

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

**Nr. 37**

**MULTIZENTRISCHE RANDOMISIERTE PHASE III-STUDIE**

**REZIDIVPROPHYLAXE DES OBERFLÄCHLICHEN  
UROTHELKRZINOMS DER HARNBLASE UND  
THERAPIE DES CARCINOMA IN SITU**

**MIT**

**PHOTODYNAMISCHER THERAPIE (PDT)  
VERSUS  
BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (BCG)**

Biometrischer Abschlußbericht

**Dr. Katrin Jensen  
Claudia Pallus-Barutzki**

In Zusammenarbeit mit:  
**Prof. Dr. A. Böhle, Prof. Dr. D. Jocham, Prof. Dr. J. Windeler**

Heidelberg, April 2001

ISSN 1430-0451

# INHALTSVERZEICHNIS

*Tabellenverzeichnis*

*Abbildungsverzeichnis*

*Abkürzungsverzeichnis*

*Synopsis*

<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	2
<b>1 Einleitung und Ziel der Studie</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 Stand der Forschung bei Beginn der Studie</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2 Ziel der Studie</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Prüfplan</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1 Studiendesign und Randomisation</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2 Patienten</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Ablauf</b> .....	<b>11</b>
2.3.1 Aufnahmeuntersuchung.....	11
2.3.2 Randomisation.....	11
2.3.3 Behandlung.....	11
2.3.4 Verlaufskontrollen und Abschlußuntersuchung .....	12
<b>2.4 Zielkriterien der Studie</b> .....	<b>13</b>
2.4.1 Hauptzielkriterium.....	13
2.4.2 Nebenzielkriterien .....	14
2.4.3 Verträglichkeitskriterien.....	14
<b>2.5 Statistische Methodik</b> .....	<b>14</b>
2.5.1 Auswertungsstrategie .....	14
2.5.2 Kalkulation der erforderlichen Fallzahl.....	15
<b>3 Durchführung der Studie</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1 Patienten</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2 Dokumentationsqualität</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3 Ersterhebung</b> .....	<b>21</b>
<b>3.4 Therapiedurchführung und Protokollcompliance</b> .....	<b>22</b>
<b>3.5 Audit</b> .....	<b>26</b>
<b>3.6 Zwischenauswertung</b> .....	<b>26</b>
<b>3.7 Endauswertung</b> .....	<b>27</b>
<b>4 Deskriptive Analysen: Beschreibung des Kollektivs</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1 Demographische Parameter und Angaben zum Primärtumor</b> .....	<b>28</b>
<b>4.2 Präoperative Diagnostik</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3 Laborwerte und allgemeinärztliche Anamnese</b> .....	<b>30</b>
<b>5 Auswertung der Wirksamkeitskriterien</b> .....	<b>33</b>
<b>5.1 Gruppenvergleichbarkeit</b> .....	<b>33</b>
<b>5.2 Auswertung des Hauptzielkriteriums</b> .....	<b>34</b>
5.2.1 Auswertung nach dem Intention-to-treat Prinzip .....	34
5.2.2 Auswertung ‚as treated‘ .....	37
5.2.3 Sensitivitätsanalyse bzgl. fehlender Werte (Intention-to-treat Kollektiv) .....	38

5.2.4	Zentrumseffekte.....	40
<b>5.3</b>	<b>Auswertung der Nebenzieldkriterien .....</b>	<b>44</b>
5.3.1	Rezidivrate .....	44
5.3.2	Progressionsrate.....	45
5.3.3	Überlebenszeit .....	47
5.3.4	Lebensqualität .....	50
<b>5.4</b>	<b>Fazit der Wirksamkeitsprüfung .....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Analyse der Verträglichkeit .....</b>	<b>58</b>
6.1	Toxizitäten und besondere Ereignisse bei Basisbehandlung.....	58
6.2	Toxizitäten und besondere Ereignisse bei Verlaufskontrollen .....	60
6.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	62
6.4	Fazit der Verträglichkeitsanalyse.....	62
<b>7</b>	<b>Explorative Analyse: Bewertung prognostischer Faktoren .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>

*Literatur*

*Anhang*

*Unterschriften*

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Übersicht – Zeitplan der Untersuchungen und Dokumentationen.....	13
Tabelle 2	Patienteneinbringung in den einzelnen Kliniken .....	18
Tabelle 3	Dokumentation der Ersterhebung, Meldung und Behandlung .....	20
Tabelle 4	Dokumentation, die vom Patienten auszufüllen war.....	21
Tabelle 5	Dokumentation der Verlaufskontrollen 1 bis 8 und des Abschlusses.....	21
Tabelle 6	Anzahlen fehlender Werte bei Parametern der Ersterhebung .....	22
Tabelle 7	Protokollcompliance bzgl. der Therapiedurchführung.....	23
Tabelle 8	Zeiträume der Therapiedurchführung (in Tagen).....	24
Tabelle 9	Protokollcompliance bzgl. der Verlaufskontrollen .....	25
Tabelle 10	Alter, Gewicht, Größe.....	28
Tabelle 11	Geschlecht und Angaben zum Primärtumor .....	28
Tabelle 12	Präoperative Diagnostik.....	30
Tabelle 13	Laborwerte.....	30
Tabelle 14	Blasenkapazität.....	32
Tabelle 15	Zelluläre Immunkompetenz und relevante Begleiterkrankungen.....	32
Tabelle 16	Relevante Begleiterkrankungen .....	33
Tabelle 17	Hazard Ratio für den Therapieeffekt nach der Methode von Cox (nach Bereinigung möglicher Alters- bzw. Hämoglobineffekte) (intention to treat) .....	37
Tabelle 18	Hazard Ratio für den Therapieeffekt nach der Methode von Cox (nach Bereinigung möglicher Alters- bzw. Hämoglobineffekte) (as treated) .....	38
Tabelle 19	Hazard Ratio pro Klinik nach der Methode von Cox (intention to treat).....	40
Tabelle 20	Hazard Ratio pro Klinik nach der Methode von Cox (as treated).....	43
Tabelle 21	Patientenstatus bei Abschluß (Intention-to-treat Kollektiv).....	48
Tabelle 22	Patientenstatus bei Abschluß (As-treated Kollektiv).....	48
Tabelle 23	Dokumentation der Lebensqualität.....	50
Tabelle 24	Zufriedenheit in den Lebensbereichen Gesundheit, Alltagsleben, Person, Beziehung in der Ehe/Familie, Beziehung zu Freunden/Bekanntem und Medizinische Behandlung.....	52
Tabelle 25	Grad der Belästigung durch Beschwerden, Beeinträchtigung des Alltagslebens durch den Gesundheitszustand, Beeinträchtigung der Stimmung durch den Gesundheitszustand, Unzufriedenheit mit dem Leben wegen des Gesundheitszustandes .....	53
Tabelle 26	Globale Fragen zum körperlichen Zustand und zur Lebensqualität.....	55
Tabelle 27	Toxizitätsbeurteilung nach WHO bei Basisbehandlung (Anzahl Patienten).....	58
Tabelle 28	Besondere Ereignisse bei Basisbehandlung (Anzahl Patienten).....	60
Tabelle 29	Toxizitätsbeurteilung nach WHO bei Verlaufskontrollen (Anzahl Patienten).....	60
Tabelle 30	Hazard Ratio für Alter, Geschlecht und Tumorphistologie nach der Methode von Cox (nach Bereinigung möglicher Therapie- und Klinikeffekte) (as treated): Alter in Jahren, Geschlecht ‚weiblich‘ vs. ‚männlich‘, Tumorphistologie ‚CIS‘ vs. ‚pap. Urothelkarzinom‘ bzw. ‚pap. Urothelkarzinom und CIS‘ vs. ‚pap. Urothelkarzinom‘ .....	63

