

FORSCHUNGSBERICHTE DER ABTEILUNG MEDIZINISCHE BIOMETRIE, UNIVERSITÄT HEIDELBERG



Nr. 42

**MULTIZENTRISCHE RANDOMISIERTE PHASE II-STUDIE
BEI PATIENTEN MIT KLEINZELIGEM BRONCHIALKARZINOM
IM METASTASIIERTEN TUMORSTADIUM:**

**TOPOTECAN/CISPLATIN ÜBER 5 TAGE
VS
TOPOTECAN/CISPLATIN ÜBER 3 TAGE**

Oktober 2002

**INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BIOMETRIE
UND INFORMATIK**

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG

Forschungsberichte der
Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

Nr. 42

**MULTIZENTRISCHE RANDOMISIERTE PHASE II-STUDIE
BEI PATIENTEN MIT KLEINZELIGEM BRONCHIALKARZINOM
IM METASTASIIERTEN TUMORSTADIUM:
TOPOTECAN/CISPLATIN ÜBER 5 TAGE
VS
TOPOTECAN/CISPLATIN ÜBER 3 TAGE**

DR. KATRIN JENSEN, CHRISTINA KLOSE

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI)
der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

unter Mitarbeit von

PROF. DR. MARTIN WOLF, DR. ULF SEIFART

Zentrum für Innere Medizin, Abt. Hämatologie/Onkologie,

Klinikum der Philipps-Universität Marburg

Heidelberg, Oktober 2002

Impressum:

Reihentitel: Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

Herausgeber: Prof. Dr. Norbert Victor

Anschrift: Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

Druck: Hausdruckerei der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

elektronischer Bezug: <http://www.biometrie.uni-heidelberg.de>

ISSN 1619-5833

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Synopsis

Liste der Prüfzentren

1	<i>Einleitung und Ziel der Studie</i>	11
1.1	Stand der Forschung bei Beginn der Studie	11
1.2	Ziel der Studie.....	11
2	<i>Prüfplan</i>	11
2.1	Studiendesign und Randomisation	12
2.2	Patienten.....	12
2.3	Ablauf	13
2.3.1	Ersterhebung und Erststaging	13
2.3.2	Randomisation	13
2.3.3	Chemotherapie	13
2.3.4	Restaging.....	14
2.3.5	Verlaufskontrollen und Abschlußdokumentation	15
2.4	Zielkriterien der Studie.....	15
2.4.1	Wirksamkeitskriterien.....	15
2.4.2	Verträglichkeitskriterien	16
2.4.3	Lebensqualität	16
2.5	Statistische Methodik	16
2.5.1	Auswertungsstrategie	16
2.5.2	Begründung der Fallzahl	17
3	<i>Durchführung der Studie</i>	17
3.1	Patienten.....	17
3.2	Dokumentationsqualität	21
3.3	Datenmanagement.....	21
3.4	Site visits.....	22

3.5	Studientreffen	22
3.6	Endauswertung	22
4	<i>Deskriptive Analysen: Beschreibung des Kollektivs</i>	22
4.1	Demographische und anamnestische Parameter	23
4.2	Erststaging bei Studienaufnahme	24
5	<i>Deskriptive Analysen: Therapiedurchführung und Follow-up</i>	26
5.1	Therapiezyklen	26
5.2	Dosierung	30
5.3	Begleitmedikation und Transfusionen	33
5.4	Follow-up	33
6	<i>Analyse der Wirksamkeit</i>	35
6.1	Gruppenvergleichbarkeit	35
6.2	Auswertung der Wirksamkeitskriterien	35
	Log Rank Test	38
6.3	Fazit der Wirksamkeitsanalyse	38
7	<i>Analyse der Verträglichkeit</i>	39
7.1	Toxizitäten nach WHO	39
7.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Spätnebenwirkungen	41
7.3	Fazit der Verträglichkeitsanalyse	42
8	<i>Analyse der Lebensqualität</i>	42
8.1	Lebensqualität vor Therapiebeginn	43
8.2	Lebensqualität vor 3. Therapiezyklus	44
8.3	Lebensqualität vor 5. Therapiezyklus	45
9	<i>Zusammenfassung</i>	47

Literatur

Anhang

Unterschriften

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1</i>	<i>Übersicht – Zeitplan der Untersuchungen und Dokumentationen</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 2</i>	<i>Dokumentationsvollständigkeit</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 3</i>	<i>Alter, Gewicht, Größe, BMI</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 4</i>	<i>Geschlecht, LDH, Karnofsky-Index, Tumorausbreitung</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 5</i>	<i>Klinische Symptome und Risikofaktoren</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 6</i>	<i>Tumoranamnese und Primärtumorausdehnung</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 7</i>	<i>Metastasenmanifestationen beim Erststaging</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 8</i>	<i>Anzahl der Therapiezyklen</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 9</i>	<i>Abbruchgründe</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 10</i>	<i>Therapiezyklen ohne Cisplatin</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 11</i>	<i>Abstände der Therapiezyklen [in Tagen]</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 12</i>	<i>Leukozytennadir im Therapieverlauf</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 13</i>	<i>Thrombozytennadir im Therapieverlauf</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 14</i>	<i>Dosisintensität</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 15</i>	<i>Dosisanpassung</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 16</i>	<i>Anzahl ersetzter Blutprodukte</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 17</i>	<i>Abstände der Verlaufskontrollen [in Tagen]</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 18</i>	<i>Restaging nach Therapieabschluß</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 19</i>	<i>Status bei Studienabschluß</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 20</i>	<i>Toxizitäten nach WHO der Chemotherapie, zyklusweise</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 21</i>	<i>Toxizitäten nach WHO der Chemotherapie, patientenweise</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 22</i>	<i>Zusammenhang mit Studienmedikation</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 23</i>	<i>Modifizierter EORTC vor Therapiebeginn — Fragen 1, 2, 3, 5, 6, 7</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 24</i>	<i>Modifizierter EORTC vor 3. Therapiezyklus — Fragen 1, 2, 3, 5, 6, 7</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 25</i>	<i>Modifizierter EORTC vor 5. Therapiezyklus — Fragen 1, 2, 3, 5, 6, 7</i>	<i>45</i>

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1</i>	<i>Verlauf der Patienteneinbringung</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 2</i>	<i>Patientenflußdiagramm</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 3</i>	<i>Randomisierungsverhältnis in den einzelnen Kliniken</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 4</i>	<i>Zeitpunkte der Therapiezyklen</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 5</i>	<i>Leukozyten- und Thrombozytennadir</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 6</i>	<i>Zeitpunkte der Verlaufskontrollen</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 7</i>	<i>Überlebenszeit</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 8</i>	<i>Modifizierter EORTC vor Therapiebeginn — Fragen 4, 8-15</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 9</i>	<i>Modifizierter EORTC vor 3. Therapiezyklus — Fragen 4, 8-15</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 10</i>	<i>Modifizierter EORTC vor 5. Therapiezyklus — Fragen 4, 8-15</i>	<i>46</i>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

T	Topotecan
DDP	cis-diammine-dichloroplatinum, kurz: Cisplatin
T/DDP-5	Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 5 Tage
T/DDP-3	Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 3 Tage
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
Min	Minimum
Max	Maximum

SYNOPSIS

Titel der Studie:	Multizentrische randomisierte Phase II-Studie bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im metastasierten Tumorstadium: Topotecan/Cisplatin über 5 Tage vs Topotecan/Cisplatin über 3 Tage
Sponsor:	GlaxoSmithKline, München
Studienleiter:	Prof. Dr. Martin Wolf Zentrum für Innere Medizin, Abt. Hämatologie/Onkologie, Klinikum der Philipps-Universität Marburg
Studiensekretariat:	Dr. Ulf Seifart Zentrum für Innere Medizin, Abt. Hämatologie/Onkologie, Klinikum der Philipps-Universität Marburg
Biometrie:	Dr. Katrin Jensen Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Klinikum der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Datenmanagement:	Christina Klose Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Klinikum der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Site visits:	Alcedis GmbH, Gießen
Ethikkommission:	Ethikkommission Universitätsklinikum Marburg 05.11.1999
Indikation:	Patienten mit einer nicht-bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung eines histologisch gesicherten kleinzelligen Bronchialkarzinoms
Ziel der Studie:	Vergleich der Wirksamkeit, der Praktikabilität, Toxizität und Vergleich des Einflusses auf die Lebensqualität einer 5-tägigen mit einer 3-tägigen Topotecan/Cisplatin-Therapie
Studiendesign:	Multizentrischer, randomisierter, offener, zweiarmiger, prospektiver Parallelgruppenvergleich
Anzahl der Zentren:	23 Prüfzentren (s. folgende Liste der Prüfzentren)
Geplante Fallzahl:	84 Patienten
Geplante Studiendauer:	1½ Jahre (1 Jahr Rekrutierung, 6 Monate Follow-up)
Fallzahl bei Studienende:	86 Patienten
Tatsächliche Studiendauer:	2 2/3 Jahre (26 Monate Rekrutierung, 6 Monate Follow-up)
5-Tages Therapie:	Topotecan 1,0mg/m ² 30min., Tag 1-5 Cisplatin 75mg/m ² 30min., Tag 5 nach Topotecan
3-Tages Therapie:	Topotecan 1,5mg/m ² 30min., Tag 1-3 Cisplatin 75mg/m ² 30min., Tag 3 nach Topotecan

Einschlußkriterien:	vgl. Abschnitt 2.2
Ausschlußkriterien:	vgl. Abschnitt 2.2
Zielkriterien:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remissionsrate (partielle oder komplette Remission) 3 Wochen nach Gabe des letzten Chemotherapiezyklus ▪ Anzahl primär progredienter Patienten ▪ Progressionsfreie Überlebenszeit ▪ Überlebenszeit ▪ Lebensqualität
Begründung der Fallzahl:	Die geplante Fallzahl von 84 Patienten basiert auf der Überlegung, daß die Remissionsraten in beiden Therapiearmen mit einer Genauigkeit von 15% und einer statistischen Sicherheit von 95% geschätzt werden sollten. Dabei wurde eine tatsächliche Remissionsrate von 55% in beiden Therapiearmen angenommen.
Verträglichkeitskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxizität nach WHO
Studienablauf:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aufnahmeuntersuchung 2. Erststaging 3. Randomisation 4. 6 Zyklen Chemotherapie 5. Restaging 6. Verlaufskontrollen in 2-monatigen Abständen 7. Abschlußuntersuchung
Zeitliche Aspekte	
Studienbeginn:	November 1999 (Randomisierung des ersten Patienten)
Studientreffen:	Dezember 1999 Frankfurt, Juni 2000 Marburg, Dezember 2000 Frankfurt, Oktober 2001 Kassel
Rekrutierungsende:	Januar 2001
Studienende:	Juli 2001
Datenbankschließung:	17. Mai 2002
Endauswertung:	Mai 2002 bis Juli 2002
Zusammenfassung der Wirksamkeitsprüfung:	<p>Die Gruppenvergleichbarkeit der beiden Therapiearme vor Behandlungsbeginn wurde anhand der wichtigsten demographischen und anamnestischen Daten beurteilt und kann in der vorliegenden Studie als gegeben angenommen werden. Ein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen konnte hinsichtlich keines der genannten Wirksamkeitskriterien aufgezeigt werden. Eine Adjustierung wegen multipler Testung wurde nicht vorgenommen.</p> <p>Die bei Studienplanung angenommene erwartete Remissionsrate von 55% wurde weit überschätzt. In beiden Therapiearmen muß diese erwartete Remissionsrate mit 95%iger Sicherheit ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Studie</p>

	<p>ergaben sich folgende Remissionsraten (Anteil an CR und PR, kurz: RR) mit exakten 95%-Konfidenzintervallen (kurz: KI):</p> <p>T/DDP-5 RR (16/42 =) 38,10% 95%-KI: 23,57% bis 54,37%</p> <p>T/DDP-3 RR (13/42 =) 30,95% 95%-KI: 17,62% bis 47,09%</p> <p>Die Differenz der RR beträgt 7,15%, das dazugehörige 95%-KI -12,82% bis 26,35%. Der zweiseitige exakte Test nach Fisher auf Gleichheit der beiden Remissionsraten liefert einen p-Wert von 0.647.</p> <p>Weder in der progressionsfreien Überlebenszeit, bei deren Auswertung die unterschiedlichen Abstände zwischen den Verlaufskontrollen in den beiden Therapiearmen berücksichtigt wurden, noch in der Überlebenszeit ist ein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen erkennbar.</p>
Zusammenfassung der Verträglichkeitsprüfung:	<p>Neben Übelkeit und Haarausfall stellen die Anämie, Leukopenie und Thrombopenie die Hauptnebenwirkungen der Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie dar. Eine WHO Grad III-IV Leukopenie wurde bei 5-tägiger Chemotherapie bei 27 der Patienten (64,3%) und bei 3-tägiger Chemotherapie bei 20 der Patienten (47,6%) beobachtet (p = 0,222). Eine WHO Grad III-IV Thrombopenie wurde bei 22 der Patienten (52,4%) unter 5-tägiger und bei 17 der Patienten (40,5%) unter 3-tägiger Chemotherapie beobachtet (p = 0,685). Betrachtet man die Toxizitäten patientenweise war somit die hämatologische Toxizität im 3-Tagesarm etwas geringer ausgeprägt als im 5-Tagesarm; diese Aussage gilt auch für die zyklusweise ausgewerteten Toxizitäten.</p>
Datum Abschlußbericht:	30. Oktober 2002

LISTE DER PRÜFZENTREN

Amberg	Klinikum St. Marien, Med. Klinik II, Amberg
Berlin-Buch	Robert-Rössle-Klinik, Berlin-Buch
Düsseldorf	Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Hämatologie/Onkologie, Düsseldorf
München Innenst.	Klinikum Innenstadt, Med. Klinik/Pneumologie, München
Plauen	Vogtland-Klinikum, Plauen
Duisburg Wedau	Klinikum Duisburg, Wedau Kliniken, Duisburg
Gerlingen	Fachklinik Schillerhöhe, Gerlingen
Jena	Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität, Innere Med. II, Jena
München Harl.	Städt. Krankenhaus München Harlaching, Abt. Hämat./Onkologie, München
Oberhausen	Johanniter-Krankenanstalten, Oberhausen
Treuenbritzen	Johanniter Krankenhaus im Fläming, Treuenbritzen
HH-Eppendorf	UKE Eppendorf, Hamburg
Münster	Clemens-Hospital, Münster
Frankfurt	Krankenhaus Nordwest, Frankfurt
Duisburg	St. Johannes-Hospital, Duisburg
Fulda	Städt. Klinikum, Fulda
HH-Harburg	AK Hamburg Harburg, Hamburg
Immenhausen	Lungenfachklinik Immenhausen, Immenhausen
Limburg	St. Vincent Krankenhaus, Limburg
Wiesbaden	Dr. Horst Schmidt-Klinik, Wiesbaden
Lüdenscheid	Kreis Krankenhaus Hellersen, Lüdenscheid
Homburg	Med. Universitätsklinik, Homburg
Marburg	Universitätsklinikum Lahnberge, ZIM Abt. Hämat./Onkologie, Marburg

1 EINLEITUNG UND ZIEL DER STUDIE

Die in diesem Abschlußbericht beschriebene Studie wurde in Zusammenarbeit zwischen Prof. Dr. Martin Wolf (Studienleitung) und Dr. Ulf Seifart (Studiensekretariat) aus der Abteilung Hämatologie/Onkologie des Zentrums für Innere Medizin des Klinikums der Universität Marburg, dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik des Klinikums der Universität Heidelberg und 23 beteiligten Prüfzentren durchgeführt. Site visits für die Studie übernahm die Firma Alcedis GmbH in Gießen.

1.1 Stand der Forschung bei Beginn der Studie

Die Etablierung neuer und wirksamer Zytostatika ist für die Verbesserung der Behandlungsergebnisse beim metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinom zwingende Voraussetzung. Topotecan ist eine aktive Substanz beim kleinzelligen Bronchialkarzinom mit Remissionsraten von ca. 40% in der Monotherapie bei chemosensitivem Rezidiv bzw. in der first-line Behandlung. Da aufgrund erster klinischer Beobachtungen eine Kombinationstherapie von Topotecan mit Cisplatin in der first-line Behandlung erfolgsversprechend erscheint, wurde in der vorliegenden Studie ein 5-tägiges Applikationsschema von Topotecan mit einer Cisplatingabe am Ende der Topotecanbehandlung gewählt. Die Dosierungen entsprechen annähernd den Dosierungen für die Monotherapie beider Substanzen.

Das bisher geprüfte 5-tägige Applikationsschema stellt jedoch eine zeitliche Belastung für die Patienten dar. Bei einer zu erwartenden medianen Überlebenszeit von 8-9 Monaten und einem 3-wöchigen Behandlungsintervall sollte die Anzahl der Behandlungstage soweit wie möglich reduziert werden. Da bisher keine ausreichenden Erfahrungen zu verkürzten zeitlichen Gaben von Topotecan vorliegen, wurde dem 5-tägigen Applikationsschema ein 3-tägiges Applikationsschema mit annähernd gleicher Gesamtdosis gegenübergestellt.

Eine ausführliche Darstellung zum Stand der Forschung zu Beginn der Studie ist dem Studienprotokoll zu entnehmen.

1.2 Ziel der Studie

Ziel dieser Pilotstudie war die Untersuchung der Wirksamkeit, der Praktikabilität, Toxizität und des Einflusses auf die Lebensqualität einer 5-tägigen Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie (T/DDP-5) im Vergleich zu einer 3-tägigen Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie (T/DDP-3).

2 PRÜFPLAN

Im folgenden werden die wesentlichen Aspekte des Prüfplans beschrieben. Details zu der Therapiedurchführung sind dem Prüfplan (endgültige Version des Studienprotokolls, Marburg im Oktober 1999) zu entnehmen. Abweichungen vom Prüfplan sind Gegenstand von Kapitel 3.

2.1 Studiendesign und Randomisation

Diese Studie ist eine klinische Prüfung der Phase II, eine Pilotstudie. Als Studiendesign wurde ein multizentrischer, randomisierter, offener Parallelgruppenvergleich mit den folgenden Therapiearmen festgelegt:

- Arm A: Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 5 Tage (kurz: T/DDP-5)
Topotecan 1,0 mg/m² 30 min., Tag 1-5
Cisplatin 75 mg/m² 30 min., Tag 5 nach Topotecan
- Arm B: Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 3 Tage (kurz: T/DDP-3)
Topotecan 1,5 mg/m² 30 min., Tag 1-3
Cisplatin 75 mg/m² 30 min., Tag 3 nach Topotecan

Die zweiarmige Studie wurde als Pilotstudie mit einer Fallzahl geplant, die die Schätzung der Remissionsraten getrennt in beiden Therapiearmen mit einer vorgegebenen statistischen Sicherheit und Genauigkeit ermöglicht. Ein Überlegenheitsnachweis war nicht vorgesehen.

Die zufällige Zuteilung der Patienten auf die beiden Therapiearme erfolgt im Verhältnis 1:1. Es wird eine nach LDH-Wert (normal/erhöht), Geschlecht (weiblich/männlich) und Tumorausbreitung (EDI/EDII) stratifizierte Randomisierung durchgeführt.

2.2 Patienten

In die Studie werden 84 Patienten (vgl. 2.5.2 Begründung der Fallzahl) aus all denjenigen Kliniken aufgenommen, die sich der Studiengruppe angeschlossen haben. Dabei handelt es sich um Patienten mit einer nicht bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung eines histologisch gesicherten kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Im folgenden werden die Ein- und Ausschlußkriterien im einzelnen aufgelistet.

Als **Einschlußkriterien** gelten:

- Histologisch gesichertes kleinzelliges Bronchialkarzinom (zytologische Diagnosen sind nur in zweifelsfreien Fällen ausreichend)
- Vorliegen einer Tumorausbreitung, die nicht in einem Strahlentherapiefeld behandelbar ist. Dies betrifft im wesentlichen Patienten mit hämatogen metastasierter Erkrankung (ED II), Patienten mit malignem Pleuraerguß oder intrapulmonaler Metastasierung.
- Karnofsky-Index 70 – 100%
- Alter 18 – 72 Jahre
- Ausreichende Knochenmarksfunktion (Leukozyten > 3.500 10⁹/l und Thrombozyten > 100.000 10⁹/l)
- Ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin < 1,5 mg/dl oder Kreatininclearance > 60 ml/min)
- Ausreichende Leberfunktion (Bilirubin < 2 mg/dl)
- informed consent

Als **Ausschlußkriterien** gelten:

- Vorangegangene Chemotherapie
- Zusätzliche und weniger als 5 Jahre zurückliegende oder gleichzeitig bestehende maligne Erkrankung mit Ausnahme von Tumoren der Haut (ohne Melanome) oder Portiokarzinomen nach kurativer Therapie
- Bei weiblichen Patienten Schwangerschaft, Stillzeit oder Fehlen einer zuverlässigen Antikonception
- Interkurrierende Infektion
- Respiratorische Globalinsuffizienz
- Dekompensierte Herzinsuffizienz im Stadium III und IV
- Bekannte HIV-Positivität
- Überempfindlichkeit gegen Topotecan
- Erwartete Lebenserwartung von weniger als 2 Monaten

2.3 Ablauf

2.3.1 Ersterhebung und Erststaging

Für die Aufnahme eines Patienten in die Studie werden zunächst die Basis- und Anamnesedaten erhoben sowie ein Erststaging zur Festlegung der Tumorausbreitung bei Studienaufnahme (und somit vor Therapiebeginn) durchgeführt. Die Basis- und Anamnesedaten umfassen neben Geschlecht, Größe, Gewicht und Karnofsky-Index klinische Symptome, Risikofaktoren und Tumorklassifikation. Detailliertere Angaben zu Primärtumorausdehnung und weiteren Metastasenmanifestationen liefert das Erststaging.

Nach Feststellung der Ein- und Ausschlußkriterien und erfolgter Patienteneinverständniserklärung wird der Patient in die Studie aufgenommen und einer der beiden Therapiegruppen (T/DDP-5 oder T/DDP-3) zugeordnet.

2.3.2 Randomisation

Die Zuteilung der Patienten auf die beiden Therapiearme erfolgt durch eine telefonische Randomisierung bei der Abteilung Medizinische Biometrie des Instituts für Medizinische Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Heidelberg. Es werden die Stratifizierungsfaktoren LDH-Wert (normal/erhöht), Geschlecht (weiblich/männlich) und Tumorausbreitung (EDI/EDII) in der hier genannten Reihenfolge berücksichtigt.

2.3.3 Chemotherapie

Die Patienten werden über 6 Zyklen in jeweils 3wöchigem Abstand mit der kombinierten Chemotherapie Topotecan/Cisplatin behandelt.

Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 5 Tage (kurz: T/DDP-5):

Topotecan $1,0\text{mg}/\text{m}^2$ als 30min. Infusion an Tag1-5

Cisplatin $75\text{mg}/\text{m}^2$ als 30min. Infusion an Tag 5 im Anschluß an die Topotecaninfusion

Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 3 Tage (kurz: T/DDP-3):

Topotecan 1,5mg/m² als 30min. Infusion an Tag 1-3

Cisplatin 75mg/m² als 30min. Infusion an Tag 3 im Anschluß an die Topotecaninfusion

Da die Gabe der Kombination Topotecan/Cisplatin mit dem Auftreten einer stärkeren Myelosuppression verbunden ist, soll in Abhängigkeit von den Nadirwerten für Leukozyten und Thrombozyten im vorhergehenden Zyklus gegebenenfalls eine Dosisanpassung in den weiteren Behandlungszyklen stattfinden. Durch dieses Vorgehen wird eine individuelle Dosierung für jeden Patienten in Abhängigkeit von der hämatologischen Toleranz erreicht.

Dosisanpassung in weiteren Behandlungszyklen:

Leukozytennadir < 1.000 10⁹/l oder Thrombozytennadir < 30.000 10⁹/l, dann Reduktion der Topotecandosis um 0,25 mg/m²/Tag

Leukozytennadir > 3.000 10⁹/l und Thrombozytennadir > 100.000 10⁹/l, dann Steigerung der Topotecandosis um 0,25 mg/m²/Tag

Sollte sich nach dem 2. Zyklus eine Progression der Erkrankung zeigen, wird die Behandlung abgebrochen und die weitere Therapie dem jeweils behandelnden Arzt überlassen. Bei fehlender Progression ist eine Therapiefortsetzung bis zum 4. Zyklus geplant. Sollte nach dem 4. Zyklus eine Progression oder ein no change vorliegen, wird die weitere Behandlung freigestellt. Bei partieller Remission oder kompletter Remission ist eine Therapiedauer von 6 Zyklen vorgesehen.

Gründe für eine zeitliche Therapieverschiebung, empfohlene und in der vorliegenden Studie zugelassene Begleittherapien während der Chemotherapiebehandlung sowie notwendige Kontrolluntersuchungen während der Therapie sind ausführlich im Studienprotokoll beschrieben (vgl. Studienprotokoll, Abschnitt 4.7 – 4.11). Im Studienprotokoll finden sich auch Empfehlungen für die Behandlung therapiebedingter Komplikationen (vgl. Studienprotokoll, Abschnitt 4.14).

Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgt nach den Empfehlungen der WHO und wird auf Dokumentationsbögen vorgenommen, die eigens für diese Studie erstellt werden und für jeden einzelnen Chemotherapiezyklus eine qualitative sowie quantitative Erfassung von Toxizitäten erlauben. Vor jedem Therapiezyklus erfolgt eine erneute Erfassung der Lebensqualität.

2.3.4 Restaging

Das Restaging erfolgt ca. 3 Wochen nach Gabe des letzten Chemotherapiezyklus. Entsprechend dem Erststaging vor Therapiebeginn werden die Primärtumorausdehnung und weitere Metastasenmanifestationen nach Therapieabschluß erhoben.

2.3.5 Verlaufskontrollen und Abschlußdokumentation

Nach Abschluß der Induktionsbehandlung sind in 2-monatigen Abständen Verlaufskontrollen mit Röntgen-Thorax und Ultraschall-Abdomen durchzuführen. Bei Auftreten neuer klinischer Symptome sind entsprechende Zusatzuntersuchungen in Abhängigkeit von der Symptomatik durchzuführen. Wird durch die Kontrolluntersuchung ein erneutes Tumorwachstum nachgewiesen, so ist die Einleitung einer erneuten Chemotherapie dem jeweils behandelnden Arzt zu überlassen. Empfohlen wird eine erneute Therapie nach dem ACO- oder AIO-Protokoll. Eine Abschlußdokumentation erlaubt die zusammenfassende Bewertung des Therapieerfolges und die Erhebung des Vitalstatus bei jedem Patienten mit dem Studienende. Bei jeder Verlaufskontrolle erfolgt eine Erfassung der Lebensqualität.

Die im einzelnen durchzuführenden Untersuchungen sind in Tabelle 1 als Übersicht dargestellt.

Tabelle 1 Übersicht – Zeitplan der Untersuchungen und Dokumentationen

	Erststaging vor Zyklus 1	Tag 11 + 14	vor jedem Zyklus	vor Zyklus 3 + 5	Restaging nach 6. Zyklus	Verlaufskontrollen
Röntgen-Thorax	x			x	x	x
CT-Thorax	x ¹				x ²	
Bronchoskopie	x					
US-/CT-Abdomen	x			x	x	x
Knochenszintigraphie	x				x	
CT-/MRT-Schädel	x				x	
Knochenmark	x				x ³	
EKG	x					
Blutbild	x	x	x		x	
Profil	x		x		x	
Kreatinin-Clearance	x		x		x	
Lebensqualität	x		x	x	x	x
Nebenwirkungen			x			

1: bei bereits gesicherter hämatogener Fernmetastasierung nicht obligat

2: bei Patienten mit fehlender hämatogener Fernmetastasierung zur Beurteilung des intrathorakalen Tumoransprechens

3: nur bei V.a. Befall bzw. Befall im Erststaging

2.4 Zielkriterien der Studie

2.4.1 Wirksamkeitskriterien

In dieser Pilotstudie wurde nicht explizit zwischen Haupt- und Nebenzielkriterien unterschieden. Zielkriterien für die Bewertung des Therapieeffektes sind:

- Rate der (kompletten und partiellen) Remissionen
- Progressionsfreie Überlebenszeit
- Überlebenszeit (= Zeit von Randomisation bis zum letzten Beobachtungsdatum)
- Anzahl primär progredienter Patienten (d.h. Patienten mit Progression oder tumorbedingter Tod vor dem 3. Chemotherapiezyklus)
- Anzahl der protokollgemäß durchgeführten Therapien

Abweichend vom Studienprotokoll wird in dem vorliegenden Forschungsbericht die Überlebenszeit nicht als Zeit ab Therapiebeginn, sondern als Zeit von der Randomisation bis zum Todesdatum bzw. bis zum letzten

Beobachtungsdatum des Patienten definiert. Etwaige Verzerrungen durch zeitliche Verzögerungen des Therapiebeginns nach der Randomisation werden damit bei der Schätzung des Therapieeffektes vermieden. Entsprechendes gilt für die progressionsfreie Überlebenszeit.

