurteilung des Tumorstatus erfolgte. In nachfolgender Tabelle 11 wird diese Beurteilung jener des Restagings nach Abschluss der Induktionstherapie gegenübergestellt, in die Tabelle einbezogen wurden alle 275 Patienten die zum Zeitpunkt des Restagings noch nicht verstorben waren.

Bei 143 Patienten erfolgte zusätzlich zur Bestrahlung des Primärtumors eine Schädelbestrahlung, insgesamt wurde letztere bei 149 Patienten (Verum 73, Placebo 76), überwiegend als prophylaktische Maßnahme, durchgeführt (Tab. 12).

**Tabelle 11: Beurteilung des Tumorstatus im Restaging und zu Beginn der Strahlentherapie**

Beginn der Strahlentherapie	Restaging											
	Verum		Placebo		Verum		Placebo		n.d.		gesamt	
	CR	PR	NC	PD	n.d.	gesamt	CR	PR	NC	PD	n.d.	gesamt
CR	50	52	5	6	0	0	0	1	1	0	56	59
PR	2	3	48	40	0	0	0	1	3	4	53	48
NC	0	0	0	0	3	0	0	0	1	1	4	1
PD	0	1	1	1	1	0	4	3	0	2	6	7
n.d.	7	6	5	6	1	3	2	6	5	0	20	21
gesamt	59	62	59	53	5	3	6	11	10	7	139	136

n.d. : nicht durchgeführt

**Tabelle 12: Durchführung der Schädelbestrahlung in Abhängigkeit vom Tumorstatus im Restaging**

Schädel- bestrahlung	Restaging											
	Verum				Placebo				n.d.			
prophylaktisch	CR		PR		NC		PD		n.d.		gesamt	
ja	41	42	17	15	0	0	1	1	2	1	61	59
nein	0	3	9	8	0	0	2	5	1	1	12	17
n.d.	18	17	33	30	5	3	3	5	7	5	66	60
gesamt	59	62	59	53	5	3	6	11	10	7	139	136

n.d. : nicht durchgeführt

### 3.5 Datenmanagement und statistische Auswertung

Die Dateneingabe, Datenhaltung und statistische Auswertung erfolgte durch das „Zentrum zur Methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT)“ der Universität Heidelberg.

Die Dateneingabe wurde anhand der Patientenprotokolle durchgeführt und erfolgte mittels des Datenerfassungssystems Entrypoint 90. Zur Sicherung der Datenqualität wurden alle Daten doppelt erfasst und auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Fehlende oder unplausible Angaben wurden zur Klärung an den Monitor weitergeleitet, der in den Kliniken die entsprechenden Nachfragen klären sollte.

Die Datenhaltung erfolgte in einer gesonderten Studiendatenbank auf dem zentralen Server des internen HP-Workstation-Clusters, die statistische Auswertung der Studie wurde mit Hilfe der Statistical Analysis System Software (SAS Institute, Inc., Cary NC) in der Version 6.12 durchgeführt. Verantwortlich für die Auswertung ist Dipl.-Inform. C. Conradt.

## 4 Analyse der Wirksamkeit

### 4.1 Gruppenvergleichbarkeit

Für die Interpretation der Ergebnisse zu den Hauptfragestellungen der Studie sind sowohl eine Beurteilung der Gruppenvergleichbarkeit zu Beginn der Behandlung, als auch eine darüberhinausgehende Beurteilung der Behandlungsgleichheit erforderlich.

#### 4.1.1 Gruppenvergleichbarkeit vor Beginn der Therapie

Nachfolgende Tabellen 13-16 stellen die Verteilungen der wichtigsten Patientencharakteristika vor Therapiebeginn, einschließlich der bekannten prognostischen Faktoren, in den beiden Therapiegruppen dar. Auf eine Darstellung von Laborparametern die bei mehr als 10% der Patienten nicht erhoben wurden, wurde hierbei verzichtet. Die Nullhypothese der Gleichheit wurde für alle kategoriellen Variablen mit dem exakten Test von Fisher und für die ordinalskalierten/stetigen Variablen mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test geprüft.

Hinsichtlich der Zielkriterien der Studie können die beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als vergleichbar angesehen werden.

**Tabelle 13: Demographische und anamnestische Daten**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.	p
Alter									0.41
Verum	152	27	74	52	59	64	57.4	8.6	
Placebo gesamt	150 302	34 27	74 74	53 52	58 58	65 64	58.2 57.8	8.7 8.7	
Größe									0.99
Verum	151	152	192	167	172	177	171.6	7.7	
Placebo gesamt	150 301	152 152	188 192	168 167	172 172	177 177	171.6 171.6	7.2 7.4	
Gewicht									0.13
Verum	151	47	113	62	72	82	73.2	13.4	
Placebo gesamt	150 301	45 45	109 113	66 65	76 74	83 83	75.1 74.2	12.6 13.0	
Körperoberfläche									0.21
Verum	151	1.4	2.4	1.7	1.8	2.0	1.84	0.18	
Placebo gesamt	150 301	1.4 1.4	2.3 2.4	1.7 1.7	1.9 1.9	2.0 2.0	1.86 1.85	0.17 0.18	

**Tabelle 13 (Fortsetzung): Demographische und anamnestische Daten**

	Verum		Placebo		gesamt		p
Geschlecht							1.00
männlich	125	82.2%	123	82.0%	248	82.1%	
weiblich	27	17.8%	27	18.0%	54	17.9%	
Karnofsky-Index							0.42
50-60 %	2	1.4%	3	2.0%	5	1.7%	
70 %	15	9.9%	14	9.3%	29	9.6%	
80 %	48	31.8%	51	34.0%	99	32.9%	
90 %	60	39.7%	47	31.3%	107	35.6%	
100 %	26	17.2%	35	23.3%	61	20.3%	
Schmerzen							0.82
nein	88	58.7%	85	56.7%	173	57.7%	
ja	62	41.3%	65	43.3%	127	42.3%	
Hämoptyse							0.77
nein	124	82.1%	121	80.7%	245	81.4%	
ja	27	17.9%	29	19.3%	56	18.6%	
Gewichtsabnahme							0.64
nein	85	56.7%	90	60.0%	175	58.3%	
ja	65	43.3%	60	40.0%	125	41.7%	
Paraneoplastisches Syndrom							0.28
nein	149	98.7%	145	96.7%	294	97.7%	
ja	2	1.3%	5	3.3%	7	2.3%	
Andere Schmerzen							1.00
nein	59	39.3%	59	39.6%	118	39.5%	
ja	91	60.7%	90	60.4%	181	60.5%	
Raucher							1.00
nein	4	2.7%	4	2.7%	8	2.7%	
ja	146	97.3%	146	97.3%	292	97.3%	
Berufliches Risiko							0.49
nein	113	75.8%	119	79.3%	232	77.6%	
ja	36	24.2%	31	20.7%	67	22.4%	

**Tabelle 14: Tumorausbreitung**

	Verum		Placebo		gesamt		p
Tumorausbreitung							0.63
limited	101	66.4%	95	63.3%	196	64.9%	
extensive I	51	33.6%	55	36.7%	106	35.1%	
Begleitmanifestation							0.90
ja	96	66.2%	96	65.3%	192	65.8%	
nein	49	33.8%	51	34.7%	100	34.2%	
Atelektase							0.63
nein	94	61.8%	96	64.9%	190	63.3%	
ja	58	38.2%	52	35.1%	110	36.7%	

**Tabelle 14 (Forts.): Tumorausbreitung**

	<b>Verum</b>		<b>Placebo</b>		<b>gesamt</b>		<b>p</b>
ipsilaterale hiläre LK							0.63
nein	24	15.9%	20	13.5%	44	14.7%	
ja	127	84.1%	128	86.5%	255	85.3%	
ipsilat. supraclavic. LK							0.20
nein	131	86.2%	137	91.3%	268	88.7%	
ja	21	13.8%	13	8.7%	34	11.3%	
ipsilat. mediastinale .LK							0.17
nein	40	26.3%	29	19.6%	69	23.0%	
ja	112	73.7%	119	80.4%	231	77.0%	
contralat. mediast. LK							0.71
nein	100	66.2%	102	68.5%	202	67.3%	
ja	51	33.8%	47	31.5%	98	32.7%	
Recurrensparese							0.86
nein	136	89.5%	133	88.7%	269	89.1%	
ja	16	10.5%	17	11.3%	33	10.9%	
Phrenicusparese							0.80
nein	143	94.1%	143	95.3%	286	94.7%	
ja	9	5.9%	7	4.7%	16	5.3%	
kleiner Winkelerguss							0.25
nein	132	88.0%	122	83.0%	254	85.5%	
ja	18	12.0%	25	17.0%	43	14.5%	
contralat. .hiläre LK							0.49
nein	134	88.7%	129	86.0%	263	87.4%	
ja	17	11.3%	21	14.0%	38	12.6%	
contralat. supraclav. LK							1.00
nein	147	96.7%	145	96.7%	292	96.7%	
ja	5	3.3%	5	3.3%	10	3.3%	
Thoraxwandinfiltration							1.00
nein	144	94.7%	142	94.7%	286	94.7%	
ja	8	5.3%	8	5.3%	16	5.3%	
Pleuritis carcinomatosa							0.34
nein	138	92.0%	143	95.3%	281	93.7%	
ja	12	8.0%	7	4.7%	19	6.3%	
Lymphangiosis carcinomatosa							1.00
nein	148	98.0%	148	98.7%	296	98.3%	
ja	3	2.0%	2	1.3%	5	1.7%	
VCS-Syndrom							0.16
nein	141	93.4%	133	88.7%	274	91.0%	
ja	10	6.6%	17	11.3%	27	9.0%	
Einbruch in große Gefäße							1.00
nein	140	92.1%	138	92.0%	278	92.1%	
ja	12	7.9%	12	8.0%	24	7.9%	

**Tabelle 15: Kreislaufparameter**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.	p
Systolischer Blutdruck									0.03
Verum	151	90	200	110	120	140	125.8	18.3	
Placebo	150	90	170	120	130	140	129.4	16.6	
gesamt	301	90	200	120	130	140	127.6	17.5	
Diastolischer Blutdruck									0.49
Verum	151	60	120	70	80	85	78.3	10.3	
Placebo	150	60	110	70	80	85	79.2	10.5	
gesamt	301	60	120	70	80	85	78.7	10.4	
Radialispuls									0.76
Verum	150	37	120	76	82	88	82.8	12.0	
Placebo	150	60	108	76	84	88	83.0	10.8	
gesamt	300	37	120	76	84	88	82.9	11.4	

**Tabelle 16: Laborparameter**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.	p
Hämoglobin (g/dl)									0.26
Verum	152	9.5	19.6	12.9	13.9	15.0	13.92	1.55	
Placebo	150	4.2	17.4	12.9	14.3	15.1	14.00	1.78	
gesamt	302	4.2	19.6	12.9	14.1	15.0	13.96	1.67	
Hämatokrit (%)									0.28
Verum	151	20.8	52.8	38.2	41.2	44.8	41.10	4.57	
Placebo	149	23.9	53.9	38.5	42.1	44.8	41.63	4.71	
gesamt	300	20.8	53.9	38.3	41.8	44.8	41.36	4.64	
Erythrozyten ( $10^{12}/l$ )									0.41
Verum	148	3.59	6.07	4.20	4.50	4.90	4.55	0.47	
Placebo	149	3.30	12.60	4.22	4.63	4.96	4.66	0.93	
gesamt	297	3.30	12.60	4.20	4.56	4.91	4.60	0.74	
Leukozyten ( $10^9/l$ )									0.42
Verum	152	4.40	32.50	7.15	9.18	11.14	9.46	3.27	
Placebo	150	4.00	19.80	7.30	8.50	10.90	9.15	2.72	
gesamt	302	4.00	32.50	7.20	8.75	11.00	9.30	3.01	
Lymphozyten (%)									0.90
Verum	144	5	73	19	24	30	24.5	9.3	
Placebo	143	0	45	19	24	30	24.5	8.8	
gesamt	287	0	73	19	24	30	24.5	9.0	
Thrombozyten ( $10^9/l$ )									0.40
Verum	152	150	729	263	324	404	348.5	117.6	
Placebo	150	118	870	255	323	390	334.5	112.2	
gesamt	302	118	870	258	324	397	341.5	115.0	