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Verlauf der Patienteneinbringung .....	16
Abbildung 2	Patientenflußdiagramm .....	17
Abbildung 3	Randomisierungsverhältnis in den einzelnen Kliniken .....	19
Abbildung 4	Zeitpunkte der Verlaufskontrollen .....	26
Abbildung 5	Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat).....	36
Abbildung 6	Rezidivfreie Überlebenszeit (as treated).....	38
Abbildung 7	Lübeck: Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat).....	41
Abbildung 8	Innsbruck: Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat und as treated).....	42
Abbildung 9	Wien: Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat und as treated).....	42
Abbildung 10	Lübeck: Rezidivfreie Überlebenszeit pro Klinik (as treated).....	44
Abbildung 11	Progressionsfreie Überlebenszeit (intention to treat).....	46
Abbildung 12	Progressionsfreie Überlebenszeit (as treated).....	46
Abbildung 13	Überlebenskurven – Intention-to-treat Kollektiv .....	49
Abbildung 14	Überlebenskurven – As-treated Kollektiv .....	50
Abbildung 15	Zufriedenheit in den Lebensbereichen Gesundheit, Alltagsleben, Person, Beziehung in der Ehe/Familie, Beziehung zu Freunden/Bekannten und Medizinische Behandlung .....	52
Abbildung 16	Körperlicher Zustand.....	56
Abbildung 17	Lebensqualität.....	56

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ZMBT	Zentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien
PDT	Photodynamische Therapie
BCG	Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin
CIS	Carcinoma in situ
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
Min	Minimum
Max	Maximum

## SYNOPSIS

Titel der Studie:	Multizentrische randomisierte Phase III-Studie. Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Urothelkarzinoms der Harnblase und Therapie des Carcinoma in situ mit Photodynamischer Therapie (PDT) versus Bacillus Calmette-Guérin (BCG)
Förderer:	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), FKZ 01 EK9403/0
Studienleiter:	Prof. Dr. D. Jocham Klinik für Urologie der Medizinischen Universität zu Lübeck
Stellvertr. Studienleiter:	Prof. Dr. A. Böhle Klinik für Urologie der Medizinischen Universität zu Lübeck
Studienzentrale:	Dr. J. Heyer Studienzentrale der Klinik für Urologie
Biometrie:	Dr. K. Jensen, Prof. Dr. J. Windeler Zentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT) der Universität Heidelberg
Ethikkommission:	Ethikkommission Universitätsklinikum Lübeck 23.08.1993, 31.03.1995, 03.12.1998
Studienbegleitkommission:	Onkologische Urologie: PD Dr. Th. Block, Urologische Klinik der TU München PD Dr. M. Stöckle, Urologische Klinik der Universität zu Kiel Pharmakologie: Prof. Dr. P. Dominiak, Institut für Pharmazie der Medizinischen Universität zu Lübeck Biometrie: Prof. Dr. H.J. Trampisch, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Bochum
Audit:	IPSEN PHARMA GmbH, Ettlingen
Indikation:	Patienten mit einem Carcinoma in situ (CIS) der Harnblase und Patienten mit rezidivierendem oberflächlichen Urothelkarzinom (Stadien pTa-pT1) der Harnblase nach vollständig transurethraler Tumorentfernung
Ziel der Studie:	Überlegenheitsnachweis für die photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin® gegenüber der klinisch etablierten Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) zur Therapie des Carcinoma in situ (CIS) der Harnblase bzw. zur Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms (Stadien pTa-pT1)
Studiendesign:	multizentrischer, randomisierter, offener Parallelgruppenvergleich
Anzahl der Zentren:	7 Prüfzentren: Lübeck, Gießen, Heidelberg, München, Wien, Innsbruck, Regensburg
Geplante Fallzahl:	200 Patienten
Geplante Studiendauer:	4 Jahre (2 Jahre Rekrutierung, mindestens 2 Jahre Follow-up)
Fallzahl bei Studienende:	124 Patienten
Tatsächliche Studiendauer:	5½ Jahre (3½ Jahre Rekrutierung, 2 Jahre Follow-up)
Prüftherapie:	Photodynamische Therapie (PDT)
Vergleichstherapie:	Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG)
Einschlußkriterien:	vgl. Abschnitt 2.2
Ausschlußkriterien:	vgl. Abschnitt 2.2
Hauptzielkriterium:	▪ Zeit von der Randomisation bis zur Diagnose des ersten Rezidivs

Nebenzielkriterien:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rezidivrate innerhalb von 24 Monaten</li> <li>▪ Progressionsrate (&gt;pT1)</li> <li>▪ Überlebenszeit</li> <li>▪ Lebensqualität</li> </ul>
Verträglichkeitskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toxizität nach WHO, zusätzlich Beurteilungsscore für Nebenwirkungen</li> </ul>
Studienablauf:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aufnahmeuntersuchung</li> <li>2. Randomisierung</li> <li>3. Behandlung</li> <li>4. Verlaufskontrollen in 3-monatigen Abständen bis 2 Jahre nach Randomisierung, BCG-Auffrischung bei 3-, 6-, 12-, 18- und 24-Monatskontrolle</li> <li>5. Abschlußuntersuchung</li> </ol>
Zeitliche Aspekte	
Studienbeginn:	März 1995 (Randomisierung des ersten Patienten)
Audit:	10.-12. August 1998 im ZMBT und 25.-26. August 1998 in der Studienzentrale Lübeck durchgeführt von IPSEN PHARMA GmbH in Ettlingen
Zwischenauswertung:	Oktober 1998
Rekrutierungsende:	Oktober 1998
Studienende:	Juli 2000
Datenbankschließung:	1. Dezember 2000
Endauswertung:	Dezember 2000 bis Februar 2001
Zusammenfassung der Wirksamkeitsprüfung:	<p>In der vorliegenden Studie konnte die Überlegenheit von PDT gegenüber BCG weder in der Auswertung nach dem Intention-to-treat Prinzip noch in der Auswertung nach dem As-treated Prinzip nachgewiesen werden. Im Gegenteil, die BCG-Behandlungsgruppe weist eine über die gesamte Studiendauer hinweg höhere rezidivfreie Überlebensrate als die PDT-Behandlungsgruppe auf. Sensitivitätsanalysen stützen das in der Hauptauswertung erzielte Ergebnis (kein Therapieeffekt der PDT-Behandlung, Tendenz höchstens zugunsten BCG). Zentrumseffekte können nicht ausgeschlossen werden, denn eine Subgruppenanalyse pro Zentrum ergab eine Umkehrung des Risikoverhältnisses in der rezidivfreien Überlebenszeit von BCG zu PDT in einer der drei Zentren mit mehr als 10 Patienten.</p>
Datum Abschlußbericht:	19. April 2001



## **1 EINLEITUNG UND ZIEL DER STUDIE**

Die in diesem Abschlußbericht beschriebene Studie wurde in Zusammenarbeit zwischen Prof. Dr. D. Jocham (Studienleiter) und PD Dr. A. Böhle (Stellvertretender Studienleiter) aus der Klinik für Urologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, dem Zentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT) der Universität Heidelberg und 7 beteiligten Prüfzentren durchgeführt.

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

Die Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ist eine etablierte intravesikale Immuntherapie des oberflächlichen Urothelkarzinoms und des Carcinoma in situ (CIS) (Böhle, Jocham (2000)). Dagegen ist die Photodynamische Therapie (PDT) mit Dihämatoporphyrinester (DHE, Photofrin®) erst seit ca. 10 Jahren von mehreren Arbeitsgruppen tierexperimentell und bislang nur in Phase II-Studien klinisch untersucht, zeigt jedoch vielversprechende Erfolgsraten in Bezug auf eine tumorfreie Nachbeobachtungszeit. Zu Studienbeginn der hier beschriebenen Studie lag keine vergleichende Studie zur Wirksamkeit der PDT-Therapie vor. Eine ausführlichere Darstellung zum Stand der Forschung zu Beginn der Studie ist im Studienprotokoll zu finden.