2.4.2 Verträglichkeitskriterien

Zur Beurteilung der Sicherheit wird die Anzahl an unerwünschten Ereignissen einschließlich Toxizitätsgrade nach WHO während der Chemotherapie herangezogen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden gesondert und sofort nach Auftreten gemeldet.

2.4.3 Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität wird mittels eines modifizierten EORTC-Fragebogens vorgenommen (s. CRF). Im Studienprotokoll vorgesehen ist eine Erfassung vor Therapiebeginn, vor jedem Chemotherapiezyklus sowie bei jeder Verlaufskontrolle. Der vorliegende Abschlußbericht dieser Studie beschränkt sich auf die Auswertung der Lebensqualität vor Therapiebeginn sowie vor dem 3. und 5. Zyklus.

2.5 Statistische Methodik

2.5.1 Auswertungsstrategie

Die primäre Auswertung erfolgt nach dem *Intention-to-treat* Prinzip, in die alle randomisierten Patienten eingehen und zwar in der Therapiegruppe, in die sie randomisiert wurden.

Deskriptive Auswertung

Die in Abschnitt 2.4 genannten Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien sowie die Lebensqualität werden deskriptiv ausgewertet. Aus Therapiegruppenvergleichen resultierende p-Werte oder Konfidenzintervalle sind bis auf den Vergleich der Remissionsraten ebenfalls als deskriptiv zu bewerten.

Konfirmatorische Auswertung

Die Fallzahlüberlegung basiert auf den Remissionsraten in den beiden Therapiearmen. Für diese wird getrennt nach Therapiearm jeweils ein 95% Konfidenzintervall berechnet. Zum Vergleich der beiden Remissionsraten wird zusätzlich ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.

Das Studienprotokoll sieht bei der Auswertung der Überlebenszeit vor, Patienten, deren Todesursache als tumor- oder therapieunabhängig eingestuft werden, in der Auswertung als zensierte Beobachtungen zu berücksichtigen. Im vorliegenden Abschlußbericht werden alle Todesfälle – unabhängig von der Todesursache – als Ereignis gewertet, da ohne Kenntnis weiterer Hintergründe nicht gänzlich auszuschließen ist, daß im Einzelfall die Todesursache mit der Chemotherapie zusammenhängt.

2.5.2 Begründung der Fallzahl

Die Fallzahl basiert auf der Überlegung, daß die Remissionsrate (partielle oder komplette Remission) in jedem der beiden Therapiearme mit einer vorgegebenen Genauigkeit geschätzt werden soll: Um die tatsächlichen Remissionsraten in beiden Therapiearmen jeweils mit einer statistischen Sicherheit von 95% und einer mittleren Genauigkeit (mittlere halbe Konfidenzbandbreite) von 15% schätzen zu können, müssen unter Annahme einer tatsächlichen Remissionsrate von 55% in beide Therapiearme 42 Patienten eingeschlossen werden (bei der Berechnung wurde eine Normalapproximation zugrundegelegt).

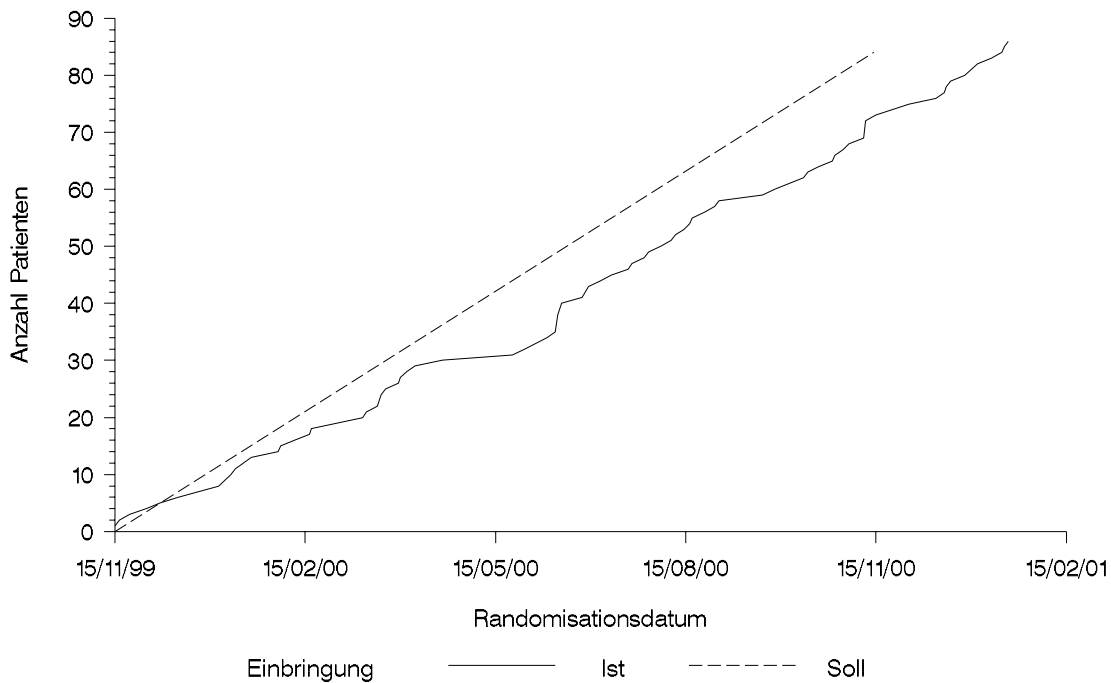
3 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

Im folgenden wird die Durchführung der Studie beschrieben, wobei auf Abweichungen vom Prüfplan sowie Ergänzungen zum Prüfplan hingewiesen wird. Ferner wird über die Einhaltung der Ein- und Ausschlußkriterien sowie über die Dokumentationsqualität und –vollständigkeit berichtet.

3.1 Patienten

In der Zeit vom 15.11.1999 bis 18.01.2001 wurden von 23 Prüfzentren insgesamt 86 Patienten in die Studie eingebracht (s. Abbildung 1). Der Studienplan sieht eine Gesamt-Fallzahl von 84 Patienten vor. Da jedoch 2 der rekrutierten Patienten keine Topotecan-Behandlung erhielten (1 Patient aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, 1 Patient aus unbekanntem Grund), wurde in Absprache mit der Studienleitung die Gesamt-Patientenzahl dieser Pilotstudie auf 86 erhöht; es wurden somit 2 weitere Patienten rekrutiert.

Abbildung 1 **Verlauf der Patienteneinbringung**



Als Ergebnis der nach LDH (normal/erhöht), Geschlecht (m/w) und Tumorausbreitung (EDI/EDII) stratifizierten Randomisation wurden 42 Patienten der Topotecan/Cisplatin-Behandlung über 5 Tage und 44 Patienten der Topotecan/Cisplatin-Behandlung über 3 Tage zugewiesen. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen und den Vitalstatus aller randomisierten und mit Topotecan behandelten Patienten bei Studienende. Ein Therapiewechsel von der Topotecan/Cisplatin-Behandlung über 5 Tage auf 3 Tage oder umgekehrt fand nicht statt.

Abbildung 2 Patientenflußdiagramm

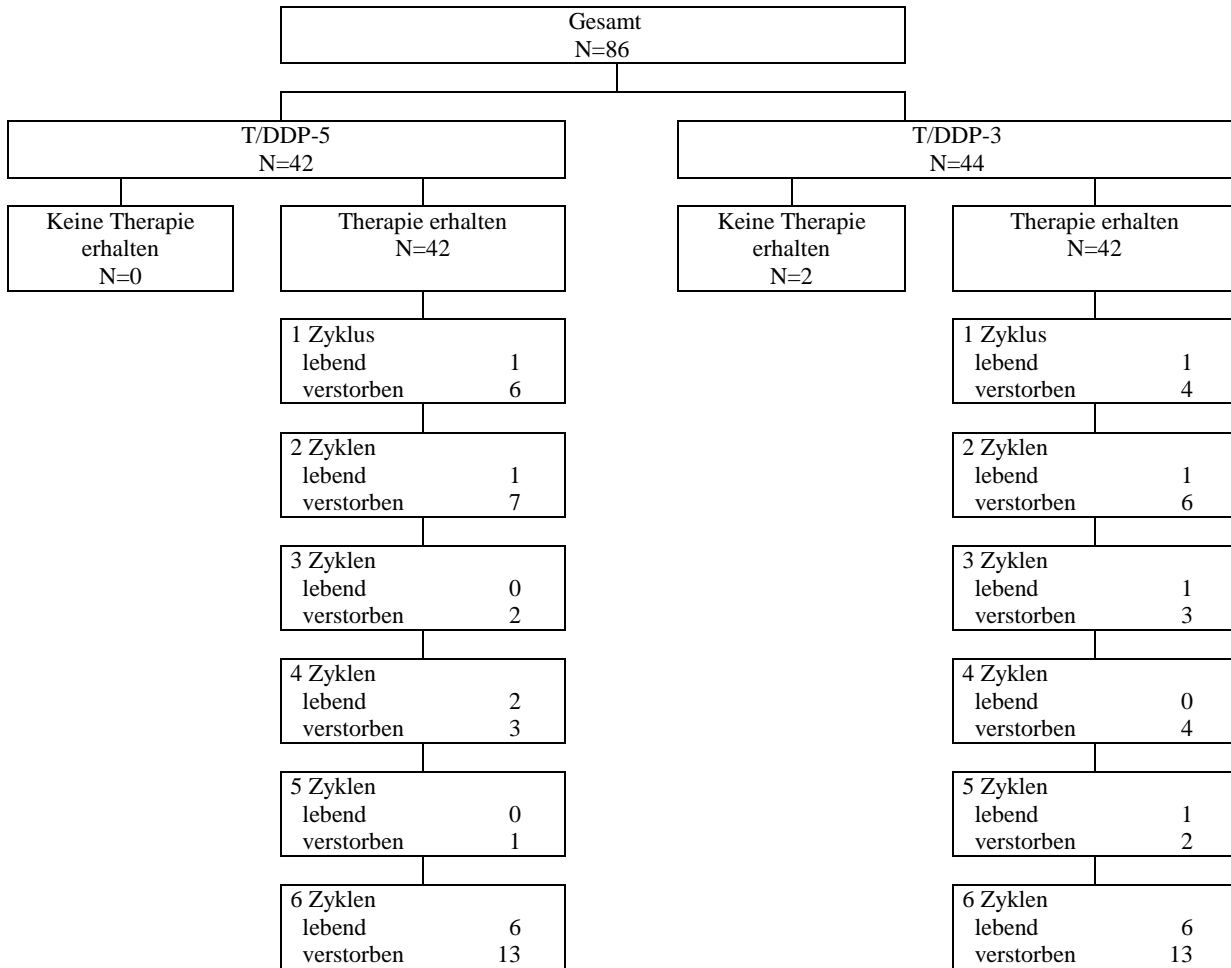
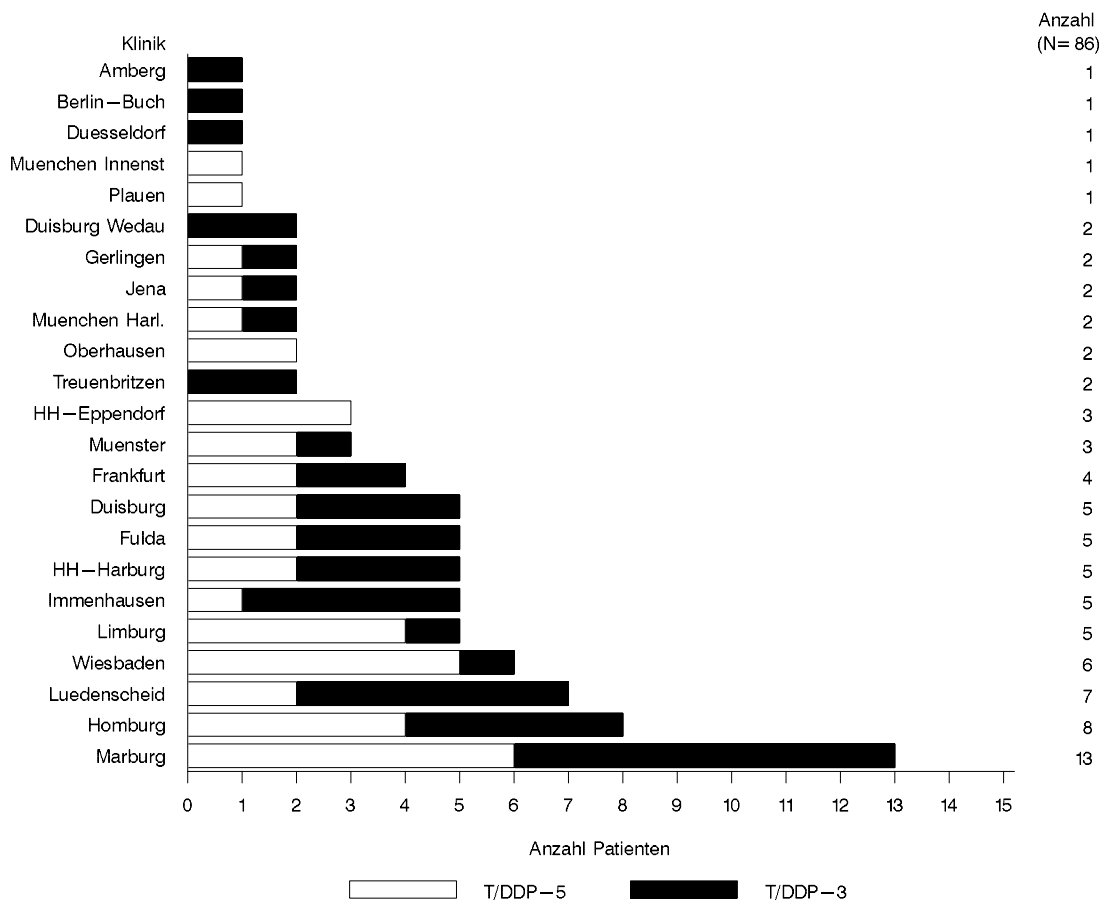


Abbildung 3 stellt die Patienteneinbringung und das Randomisierungsverhältnis getrennt nach Prüfzentren dar.

Abbildung 3 Randomisierungsverhältnis in den einzelnen Kliniken



Die Ein- und Ausschlußkriterien (vgl. Abschnitt 2.2) wurden von den 86 randomisierten Patienten wie folgt verletzt:

Bei 3 Patienten wurde der untere Grenzwert entweder für die Leukozyten- oder die Thrombozytenkonzentration unterschritten und damit eine ausreichende Knochenmarksfunktion in Frage gestellt (2 T/DDP-5, 1 T/DDP-3). 2 Patient zeigten eine erniedrigte Kreatininclearance (1 T/DDP-5, 1 T/DDP-3). 1 Patient wies einen erhöhten Bilirubinwert auf, bei 1 weiteren Patienten wurde die Bilirubinkonzentration im Blut bei Studieneintritt nicht bestimmt (2 T/DDP-5, 0 T/DDP-3). 2 Patienten wurden bereits vor Studieneintritt mit einer Chemotherapie behandelt (0 T/DDP-5, 2 T/DDP-3). 1 Patient hatte ein Zweitmalignom (1 T/DDP-5, 0 T/DDP-3). 1 Patient wies zum Zeitpunkt der Randomisation eine Infektion auf, der Therapiebeginn wurde um 3 Tage verschoben (0 T/DDP-5, 1 T/DDP-3).

In Einzelfällen wurde mit der Studienleitung Rücksprache gehalten, und erst nach Beurteilung von klinischer Seite wurde der Patient in die Studie eingeschlossen.

3.2 Dokumentationsqualität

Die Vollständigkeit der Dokumentation der einzelnen Prüfzentren ist in Tabelle 2 als Übersicht dargestellt. Die Dokumentation umfaßt den Ersterhebungsbogen und den Stagingbogen für das Erststaging bei Studienaufnahme, die Therapiebögen, den Stagingbogen für das Restaging nach Therapieabschluß, die Verlaufsbögen sowie den Abschlußbogen. Die Vollständigkeit der Dokumentation hinsichtlich der Lebensqualitätsbögen wurde hier nicht tabellarisch zusammengefaßt, da zwar laut Studienprotokoll vor jedem Chemotherapiezyklus sowie bei jeder Verlaufskontrolle eine Erhebung der Lebensqualität vorgesehen, aber der Rücklauf minimal war. Aufgrund des minimalen Rücklaufs wurde auch nur die Lebensqualität vor Therapiebeginn, vor dem 3. Therapiezyklus und vor dem 5. Therapiezyklus ausgewertet (vgl. Abschnitt 8).

Tabelle 2 Dokumentationsvollständigkeit

	Anzahl Patienten	vollständig vorhanden		unvollständig vorhanden		nicht vorhanden	
		N	%	N	%	N	%
Amberg	1	4	100.0				
Berlin-Buch	1	10	58.8	6	35.3	1	5.9
Duesseldorf	1					4	100.0
Muenchen Innenst	1	10	100.0				
Plauen	1	3	75.0	1	25.0		
Duisburg Wedau	2	11	47.8	10	43.5	2	8.7
Gerlingen	2	12	92.3			1	7.7
Jena	2	17	94.4			1	5.6
Muenchen Harl.	2	27	93.1			2	6.9
Oberhausen	2	19	90.5			2	9.5
Treuenbritzen	2	3	16.7	13	72.2	2	11.1
HH-Eppendorf	3	20	57.1	14	40.0	1	2.9
Muenster	3	25	96.2	1	3.8		
Frankfurt	4	24	61.5	5	12.8	10	25.6
Duisburg	5	40	85.1	4	8.5	3	6.4
Fulda	5	36	60.0	9	15.0	15	25.0
HH-Harburg	5	36	76.6	4	8.5	7	14.9
Immenhausen	5	33	55.9	16	27.1	10	16.9
Limburg	5	41	68.3	13	21.7	6	10.0
Wiesbaden	6	41	71.9	16	28.1		
Luedenscheid	7	41	66.1	17	27.4	4	6.5
Homburg	8	86	98.9			1	1.1
Marburg	13	79	65.3	25	20.7	17	14.0
gesamt	86	618	71.8	154	17.9	89	10.3

Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, daß die Dokumentationsvollständigkeit (ohne Berücksichtigung der Erhebung der Lebensqualität) in der vorliegenden Studie bei 71,8% liegt.

3.3 Datenmanagement

Das Datenmanagement unterlag dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Es beinhaltete den Aufbau und die Pflege der Datenbank, die Dateneingabe, die regelmäßige Überprüfung der Qualität und Vollständigkeit der Daten, Plausibilitätskontrollen, Mahnwesen mit Query-Erstellung.

3.4 Site visits

Mit dem Ziel, in der vorliegenden Studie die Dokumentationsqualität durch ein Monitoring zu verbessern, wurden von der Firma Alcedis GmbH in Gießen *site visits* in den teilnehmenden Prüfzentren durchgeführt. Vor Studientreffen und kurz vor Datenbankschließung konnte damit die Rekrutierung und der Datenrücklauf gesteigert werden.

3.5 Studientreffen

Auf den Studientreffen am 17.12.1999 in Frankfurt, am 06./07.06.2000 in Marburg, am 13.12.2000 in Frankfurt und am 19.10.2001 in Kassel wurde der jeweilige aktuelle Stand der Pilotstudie berichtet und mit Studienleitung und Prüfern diskutiert.

3.6 Endauswertung

Die statistische Endauswertung der Studie erfolgte am Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg mit Hilfe der Statistical Analysis System Software (SAS Institute, Inc., Cary NC), Version 6.12.

Das Studienprotokoll sieht eine Auswertung nach dem *Intention-to-treat* Prinzip vor, in die alle randomisierten Patienten eingehen und zwar in der Therapiegruppe, in die sie randomisiert wurden. In dem vorliegenden Abschlußbericht wurde von diesem strikten *Intention-to-treat* Prinzip abgewichen, indem nur diejenigen Patienten in die Auswertung eingehen, die randomisiert und mit Topotecan behandelt wurden. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 2 Patienten, die nicht mit Topotecan behandelt wurden (1 Patient aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, 1 Patient aus unbekanntem Grund). Beide Patienten wurden in den Therapiearm T/DDP-3 randomisiert, ein Patient wurde von Düsseldorf, ein Patient von Marburg eingebracht. **Die Endauswertung basiert auf den Daten von 84 Patienten.**

4 DESKRIPTIVE ANALYSEN: BESCHREIBUNG DES KOLLEKTIVS

Im folgenden wird die Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen untersucht. Dabei werden stets die Ergebnisse der 84 randomisierten und mit Topotecan behandelten Patienten berichtet. Stetige Parameter werden mittels Mann-Whitney-U-Test, dichotome Parameter mittels Fisher's exaktem Test verglichen. Für die demographischen Parameter und die Stratifizierungsvariablen wird zusätzlich ein 90%-Konfidenzintervall (90% KI) für die Differenz der beiden Therapiegruppen Topotecan/Cisplatin über 5 Tage und Topotecan/Cisplatin über 3 Tage angegeben. Im Falle stetiger Parameter wird das Konfidenzintervall der medianen Differenz nach der asymptotischen Methode von Conover (1980) berechnet. Im Falle dichotomer Parameter basiert das Konfidenzintervall für die Differenz von Raten auf dem Wilson Score ohne Stetigkeitskorrektur, ausführlich beschrieben und verglichen in Newcombe (1998).

In den Tabellen, in denen stetige Parameter beschrieben werden, werden neben Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) auch der Median, das erste und dritte Quartil (Q1 bzw. Q3) sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) der beobachteten Werte angegeben. Mit N ist jeweils die Gesamtzahl in der angegebenen Gruppe bezeichnet.

4.1 Demographische und anamnestische Parameter

Tabelle 3 bis Tabelle 5 stellen die bei der Ersterhebung erhobenen demographischen und anamnestischen Parameter zusammenfassend dar. Einzellistings pro Patient finden sich im Anhang, Listing 1 und Listing 2.

Tabelle 3 **Alter, Gewicht, Größe, BMI**

	Arm	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-Wert	90%KI für mediane Differenz
Alter	T/DDP-5	42	60.8	7.95	40.0	54.0	61.5	67.0	72.0	0.235	-1.00;5.00
	T/DDP-3	42	58.5	8.44	37.0	54.0	60.5	65.0	72.0		
	gesamt	84	59.7	8.23	37.0	54.0	61.0	66.0	72.0		
Gewicht	T/DDP-5	41	75.4	13.80	55.0	66.0	75.0	82.0	105.0	0.278	-2.00;7.00
	T/DDP-3	42	72.3	11.11	49.0	66.0	71.0	78.0	113.0		
	gesamt	83	73.8	12.53	49.0	66.0	73.0	79.0	113.0		
Groesse	T/DDP-5	41	171.9	7.72	158.0	165.0	172.0	176.0	186.0	0.655	-4.00;3.00
	T/DDP-3	42	172.5	8.34	155.0	166.0	174.5	177.0	190.0		
	gesamt	83	172.2	8.00	155.0	166.0	173.0	177.0	190.0		
BMI	T/DDP-5	41	25.4	3.81	18.7	22.4	25.6	27.8	34.3	0.145	-0.20;2.42
	T/DDP-3	42	24.3	3.07	17.8	22.1	24.0	25.8	32.7		
	gesamt	83	24.8	3.48	17.8	22.1	24.8	26.6	34.3		

Tabelle 4 **Geschlecht, LDH, Karnofsky-Index, Tumorausbreitung**

		T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84		p-Wert	90%KI für Anteilsdifferenz
		N	%	N	%	N	%		
Geschlecht	männlich	33	78.6	34	81.0	67	79.8	1.000	-16.8%;12.1%
	weiblich	9	21.4	8	19.0	17	20.2		
LDH-Bewertung	normal	19	45.2	17	40.5	36	42.9	0.826	-12.7%;21.8%
	erhöht	23	54.8	25	59.5	48	57.1		
Karnofsky-Index	90-100%	18	42.9	15	35.7	33	39.3	0.655	-10.1%;23.8%
	70-80%	24	57.1	27	64.3	51	60.7		
Tumor-ausbreitung	ext.I	3	7.1	1	2.4	4	4.8	0.616	-4.0%;14.4%
	ext.II	39	92.9	41	97.6	80	95.2		

Tabelle 5 Klinische Symptome und Risikofaktoren

		T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	
Dyspnoe	missing	1	2.4	.0	0.0	1	1.2	0.383
	nein	23	54.8	19	45.2	42	50.0	
	ja	18	42.9	23	54.8	41	48.8	
Schmerzen	nein	20	47.6	13	31.0	33	39.3	0.180
	ja	22	52.4	29	69.0	51	60.7	
Haemoptoe	missing	1	2.4	0	0.0	1	1.2	1.000
	nein	36	85.7	37	88.1	73	86.9	
	ja	5	11.9	5	11.9	10	11.9	
Gewichtsabnahme	missing	1	2.4	1	2.4	2	2.4	0.057
	nein	29	69.0	19	45.2	48	57.1	
	ja	12	28.6	22	52.4	34	40.5	
Husten	missing	1	2.4	1	2.4	2	2.4	0.827
	nein	18	42.9	21	50.0	39	46.4	
	ja	23	54.8	20	47.6	43	51.2	
paraneoplastisches Syndrom	missing	1	2.4	0	0.0	1	1.2	1.000
	nein	39	92.9	39	92.9	78	92.9	
	ja	2	4.8	3	7.1	5	6.0	
sonstige	missing	1	2.4	1	2.4	2	2.4	0.735
	nein	26	61.9	30	71.4	56	66.7	
	ja	15	35.7	11	26.2	26	31.0	
Raucher	missing	1	2.4	0	0.0	1	1.2	0.616
	nein	2	4.8	1	2.4	3	3.6	
	ja	39	92.9	41	97.6	80	95.2	

4.2 Erststaging bei Studienaufnahme

Im Prüfplan wurde festgelegt, daß zur Bestimmung der Tumorausbreitung im Erststaging bei Studienaufnahme ein Röntgen-Thorax sowie eine Bronchoskopie obligat sind. Nicht obligat beim Erststaging ist ein CT-Thorax bei bereits gesicherter hämatogener Fernmetastasierung. Von dieser Festlegung abweichend wurde bei 2 Patienten kein Röntgen-Thorax (2 T/DDP-3), bei 8 Patienten keine Bronchoskopie (4 T/DDP-5 (1x transthorakale Biopsie), 4 T/DDP-3 (1x CT gesteuerte Punktion, 1x Histologie durch Leberpunktion)) und bei 2 Patienten weder Röntgenthorax noch Bronchoskopie (1 T/DDP-5, 1 T/DDP-3 (auswärtiges CT lag vor, transthorakale Biopsie)) durchgeführt. Von 1 Patienten (T/DDP-5) fehlen auf dem Stagingbogen fast alle Angaben, so auch zur Durchführung der Diagnostik zur Primärtumorausbreitung.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Primärtumorausdehnungen sind getrennt für beide Therapiearme in Tabelle 6 wiedergegeben. Die individuellen Patientendaten sind in Listing 3 zu sehen.

Tabelle 6 Tumoranamnese und Primärtumorausdehnung

		T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	
Histologie	missing	1	2.4	0	0.0	1	1.2	0.488
	Oat cell	8	19.0	4	9.5	12	14.3	
	Intermedia	1	2.4	1	2.4	2	2.4	
	ohneAngabe	32	76.2	37	88.1	69	82.1	
T-Stadium	missing	4	9.5	3	7.1	7	8.3	0.778
	1-2	12	28.6	9	21.4	21	25.0	
	3	4	9.5	6	14.3	10	11.9	
	4	22	52.4	24	57.1	46	54.8	
maligner Pericarderguss	missing	2	4.8	0	0.0	2	2.4	0.363
	nein	39	92.9	39	92.9	78	92.9	
	ja	1	2.4	3	7.1	4	4.8	
maligner Pleuraerguss	missing	2	4.8	0	0.0	2	2.4	0.071
	nein	37	88.1	33	78.6	70	83.3	
	ja	3	7.1	9	21.4	12	14.3	
Metastasen im selben Lappen	missing	2	4.8	0	0.0	2	2.4	0.652
	nein	30	71.4	31	73.8	61	72.6	
	ja	10	23.8	11	26.2	21	25.0	
Metastasen im anderen Lappen	missing	3	7.1	0	0.0	3	3.6	0.279
	nein	29	69.0	33	78.6	62	73.8	
	ja	10	23.8	9	21.4	19	22.6	
supraclaviculäre LK ipsilateral	missing	2	4.8	0	0.0	2	2.4	0.592
	nein	35	83.3	36	85.7	71	84.5	
	ja	5	11.9	6	14.3	11	13.1	
supraclaviculäre LK kontralateral	missing	2	4.8	0	0.0	2	2.4	0.553
	nein	38	90.5	40	95.2	78	92.9	
	ja	2	4.8	2	4.8	4	4.8	
mediastinale LK ipsilateral	missing	3	7.1	0	0.0	3	3.6	0.308
	nein	12	28.6	12	28.6	24	28.6	
	ja	27	64.3	30	71.4	57	67.9	
mediastinale LK kontralateral	missing	2	4.8	0	0.0	2	2.4	0.578
	nein	26	61.9	27	64.3	53	63.1	
	ja	14	33.3	15	35.7	29	34.5	
Rekurrensparese	missing	3	7.1	0	0.0	3	3.6	0.036
	nein	38	90.5	36	85.7	74	88.1	
	ja	1	2.4	6	14.3	7	8.3	
Phrenikusparese	missing	3	7.1	0	0.0	3	3.6	0.241
	nein	39	92.9	41	97.6	80	95.2	
	ja	0	0.0	1	2.4	1	1.2	
VCS-Syndrom	missing	2	4.8	0	0.0	2	2.4	0.744
	nein	39	92.9	41	97.6	80	95.2	
	ja	1	2.4	1	2.4	2	2.4	

Tabelle 7 faßt die Metastasenmanifestationen außerhalb der Lunge getrennt nach Therapiearmen zusammen. In Listing 4 sind diese Angaben pro Patient aufgelistet.