**Tabelle 16 (Forts.): Laborparameter**

<b>Therapie</b>	<b>N</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Q1</b>	<b>Median</b>	<b>Q3</b>	<b>Mittelw.</b>	<b>Std.abw</b>	<b>p</b>
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)									0.92
Verum	141	0.2	6.6	0.4	0.5	0.8	0.66	0.58	
Placebo	142	0.1	6.7	0.4	0.5	0.8	0.72	0.88	
gesamt	283	0.1	6.7	0.4	0.5	0.8	0.69	0.75	
Alk. Phosphatase (U/l)									0.051
Verum	150	64	447	116	143	174	153.9	55.7	
Placebo	146	16	1173	113	132	160	145.6	95.3	
gesamt	296	16	1173	115	135	168	149.8	77.8	
LDH (U/l)									0.60
Verum	152	109	1338	189	228	297	269.5	147.7	
Placebo	145	108	1101	179	218	289	268.9	158.2	
gesamt	297	108	1338	183	227	294	269.2	152.6	
SGOT (ASAT) (U/l)									0.40
Verum	152	5	260	8	10	14	14.3	22.0	
Placebo	146	4	264	8	10	17	15.3	22.8	
gesamt	298	4	264	8	10	15	14.8	22.4	
$\gamma$ -GT (U/l)									0.41
Verum	150	6	1048	15	22	31	37.7	88.3	
Placebo	147	6	980	14	21	35	33.4	81.2	
gesamt	297	6	1048	15	22	33	35.6	84.7	
Harnsäure (mg/dl)									0.97
Verum	148	0.7	9.5	3.9	4.8	5.6	4.77	1.49	
Placebo	148	1.1	14.0	3.8	4.7	5.9	4.84	1.75	
gesamt	296	0.7	14.0	3.8	4.8	5.7	4.80	1.62	
Kreatinin (mg/dl)									0.37
Verum	152	0.5	1.5	0.8	0.9	1.0	0.91	0.18	
Placebo	149	0.3	1.4	0.8	0.9	1.0	0.88	0.18	
gesamt	301	0.3	1.5	0.8	0.9	1.0	0.90	0.18	
Natrium (mmol/l)									0.56
Verum	152	111	154	137	140	142	139.2	5.6	
Placebo	149	121	152	137	140	142	138.8	5.5	
gesamt	301	111	154	137	140	142	139.0	5.5	
Kalium (mmol/l)									1.00
Verum	152	3.1	6.2	4.2	4.5	4.8	4.47	0.47	
Placebo	149	3.7	5.8	4.2	4.4	4.7	4.49	0.40	
gesamt	301	3.1	6.2	4.2	4.5	4.8	4.48	0.43	
Calcium (mmol/l)									0.49
Verum	142	1.10	5.60	2.26	2.39	2.60	2.79	1.15	
Placebo	136	1.08	5.40	2.26	2.38	2.59	2.70	1.08	
gesamt	278	1.08	5.60	2.26	2.39	2.60	2.75	1.12	
Gesamteiweiss (g/dl)									0.86
Verum	149	5.1	9.4	6.8	7.3	7.6	7.21	0.62	
Placebo	147	5.8	8.7	6.8	7.2	7.6	7.21	0.61	
gesamt	296	5.1	9.4	6.8	7.2	7.6	7.21	0.62	

#### ***4.1.2 Behandlungsgleichheit während der Induktionstherapie***

In Anbetracht der Interaktion zwischen der Therapieform (Verum / Placebo) und der Durchführung der Chemotherapie (z.B. Anzahl plangemäß durchgeführter Zyklen), erscheint eine getrennte Bewertung der diesbezüglichen Behandlungsgleichheit und den Zielkriterien zur Beurteilung der Zyklusintervallzeit nicht angebracht. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf die Abschnitte 3.3.1, 3.3.2 und 4.4 verwiesen.

#### ***4.1.3 Behandlungsgleichheit nach Ende der Induktionstherapie***

Eine Bestrahlung des Primärtumors erfolgte bei 119 Patienten der Verumgruppe und 115 Patienten der Placebogruppe.

73 Patienten (Verum) und 76 Patienten (Placebo) erhielten eine Schädelbestrahlung, bei 61 bzw. 59 Patienten handelte es sich hierbei um eine prophylaktische Maßnahme.

Die beiden Therapiegruppen können hinsichtlich der Anzahl durchgeführter Bestrahlungsmaßnahmen als vergleichbar angesehen werden.

### **4.2 Auswertung der Hauptzielkriterien**

#### ***4.2.1 Zyklusintervalldauer***

##### ***4.2.1.1 Patienten und Methodik***

#### **Zielkriterium**

Als Zielkriterium zur Beurteilung des Therapieeffektes hinsichtlich der Zyklusintervallzeit war auf individueller Ebene die mittlere Intervallzeit der ersten drei Zyklen vorgesehen. Da anhand der im Protokoll festgelegten Kriterien keine confirmatorische Analyse möglich war (vgl. 2.5.1) und auch nicht sinnvoll erschien (bei 54% der Patienten konnten 2 oder 3 Zyklen nicht in die Berechnung einbezogen werden), wurde eine - auf geänderten Kriterien basierende - deskriptive Analyse durchgeführt.

Das Zielkriterium auf individueller Ebene wurde dahingehend geändert, dass unabhängig von dem Zeitpunkt der durchgeführten Blutbildkontrolle, jeder der volldosierten AIO/PE-Zyklen in die Berechnung einbezogen wurde. Als Zyklusintervallzeit wurde die Zeit bis zur Feststellung der Wiederbehandelbarkeit gewertet. In Abweichung davon, wurde bei einer vorzeitigen Feststellung der Wiederbehandelbarkeit (vor Tag 14), eine plangemäße Zyklusintervallzeit

von 14 Tagen, bei Nicht-Feststellung vor Tag 35 eine Intervallzeit von 35 Tagen angenommen.

## Patienten

In die Berechnung einbezogen wurden 296 Patienten (Verum 150, Placebo 146), bei 223 Patienten (74% aller Patienten) konnten alle drei Zyklen berücksichtigt werden (Tab. 17).

**Tabelle 17: Anzahl berücksichtigter Zyklen**

Anzahl Zyklen	Verum		Placebo		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
0	2	1.3%	4	2.7%	6	2.0%
1	19	12.5%	16	10.7%	35	11.6%
2	21	13.8%	17	11.3%	38	12.6%
3	110	72.4%	113	75.3%	223	73.8%
Summe	152	100.0%	150	100.0%	302	100.0%

## Statistische Methodik

Die Prüfung der Hypothese von Verteilungsunterschieden zwischen den beiden Therapiegruppen wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummen-Test geprüft.

### 4.2.1.2 Ergebnisse

Die mittlere Zyklusintervalldauer der ersten drei Zyklen ist unter Verum signifikant kürzer als unter Placebo, der geschätzte Unterschied auf Populationsebene (bemessen am Median) beträgt 2 Tage (Tab. 18).

**Tabelle 18: Mittlere Zyklusintervallzeit der ersten drei Zyklen (Tage)**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.	p
Verum	150	14	35	16.7	19.0	21.3	19.6	4.6	<0.001
Placebo	146	14	35	18.7	21.0	23.3	21.3	3.7	
gesamt	296	14	35	17.0	20.3	22.8	20.4	4.3	

## 4.2.2 Überlebenszeit

### 4.2.2.1 Patienten und Methodik

Die Auswertung des Hauptzielkriteriums für den Therapieeffekt (Überlebenszeit ab Beginn der Induktionstherapie) erfolgte unter Berücksichtigung aller in die Studie aufgenommenen Patienten (n=302). Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung (November 1996) noch am Leben waren (n=65, Tab. 19) bzw. Patienten deren Todesursache als tumor- und therapieunabhängig eingestuft wurde (n=5), wurden als zensierte Beobachtungen in der Auswertung berücksichtigt.

Die Hypothese der Verteilungsgleichheit der Überlebensfunktion in den beiden Therapiegruppen wurde mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Mögliche Interaktionen zwischen einem diesbezüglichen Therapieeffekt und Stratifizierungsfaktoren (Tumorstadium und Geschlecht) wurden mittels Interaktionstermen im Cox-Regressionsmodell geprüft.

**Tabelle 19: Patientenstatus bei Abschluss der Studie**

Patient	Verum		Placebo		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
lebt	34	22.4%	31	20.7%	65	21.5%
verstorben						
tumorabhängig	106	69.7%	106	70.7%	212	70.2%
Chemotherapie-Einfluss	8	5.3%	5	3.3%	13	4.3%
Strahlentherapie-Einfluss	0	0.0%	3	2.0%	3	1.0%
sonstige Ursache	3	2.0%	2	1.3%	5	1.7%
unklare Ursache	1	0.7%	3	2.0%	4	1.3%
Summe	152	100.0%	150	100.0%	302	100.0%

#### 4.2.2.2 Ergebnisse

Als Ergebnis der confirmatorischen Prüfung der Hypothese findet sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ( $p=0.86$ ). Aufgrund der beobachteten statistischen Interaktion zwischen Tumorstadium und Therapieeffekt ( $p=0.10$ ) werden jedoch zusätzlich die Ergebnisse in den beiden Untergruppen (LD bzw. ED I) berichtet.

Abbildung 1: Überlebenskurven - Gesamtkollektiv

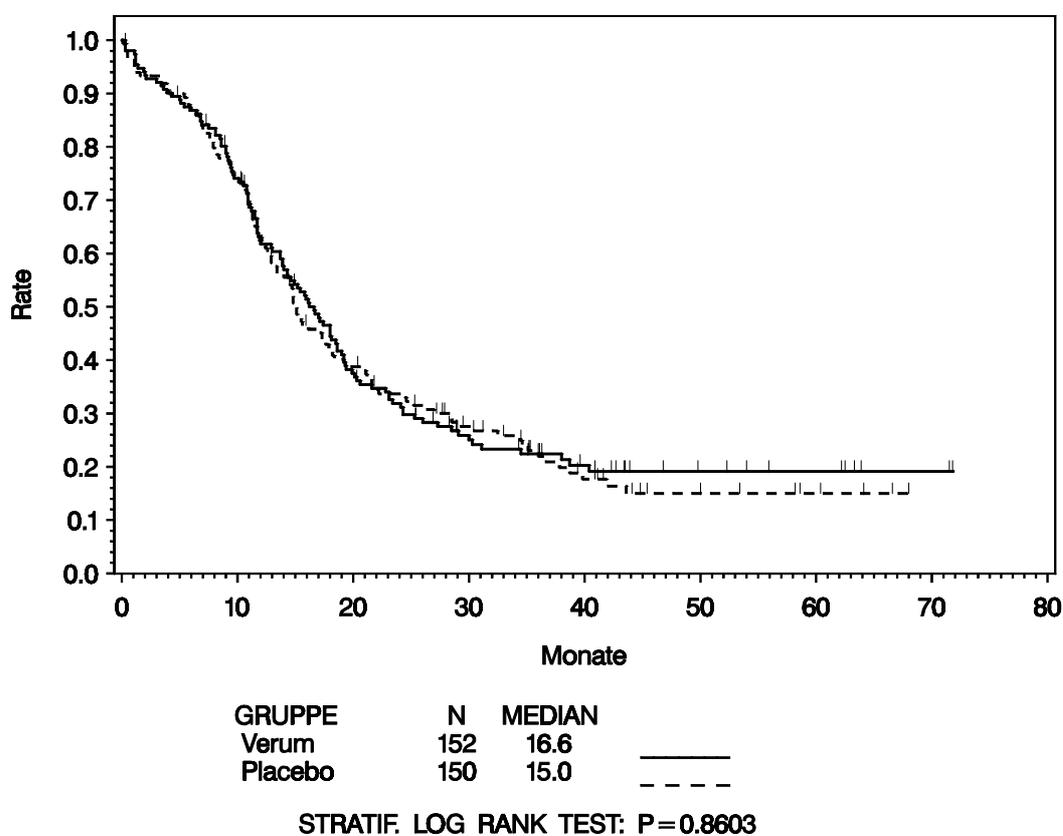


Abbildung 2: Überlebenskurven - Patienten mit LD

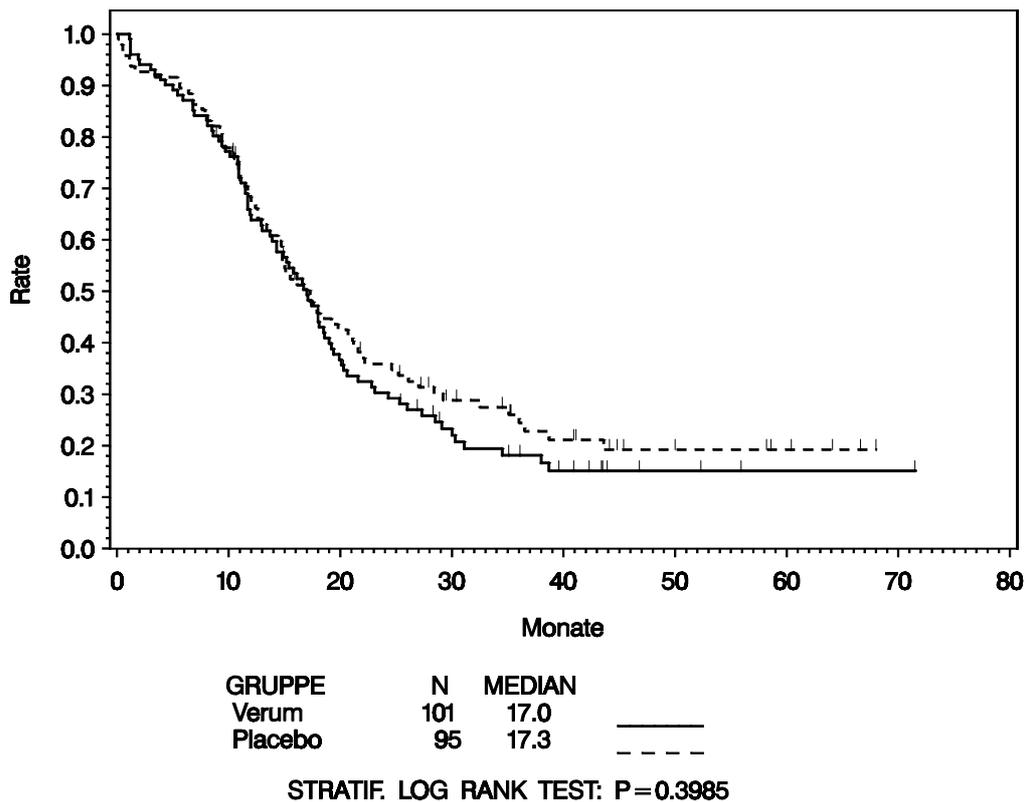
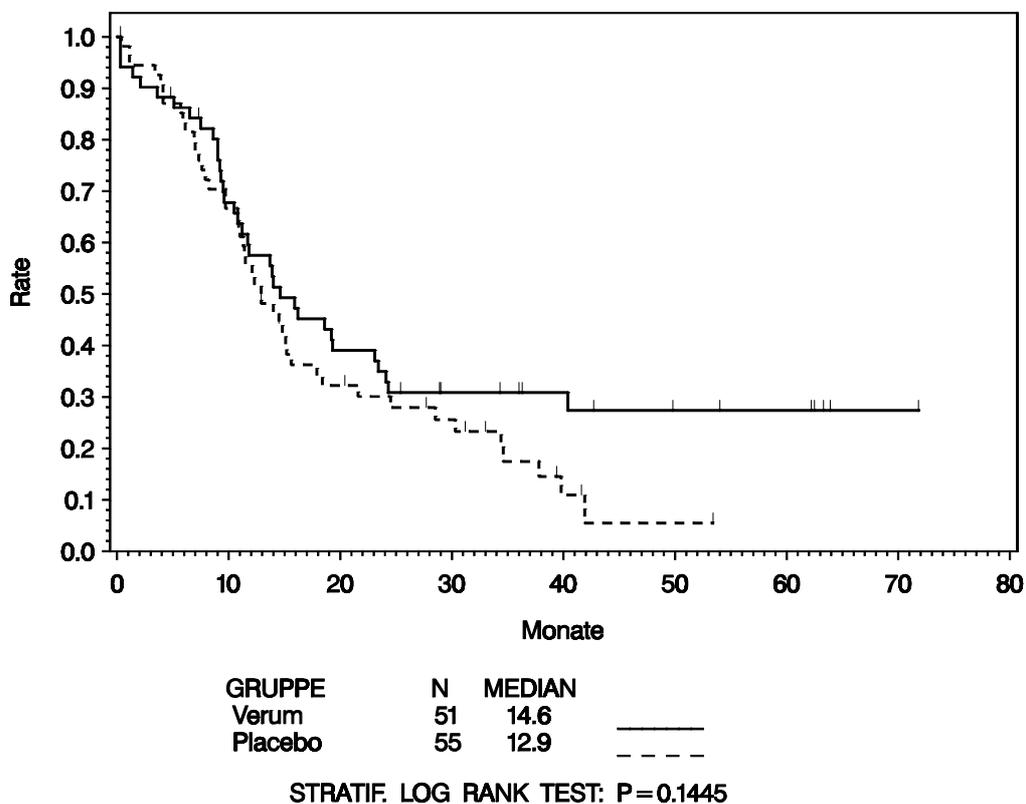