### **1.2 Ziel der Studie**

Ziel dieser Studie war der Nachweis, daß die photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin® der klinisch etablierten Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bei der Behandlung des Carcinoma in situ (CIS) der Harnblase bzw. bei der Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms (Stadien pTa-pT1) überlegen ist. Ferner sollte sowohl die Beurteilung der Lebensqualität als auch die Verträglichkeit in den beiden Therapiegruppen miteinander verglichen werden.

## **2 PRÜFPLAN**

Im folgenden werden die wesentlichen Aspekte des Prüfplans beschrieben, hierbei finden besonders die methodischen Aspekte Erwähnung. Details zu der Therapiedurchführung sind dem Studienprotokoll (endgültige Version von 12/1994) zu entnehmen. Etwaige im Verlauf der Studie aufgetretene Abweichungen sowie methodische Änderungen zum Prüfplan sind Gegenstand von Kapitel 3.

### **2.1 Studiendesign und Randomisation**

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

1. Photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin®
2. Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

Die zweiarmige Studie wurde als Überlegenheitsstudie geplant. Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit der PDT-Therapie gegenüber der BCG-Therapie hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Rezidiv. Die zufällige Zuteilung der Patienten auf die beiden Therapiearme erfolgte im Verhältnis 1:1. Es wurde eine nach Prüfzentrum stratifizierte Randomisierung durchgeführt.

## 2.2 Patienten

In die Studie werden 200 Patienten (vgl. 2.5.2 Fallzahlplanung) aus 7 Urologischen Kliniken (Lübeck, Gießen, Heidelberg, München, Wien, Innsbruck, Regensburg) aufgenommen. Dabei handelt es sich um Patienten mit der Indikation eines Carcinoma in situ (CIS) oder eines rezidivierenden oberflächlichen Urothelkarzinoms (Stadien pTa-pT1) der Harnblase nach vollständig transurethraler Tumorentfernung. Im folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien im einzelnen aufgelistet.

Als **Einschlusskriterien** gelten:

- Erstdiagnose oder Rezidiv eines Carcinoma in situ (CIS) der Harnblase (nach Ausschluß eines Tumors im oberen Hohlssystem)  
oder  
Rezidiv eines monofokalen Urothelkarzinoms der Harnblase pTa G1-G2  
oder  
Erstdiagnose oder Rezidiv eines multifokalen Urothelkarzinoms der Harnblase pTa G1-G2  
oder  
Erstdiagnose bzw. Rezidiv eines Urothelkarzinoms der Harnblase pTa G3 oder pT1 G1-G3, sofern eine radikale Therapie nicht indiziert ist
- Erfolgte Nachresektion 1-3 Wochen nach Erst-Operation (Ausnahme: CIS)
- Karnofsky-Index über 60%
- Ausreichende zelluläre Immunkompetenz gegenüber mindestens 1 von 7 Recall-Antigenen (Cutaner Pricktest, Multitest Mérieux)
- Lebensalter über 18 Jahre
- informed consent

Als **Ausschlusskriterien** gelten:

- Primäres monofokales Urothelkarzinom der Harnblase pTa G1-G2
- Porphyrie, Überempfindlichkeit gegenüber Porphyrinen
- Schwangerschaft, Stillzeit

- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,5 mg/dl)
- Leberinsuffizienz (Bilirubin > 3 mg/dl, Quickwert < 60, Cholinesterase < 2000 U/l, Gamma GT > 60 U/l)
- Leukozyten < 3500 /  $\mu$ l
- Thrombozyten < 100.000 /  $\mu$ l
- Intravesikale Rezidivprophylaxe mittels Chemotherapie weniger als 3 Monate zurückliegend
- Vorausgegangene intravesikale Rezidivprophylaxe mit BCG oder PDT
- Blasenkapazität < 200 ml (bei einem hydrostatischen Druck von 40-60 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O)
- Vorausgegangene Bestrahlungsbehandlung des kleinen Beckens
- Floride Tuberkulose (nicht: Zustand nach Tbc!)

## **2.3 Ablauf**

### **2.3.1 Aufnahmeuntersuchung**

Für die Aufnahme eines Patienten in die Studie werden zunächst die Basis- und Anamnesedaten sowie der endgültige histologische Befund des Harnblasenkarzinoms nach transurethraler Resektion und Nachresektion erhoben. Ein kutaner Pricktest zur Feststellung einer ausreichenden zellulären Immunkompetenz wird durchgeführt. Ferner erfolgt eine Bestimmung der Laborparameter. Nach Feststellung der Ein- und Ausschlußkriterien und erfolgter Patienteneinverständniserklärung wird der Patient in die Studie aufgenommen und einer der beiden Therapiegruppen (PDT / BCG) zugeordnet.

### **2.3.2 Randomisation**

Die Zuteilung der Patienten auf die beiden Therapiearme erfolgt durch eine telefonische Randomisation beim Zentrum zur Methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT) der Universität Heidelberg unter Berücksichtigung des Prüfzentrums als Stratifizierungsfaktor. Zum Zeitpunkt der Randomisation erfolgt die Erfassung der Lebensqualität vor Therapie.

### **2.3.3 Behandlung**

Die Behandlung findet im stationären Bereich (PDT) oder fakultativ auch im ambulanten Bereich (BCG) statt.

#### **Photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin®:**

14-21 Tage nach transurethraler Resektion wird 1,5 mg/kg Photofrin® i.v. injiziert oder in eine laufende Infusion gegeben (PDT-Tag 1). 40-50 Stunden danach wird am PDT-Tag 3 zytoskopisch die

Laserbehandlung der Blase mit einer Wellenlänge von 630 nm ( $\pm 3$  nm) und einer Energiedichte von 150 J/cm<sup>2</sup> durchgeführt. Der Patient muß 1 Tag stationär nachbeobachtet werden. Für die Dauer von 3 Wochen nach PDT ist der Gebrauch von Lichtschutzsalbe auf lichtexponierte Stellen nötig.

#### **Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG):**

14-21 Tage nach transurethraler Resektion wird ein Fläschchen BCG (Stamm Connaught) (231 mg Trockensubstanz), aufgelöst in 50 ml NaCl über einen 12 Charr. Einmalkatheter atraumatisch in die Blase instilliert. Das Instillat verbleibt 2 Stunden in der Blase und wird anschließend ausmiktioniert. Es werden insgesamt 6 Instillationen in Abständen von 1 Woche verabreicht (Induktionsphase). Die Hospitalisation des Patienten ist nicht nötig. Einmalige Auffrischungsinstitutionen sind jeweils nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten nach TUR vorgesehen (Erhaltungsphase).

#### **2.3.4 Verlaufskontrollen und Abschlußuntersuchung**

In wöchentlichen Abständen für zunächst 6 Wochen nach dem Beginn der Therapie erfolgen Sicherheitskontrollen mit Dokumentation von Komplikationen und Unerwünschten Ereignissen. In 3-monatigen Abständen werden klinische Verlaufskontrollen bis mindestens 2 Jahre nach der Randomisierung durchgeführt. Die klinischen Verlaufskontrollen umfassen folgende Untersuchungen:

1. Zytoskopie, Zytologie und bei Tumorverdacht: Quadrantenbiopsien
2. Ausscheidungsurogramm und Röntgen Thorax in 2 Ebenen in jährlichen Abständen

Bei Rezidivfreiheit über 2 Jahre können die genannten Kontrolluntersuchungen im 3. Jahr auf halbjährliche Intervalle verlängert werden.

Die Lebensqualität nach Therapie wird 6 Wochen nach Beginn der Therapie sowie 2 Jahre nach Randomisation erfaßt.