Tabelle 7 Metastasenmanifestationen beim Erststaging

		T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	
Leber	missing	1	2.4	1	2.4	2	2.4	0.788
	n.d.	1	2.4	0	0.0	1	1.2	
	nicht n.bar	22	52.4	18	42.9	40	47.6	
	suspekt	2	4.8	2	4.8	4	4.8	
	nachweisbar	16	38.1	21	50.0	37	44.0	
Nebenniere	missing	1	2.4	1	2.4	2	2.4	0.663
	n.d.	1	2.4	2	4.8	3	3.6	
	nicht n.bar	31	73.8	32	76.2	63	75.0	
	suspekt	1	2.4	3	7.1	4	4.8	
	nachweisbar	8	19.0	4	9.5	12	14.3	
Skelett	missing	1	2.4	1	2.4	2	2.4	0.981
	n.d.	3	7.1	4	9.5	7	8.3	
	nicht n.bar	26	61.9	24	57.1	50	59.5	
	suspekt	3	7.1	3	7.1	6	7.1	
	nachweisbar	9	21.4	10	23.8	19	22.6	
Gehirn	missing	0	0.0	1	2.4	1	1.2	1.000
	n.d.	4	9.5	5	11.9	9	10.7	
	nicht n.bar	21	50.0	20	47.6	41	48.8	
	suspekt	2	4.8	1	2.4	3	3.6	
	nachweisbar	15	35.7	15	35.7	30	35.7	
Knochenmark	missing	5	11.9	2	4.8	7	8.3	0.152
	n.d.	13	31.0	23	54.8	36	42.9	
	nicht n.bar	18	42.9	13	31.0	31	36.9	
	nachweisbar	6	14.3	4	9.5	10	11.9	
kontralaterale Lunge	missing	1	2.4	1	2.4	2	2.4	0.906
	nicht n.bar	33	78.6	35	83.3	68	81.0	
	suspekt	2	4.8	1	2.4	3	3.6	
	nachweisbar	6	14.3	5	11.9	11	13.1	
sonstige	missing	20	47.6	23	54.8	43	51.2	0.704
	n.d.	13	31.0	13	31.0	26	31.0	
	nicht n.bar	2	4.8	1	2.4	3	3.6	
	suspekt	0	0.0	1	2.4	1	1.2	
	nachweisbar	7	16.7	4	9.5	11	13.1	

5 DESKRIPTIVE ANALYSEN: THERAPIEDURCHFÜHRUNG UND FOLLOW-UP

Im vorliegenden Kapitel wird die Therapiedurchführung und das Follow-up in den beiden Therapiearmen genauer beschrieben. Dabei umfaßt die Beschreibung der Therapiedurchführung Anzahl und Abstände der durchgeführten Therapiezyklen, Abbruchgründe bei Nichterreichen der vorgesehenen 6 Therapiezyklen, Abweichungen von der vorgesehenen Kombination von Topotecan und Cisplatin, Angaben zur Dosierung sowie dokumentierte Begleitmedikationen und Transfusionen.

5.1 Therapiezyklen

Tabelle 8 stellt die Anzahl der Therapiezyklen sowohl für die Topotecan/Cisplatin-Behandlung über 5 Tage als auch für die Topotecan/Cisplatin-Behandlung über 3 Tage dar.

Tabelle 8 Anzahl der Therapiezyklen

		T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84	
		N	%	N	%	N	%
Anzahl Zyklen	1	7	16.7	5	11.9	12	14.3
	2	8	19.0	7	16.7	15	17.9
	3	2	4.8	4	9.5	6	7.1
	4	5	11.9	4	9.5	9	10.7
	5	1	2.4	3	7.1	4	4.8
	6	19	45.2	19	45.2	38	45.2

Von den 42 Patienten, die der Topotecan/Cisplatin-Behandlung über 5 bzw. 3 Tage zugeteilt wurden, haben in beiden Therapiearmen jeweils 23 Patienten die Behandlung abgebrochen. Dies entspricht einer Abbruchrate von insgesamt 55%. Die Abbruchgründe sind getrennt nach Therapiearmen in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9 Abbruchgründe

Pat. Wunsch = Patientenwunsch, **AZ** = Verschlechterung des Allgemeinzustandes, **NW** = unerwünschte Nebenwirkung, **SAE** = schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung, **PD** = Progression, **Tod** = Patient verstorben

Anzahl T/DDP-Zyklen	Abbruchgrund	T/DDP-5 N=42	T/DDP-3 N=42	gesamt N=84
1	Pat. Wunsch	1	1	2
	NW	0	1	1
	Tod	6	3	9
2	unbekannt	1	0	1
	Pat. Wunsch	1	1	2
	SAE	1	0	1
	PD	2	4	6
	Tod	3	2	5
3	unbekannt	0	1	1
	Pat. Wunsch	1	0	1
	PD	1	3	4
4	unbekannt	2	0	2
	Pat. Wunsch	0	1	1
	AZ	0	1	1
	NW	1	0	1
	PD	1	2	3
	Tod	1	0	1
5	unbekannt	0	1	1
	PD	1	1	2
	Tod	0	1	1
	gesamt	23	23	46

Ein Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin und Topotecan als Monotherapie wurde in Tabelle 9 nicht als Therapieabbruch gewertet. In der folgenden Tabelle finden sich diese Zyklen jedoch als Einzellisting wieder.

Tabelle 10 Therapiezyklen ohne Cisplatin

T/DDP-5		
Pat. 7020	Zyklen 3-6	Kreatininanstieg (SAE) und Ototoxizität, Umstellung auf Carboplatin
Pat. 7026	Zyklen 3-6	Schallempfindlichkeitsstörungen im Hochtonbereich, Umstellung auf Carboplatin
Pat. 7037	Zyklen 5-6	keine Angabe (AZ-Verschlechterung als Grund bei Ther.Verschiebung angegeben)
Pat. 7055	Zyklus 6	Nierenfunktionsstörung, Umstellung auf Carboplatin
Pat. 7059	Zyklus 4	Tod an Tag 5 des Zyklus
Pat. 7070	Zyklus 3	Einschränkung der Nierenfunktion, Umstellung auf Carboplatin
Pat. 7074	Zyklus 1	Abbruch nach Tag 4 des Zyklus wegen AZ-Verschlechterung
Pat. 7077	Zyklus 5-6	Umstellung auf Carboplatin
Pat. 7080	Zyklus 1	es fehlen alle Angaben zur Dosierung von Topotecan und Cisplatin
T/DDP-3		
Pat. 7003	Zyklen 4-6	Ototoxizität Grad II, kein Cisplatin
Pat. 7017	Zyklus 2	Pat. hat nach Tag 1 die Klinik verlassen und wollte keine Therapie mehr
Pat. 7022	Zyklen 5-6	schwere Polyneuropathie, Umstellung auf Carboplatin
Pat. 7049	Zyklus 4	Ablehnung von Cisplatin wegen starker Übelkeit
Pat. 7060	Zyklus 1	versehentlich Cisplatin nicht erhalten
Pat. 7062	Zyklen 2-4	periphere Neurotoxizität, Umstellung auf Carboplatin
Pat. 7076	Zyklus 4	Kreatininanstieg, kein Cisplatin
Pat. 7079	Zyklen 1-2	Therapie nur über 2 Tage wegen gleichzeitiger Strahlentherapie

Als weitere Abweichung vom 5-tägigen bzw. 3-tägigen Therapieschema gibt es nur einen Therapiezyklus im 5-Tages-Arm, der versehentlich im 3-Tages-Schema verabreicht wurde.

Abbildung 4 stellt den Abstand der Therapiezyklen von dem jeweils vorhergehenden Zyklus in Tagen getrennt nach Therapiearmen dar. Der Soll-Abstand betrug 21 Tage (gekennzeichnet durch eine vertikale durchgezogene Linie). Tabelle 11 faßt charakteristische Maßzahlen zur Verteilung der Zyklusabstände zusammen. Beim Vergleich von Tabelle 8 mit Tabelle 11 ist zu beachten, daß nicht alle durchgeführten Therapiezyklen auch dokumentiert wurden.

Abbildung 4 Zeitpunkte der Therapiezyklen

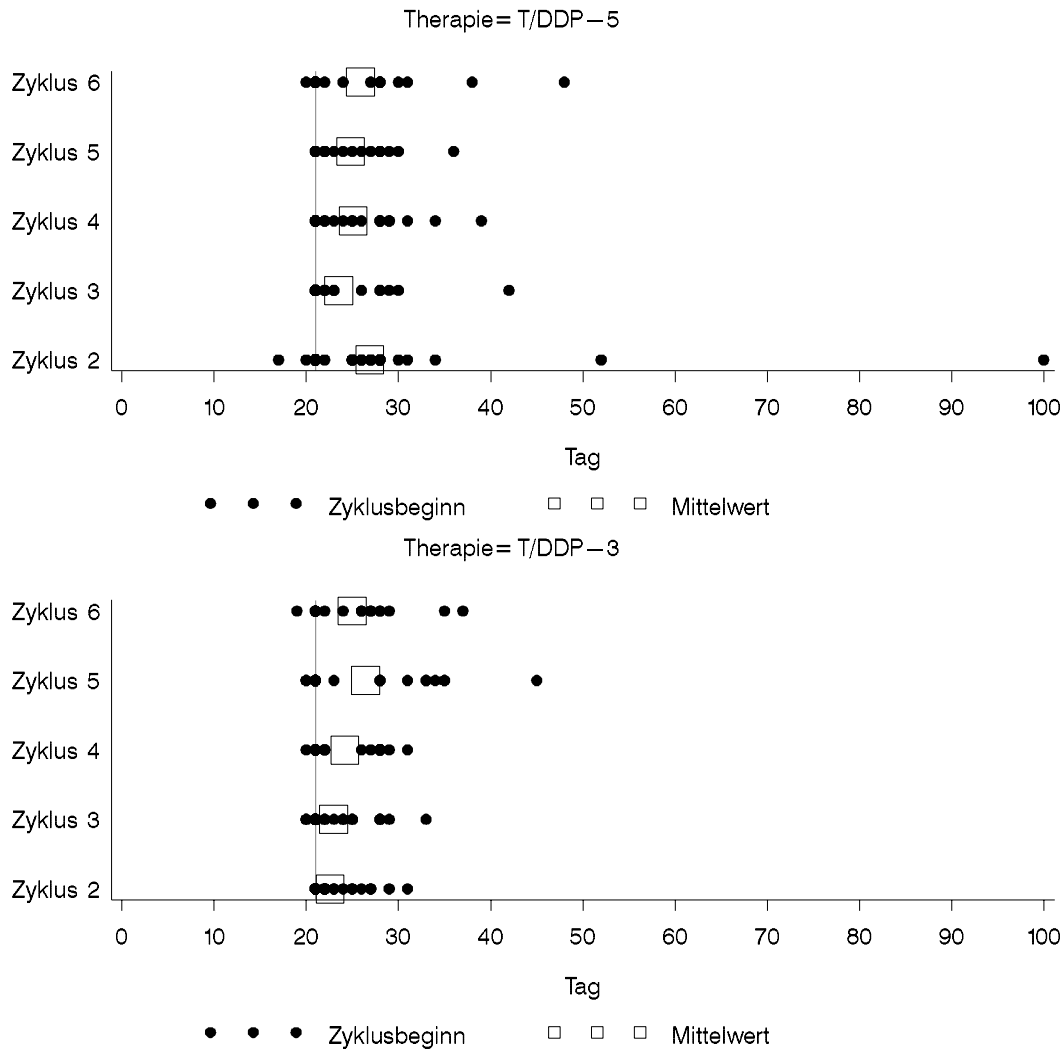


Tabelle 11 Abstände der Therapiezyklen [in Tagen]

	Zyklus	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
T/DDP-5 Abstand	2	34	26.9	14.31	17.0	21.0	21.5	28.0	100.0
	3	25	23.5	4.83	21.0	21.0	21.0	23.0	42.0
	4	24	25.1	4.84	21.0	21.0	23.5	28.0	39.0
	5	20	24.8	4.11	21.0	21.0	23.5	28.0	36.0
	6	19	25.9	7.22	20.0	21.0	22.0	28.0	48.0
	2-6	122	25.3	8.76	17.0	21.0	22.0	28.0	100.0
T/DDP-3 Abstand	2	37	22.6	2.50	21.0	21.0	22.0	23.0	31.0
	3	29	23.0	3.28	20.0	21.0	21.0	24.0	33.0
	4	25	24.2	3.63	20.0	21.0	22.0	28.0	31.0
	5	22	26.5	6.98	20.0	21.0	22.0	33.0	45.0
	6	19	25.0	4.98	19.0	21.0	24.0	28.0	37.0
	2-6	132	24.0	4.43	19.0	21.0	22.0	27.0	45.0

5.2 Dosierung

Tabelle 12 und Tabelle 13 stellen charakteristische Maßzahlen zur Verteilung der Leukozyten- und der Thrombozytennadirwerte pro Therapiezyklus tabellarisch dar. Abbildung 5 ergänzt Tabelle 12 und Tabelle 13 graphisch. In Listing 5 im Anhang sind pro Zyklus die Angaben zur Dosierung und die Nadirwerte aufgeführt.

Tabelle 12 Leukozytennadir im Therapieverlauf

	Zyklus	Arm	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Leukozytennadir	1	T/DDP-5	37	2.3	1.56	0.2	1.1	2.0	2.9	7.0
		T/DDP-3	38	2.6	1.68	0.1	1.7	2.3	3.6	7.9
		gesamt	75	2.5	1.62	0.1	1.2	2.2	3.1	7.9
	2	T/DDP-5	31	2.9	1.45	0.5	1.8	2.5	4.2	6.0
		T/DDP-3	32	3.1	1.33	0.8	2.1	2.9	4.0	6.7
		gesamt	63	3.0	1.38	0.5	2.0	2.8	4.1	6.7
	3	T/DDP-5	24	3.3	3.70	0.7	1.7	2.7	3.2	20.0
		T/DDP-3	26	3.2	1.46	1.5	2.3	2.8	3.9	7.6
		gesamt	50	3.2	2.74	0.7	2.1	2.7	3.6	20.0
	4	T/DDP-5	24	3.8	4.42	0.5	2.3	2.6	3.3	20.7
		T/DDP-3	23	3.6	2.18	1.1	2.2	3.0	4.4	10.3
		gesamt	47	3.7	3.47	0.5	2.2	2.7	3.8	20.7
	5	T/DDP-5	18	2.7	0.74	1.1	2.4	2.7	3.3	4.0
		T/DDP-3	17	2.8	1.32	1.0	2.3	2.8	2.9	6.8
		gesamt	35	2.8	1.05	1.0	2.3	2.7	3.1	6.8
	6	T/DDP-5	15	2.4	1.18	1.0	1.4	2.4	3.0	5.8
		T/DDP-3	16	2.9	1.11	0.9	2.1	2.7	3.6	4.9
		gesamt	31	2.7	1.15	0.9	2.0	2.5	3.3	5.8

Tabelle 13 Thrombozytennadir im Therapieverlauf

	Zyklus	Arm	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Thrombozytennadir	1	T/DDP-5	37	80.1	61.82	7.0	30.0	75.0	114.0	286.0
		T/DDP-3	38	91.0	43.95	8.0	57.0	97.0	119.0	180.0
		gesamt	75	85.6	53.44	7.0	42.0	88.0	119.0	286.0
	2	T/DDP-5	31	115.1	73.30	13.0	54.0	114.0	165.0	281.0
		T/DDP-3	32	116.2	65.21	13.0	72.5	116.5	141.5	315.0
		gesamt	63	115.7	68.75	13.0	65.0	116.0	154.0	315.0
	3	T/DDP-5	24	129.8	86.17	21.0	75.0	111.5	156.5	381.0
		T/DDP-3	26	124.8	79.21	21.0	76.0	106.5	152.0	358.0
		gesamt	50	127.2	81.81	21.0	76.0	107.0	153.0	381.0
	4	T/DDP-5	24	123.5	120.88	8.0	63.0	100.0	139.0	628.0
		T/DDP-3	22	119.2	87.50	8.0	61.0	88.5	184.0	349.0
		gesamt	46	121.5	105.10	8.0	61.0	92.0	145.0	628.0
	5	T/DDP-5	18	122.1	78.12	22.0	83.0	112.5	151.0	368.0
		T/DDP-3	17	100.7	70.87	9.0	63.0	83.0	121.0	299.0
		gesamt	35	111.7	74.38	9.0	67.0	95.0	151.0	368.0
	6	T/DDP-5	15	98.3	81.16	11.0	52.0	69.0	123.0	328.0
		T/DDP-3	16	109.3	90.28	9.0	50.5	69.5	145.0	316.0
		gesamt	31	104.0	84.74	9.0	52.0	69.0	140.0	328.0

Abbildung 5 Leukozyten- und Thrombozytennadir

A = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 5 Tage, B = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 3 Tage

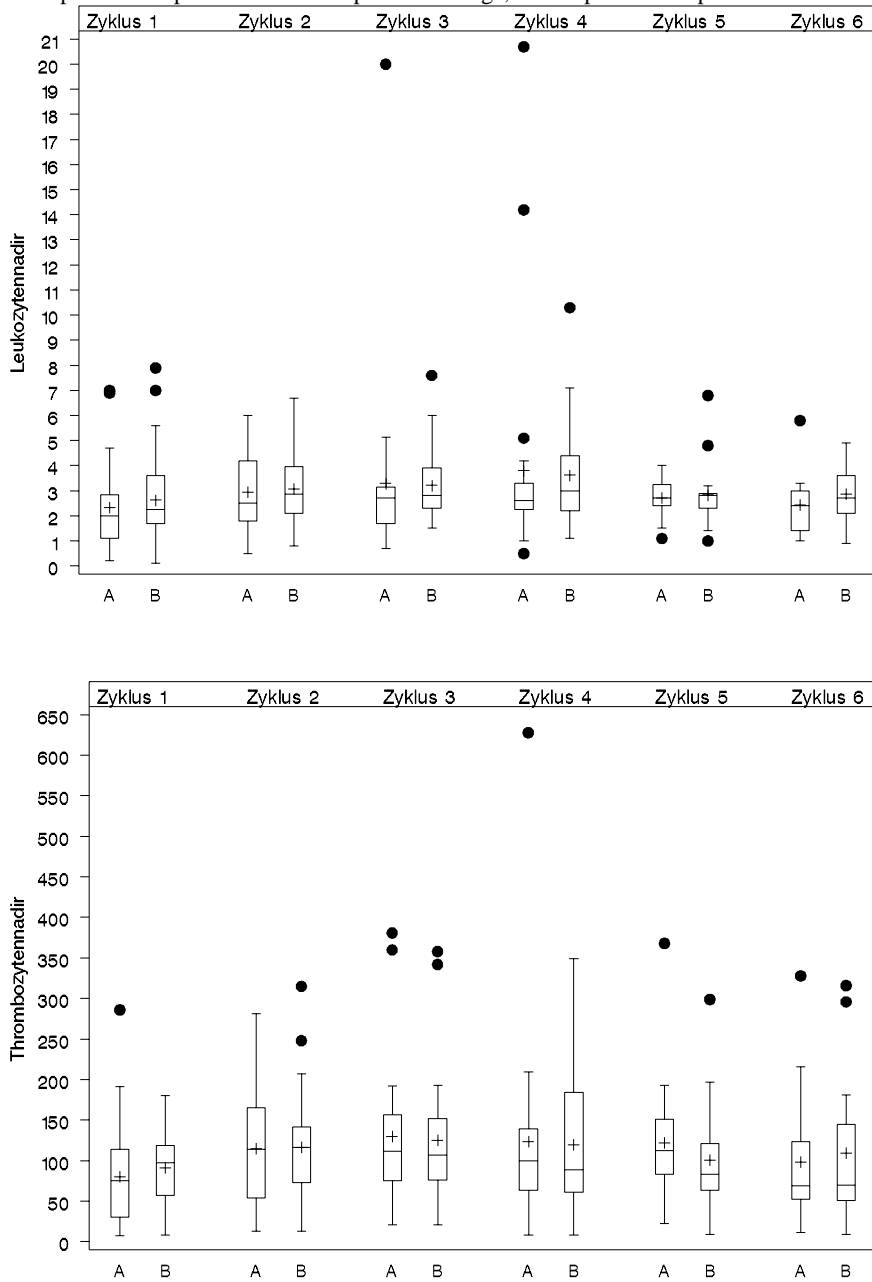


Tabelle 14 gibt die wichtigsten Kenngrößen zur Verteilung der Gesamtdosisintensität an Topotecan pro Zyklus wider.

Tabelle 14 Dosisintensität

	Zyklus	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
T/DDP-5 Dosisintensität	1	40	4.8	0.66	1.0	4.9	5.0	5.0	5.2
	2	34	4.7	0.90	1.0	4.1	5.0	5.0	6.3
	3	26	4.8	1.05	1.0	4.7	5.0	5.2	6.4
	4	25	4.6	1.07	1.0	3.8	5.0	5.1	6.4
	5	20	4.6	1.26	1.0	3.8	5.0	5.1	7.6
	6	19	4.7	1.28	1.0	3.8	5.0	5.2	7.1
	gesamt	164	4.7	0.99	1.0	4.6	5.0	5.1	7.6
T/DDP-3 Dosisintensität	1	42	4.4	0.31	2.9	4.4	4.5	4.5	4.8
	2	37	4.4	0.73	1.5	4.3	4.5	4.6	5.4
	3	29	4.5	0.65	2.4	4.4	4.5	4.7	5.4
	4	26	4.6	0.59	3.4	4.4	4.5	5.1	5.9
	5	22	4.5	0.59	3.3	4.4	4.6	4.9	5.4
	6	19	4.4	0.69	3.0	3.8	4.5	4.9	5.4
	gesamt	175	4.4	0.59	1.5	4.4	4.5	4.6	5.9

Tabelle 15 läßt sich entnehmen, ob die im Prüfplan vorgesehene Dosisanpassung in Abhängigkeit von den Leukozyten- und Thrombozyten-Nadirwerten realisiert wurde. Dabei wurde zyklusweise beurteilt, ob eine Dosissteigerung, -beibehaltung bzw. -reduktion jeweils zum vorhergehenden Zyklus – wie im Prüfplan vorgesehen – durchgeführt wurde. Dabei ist zu beachten, daß in der folgenden Tabelle aufgrund der Umrechnung von dokumentierter Dosis auf die Dosis pro m² Körperoberfläche eine Ist-Steigerung der Dosis bereits einer Erhöhung der Dosis um $\geq 0,2 \text{ mg/m}^2$, eine Ist-Reduktion einer Dosisabnahme um $\geq 0,2 \text{ mg/m}^2$ entspricht. Dosismodifikationen im Zwischenbereich wurden als Dosisbeibehaltung gewertet.

Patientenweise wurde bei 10 Patienten im Therapiearm T/DDP-5 und bei 8 Patienten im Therapiearm T/DDP-3 eine Dosisreduktion im Verlauf der Therapie durchgeführt. 7 Patienten im Therapiearm T/DDP-5 und 10 Patienten im Therapiearm T/DDP-3 erhielten eine Dosissteigerung. Bei 17 Patienten im Therapiearm T/DDP-5 und 19 Patienten im Therapiearm T/DDP-3 wurde die Topotecandosis weder reduziert noch gesteigert.

Tabelle 15 Dosisanpassung

T/DDP-5		Soll: Reduktion						Soll: Beibehaltung						Soll: Steigerung					
		Ist: Reduktion		Ist: Beibeh.		Ist: Steigerung		Ist: Reduktion		Ist: Beibeh.		Ist: Steigerung		Ist: Reduktion		Ist: Beibeh.		Ist: Steigerung	
Zyklus	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2	34	5	14.7	4	11.8	-	-	1	2.9	19	55.9	-	-	1	2.9	2	5.9	2	5.9
3	25	-	-	-	-	-	-	2	8.0	12	48.0	2	8.0	-	-	6	24.0	3	12.0
4	24	1	4.2	-	-	-	-	1	4.2	19	79.2	-	-	-	-	3	12.5	-	-
5	20	-	-	-	-	-	-	-	-	17	85.0	1	5.0	-	-	2	10.0	-	-
6	19	-	-	1	5.3	-	-	-	-	14	73.7	-	-	-	-	3	15.8	1	5.3

T/DDP-3		Soll: Reduktion						Soll: Beibehaltung						Soll: Steigerung					
		Ist: Reduktion		Ist: Beibeh.		Ist: Steigerung		Ist: Reduktion		Ist: Beibeh.		Ist: Steigerung		Ist: Reduktion		Ist: Beibeh.		Ist: Steigerung	
Zyklus	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2	37	3	8.1	-	-	-	-	-	-	24	64.9	1	2.7	-	-	4	10.8	5	13.5
3	29	-	-	1	3.4	-	-	2	6.9	18	62.1	-	-	-	-	6	20.7	2	6.9
4	25	-	-	1	4.0	-	-	-	-	17	68.0	-	-	-	-	5	20.0	2	8.0
5	22	-	-	1	4.5	-	-	2	9.1	13	59.1	1	4.5	-	-	5	22.7	-	-
6	19	1	5.3	1	5.3	-	-	-	-	15	78.9	-	-	-	-	2	10.5	-	-

5.3 Begleitmedikation und Transfusionen

In 21,2% (35 von 165) der im 5-Tages-Arm dokumentierten Therapiezyklen wurden Erythrozyten substituiert, im 3-Tages-Arm in 7,4% (13 von 175) der Zyklen. Thrombozytensubstitution wurde nur in 15 der insgesamt 340 dokumentierten Therapiezyklen vorgenommen, in 5,4% (9 von 165) der Zyklen im 5-Tages-Arm und in 3,4% (6 von 175) der Zyklen im 3-Tages-Arm. Die Verteilung der verabreichten Anzahl an Erythrozyten- bzw. Thrombozyten-Produkten ist in Tabelle 16 dargestellt. Patientenweise aufgeführt sind die Bluttransfusionen in Listing 6.

Tabelle 16 Anzahl ersetzter Blutprodukte

	Arm	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Anzahl Erythrozytenprodukte	T/DDP-5	35	2.3	1.21	1.0	2.0	2.0	2.0	8.0
	T/DDP-3	13	3.5	2.67	1.0	2.0	2.0	4.0	10.0
	gesamt	48	2.6	1.78	1.0	2.0	2.0	2.5	10.0
Anzahl Thrombozytenprodukte	T/DDP-5	9	3.6	5.83	1.0	1.0	2.0	2.0	19.0
	T/DDP-3	6	3.2	3.06	1.0	1.0	1.5	6.0	8.0
	gesamt	15	3.4	4.78	1.0	1.0	2.0	3.0	19.0

Als Zusatzmedikation wurde die Gabe von Antibiotika/Antimykotika und die Gabe von Wachstumsfaktoren erhoben. Antibiotika/Antimykotika waren in 12,7% (43 von 340) der Zyklen erforderlich, 10,9% (18 von 165) der Zyklen im 5-Tages-Arm und in 14,3% (25 von 175) der Therapiezyklen im 3-Tages-Arm. Nur in 3,8% (13 von 340) der Zyklen wurden Wachstumsfaktoren gegeben, 4,9% (8 von 165) der im 5-Tages-Arm verabreichten Zyklen und in 2,9% (5 von 175) der Zyklen im 3-Tages-Arm. Eine genaue Auflistung der verabreichten Zusatzmedikation und detaillierte Angaben zu der Wachstumsfaktorgabe ist in Listing 7 aufgeführt.