Abbildung 3: Überlebenskurven - Patienten mit ED I



## **4.3 Nebenzielkriterien**

### **4.3.1 Dosisintensität der Induktionschemotherapie**

#### **4.3.1.1 Patienten und Methodik**

##### **Zielkriterium**

Als Zielkriterium zur simultanen Beurteilung der Zyklusintervallzeit und der Dosierung an Chemotherapeutika, wurde die Dosisintensität wie folgt definiert: die Dosisintensität eines Zyklus (mehrerer aufeinanderfolgender Zyklen) ist das Produkt der beiden Verhältnisse Ist-dosis zu Solldosis und Sollzeit zu Istzeit. Zunächst wurde für jede, innerhalb der Kombination AIO/PE verabreichte Einzelsubstanz, das Verhältnis der Ist-dosis (applizierten Dosis) zur Solldosis bestimmt. Das Verhältnis Ist-dosis zu Solldosis eines AIO/PE-Zyklus (mehrerer aufeinanderfolgender Zyklen) wurde als Mittelwert der genannten Quotienten definiert. Als Istzeit wurde die Zyklusintervallzeit (bemessen bis zum ersten Tag des darauffolgenden Zyklus), als Sollzeit eine plangemäße Zeit von 15 (mal Anzahl aufeinanderfolgender Zyklen) Tagen festgelegt. Die Istzeit des letzten Zyklus entspricht der Sollzeit.

Die Dosisintensität von Zyklen, die nicht in der Kombination AIO bzw. PE durchgeführt wurden, wurde mit Null beziffert.

##### **Patienten**

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten, die in dem (den) jeweiligen Zyklus (Zyklen) oder zu einem früheren Zeitpunkt therapieunabhängig verstorben sind. Im Falle eines therapieabhängigen Todes wurde der Patient mit einer Nullintensität in die Auswertung einbezogen. Patienten, bei denen die Berechnung der Solldosis aufgrund fehlender Angaben zur Körperoberfläche nicht möglich war, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

In die Berechnung der Gesamt-Dosisintensität der ersten 3 bzw. 5 Zyklen konnten 292 Patienten einbezogen werden (Verum 149, Placebo 143): 9 Patienten waren in diesem Zeitraum (therapieunabhängig) verstorben, bei einem Patienten konnte die Solldosis nicht bestimmt werden.

## Statistische Methodik

Die Prüfung der Hypothese von Verteilungsunterschieden zwischen den beiden Therapiegruppen wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummen-Test geprüft.

### 4.3.1.2 Ergebnisse

Die Dosisintensität im ersten und zweiten Zyklus, sowie in der Gesamtbetrachtung der ersten drei Zyklen ist unter Verum signifikant höher als unter Placebo (Tab. 20). Bezogen auf die gesamte Chemotherapiephase (Zyklus 1-Zyklus 5) ist hingegen kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen erkennbar.

**Tabelle 20: Dosisintensität der Induktionschemotherapie**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.	p
Zyklus 1									0.001
Verum	150	0.00	1.15	0.61	0.67	0.93	0.71	0.24	
Placebo gesamt	145 295	0.00 0.00	1.01 1.15	0.61 0.61	0.63 0.64	0.65 0.85	0.63 0.67	0.14 0.20	
Zyklus 2									0.001
Verum	145	0.00	1.07	0.51	0.63	0.66	0.57	0.25	
Placebo gesamt	142 287	0.00 0.00	1.02 1.07	0.47 0.48	0.54 0.60	0.63 0.64	0.52 0.55	0.21 0.23	
Zyklus 3									0.34
Verum	145	0.00	0.96	0.41	0.62	0.68	0.52	0.30	
Placebo gesamt	138 283	0.00 0.00	0.94 0.96	0.47 0.45	0.62 0.62	0.64 0.65	0.52 0.52	0.25 0.28	
Zyklus 4									0.36
Verum	146	0.00	0.94	0.00	0.46	0.63	0.36	0.30	
Placebo gesamt	139 285	0.00 0.00	0.97 0.97	0.33 0.00	0.48 0.48	0.61 0.62	0.42 0.39	0.26 0.28	
Zyklus 5									0.019
Verum	140	0.00	1.05	0.00	0.96	1.00	0.60	0.48	
Placebo gesamt	140 280	0.00 0.00	1.56 1.56	0.73 0.00	0.99 0.98	1.00 1.00	0.76 0.68	0.42 0.46	
Zyklus 1 – 3									0.001
Verum	149	0.00	1.03	0.52	0.64	0.74	0.60	0.23	
Placebo gesamt	143 292	0.00 0.00	0.93 1.03	0.52 0.52	0.58 0.60	0.63 0.72	0.56 0.58	0.16 0.20	
Zyklus 1 – 5									0.52
Verum	149	0.00	0.94	0.36	0.66	0.76	0.55	0.25	
Placebo gesamt	143 292	0.00 0.00	0.95 0.95	0.49 0.38	0.64 0.65	0.70 0.73	0.57 0.56	0.21 0.23	

### 4.3.2 Tumorremission

Bezogen auf das Gesamtkollektiv beträgt die (Gesamt)Remissionsrate nach Beendigung der Induktionstherapie 77% (komplette Remission 40%, partielle Remission 37%) und unterscheidet sich nicht in den beiden Therapiegruppen (Tab. 21). Zum Zeitpunkt des Restagings waren 27 Patienten verstorben. Auch diesbezüglich ist kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen erkennbar.

Bei gesonderter Betrachtung der beiden Tumorstadium-Untergruppen (LD, ED I) lässt sich ebenfalls kein Effekt von Verum hinsichtlich der (Gesamt)Remissionsrate erkennen (Tab. 22 und 23). Es fällt hingegen auf, dass im Kollektiv LD unter Verum eine vergleichsweise erniedrigte Rate an kompletten Remissionen auftrat (36%, vs 46% unter Placebo), bei Patienten im Stadium ED I hingegen eine erhöhte diesbezügliche Rate zu verzeichnen ist (45%, vs 33% unter Placebo).

**Tabelle 21: Beurteilung des Tumorstatus nach Abschluss der Induktionstherapie**

<b>Tumorstatus</b>	<b>Verum</b>		<b>Placebo</b>		<b>gesamt</b>	
Nicht beurteilbar	10	6.6%	7	4.7%	17	5.6%
Komplette Remission	59	38.8%	62	41.3%	121	40.1%
Partielle Remission	59	38.8%	53	35.3%	112	37.1%
No change	5	3.3%	3	2.0%	8	2.7%
Progression	6	4.0%	11	7.3%	17	5.6%
Tod	13	8.6%	14	9.3%	27	8.9%
Summe	152	100.0%	150	100.0%	302	100.0%

**Tabelle 22: Beurteilung des Tumorstatus nach Abschluss der Induktionstherapie (nur limited disease)**

Tumorstatus	Verum		Placebo		gesamt	
Nicht beurteilbar	5	5.0%	6	6.3%	11	5.6%
Komplette Remission	36	35.6%	44	46.3%	80	40.8%
Partielle Remission	43	42.6%	30	31.6%	73	37.2%
No change	4	4.0%	1	1.1%	5	2.6%
Progression	5	5.0%	6	6.3%	11	5.6%
Tod	8	7.9%	8	8.4%	16	8.2%
Summe	101	100.0%	95	100.0%	196	100.0%

**Tabelle 23: Beurteilung des Tumorstatus nach Abschluss der Induktionstherapie (nur extensive I)**

Tumorstatus	Verum		Placebo		gesamt	
Nicht beurteilbar	5	9.8%	1	1.8%	6	5.7%
Komplette Remission	23	45.1%	18	32.7%	41	38.7%
Partielle Remission	16	31.4%	23	41.8%	39	36.8%
No change	1	2.0%	2	3.6%	3	2.8%
Progression	1	2.0%	5	9.1%	6	5.7%
Tod	5	9.8%	6	10.9%	11	10.4%
Summe	51	100.0%	55	100.0%	106	100.0%

### 4.3.3 Knochenmarksreserven

Die Verteilung der Leukozyten- bzw. Thrombozytenzahl während der Induktionstherapie kann nachfolgenden Tabellen 24 bzw. 25 entnommen werden. Werte, die vor Tag 13 erhoben wurden, fanden hierbei keine Berücksichtigung. Ferner wurden Messungen, die nicht innerhalb der vorgesehenen Tage durchgeführt wurden, in den Berechnungen dem nächstgelegenen Zeitpunkt zugeordnet.

In jedem der 5 Zyklen ist ein deutliches Absinken der Werte zu beobachten. Unter Verum kam es zu einem schnelleren und ausgeprägteren Anstieg der Leukozytenzahl, wenn dieses auch nicht in allen Zyklen gleichermaßen ausgeprägt ist. Hinsichtlich der Thrombozytenzahl sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen feststellbar.

**Tabelle 24: Verteilung der Leukozytenwerte ( $10^9/l$ ) im Verlauf der Induktionstherapie**

	Verum			Placebo		
	N	Median	Q1 ; Q3	N	Median	Q1 ; Q3
Zyklus 1						
Tag 14/15	139	4.9	3.0 ; 8.3	129	2.2	1.6 ; 3.2
Tag 21/22	71	10.0	7.3 ; 14.0	119	7.6	6.1 ; 9.5
Tag 28/29	16	10.3	6.1 ; 12.6	13	9.2	7.2 ; 11.5
Zyklus 2						
Tag 14/15	118	3.0	2.1 ; 5.6	116	2.1	1.5 ; 3.0
Tag 21/22	106	6.4	4.5 ; 8.5	108	3.7	2.7 ; 6.0
Tag 28/29	24	9.0	6.3 ; 12.4	56	6.5	5.5 ; 9.1
Zyklus 3						
Tag 14/15	108	4.4	2.5 ; 6.6	104	2.3	1.4 ; 3.1
Tag 21/22	78	8.1	6.0 ; 10.5	97	6.6	4.8 ; 8.9
Tag 28/29	29	6.9	5.4 ; 10.3	35	7.4	5.3 ; 10.4
Zyklus 4						
Tag 14/15	90	2.5	1.5 ; 3.8	96	2.0	1.2 ; 2.9
Tag 21/22	86	4.4	3.3 ; 5.6	94	3.2	2.2 ; 5.2
Tag 28/29	39	5.3	4.0 ; 6.7	66	5.8	4.7 ; 7.5
Zyklus 5						
Tag 14/15	59	2.8	1.8 ; 4.1	68	1.9	1.5 ; 2.9
Tag 21/22	55	6.9	5.6 ; 8.9	65	5.2	3.6 ; 7.4
Tag 28/29	8	5.1	3.9 ; 7.9	10	7.2	6.7 ; 8.7

**Tabelle 25: Verteilung der Thrombozytenwerte ( $10^9/l$ ) im Verlauf der Induktionstherapie**

	Verum			Placebo		
	N	Median	Q1 ; Q3	N	Median	Q1 ; Q3
Zyklus 1						
Tag 14/15	139	288	215 ; 395	127	270	220 ; 348
Tag 21/22	70	452	360 ; 558	117	403	344 ; 494
Tag 28/29	16	464	332 ; 543	13	310	234 ; 444
Zyklus 2						
Tag 14/15	116	86	56 ; 123	110	82	55 ; 111
Tag 21/22	106	436	302 ; 593	107	329	232 ; 447
Tag 28/29	24	465	387 ; 636	56	468	384 ; 597
Zyklus 3						
Tag 14/15	107	146	83 ; 210	100	168	115 ; 225
Tag 21/22	78	313	225 ; 377	95	323	249 ; 413
Tag 28/29	29	280	185 ; 387	36	321	266 ; 447
Zyklus 4						
Tag 14/15	88	32	17 ; 74	95	68	40 ; 115
Tag 21/22	85	248	140 ; 386	93	230	129 ; 374
Tag 28/29	39	311	159 ; 396	66	355	258 ; 418
Zyklus 5						
Tag 14/15	58	100	60 ; 141	67	154	103 ; 227
Tag 21/22	55	300	261 ; 429	65	290	221 ; 347
Tag 28/29	8	304	161 ; 395	9	236	210 ; 243

#### 4.4 Fazit der Wirksamkeitsprüfung

Das Hauptzielkriterium für die Beurteilung des Einflusses von GM-CSF (Verum) auf die Dauer der Chemotherapie, die mittlere Zyklusintervalldauer der ersten drei Chemotherapiezyklen, konnte nicht protokollgemäß ausgewertet werden. Alternativ wurde eine Analyse desselben Zielkriteriums durchgeführt, die im Gegensatz zu der geplanten Auswertung, auch die Zyklen einschließt, bei denen die Wiederbehandelbarkeit nicht zu den plangemäßen Zeitpunkten erfolgte. Diese Auswertung ist jedoch, aufgrund der nachträglichen Festlegung, als deskriptiv anzusehen.