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

**Tabelle 1 Übersicht – Zeitplan der Untersuchungen und Dokumentationen.**

V1-V8 = Verlaufskontrolle 1 bis 8, A = Abschlußuntersuchung, \*= fakultativ bzw. obligat bei Tumorverdacht

Bogen-Bezeichnung	Random. Ersterh.	Basis-beh.	1.-5. Wo wöchentl.	6. Wo	3 Mo V1	6 Mo V2	9 Mo V3	1 Jahr V4	15 Mo V5	18 Mo V6	21 Mo V7	2 Jahre V8, A
PDT-Therapie		X										
BCG-Therapie		1. Inst.	2. - 6. Inst.		Auffri-schung	Auffri-schung		Auffri-schung		Auffri-schung		Auffri-schung
LEZU	X			X								X
Toxizitätsbeurteilung			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Beurteilungsscore			X	X								
Zystoskopie					X	X	X	X	X	X	X	X
Zytologie					X	X	X	X	X	X	X	X
Quadrantenbiopsie					(X)*	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
Ausscheidungsurogramm								X				X
Röntgen-Thorax								X				X

## 2.4 Zielkriterien der Studie

Das Ziel der klinischen Prüfung besteht im Nachweis der Wirksamkeit der photodynamischen Therapie (PDT) mit Photofrin® im Vergleich zur Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Ferner sollte sowohl die Lebensqualität unter den Therapien als auch die Verträglichkeit der Therapien geprüft werden.

### 2.4.1 Hauptzielkriterium

Als Hauptzielkriterium für die Bewertung des Therapieeffektes wurde im Studienprotokoll (endgültige Version von 12/1994) die rezidivfreie Überlebenszeit festgelegt. Eine Stellungnahme zum Studienprotokoll (vom 24.03.1996) der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. enthielt den wichtigen Hinweis, daß die rezidivfreie Überlebenszeit als Zeit von der Randomisation bis zur Diagnose des ersten Rezidivs definiert werden sollte (und nicht, wie im Studienprotokoll formuliert, als Zeit von der initialen Therapie bis zur Diagnose des ersten Rezidivs). Daraufhin wurde das Hauptzielkriterium vom verantwortlichen Biometriker Prof. Dr. J. Windeler entsprechend angepaßt.

Die rezidivfreie Überlebenszeit gilt als zensiert, wenn bis zum letzten erhobenen Datum kein Rezidiv diagnostiziert wurde und gleichzeitig das letzte erhobene Datum kein Todesdatum ist. Die Diagnose eines Rezidivs muß histologisch abgesichert sein.

### **2.4.2 Nebenzielkriterien**

Entsprechend dem Hauptzielkriterium wird für die Beurteilung der Nebenzielkriterien die Zeit ab Randomisation (anstelle der Zeit ab initialer Therapie) bewertet. Nebenzielkriterien sind die Rezidivrate innerhalb von 24 Monaten nach Randomisation, die Progressionsrate innerhalb von 24 Monaten nach Randomisation, die Überlebenszeit sowie die Lebensqualität 6 Wochen nach Beginn der Therapie sowie 2 Jahre nach Randomisation im Vergleich zur Lebensqualität vor der Therapie. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt mit einem Fragebogen, der sich an ein Forschungsinstrument von N. Bullinger (1988) und einem Erfassungsbogen von U. Koch anlehnt und der mittlerweile in der Literatur anerkannt ist (Böhle, Balck, von Wietersheim, Jocham (1996)).

### **2.4.3 Verträglichkeitskriterien**

Zur Beurteilung der Sicherheit wird die Anzahl an unerwünschten Ereignissen einschließlich Toxizitätsgrade nach WHO herangezogen. Weiterhin wird ein subjektiver Beurteilungsscore bis 6 Wochen nach Therapiebeginn wöchentlich erhoben. Die Auswertung des subjektiven Beurteilungsscores wird von Herrn Dr. von Weisersheim, Universitätsklinikum Ulm, übernommen.

## **2.5 Statistische Methodik**

Die biometrische Planung, die Datenerfassung und das Datenmanagement sowie die Auswertung der Studie erfolgen durch das Zentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT) der Universität Heidelberg.

### **2.5.1 Auswertungsstrategie**

Konfirmatorische Auswertung

Hauptzielkriterium der geplanten Studie ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs nach Randomisierung. Aufgrund mangelnder Patientenrekrutierung wurde eine Protokolländerung (04.06.1998) vorgenommen. Diese sieht eine Zwischenauswertung nach der Rekrutierung von mindestens 100 Patienten, für die eine mindestens 6-monatige Nachbeobachtung nach Therapie abgeschlossen ist, vor. Sowohl in der Zwischenauswertung als auch in der Endauswertung wird die Nullhypothese  $H_0$  der Gleichheit dieser rezidivfreien Überlebenszeit in beiden Therapiegruppen mit dem Log-Rank-Test zum globalen Signifikanzniveau  $\alpha = 0.0294$  geprüft. Damit wird ein globales Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.051$  eingehalten (s. Protokolländerung vom 04.06.1998, Prozedur von Pocock (1977)).

Die Alternativhypothese  $H_1$  umfaßt rezidivfreie Überlebenszeiten, die sich in den beiden Therapiegruppen unterscheiden (zweiseitige Fragestellung). Die konfirmatorische Auswertung erfolgt nach

dem *Intention-to-treat* Prinzip, in die alle randomisierten Patienten eingehen und zwar in der Therapiegruppe, in die sie randomisiert wurden. Patienten, deren Therapie abgebrochen, verzögert oder in anderer Weise verändert wurde, werden weiterbeobachtet und gehen mit ihren so erhobenen Ergebnissen in die Auswertung ein. Patienten, die vor Eintreten eines Rezidivs versterben (gleich welcher Ursache), werden für das Hauptzielkriterium als „Therapieversager“, d.h. als Rezidiv zum Zeitpunkt des Todes gewertet. Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind (Therapieabbruch etc.) gehen als „tumorfrei“ in die Endauswertung ein, wenn die letzte Kontrolluntersuchung nicht länger als 3 Monate zurückliegt und tumorfrei war.

#### Explorative Auswertung

Die Strukturgleichheit der beiden Therapiegruppen wird für die demographischen Variablen Alter und Geschlecht sowie für die Tumorhistologie (papilläres Urothelkarzinom / Carcinoma in situ) geprüft. Dazu werden 90%- Konfidenzintervalle für Differenzen zwischen den Therapiegruppen verwendet. Bei gravierenden Unterschieden zwischen den Therapiegruppen wird die Auswirkung dieser Unterschiede auf das Hauptzielkriterium geprüft.

Die Auswertung anders definierter Patienten(-Teil)kollektive, z.B. nach Ausschluß von Protokollverstößen, wird zusätzlich in deskriptiver Weise vorgenommen.

Die Beurteilung von Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität erfolgt mit Kontingenztafelmethoden sowie ggfs. durch den Vergleich von Scores. Ebenso erfolgt die Auswertung der übrigen Nebenzielkriterien. Die Analyse prognostischer Faktoren (einschließlich Zentrumseffekten) erfolgt nach der Methode von Cox.

Alle weiteren Merkmale werden mittels deskriptiver Methoden detailliert dargestellt.

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

Nach bisherigen klinischen Erfahrungen kann davon ausgegangen werden, daß die mediane Zeit bis zum 1. Rezidiv unter einer BCG-Therapie ca. 9 Monate beträgt. Eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit im Median auf mindestens 15 Monate wird als klinisch relevant angesehen. Bei der Festlegung eines Fehlers 1. Art von maximal  $\alpha = 0.05$  und einer Power von mindestens  $\beta = 0.2$  werden bei einer zweiseitigen Fragestellung unter den oben genannten Bedingungen ca. 200 Patienten für die Studie benötigt (approximatives Verfahren, Donner (1984)).