5.4 Follow-up

Abbildung 6 stellt den Abstand der Verlaufskontrollen von der jeweils vorhergehenden Verlaufskontrolle in Tagen getrennt nach Therapiearmen dar. Die Patienten sollten laut Studienprotokoll in 2-monatigen Intervallen mit Röntgen-Thorax und Ultraschall-Abdomen kontrolliert werden (gekennzeichnet durch eine vertikale durchgezogene Linie). Tabelle 17 faßt charakteristische Maßzahlen zur Verteilung der Abstände zwischen den Verlaufskontrollen zusammen.

Abbildung 6 Zeitpunkte der Verlaufskontrollen

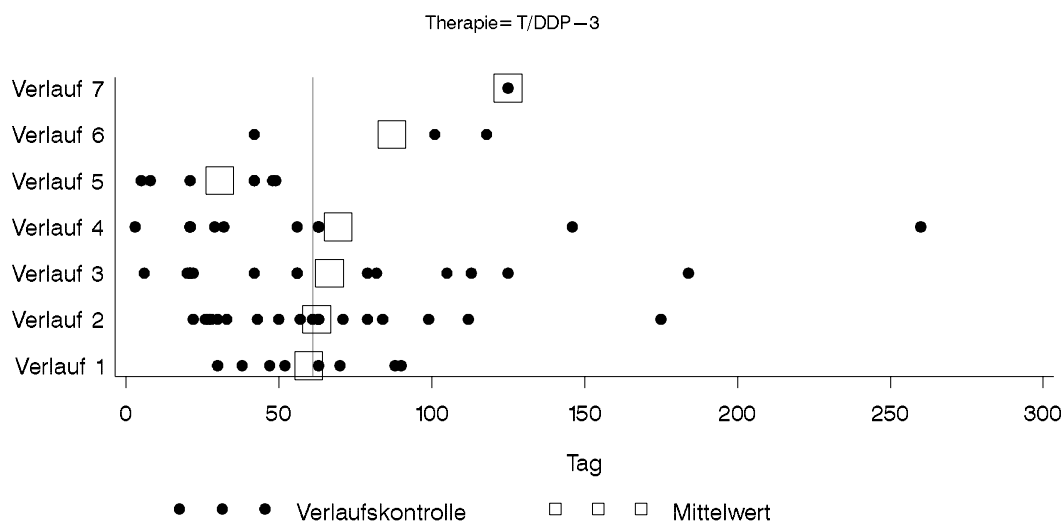
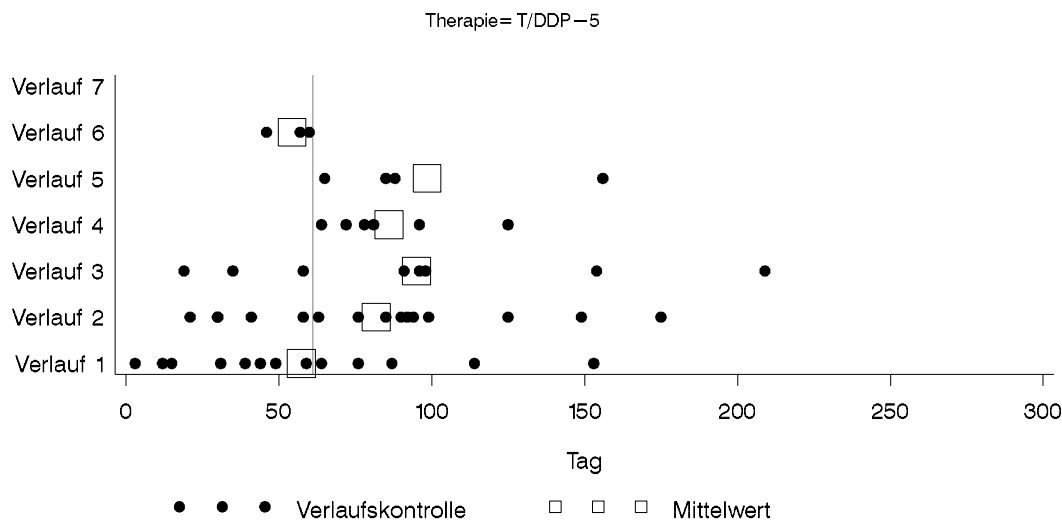


Tabelle 17 Abstände der Verlaufskontrollen [in Tagen]

	Arm	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Zeit zwischen	T/DDP-5	35	71.6	41.38	3.0	39.0	72.0	96.0	175.0
Follow-up	T/DDP-3	44	60.4	48.92	3.0	26.5	49.5	79.0	260.0
Untersuchungen	gesamt	79	65.4	45.79	3.0	30.0	58.0	88.0	260.0

In Tabelle 17 wurden im Gegensatz zu Abbildung 6 in die Berechnung der Abstände der Verlaufskontrollen nur diejenigen Patienten einbezogen, die zum Zeitpunkt des Restaging eine Remission oder zumindest ein no change hatten. Diese Einschränkung wurde vorgenommen, um die Auswirkung der Abstände der Verlaufskontrollen auf die progressionsfreie Überlebenszeit (vgl. Abschnitt 6.2) beurteilen zu können: Bei der Betrachtung von Tabelle 17 fällt auf, daß die Abstände zwischen den Verlaufskontrollen im Therapiearm T/DDP-5 im Median 22,5 Tage größer sind als im Therapiearm T/DDP-3. Auf die Bedeutung dieses Unterschiedes in den beiden Therapiearmen in Hinblick auf die progressionsfreie Überlebenszeit wird bei der Auswertung der Wirksamkeitskriterien näher eingegangen.

6 ANALYSE DER WIRKSAMKEIT

6.1 Gruppenvergleichbarkeit

Für die Interpretation der Ergebnisse zu den Wirksamkeitskriterien der Studie ist die Beurteilung der Gruppenvergleichbarkeit vor Behandlungsbeginn erforderlich. Die wichtigsten demographischen und anamnestischen Daten zur Beurteilung der Gruppenvergleichbarkeit sind in dieser Studie die Stratifizierungsfaktoren LDH-Wert (normal/erhöht), Geschlecht (weiblich/männlich) und Tumorausbreitung (EDI/EDII) und zusätzlich das Alter und der Karnofsky-Index (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4 in Abschnitt 4.1). Hinsichtlich dieser genannten Parameter treten keine relevanten Abweichungen auf, so daß die beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Ersterhebung als vergleichbar angesehen werden können.

6.2 Auswertung der Wirksamkeitskriterien

Anzahl protokollgemäß durchgeführter Therapien

Die Anzahl protokollgemäß durchgeführter Therapien sowie Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch wurden bereits in Abschnitt 5.1 zusammengefaßt (vgl. Tabelle 8 und Tabelle 9). In beiden Therapiearmen erhielten 19 Patienten alle 6 vorgesehenen Chemotherapiezyklen. Damit gab es in beiden Therapiearmen 23 vorzeitige Therapieabbrüche. Von diesen 23 Patienten konnten 17 Patienten die 5-tägige und 18 Patienten die 3-tägige Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie wegen Tod, Progression, einer (schwerwiegenden) Nebenwirkung oder einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes nicht weiterführen. Jeweils 3 Patienten brachen aus eigenem Wunsch die Therapie ab. Bei 3 Patienten des 5-Tages-Arms und bei 2 Patienten des 3-Tages-Arms ist der Abbruchgrund unbekannt. Listing 8 zeigt die Daten zur Therapiedurchführung und vorzeitigem Therapieabbruch, zur Remission, zur Progression und zum Überleben pro Patient.

Remission

Die Beurteilung des Patientenstatus beim Restaging (CR komplette Remission, PR partielle Remission, NC no change, PD Progression, Tod) ist ein zusammenfassendes Urteil zur Bewertung des Therapieerfolges. Es setzt sich zusammen aus der Beurteilung der Veränderung des Primärtumors in der Lunge und aus der Beurteilung der Metastasenmanifestationen im Vergleich zum Erststaging. Tabelle 18 gibt das Ergebnis des Restagings nach Therapieabschluß wider.

Tabelle 18 Restaging nach Therapieabschluß

	T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84	
	N	%	N	%	N	%
Restaging						
missing	8	19.0	7	16.7	15	17.9
CR	5	11.9	3	7.1	8	9.5
PR	11	26.2	10	23.8	21	25.0
NC	0	0.0	1	2.4	1	1.2
PD	8	19.0	15	35.7	23	27.4
Tod	10	23.8	6	14.3	16	19.0

Damit ergeben sich die Remissionsraten (Anteil an CR und PR) mit exakten 95%-Konfidenzintervallen in den beiden Therapiearmen wie folgt:

T/DDP-5	Remissionsrate (16/42 =) 38,10%	95%-Konfidenzintervall: 23,57% bis 54,37%
T/DDP-3	Remissionsrate (13/42 =) 30,95%	95%-Konfidenzintervall: 17,62% bis 47,09%

Die erwartete Remissionsrate von 55% (vgl. Abschnitt 2.5.2) liegt für beide Therapiearme außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls und muß damit mit 95% Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Remissionsrate wurde also vor Studienbeginn weit überschätzt. Betrachtet man die unteren Konfidenzintervallgrenzen, dann ist explizit zu erwähnen, daß eine Remissionsrate von nur 24% im 5-Tages-Arm bzw. 18% im 3-Tages-Arm aufgrund der vorliegenden Studiendaten nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Differenz der Remissionsraten beträgt 7,15%, das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall -12,82% bis 26,35%. Der zweiseitige exakte Test nach Fisher auf Gleichheit der beiden Remissionsraten liefert einen p-Wert von 0,647.

Progression

Tabelle 18 erlaubt zusätzlich die Schätzung der Progressionsraten in den beiden Therapiearmen. Dabei muß der Tod bis zum Restaging als Therapieversagen gewertet und in die Progressionsrate einbezogen werden (nur bei 2 Patienten ist möglicherweise der Tod nicht therapie- oder tumorbedingt, vgl. Tabelle 19; ohne weitere Kenntnis der genauen Todesursache läßt sich ein Therapieversagen jedoch nicht ausschließen).

T/DDP-5	Progressionsrate (18/42 =) 42,86%	95%-Konfidenzintervall: 27,72% bis 59,04%
T/DDP-3	Progressionsrate (21/42 =) 50%	95%-Konfidenzintervall: 34,20% bis 65,81%

Als primär progredient werden diejenigen Patienten gewertet, bei denen eine Progression oder der tumorbedingte Tod vor dem 3. Chemotherapiezyklus eintrat. Die Patienten mit primärer Progression verteilen sich auf die beiden Therapiearme wie folgt:

T/DDP-5	Anzahl primär progredienter Patienten	6 von 42
T/DDP-3	Anzahl primär progredienter Patienten	8 von 42

Weiteres Zielkriterium ist die progressionsfreie Überlebenszeit. Die Validität der geschätzten progressionsfreien Überlebenszeit ist jedoch entscheidend abhängig von der Protokollcompliance der Patienten hinsichtlich der Verlaufskontrollen, die in 2-monatigen Intervallen vorgesehen waren. Geht es einem Patienten schlecht, kann davon ausgegangen werden, daß er zur Kontrolle kommt und ein Rezidiv diagnostiziert werden kann. Ist der Patient trotz Rezidiv beschwerdefrei, so ist von einer späteren Diagnose des Rezidivs und damit von einer vom Diagnosezeitpunkt abhängigen scheinbaren, aber nicht tatsächlich vorliegenden Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit auszugehen. Abbildung 6 und Tabelle 17 ist zu entnehmen, daß ein nicht zu vernachlässigender Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen in den Abständen der Verlaufskontrollen besteht. Damit ist die Auswertung der progressionsfreien Überlebenszeit über Kaplan-Meier Kurven nicht adäquat.

Adäquat ist eine Auswertung der progressionsfreien Überlebenszeit über intervallzensierte Daten, um der Tatsache, daß der genaue Zeitpunkt der Entstehung einer Progression nicht feststellbar ist, Rechnung zu tragen. Es wurde ein Proportional Hazard Modell zugrundegelegt und mit dem Iterativen Convex Minorant Algorithmus (vgl. Pan (1999)) der Baseline-Hazard sowie der Cox-Koeffizient für den Therapieeinfluß geschätzt (praktische Durchführung von Dr. Volkmar Henschel, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg). Es ergab sich eine Veränderung des Hazards um den Faktor $-0,077$ (95%-Bootstrapkonfidenzintervall $[-0,4975;0,6101]$) bei Übergang vom 3-tägigen zum 5-tägigen Therapieregime und damit nur ein minimal verringertes Risiko für eine Progression im 5-tägigen Therapiearm.

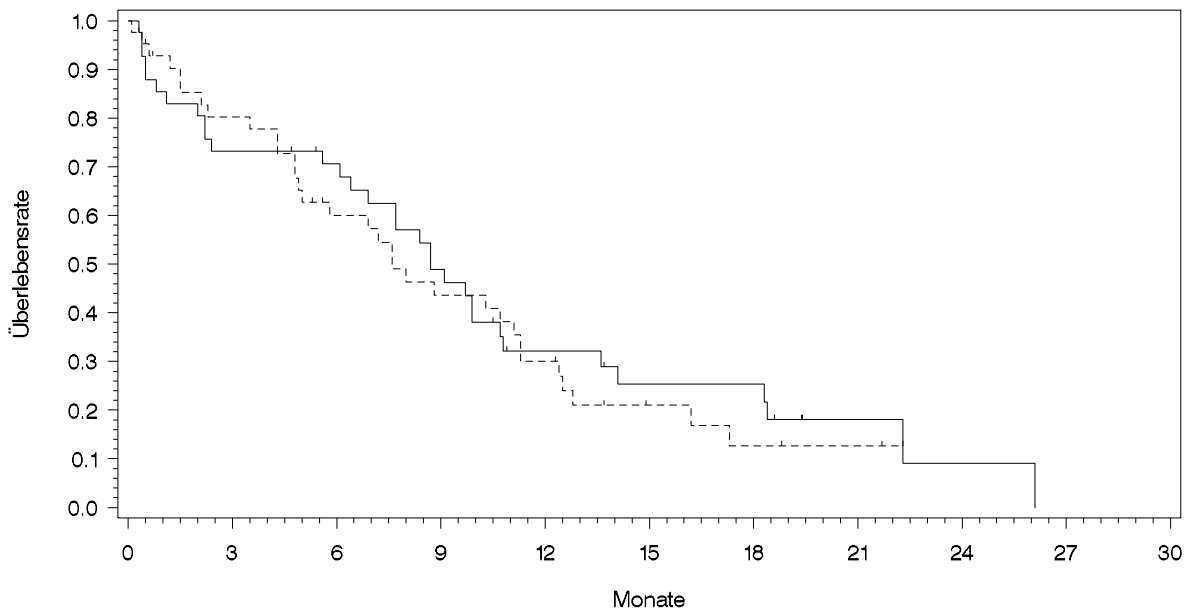
Überlebenszeit

In der Auswertung der Überlebenszeit wurden alle Todesfälle – sowohl tumor- und/oder therapiebedingt als auch aufgrund sonstiger Ursachen – als Ereignis gewertet. Die Überlebenszeit ist definiert als die Zeit von der Randomisation bis zum letzten Beobachtungsdatum. Tabelle 19 zeigt pro Studienarm den Status der Patienten bei Studienende. Abbildung 7 stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach den beiden Therapiearmen dar. Die Hypothese der Verteilungsgleichheit der Überlebensfunktion in den beiden Therapiearmen wurde mittels des Log-Rank-Tests geprüft. Es findet sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($p = 0,6809$).

Tabelle 19 Status bei Studienabschluß

	T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84	
	N	%	N	%	N	%
Status						
lebt	10	23.8	10	23.8	20	23.8
tumorbedingt verstorben	25	59.5	26	61.9	51	60.7
Chemotherapieeinfluß möglich	3	7.1	1	2.4	4	4.8
überwiegend Chemotherapie bedingt	3	7.1	1	2.4	4	4.8
Chemoeinfluß möglich/ tumorbedingt	0	0.0	3	7.1	3	3.6
sonstige Ursache	1	2.4	0	0.0	1	1.2
Todesursache unbekannt	0	0.0	1	2.4	1	1.2

Abbildung 7 Überlebenszeit



No at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Arm A:	42	30	26	18	10	7	7	2	1		
Arm B:	42	32	22	16	11	5	3	2			

Arm	N	Median	Log Rank Test
T/DDP-5	42	8.7 Monate	p=0.6809
T/DDP-3	42	7.6 Monate	

Mit der Methode nach Kaplan-Meier lassen sich zusätzlich die 1-Jahres-Überlebenszeitraten unter Einbeziehung der Zensierungen schätzen und jeweils ein 95%-Konfidenzintervall nach Greenwood angeben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die 1-Jahres-Überlebenszeitraten beträgt im 5-Tages Therapiearm 32,2% (95%-Konfidenzintervall [17,1%;47,2%]), im 3-Tages-Therapiearm 30,0% (95%-Konfidenzintervall [15,3%;44,7%]).

6.3 Fazit der Wirksamkeitsanalyse

Die Gruppenvergleichbarkeit der beiden Therapiearme vor Behandlungsbeginn wurde anhand der wichtigsten demographischen und anamnestischen Daten beurteilt und kann in der vorliegenden Studie als gegeben angenommen werden. Als Wirksamkeitskriterien wurden die Anzahl der protokollgemäß durchgeführten Therapien, die Remissions- und die Progressionsrate, die Anzahl primär progredienter Patienten, die progressionsfreie Überlebenszeit sowie die Überlebenszeit ausgewertet. Hinsichtlich keines der aufgezählten Wirksamkeitskriterien konnte ein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen aufgezeigt werden. Eine Adjustierung wegen multipler Testung wurde hierbei nicht vorgenommen.

Die bei Studienplanung angenommene erwartete Remissionsrate von 55% wurde weit überschätzt. In beiden Therapiearmen muß diese erwartete Remissionsrate mit 95%iger Sicherheit ausgeschlossen werden.

Weder in der progressionsfreien Überlebenszeit, bei deren Auswertung die unterschiedlichen Abstände zwischen den Verlaufskontrollen in den beiden Therapiearmen berücksichtigt wurden, noch in der Überlebenszeit ist ein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen erkennbar. An dieser Stelle muß

jedoch ausdrücklich hinzugefügt werden, daß die Fallzahl der Studie auch nicht geeignet ist, um Unterschiede in der (progressionsfreien) Überlebenszeit bei dem vorliegenden Indikationsgebiet aufzuzeigen.

7 ANALYSE DER VERTRÄGLICHKEIT

Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen orientiert sich an der Toxizitätsbeurteilung nach WHO bei jedem Therapiezyklus. Die Dokumentation der Toxizitäten erfolgte unter Angabe des Schweregrades (WHO-Grad 0-4). Zusätzlich wurde das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch eine Meldung an die Studienleitung dokumentiert sowie Spätnebenwirkungen bei Abschluß des Patienten abgefragt.

7.1 Toxizitäten nach WHO

Die Toxizitäten in den jeweiligen Behandlungsarmen sind in Tabelle 20 und Tabelle 21 zyklusweise bzw. patientenweise dargestellt. Im Falle des Mehrfachauftretens eines Ereignisses bei einem Patienten wurde der maximale Schweregrad in den patientenbezogenen Berechnungen verwendet bzw. das Ereignis nur einmal aufgeführt. Mittels Fisher's exaktem Test werden die jeweiligen Anteile in den beiden Therapiegruppen miteinander verglichen. In Listing 9 und Listing 10 sind die individuellen Nebenwirkungen für jeden Zyklus aufgelistet.

Tabelle 20

Toxizitäten nach WHO der Chemotherapie, zyklusweise

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	T/DDP-5 N=165		T/DDP-3 N=175		gesamt N=340		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	
Stomatitis		13	7.9	8	4.6	21	6.2	0.340
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
Uebelkeit		103	62.4	81	46.3	184	54.1	0.011
		34	20.6	32	18.3	66	19.4	0.657
Erbrechen		27	16.4	34	19.4	61	17.9	0.700
		4	2.4	15	8.6	19	5.6	0.041
Durchfall		21	12.7	11	6.3	32	9.4	0.101
		3	1.8	2	1.1	5	1.5	0.639
Haematurie		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
Fieber		19	11.5	8	4.6	27	7.9	0.057
		1	0.6	1	0.6	2	0.6	0.820
Hautveraenderungen		8	4.8	6	3.4	14	4.1	0.625
		1	0.6	1	0.6	2	0.6	0.747
Haarausfall		119	72.1	114	65.1	233	68.5	0.339
		62	37.6	63	36.0	125	36.8	0.611
Infektion		25	15.2	12	6.9	37	10.9	0.039
		13	7.9	5	2.9	18	5.3	0.102
Herzrhythmus		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
Herzinsuffizienz		9	5.5	8	4.6	17	5.0	0.700
		6	3.6	1	0.6	7	2.1	0.095
Vigilanzstoerung		4	2.4	4	2.3	8	2.4	0.905
		1	0.6	1	0.6	2	0.6	0.828
Obstipation		28	17.0	23	13.1	51	15.0	0.515
		1	0.6	1	0.6	2	0.6	0.747
Paraesthesien		17	10.3	12	6.9	29	8.5	0.489
		0	0.0	4	2.3	4	1.2	0.160
Anaemie		119	72.1	89	50.9	208	61.2	0.000
		23	13.9	17	9.7	40	11.8	0.288
Leukopenie		129	78.2	121	69.1	250	73.5	0.159
		45	27.3	30	17.1	75	22.1	0.051
Thrombopenie		76	46.1	77	44.0	153	45.0	0.321
		32	19.4	24	13.7	56	16.5	0.149

Tabelle 21 Toxizitäten nach WHO der Chemotherapie, patientenweise

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	T/DDP-5 N=42		T/DDP-3 N=42		gesamt N=84		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	
Stomatitis		9	21.4	5	11.9	14	16.7	0.543
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
Uebelkeit		33	78.6	28	66.7	61	72.6	0.446
		11	26.2	12	28.6	23	27.4	1.000
Erbrechen		13	31.0	15	35.7	28	33.3	0.929
		3	7.1	10	23.8	13	15.5	0.101
Durchfall		14	33.3	8	19.0	22	26.2	0.304
		2	4.8	2	4.8	4	4.8	1.000
Haematurie		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
Fieber		14	33.3	5	11.9	19	22.6	0.030
		1	2.4	1	2.4	2	2.4	1.000
Hautveraenderungen		5	11.9	6	14.3	11	13.1	1.000
		1	2.4	1	2.4	2	2.4	1.000
Haarausfall		34	81.0	33	78.6	67	79.8	1.000
		20	47.6	21	50.0	41	48.8	1.000
Infektion		18	42.9	9	21.4	27	32.1	0.108
		11	26.2	5	11.9	16	19.0	0.260
Herzrhythmus		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	-
Herzinsuffizienz		3	7.1	2	4.8	5	6.0	1.000
		2	4.8	1	2.4	3	3.6	1.000
Vigilanzstoerung		4	9.5	3	7.1	7	8.3	1.000
		1	2.4	1	2.4	2	2.4	1.000
Obstipation		11	26.2	11	26.2	22	26.2	1.000
		1	2.4	1	2.4	2	2.4	1.000
Paraesthesien		8	19.0	5	11.9	13	15.5	0.826
		0	0.0	2	4.8	2	2.4	0.553
Anaemie		35	83.3	30	71.4	65	77.4	0.263
		18	42.9	10	23.8	28	33.3	0.087
Leukopenie		40	95.2	40	95.2	80	95.2	1.000
		27	64.3	20	47.6	47	56.0	0.222
Thrombopenie		34	81.0	32	76.2	66	78.6	0.889
		22	52.4	17	40.5	39	46.4	0.685

7.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Spätnebenwirkungen

In Listing 11 findet sich eine Einzelaufstellung der gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse pro Patient. Insgesamt wurden in dem Therapiearm Topotecan/Cisplatin über 5 Tage 17 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und in dem Therapiearm Topotecan/Cisplatin über 3 Tage 12 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet. In Tabelle 22 ist der Zusammenhang des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation dargestellt.

Tabelle 22 Zusammenhang mit Studienmedikation

		T/DDP-5 N=17		T/DDP-3 N=12		gesamt N=29	
		N	%	N	%	N	%
Zusammenhang mit Therapie	nein	3	17.6	3	25.0	6	20.7
	unwahrscheinlich	4	23.5	1	8.3	5	17.2
	moeglich	1	5.9	2	16.7	3	10.3
	wahrscheinlich	4	23.5	3	25.0	7	24.1
	sicher	5	29.4	3	25.0	8	27.6

Neben den sofort nach Auftreten erforderlichen Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen an den Studienleiter wurde auf dem Abschlußbogen zusätzlich die Frage nach schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen im Behandlungsverlauf gestellt. Diese dokumentierten schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen sind in Listing 12 patientenweise aufgeführt.

Spätnebenwirkungen, abgefragt bei Abschluß, wurden nur bei 4 Patienten beobachtet (Patient 7022-T/DDP-3: Polyneuropathie, Patient 7007-T/DDP-5: Paraesthesien, Patient 7043-T/DDP-3: ohne weitere Angaben, Patient 7056-T/DDP-3: Leuko- und Thrombopenie).

7.3 Fazit der Verträglichkeitsanalyse

Neben Übelkeit und Haarausfall stellen die Anämie, Leukopenie und Thrombopenie die Hauptnebenwirkungen der Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie dar. Eine WHO Grad III-IV Leukopenie wurde bei 5-tägiger Chemotherapie bei 27 der Patienten (64,3%) und bei 3-tägiger Chemotherapie bei 20 der Patienten (47,6%) beobachtet ($p = 0,222$). Eine WHO Grad III-IV Thrombopenie wurde bei 22 der Patienten (52,4%) unter 5-tägiger und bei 17 der Patienten (40,5%) unter 3-tägiger Chemotherapie beobachtet ($p = 0,685$). Betrachtet man die Toxizitäten patientenweise war somit die hämatologische Toxizität im 3-Tagesarm etwas geringer ausgeprägt als im 5-Tagesarm; diese Aussage gilt auch für die zyklusweise ausgewerteten Toxizitäten.

Bei patientenweiser Interpretation der Toxizitäten nach WHO trat nur Fieber im 5-Tagesarm auffallend häufiger auf als im 3-Tagesarm ($p = 0,030$). Allerdings findet sich bei Fieber vom Schweregrad III-IV kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Zyklusweise treten Übelkeit und Infektionen im 5-Tagesarm häufiger auf als im 3-Tagesarm (Übelkeit $p = 0,011$, Infektionen $p = 0,039$); beim Vergleich der beiden Therapiearme hinsichtlich Übelkeit und Infektionen vom Schweregrad III-IV ist kein Unterschied erkennbar.

Als Toxizität vom Schweregrad III-IV tritt nur in der Häufigkeit des Erbrechens ein Unterschied zwischen den Therapiearmen auf und zwar liegt zyklusweise im 3-Tagesarm ein höherer Prozentsatz als im 5-Tagesarm vor ($p = 0,041$).

8 ANALYSE DER LEBENSQUALITÄT

Die Erfassung der Lebensqualität mittels eines modifizierten EORTC-Fragebogens (s. Anhang) war laut Studienprotokoll vor Therapiebeginn, vor jedem Chemotherapiezyklus sowie bei jeder Verlaufskontrolle vorgesehen. Der Rücklauf der Lebensqualitätsbögen ist in der vorliegenden Studie jedoch so gering, daß sich die Auswertung der Lebensqualität auf die Zeitpunkte vor Therapiebeginn, vor dem 3. Therapiezyklus und vor dem 5. Therapiezyklus beschränkt.

8.1 Lebensqualität vor Therapiebeginn

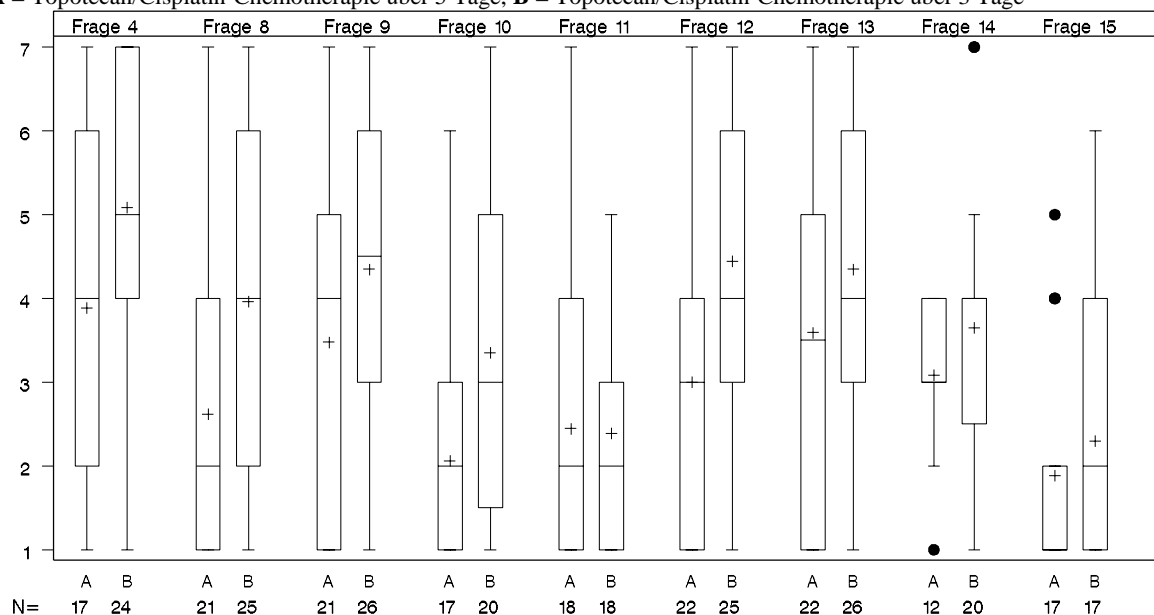
Vor Therapiebeginn wurde der Lebensqualitätsbogen von 49 (23 T/DDP-5, 26 T/DDP-3) der insgesamt 84 Patienten ausgefüllt. Tabelle 23 faßt die Antworten auf die Fragen 1, 2, 3, 5, 6 und 7 tabellarisch zusammen, Abbildung 8 stellt die Antworten auf die Fragen 4 und 8 bis 15 in Box-and-whiskers-Plots graphisch dar. Die individuellen Patientendaten sind pro Zyklus in Listing 13 aufgeführt.