Generell ist der Vergleich der mittleren Zyklusintervalldauer im Hinblick auf die Fragestellung nur dann aussagekräftig, wenn die beiden Therapiearme hinsichtlich Anzahl verabreichter Zyklen und deren Dosierung vergleichbar sind. Davon kann anhand der vorliegenden Daten ausgegangen werden.

Die Analyse der mittleren Zyklusintervalldauer der ersten drei Zyklen zeigt eine Verkürzung von 21 Tagen unter Placebo auf 19 Tage unter Verum (jeweils Median).

Entsprechend der vergleichbaren Dosierung in den ersten drei Zyklen, wird dieser Effekt auch in dem Nebenzielkriterium der mittleren Dosisintensität, welches Dosierung und Zyklusdauer integriert, wiedergespiegelt. Betrachtet man letzteres Kriterium jedoch über alle fünf Zyklen, wobei nicht verabreichte Zyklen mit einer Nulldosierung eingehen, so zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

Erwartungsgemäß ist der Effekt von Verum auf die Zyklusintervalldauer auf die schnellere Regeneration der Leukozyten zurückzuführen. Bei der Zahl der Thrombozyten zeigt sich an den einzelnen Tagen, an denen die Wiederbehandelbarkeit überprüft wurde, kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei der Analyse des zweiten Hauptzielkriteriums, der Überlebenszeit ab Therapiebeginn, ist im Gesamtkollektiv kein Unterschied zwischen Verum und Placebo erkennbar. Allerdings konnte zunächst ein unterschiedlicher Therapieeffekt in Abhängigkeit des Tumorstadiums (Limited disease bzw. Extensive disease I) nicht ausgeschlossen werden. Diese Beobachtung ist konsistent mit den Raten an kompletten Remissionen, womit eine diesbezügliche Erklärung in der Phase der Induktionstherapie zu suchen wäre. Eine weitergehende Analyse der prognostischen Faktoren und der wesentlichen Merkmale der Induktionstherapie (Dosierung der Chemotherapie und der Prüfmedikation) in den beiden Untergruppen brachte keine erklärenden Erkenntnisse. Demzufolge kann, nach Diskussion in der Studiengruppe, aus medizinischer Sicht nicht von einer therapeutischen Wechselwirkung ausgegangen werden.

## 5 Analyse der Verträglichkeit

### 5.1 Applizierte Menge Prüfmedikation

Die Verteilung der Menge Prüfmedikation (Anzahl Applikationen) ist in den Tabellen 26a (summarisch) und 26b (klassiert) dargestellt.

**Tabelle 26a: Anzahl Prüfmedikation Applikationen (pro Zyklus und gesamt)**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.
Zyklus 1								
Verum	152	0	12	9	9	9	8.5	1.9
Placebo	150	0	14	9	9	9	8.9	1.2
Zyklus 2								
Verum	152	0	9	9	9	9	7.5	3.3
Placebo	149	0	14	9	9	9	8.3	2.5
Zyklus 3								
Verum	152	0	14	5	9	9	6.8	3.9
Placebo	150	0	10	9	9	9	7.8	3.1
Zyklus 4								
Verum	152	0	12	0	9	9	6.0	4.3
Placebo	150	0	13	9	9	9	7.2	3.6
Zyklus 5								
Verum	152	0	9	0	9	9	4.9	4.5
Placebo	150	0	9	0	9	9	6.3	4.1
Zyklus 1 – 5								
Verum	152	0	51	24	45	45	33.6	15.1
Placebo	150	0	59	36	45	45	38.5	12.0

**Tabelle 26b: Anzahl Prüfmedikation-Applikationen (klassierte Verteilung)**

Anzahl Applikationen	Verum		Placebo		gesamt	
0	1	0.7%	2	1.3%	3	1.0%
1-44	71	46.7%	48	32.0%	119	39.4%
45	77	50.7%	98	65.3%	175	58.0%
> 45	3	2.0%	2	1.3%	5	1.7%
Summe	152	100.0%	150	100.0%	302	100.0%

## **5.2 Unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

Das Patientenprotokoll enthielt eine Liste von 17 unterschiedlichen Symptomen zur Erfassung von unerwünschten Effekten (Ereignissen), die unter den einzelnen Chemotherapie-Zyklen auftraten, sonstige Symptome wurden im Patientenprotokoll als Klartext dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte unter Angabe des Schweregrades (WHO-Grad 0-4).

Schwere UEE („Serious Adverse Events“) wurden gesondert dokumentiert („Serious Adverse Event Report“) und dem Hersteller und / oder Monitor auf direktem Wege mitgeteilt.

### **5.2.1 Patienten und Methodik**

#### **Auswertbare Patienten und Zyklen**

Zur Beurteilung der Verträglichkeit der Prüfmedikation wurden die auswertbaren Patienten bzw. Zyklen sowie der Umgang mit fehlenden Angaben wie folgt festgelegt:

- (i) Für die Analyse auf Patientenebene der im Patientenprotokoll vorgegebenen „Unerwünschten Effekte“ (UEf):

Alle Patienten, die mindestens einmal Prüfmedikation erhalten haben (n=299), davon abzüglich 3 Patienten die während des 1. Zyklus vor Erfassung der UEf verstorben sind. Die Anzahl auswertbarer Patienten beträgt somit n=296 (Verum 149, Placebo 147). Fehlende Angaben zu einzelnen Positionen wurden als solche behandelt (Tab. 27a).

- (ii) Für die Analyse auf Zyklusebene der im Patientenprotokoll vorgegebenen „Unerwünschten Effekte“ (UEf):

Alle Zyklen, in denen mindestens einmal Prüfmedikation gegeben wurde (n=1226), davon abzüglich 5 Zyklen bei denen keine Erfassung der UEf erfolgte (4 Patienten verstarben vor Erfassung der UEf, 1 Patient erschien nicht zur Untersuchung). Die auswertbare Anzahl Zyklen beträgt somit n=1221 (Verum 581, Placebo 640). Fehlende Angaben zu einzelnen Positionen wurden als solche behandelt (Tab. 27b).

- (iii) Für die Analyse der im Patientenprotokoll als „Andere“ vorgesehenen u. im Klartext dokumentierten „Unerwünschten Effekte“:

Die auswertbare Mengen wurde gemäß (i) und (ii) definiert, fehlende Angaben wurden jedoch im Sinne „Unerwünschter Ereignisse“ als das Ausbleiben von Ereignissen gewertet.

**Tabelle 27a: Fehlende Angaben zu UE (Anzahl Patienten)**

	<b>Verum</b>	<b>Placebo</b>	<b>gesamt</b>
Übelkeit/Erbrechen	1	0	1
Fieber	0	1	1
Schmerz	0	1	1

**Tabelle 27b: Fehlende Angaben zu UE (Anzahl Zyklen)**

	<b>Verum</b>	<b>Placebo</b>	<b>gesamt</b>
Blutung	0	2	2
Mundschleimhaut	0	2	2
Übelkeit/Erbrechen	3	1	4
Diarrhoe	0	4	4
Hämaturie	0	3	3
Lunge	0	5	5
Fieber	1	4	5
Allergie	4	4	8
Hautveränderung	2	3	5
Haarausfall	0	0	0
Herzrhythmus	0	3	3
Herzfunktion	0	3	3
Perikarditis	0	3	3
Vigilanz	0	3	3
periphere Nerven	0	3	3
Obstipation	0	3	3
Schmerz	1	5	6

### **Statistische Methodik**

Im Falle des Mehrfachauftretens eines Ereignisses bei einem Patienten wurde der maximale Schweregrad in den patientenbezogenen Berechnungen verwendet. Die Häufigkeiten von Ereignissen in den beiden Therapiegruppen wurden mittels Fisher's exaktem Test verglichen. Zusätzlich wurde für ausgesuchte Symptome die Verteilung der WHO-Grade (0-4) im Sinne einer Ordinalskala mittels des Wilcoxon-Rangsummen-Test auf Gruppenunterschiede geprüft.

### *5.2.2 Ergebnisse*

Nachfolgende Tabellen 28 und 29 beschreiben die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Effekten, die während der Anwendung der Prüfmedikation auftraten. In beiden Gruppen traten hauptsächlich typische Nebenwirkungen der Chemotherapie auf (Haarausfall, Übelkeit, Mukositis, Diarrhoe, Obstipation, Reaktionen des peripheren Nervensystems). Zusätzlich zu der Häufung von allergischen- und Hautreaktionen, findet sich in der Verumgruppe eine im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöhte Häufigkeit an Patienten mit den Symptomen Blutung, Reaktion der Mundschleimhaut oder Vigilanzstörungen. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Ereignisse vom Grad 3-4 findet sich in der Verumgruppe eine erhöhte Anzahl an allergischen Reaktionen und Vigilanzstörungen.

Eine Auflistung aller hier mit „Andere“ bezeichneten unerwünschten Effekte (Ereignisse) findet sich in Tabelle A.3 (Anhang).

**Tabelle 28: Unerwünschte Effekte (Anzahl Patienten)**

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	Verum		Placebo		gesamt		p
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Blutung		20	13.4%	9	6.1%	29	9.8%	0.049
		4	2.7%	6	4.1%	10	3.4%	0.54
Mundschleimhaut		37	24.8%	21	14.3%	58	19.6%	0.028
		6	4.0%	3	2.0%	9	3.0%	0.50
Übelkeit/Erbrechen		114	77.0%	113	76.9%	227	76.9%	1.0
		38	25.7%	46	31.3%	84	28.5%	0.30
Diarrhoe		27	18.1%	35	23.8%	62	20.9%	0.25
		7	4.7%	6	4.1%	13	4.4%	1.0
Hämaturie		10	6.7%	10	6.8%	20	6.8%	1.0
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Lunge		18	12.1%	13	8.8%	31	10.5%	0.45
		5	3.4%	8	5.4%	13	4.4%	0.41
Fieber		36	24.2%	25	17.1%	61	20.7%	0.15
		2	1.3%	4	2.7%	6	2.0%	0.44
Allergie		24	16.1%	5	3.4%	29	9.8%	0.001
		6	4.0%	0	0.0%	6	2.0%	0.030
Hautveränderung		59	39.6%	19	12.9%	78	26.4%	0.001
		2	1.3%	2	1.4%	4	1.4%	1.0
Haarausfall		147	98.7%	141	95.9%	288	97.3%	0.17
		124	83.2%	120	81.6%	244	82.4%	0.76
Herzrhythmus		15	10.1%	11	7.5%	26	8.8%	0.54
		1	0.7%	0	0.0%	1	0.3%	1.0
Herzfunktion		7	4.7%	10	6.8%	17	5.7%	0.47
		5	3.4%	3	2.0%	8	2.7%	0.72
Perikarditis		2	1.3%	3	2.0%	5	1.7%	0.68
		1	0.7%	0	0.0%	1	0.3%	1.0
Vigilanz		31	20.8%	13	8.8%	44	14.9%	0.005
		8	5.4%	2	1.4%	10	3.4%	0.10
periphere Nerven		28	18.8%	18	12.2%	46	15.5%	0.15
		1	0.7%	1	0.7%	2	0.7%	1.0
Obstipation		37	24.8%	33	22.4%	70	23.6%	0.68
		4	2.7%	2	1.4%	6	2.0%	0.68
Schmerz		30	20.1%	20	13.7%	50	16.9%	0.16
		7	4.7%	5	3.4%	12	4.1%	0.77
Andere		67	45.0%	45	30.6%	112	37.8%	-
		32	21.5%	20	13.6%	52	26.5%	-

**Tabelle 29: Unerwünschte Effekte (Anzahl Zyklen)**

UE Grad 1-4 Grad 3-4	Verum		Placebo		gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Blutung	26	4.5%	9	1.4%	35	2.9%
	9	1.6%	6	0.9%	15	1.2%
Mundschleimhaut	49	8.4%	35	5.5%	84	6.9%
	6	1.0%	3	0.5%	9	0.7%
Übelkeit/Erbrechen	254	43.9%	316	49.5%	570	46.8%
	60	10.4%	82	12.8%	142	11.7%
Diarrhoe	28	4.8%	41	6.5%	69	5.7%
	8	1.4%	6	0.9%	14	1.2%
Hämaturie	11	1.9%	14	2.2%	25	2.1%
	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Lunge	27	4.7%	16	2.5%	43	3.5%
	5	0.9%	8	1.3%	13	1.1%
Fieber	41	7.1%	28	4.4%	69	5.7%
	3	0.5%	5	0.8%	8	0.7%
Allergie	28	4.9%	6	0.9%	34	2.8%
	6	1.0%	0	0.0%	6	0.5%
Hautveränderung	120	20.7%	29	4.6%	149	12.3%
	2	0.4%	2	0.3%	4	0.3%
Haarausfall	511	88.0%	585	91.4%	1096	89.8%
	296	51.0%	359	56.1%	655	53.6%
Herzrhythmus	22	3.8%	15	2.4%	37	3.0%
	1	0.2%	0	0.0%	1	0.1%
Herzfunktion	7	1.2%	12	1.9%	19	1.6%
	5	0.9%	3	0.5%	8	0.7%
Perikarditis	3	0.5%	5	0.8%	8	0.7%
	1	0.2%	0	0.0%	1	0.1%
Vigilanz	38	6.5%	15	2.4%	53	4.4%
	7	1.2%	2	0.3%	9	0.7%
periphere Nerven	47	8.1%	46	7.2%	93	7.6%
	0	0.0%	2	0.3%	2	0.2%
Obstipation	57	9.8%	61	9.6%	118	9.7%
	4	0.7%	2	0.3%	6	0.5%
Schmerz	44	7.6%	37	5.8%	81	6.7%
	8	1.4%	4	0.6%	12	1.0%
Andere	119	20.5%	79	12.3%	198	16.2%
	48	8.3%	26	4.1%	74	6.1%

### Zusammenhang mit Prüfmedikation

Eine vollständige Auflistung aller Ereignisse mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation (Zusammenhang: „ja“ oder „unsicher“) befindet sich in Tabelle A.4 (Anhang).