### 3 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

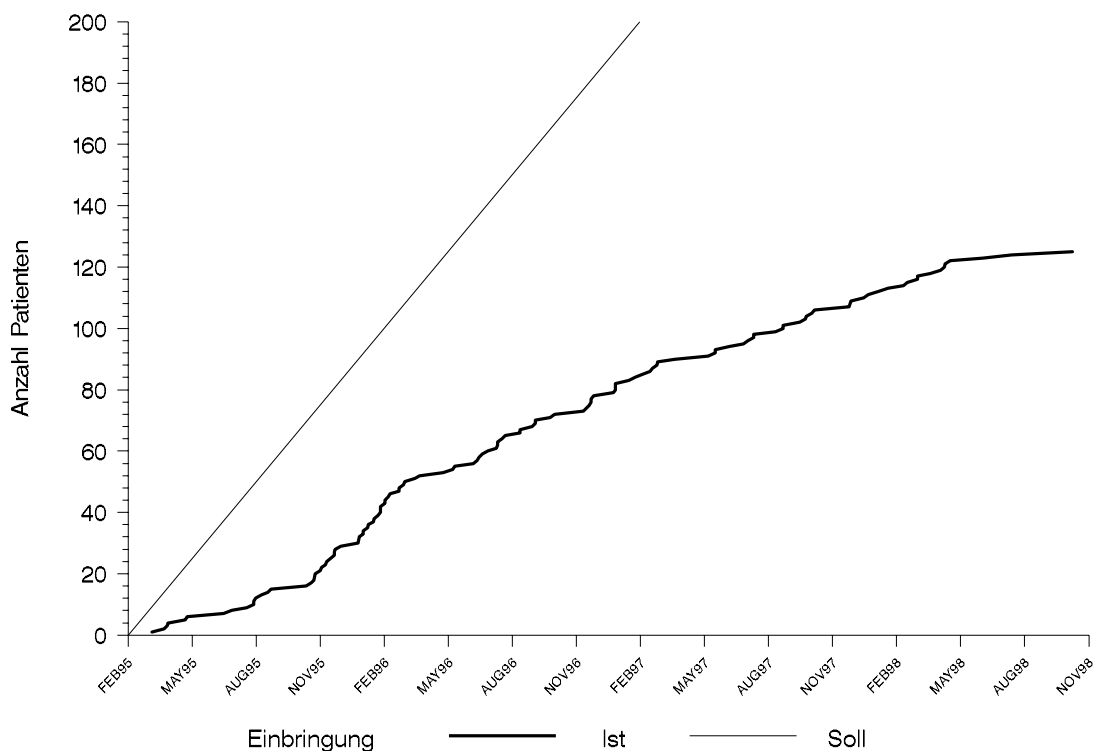
Im folgenden wird die Durchführung der Studie beschrieben, wobei auf Abweichungen vom Prüfplan sowie methodische Änderungen hingewiesen wird. Ferner wird über die Einhaltung der Ein- und Ausschlußkriterien sowie über die Dokumentationsqualität und -vollständigkeit berichtet.

#### 3.1 Patienten

In der Zeit vom 20.03.1995 bis 23.10.1998 wurden von 7 Kliniken insgesamt 124 Patienten in die Studie eingebracht (s. Abbildung 1). 1 Patient dieser insgesamt 124 Patienten wurde zeitlich versetzt zweimal randomisiert und unter verschiedenen Patientennummern zweifach in die Studie aufgenommen. Dieser Patient geht nur einmal in die folgenden Auswertungen ein und zwar unter der Patientenummer der zeitlich zuerst erfolgten Randomisation.

Zur Begründung, warum die ursprünglich geplante Fallzahl nicht erreicht wurde, s. Abschnitt 3.6.

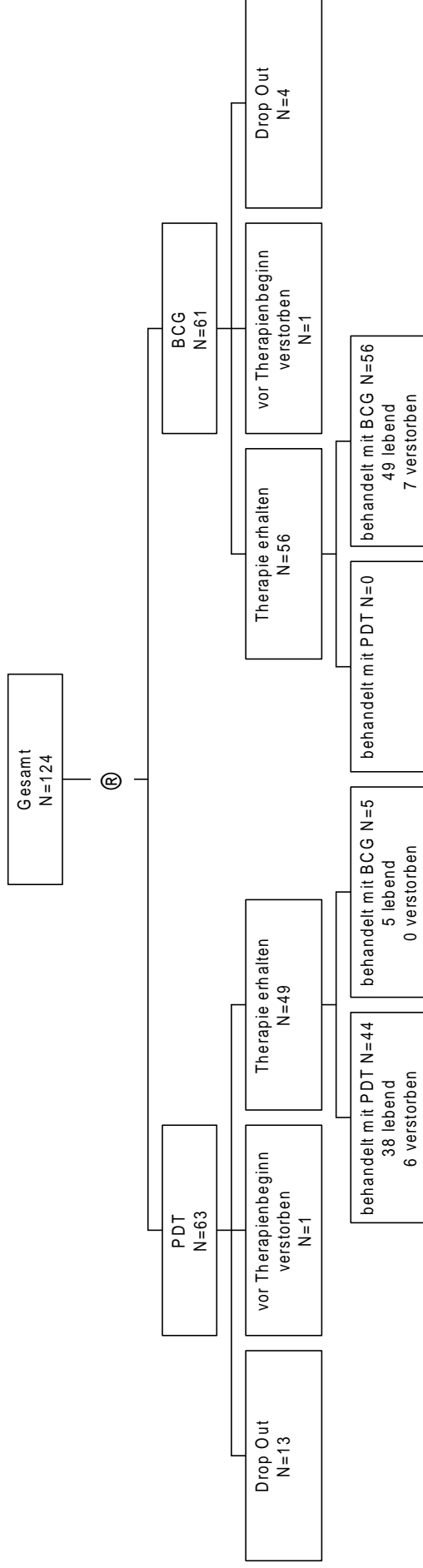
**Abbildung 1 Verlauf der Patienteneinbringung**



Als Ergebnis der nach Prüfzentrum stratifizierten Randomisation entfallen von 124 Patienten 63 Patienten auf die PDT-Behandlung, 61 Patienten wurden der BCG-Behandlung zugewiesen. Abbildung 2 gibt einen Überblick über den Vitalstatus aller randomisierten Patienten bei Studienende.



**Abbildung 2** Patientenflußdiagramm



16 Patienten zogen nach Mitteilung des Randomisationsergebnisses die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück und wurden nicht weiter dokumentiert, bei 1 Patienten erfolgte die Randomisierung gleichzeitig mit Einstellung der Rekrutierung. Diese 17 Patienten wurden von allen Auswertungen ausgeschlossen (davon waren 13 Patienten der PDT- und 4 Patienten der BCG-Behandlung zugeteilt worden). 2 weitere Patienten (PDT 1, BCG 1) verstarben noch vor Therapiebeginn. Auch diese 2 Patienten wurden von allen Auswertungen ausgeschlossen.

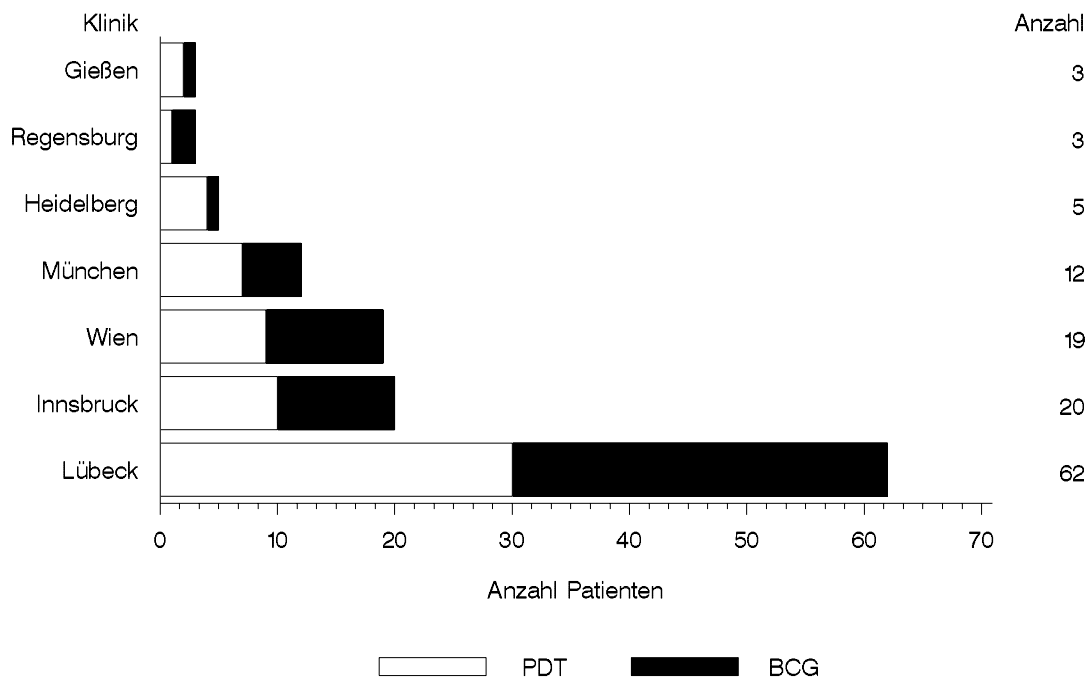
Das auswertbare Kollektiv umfaßt somit  $124 - 19 = 105$  **Patienten (PDT 49, BCG 56 nach randomisierter Zuteilung)**. Diese 105 Patienten (PDT 49, BCG 56) gehen mit ihrer randomisierten Therapiezuweisung in die primäre Auswertung nach dem Intention-to-treat Prinzip ein. 5 Patienten wechselten von der PDT- auf die BCG-Behandlungsgruppe; von der BCG- auf die PDT-Behandlungsgruppe fand kein Therapiewechsel statt. In die sekundäre Auswertung nach dem As-treated Prinzip gehen somit 44 PDT-Patienten und 61 BCG-Patienten ein.