Tabelle 23 **Modifizierter EORTC vor Therapiebeginn — Fragen 1, 2, 3, 5, 6, 7**

LQ1		T/DDP-5 N=23		T/DDP-3 N=26		gesamt N=49	
Husten	missing	0	0.0	1	3.8	1	2.0
	überhaupt nicht	5	21.7	5	19.2	10	20.4
	etwas	11	47.8	10	38.5	21	42.9
	mäßig	6	26.1	5	19.2	11	22.4
	sehr	1	4.3	5	19.2	6	12.2
Luftnot	überhaupt nicht	10	43.5	10	38.5	20	40.8
	etwas	10	43.5	6	23.1	16	32.7
	mäßig	1	4.3	7	26.9	8	16.3
	sehr	2	8.7	3	11.5	5	10.2
Schmerzen	missing	2	8.7	3	11.5	5	10.2
	überhaupt nicht	10	43.5	9	34.6	19	38.8
	etwas	6	26.1	4	15.4	10	20.4
	mäßig	5	21.7	3	11.5	8	16.3
	sehr	0	0.0	7	26.9	7	14.3
Durchfall	missing	1	4.3	0	0.0	1	2.0
	überhaupt nicht	15	65.2	17	65.4	32	65.3
	etwas	1	4.3	4	15.4	5	10.2
	mäßig	6	26.1	2	7.7	8	16.3
	sehr	0	0.0	3	11.5	3	6.1
Appetitlosigkeit	missing	1	4.3	0	0.0	1	2.0
	überhaupt nicht	14	60.9	6	23.1	20	40.8
	etwas	4	17.4	6	23.1	10	20.4
	mäßig	3	13.0	8	30.8	11	22.4
	sehr	1	4.3	6	23.1	7	14.3
Übelkeit	missing	2	8.7	0	0.0	2	4.1
	überhaupt nicht	16	69.6	17	65.4	33	67.3
	etwas	3	13.0	5	19.2	8	16.3
	mäßig	1	4.3	1	3.8	2	4.1
	sehr	1	4.3	3	11.5	4	8.2

Abbildung 8 Modifizierter EORTC vor Therapiebeginn — Fragen 4, 8-15

A = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 5 Tage, B = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 3 Tage



8.2 Lebensqualität vor 3. Therapiezyklus

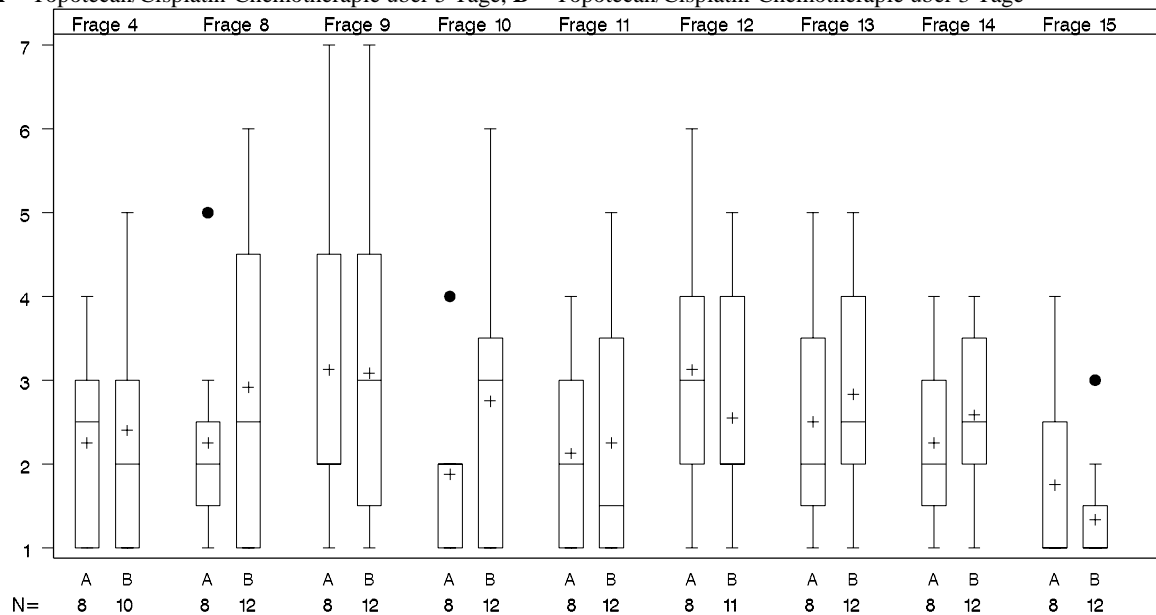
Vor dem 3. Therapiezyklus wurde der Lebensqualitätsbogen von 26 der insgesamt 84 Patienten ausgefüllt, jedoch von nur 20 der 49 Patienten, die bereits vor Therapiebeginn Angaben zu ihrer Lebensqualität gemacht hatten. Die Zusammenfassung der Ergebnisse in Tabelle 24 und Abbildung 9 bezieht sich auf diese 20 Patienten, da nur für diese Patienten ein Vergleich zum Ausgangszustand möglich ist.

Tabelle 24 Modifizierter EORTC vor 3. Therapiezyklus — Fragen 1, 2, 3, 5, 6, 7

LQ3		T/DDP-5 N=8		T/DDP-3 N=12		gesamt N=20	
Husten	überhaupt nicht	3	37.5	2	16.7	5	25.0
	etwas	5	62.5	8	66.7	13	65.0
	mäßig	0	0.0	2	16.7	2	10.0
Luftnot	überhaupt nicht	6	75.0	6	50.0	12	60.0
	etwas	1	12.5	4	33.3	5	25.0
	mäßig	1	12.5	1	8.3	2	10.0
	sehr	0	0.0	1	8.3	1	5.0
Schmerzen	überhaupt nicht	6	75.0	8	66.7	14	70.0
	etwas	0	0.0	3	25.0	3	15.0
	mäßig	2	25.0	1	8.3	3	15.0
Durchfall	missing	0	0.0	1	8.3	1	5.0
	überhaupt nicht	4	50.0	5	41.7	9	45.0
	etwas	0	0.0	4	33.3	4	20.0
	mäßig	4	50.0	1	8.3	5	25.0
	sehr	0	0.0	1	8.3	1	5.0
Appetitlosigkeit	überhaupt nicht	3	37.5	5	41.7	8	40.0
	etwas	3	37.5	4	33.3	7	35.0
	mäßig	0	0.0	3	25.0	3	15.0
	sehr	2	25.0	0	0.0	2	10.0
Übelkeit	überhaupt nicht	5	62.5	5	41.7	10	50.0
	etwas	2	25.0	3	25.0	5	25.0
	mäßig	1	12.5	4	33.3	5	25.0

Abbildung 9 Modifizierter EORTC vor 3. Therapiezyklus — Fragen 4, 8-15

A = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 5 Tage, B = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 3 Tage



8.3 Lebensqualität vor 5. Therapiezyklus

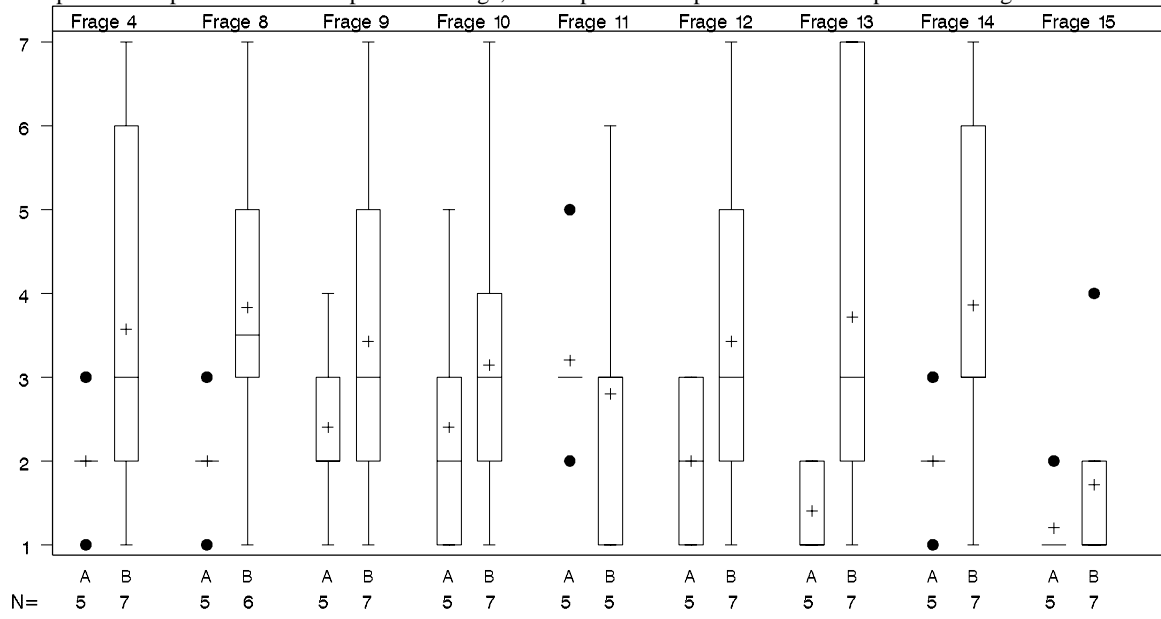
Vor dem 5. Therapiezyklus liegt die Dokumentation der Lebensqualität von 12 Patienten vor, die bereits vor Therapiebeginn Angaben zu ihrer Lebensqualität gemacht hatten. Tabelle 25 faßt die Antworten auf die Fragen 1, 2, 3, 5, 6 und 7 tabellarisch zusammen, Abbildung 10 stellt die Antworten auf die Fragen 4 und 8 bis 15 in Box-and-whiskers-Plots graphisch dar.

Tabelle 25 Modifizierter EORTC vor 5. Therapiezyklus — Fragen 1, 2, 3, 5, 6, 7

LQ5		T/DDP-5 N=5		T/DDP-3 N=7		gesamt N=12	
Husten	überhaupt nicht	2	40.0	2	28.6	4	33.3
	etwas	3	60.0	3	42.9	6	50.0
	mäßig	0	0.0	2	28.6	2	16.7
Luftnot	missing	1	20.0	0	0.0	1	8.3
	überhaupt nicht	2	40.0	4	57.1	6	50.0
	etwas	2	40.0	2	28.6	4	33.3
	sehr	0	0.0	1	14.3	1	8.3
Schmerzen	überhaupt nicht	4	80.0	4	57.1	8	66.7
	etwas	1	20.0	0	0.0	1	8.3
	mäßig	0	0.0	1	14.3	1	8.3
	sehr	0	0.0	2	28.6	2	16.7
Durchfall	überhaupt nicht	3	60.0	3	42.9	6	50.0
	etwas	1	20.0	0	0.0	1	8.3
	mäßig	0	0.0	4	57.1	4	33.3
	sehr	1	20.0	0	0.0	1	8.3
Appetitlosigkeit	überhaupt nicht	2	40.0	2	28.6	4	33.3
	etwas	3	60.0	4	57.1	7	58.3
	sehr	0	0.0	1	14.3	1	8.3
Übelkeit	überhaupt nicht	3	60.0	3	42.9	6	50.0
	etwas	2	40.0	1	14.3	3	25.0
	mäßig	0	0.0	2	28.6	2	16.7
	sehr	0	0.0	1	14.3	1	8.3

Abbildung 10 Modifizierter EORTC vor 5. Therapiezyklus — Fragen 4, 8-15

A = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 5 Tage, B = Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie über 3 Tage



9 ZUSAMMENFASSUNG

Die Dokumentationsvollständigkeit der vorliegenden Studie liegt bei nur 71,8% (ohne Berücksichtigung der Lebensqualität). Dies ist bei der Interpretation der dargestellten Studienergebnisse durchweg zu berücksichtigen. Anhand der wichtigsten demographischen und anamnestischen Daten wurde die Gruppenvergleichbarkeit der beiden Therapiearme vor Behandlungsbeginn verglichen; diese kann in der vorliegenden Studie als gegeben angenommen werden. Die Praktikabilität der 5-Tages Therapie und der 3-Tages Therapie kann als vergleichbar angesehen werden, da bei den Auswertungen zur Therapiedurchführung keine Auffälligkeiten sichtbar wurden.

Als Wirksamkeitskriterien wurden die Anzahl der protokollgemäß durchgeführten Therapien, die Remissions- und die Progressionsrate, die Anzahl primär progredienter Patienten, die progressionsfreie Überlebenszeit sowie die Überlebenszeit ausgewertet. Hinsichtlich keines der aufgezählten Wirksamkeitskriterien konnte ein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen aufgezeigt werden. Eine Adjustierung wegen multipler Testung wurde hierbei nicht vorgenommen.

Die bei Studienplanung angenommene erwartete Remissionsrate von 55% wurde weit überschätzt. In beiden Therapiearmen muß diese erwartete Remissionsrate mit 95%iger Sicherheit ausgeschlossen werden.

Weder in der progressionsfreien Überlebenszeit, bei deren Auswertung die unterschiedlichen Abstände zwischen den Verlaufskontrollen in den beiden Therapiearmen berücksichtigt wurden, noch in der Überlebenszeit ist ein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen erkennbar. Es sei jedoch noch einmal ausdrücklich hinzugefügt, daß die Fallzahl der Studie auch nicht geeignet ist, um Unterschiede in der (progressionsfreien) Überlebenszeit bei dem vorliegenden Indikationsgebiet aufzuzeigen.

Neben Übelkeit und Haarausfall stellen die Anämie, Leukopenie und Thrombopenie die Hauptnebenwirkungen der Topotecan/Cisplatin-Chemotherapie dar. Eine WHO Grad III-IV Leukopenie wurde bei 5-tägiger Chemotherapie bei 27 der Patienten (64,3%) und bei 3-tägiger Chemotherapie bei 20 der Patienten (47,6%) beobachtet ($p = 0,222$). Eine WHO Grad III-IV Thrombopenie wurde bei 22 der Patienten (52,4%) unter 5-tägiger und bei 17 der Patienten (40,5%) unter 3-tägiger Chemotherapie beobachtet ($p = 0,685$). Betrachtet man die Toxizitäten patientenweise war somit die hämatologische Toxizität im 3-Tagesarm etwas geringer ausgeprägt als im 5-Tagesarm; diese Aussage gilt auch für die zyklusweise ausgewerteten Toxizitäten.

Auf eine zusammenfassende Aussage zur Bewertung der Lebensqualität in den beiden Therapiearmen wird in dem vorliegenden Abschlußbericht bewußt verzichtet, da der Rücklauf der Lebensqualitätsbögen vor Therapiebeginn nur knapp 60%, vor dem 3. Therapiezyklus nur 24% und vor dem 5. Therapiezyklus nur 14% betrug (vgl. Abschnitt 9).

Diese Pilotstudie wurde mit dem Ziel durchgeführt, eine multizentrische Phase III Studie anzuschließen, um die Wirksamkeit der neuen Chemotherapiekombination Topotecan/Cisplatin mit einer Standard-Chemotherapie zu vergleichen. Bei der Planung einer solchen multizentrischen Phase III Studie müssen die in dieser Pilotstudie geschätzten Remissionsraten und die ermittelten medianen Überlebenszeiten unbedingt einfließen, um der Folgestudie eine realistische Fallzahlplanung zugrundelegen zu können.

LITERATUR

Conover W.J. (1980). Practical non-parametric statistics. Wiley&Sons, New York.

Newcombe R.G. (1998). Interval estimation for the difference between independent proportions: Comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine* 17, 873-890.

Pan W. (1999). Extending the Iterative convex Minorant Algorithm to the Cox Model for Interval-Censored Data. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 78, 109-120.

ANHANG

<i>Listing 1</i>	<i>Demographische und allgemeine anamnestische Parameter</i>	<i>50</i>
<i>Listing 2</i>	<i>Klinische Symptome und Risikofaktoren.....</i>	<i>53</i>
<i>Listing 3</i>	<i>Primärtumorausbreitung.....</i>	<i>56</i>
<i>Listing 4</i>	<i>Metastasenmanifestationen beim Erststaging</i>	<i>59</i>
<i>Listing 5</i>	<i>Durchführung der Chemotherapie.....</i>	<i>62</i>
<i>Listing 6</i>	<i>Transfusionen.....</i>	<i>70</i>
<i>Listing 7</i>	<i>Zusatzmedikation und Wachstumsfaktorgabe</i>	<i>72</i>
<i>Listing 8</i>	<i>Restaging / Progression, Rezidiv / Überleben</i>	<i>74</i>
<i>Listing 9</i>	<i>Nebenwirkungen nach WHO (I).....</i>	<i>77</i>
<i>Listing 10</i>	<i>Nebenwirkungen nach WHO (II)</i>	<i>85</i>
<i>Listing 11</i>	<i>Gemeldete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	<i>93</i>
<i>Listing 12</i>	<i>Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen im Behandlungsverlauf (dokumentiert auf dem Abschlußbogen).....</i>	<i>95</i>
<i>Listing 13</i>	<i>Lebensqualität.....</i>	<i>96</i>

Dokumentationsbögen (CRF)

Listing 1 Demographische und allgemeine anamnestische Parameter

Klinik	Therapie	Patient	Alter	Gewicht	Groesse	BMI	Geschlecht	LDH Bewertung	Karnofsky	Tumorausbr.
Amberg	T/DDP-3	7008	59	70	166	25.4	m	normal	70-80%	ext.II
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	54	64	163	24.1	w	normal	90-100%	ext.II
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	42	99	186	28.6	m	erhoeht	90-100%	ext.II
Plauen	T/DDP-5	7036	62	68	165	25.0	m	erhoeht	90-100%	ext.II
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	63	65	165	23.9	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7038	37	61	166	22.1	w	normal	90-100%	ext.II
Gerlingen	T/DDP-5	7013	57	82	169	28.7	m	normal	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7012	60	72	188	20.4	m	erhoeht	70-80%	ext.II
Jena	T/DDP-5	7082	56	99	170	34.3	m	erhoeht	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7035	61	66	168	23.4	m	erhoeht	90-100%	ext.II
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	67	56	161	21.6	m	normal	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7022	57	71	182	21.4	m	erhoeht	90-100%	ext.II
Oberhausen	T/DDP-5	7010	51	88	185	25.7	m	normal	90-100%	ext.II
		7011	53	72	168	25.5	m	erhoeht	70-80%	ext.II
Treuenbitzen	T/DDP-3	7017	61	86	175	28.1	m	normal	70-80%	ext.II
		7063	54	82	176	26.5	m	erhoeht	70-80%	ext.II
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	50	73	162	27.8	w	normal	90-100%	ext.II
		7034	58	77	168	27.3	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7037	71	76	185	22.2	m	normal	90-100%	ext.II
Muenster	T/DDP-5	7045	65	103	176	33.3	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7066	61	94	174	31.0	m	normal	90-100%	ext.II
	T/DDP-3	7054	46	71	190	19.7	m	erhoeht	90-100%	ext.II
Frankfurt	T/DDP-5	7040	60	92	186	26.6	m	normal	70-80%	ext.II
		7085	63	72	176	23.2	m	normal	90-100%	ext.II
	T/DDP-3	7065	53	71	180	21.9	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7076	67	64	162	24.4	m	erhoeht	70-80%	ext.II
Duisburg	T/DDP-5	7019	60	75	180	23.1	m	normal	70-80%	ext.II
		7020	64	68	163	25.6	w	normal	70-80%	ext.I
	T/DDP-3	7033	62	53	155	22.1	w	erhoeht	70-80%	ext.I
		7049	63	65	170	22.5	m	normal	70-80%	ext.II
		7078	68	89	170	30.8	m	normal	70-80%	ext.II
Fulda	T/DDP-5	7050	68	79	175	25.8	m	normal	70-80%	ext.II
		7067	69	80	173	26.7	m	erhoeht	90-100%	ext.II

Klinik	Therapie	Patient	Alter	Gewicht	Groesse	BMI	Geschlecht	LDH Bewertung	Karnofsky	Tumorausbr.
Fulda	T/DDP-3	7028	68	87	163	32.7	m	normal	70-80%	ext.II
		7051	60	67	160	26.2	w	erhoeht	90-100%	ext.II
		7081	39	78	174	25.8	m	erhoeht	70-80%	ext.II
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	68	75	167	26.9	m	normal	70-80%	ext.II
		7077	60	105	182	31.7	m	erhoeht	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7062	66	68	170	23.5	m	normal	70-80%	ext.II
		7068	59	73	182	22.0	m	normal	70-80%	ext.II
		7084	65	65	175	21.2	m	erhoeht	70-80%	ext.II
Immenhausen	T/DDP-5	7025	51	59	165	21.7	w	normal	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7003	65	76	179	23.7	m	normal	70-80%	ext.II
		7014	46	66	170	22.8	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7041	65	72	167	25.8	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7086	58	77	176	24.9	m	normal	90-100%	ext.II
Limburg	T/DDP-5	7029	51	59	170	20.4	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7048	70	56	158	22.4	w	erhoeht	90-100%	ext.I
		7070	69	56	173	18.7	m	normal	70-80%	ext.II
		7071	72	61	173	20.4	m	erhoeht	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7023	61	49	156	20.1	w	normal	90-100%	ext.II
Wiesbaden	T/DDP-5	7026	67	77	179	24.0	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7044	67	73	168	25.9	w	normal	90-100%	ext.II
		7057	66	77	163	29.0	w	erhoeht	70-80%	ext.II
		7059	70	55	169	19.3	w	normal	70-80%	ext.I
		7061	62	94	176	30.3	m	erhoeht	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7072	70	71	165	26.1	m	erhoeht	70-80%	ext.II
Luedenscheid	T/DDP-5	7032	72	66	164	24.5	w	normal	70-80%	ext.II
		7047	53	62	162	23.6	m	normal	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7030	72	79	183	23.6	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7039	67	79	177	25.2	m	normal	70-80%	ext.II
		7043	48	66	168	23.4	m	normal	70-80%	ext.II
		7056	63	76	175	24.8	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7060	55	74	169	25.9	w	erhoeht	90-100%	ext.II
Homburg	T/DDP-5	7005	66	83	180	25.6	m	normal	90-100%	ext.II
		7006	54	70	179	21.8	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7018	64	56	162	21.3	w	erhoeht	70-80%	ext.II
		7042	69	76	162	29.0	m	erhoeht	70-80%	ext.II
	T/DDP-3	7002	47	55	163	20.7	w	erhoeht	70-80%	ext.II
		7004	46	79	178	24.9	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7053	70	76	175	24.8	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7058	61	82	170	28.4	w	normal	70-80%	ext.II
Marburg	T/DDP-5	7001	55	90	174	29.7	m	erhoeht	90-100%	ext.II

Klinik	Therapie	Patient	Alter	Gewicht	Groesse	BMI	Geschlecht	LDH Bewertung	Karnofsky	Tumorausbr.
Marburg	T/DDP-5	7021	40	76	170	26.3	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7052	53	59	172	19.9	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7055	54	75	182	22.6	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7074	61	77	176	24.9	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7080	61					m	erhoeht	90-100%
	T/DDP-3	7009	53	70	178	22.1	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7015	66	113	190	31.3	m	normal	90-100%	ext.II
		7046	63	78	177	24.9	m	erhoeht	70-80%	ext.II
		7073	48	55	176	17.8	m	normal	90-100%	ext.II
		7079	56	84	176	27.1	m	erhoeht	90-100%	ext.II
		7083	57	70	175	22.9	m	erhoeht	90-100%	ext.II

Listing 2

Klinische Symptome und Risikofaktoren

Klinik	Therapie	Patient	Dyspnoe	Schmerzen	Haemoptoe	Gewichtsabnahme	Husten	paraneopl.Syndrom	sonstige	Raucher	
Amberg	T/DDP-3	7008	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	
Plauen	T/DDP-5	7036	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	ja	
		7038	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
Gerlingen	T/DDP-5	7013	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
	T/DDP-3	7012	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	
Jena	T/DDP-5	7082	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
	T/DDP-3	7035	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7022	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	
Oberhausen	T/DDP-5	7010	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
		7011	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
Treuenbitzen	T/DDP-3	7017	ja	nein	ja	ja	ja	nein		ja	
		7063	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
		7034	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja
		7037	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	ja
Muenster	T/DDP-5	7045	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7066	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7054	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Frankfurt	T/DDP-5	7040	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7085	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7065	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
		7076	nein	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Duisburg	T/DDP-5	7019	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
		7020	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7033	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
		7049	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
		7078	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fulda	T/DDP-5	7050	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	
	T/DDP-3	7067	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	
		7028	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja

Klinik	Therapie	Patient	Dyspnoe	Schmerzen	Haemoptoe	Gewichtsabnahme	Husten	paraneopl.Syndrom	sonstige	Raucher	
Fulda	T/DDP-3	7051	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	
		7081	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	
		7077	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
	T/DDP-3	7062	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7068	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	
7084	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja		
Immenhausen	T/DDP-5	7025	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7003	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	
		7014	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	
		7041	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	
		7086	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Limburg	T/DDP-5	7029	nein	ja	nein	nein	ja	nein	ja	ja	
		7048	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein	
		7070	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	
		7071	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7023	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Wiesbaden	T/DDP-5	7026	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
		7044	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	
		7057	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7059	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7061	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7072	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
Luedenscheid	T/DDP-5	7032	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
		7047	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7030	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	
		7039	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
		7043	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
		7056	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	
		7060	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
Homburg	T/DDP-5	7005	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7006	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	ja	
		7018	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7042	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
	T/DDP-3	7002	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	
		7004	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	
		7053	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	
		7058	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	
Marburg	T/DDP-5	7001	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja	
		7021	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
		7052	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	

Klinik	Therapie	Patient	Dyspnoe	Schmerzen	Haemoptoe	Gewichtsabnahme	Husten	paraneopl.Syndrom	sonstige	Raucher	
Marburg	T/DDP-5	7055	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	
		7074	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	
		7080		ja						ja	
	T/DDP-3	7009	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
		7015	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja
		7046	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
		7073	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
		7079	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja
		7083	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja

Listing 3

Primärtumorausbreitung

Klinik	Therapie	Patient	T- Stadium	Pericard- erguss	Pleura- erguss	Met.selber Lappen	Met.anderer Lappen	LK		LK med. ipsi.	LK med. kontra.	Rekurrens- parese	Phrenicus- parese	VCS- Syndrom
								supraclav. ipsi.	supraclav. kontra.					
Amberg	T/DDP-3	7008	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	4	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	4	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Plauen	T/DDP-5	7036	3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7038	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Gerlingen	T/DDP-5	7013	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7012	4	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Jena	T/DDP-5	7082	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7035	4	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7022	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Oberhausen	T/DDP-5	7010	4	nein	nein	ja		nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7011	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Treuenbritzen	T/DDP-3	7017	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7063	4	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7034	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7037	3	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Muenster	T/DDP-5	7045	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7066	4	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7054	4	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Frankfurt	T/DDP-5	7040	4	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7085	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7065		nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7076	3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Duisburg	T/DDP-5	7019	4	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7020	4	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7033	4	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7049	3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7078	3	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fulda	T/DDP-5	7050	4	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	