## Zusatzauswertung

Nachfolgende Tabelle 30 beschreibt für die o.g. auffälligen UE (Blutung, Mukositis, Vigilanz) die Verteilung der WHO-Grade (einschließlich 0) in den einzelnen Zyklen und prüft die jeweilige Hypothese der Verteilungsgleichheit zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 30: Unerwünschte Effekte: Blutung, Mundschleimhaut, Vigilanz (Anzahl Patienten)**

	Verum						Placebo						p
	N	WHO-Grad					N	WHO-Grad					
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4			
<b>Blutung</b>													
Zyklus 1	149	145	0	2	1	1	147	145	0	0	2	0	0.64
Zyklus 2	130	125	2	2	1	0	137	133	0	2	0	2	0.74
Zyklus 3	118	115	0	1	2	0	129	128	0	0	0	1	0.35
Zyklus 4	101	91	6	2	2	0	120	118	0	1	1	0	0.012
Zyklus 5	83	79	0	2	1	1	105	105	0	0	0	0	0.037
<b>Mundschleimhaut</b>													
Zyklus 1	149	132	10	6	1	0	147	137	4	6	0	0	0.21
Zyklus 2	130	122	6	2	0	0	137	132	3	2	0	0	0.38
Zyklus 3	118	107	8	0	3	0	129	120	4	5	0	0	0.60
Zyklus 4	101	94	4	3	0	0	120	112	4	1	2	1	0.96
Zyklus 5	83	77	3	1	1	1	105	102	3	0	0	0	0.11
<b>Vigilanz</b>													
Zyklus 1	149	134	5	6	4	0	147	140	6	0	1	0	0.059
Zyklus 2	130	124	2	3	1	0	137	135	1	0	1	0	0.13
Zyklus 3	118	107	7	2	2	0	129	125	4	0	0	0	0.039
Zyklus 4	101	96	5	0	0	0	120	119	1	0	0	0	0.096
Zyklus 5	83	82	1	0	0	0	104	103	1	0	0	0	1.0

## 5.3 Bemerkenswerte Ereignisse

### 5.3.1 Schwere unerwünschte Ereignisse

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung lagen dem ZMBT eine Gesamtzahl von 49 „Serious Adverse Event Report“ vor. Tabelle A.5 (Anhang) enthält eine Auflistung der Kasuistiken, die Beurteilung wurde seitens der klinischen Studienzentrale (PD Dr. M. Wolf, Marburg) vorgenommen.

### ***5.3.2 Unterbrechungen / Abbrüche der Behandlung mit der Prüfmedikation***

In Tabelle A.2 (Anhang) sind 57 Patienten (37 Verum, 20 Placebo) aufgeführt, die einen AIO/PE-Zyklus begonnen haben u. aus den unterschiedlichsten Gründen weniger als die Sollzahl von 9 Applikationen erhielten.

### **5.4 Fazit der Verträglichkeitsanalyse**

Unter der Behandlung mit GM-CSF (Verum) traten mehr unerwünschte Ereignisse auf als im Kontrollkollektiv. Insbesondere betrifft dieses, neben den erwarteten Haut- und allergischen Reaktionen, die Symptome Blutung, Reaktion der Mundschleimhaut sowie Vigilanzstörungen. Inwieweit dieses auf die vergleichsweise verkürzte Zyklusintervallzeit zurückzuführen ist, bedarf einer weiterführenden Analyse.

Die Anzahl unter der Induktionstherapie (Chemotherapie und Prüfmedikation) aufgetretenen Todesfälle unterscheidet sich nicht in den beiden Therapiegruppen. Allerdings ist in der Verumgruppe eine höhere Anzahl an Therapiabbrüchen (Chemotherapie) zu verzeichnen, eine Verringerung der Remissionsrate wurde jedoch nicht festgestellt.

## 6 Diskussion

Die hier berichtete Studie hatte die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von GM-CSF unter einem alternierenden AIO/PE-Chemotherapieprotokoll bei Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom ohne nachweisbare hämatogene Fernmetastasen als Ziel. Primär sollte untersucht werden, ob unter GM-CSF eine Verkürzung der Zyklusintervalldauer (Intensivierung) der Chemotherapie möglich ist und ob eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden kann.

In der 4 Jahre dauernden Rekrutierungsphase wurden von den 23 teilnehmenden Kliniken insgesamt 330 Patienten in die Studie eingebracht. 28 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, das auswertbare Kollektiv umfasste somit 302 Patienten.

Zwischen den beiden Therapiegruppen bestanden vor Behandlungsbeginn keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der erhobenen Merkmale, die Gruppen können zum Zeitpunkt des Therapiebeginns hinsichtlich der Prognose als vergleichbar angesehen werden.

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung lag die Dokumentation der Induktionstherapiephase für jeden Patienten vor, wodurch im vorliegenden Bericht eine detaillierte Beurteilung dieser Studienphase möglich war.

Bei 97 Patienten (Verum 56, Placebo 41) kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der planmäßigen Therapie. Dabei wurden die meisten Therapiabbrüche im Zyklusintervall zwischen dem vierten und fünften Zyklus verzeichnet. 21 Patienten verstarben vor Beendigung der planmäßigen Therapie, bei 18 Patienten wurde die Therapie wegen Fortschreiten der Erkrankung vorzeitig beendet, 20 Patienten beendeten die Chemotherapie auf eigenen Wunsch.

Bei insgesamt 36 Patienten (Verum 24, Placebo 12) kam es zu Abweichungen vom vorgesehenen alternierenden AIO-PE-Schema.

Das Hauptzielkriterium für die Beurteilung des Einflusses von GM-CSF (Verum) auf die Dauer der Chemotherapie, die mittlere Zyklusintervalldauer der ersten drei Chemotherapiezyklen, konnte nicht protokollgemäß ausgewertet werden. Alternativ wurde eine Analyse desselben Zielkriteriums durchgeführt, die im Gegensatz zu der geplanten Auswertung, auch die Zyklen einschließt, bei denen die Wiederbehandelbarkeit nicht zu den plangemäßen Zeitpunkten erfolgte. Die Analyse der mittleren Zyklusintervalldauer der ersten drei Zyklen zeigt eine Verkürzung von 2 Tagen. Entsprechend der vergleichbaren Dosierung in den ersten drei Zyk-

len, wird dieser Effekt auch in dem Nebenzielkriterium der Dosisintensität, welches Dosierung und Zyklusdauer integriert, wiedergespiegelt. Betrachtet man letzteres Kriterium jedoch über alle fünf Zyklen, wobei nicht verabreichte Zyklen mit einer Nulldosierung eingehen, so zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

Erwartungsgemäß ist der Effekt von Verum auf die Zyklusintervalldauer auf die schnellere Regeneration der Leukozyten zurückzuführen.

Nach Beendigung der Induktionstherapie betrug die Remissionsrate 77% (komplette Remission 40%) und unterschied sich nicht in den beiden Therapiegruppen.

Hinsichtlich der Überlebenszeit konnte in der Globalbetrachtung ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden. Eine zur Diskussion gestellte mögliche Wechselwirkung zwischen dem Tumorstadium und der Prüfmedikation ist, nach Ansicht der Studiengruppe, aus klinischer Sicht auszuschließen.

Eine selektive Beurteilung der Verträglichkeit von GM-CSF ist anhand dieser Studie kaum möglich. Bedingt durch die mittels GM-CSF erzielte Intensivierung der Chemotherapie erscheint es angebracht, eine Bewertung nur im Kontext der durchgeführten Chemotherapie vorzunehmen. Die Verträglichkeit von GM-CSF als Begleittherapie einer zyklisch alternierenden AIO-PE Chemotherapie kann wie folgt zusammengefasst werden: Lässt man die Leukozytenwerte, die in dieser Studie die spezifische Zielgröße der Therapie waren, ausser acht, so wurde unter GM-CSF insgesamt eine erhöhte Anzahl an unerwünschten Ereignissen registriert. Hierbei handelt es sich teilweise um unerwartete Ereignisse (Blutungen, Vigilanzstörungen) deren kausaler Zusammenhang eingehender Analysen bedarf.

# Anhang

<i>Tab. A.1: Abweichungen vom plangemäßen Chemotherapieschema .....</i>	<i>I</i>
<i>Tab. A.2: Applikation der Prüfmedikation - Unterschreitung der Sollzahl .....</i>	<i>II</i>
<i>Tab. A.3: Andere unerwünschte Ereignisse .....</i>	<i>V</i>
<i>Tab. A.4: Unerwünschte Ereignisse mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation .....</i>	<i>XII</i>
<i>Tab. A.5: Schwere unerwünschte Ereignisse („Serious Adverse Event Report“) .....</i>	<i>XXIII</i>



**Tab. A.1: Abweichungen vom plangemäßen Chemotherapieschema**

Zykl. 1	Zykl. 2	Zykl. 3	Zykl. 4	Zykl. 5	Begründung der Abweichung
<b>Verum</b>					
AIO	sonstige	-	-	-	Pneumonie und Infektion
AIO	sonstige	sonstige	-	-	Holoxanpsychose und Kreatinin-Clearance Abfall
AIO	sonstige	sonstige	sonstige	sonstige	reduzierter AZ
AIO	sonstige	sonstige	sonstige	AIO	Kreatinin-Anstieg
AIO	AIO	-	-	-	Kreatinin-Anstieg
AIO	AIO	AIO	AIO	AIO	Einnierigkeit
AIO	AIO	AIO	AIO	AIO	Einnierigkeit
AIO	AIO	AIO	AIO	AIO	ohne Begründung
AIO	AIO	PE	AIO	PE	Irrtum
AIO	AIO	PE	PE	AIO	Irrtum
AIO	PE	sonstige	sonstige	sonstige	Hinterwandmyokardinfarkt
AIO	PE	sonstige	sonstige	sonstige	Encephalopathie
AIO	PE	AIO	sonstige	-	Encephalopathie
AIO	PE	AIO	sonstige	-	stummer Hinterwandinfarkt
AIO	PE	AIO	sonstige	sonstige	Pat. lehnt weitere stationäre Behandlung ab
AIO	PE	AIO	AIO	-	Leukopenie
AIO	PE	AIO	AIO	-	Verträglichkeit
AIO	PE	AIO	AIO	AIO	Ansprechen
AIO	PE	AIO	AIO	PE	ohne Begründung
AIO	PE	AIO	PE	sonstige	NW
AIO	PE	AIO	PE	PE	Ansprechen
AIO	PE	AIO	PE	PE	Irrtum
AIO	PE	AIO	PE	PE	Psychose
AIO	PE	AIO	PE	PE	Verträglichkeit von AIO
<b>Placebo</b>					
AIO	sonstige	AIO	sonstige	AIO	Kreatinin-Clearance (Zyklus 1) Carbo- statt Cisplatin (Zyklus 4)
AIO	PE	sonstige	PE	sonstige	zentralnervöse Störungen
AIO	PE	AIO	sonstige	AIO	Kreatinin-Clearance
AIO	PE	AIO	AIO	AIO	lebensbedrohliche Myelosuppression Ansprechen (Zyklen 4, 5)
AIO	PE	AIO	PE	sonstige	keine Angabe
AIO	PE	AIO	PE	PE	Ansprechen
AIO	PE	AIO	PE	PE	Encephalopathie
AIO	PE	AIO	PE	PE	Ansprechen
AIO	PE	AIO	PE	PE	Ansprechen
AIO	PE	AIO	PE	PE	Ansprechen
AIO	PE	AIO	PE	PE	keine Angabe
AIO	PE	PE	PE	PE	Ansprechen