Tabelle 2 und Abbildung 3 stellen die Patienteneinbringung getrennt nach Prüfzentren dar.

**Tabelle 2 Patienteneinbringung in den einzelnen Kliniken**

<b>Klinik</b>	<b>randomisierte Patienten</b>	<b>ausgeschlossene Patienten</b>	<b>auswertbare Patienten</b>
Gießen	3	2	1
Regensburg	3	1	2
Heidelberg	5	1	4
München	12	2	10
Wien	19	1	18
Innsbruck	20	2	18
Lübeck	62	10	52
Gesamt	124	19	105

**Abbildung 3 Randomisierungsverhältnis in den einzelnen Kliniken**



Die Einschlusskriterien (vgl. Abschnitt 2.2) wurden von den 105 auswertbaren Patienten wie folgt verletzt: Bei 26 Patienten erfolgte die letzte Nachresektion später als 1-3 Wochen nach Erst-OP (PDT 10, BCG 16). 21 Patienten wiesen keine ausreichende zelluläre Immunkompetenz auf (PDT 12, BCG 9). Von 4 Patienten lag zum Zeitpunkt der Ersterhebung keine schriftliche Einverständniserklärung vor (PDT 2, BCG 2), die zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt wurden.

Folgende Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 2.2) wurden von den 105 auswertbaren Patienten verletzt: Bei 5 Patienten wurde ein primäres monofokales Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium pTa G1-G2 diagnostiziert (PDT 2, BCG 3). 4 Patienten wiesen eine Leberinsuffizienz auf, dabei überschritten 3 Patienten den Bilirubin-Grenzwert und 1 Patient den Gamma GT-Grenzwert (PDT 2, BCG 2). Bei 1 PDT-Patient wurde sowohl eine intravesikale Rezidivprophylaxe mittels BCG als auch eine intravesikale Rezidivprophylaxe mittels PDT, die bereits vor Randomisation stattgefunden haben, dokumentiert. 1 BCG-Patient erhielt vor Randomisation eine Bestrahlungsbehandlung des kleinen Beckens.

Keine dieser Verletzungen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden von klinischer Seite als relevant bzgl. der Therapie und des Behandlungsergebnisses, insbesondere der rezidivfreien Überlebenszeit, beurteilt.

Bei allen Patienten wurde der Primärtumor vor der Rezidivprophylaxe vollständig reseziert (hierbei blieben die Patienten mit CIS unberücksichtigt, da CIS nicht als vollständig reseziert beurteilt werden kann).

### 3.2 Dokumentationsqualität

Die Vollständigkeit der Dokumentation der einzelnen Zentren ist in den Tabellen 3, 4 und 5 als Übersicht dargestellt. In Tabelle 3 umfaßt die Dokumentation der Ersterhebung, Meldung und Behandlung die 4 Dokumentationsbögen Ersterhebung, Meldebogen, Basisbehandlung und Toxizitätsbeurteilung. Tabelle 4 beschreibt die Vollständigkeit der Dokumentation, die vom Patienten auszufüllen war, d.h. 3 Lebensqualitätsbögen (vor Therapie, 6 Wochen nach Therapiebeginn, 2 Jahre nach Randomisierung) und 6 Bögen zur Beurteilung der Nebenwirkungen der Therapie (wöchentlich bis 6 Wochen nach Therapiebeginn). In Tabelle 5 umfaßt die Dokumentation der Verlaufskontrollen und des Abschlusses die 17 Dokumentationsbögen Verlaufsbogen für Kontrolle 1 bis 8 mit jeweiliger Toxizitätsbeurteilung und Abschlußbogen.

**Tabelle 3 Dokumentation der Ersterhebung, Meldung und Behandlung**

	vorliegende und vollständig ausgefüllte Bögen		vorliegende und nicht vollständig ausgefüllte Bögen		fehlende Bögen	
	N	%	N	%	N	%
Lübeck	207	99.5%	1	0.5%	0	0.0%
Gießen	3	75.0%	1	25.0%	0	0.0%
Heidelberg	16	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
München	40	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
Wien	72	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
Innsbruck	72	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
Regensburg	8	100.0%	0	0.0%	0	0.0%

**Tabelle 4 Dokumentation, die vom Patienten auszufüllen war**

	vorliegende und ausgefüllte Bögen		vorliegende und nicht ausgefüllte Bögen		fehlende Bögen	
	N	%	N	%	N	%
Lübeck	356	76.1%	89	19.0%	23	4.9%
Gießen	1	11.1%	7	77.8%	1	11.1%
Heidelberg	16	44.4%	20	55.6%	0	0.0%
München	68	75.6%	20	22.2%	2	2.2%
Wien	151	93.2%	6	3.7%	5	3.1%
Innsbruck	104	64.2%	53	32.7%	5	3.1%
Regensburg	8	44.4%	9	50.0%	1	5.6%

**Tabelle 5 Dokumentation der Verlaufskontrollen 1 bis 8 und des Abschlusses**

	vorliegende und ausgefüllte Bögen		vorliegende und nicht ausgefüllte Bögen		fehlende Bögen	
	N	%	N	%	N	%
Lübeck	632	71.5%	252	28.5%	0	0.0%
Gießen	5	29.4%	12	70.6%	0	0.0%
Heidelberg	54	79.4%	14	20.6%	0	0.0%
München	152	89.4%	18	10.6%	0	0.0%
Wien	230	75.2%	76	24.8%	0	0.0%
Innsbruck	262	85.6%	44	14.4%	0	0.0%
Regensburg	32	94.1%	2	5.9%	0	0.0%

### 3.3 Ersterhebung

Bei der Ersterhebung traten weder beim Primärtumor noch bei der präoperativen Diagnostik fehlende Angaben auf, jedoch bei verschiedenen Laborparametern und weiterer Abfragen zur Diagnostik:

**Tabelle 6 Anzahlen fehlender Werte bei Parametern der Ersterhebung**

	PDT	BCG	gesamt
Primärtumor			
Rezidiv bei Erstdiagnose	0	0	0
Tumor vollständig reseziert (bei pTa und pT1)	0	0	0
TNM-Stadium mit Differenzierungsgrad	0	0	0
Herd	0	0	0
Histologie	0	0	0
Präoperative Diagnostik			
Karnofsky-Index	0	0	0
Porphyrie bzw. Überempfindlichkeit gegenüber Porphyrinen	0	0	0
Schwangerschaft/Stillzeit	0	0	0
intravesikale Rezidivprophylaxe	0	0	0
Bestrahlungsbehandlung des kleinen Becken	0	0	0
floride Tuberkulose	0	0	0
schriftliche Einverständniserklärung	0	0	0
Laborwerte			
Hämoglobin	0	0	0
Erythrozyten	0	0	0
Leukozyten	0	0	0
Thrombozyten	0	0	0
Thromboplastinzeit	1	9	10
Bilirubin	6	10	16
Cholinesterase	25	33	58
SGOT	5	11	16
Gamma GT	5	8	13
Natrium	0	1	1
Kalium	0	1	1
Kreatinin	0	1	1
zelluläre Immunkompetenz	1	0	1
EKG-Datum	0	2	2
Röntgen-Thorax-Datum	0	1	1
Ausscheidungsurogramm-Datum	3	6	9
Blasenkapazität	0	2	2
relevante Begleiterkrankungen	0	0	0

### 3.4 Therapiedurchführung und Protokollcompliance

Tabelle 7 stellt die Protokollcompliance bzgl. der Therapiedurchführung sowohl für die PDT- als auch für die BCG-Behandlungsgruppe dar.