Klinik	Therapie	Patient	T- Stadium	Pericard- erguss	Pleura- erguss	Met.selber Lappen	Met.anderer Lappen	LK		LK med. ipsi.	LK med. kontra.	Rekurrens- parese	Phrenicus- parese	VCS- Syndrom
								ipsi.	kontra.					
Fulda	T/DDP-5	7067	1-2	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7028	4	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein
		7051	4	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
		7081	4	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	1-2	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7077	3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7062	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7068	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	7084	4	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
Immenhausen	T/DDP-5	7025	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7003	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
		7014	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7041	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7086	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Limburg	T/DDP-5	7029	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7048	1-2	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7070	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7071	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7023	1-2	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Wiesbaden	T/DDP-5	7026												
		7044	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
		7057	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7059	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7061	4	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7072	4	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Luedenscheid	T/DDP-5	7032		nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7047	4	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7030	4	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7039	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7043	4	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7056	4	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7060	3	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Homburg	T/DDP-5	7005	4	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7006	4	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
		7018	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7042	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	T/DDP-3	7002	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7004	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
		7053	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7058	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Klinik	Therapie	Patient	T- Stadium	Pericard- erguss	Pleura- erguss	Met.selber Lappen	Met.anderer Lappen	LK		LK med. ipsi.	LK med. kontra.	Rekurrens- parese	Phrenicus- parese	VCS- Syndrom
								supraclav. ipsi.	supraclav. kontra.					
Marburg	T/DDP-5	7001	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7021	4	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7052	4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7055		nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7074	1-2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
		7080												
	T/DDP-3	7009	3	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7015	1-2	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7046		nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein
		7073		nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
		7079	3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
		7083	1-2	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Listing 4 Metastasenmanifestationen beim Erststaging

Klinik	Therapie	Patient	Leber	Nebenniere	Skelett	Gehirn	KM	kontral.Lunge	sonstige
Amberg	T/DDP-3	7008	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar	
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	nachweisbar	nachweisbar
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	nicht n.bar	suspekt	n.d.	n.d.		nachweisbar	
Plauen	T/DDP-5	7036	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar		nicht n.bar	
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027 7038	nachweisbar nicht n.bar	nachweisbar nicht n.bar	suspekt nicht n.bar	nachweisbar nachweisbar	n.d. n.d.	nicht n.bar nicht n.bar	nachweisbar
Gerlingen	T/DDP-5 T/DDP-3	7013 7012	nicht n.bar nachweisbar	nicht n.bar nicht n.bar	nicht n.bar nachweisbar	nachweisbar suspekt	n.d. n.d.	nicht n.bar nicht n.bar	
Jena	T/DDP-5 T/DDP-3	7082 7035	nicht n.bar nachweisbar	nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar	nachweisbar nicht n.bar	n.d. n.d.	nicht n.bar nachweisbar	n.d.
Muenchen Harl.	T/DDP-5 T/DDP-3	7016 7022	nicht n.bar nachweisbar	nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nachweisbar	nicht n.bar nicht n.bar	n.d. nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar	nachweisbar
Oberhausen	T/DDP-5	7010 7011	nachweisbar nachweisbar	nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar	nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar	n.d. n.d.
Treuenbritzen	T/DDP-3	7017 7063	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar	n.d.
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007 7034 7037	suspekt nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nachweisbar nicht n.bar	nachweisbar nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nachweisbar n.d.	nicht n.bar nicht n.bar nachweisbar	nachweisbar
Muenster	T/DDP-5 T/DDP-3	7045 7066 7054	nachweisbar nicht n.bar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar	nachweisbar nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar nachweisbar	nicht n.bar nicht n.bar nachweisbar	
Frankfurt	T/DDP-5 T/DDP-3	7040 7085 7065 7076	nicht n.bar n.d. nachweisbar nicht n.bar	nicht n.bar n.d. n.d. nachweisbar	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar nachweisbar nachweisbar	nicht n.bar nachweisbar n.d. nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar nachweisbar nicht n.bar	n.d. n.d. n.d.
Duisburg	T/DDP-5 T/DDP-3	7019 7020 7033 7049 7078	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar nachweisbar	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar nachweisbar nicht n.bar	nachweisbar nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar n.d.	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar n.d.	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar n.d. nicht n.bar	nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar nicht n.bar	n.d. n.d.
Fulda	T/DDP-5 T/DDP-3	7050 7067 7028	nachweisbar nachweisbar nicht n.bar	nachweisbar nicht n.bar suspekt	nachweisbar suspekt suspekt	nachweisbar nicht n.bar nicht n.bar	n.d. n.d. n.d.	nachweisbar nicht n.bar suspekt	n.d. nachweisbar

Klinik	Therapie	Patient	Leber	Nebenniere	Skelett	Gehirn	KM	kontral.Lunge	sonstige	
Fulda	T/DDP-3	7051	nachweisbar	nicht n.bar	nachweisbar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar	nachweisbar	
		7081	nachweisbar	n.d.	nachweisbar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar	n.d.	
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	nachweisbar	
		7077	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar		
	T/DDP-3	7062	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar		
		7068 7084	nicht n.bar nicht n.bar	nicht n.bar nachweisbar	nachweisbar nicht n.bar	nachweisbar nachweisbar	n.d. n.d.	nicht n.bar nicht n.bar		
Immenhausen	T/DDP-5	7025	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	
	T/DDP-3	7003	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	
		7014	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	
		7041	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	nicht n.bar	
		7086	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	
Limburg	T/DDP-5	7029	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	
		7048	nicht n.bar	nicht n.bar	suspekt	nicht n.bar	nicht n.bar	suspekt	n.d.	
		7070	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	
		7071	suspekt	nicht n.bar	nachweisbar	suspekt	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	
	T/DDP-3	7023	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	
Wiesbaden	T/DDP-5	7026	nachweisbar	nachweisbar	nachweisbar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar		
		7044	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	nachweisbar	
		7057	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	n.d.	
		7059	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	nicht n.bar		
	T/DDP-3	7061	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	n.d.
7072		nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar		
Luedenscheid	T/DDP-5	7032	nachweisbar	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar	nicht n.bar		
		7047	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar		
	T/DDP-3	7030	nachweisbar	nicht n.bar	suspekt	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar		
		7039	nicht n.bar	suspekt	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar	suspekt	
		7043	nachweisbar	suspekt	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar		
		7056	suspekt	nicht n.bar	nachweisbar	nachweisbar	n.d.	nicht n.bar		
7060	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	n.d.		
Homburg	T/DDP-5	7005	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar		nicht n.bar	n.d.	
		7006	nachweisbar	nachweisbar	suspekt	suspekt		nachweisbar	nachweisbar	
		7018	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar
		7042	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	
	T/DDP-3	7002	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar		nicht n.bar	
		7004	suspekt	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	
		7053	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	
7058	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar			
Marburg	T/DDP-5	7001	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	n.d.	nicht n.bar	nachweisbar	
		7021	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	n.d.	nachweisbar	n.d.	
		7052	nachweisbar	nicht n.bar	n.d.	nachweisbar	n.d.	nachweisbar	n.d.	

Klinik	Therapie	Patient	Leber	Nebenniere	Skelett	Gehirn	KM	kontral.Lunge	sonstige	
Marburg	T/DDP-5	7055	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	
		7074	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar		
		7080				nachweisbar				
	T/DDP-3	7009	nachweisbar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	n.d.	n.d.	nicht n.bar	
		7015	nachweisbar	nicht n.bar	nachweisbar	n.d.	n.d.	n.d.	nicht n.bar	n.d.
		7046	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.
		7073	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	
		7079	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	nicht n.bar	n.d.	nicht n.bar	
		7083	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nicht n.bar	nachweisbar	nicht n.bar	

Listing 5

Durchführung der Chemotherapie

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg. Topotecan	Anz. Tage	Dosis Topotecan	mg/m ² pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten-nadir	Thrombozyten-nadir
Amberg	T/DDP-3	7008	1	05/01/00	3	7.80	1.47	07/01/00	130	1.9	46
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	1	22/03/00	3	7.80	1.55	24/03/00	128	2.2	118
			2	12/04/00	3	7.80	1.56	14/04/00	128	2.5	125
			3	05/05/00	3	7.50	1.52	07/05/00	125	2.3	109
			4	26/05/00	3	7.50	1.52	28/05/00	125	3.1	76
			5	16/06/00	3	7.50	1.52	18/06/00	125	2.7	83
			6	07/07/00	3	7.50	1.53	09/07/00	125	2.7	67
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	1	01/12/00	5	11.20	1.01	05/12/00	168	3.6	191
			2	18/12/00	5	11.60	1.00	22/12/00	175	2.3	171
			3	08/01/01	5	11.60	1.01	12/01/01	175	2.3	156
			4	29/01/01	5	11.60	1.00	02/02/01	168	2.3	209
			5	19/02/01	5	11.80	1.01	23/02/01	177	2.8	151
			6	12/03/01	5	11.85	1.01	16/03/01	178	N	N
Plauen	T/DDP-5	7036	1	15/06/00	5	8.70	1.00	19/06/00	131	1.2	44
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	1	03/04/00	3	7.50	1.46	05/04/00	128	2.1	37
			2	25/04/00	3	7.50	1.49	27/04/00	130	0.9	21
		7038	1	15/06/00	3	7.50	1.50	17/06/00	126	2.2	142
			2	07/07/00	3	7.65	1.51	09/07/00	130	2.1	188
			3	27/07/00	3	7.65	1.51	29/07/00	127	2.7	342
			4	23/08/00	3	7.80	1.54	25/08/00	128	1.6	
5	27/09/00	3	7.80	1.52	29/09/00	128					
6	24/10/00	3	7.74	1.50	26/10/00	129					
Gerlingen	T/DDP-5	7013	1	24/01/00	5	10.00	1.04	28/01/00	140	2.9	93
			2	14/02/00	5	10.00	1.02	18/02/00	140	1.6	150
			3	06/03/00	5	10.00	1.05	10/03/00	100	0.7	64
	T/DDP-3	7012	1	24/01/00	3	8.40	1.41	26/01/00	140	0.9	32
			2	14/02/00	3	6.00	1.07	16/02/00	140	6.7	315
Jena	T/DDP-5	7082	1	05/01/01	5	10.50	1.01	09/01/01	160	0.9	30
	T/DDP-3	7035	1	14/06/00	3	7.80	1.49	16/06/00	130	2.4	146
			2	05/07/00	3	7.80	1.49	07/07/00	130	2.0	248
			3	26/07/00	3	8.10	1.56	28/07/00	130	2.7	193
			4	16/08/00	3	7.80	1.49	18/08/00	130	2.5	192
			5	06/09/00	3	8.10	1.52	08/09/00	130	2.7	151
6	27/09/00	3	8.10	1.51	29/09/00	140	2.4	181			
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	1	15/02/00	5	8.00	1.02	19/02/00	120	2.4	130
			2	07/03/00	5	8.00	0.98	11/03/00	120	2.0	134
			3	28/03/00	5	8.00	1.04	01/04/00	120	2.7	189
			4	18/04/00	5	8.00	1.03	22/04/00	120	3.2	132
			5	10/05/00	5	8.00	1.04	14/05/00	120	2.9	368
			6	30/05/00	5	8.00	1.04	03/06/00	120	1.3	102

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg.Topotecan	Anz.Tage	Dosis Topotecan	mg/m ² pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten- nadir	Thrombozyten- nadir			
Muenchen Harl.	T/DDP-3	7022	1	22/03/00	3	9.00	1.59	24/03/00	150	1.10	117			
			2	12/04/00	3	9.00	1.59	14/04/00	150	N	N			
			3	03/05/00	3	7.50	1.29	05/05/00	150	N	N			
			4	31/05/00	3	7.50	1.31	02/06/00	150	2.80	226			
			5	03/07/00	3	7.50	1.28			N	N			
			6	09/08/00	3	7.50	1.28			2.70	62			
Oberhausen	T/DDP-5	7010	1	10/01/00	5	10.50	1.00	14/01/00	160	2.00	78			
			2	09/02/00	5	10.00	0.98	13/02/00	150					
		7011	1	13/01/00	5	9.00	1.00	17/01/00	135	2.70	114			
			2	09/02/00	5	9.00	1.00	13/02/00	135	4.90	121			
			3	09/03/00	5	9.00	0.97	13/03/00	135	4.10	101			
Treuenbritzen	T/DDP-3	7017	1	18/02/00	3	9.00	1.49	20/02/00	150	1.50	146			
			2	10/03/00	1	3.00	1.49							
		7063	1	14/10/00	3	9.00	1.52	16/10/00	140	3.60	126			
			2	04/11/00	3	9.00	1.51	06/11/00	140	2.80	128			
			3	25/11/00	3	9.00	1.51	27/11/00	140	2.30	147			
			4	16/12/00	3	9.00	1.50	18/12/00	150	4.40	114			
			5	06/01/01	3	9.00	1.49	08/01/01	150	4.80	197			
			6	27/01/01	3	9.00	1.50	29/01/01	150	4.60	150			
			HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	1	05/01/00	5	8.80	0.99	09/01/00	132	3.10	148
						2	02/02/00	5	6.50	0.73	06/02/00	132	4.60	257
3	23/02/00	5				8.80	0.99	27/02/00	132	3.00	157			
4	22/03/00	5				8.80	0.99	26/03/00	130	2.50	133			
5	12/04/00	5				8.80	0.99	16/04/00	130	3.30	124			
6	03/05/00	5				11.00	1.24	07/05/00	132	1.20	76			
7034	1	14/06/00			5	9.35	1.01	19/06/00	140	2.70	9			
	2	05/07/00			5	9.35	1.01	09/07/00	140	6.00	100			
7037	1	15/06/00			5	10.00	1.01	19/06/00	150	4.60	100			
	2	06/07/00			5	10.00	1.01	10/07/00	150	4.80	114			
	3	27/07/00			5	12.50	1.28	31/07/00	150	2.70	51			
	4	04/09/00			5	12.50	1.28	08/09/00	150	2.70	168			
	5	26/09/00			5	14.50	1.51			2.70	35			
	6	13/11/00			5	13.50	1.43			5.80	151			
	Muenster	T/DDP-5	7045	1	12/07/00	5	11.00	1.01	16/07/00	165	0.80	12		
				2	27/10/00	5	10.50	1.01	31/10/00	157	7.00	125		
7066			1	18/11/00	5	13.13	1.27	22/11/00	157	1.30	35			
			3	11/12/00	5	12.50	1.24	15/12/00	150	1.70	132			
			4	03/01/01	5	12.00	1.21	07/01/01	146	0.50	8			
			1	19/08/00	3	8.76	1.49	21/08/00	146	3.60	103			
			2	09/09/00	3	10.20	1.75	11/09/00	146	3.40	98			
			3	04/10/00	3	10.20	1.74	06/10/00	146	2.50	76			
T/DDP-3		7054	4	30/10/00	3	10.41	1.76	01/11/00	149	4.00	53			

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg.Topotecan	Anz.Tage	Dosis Topotecan	mg/m ² pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten-nadir	Thrombozyten-nadir		
Frankfurt	T/DDP-5	7040	1	15/06/00	5	10.00	0.93	19/06/00	150	2.85	85		
			2	10/07/00	5	10.00	0.91	14/07/00	150	1.97	71		
			3	07/08/00	5	7.50	0.69	11/08/00	150	2.50	123		
			4	04/09/00	5	7.50	0.67	08/09/00	150	2.20	80		
			5	02/10/00	5	7.50	0.67	10/10/00	150	2.40	152		
			6	30/10/00	5	7.50	0.67	03/11/00	150	2.40	68		
	7085	T/DDP-3	7065	1	16/01/01	5	9.40	1.01	20/01/01	140	4.70	50	
				2	13/02/01	5	9.40	1.01	17/02/01	140	5.40	54	
	7076	T/DDP-3	7076	1	25/10/00	3	8.91	1.57	27/10/00	149	1.70	90	
				2	05/01/01	3	7.56	1.51	17/12/00	126	N	N	
				3	26/01/01	3	7.56	1.51	07/01/01	126	4.50	207	
				4	26/02/01	3	8.82	1.76	28/01/01	126	4.50	192	
	Duisburg	T/DDP-5	7019	1	01/03/00	5	9.50	0.98	05/03/00	145	N	N	
				2	09/06/00	5	9.50	0.98	13/06/00	145	2.40	17	
7020			T/DDP-3	7033	1	14/03/00	5	8.50	0.99	18/03/00	130	N	N
					2	08/04/00	5	8.50	1.03	12/04/00	130	3.00	281
					3	08/05/00	5	8.50	1.02			1.70	63
					4	08/06/00	5	8.50	1.02			3.50	91
		5			08/07/00	5	8.50	1.03			3.50	125	
7049		T/DDP-3	7049	6	08/08/00	5	8.50	1.02			3.00	69	
				1	09/06/00	3	6.60	1.47	11/06/00	110	2.90	119	
				2	30/06/00	3	6.60	1.48	02/07/00	110	4.40	86	
				3	28/07/00	3	6.60	1.48	30/07/00	110	7.60	104	
				1	28/07/00	3	7.92	1.51	30/07/00	132	2.40	62	
				2	19/08/00	3	7.92	1.52	21/08/00	132	N	N	
				3	08/09/00	3	7.80	1.52	10/09/00	130	N	N	
7078		T/DDP-3	7078	4	06/10/00	3	7.80	1.49			N	N	
				5	03/11/00	3	9.00	1.72	05/11/00	130			
				1	19/12/00	3	9.00	1.50	21/12/00	150	5.60	143	
				2	09/01/01	3	9.00	1.50	11/01/01	150	N	N	
	3			30/01/01	3	9.00	1.51	02/02/01	150	N	N		
7078	T/DDP-3	7078	4	20/02/01	3	9.00	1.50	23/02/01	150	2.20	61		
			5	12/03/01	3	9.00	1.52	14/03/01	150	N	N		
Fulda	T/DDP-5	7050	1	08/08/00	5	1.96	0.20	12/08/00	147	1.80	150		
			2	29/08/00	5	1.96	0.20	02/09/00	147	2.50	241		
			3	19/09/00	5	1.96	0.20	23/09/00	147	2.10	192		
			4	17/10/00	5	1.98	0.20	21/10/00	149	2.40	175		
			5	07/11/00	5	1.98	0.20	11/11/00	149	2.60	140		
			6	28/11/00	5	1.98	0.20	02/12/00	148	2.60	30		
	7067	T/DDP-5	7067	3	13/12/00	5	9.25	1.00	17/12/00	138	N	N	
				4	03/01/01	5	9.30	0.98	07/01/01	140	2.70	129	
				5	01/02/01	5	9.35	1.00	05/02/01	140	N	N	
	7028	T/DDP-3	7028	6	22/02/01	5	9.35	0.98	26/02/01	140	N	N	
				1	04/04/00	3	8.55	1.49	06/04/00	143	2.02	106	

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg.Topotecan	Anz.Tage	Dosis Topotecan	mg/m ² pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten- nadir	Thrombozyten- nadir		
Fulda	T/DDP-3	7028	2	26/04/00	3	8.55	1.54	28/04/00	143	2.50	116		
			3	29/05/00	3	8.40	1.50	31/05/00	140	2.17	121		
			4	19/06/00	3	8.40	1.50	21/06/00	140	6.50	35		
			5	10/07/00	3	8.40	1.52	12/07/00	140	1.40	69		
		7051	1	10/08/00	3	7.80	1.54	12/08/00	129	0.40	11		
			2	01/09/00	3	5.66	1.14	03/09/00	125	1.50	22		
			3	25/09/00	3	5.65	1.13	27/09/00	125	1.70	21		
			4	23/10/00	3	5.68	1.13	25/10/00	127	1.60	109		
			5	20/11/00	3	5.48	1.10	22/11/00	125	N	N		
			6	18/12/00	3	5.48	1.09	20/12/00	125	1.20	72		
		7081	1	05/01/01	3	8.86	1.54	07/01/01	148	N	N		
			2	05/02/01	3	8.55	1.49	07/02/01	142	N	N		
		HH-Harburg	T/DDP-5	7064	1	19/10/00	5	9.20	1.01	23/10/00	138	N	N
					2	13/11/00	5	9.20	1.04	17/11/00	138	N	N
					3	04/12/00	5	6.60	0.77	08/12/00	132	3.20	78
					4	02/01/01	5	6.50	0.75	06/01/01	131	3.40	56
5	29/01/01				5	6.60	0.77	02/02/01	132	3.90	94		
7077	1			18/12/00	3	9.75	1.46	20/12/00	164	1.80	286		
	2			08/01/01	5	8.64	0.76	12/01/01	170	2.80	121		
	3			29/01/01	5	8.33	0.76	02/02/01	164	N	N		
	4			19/02/01	5	8.38	0.75	23/02/01	165	N	N		
	5			12/03/01	5	8.53	0.74			N	N		
7062	T/DDP-3				1	11/10/00	3	7.56	1.42	13/10/00	134	2.20	90
					2	01/11/00	3	6.60	1.24				
					3	22/11/00	3	7.00	1.30				
					4	20/12/00	3	6.88	1.27				
					5	02/04/01	5	8.45	0.75				
7068					1	04/11/00	3	8.68	1.50	06/11/00	144	2.90	70
			2		28/11/00	3	8.79	1.50	30/11/00	148	2.40	54	
			3		27/12/00	3	9.00	1.51	29/12/00	150	2.90	81	
			4		24/01/01	3	9.07	1.50	26/01/01	151	2.00	43	
			5		21/02/01	3	6.90	1.15	23/02/01	115	2.80	78	
		6	14/03/01		3	6.85	1.14	16/03/01	113				
7084			1	16/01/01	3	8.10	1.52	18/01/01	135	0.10	26		
Immenhausen	T/DDP-5	7025	1	27/03/00	5	8.40	1.03	31/03/00	120	2.30	47		
			2	17/04/00	5	8.50	1.05	21/04/00	120	3.30	154		
			3	08/05/00	5	8.50	1.04	12/05/00	120	3.00	126		
			4	29/05/00	5	8.50	1.04	02/06/00	120	2.60	70		
			5	19/06/00	5	8.50	1.04	23/06/00	120	2.10	22		
			6	17/07/00	5	8.50	1.04	21/07/00	120	2.40	52		
		7003	T/DDP-3		1	23/11/99	3	9.00	1.53	25/11/99	150	3.60	100
					2	14/12/99	3	10.50	1.79	16/12/99	150	2.82	66
					3	04/01/00	3	10.50	1.79	06/01/00	150	2.30	59
					4	25/01/00	3	10.50	1.78			3.60	89
				5	15/02/00	3	10.50	1.77			2.80	98	

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg.Topotecan	Anz.Tage	Dosis Topotecan	mg/m ² pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten-nadir	Thrombozyten-nadir		
Immenhausen	T/DDP-3	7003	6	08/03/00	3	10.50	1.80			3.70	97		
			7014	1	03/02/00	3	7.50	1.42	05/02/00	130	4.40	142	
				2	29/02/00	3	9.50	1.74	02/03/00	150	3.10	114	
			3	22/03/00	3	9.50	1.75	24/03/00	120	3.05	132		
			4	11/04/00	3	10.80	1.98	13/04/00	130	N	N		
			5	04/05/00	3	9.00	1.64	06/05/00	100	1.70	95		
		7041	6	23/05/00	3	9.00	1.65	25/05/00	100	N	N		
			1	19/06/00	3	6.75	1.25	22/06/00	130	2.96	80		
			2	10/07/00	3	6.75	1.26	13/07/00	130	1.70	117		
		7086	3	31/07/00	3	6.75	1.26	03/08/00	130	2.50	100		
			1	22/01/01	3	7.80	1.34	25/01/01	130	7.90	117		
			2	12/02/01	3	7.80	1.35	14/02/01	130	3.72	123		
		Limburg	T/DDP-5	7029	1	07/04/00	5	8.50	1.02	11/04/00	125	1.40	88
					2	28/04/00	5	8.50	1.00	02/05/00	130	2.10	70
3	20/05/00				5	8.50	1.02	24/05/00	130	3.70	80		
4	15/06/00				5	8.00	0.97	19/06/00	125	5.10	93		
5	06/07/00				5	8.00	1.00	10/07/00	125	1.50	42		
6	03/08/00				5	8.00	1.01	07/08/00	120	2.20	216		
7048	1			27/07/00	5	7.50	0.97	31/07/00	115	0.90	90		
	2			24/08/00	5	6.00	0.77	28/08/00	115	3.00	145		
	3			19/09/00	5	6.00	0.77	23/09/00	120	1.60	105		
	4			23/10/00	5	6.00	0.77	27/10/00	120	1.00	107		
	5			28/11/00	5	5.70	0.73	02/12/00	120	2.40	116		
7070	6			28/12/00	5	5.70	0.73	01/01/01	120	1.00	64		
	1			14/11/00	5	8.30	1.00	18/11/00	125	0.90	16		
	2			15/12/00	5	6.20	0.77	19/12/00	125	1.80	31		
	3		26/01/01	5	8.00	0.99			1.20	21			
	4		24/02/01	5	6.30	0.76	28/02/01	300	1.30	16			
7071	1		14/11/00	5	8.50	0.99	18/11/00	130					
T/DDP-3	7023		1	22/03/00	3	6.60	1.51	24/03/00	110	2.80	111		
			2	12/04/00	3	6.60	1.50	14/04/00	110	3.30	185		
			3	03/05/00	3	6.60	1.50	05/05/00	110	3.60	153		
			4	25/05/00	3	7.50	1.70	27/05/00	110	3.00	104		
		5	14/06/00	3	7.80	1.77	16/06/00	110	3.20	63			
		6	11/07/00	3	7.50	1.75	13/07/00	110	2.20	41			
Wiesbaden	T/DDP-5	7026	1	31/03/00	5	9.70	1.00	04/04/00	145	2.40	165		
			2	21/04/00	5	9.40	1.01	25/04/00	141	3.70	132		
			3	12/05/00	5	9.30	1.01			3.00	170		
			4	02/06/00	5	9.30	1.00			2.73	117		
			5	26/06/00	5	9.20	1.01			3.25	102		
			6	17/07/00	5	9.30	1.00			1.80	75		
		7044	1	06/07/00	5	9.10	0.90	10/07/00	137	1.60	53		
			2	27/07/00	5	9.10	0.90	31/07/00	137	2.40	65		
			3	17/08/00	5	9.05	0.91	21/08/00	136	1.50	70		
			4	08/09/00	5	9.00	0.91	12/09/00	135	2.64	39		

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg.Topotecan	Anz.Tage	Dosis Topotecan	mg/m ² pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten- nadir	Thrombozyten- nadir	
Wiesbaden	T/DDP-5	7057	1	01/09/00	5	8.35	0.92	05/09/00	125	0.99	11	
			2	22/09/00	5	8.35	0.93	26/09/00	125	0.50	13	
		7059	1	22/09/00	5	8.05	0.99	26/09/00	121	1.98	18	
			2	12/10/00	5	5.65	0.75	16/10/00	113	5.30	186	
			3	02/11/00	5	7.70	1.00	06/11/00	116	5.13	360	
			4	23/11/00	5	7.76	1.01			14.20	628	
		7061	1	06/10/00	5	9.70	0.93	10/10/00	146	4.02	124	
			2	27/10/00	5	12.05	1.20	31/10/00	145	4.70	202	
			3	17/11/00	5	12.25	1.18	21/11/00	147	3.00	118	
			4	08/12/00	5	12.15	1.16	12/12/00	146	4.20	145	
			5	02/01/01	5	12.15	1.16	06/01/01	146	4.00	191	
			6	23/01/01	5	12.15	1.17	27/01/01	146	3.10	328	
	T/DDP-3	7072	1	11/11/00	3	7.65	1.42	13/11/00	128	1.96	94	
			2	04/12/00	3	7.65	1.43	06/12/00	128	3.00	133	
			3	28/12/00	3	7.80	1.47	30/12/00	130	2.10	92	
			4	19/01/01	3	7.80	1.46	21/01/01	130	2.50	83	
			5	19/02/01	3	7.74	1.46	21/02/01	129	2.30	89	
			6	15/03/01	3	7.80	1.42	17/03/01	130	2.53	140	
	Luedenscheid	T/DDP-5	7032	1	30/05/00	5	8.50	0.99	03/06/00	125	2.00	50
				2	26/06/00	5	8.50	1.03	30/06/00	125	1.70	56
			7047	1	20/07/00	5	8.50	1.03	24/07/00	120	0.70	11
2				15/08/00	5	6.00	0.74	19/08/00	120	0.60	14	
T/DDP-3		7030	1	22/04/00	3	9.00	1.50	24/04/00	150	0.80	28	
			7039	1	03/07/00	3	8.70	1.49	05/07/00	150	2.20	69
7043		2	25/07/00	3	8.40	1.48	27/07/00	140	3.20	84		
		1	29/06/00	3	7.80	1.49	01/07/00	130	3.60	150		
7043		2	21/07/00	3	9.00	1.75	23/07/00	130	2.40	75		
		3	11/08/00	3	9.00	1.77	13/08/00	130	4.90	76		
		7056	1	26/08/00	3	8.40	1.47	28/08/00	143	7.00	111	
7060		2	18/09/00	3	9.90	1.75	20/09/00	140	0.80	13		
		1	29/09/00	3	8.40	1.48			2.30	22		
		2	24/10/00	3	6.90	1.25	26/10/00	140	4.30	70		
		3	14/11/00	3	6.90	1.26	16/11/00	140	3.90	88		
		4	06/12/00	3	6.90	1.25	08/12/00	140	3.40	88		
		5	08/01/01	3	6.90	1.25	10/01/01	140	2.80	45		
6		29/01/01	3	6.90	1.27	31/01/01	140	3.60	64			
Homburg		T/DDP-5	7005	1	08/12/99	5	10.00	0.99	12/12/99	150	3.20	106
				2	29/12/99	5	10.00	1.00	02/01/00	150	4.20	165
				3	19/01/00	5	10.00	0.98	23/01/00	150	3.10	132
	4			09/02/00	5	10.00	0.98	13/02/00	150	2.70	124	
	5			08/03/00	5	10.00	0.96	12/03/00	150	2.70	109	
	6			29/03/00	5	10.00	0.95	02/04/00	150	3.30	123	
	7006		1	17/12/99	5	9.50	1.02	21/12/99	141	0.90	7	
	7018		1	21/02/00	5	8.00	1.01	25/02/00	120	1.50	75	
			2	20/03/00	5	7.85	1.00	24/03/00	118	1.60	105	