**Tab. A.2: Applikation der Prüfmedikation - Unterschreitung der Sollzahl**

**Verum**

Patient	Chemotherapie					Prüfmedikation					Grund
	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	
2006	AIO	PE	AIO	sonst.	-	9	9	0	0	-	vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie
2012	AIO	PE	AIO	-	-	7	9	0	-	-	verspätete Lieferung
2012	AIO	PE	AIO	-	-	7	9	0	-	-	vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie
2015	AIO	PE	AIO	PE	AIO	4	0	0	0	0	Abbruch wg. massiver NW
2028	AIO	-	-	-	-	7	-	-	-	-	Pat. verstorben
2035	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	2	0	0	0	Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen
2044	AIO	PE	sonst.	sonst.	sonst.	9	5	0	0	0	Myokardinfarkt
2045	AIO	-	-	-	-	5	-	-	-	-	Pat. verstorben
2069	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	1	0	0	ausgeprägte allergische Reaktionen an Injektionsstelle
2074	AIO	PE	AIO	PE	PE	9	9	9	9	0	vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie
2085	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	8	9	2	0	9. Injektion von Pat. nicht durchgeführt
2085	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	8	9	2	0	heftige allergische Reaktion, Übelkeit
2090	AIO	PE	AIO	-	-	9	9	1	-	-	Pat. lehnt weitere Injektion wg. Kreislaufkollaps ab
2093	AIO	PE	AIO	PE	-	9	9	9	0		Abbruch Chemotherapie
2116	AIO	PE	AIO	PE	-	2	0	0	0	-	Pat. verweigert wg. Bronchospasmus
2125	AIO	PE	AIO	PE	PE	9	9	0	9	9	akute Psychose
2126	AIO	AIO	-	-	-	9	8	-	-	-	Pat. verstorben
2131	AIO	PE	AIO	-	-	9	7	9	-	-	akute Psychose
2134	AIO	PE	AIO	PE	-	9	9	9	3	-	allergische Entzündungen des gesamten Körpers
2148	AIO	PE	AIO	PE	-	9	9	0	0	-	Abbr. wg. Erythem im Vorzyklus, Pat. Wunsch
2158	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	2	0	0	zu starke allergische Hautreaktion
2171	AIO	PE	AIO	PE	-	1	0	0	0	-	Pat. Wunsch (NW 15 min. nach Injektion)
2183	AIO	PE	AIO	PE	AIO	5	0	0	0	0	allergische Reaktion
2190	AIO	PE	-	-	-	6	0	-	-	-	juckendes Exanthem im Stammbereich
2194	AIO	PE	AIO	PE	AIO	1	0	0	0	0	Praekoronarsymptomatik, Tachykardie
2210	AIO	PE	AIO	PE	-	9	1	0	0	-	potentiell lebensbedrohliche anaphylakt Reaktion n. Injektion

**Tab. A2 (Forts.): Applikation der Prüfmedikation - Unterschreitung der Sollzahl**

**Verum**

Patient	Chemotherapie					Prüfmedikation					Grund
	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	
2233	AIO	-	-	-	-	4	-	-	-	-	schlechter AZ, Pat. verstorben
2241	AIO	PE	AIO	PE	AIO	1	0	0	0	0	von Pat. abgelehnt (Kopf- u. Muskelschmerzen, Luftnot)
2254	AIO	AIO	AIO	AIO	AIO	5	0	0	0	0	Abbruch ohne Begründung
2262	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	8	9	9	aus Versehen
2268	AIO	PE	-	-	-	5	0	-	-	-	Erythem an Einstichstelle => Neupogen
2271	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	3	0	0	0	Rötungen um Einstichstelle herum
2283	AIO	PE	AIO	-	-	9	5	9	-	-	evtl. ursächlich für schwere Diarrhoe
2288	AIO	PE	-	-	-	6	1	-	-	-	Injektionen wurden vergessen
2288	AIO	PE	-	-	-	6	1	-	-	-	anaphylaktische Reaktion => Notfallumschlag geöffnet
2306	AIO	PE	AIO	PE	AIO	2	0	0	0	0	Schwindel, Übelkeit, Kopf- u. Bauchschmerzen, Schüttelfrost, Fieber
2311	AIO	PE	AIO	PE	AIO	3	0	0	0	0	allergisches Exanthem
2320	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	1	0	0	Hautexanthem, Fieber (38°C)
2321	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	9	9	5	von Pat abgesetzt
2324	AIO	PE	AIO	PE	-	9	9	9	0	-	wg. gleichzeitiger Bestrahlung keine Prüfmedikation

**Tab. A2 (Forts.): Applikation der Prüfmedikation - Unterschreitung der Sollzahl**

**Placebo**

Patient	Chemotherapie					Prüfmedikation					Grund
	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	
2009	AIO	PE	AIO	PE	PE	10	9	9	9	0	aus Versehen 1 Injektion mehr vorzeitiger. Abbruch der Chemotherapie (abdominelle Beschwerden)
2009	AIO	PE	AIO	PE	PE	10	9	9	9	0	
2057	AIO	PE	-	-	-	9	-	-	-	-	Pat. verstorben, unklar wie lange Prüfmedikation
2063	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	0	9	9	9	vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie
2079	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	9	8	9	keine Angabe
2088	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	9	9	0	Abbruch Chemotherapie wg. Fehlbestimmung der Blutwerte
2096	AIO	-	-	-	-	6	-	-	-	-	Pat. verstorben
2113	AIO	PE	AIO	PE	sonst.	11	9	9	0	0	irrtümlich 2 Tag zuviel Pneumektomie, Studie abgebrochen
2113	AIO	PE	AIO	PE	sonst.	11	9	9	0	0	
2118	AIO	PE	-	-	-	8	9	-	-	-	externe Gründe verhinderten Gabe am 21.1.92
2129	AIO	PE	AIO	-	-	9	9	0	-	-	Abbruch der Chemotherapie
2151	AIO	PE	-	-	-	9	0	-	-	-	gesamte Therapie vom Pat. abgebrochen
2168	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	9	9	8	1 Tag nicht verabreicht, nicht zu klären
2192	AIO	PE	AIO	PE	AIO	8	9	9	9	9	1 Tag Pause wg. Fieber u. Knochenschmerzen
2199	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	9	0	9	vom Pat. verweigert
2203	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	9	9	0	aus Versehen nicht gegeben
2245	AIO	PE	AIO	-	-	9	0	9	-	-	Pat. verließ Station vor Applikation
2260	AIO	PE	AIO	PE	PE	9	9	9	0	0	verweigert wg. massiver diffuser Knochenschmerzen
2284	AIO	-	-	-	-	5	-	-	-	-	5 Tage Leukomax
2293	AIO	PE	AIO	PE	AIO	9	9	9	9	3	Pat. verstorben
2295	AIO	PE	AIO	PE	AIO	10	9	8	0	0	aus Versehen
2295	AIO	PE	AIO	PE	AIO	10	9	8	0	0	2 Ampullen zerbrochen, Exanthem am ganzen Körper
2309	AIO	PE	AIO	PE	AIO	6	0	0	0	0	Pat. Wunsch

**Tab. A.3: Andere unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2020	4	starke Appetitlosigkeit	3	nein
2041	3	Leuko	2	keine Angabe
2042	2	Phlebitis	1	nein
	4	Hämoglobin	4	nein
	4	Thrombo	1	nein
2044	2	Infarkt	3	nein
2051	4	Leuko	4	keine Angabe
	4	Thrombo	4	keine Angabe
2052	2	Nephrotoxizität	2	nein
	3	Holoxan-Psychose	3	nein
	4	Nephrotoxizität	2	nein
2053	3	Engegefühl Brustkorb	2	nein
2055	1	Nachtschweiss	2	unsicher
	1	Geschmacksstörung	3	unsicher
2059	1	Diabetes mellitus	3	unsicher
	2	Diabetes mellitus	1	unsicher
2062	4	Dyspnoe, Hypotonie	1	ja
2074	2	Spritzenabszess	1	unsicher
2076	1	abdominelle Schmerzen	2	unsicher
2081	1	Schwindel	1	unsicher
	2	Schwindel	1	nein
	3	Schwindel	1	nein
	3	Müdigkeit	1	nein
	3	Abgeschlagenheit	1	nein
	4	Abgeschlagenheit	2	nein
	4	Müdigkeit	2	nein
	5	abdominelle Schmerzen	2	nein
2082	3	Herzinfarkt	2	nein
2090	1	Hitzewallungen	2	ja
	3	Kreislaufkollaps	3	nein
2091	1	capillary leakage	4	ja
2097	5	Hämoglobin	2	nein
2105	4	Thrombose	3	nein
2107	1	cerebrale Krämpfe	3	nein
2116	1	Bronchospasmus	3	ja
2130	3	Hautrötung	2	ja
	4	Hautrötung	2	ja
	5	Hautrötung	2	ja

**Tab. A.3 (Forts.): Andere unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2131	1	Harnverhalt	2	unsicher
	2	ZNS	4	unsicher
	3	Hyponatriämie	3	unsicher
2135	1	Leibschmerzen	2	unsicher
	1	Oberbauchkrämpfe	2	unsicher
	3	Geschmacksstörung	2	nein
	3	starke Appetitlosigkeit	1	nein
	4	Abgeschlagenheit	1	ja
	5	Abgeschlagenheit	1	unsicher
	5	starke Appetitlosigkeit	1	unsicher
2136	2	Oesophagitis	2	unsicher
2141	1	abdominelle Schmerzen	1	ja
	1	Müdigkeit	3	ja
	2	Schwäche	3	ja
	2	Pruritus	2	unsicher
	3	Schwäche	3	ja
	4	Schwäche	3	ja
	5	Schwäche	2	ja
2146	4	Anämie	2	nein
2152	1	Thrombose	3	nein
2158	3	Abgeschlagenheit	1	nein
2159	3	Psychose	3	nein
2165	1	Kreislaufkollaps	1	unsicher
	3	Kreislaufkollaps	3	unsicher
2185	1	psychomot. Unruhe	3	nein
	3	psychomot. Unruhe	3	nein
2189	3	Anämie	3	nein
	4	Anämie	3	nein
	4	Thrombozyten	3	nein
	5	Anämie	3	nein
2196	4	Tachyarrhythmie	2	unsicher
2204	4	Anämie	3	nein
	5	Anämie, Leukos	3	nein
2209	1	Dekubitus	1	nein
	1	Soor	1	nein
	1	Holoxan-Psychose	3	nein
2213	1	Geschmacksstörung	1	unsicher
2214	2	starke Appetitlosigkeit	3	unsicher
	2	Schwäche	3	unsicher
	3	starke Appetitlosigkeit	3	unsicher
	3	Schwäche	3	unsicher

**Tab. A.3 (Forts.): Andere unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2220	5	Zystitis	2	nein
2224	5	Candida Mykose	1	nein
2226	3	Schwellung (Gesicht,Hände)	2	ja
	3	Schwellung (Gesicht,Hände)	1	unsicher
2232	2	Appetitst.,Losigkeit	1	nein
	2	Schwäche	1	nein
	3	Mandelhämatom	1	nein
	4	Schwindel	2	nein
	4	Schwäche	2	nein
2235	1	Geschmacksstörung	1	nein
	4	Weichteilinfektion Fuss	2	nein
2244	3	Schwäche	2	nein
	4	Schwäche	3	nein
2252	2	Beklemmungsgefühle, Brechreiz	1	ja
2253	1	Hämoglobin	1	nein
	2	Hämoglobin	1	nein
	2	rezidivierende Lungenembolie	3	nein
2254	1	Heiserkeit	1	nein
2258	1	Juckreiz	2	nein
	3	Kreislaufkollaps	1	nein
	3	Hals+LK-Schwellung	1	nein
2259	2	Abzesse	1	nein
	5	Panzytopenie	4	unsicher
2263	2	Crea-Anstieg	3	nein
	4	Anämie	4	nein
2268	1	Anämie	2	nein
	1	Panzytopenie	1	nein
	1	Holoxan-Psychose	2	nein
2271	1	Schluckbeschwerden	1	nein
2276	2	Kreislaufkollaps	2	nein
2277	1	Angina pectoris	2	nein
	4	Anämie	3	nein
	5	Anämie	3	nein
2279	2	Rötung, Juckreiz	1	unsicher
	3	Müdigkeit	2	nein
	4	Stomatitis	1	nein
	4	Rötung, Juckreiz	1	unsicher

**Tab. A.3 (Forts.): Andere unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2282	2	Panzytopenie	3	nein
	2	Anämie	3	nein
	3	Thrombose	2	unsicher
	3	Anämie	2	nein
	3	Thrombozyten	4	nein
	4	Panzytopenie	4	nein
	4	Anämie	3	nein
	5	Panzytopenie	4	nein
	5	Anämie	2	nein
2283	2	Nephrotoxizität	3	nein
2287	2	Anämie	3	nein
	2	Thrombozyten	4	nein
	3	Anämie	2	nein
	4	Anämie	3	nein
	4	Thrombozyten	4	nein
2288	1	Leukopenie mit Fieber	4	nein
	2	Leuko	4	nein
	2	Thrombo	4	nein
2291	1	Soorösophagitis	2	nein
2297	1	Hypotonie	1	ja
	2	Hypotonie	1	ja
	2	Luftnot	1	ja
	4	Anämie	1	nein
2301	5	Anurie	2	nein
2305	1	Hypoxämie	1	ja
	2	Anämie	2	nein
	3	Anämie	2	nein
2306	1	Schwindel	2	ja
2312	1	Hyponatriämie	3	nein
2324	1	Fieber bei Pneumonie	2	nein
	2	Rötung, Juckreiz	2	ja
2326	1	Müdigkeit	1	nein
	2	Harninkontinenz	1	nein
	5	Müdigkeit	2	nein
2328	3	Anämie	2	nein
	3	Nasenbluten	1	nein
	4	Panzytopenie	2	nein