**Tabelle 7      Protokollcompliance bzgl. der Therapiedurchführung**

	N	%
PDT (N=49)		
Photofrin-Injektion	45	91.8%
Laserbehandlung	44	89.8%
BCG (N=56)		
1. Instillation	56	100%
2. Instillation	54	96.4%
3. Instillation	54	96.4%
4. Instillation	54	96.4%
5. Instillation	53	94.6%
6. Instillation	53	94.6%
3-Monats-Auffrischung	30	53.6%
6-Monats-Auffrischung	24	42.9%
1-Jahres-Auffrischung	15	26.8%
1½-Jahres-Auffrischung	10	17.9%
2-Jahres-Auffrischung	6	10.7%

Von den 49 Patienten, die der PDT-Behandlung zugeteilt wurden, haben 4 Patienten vor Beginn der PDT und 1 Patient nach der Photofrin-Injektion auf die Immuntherapie mit BCG gewechselt. Bei dem letzteren Patient war eine Laserbehandlung aufgrund eines defekten Lasers nicht möglich. Von diesen 5 Therapiewechslern von PDT auf BCG erhielt 1 Patient 2 BCG-Instillationen, ein weiterer Patient 6 BCG-Instillationen, 2 Patienten erhielten zusätzlich zu den 6 BCG-Instillationen eine 3-Monats- und eine 6-Monats-Auffrischung, nur 1 Patient erhielt alle 6 BCG-Instillationen sowie alle vorgesehenen BCG-Auffrischungen bis 2 Jahre nach Randomisation. Von BCG auf PDT fand kein Therapiewechsel statt.

Bei den PDT-Patienten wurden in Bezug auf die Photofrin-Injektion weder Komplikationen noch extravasale Applikationen dokumentiert. Es ist keine relevante Abweichung von der vorgesehenen Photofrin-Gesamtdosis zu nennen, die maximale Abweichung beträgt 10mg.

Wie bereits oben erwähnt, fand bei 1 Patienten nach der Photofrin-Injektion keine Laserbehandlung statt, da das Lasergerät aufgrund eines Defektes ausgefallen ist. Dieser Patient wechselte auf die Immuntherapie mit BCG. In 1 Fall wurde eine Abweichung in der Bestrahlungsdosis berichtet (94 J/cm<sup>2</sup> statt 150 J/cm<sup>2</sup>). Die minimale Laser-Behandlungszeit beträgt 15 Minuten, die maximale Laser-Behandlungszeit 66 Minuten. Therapieabbruch bei der Laserbehandlung wurde einmal dokumentiert, wobei technische Probleme mit dem Lasergerät als Gründe angegeben wurden. Eine The-

rapieverzögerung zwischen Photofrin-Injektion und Laser-Behandlung trat in 2 Fällen auf (62 Stunden, 68 Stunden und 45 Minuten; vorgesehen war eine Laser-Behandlung 40 bis 50 Stunden nach Photofrin-Injektion).

Bei den BCG-Patienten traten bei 7 Patienten Komplikationen bei der BCG-Basisbehandlung auf, davon bei 5 Patienten bei einer Instillation (schmerzlose Hämaturie, Brennen im Unterbauch, BCG-itis, Fieber), bei 1 Patient bei 2 Instillationen (imperativer Harndrang, Algurie, Dysurie) und bei 1 Patient bei 3 Instillationen (Schüttelfrost, Harnwegsinfekt, Makrohämaturie). Dosisabweichungen wurden bei den BCG-Instillationen nicht dokumentiert. Eine relevante Therapieverzögerung von mehr als 4 Tagen zwischen den Instillationen trat in 4 Fällen auf (jeweils 7 Tage). Wie Tabelle 7 zu entnehmen, wurde die BCG-Basistherapie bei 3 Patienten abgebrochen: 1 Patient ist vor Therapieende verstorben, 1 Patient hatte ein Bauchaortenaneurysma, 1 Patient entwickelte eine BCG-itis.

Bei 3 Patienten, die eine BCG-Erhaltungstherapie erhielten, traten während der Erhaltungstherapie Komplikationen auf, davon bei 1 Patient erhöhte Temperatur bei der 3-Monats-Auffrischung, bei 1 Patient ein kardiogener oder septischer Schock bei der 3-Monats-Auffrischung und bei 1 Patient Fieber bei der 6-Monats-Auffrischung.

Über das Auftreten von Toxizitäten und besonderer Ereignisse bei der Durchführung der PDT- bzw. BCG-Basisbehandlung wird in Kapitel 6 berichtet.

Tabelle 8 beschreibt die Verteilung der Zeiträume zwischen der Randomisierung und dem Therapiebeginn sowie die Verteilung der Zeiträume zwischen Beginn und Ende der PDT- bzw. BCG-Basisbehandlung. Patienten, die die Laserbehandlung bzw. nicht alle BCG-Instillationen erhalten haben, wurden in der folgenden Tabelle nicht berücksichtigt.

**Tabelle 8      Zeiträume der Therapiedurchführung (in Tagen)**

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max
Zeit zwischen Randomisierung und Therapiebeginn (Photofrin-Injektion bzw. 1. Instillation)								
PDT	44	11.3	8.9	3	11	17.5	0	34
BCG	53	12.8	9.7	4	12	18	0	35
Zeit zwischen Beginn und Ende der Basisbeh. (Photofrin-Injektion bis Laser-Beh. bzw. 1. Instillation bis 6. Instillation)								
PDT	44	2	0.2	2	2	2	2	3
BCG	53	35.7	2.7	35	35	35	31	49



Tabelle 9 stellt die Protokollcompliance der Patienten bzgl. der vorgesehenen Verlaufskontrollen bis 2 Jahre nach Randomisation dar. Dabei wurde das Soll der vorgesehenen Verlaufskontrollen um diejenigen Patienten reduziert, die vor der entsprechenden Verlaufskontrolle verstorben sind. Verlaufskontrollen, bei denen keine Angabe zum Rezidivstatus (Rezidiv oder Complete Response) und weder eine Zytoskopie noch eine Zytologie durchgeführt wurde, wurden ebenso wie nicht-durchgeführte Verlaufskontrollen als fehlend beurteilt. Die Dropout-Raten sind etwa gleich hoch in beiden Behandlungsgruppen.