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg.Topotecan	Anz.Tage	Dosis Topotecan	mg/m ² pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten- nadir	Thrombozyten- nadir	
Homburg	T/DDP-5	7018	3	10/04/00	5	8.00	1.00	14/04/00	120	1.80	72	
			4	05/05/00	5	8.00	1.00	09/05/00	120	1.50	35	
			5	27/05/00	5	8.00	1.01	31/05/00	120	1.10	67	
			6	20/06/00	5	8.00	1.01	24/06/00	128	1.40	11	
		7042	1	27/06/00	5	9.00	0.98	01/07/00	135	2.10	16	
			2	18/07/00	5	7.75	0.83	22/07/00	135	3.90	181	
			3	09/08/00	5	9.00	0.95	13/08/00	135	3.60	82	
			4	31/08/00	5	9.50	1.01	04/09/00	140	2.60	45	
			5	23/09/00	5	8.90	0.93	27/09/00	140	2.90	84	
			6	20/10/00	5	9.50	1.01	24/10/00	140	2.80	51	
		T/DDP-3	7002	1	18/11/99	3	7.20	1.52	20/11/99	118	4.20	87
				2	09/12/99	3	7.20	1.52	11/12/99	118	5.70	160
	3			06/01/00	3	7.20	1.51	08/01/00	118	6.00	114	
	4			27/01/00	3	7.20	1.50	29/01/00	120	7.10	195	
	5			17/02/00	3	7.20	1.52	19/02/00	120	2.00	9	
	6			14/03/00	3	7.20	1.51	16/03/00	120	4.90	128	
	7004		1	30/11/99	3	8.70	1.51	02/12/99	146	N	N	
			2	22/12/99	3	8.70	1.53	24/12/99	143	4.30	143	
			3	12/01/00	3	8.70	1.51	14/01/00	146	4.40	152	
			4	02/02/00	3	9.00	1.52	04/02/00	150	3.80	104	
			5	23/02/00	3	9.00	1.51	25/02/00	150	2.90	121	
			6	15/03/00	3	9.00	1.51	17/03/00	150	3.60	316	
	7053		7058	1	15/08/00	3	8.40	1.49	17/08/00	140	0.10	8
				1	30/08/00	3	8.55	1.48	01/09/00	142	3.28	115
				2	20/09/00	3	10.12	1.75	22/09/00	144	2.63	140
				3	11/10/00	3	10.02	1.75	13/10/00	143	3.21	135
				4	01/11/00	3	10.02	1.75	03/11/00	143	2.27	82
				5	22/11/00	3	10.02	1.73	24/11/00	142	2.33	68
	6	18/12/00	3	10.02	1.73	20/12/00	142	2.00	24			
	Marburg	T/DDP-5	7001	1	15/11/99	5	10.00	0.98	19/11/99	150	6.90	26
2				06/01/00	5	7.50	0.73	10/01/00	150	2.70	44	
4				09/03/00	5	7.50	0.72	13/03/00	150	2.40	71	
5				06/04/00	5	7.50	0.74	10/04/00	150	2.50	83	
6				28/04/00	5	7.50	0.72	02/05/00	150			
1				16/03/00	5	9.50	1.02	20/03/00	140	2.60	157	
7021			2	11/04/00	5	9.50	1.03	15/04/00	140	1.80	26	
			7052	1	10/08/00	5	8.50	1.01	14/08/00	127	0.90	42
				2	13/09/00	5	8.35	0.98	17/09/00	128	N	N
3				06/10/00	5	8.06	0.95	10/10/00	128	20.00	381	
7055			4	31/10/00	5	8.10	0.96	04/11/00	128	20.70	208	
			1	21/08/00	5	9.50	0.98	25/08/00	142	2.30	111	
			2	11/09/00	5	9.50	1.00	15/09/00	142	2.30	111	
			3	09/10/00	5	12.00	1.23	13/10/00	146	1.60	92	
			4	02/11/00	5	9.60	1.00	06/11/00	146	2.00	86	
			5	28/11/00	5	9.60	1.03	02/12/00	146	2.30	193	
6			05/01/01	5	9.60	0.99			2.20	59		

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Beg.Topotecan	Anz.Tage	Dosis Topotecan	mg/m2 pro Tag	Dat. Cisplatin	Dosis Cisplatin	Leukozyten- nadir	Thrombozyten- nadir
Marburg	T/DDP-5	7074	1	24/11/00	5	7.60	0.79			0.2	66
		7080	1	28/12/00	5					1.1	40
	T/DDP-3	7009	1	07/01/00	3	8.10	1.46	09/01/00	140	1.2	53
			2	03/02/00	3	8.10	1.44	05/02/00	140	1.8	39
			4	07/04/00	3	8.10	1.43	09/04/00	140	1.1	8
			5	11/05/00	3	6.90	1.24	13/05/00	140	1.0	27
			6	15/06/00	3	5.58	1.01	17/06/00	140	0.9	9
			7015	1	03/02/00	3	9.00	1.25	05/02/00	150	2.0
		2	01/03/00	3	9.00	1.26	03/03/00	150	2.0	57	
		3	29/03/00	3	9.00	1.33	31/03/00	150	1.9	35	
		4	27/04/00	3	9.00	1.27	29/04/00	150	N	N	
	7046	1	18/07/00	3	8.70	1.52	20/07/00	145	N	N	
		2	09/08/00	3	8.70	1.55	11/08/00	145	4.1	118	
		3	30/08/00	3	9.90	1.78	01/09/00	145	3.2	54	
		4	20/09/00	3	9.90	1.78	22/09/00	142	4.9	349	
		5	11/10/00	3	9.90	1.80	13/10/00	142	3.1	50	
		6	01/11/00	3	9.90	1.81	03/11/00	142	3.6	45	
	7073	1	15/11/00	3	7.50	1.50	17/11/00	125	4.3	122	
		2	14/12/00	3	7.50	1.50	16/12/00	125	3.8	104	
		3	08/01/01	3	7.50	1.50	10/01/01	125	5.1	358	
		4	05/02/01	3	7.50	1.50	07/02/01	125	6.3	305	
		5	12/03/01	3	7.50	1.50	14/03/01	125	6.8	299	
		6	10/04/01	3	7.50	1.50	12/04/01	125	3.2	296	
	7079	1	16/01/01	2	5.85	1.47			2.4	180	
		2	06/02/01	2	5.85	1.54			2.1	158	
		3	27/02/01	3	4.50	0.81	01/03/01	150	1.5	153	
	7083	1	11/01/01	3	8.28	1.50	13/01/01	138	1.1	57	
		2	05/02/01	3	8.40	1.52	07/02/01	140	2.9	92	
		3	27/02/01	3	8.40	1.52	01/03/01	140	1.6	92	
		4	27/03/01	3	8.14	1.49	29/03/01	135	1.6	67	
		5	11/05/01	3	8.14	1.49	13/05/01	135	2.8	170	
		6	08/06/01	3	8.14	1.50	10/06/01	135	2.0	56	

Listing 6

Transfusionen

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Blutprodukt	Anzahl
Gerlingen	T/DDP-5	7013	2	Erythrozyten	2
			3	Erythrozyten	2
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	3	Erythrozyten	2
			4	Erythrozyten	2
			5	Erythrozyten	2
			6	Erythrozyten	2
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	5	Erythrozyten	3
			3	Erythrozyten	4
		7037	4	Erythrozyten	2
			5	Erythrozyten	2
			6	Erythrozyten	2
Muenster	T/DDP-5	7045	1	Thrombozyten	1
			4	Erythrozyten	4
		7066	4	Thrombozyten	1
Frankfurt	T/DDP-3	7076	3	Erythrozyten	2
			4	Erythrozyten	3
Duisburg	T/DDP-5	7020	4	Erythrozyten	2
Fulda	T/DDP-5	7050	3	Erythrozyten	2
			6	Erythrozyten	2
		7067	3	Erythrozyten	1
	T/DDP-3	7028	6	Erythrozyten	3
			4	Erythrozyten	1
			5	Erythrozyten	2
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	3	Erythrozyten	2
			4	Erythrozyten	2
		7077	4	Erythrozyten	2
			5	Erythrozyten	2
			5	Erythrozyten	2
Immenhausen	T/DDP-5	7025	5	Erythrozyten	2
			3	Erythrozyten	5
	T/DDP-3	7003	6	Erythrozyten	3
			4	Erythrozyten	2
Limburg	T/DDP-5	7029	4	Erythrozyten	2
			2	Erythrozyten	1
		7070	2	Thrombozyten	1
			3	Erythrozyten	2
		3	Thrombozyten	2	
		4	Erythrozyten	2	
		4	Thrombozyten	2	

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Blutprodukt	Anzahl	
Wiesbaden	T/DDP-5	7026	3	Erythrozyten	2	
		7044	4	Erythrozyten	2	
		7057	1	Erythrozyten	8	
	T/DDP-3	7072	1	Thrombozyten	19	
			2	Erythrozyten	1	
			1	Erythrozyten	4	
Luedenscheid	T/DDP-5	7047	2	Erythrozyten	2	
			2	Thrombozyten	2	
	T/DDP-3	7030	1	Erythrozyten	10	
			2	Thrombozyten	6	
			1	Thrombozyten	2	
Homburg	T/DDP-5	7006	1	Erythrozyten	4	
			1	Thrombozyten	3	
			5	Erythrozyten	2	
			1	Thrombozyten	1	
	T/DDP-3	7002	5	Thrombozyten	1	
			7053	1	Erythrozyten	8
			1	Thrombozyten	8	
			7058	5	Erythrozyten	2
Marburg	T/DDP-5	7052	4	Erythrozyten	2	
			6	Erythrozyten	2	
	T/DDP-3	7009	4	Thrombozyten	1	
			6	Erythrozyten	2	
			6	Thrombozyten	1	
			6	Thrombozyten	1	

Listing 7

Zusatzmedikation und Wachstumsfaktorgabe

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Medikation	von	bis
Plauen	T/DDP-5	7036	1	Tavanic 500 1x1	16/06/00	25/06/00
			1	Wachstumsfaktor: Neupogen 30 s.c.	22/06/00	
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	2	Amphoronal = Amphotoricin B Lokal	24/04/00	29/04/00
Gerlingen	T/DDP-5	7013	2	Zienam 3x 1 g	24/02/00	01/03/00
			3	Ciprobay 2x 500	11/03/00	20/03/00
			3	Wachstumsfaktor:	15/03/00	19/03/00
	T/DDP-3	7012	1	Ciprobay	03/02/00	16/02/00
			1	Diflucan	03/02/00	16/02/00
			1	Wachstumsfaktor: Neupogen 48 Mio E	02/02/00	07/02/00
			2	Ciprobay	03/02/00	16/02/00
			2	Diflucan	03/02/00	16/02/00
Jena	T/DDP-5	7082	1	Wachstumsfaktor: Granozyte 1 Amp/d	12/01/01	17/01/01
		T/DDP-3	7035	1	L-Thyroxin 100	12/06/00
			1	Viani forte 2x1	29/05/00	19/06/00
			1	Berodual DA b. Bed.	29/05/00	19/06/00
			2	L-Thyroxin 100	04/07/00	
			2	Viani forte 21	04/07/00	
			2	Berodual DA b. Bed.	04/07/00	
			3	Zofran iv.	26/07/00	29/07/00
			4	Zofran	16/08/00	19/08/00
		5	Zofran	06/09/00	09/09/00	
Muenchen Harl.	T/DDP-3	7022	1	Clindamycin	24/03/00	04/04/00
			1	Ceftriaxon	24/03/00	04/04/00
			1	Fluconazol	22/03/00	04/04/00
			4	Rocephin	31/05/00	05/06/00
			4	Klacid	26/05/00	04/06/00
			5	Thioctacid 600	03/07/00	06/07/00
			5	Vitamin B i.m.	06/07/00	06/07/00
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7037	4	Avalox 400 mg	24/08/00	08/09/00
			6	Uracid	18/10/00	25/10/00
Muenster	T/DDP-5	7066	4	Ciprobay	13/01/01	25/01/01
Frankfurt	T/DDP-5	7040	2	Ciprobay 2x 500 mg	14/07/00	23/07/00
			2	Fortum 3x 1 g	21/07/00	26/07/00
Duisburg	T/DDP-5	7020	5	Unazid (Pharyngitis)	06/07/00	12/07/00
			6	Rulid (Laryngitis)	05/08/00	14/08/00
	T/DDP-3	7049	5	Zinacef	04/11/00	07/11/00
Fulda	T/DDP-5	7067	5	Staphylex	24/01/01	28/01/01
	T/DDP-3	7051	1	Wachstumsfaktor: G-CSF 300 myg/d	22/08/00	30/08/00
			2	Amphomoronol	07/09/00	

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Medikation	von	bis		
Fulda	T/DDP-3	7051	2	Wachstumsfaktor: Granocyte	22/08/00	30/08/00		
			3	Amphomoronol	25/09/00	29/09/00		
			4	Amphomoronol	23/10/00	25/10/00		
			5	Amphomoronol	20/11/00	23/11/00		
			6	Amphomoronol	18/12/00	20/12/00		
			7081	2	Amphomoronol	08/02/01		
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	5	Augmentan	19/02/01	01/03/01		
			5	Candio-Hermal	19/02/01	01/03/01		
	T/DDP-3	7068	1	Tavanic	14/11/00	19/11/00		
			3	Cotrim forte	15/01/01			
			4	Tavanic	15/02/01	15/02/01		
			5	Tarivid	04/03/01	10/03/01		
7084	1	Augmentan	19/01/01					
	1	Wachstumsfaktor: Neupogen	19/01/01					
Immenhausen	T/DDP-5	7025	5	Wachstumsfaktor: Erythropoetin	19/06/00	17/07/00		
			6	Wachstumsfaktor: Erythropoieitn	18/07/00	13/08/00		
Wiesbaden	T/DDP-5	7059	1	TAZOBAC	21/09/00	02/10/00		
			4	TAZOBAC, GERNE BGN	26/11/00	27/11/00		
Luedenscheid	T/DDP-5	7047	1	Recephin	02/08/00	04/08/00		
			1	Gentamycin	02/08/00	08/08/00		
			1	Diflucan	02/08/00	08/08/00		
			1	Wachstumsfaktor: Neupogen	01/08/00	04/08/00		
			2	Diflucan Saft	15/08/00	20/08/00		
			2	Ciprobay 250 3x2	27/08/00	30/08/00		
			2	Penicillin 10 Mega/d	30/08/00	01/09/00		
			2	Wachstumsfaktor: Neupogen 48	26/08/00	28/08/00		
			T/DDP-3	7039	1	Ciprobay 3x 500 mg	22/06/00	04/07/00
Homburg	T/DDP-5	7006	1	CIPROFLOXACIN	10/12/99	27/12/99		
	T/DDP-3	7053	1	CIPROBAY	19/08/00	21/08/00		
			1	FORTUM	22/08/00	31/08/00		
			1	Wachstumsfaktor: Neupogen	21/08/00	25/08/00		
Marburg	T/DDP-5	7052	1	Cefuroxim 2x3	23/08/00	27/08/00		
			1	Carbomycin 300 xl	24/08/00	27/08/00		
			1	Wachstumsfaktor: G-CSF	21/08/00	23/08/00		
			1	Claforan	29/11/00	30/11/00		
		7074	1	Vancomycin	29/11/00	30/11/00		
			1	Meronem	01/12/00	01/12/00		

Listing 8
Restaging / Progression, Rezidiv / Überleben

Klinik	Therapie	Patient	Randomdatum	Zyklus	vorzeitiger Abbruch	Restaging	Rezidiv/ Progress	Datum Rezidiv	Status	Todesursache	letztes Datum
Amberg	T/DDP-3	7008	04/01/00	1	Tod	Tod	ja	04/01/00	verstorben	Chemo moegl./tumorbed.	15/01/00
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	22/03/00	6		CR	ja	15/01/01	lebt		10/01/02
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	01/12/00	6		CR	ja	15/05/01	verstorben	tumorbedingt	15/06/01
Plauen	T/DDP-5	7036	14/06/00	1	Tod	Tod	ja	14/06/00	verstorben	tumorbedingt	29/06/00
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	31/03/00	2	PD	PD	ja	31/03/00	verstorben	tumorbedingt	04/06/00
		7038	14/06/00	6		PR	ja	14/05/01	lebt		08/01/02
Gerlingen	T/DDP-5	7013	20/01/00	3	Pat.Wunsch		ja	01/08/00	verstorben	tumorbedingt	11/09/00
	T/DDP-3	7012	20/01/00	2	Tod	Tod	ja	20/01/00	verstorben	tumorbedingt	27/02/00
Jena	T/DDP-5	7082	03/01/01	1	Tod	Tod	ja	17/01/01	verstorben	Chemotherapie bedingt	17/01/01
	T/DDP-3	7035	13/06/00	6		PR	ja	15/11/00	verstorben	tumorbedingt	23/11/01
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	10/02/00	6		CR	ja	15/12/00	verstorben	sonstige Ursache	31/03/01
	T/DDP-3	7022	20/03/00	6		NC	ja	21/09/00	verstorben	tumorbedingt	10/02/01
Oberhausen	T/DDP-5	7010	10/01/00	2	Tod	Tod	ja	10/01/00	verstorben	tumorbedingt	16/03/00
		7011	12/01/00	3	PD	PD	ja	08/03/00	verstorben	tumorbedingt	25/07/01
Treuenbritzen	T/DDP-3	7017	17/02/00	2	Pat.Wunsch		nein	10/03/00	lebt		10/03/00
		7063	13/10/00	6		PD	ja	02/03/01	lebt		22/10/01
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	04/01/00	6		PR	ja	15/11/00	verstorben	tumorbedingt	07/03/02
		7034	09/06/00	2	PD	PD	ja	09/06/00	verstorben	tumorbedingt	21/08/00
		7037	14/06/00	6		PR	ja	02/04/01	verstorben	tumorbedingt	23/04/02
Muenster	T/DDP-5	7045	10/07/00	1	Tod	Tod	ja	23/07/00	verstorben	Chemotherapie bedingt	23/07/00
		7066	26/10/00	4	NW		ja	17/04/01	lebt		17/12/01
	T/DDP-3	7054	17/08/00	4	PD	PD	ja	21/11/00	verstorben	tumorbedingt	13/05/01
Frankfurt	T/DDP-5	7040	15/06/00	6		PR	ja	03/05/01	lebt		28/01/02
		7085	16/01/01	2	unbekannt		ja	26/06/01	verstorben	tumorbedingt	12/11/01
	T/DDP-3	7065	25/10/00	1	Pat.Wunsch		nein	07/11/00	lebt		09/11/00
		7076	14/12/00	4	AZ		nein	26/03/01	verstorben	tumorbedingt	10/05/01
Duisburg	T/DDP-5	7019	01/03/00	2	Pat.Wunsch		nein	30/06/00	verstorben	tumorbedingt	03/12/00
		7020	13/03/00	6		CR	ja	08/12/00	verstorben	tumorbedingt	08/01/01
	T/DDP-3	7033	09/06/00	3	PD	PD	ja	24/07/00	verstorben	tumorbedingt	05/11/00
		7049	28/07/00	5	unbekannt		ja	16/01/01	lebt		19/09/01
		7078	19/12/00	5	PD	PD	ja	29/01/01	verstorben	tumorbedingt	13/05/01
Fulda	T/DDP-5	7050	03/08/00	6		PR	ja	07/11/00	lebt		19/01/01
		7067	30/10/00	6		PD	ja	20/03/01	lebt		22/03/01

Klinik	Therapie	Patient	Randomdatum	Zyklus	vorzeitiger Abbruch	Restaging	Rezidiv/ Progress	Datum Rezidiv	Status	Todesursache	letztes Datum	
Fulda	T/DDP-3	7028	03/04/00	5	Tod	Tod	ja	13/08/00	verstorben	Chemother.Einfusss moegl.	13/08/00	
		7051	08/08/00	6		PD	ja	15/01/01	verstorben	tumorbedingt	15/12/01	
		7081	03/01/01	2	PD	PD	ja	03/01/01	verstorben	tumorbedingt	15/03/01	
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	18/10/00	5	PD	PD	ja	12/03/01	verstorben	tumorbedingt	21/12/01	
		7077	18/12/00	6		PD	ja	04/04/01	verstorben	tumorbedingt	08/08/01	
	T/DDP-3	7062	11/10/00	4	Pat.Wunsch		ja	15/02/01	verstorben	tumorbedingt	11/03/01	
		7068	02/11/00	6		PR	ja	15/05/01	verstorben	tumorbedingt	08/06/01	
		7084	15/01/01	1	Tod	Tod	ja	19/01/01	verstorben	Chemotherapie bedingt	19/01/01	
Immenhausen	T/DDP-5	7025	24/03/00	6		PR	ja	27/11/00	lebt		07/02/01	
	T/DDP-3	7003	22/11/99	6		PR	ja	12/05/00	verstorben	tumorbedingt	30/10/00	
		7014	02/02/00	6		PD	ja	28/06/00	verstorben	tumorbedingt	10/01/01	
	unbekannt	7041	16/06/00	3			nein	10/08/00	verstorben	tumorbedingt	01/10/00	
		7086	18/01/01	2	PD	PD	ja	18/01/01	verstorben	tumorbedingt	05/03/01	
Limburg	T/DDP-5	7029	07/04/00	6		PR	ja	15/09/00	verstorben	tumorbedingt	10/10/00	
		7048	26/07/00	6		CR	ja	06/07/01	lebt		12/02/02	
		7070	10/11/00	4	unbekannt		nein	23/04/01	lebt		23/04/01	
		7071	10/11/00	1	Pat.Wunsch		nein	20/11/00	lebt		20/11/00	
	T/DDP-3	7023	21/03/00	6		CR	ja	31/10/00	lebt		30/01/02	
	Wiesbaden	T/DDP-5	7026	30/03/00	6		PR	ja	02/11/00	verstorben	tumorbedingt	19/12/00
7044			05/07/00	4	unbekannt		ja	17/04/01	verstorben	tumorbedingt	29/05/01	
7057			31/08/00	2	Tod	Tod	ja	03/10/00	verstorben	Chemotherapie bedingt	03/10/00	
7059			21/09/00	4	Tod	Tod	ja	27/11/00	verstorben	Chemother.Einfusss moegl.	27/11/00	
7061			04/10/00	6		PD	ja	27/02/01	lebt		02/09/01	
T/DDP-3		7072	10/11/00	6		PR	ja	12/06/01	lebt		08/02/02	
Luedenscheid		T/DDP-5	7032	29/05/00	2	SAE		ja	09/02/01	lebt		09/01/02
	7047		20/07/00	2	Tod	Tod	ja	20/07/00	verstorben	tumorbedingt	19/09/00	
	T/DDP-3	7030	20/04/00	1	NW		ja	12/07/00	verstorben	tumorbedingt	15/10/00	
		7039	29/06/00	2	PD	PD	ja	29/06/00	verstorben	tumorbedingt	06/11/00	
		7043	29/06/00	3	PD	PD	ja	21/08/00	verstorben	tumorbedingt	12/07/01	
		7056	24/08/00	2	Tod	Tod	ja	24/08/00	verstorben	Chemo moegl./tumorbed.	09/10/00	
		7060	27/09/00	6		PR	ja	28/08/01	verstorben	tumorbedingt	23/10/01	
		Homburg	T/DDP-5	7005	07/12/99	6		CR	ja	15/10/00	verstorben	tumorbedingt
7006	16/12/99			1	Tod	Tod	ja	16/12/99	verstorben	tumorbedingt	10/01/00	
7018	18/02/00			6		PR	ja	23/08/00	verstorben	tumorbedingt	31/10/00	
7042	26/06/00			6		PR	ja	26/04/01	verstorben	tumorbedingt	19/05/01	
T/DDP-3	7002			17/11/99	6		PD	ja	15/04/00	verstorben	Todesursache unbekannt	15/06/00
unbekannt	7004		30/11/99	6		PR	ja	28/06/00	verstorben	tumorbedingt	15/12/00	
	7053		14/08/00	1	Tod	Tod	ja	14/08/00	verstorben	Chemo moegl./tumorbed.	31/08/00	
	7058		29/08/00	6		PR	ja	04/04/01	verstorben	tumorbedingt	01/08/01	
	T/DDP-5		7001	15/11/99	6		PR	ja	11/06/00	verstorben	tumorbedingt	11/06/00

Klinik	Therapie	Patient	Randomdatum	Zyklus	vorzeitiger Abbruch	Restaging	Rezidiv/ Progress	Datum Rezidiv	Status	Todesursache	letztes Datum
Marburg	T/DDP-5	7021	15/03/00	2	PD	PD	ja	15/03/00	verstorben	tumorbedingt	01/09/00
		7052	10/08/00	4	PD	PD	ja	24/11/00	verstorben	tumorbedingt	03/05/01
		7055	18/08/00	6		PR	ja	07/03/01	verstorben	tumorbedingt	09/06/01
		7074	23/11/00	1	Tod	Tod	ja	01/12/00	verstorben	Chemother.Einfusss moegl.	01/12/00
		7080	28/12/00	1	Tod	Tod	ja	10/01/01	verstorben	Chemother.Einfusss moegl.	10/01/01
	T/DDP-3	7009	07/01/00	6		PR	ja	11/08/00	verstorben	tumorbedingt	25/08/00
		7015	03/02/00	4	PD	PD	ja	25/05/00	verstorben	tumorbedingt	02/10/00
		7046	18/07/00	6		PD	ja	21/09/00	verstorben	tumorbedingt	07/03/01
		7073	15/11/00	6		PR	ja	14/12/00	verstorben	tumorbedingt	24/09/01
		7079	21/12/00	3	PD	PD	ja	27/02/01	lebt		31/05/01
		7083	10/01/01	6		CR	nein	29/06/01	lebt		29/06/01

Listing 9

Nebenwirkungen nach WHO (I)

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.	
Amberg	T/DDP-3	7008	1								
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	1	Grad 0	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6								
Plauen	T/DDP-5	7036	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	1	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7038	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
Gerlingen	T/DDP-5	7013	1	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad II	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	
			3	Grad II	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	
	T/DDP-3	7012	1	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad II	Grad I	Grad I	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
Jena	T/DDP-5	7082	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	T/DDP-3	7035	1	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
6	Grad 0	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0				
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	1	Grad II	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad II	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	6	Grad II	Grad III	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
T/DDP-3	7022	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0		