**Tab. A.3 (Forts.): Andere unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

**Placebo**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2022	1	Cephalgie	1	unsicher
2040	5	Sodbrennen	1	nein
2043	3	Myelosuppression	2	keine Angabe
	4	Leuko	4	ja
	4	Thrombo	4	ja
2049	3	Leuko	4	nein
	3	Anämie	2	nein
	3	Thrombo	4	nein
2058	2	Abgeschlagenheit	2	nein
2067	1	Geschmacksstörung	1	nein
	2	Geschmacksstörung	1	nein
	3	Geschmacksstörung	1	nein
	4	Geschmacksstörung	1	nein
	5	Geschmacksstörung	1	nein
2071	1	abdominelle Schmerzen	2	ja
	3	Halluzinationen	2	nein
	3	Ohrgeräusche	1	nein
	3	Oedeme	1	nein
2073	1	Unruhe/Alpträume	2	nein
2083	1	Singultus nach Essen	3	nein
2084	1	starke Appetitlosigkeit	4	nein
2103	2	Oedeme	1	nein
	3	Oedeme	1	nein
2112	1	Abzesse	2	nein
	3	Druckgefühl Brustkorb	2	unsicher
2123	4	Mattigkeit	2	unsicher
	5	Schwindel	1	nein
	5	Nervosität	1	nein
2133	1	Pneumonie	4	nein
2140	1	Geschmacksstörung	1	keine Angabe
	2	Hämoglobin	1	nein
	2	Leuko	4	nein
	2	Thrombozyten	4	nein
2153	1	Schwäche	2	nein
2168	3	Anämie	3	nein
	5	Anämie	3	nein
2172	3	Anämie	4	nein
2176	4	Anämie	3	nein
	4	Thrombozyten	4	nein

**Tab. A.3 (Forts.): Andere unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

**Placebo**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2179	1	Anämie	1	nein
	1	Hypoalbum.	1	nein
	3	Anämie	3	nein
	4	Thrombozyten	4	nein
	4	Anämie	2	nein
	5	Anämie	2	nein
2199	1	Sehstörung	2	nein
	5	Sodbrennen	2	nein
2203	4	Schwindel	2	unsicher
2211	3	Kreislaufstörung	2	unsicher
2229	2	Appetitstörung, Losigkeit	2	nein
	4	Kreislaufstörung	2	nein
2234	1	Schwäche	2	unsicher
	2	Halsweh, Dysphagie	2	nein
	3	Geschmacksstörung	1	nein
	4	Schwäche	3	nein
	5	Schwäche	2	nein
2249	4	Furunkel Nacken	1	nein
2250	3	Hypotonie	1	nein
	3	Anämie	1	nein
	5	Anämie	1	nein
2256	3	Hörstörung	2	nein
	4	Hörstörung	2	nein
2269	2	Hämoglobin	2	nein
	2	Thrombozyten	4	nein
2270	1	Lungenembolie	3	ja
2272	2	Anämie	2	nein
	4	Anämie	1	nein
2274	1	Schwindel	1	nein
	1	Hypotonie	1	nein
2284	1	Psychose	4	nein
2289	1	Hämoptysen	1	nein
	2	Druckgefühl	1	nein
	3	Niereninsuffizienz	4	nein
	3	Appetitstörung, Losigkeit	1	nein
	3	Anurie	2	nein
2293	3	Ulcus (cardia Bereich)	4	nein
	3	intensivpflichtig	4	nein
	5	Exitus letalis	4	nein

**Tab. A.3 (Forts.): Andere unerwünschte Effekte (Ereignisse)**

**Placebo**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2298	2	Leuko	3	nein
	2	Thrombozyten	4	nein
	4	Thrombozyten	4	nein
	4	Leuko	4	nein
	4	Anämie	3	nein
	5	Anämie	3	nein
2299	2	Depression (depr.Verst.)	1	nein
	5	Anämie	2	nein
2302	3	Kältegefühl (Haut)	1	nein
2303	1	Blasenentleerungsstörung	3	nein
	4	Gewichtsverlust	3	nein
2304	2	VCS-Syndrom	1	nein
	3	Nachtschweiss	1	nein
	5	Anämie	2	nein
2307	5	Depression (depr.Verst.)	1	nein
2308	3	Anämie	2	nein
	3	Thrombozyten	4	nein
2315	1	Schluckbeschwerden	1	nein
	3	Anämie	2	nein
	4	Anämie	3	nein
2317	4	eitrige Rhinitis	2	nein
2318	5	Schwindel	1	nein

**Tab. A.4: Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2006	1	Blutungen	2	unsicher
	1	Lunge	1	unsicher
2010	2	Hautveränderungen	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	5	Hautveränderungen	2	ja
2012	1	Obstipation	1	unsicher
	2	Diarrhoe	1	unsicher
2013	2	Hautveränderungen	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
2015	1	Hautveränderungen	1	ja
2020	1	Hautveränderungen	1	ja
	1	Obstipation	1	unsicher
	2	Hautveränderungen	1	ja
2021	1	Fieber	2	unsicher
2027	1	Fieber	1	ja
	1	Hautveränderungen	2	ja
2035	2	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
2039	5	Obstipation	2	unsicher
2042	3	Schmerz	2	ja
	4	Schmerz	2	ja
	5	Schmerz	1	ja
2044	1	Diarrhoe	1	unsicher
	1	Hautveränderungen	1	ja
	1	Vigilanz	1	ja
	2	Herzrhythmus	2	unsicher
	2	Herzfunktion	3	unsicher
2048	1	Schmerz	2	unsicher
	2	Diarrhoe	1	unsicher
	2	Schmerz	1	unsicher
2052	1	Fieber	2	ja
2053	1	Schmerz	2	unsicher

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2055	1	Nachtschweiss, Geschmacksst.	3	unsicher
	2	Mundschleimhaut	1	unsicher
	2	Lunge	1	unsicher
	2	Hautveränderungen	2	ja
	3	Blutungen	2	unsicher
	3	Allergie	1	ja
	3	Hautveränderungen	2	ja
	4	Übelkeit/Erbrechen	1	unsicher
	4	Vigilanz	1	unsicher
5	Haarausfall	3	unsicher	
2059	1	Diabetes mellitus	3	unsicher
	2	Diabetes mellitus	1	unsicher
2062	2	Hautveränderungen	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
	4	andere NW	1	ja
	5	Hautveränderungen	1	ja
2065	4	Herzfunktion	2	unsicher
2069	2	Hautveränderungen	1	unsicher
	3	Hautveränderungen	1	ja
2070	3	Hautveränderungen	1	ja
2074	2	Spritzenabszess	1	unsicher
2076	1	Schmerz	2	unsicher
	1	abdominelle Schmerzen	2	unsicher
	2	Fieber	1	ja
	2	Allergie	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
2081	1	Schmerz	1	unsicher
	1	Schwindel	1	unsicher
2082	1	Hautveränderungen	2	ja
	2	Allergie	2	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
2085	2	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
	2	Vigilanz	2	unsicher
	4	Allergie	1	ja
2086	1	Vigilanz	2	unsicher
	1	Obstipation	2	unsicher

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2090	1	Allergie	1	ja
	1	Hautveränderungen	1	ja
	1	Hitzewallungen	2	ja
	2	Vigilanz	1	unsicher
2091	1	Fieber	2	ja
	1	capillary leakage	4	ja
2093	1	Obstipation	2	unsicher
2097	1	Hautveränderungen	1	ja
2099	1	Hautveränderungen	2	ja
	2	Diarrhoe	1	unsicher
	2	Hautveränderungen	2	ja
	3	Hautveränderungen	2	ja
	3	Herzfunktion	3	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
2107	1	Vigilanz	2	unsicher
	1	periphere Nerven	2	unsicher
2110	3	Obstipation	2	unsicher
	5	Hautveränderungen	1	ja
2114	2	Hautveränderungen	1	ja
	2	Schmerz	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	3	Schmerz	1	ja
2116	1	Übelkeit/Erbrechen	3	ja
	1	Lunge	4	ja
	1	Allergie	3	ja
	1	Bronchospasmus	3	ja
2117	2	Obstipation	2	unsicher
	4	Vigilanz	1	unsicher
2119	3	Allergie	1	ja
2130	3	Hautrötung	2	ja
	4	Hautrötung	2	ja
	5	Hautrötung	2	ja
2131	1	Hautveränderungen	2	unsicher
	1	Harnverhalt	2	unsicher
	2	Hautveränderungen	2	unsicher
	2	ZNS	4	unsicher
	3	Hautveränderungen	2	unsicher
	3	Hyponatriämie	3	unsicher
2134	4	Allergie	3	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2135	1	Fieber	2	ja
	1	Leibschmerzen, Bauchkrämpfe	2	unsicher
	4	Abgeschlagenheit	1	ja
	5	starke Appetitlosigkeit	1	unsicher
	5	Abgeschlagenheit	1	unsicher
2136	2	Obstipation	2	keine Angabe
	2	andere NW	2	unsicher
	4	Übelkeit/Erbrechen	3	unsicher
	4	Fieber	2	unsicher
2141	1	Hautveränderungen	1	unsicher
	1	Schmerz	2	unsicher
	1	abdominelle Schmerzen	1	ja
	1	Müdigkeit	3	ja
	2	Blutungen	2	unsicher
	2	Hautveränderungen	1	ja
	2	Schwäche	3	ja
	2	Pruritus	2	unsicher
	3	Schwäche	3	ja
	4	Diarrhoe	1	unsicher
	4	Haarausfall	3	ja
	4	Schwäche	3	ja
	5	Fieber	2	unsicher
	5	Schwäche	2	ja
2143	2	Hautveränderungen	1	ja
2144	2	Hautveränderungen	1	ja
2148	1	Hautveränderungen	1	ja
	1	Obstipation	1	keine Angabe
	2	Fieber	2	ja
	2	Allergie	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
2150	1	Obstipation	1	unsicher
	2	Allergie	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
	2	Herzfunktion	3	unsicher
	2	Perikarditis	3	unsicher
2158	3	Allergie	3	ja

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2161	1	Allergie	1	ja
	1	Hautveränderungen	1	ja
	2	Allergie	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
	3	Allergie	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Allergie	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
2165	1	Übelkeit/Erbrechen	1	unsicher
	1	Hautveränderungen	2	unsicher
	1	Haarausfall	2	unsicher
	1	Kreislaufkollaps	1	unsicher
	2	Übelkeit/Erbrechen	3	unsicher
	2	Lunge	2	unsicher
	2	Hautveränderungen	2	unsicher
	2	Haarausfall	3	unsicher
	3	Mundschleimhaut	3	unsicher
	3	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
	3	Lunge	2	unsicher
	3	Hautveränderungen	2	unsicher
	3	Haarausfall	3	unsicher
	3	Herzrhythmus	1	unsicher
	3	Obstipation	1	unsicher
	3	Schmerz	3	unsicher
	3	Kreislaufkollaps	3	unsicher
	4	Blutungen	3	unsicher
	4	Lunge	2	unsicher
	4	Fieber	2	unsicher
	4	Hautveränderungen	2	unsicher
	4	Haarausfall	3	unsicher
	4	Schmerz	3	unsicher
	5	Blutungen	4	unsicher
	5	Übelkeit/Erbrechen	3	unsicher
	5	Diarrhoe	3	unsicher
	5	Lunge	2	unsicher
	5	Hautveränderungen	2	unsicher
	5	Haarausfall	3	unsicher
	5	Obstipation	1	unsicher
5	Schmerz	3	unsicher	

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

Verum

Patient	Zyklus	Ereignis	WHO-Grad	Zusammenhang Prüfmedikation
2167	1	Hautveränderungen	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
	5	Hautveränderungen	1	ja
2171	1	Allergie	2	unsicher
2173	1	Hautveränderungen	2	ja
	2	Hautveränderungen	2	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
2174	1	Obstipation	1	unsicher
	2	Obstipation	1	unsicher
2175	2	Hautveränderungen	1	ja
	3	Allergie	1	ja
	3	Hautveränderungen	2	ja
2183	1	Hautveränderungen	2	ja
2188	1	Haarausfall	1	ja
	2	Obstipation	1	unsicher
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Haarausfall	1	ja
2190	1	Allergie	1	ja
	1	Hautveränderungen	1	ja
2196	4	Tachyarrhythmie	2	unsicher
2206	1	Hautveränderungen	1	unsicher
2210	1	Hautveränderungen	1	ja
	2	Allergie	4	ja
2213	1	Fieber	2	unsicher
	1	Geschmacksstörung	1	unsicher
2214	1	Fieber	1	unsicher
	2	Schwäche	3	unsicher
	2	starke Appetitlosigkeit	3	unsicher
	3	periphere Nerven	1	unsicher
	3	Schwäche	3	unsicher
	3	starke Appetitlosigkeit	3	unsicher
2217	2	Fieber	2	ja
	2	Allergie	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

Verum

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2218	3	Allergie	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Allergie	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
2222	1	Haarausfall	2	unsicher
	1	Obstipation	1	unsicher
	2	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
	2	Haarausfall	3	unsicher
	2	Vigilanz	2	unsicher
	3	Haarausfall	3	unsicher
	3	Herzrhythmus	2	unsicher
	4	Haarausfall	3	unsicher
	4	Herzrhythmus	2	unsicher
	5	Haarausfall	3	unsicher
	5	Herzrhythmus	2	unsicher
2226	3	Schwellung (Gesicht, Hände)	2	ja
	4	Schmerz	1	unsicher
	5	Hautveränderungen	1	unsicher
	5	Schmerz	1	unsicher
2233	1	Diarrhoe	2	unsicher
	1	Vigilanz	3	unsicher
2235	3	Herzrhythmus	1	unsicher
2238	3	Hautveränderungen	1	unsicher
2240	1	Herzrhythmus	1	unsicher
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Herzrhythmus	1	unsicher
2241	1	Allergie	3	ja
	1	Vigilanz	2	unsicher
	1	Schmerz	3	ja
2246	2	Hautveränderungen	2	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Hautveränderungen	2	ja
	5	Hautveränderungen	2	ja
2251	1	Hautveränderungen	2	unsicher
	1	Schmerz	1	unsicher
2252	2	Beklemmungsgefühle, Brechreiz	1	ja
2253	1	Hautveränderungen	2	ja
	2	Diarrhoe	2	unsicher
	2	Hautveränderungen	2	ja