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.	
Muenchen Harl.	T/DDP-3	7022	2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad I	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad I	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
Oberhausen	T/DDP-5	7010	1	Grad 0	Grad IV	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2								
		7011	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
Treuenbritzen	T/DDP-3	7017	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2								
		7063	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
6											
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	1	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7034	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7037	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad II	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0
			6								
Muenster	T/DDP-5	7045	1	Grad II	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad IV	Grad 0	
			1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7066	2	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			3	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
	T/DDP-3	7054	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
Frankfurt	T/DDP-5	7040	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.	
Frankfurt	T/DDP-5	7040	3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7085	6	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	T/DDP-3	7065	1	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7076	2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
Duisburg	T/DDP-5	7019	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7020	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	T/DDP-3	7033	5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			6	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0
		7049	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	7078	4	Grad 0	Grad IV	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
Fulda	T/DDP-5	7050	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7067	4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	T/DDP-3	7028	3	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7028	6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
7028	3	Grad 0	Grad IV	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	4	Grad 0	Grad III	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.		
Fulda	T/DDP-3	7028	5	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			7051	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad III	
				2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				5								
			6	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			7081	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		2										
	HH-Harburg	T/DDP-5	7064	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
				3	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
4				Grad 0	Grad III	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
5				Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
7077				1	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad II	Grad II	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6									
			T/DDP-3	7062	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
2		Grad 0			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
3		Grad 0			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7068		4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
1				Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
2				Grad 0	Grad II	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0		
			4	Grad I	Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0		
			5	Grad I	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0		
			6									
		7084	1						Grad 0			
Immenhausen	T/DDP-5	7025	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6	Grad 0	Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		T/DDP-3	7003	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	2			Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	3			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	4			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	5			Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	6			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			7014	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	2			Grad 0	Grad III	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	3			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.		
Immenhausen	T/DDP-3	7014	4									
			5									
			6									
		7041	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3									
7086	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
	2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
Limburg	T/DDP-5	7029	1	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7048	1	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7070	4	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			6	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			1	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		T/DDP-3	7071	2	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0
				3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	4			Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	7073		1	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	Wiesbaden	T/DDP-5	7026	4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
				5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
6				Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
1				Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
2				Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
3				Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
7044	4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0			
	2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad IV			
7057	3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
	4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0			
7059	2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0			
	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
	2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.		
Wiesbaden	T/DDP-5	7059	4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0		
			7061	1	Grad 0	Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					2	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					3	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					4	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					5	Grad 0	Grad I		Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				6	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
		T/DDP-3	7072	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	2			Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	3			Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	4			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad III	Grad 0	
	5			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	6			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	Luedenscheid	T/DDP-5	7032	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					7047	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
						2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0
				T/DDP-3	7030	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
7039			1			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			7043		2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			7056		3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
				2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			7060	1	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
				3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
				4	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				5	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				6	Grad 0	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
Homburg	T/DDP-5	7005	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			3	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
				7006	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	
					7018	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0
					2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					3	Grad 0	Grad I	Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	
					4	Grad 0	Grad IV	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad II	
					5	Grad 0	Grad II	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	
					6	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	
				7042	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
					2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.			
Homburg	T/DDP-5	7042	3	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
			4	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
			5	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
			6	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
			T/DDP-3	7002	1	Grad 0	Grad III	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
					2	Grad 0	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	3	Grad 0			Grad III	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	4	Grad 0			Grad III	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	5	Grad 0			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	6	Grad 0			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	7004	1			Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		2			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		3			Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		4			Grad 0	Grad 0	Grad IV	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	7053	7058	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad III	Grad IV	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0		
			3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			4	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			6	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			Marburg	T/DDP-5	7001	1	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
2						Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
4						Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
5						Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
6	Grad 0	Grad 0				Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
7021	7052	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
		2	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
		7055	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			3	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0		
		7074	7080	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				3	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
5	Grad 0			Grad I	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I			
6	Grad 0			Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
T/DDP-3	7009	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0			
		2	Grad 0	Grad II	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
		4	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
		5	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
		6	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Stomatitis	Uebelkeit	Erbrechen	Durchfall	Haematurie	Fieber	Hautveraend.	
Marburg	T/DDP-3	7015	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7046	1	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			6	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7073	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7079	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7083	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
6	Grad 0		Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		

Listing 10

Nebenwirkungen nach WHO (II)

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie		
Amberg	T/DDP-3	7008	1										
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad II	
			6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad II	
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			6										
Plauen	T/DDP-5	7036	1	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	1	Grad II	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad II	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			7038	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
				3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
				4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I				
6	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I			
Gerlingen	T/DDP-5	7013	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0		
			2	Grad I	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II	
			3	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad III	
	T/DDP-3	7012	1	Grad I	Grad II	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad IV	
Jena	T/DDP-5	7082	1	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	T/DDP-3	7035	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I			
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad I		
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad II		
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad II	
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad III	
			6	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	
T/DDP-3	7022	1	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie		
Muenchen Harl.	T/DDP-3	7022	2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		
			3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
			6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad III		
Oberhausen	T/DDP-5	7010	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2										
		7011	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
Treuenbitzen	T/DDP-3	7017	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2										
		7063	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
6													
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7007	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
		7034	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad I	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7037	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			3	Grad II	Grad II								Grad II
			4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			5	Grad III	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad III
6													
Muenster	T/DDP-5	7045	1	Grad I	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
		7066	2	Grad II	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
	T/DDP-3	7054	4	Grad II	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
4	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I			
Frankfurt	T/DDP-5	7040	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie		
Frankfurt	T/DDP-5	7040	3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		
		7085	6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
	T/DDP-3	7065	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			7076	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III
		3		Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
		4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
		Duisburg	T/DDP-5	7019	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
2	Grad II				Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
7020	1			Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	2			Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
	3			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III
	4			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
	5			Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
	6			Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
T/DDP-3	7033			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
	7049		1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
	7078		4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			5										
			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	2		Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
Fulda	T/DDP-5	7050	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			3										
		7067	4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			6	Grad III									Grad III
			3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III
			4	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			5	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
	T/DDP-3	7028	6	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie		
Fulda	T/DDP-3	7028	5	Grad III	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
			7051	1	Grad II	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad II	
				3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad I	
				4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
				5									
			7081	6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
				1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2									
	HH-Harburg	T/DDP-5	7064	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0
				3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad II	Grad II
4				Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad III	Grad III	
5				Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad II	
7077				1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
				2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad I
				3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad I
				4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad I
				5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad I	Grad I
				6									
			T/DDP-3	7062	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0
2		Grad I			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	
3		Grad II			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad I	Grad I	
				7068	4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad 0
					1	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0
					2	Grad I	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0
				3	Grad II	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad I	
				4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad I	
				5	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad 0	
				6									
		7084	1								Grad 0		
Immenhausen	T/DDP-5	7025	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
		T/DDP-3	7003	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
	2			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad I	
	3			Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad II	
	4			Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad 0	Grad II	
	5			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
	6			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad I	Grad 0	Grad I	
				7014	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
					2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad I
					3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad II

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie		
Immenhausen	T/DDP-3	7014	4										
			5										
			6										
		7041	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3										
7086	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I			
	2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
Limburg	T/DDP-5	7029	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7048	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7070	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			2	Grad III	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			3	Grad III	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III
	T/DDP-3	7071	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			7023	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
				2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
				3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
				4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
				5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
6	Grad III	Grad 0		Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I			
Wiesbaden	T/DDP-5	7026	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad II	
			2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad II	
			3	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad III	
			4	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad II	
			5	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
			6	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
		7044	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
		7057	4	Grad III	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad IV
		7059	2	Grad I	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			1	Grad I	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad I
					3	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie		
Wiesbaden	T/DDP-5	7059	4	Grad I	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad II		
			7061	1	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					2	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
					3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
					4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
					5	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
		T/DDP-3	7072	6	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
	1			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
	2			Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
	3			Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
	4			Grad II	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
	5			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
				6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
	Luedenscheid	T/DDP-5	7032	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			7047	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			T/DDP-3	7030	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III
7039		1			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
					2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
7043		1		Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
					2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
					3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			7056	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			7060	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
				6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
Homburg	T/DDP-5	7005	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0		
			3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad I		
			4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad I		
			5	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad II	Grad I	Grad I		
			6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad III	Grad I	Grad I		
		7006	1	Grad I	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad III		
		7018	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad II	
					3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad II	
					4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad IV	Grad IV	Grad 0	Grad II	
					5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad I	Grad III	
					6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad II	
		7042	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
2	Grad II		Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie			
Homburg	T/DDP-5	7042	3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II			
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II			
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III			
			6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II			
			T/DDP-3	7002	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
					2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
	3	Grad III			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	4	Grad III			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	5	Grad III			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	6	Grad III			Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
	7004	1		Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		2		Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
		3		Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
		4		Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
	7053	1	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad III		
		7058	1	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
	6		Grad III	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		
Marburg	T/DDP-5	7001	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II			
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
			6	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
			7021	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		2		Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7052		1	Grad II	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
		7055	4	Grad 0	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I	
			3	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	
	5		Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II		
	6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0			
	7074	1	Grad 0	Grad IV	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I		
	7080	1												
	T/DDP-3	7009	1	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			2	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III	
4			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
5			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
6			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III		
6			Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad IV		

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Haarausfall	Infektion	Herzrhythmus	Herzinsuff.	Vigilanzst.	Obstipation	Paraesthesien	Anaemie		
Marburg	T/DDP-3	7015	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		
			3	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
			4	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	
		7046	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad II	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad I	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			4	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			5	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III
			6	Grad III	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad III
		7073	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
			6	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7079	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II	Grad 0	Grad 0
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
		7083	1	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad II
			2	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			3	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			4	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad I
			5	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0
6	Grad 0		Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0	Grad 0		

Listing 11 Gemeldete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Arm	Patient	Datum	Ereignis	bisherige Therapie	Tod	Obduktion	Todesursache	Zusammenhang
Plauen								
T/DDP-5	7036	28/06/00	zerebr. Krampfanfall, Sturz Hinterkopf	Topotecan/Cisplatin 1 Kurs	ja	ja	Hirnblutung, milde Thrombopenie	moeglich
Duisburg Wedau								
T/DDP-3	7027	25/05/00	Verlaengerung KH-Aufenth. wg. Progress, Pneumonie,	Topotecan/Cisplatin 2. Kurs	nein	.		nein
T/DDP-3	7027	04/06/00	Tod (respirator. Insuffizienz)	Topotecan/Cisplatin 2 Kurse, nach Ausschluss 1xACO	ja	nein	respiratorische Insuffizienz bei Tumorprogress	nein
Jena								
T/DDP-5	7082	17/01/01	Tod infolge Septikaemie bei Leukop.n.Chemother.	Topotecan/Cisplatin 1 Zyklus bei gleichzeitiger Radiotherapie	ja	nein	Septikaemie	wahrscheinl
Muenster								
T/DDP-5	7045	22/07/00	Sepsis trotz Antibiose,	Topotecan/Cisplatin 1 Zyklus	ja	nein	resp. Insuff. bei endobronchialer Blutung	sicher
T/DDP-5	7066	13/01/01	stat.Aufnahme wg. Panzytopenie, Fieber, Pneumonie li.	Topotecan/Cisplatin 4 Zyklen und Schaedelbestrahlung	nein	.		sicher
Frankfurt								
T/DDP-5	7040	19/07/00	Neutropenie	Topotecan/Cisplatin 2 Zyklen	nein	.		sicher
T/DDP-5	7040	05/10/00	Einschraenkung der Nierenfunktion	Topotecan/Cisplatin	nein	.		wahrscheinl.
T/DDP-5	7085	26/06/01	Paraesthesien im li. Arm,=> CCT, => Hirnfiliae	Cisplatin/Topotecan lt. Prot., Einl. Hirnradiatio	nein	.		unwahrscheinl.
Duisburg								
T/DDP-5	7020	02/05/00	Kreatininanstieg 1,9 mg%, Umstellung CarboplatAUC	Topo/DDP/1,0 mg/m2 d1-5 Topotecan 75 mg/m2 d5 DDP	nein	.		sicher
Fulda								
T/DDP-3	7028	31/07/00	Pneumonie	Topotecan 2,8 mg Cisplatin 140 mg	ja	nein	Kreislaufversagen bei Pneumonie	moeglich
HH-Harburg								
T/DDP-3	7084	18/01/01	seit 18.1. AZ-Verschlechterung, Leukopenie IV, Thrombozytopenie III, CRP Anstieg	Cisplatin/Topotecan 16.01.-18.01.	ja	ja	Sepsis bei Leukopenie	wahrscheinl.
Wiesbaden								
T/DDP-5	7057	07/09/00	gastrointestinale Blutung Ferrost Ib (Ulcus duodeni)	Topotecan/Cisplatin 1 Zyklus	nein	.		nein
T/DDP-5	7057	03/10/00	Fieber in Neutropenie, Exitus b. kardioresp.Insuff	Topotecan/Cisplatin 2 Zyklen	ja	nein	kardioresp. Insuffizienz	sicher
T/DDP-5	7059	27/11/00	V.a.Lungenembolie	Topotecan/Cisplatin 4 Zyklen	ja	.	Lungenembolie	unwahrscheinl.

Arm	Patient	Datum	Ereignis	bisherige Therapie	Tod	Obduktion	Todesursache	Zusammenhang
Wiesbaden								
T/DDP-3	7072	20/11/00	obere GI-Blutung bei ulcus ventriculi	Topotecan (Cisplatin)	nein	nein		nein
T/DDP-3	7072	30/01/01	Fieber u. Pneumonie	Topotecan/Cisplatin	nein	nein		sicher
Luedenscheid								
T/DDP-5	7032	05/07/00	Psychot. Entgleisung	Topotecan/Cisplatin 2x	nein	nein		unwahrscheinl.
T/DDP-5	7047	01/08/00	fiebrhafter Infekt bei Leuko/Thrombopenie	Topotecan/Cisplatin 1 Zyklus	nein	nein		wahrscheinl.
T/DDP-5	7047	26/08/00	Erysipel li. Unterschenkel bei Leuko/Thrombopenie	Topotecan/Cisplatin 2 Zyklen	nein	.		wahrscheinl.
T/DDP-5	7047	11/09/00	AZ-Verschlechterung, Tu-Progress, V.a.Hirnmet.	Topotecan/Cisplatin 2 Zyklen	ja	nein	Progr??? kleinz. Bronchialkarzinom	nein
T/DDP-3	7030	04/05/00	Staph. aureus Septiaemie b. Panzytop., KM-Metast.	Topotecan/Cisplatin 3 Tage	nein	.		wahrscheinl.
T/DDP-3	7043	01/08/00	(v.a. toxische) Peroneusparese	Topotecan/Cisplatin 3 Zyklen	nein	nein		wahrscheinl.
T/DDP-3	7056	02/10/00	Retentionspneumonie bei V.a. Prog., Leuko/Thrombozytopenie	Topotecan/Cisplatin 2 Zyklen	ja	nein	Tumorprogression	moeglich
T/DDP-3	7060	05/10/00	leichtes Zahnfleischbluten, Thrombozytopenie	Topotecan 1 Zyklus (kein Cisplatin)	nein	nein		sicher
Homburg								
T/DDP-5	7006	10/01/00	aktues Abdomen bei ausgedehntem abdom. Tumorbefall	Topotecan/Cisplatin 1. Zyklus	ja	nein	akutes Abdomen	nein
T/DDP-3	7053	21/08/00	KM-Aplasia, febrile Neutropenie	Topotecan/Cisplatin 1 Zyklus	ja	nein	protrahierte Neutropenie/Sepsis	sicher
Marburg								
T/DDP-5	7074	01/12/00	Meningoencephalitis bei eroeffneter Liquorfistel	Topotecan 4d	ja	nein	Meningoencephalitis	unwahrscheinl.
T/DDP-3	7015	24/05/00	Krampfanfall		nein	.		unwahrscheinl.

Listing 12 Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen im Behandlungsverlauf (dokumentiert auf dem Abschlußbogen)

Klinik	Arm	Pat	Grad	Ereignis
Plauen	T/DDP-5	7036	schwerwiegend	zerebraler Krampfanfall mit Sturz auf Hinterkopf
Jena	T/DDP-5	7082	lebensbedrohlich	verstorben am 17.01.2001
Muenchen Harl.	T/DDP-3	7022	schwerwiegend	PNP- konnte zeitweise nur schwer laufen
Oberhausen	T/DDP-5	7010	keine	Verschlechterung des AZ durch Hirnmetast., Einfluss von Cisplatin moeglich; Phase d. Topotecangabe relativ gut vertragen
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7034	schwerwiegend	Pneumonie, allerdings ohne Leucopenie
Muenster	T/DDP-5	7045	lebensbedrohlich	endobronchiale Blutung bei Thrombozytopenie
		7066	lebensbedrohlich	Panzytopenie nach 4. Therapiezyklus (s. SAE-Bogen)
Fulda	T/DDP-3	7028	lebensbedrohlich	Pneumonie
HH-Harburg	T/DDP-3	7084	lebensbedrohlich	Sepsis bei Leukopenie
Wiesbaden	T/DDP-5	7026	schwerwiegend	Schallempfindungsschwerhoerigkeit im Hochtonbereich links
		7044	schwerwiegend	VERSCHLECHTERUNG DER HERZINSUFFIZIENZ
		7057	lebensbedrohlich	AKUTES HERZKREISLAUFVERSAGEN BEI FIEBERHAFTEM BRONCHOPULMONALEM INFEKT
		7059	lebensbedrohlich	LUNGENEMBOLIE, PNEUMONIE
Luedenscheid	T/DDP-5	7047	schwerwiegend	Leuko/Thrombozytopenie
	T/DDP-3	7030	schwerwiegend	Staph. aureus Sepsis bei Leuko/Thrombozytopenie
		7043	schwerwiegend	Tox. Peroneusparese rechts
		7056	schwerwiegend	Leuko/Thrombozytopenie
Homburg	T/DDP-5	7006	lebensbedrohlich	Anaemie, Infektion, Leuko und Thrombopenie WHO IV
	T/DDP-3	7004	lebensbedrohlich	FEBRILE NEUTROPENIE, WHO GRAD 4
		7053	lebensbedrohlich	KM-Aplasie, febrile Neutropenie
Marburg	T/DDP-5	7074	lebensbedrohlich	Meningoencephalitis bei eroeffneter Liquorfistel
		7080	lebensbedrohlich	Pat verstirbt in Sepsis bei Pleurapneumonie da Z. n. Chemo
	T/DDP-3	7015	schwerwiegend	Krampfanfall

Listing 13 Lebensqualität

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Datum	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8	Frage 9	Frage 10	Frage 11	Frage 12	Frage 13	Frage 14	Frage 15	
Berlin-Buch	T/DDP-3	7024	1	22/03/00	u.n.	u.n.	sehr	6	etwas	maessig	etwas	3	6			6	7			
			3	03/05/00	u.n.	u.n.	etwas	3	sehr	maessig	maessig	4	3	3	1	3	4	2	1	
			5	16/06/00	u.n.	u.n.	maessig	4	maessig	etwas	maessig	4	4	3	3	3	3	3	3	1
Muenchen Innenst	T/DDP-5	7075	1	01/12/00	etwas	etwas	u.n.	2	u.n.	u.n.	u.n.	1	1		1	1	4	3	1	
Duisburg Wedau	T/DDP-3	7027	1	03/04/00	etwas	etwas	sehr	7	etwas	maessig	sehr	7	7	5	3	7	6	3	2	
			7038	1	15/06/00	u.n.	u.n.	u.n.	1	u.n.	etwas	u.n.		6	5	4		7		2
Gerlingen	T/DDP-5	7013	1	19/01/00	etwas	u.n.	u.n.		u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	1	1	2		1	
	T/DDP-3	7012	1	19/01/00	sehr	sehr	etwas	7	u.n.	sehr	u.n.	7	7		1	7	7	1	1	
Jena	T/DDP-5	7082	1	04/01/01	u.n.	u.n.	u.n.	1	u.n.	u.n.	u.n.	1	1	2	2	1	3			
	T/DDP-3	7035	1	13/06/00	sehr	sehr	sehr	6	u.n.	sehr	u.n.	2	3			4	7	4		
			3	25/07/00	etwas	u.n.	u.n.	1	u.n.	etwas	maessig	3	1	1	1	2	2	2	2	
			5	05/09/00	maessig	etwas	u.n.	2	u.n.	etwas	maessig	3	2	2	3	2	3	3	3	
Muenchen Harl.	T/DDP-5	7016	1	14/02/00	maessig	sehr	etwas	6	maessig	maessig	etwas	5	5	6	4	5	5	4	5	
			5	02/05/00	etwas		etwas	3	etwas	etwas	etwas	3	2	5	2	3	2	2	2	
Oberhausen	T/DDP-5	7010	1	10/01/00	u.n.	u.n.	u.n.		u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	1	1	1	1	1	
			7011	1	12/01/00	u.n.	u.n.	maessig	1	u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	1	1	1	1	1
Treuenbitzen	T/DDP-3	7017	1	17/02/00	maessig	etwas	u.n.	4	u.n.	maessig	u.n.	3	3	3	2	4	4	4	4	
			7063	1	14/10/00	maessig	maessig		5	u.n.	maessig	etwas	6	5	5	5	6	5	4	4
			3	24/11/00	etwas	u.n.	u.n.		3	u.n.	etwas	etwas	3	2	3	3	2	2	1	1
			5	05/01/01	u.n.	u.n.	u.n.	1	u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HH-Eppendorf	T/DDP-5	7034	1	07/06/00	etwas	u.n.			u.n.	u.n.			1	1	1	1	1		1	
Muenster	T/DDP-5	7066	1	26/10/00	maessig	maessig	maessig	4	u.n.	u.n.	u.n.	4	4			3	3		1	
			3	11/12/00	etwas	maessig	maessig	3	maessig	sehr	u.n.	5	7	2	3	4	2	3	1	
	T/DDP-3	7054	1	17/08/00	etwas	maessig	u.n.	1	u.n.	u.n.	u.n.	2	1	1	1	3	2	1	1	
3	29/09/00	etwas	u.n.	u.n.	1	u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1		
Frankfurt	T/DDP-5	7040	1	13/06/00	sehr	etwas	etwas	5	u.n.	u.n.	u.n.	5	4	1	1	2	1	4	4	
			3	31/07/00	etwas	u.n.	u.n.	2	u.n.	u.n.	u.n.	2	2	1	1	2	1	2	4	
			5	02/10/00	u.n.	u.n.	u.n.	1	u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	3	1	1	3	1	
	T/DDP-3	7085	1	16/01/01	etwas	etwas	u.n.	3	etwas	maessig	sehr	4	6	4	3	3	5	3	1	
			7065	1	21/10/00	etwas	etwas	maessig	6	u.n.	u.n.	maessig	6	7	7	3	7	6	7	6
			7076	1	15/12/00	maessig	u.n.	u.n.	5	u.n.	maessig	u.n.	3	4	3	2	4	4	4	
Duisburg	T/DDP-5	7020	1	13/03/00	maessig	etwas	u.n.	5	u.n.	u.n.	u.n.	1	5	3	5	4	4		2	
			3	02/05/00	etwas	etwas	u.n.	4	u.n.	u.n.	u.n.	1	4	4	4	4	4	4	3	2
			5	08/07/00	etwas	etwas	u.n.	2	u.n.	u.n.	u.n.	2	3	2	3	2	2	2	2	2
	T/DDP-3	7033	1	09/06/00	sehr	maessig	maessig	7	maessig	maessig	u.n.	7	7	5	4	5	5	7		
			3	24/07/00	maessig	etwas	u.n.	5	etwas	maessig	u.n.	6	7	5	5	5	4	5	4	1

u.n.=ueberhaupt nicht

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Datum	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8	Frage 9	Frage 10	Frage 11	Frage 12	Frage 13	Frage 14	Frage 15	
Duisburg	T/DDP-3	7078	1	19/12/00	u.n.	u.n.		5	u.n.	u.n.	u.n.	1	3	3	3	2	2	4	4	
Fulda	T/DDP-3	7028	1	04/04/00	sehr	maessig		5	u.n.	maessig	u.n.	5	4	3		4	4			
			3	29/05/00	etwas	etwas	u.n.			etwas	etwas	maessig	6	4	3	3		2	3	1
			5	10/07/00	etwas	u.n.	u.n.	2	u.n.	etwas	u.n.			2	2		3	2	3	2
		7051	1	09/08/00	etwas	u.n.	u.n.	4	sehr	sehr	etwas	6	7	2	4	6	4	4	1	
HH-Harburg	T/DDP-5	7064	1	19/10/00	etwas	etwas	etwas	3	maessig	etwas	etwas	4	4	1	7	5	7	3	1	
			3	04/12/00	etwas	u.n.	u.n.	1	u.n.	sehr	etwas	1	1	1	2	6	5	4	1	
			7077	1	18/12/00	etwas	u.n.	maessig	6	maessig	etwas	u.n.	6	7	3	2	6	1	3	1
				3	29/01/01	u.n.	u.n.	maessig	3	u.n.	etwas	etwas	2	2	2	1	2	3	2	1
				5	12/03/01	etwas	u.n.	u.n.	2	u.n.	etwas	etwas	2	2	1	5	1	1	1	1
		T/DDP-3	7062	1	10/10/00	etwas	maessig	u.n.	3	u.n.	u.n.	u.n.	3	2	1	1	2	4	2	1
		7068	1	04/11/00	sehr	sehr	sehr	7	u.n.	sehr	sehr	7	7	7		7	7	4	1	
			5	20/02/01	etwas	sehr	sehr	7	maessig	sehr	sehr	7	7	7		7	7	7	1	
Immenhausen	T/DDP-5	7025	1	24/03/00	maessig	etwas	u.n.	2	u.n.	u.n.	u.n.	1	2	2		1	7			
			3	08/05/00	etwas	u.n.	u.n.	1	maessig	u.n.	u.n.	2	2	1	1	1	1	2	1	1
		T/DDP-3	7003	1	21/11/99	maessig	etwas	etwas	4	etwas	etwas	u.n.	3	5	4		4	5		
	3			03/01/00	maessig	etwas	etwas	3	etwas	etwas	u.n.	2	3	4	2	2	3	3	3	1
			7014	1	15/02/00	maessig	u.n.	u.n.	3	maessig	u.n.	u.n.	3	3	3	1	3	3	4	1
				1	02/02/00	etwas	u.n.	sehr	7	u.n.	etwas	u.n.	6	6			7	6	4	
				3	20/03/00	etwas	etwas	etwas	2	etwas	etwas	etwas	1	5	3	4	4	5	2	3
				5	02/05/00	etwas	etwas	sehr	6	maessig	etwas	etwas	5	5	4	6	5	7	6	4
		7041	1	16/06/00	u.n.	u.n.	sehr	7	sehr	maessig	sehr	5	5	4	2	4	4	4	2	
			3	31/07/00	u.n.	sehr	maessig	5	maessig	maessig	maessig	5	5	6	4	5	4	4	1	
		7086	1	22/01/01	etwas	u.n.	u.n.	3	maessig	u.n.	u.n.	1	2	2	2	2	2	2	1	
Limburg	T/DDP-5	7029	1	07/04/00	etwas	u.n.	maessig	3	u.n.	u.n.	u.n.	1	3	1	1	3	7	3	1	
	T/DDP-3	7023	1	21/03/00	etwas	u.n.	u.n.		u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	1	1	1	4	1	
			3	02/05/00	etwas	u.n.	u.n.	1	u.n.	u.n.	u.n.	1	1	1	1	1	1	1	4	1
Wiesbaden	T/DDP-5	7057	1	31/08/00	etwas	u.n.	etwas		maessig	etwas	etwas	2				4	7	6	3	4
			7059	1	20/09/00	maessig	sehr	etwas	6	u.n.	sehr	u.n.	3	5	3	2	7	4	4	1
			7061	1	06/10/00	maessig	etwas	u.n.	4	maessig	maessig	maessig	3	3	2	4	4	3	2	2
				3	16/11/00	u.n.	u.n.	u.n.	3	maessig	etwas	maessig	3	5	2	3	4	2	2	3
		T/DDP-3	7072	1	08/11/00	maessig	etwas	u.n.		etwas	etwas	u.n.	2	1	1	1	2	4	1	1
			3	28/12/00	etwas	u.n.	u.n.	2		u.n.	etwas	2	3	2	1	2	3	1	1	
Luedenscheid	T/DDP-5	7032	1	29/05/00	u.n.	u.n.	etwas	2	u.n.	u.n.	u.n.	1	4			1	5			
			7047	1	20/07/00	u.n.	u.n.	u.n.	7	u.n.	u.n.	u.n.	7	7			4	3		
		T/DDP-3	7030	1	21/04/00	u.n.	etwas	etwas	4	sehr	sehr	etwas	4	2			5	4		
	7043			1	28/06/00	etwas	maessig	maessig	6	u.n.	etwas	u.n.	1	3	1	1	3	1	4	3
				3	10/08/00	etwas	maessig	u.n.	1	u.n.	u.n.	u.n.	1	2	1	1	2	1	3	2
			7056	1	23/08/00		maessig	etwas	7	u.n.	sehr	u.n.	4	3			5	2		
		7060	1	28/09/00	etwas	u.n.	sehr	5	u.n.	etwas	etwas	4	6	4	3	4	3	5	4	

u.n.=ueberhaupt nicht

Klinik	Therapie	Patient	Zyklus	Datum	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8	Frage 9	Frage 10	Frage 11	Frage 12	Frage 13	Frage 14	Frage 15	
Homburg	T/DDP-5	7005	1	08/12/99	etwas	etwas	u.n.		maessig	etwas	u.n.	2	2	2	2	1	1		1	
			3	18/01/00	u.n.	u.n.	u.n.	1	maessig	etwas	u.n.	2	2	2	2	2	1	1	1	
			5	29/02/00	u.n.	etwas	u.n.	2	sehr	etwas	u.n.	2	4	3	3	3	1	2	1	
		7006	1	17/12/99	etwas	etwas														
			7018	1	21/02/00	etwas	etwas	maessig	6	u.n.	u.n.	u.n.	1	6	1	2	4	5	4	4

u.n.=ueberhaupt nicht

UNTERSCHRIFTEN

Ort, Datum

Prof. Dr. M. Wolf
Studienleiter

Ort, Datum

Dr. U. Seifart
Studiensekretariat

Ort, Datum

Dr. K. Jensen
Biometrikerin