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2255	1	Übelkeit/Erbrechen	3	unsicher
	1	Fieber	2	unsicher
	1	periphere Nerven	2	unsicher
	2	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
	2	periphere Nerven	2	unsicher
2259	1	Lunge	3	unsicher
	2	Obstipation	1	unsicher
	5	Panzytopenie	4	unsicher
2262	1	Hautveränderungen	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Allergie	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
	5	Fieber	2	unsicher
2268	1	Hautveränderungen	2	ja
2271	1	Hautveränderungen	1	ja
	1	Schmerz	2	ja
	2	Hautveränderungen	2	ja
	2	Schmerz	2	ja
2277	2	Hautveränderungen	2	ja
	3	Hautveränderungen	2	ja
2279	2	Rötung, Juckreiz	1	unsicher
	4	Rötung, Juckreiz	1	unsicher
2282	3	Thrombose	2	unsicher
2283	1	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
	2	Diarrhoe	3	unsicher
	3	Haematurie	2	unsicher
2287	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja
	5	Hautveränderungen	1	ja
2288	1	Haarausfall	1	unsicher
	2	Allergie	4	ja
2294	1	Hautveränderungen	2	ja
	2	Hautveränderungen	2	ja
	3	Hautveränderungen	2	ja
2297	1	Übelkeit/Erbrechen	1	ja
	1	Hypotonie	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
	2	Hypotonie	1	ja
	2	Luftnot	1	ja

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Verum**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2300	1	Allergie	2	ja
	2	Hautveränderungen	2	unsicher
2301	2	Hautveränderungen	1	unsicher
2305	1	Hypoxämie	1	ja
	2	Schmerz	1	unsicher
2306	1	Schwindel	2	ja
2311	1	Hautveränderungen	1	ja
2313	2	Hautveränderungen	1	ja
	2	Herzrhythmus	1	unsicher
	3	Hautveränderungen	1	ja
	4	Hautveränderungen	2	ja
2320	3	Hautveränderungen	2	ja
2321	2	Allergie	1	ja
2324	2	Schmerz	2	unsicher
	2	Rötung, Juckreiz	2	ja
2329	2	Allergie	1	ja
	4	Hautveränderungen	1	ja

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Placebo**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2009	3	Obstipation	1	unsicher
2014	1	Hautveränderungen	2	ja
2022	1	Haarausfall	3	unsicher
	1	Cephalgie	1	unsicher
	2	Uebelk./Erbr.	1	unsicher
	2	Diarrhoe	1	unsicher
2029	1	Fieber	2	keine Angabe
2040	2	Fieber	1	unsicher
2043	4	Leuko, Thrombo	4	ja
2071	1	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
	1	abdominelle Schmerzen	2	ja
2084	1	Obstipation	2	unsicher
2087	4	Fieber	2	unsicher
2112	3	Druckgefühl Brustkorb	2	unsicher
2123	4	Mattigkeit	2	unsicher
2138	1	Hautveränderungen	2	unsicher
	1	Haarausfall	2	unsicher
	2	Haarausfall	2	unsicher
	2	Schmerz	2	unsicher
	3	Haarausfall	2	unsicher
	4	Haarausfall	3	unsicher
	4	Obstipation	2	unsicher
	4	Schmerz	2	unsicher
	5	Haarausfall	4	unsicher
2151	1	Übelkeit/Erbrechen	3	unsicher
	1	Diarrhoe	2	unsicher
2153	2	Obstipation	1	unsicher
2155	2	Fieber	3	ja
2181	3	Diarrhoe	2	unsicher
	5	Hautveränderungen	1	unsicher
2182	1	Lunge	3	ja
	1	Herzrhythmus	1	ja
2186	1	Hautveränderungen	1	ja
	2	Hautveränderungen	1	ja
	3	Hautveränderungen	1	ja
2192	1	Fieber	2	unsicher
2203	1	Herzrhythmus	2	unsicher
	1	Herzfunktion	1	unsicher
	4	Schwindel	2	unsicher

**Tab. A.4 (Forts.): Unerwünschte Effekte (Ereignisse) mit nicht auszuschließendem Zusammenhang zur Prüfmedikation**

**Placebo**

<b>Patient</b>	<b>Zyklus</b>	<b>Ereignis</b>	<b>WHO-Grad</b>	<b>Zusammenhang Prüfmedikation</b>
2211	3	Kreislaufstörung	2	unsicher
	4	Übelkeit/Erbrechen	2	unsicher
	4	Fieber	2	unsicher
2216	3	Obstipation	2	unsicher
2231	1	periphere Nerven	1	unsicher
	1	Schmerz	1	unsicher
	2	Schmerz	1	unsicher
2234	1	Schwäche	2	unsicher
2237	5	Vigilanz	1	unsicher
2245	1	Übelkeit/Erbrechen	4	ja
	1	Hautveränderungen	2	unsicher
	3	Übelkeit/Erbrechen	4	unsicher
	3	Hautveränderungen	3	unsicher
2249	3	Obstipation	1	unsicher
2260	1	Schmerz	2	ja
	3	Schmerz	3	ja
2266	1	Fieber	2	unsicher
2267	2	Allergie	2	unsicher
	2	Hautveränderungen	2	unsicher
	4	Hautveränderungen	2	ja
2270	1	Lungenembolie	3	ja
2272	2	Hautveränderungen	2	unsicher
2275	1	Hautveränderungen	1	unsicher
	3	Hautveränderungen	2	unsicher
	3	Schmerz	1	unsicher
2278	3	Schmerz	1	unsicher
2289	1	Hautveränderungen	1	ja
2295	1	Hautveränderungen	1	unsicher
	2	Allergie	1	unsicher
	2	Hautveränderungen	1	unsicher
	3	Hautveränderungen	2	ja
2304	2	Obstipation	1	unsicher
	3	Obstipation	1	unsicher
	4	Obstipation	1	unsicher
	5	Obstipation	1	unsicher
2307	2	Haarausfall	4	ja
	2	Obstipation	2	ja
2308	1	Hautveränderungen	1	unsicher
2322	1	Allergie	1	unsicher

Tab. A.5: Schwere unerwünschte Ereignisse (gemäß „Serious Adverse Event Report“)

Patient	Therapie	Ereignis	Zeitpunkt des Auftretens	schwerwiegend	Zeitpunkt des Verschwindens	Studienmedikation bedingt	Verlauf	Kommentar
2005#)	Verum	Allergische Reaktion	2. Zyklus	ja	1 Tag	ja	CR	GM-CSF bedingt
2006	Verum	Encephalopathie	3. Zyklus	ja	keine Angabe	nein	CR	Nebenwirkung der Chemotherapie (Ifosfamid)
2013	Verum	Neutrop. Fieber	1. Zyklus	nein	3 Tage	nein	CR	Nebenwirkung der Chemotherapie
2015	Verum	Allergische Hautreaktion	1. Zyklus	nein	keine Angabe	ja	CR	GM-CSF bedingt
2021	Verum	Reduktion AZ	1. Zyklus	ja	cont.	nein	anhalt.	Tumor und Therapie bedingt
2027	Verum	Thrombopenie	2. Zyklus	nein	7 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2027	Verum	Encephalopathie	3. Zyklus	ja	14 Tage	nein	CR	Ifosfamid bedingt
2028	Verum	Tod	1. Zyklus	ja	cont.	fraglich, eher nein	Tod	Tod im 1. Zyklus zu Hause
2029	Placebo	Neutrop. Fieber	5. Zyklus	ja	3 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2035	Verum	Blutdruckabfall, allergische Reaktion	1. Zyklus	ja	1 Std.	ja	CR	GM-CSF bedingt
2038	Placebo	Tod, thrombopenische Blutung	2. Zyklus	ja	cont.	nein	Tod	Chemotherapie bedingt
2044	Verum	Herzinfarkt	2. Zyklus	ja	keine Angabe	eher nein	gebessert	Wohl Grundkrankheit bedingt
2045	Verum	Tod / V.a. Infektion	1. Zyklus	ja	cont.	eher nein	Tod	Tod im 1. Zyklus zu Hause, Chemotherapie bedingt
2049	Placebo	Neutropenie	3. Zyklus	nein	1 Tag	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2053	Verum	Panzytopenie	2. Zyklus	ja	4 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2053	Verum	Thrombopenie	4. Zyklus	ja	8 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2059	Verum	Blutzuckerentgleisung	1. Zyklus	nein	anhalt.	fraglich	anhalt.	Wohl Grunderkrankung, könnte GM-CSF mit bedingt sein ?
2071	Placebo	Encephalopathie	3. Zyklus	nein	3 Tage	nein	CR	Ifosfamid bedingt

Tab. A.5 (Fortgs.): Schwere unerwünschte Ereignisse (gemäß „Serious Adverse Event Report“)

Patient	Therapie	Ereignis	Zeitpunkt des Auftretens	schwerwiegend	Zeitpunkt des Verschwindens	Studienmedikation bedingt	Verlauf	Kommentar
2076	Verum	Mesenterialvenen-thrombose, Dünndarmpfektion	3. Zyklus	ja	cont.	fraglich	Tod	Ob spontan oder GM-CSF bedingt bleibt offen
2077	Verum	Tod, V.a. Infektion	3. Zyklus	ja	cont.	eher nein	Tod	nach 3. Zyklus zu Hause verstorben
2078	Placebo	Tod, Sepsis in Neutropenie	1. Zyklus	ja	cont.	nein	Tod	Sepsis nach Chemotherapie
2080*)	Placebo	Thrombopenie	4. Zyklus	nein	7 Tage	nein	CR	Thrombopenie nach PE
2082	Verum	Herzinfarkt	2. Zyklus	ja	anhalt.	eher nein	Besserung	Infarkt wohl Grundkrankheit bedingt.
2091	Verum	Capillary leakage Syndrom	keine Angabe	ja	Tod	ja	Tod	Fraglich GM-CSF bedingt? capillary leak wohl GM-CSF bedingt
2096	Placebo	Schlaganfall, Tod	1. Zyklus	ja	Tod	eher nein	Tod	Apoplex nach 1. Zyklus zu Hause
2108	Verum	Encephalopathie	1. Zyklus	nein	2 Tage	nein	CR	Ifosfamid bedingt
2118	Placebo	Tod, Sepsis	keine Angabe	ja	cont.	nein	Tod	Sepsis, Neutropenie?
2119	Verum	Thrombopenie	4. Zyklus	nein	5 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2125	Verum	Encephalopathie	3. Zyklus	nein	6 Tage	nein	CR	Ifosfamid bedingt
2126	Verum	Tod, Infektion, Neutropenie	2. Zyklus	ja	cont.	nein	Tod	Chemotherapie bedingt
2129	Placebo	Erbrechen	2. Zyklus	nein	5 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2131	Verum	Encephalopathie, Psychose	3. Zyklus ?	nein	3 Tage	nein	CR	wohl Ifosfamid bedingt
2132	Placebo	Intracerebrale Blutung bei Thrombopenie	2. Zyklus	ja	cont.	nein	Tod	Chemotherapie bedingt
2133	Placebo	Tod durch Tumor-einbruch in Herz	keine Angabe	ja	anhalt.	nein	Tod	Tumor bedingt
2136	Verum	V.a. Hirnmetastasen, Tod	4. Zyklus	ja	anhalt.	nein	Tod	Tumor bedingt
2140	Placebo	Neutrop. Fieber	2. Zyklus	nein	7 Tage	nein	CR	Infektion Chemotherapie bedingt

Tab. A.5 (Forts.): Schwere unerwünschte Ereignisse (gemäß „Serious Adverse Event Report“)

Patient	Therapie	Ereignis	Zeitpunkt des Auftretens	schwerwiegend	Zeitpunkt des Verschwindens	Studienmedikation bedingt	Verlauf	Kommentar
2143	Verum	Neutrop. Infektion	5. Zyklus	nein	4 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2148	Verum	Allergische Reaktion Haut	1. Zyklus	ja	8 Tage	ja	CR	GM-CSF bedingt
2150	Verum	Tod durch Tumorprogress	keine Angabe	ja	cont.	nein	Tod	Tumor bedingt
2152	Verum	Pancytopenie	4. Zyklus	ja	4 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2176	Placebo	Thrombopenie	4. Zyklus	ja	8 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2179	Placebo	Thrombopenie	4. Zyklus	ja	1 Tag	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2194	Verum	RR Abfall	1. Zyklus	ja	1 Std.	ja	CR	GM-CSF bedingte Kreislaufreaktion
2211	Placebo	Tumor bedingter Tod	nach 5 Zyklen	ja	cont.	nein	Tod	Tumor bedingt
2233	Verum	Tod bei rapidem AZ Verfall und Infektion	nach 1. Zyklus	ja	cont.	nein	Tod	wohl Tumor bedingt
2235	Verum	Neutrop. Infektion	1. Zyklus	ja	6 Wo	nein	Besserung	Chemotherapie bedingt
2236	Placebo	Tod, wahrscheinlich akuter Herztod	3. Zyklus	ja	anhalt.	nein	Tod	Grundkrankheit bedingt
2251	Verum	Neutropenische Infektion	1. Zyklus	ja	10 Tage	nein	CR	Chemotherapie bedingt
2293	Placebo	Tod bei resp. Insuffizienz	keine Angabe	ja	anhalt.	nein	Tod	Tumor bedingt

\*<sup>1</sup>) Die Patienten 2005 und 2080 wurden wegen unzureichender Verblindung der Prüfmedikation aus der Studie ausgeschlossen