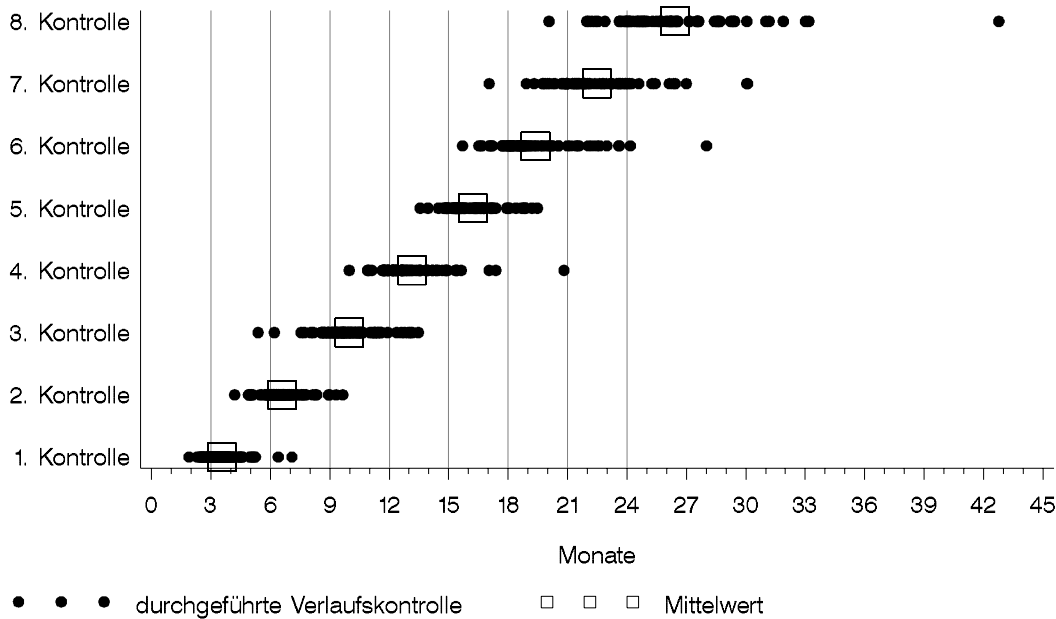
Von allen rekrutierten Patienten ist ein Abschlußbogen vorhanden.

### **Tabelle 9      Protokollcompliance bzgl. der Verlaufskontrollen**

**Kontrolle 1** = 3-Monats-Verlaufskontrolle, **Kontrolle 2** = 6-Monats-Verlaufskontrolle, **Kontrolle 3** = 9-Monats-Verlaufskontrolle, **Kontrolle 4** = 1-Jahres-Verlaufskontrolle, **Kontrolle 5** = 1¼-Jahres-Verlaufskontrolle, **Kontrolle 6** = 1½-Jahres-Verlaufskontrolle, **Kontrolle 7** = 1¾-Jahres-Verlaufskontrolle, **Kontrolle 8** = 2-Jahres-Verlaufskontrolle

	PDT			BCG		
	vorgesehen	erfolgt	fehlt	vorgesehen	erfolgt	fehlt
Kontrolle 1	48	44	4	54	54	0
Kontrolle 2	47	41	6	53	45	8
Kontrolle 3	47	38	9	53	43	10
Kontrolle 4	47	33	14	52	38	14
Kontrolle 5	46	31	15	52	32	20
Kontrolle 6	46	32	14	51	37	14
Kontrolle 7	45	27	18	51	36	15
Kontrolle 8	44	30	14	50	33	17

**Abbildung 4 Zeitpunkte der Verlaufskontrollen**



### 3.5 Audit

Im Zusammenhang mit einer Diskussion über die Beteiligung externer Anbieter wurde von der Firma IPSEN PHARMA GmbH in Ettlingen vom 10. bis 12. August 1998 ein Audit im ZMBT und vom 25.-26. August 1998 ein Audit in der Studienzentrale Lübeck durchgeführt. Die Berichte über die Audits sind einsehbar.

### 3.6 Zwischenauswertung

Der Studienplan sieht vor, insgesamt 200 Patienten während eines Rekrutierungszeitraums von 2 Jahren in die Studie aufzunehmen. Während einer dreijährigen Rekrutierungszeit konnten allerdings nur 124 Patienten eingeschlossen werden. Um zu entscheiden, ob der erforderliche erhebliche Mehraufwand zur Fortführung der Studie gerechtfertigt ist, wurde eine Protokolländerung (04.06.1998) vorgenommen, die eine Zwischenauswertung vorsieht, um zu untersuchen, ob noch ausreichende Aussichten bestehen, das Studienziel bei Vervollständigung der Rekrutierung zu erreichen. Auf der Basis der Zwischenauswertung wurde vom Studienbegleitkomitee (03.12.1998) der Abbruch der Studie mit 2jähriger Nachbeobachtung aller bis zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung rekrutierten Patienten beschlossen.

### 3.7 Endauswertung

Die statistische Zwischen- und Endauswertung der Studie erfolgte am Zentrum zur Methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT) der Universität Heidelberg mit Hilfe der Statistical Analysis System Software (SAS Institute, Inc., Cary NC) in der Version 6.12.

Das Studienprotokoll sieht eine konfirmatorische 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 behandelt wurden. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden damit randomisierte Patienten, die noch vor Therapiebeginn verstarben, und Patienten, die bald nach Randomisierung ihr Einverständnis zurückzogen und nicht weiter dokumentiert wurden. Für diese Patienten liegen keine Daten zum Hauptzielkriterium vor. Eine detaillierte Beschreibung der rekrutierten und der auswertbaren Patienten findet sich in Abschnitt 3.1. Aufgrund der Zwischenauswertung wird das Signifikanzniveau der Endauswertung auf  $\alpha = 0.0294$  adjustiert, um zusammen mit der Zwischenauswertung ein globales Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.051$  einzuhalten.

Der Auswertung nach dem *Intention-to-treat* Prinzip wird eine Auswertung ‚*as treated*‘ und eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf fehlende Werte für das Hauptzielkriterium angeschlossen.

## 4 DESKRIPTIVE ANALYSEN: BESCHREIBUNG DES KOLLEKTIVS

Im folgenden wird die Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen untersucht. Dabei werden stets die Ergebnisse der 105 auswertbaren Patienten berichtet. Stetige Parameter werden mittels Mann-Whitney-U-Test, dichotome Parameter mittels Fisher’s exaktem Test verglichen. Für die demographischen Parameter und die Laborwerte wird zusätzlich ein 90%-Konfidenzintervall (90% KI) für die Differenz der Therapiegruppen PDT und BCG 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 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 Parameter und Angaben zum Primärtumor

**Tabelle 10**      **Alter, Gewicht, Größe**

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max	p (90% KI)
<b>Alter</b>									
PDT	49	62.6	10.7	55.7	64.7	72	35.6	76	0.021 (-7.81;-1.26)
BCG	56	67.7	9.9	62.9	69.8	73.2	35.8	87.1	
gesamt	105	65.3	10.5	59.4	66.9	72.9	35.6	87.1	
<b>Gewicht</b>									
PDT	49	78.9	13.6	72	78	86	48.3	125	0.194 (-1.00;7.00)
BCG	56	76.2	12.8	65.5	75.5	83.5	56	125	
gesamt	105	77.5	13.2	69	78	85	48.3	125	
<b>Größe</b>									
PDT	49	173.3	8.8	170	175	178	151	194	0.169 (0.00;5.00)
BCG	56	171.1	8	165	172.5	178	155	185	
gesamt	105	172.1	8.4	167	173	178	151	194	

**Tabelle 11**      **Geschlecht und Angaben zum Primärtumor**

	PDT N = 49		BCG N = 56		gesamt N = 105		p 90%KI
	N	%	N	%	N	%	
<b>Geschlecht</b>							
männlich	41	83.7%	43	76.8%	84	80.0%	0.466 (-0.062;0.193)
weiblich	8	16.3%	13	23.2%	21	20.0%	
<b>Karnofsky-Index</b>							
60%	1	2.0%	0	0.0%	1	1.0%	0.602
70%	1	2.0%	3	5.4%	4	3.8%	
80%	6	12.2%	11	19.6%	17	16.2%	
90%	14	28.6%	14	25.0%	28	26.7%	
100%	27	55.1%	28	50.0%	55	52.4%	
<b>bestehendes Rezidiv</b>							
nein	28	57.1%	36	64.3%	64	61.0%	0.548
ja	21	42.9%	20	35.7%	41	39.0%	

	PDT N = 49		BCG N = 56		gesamt N = 105		p 90%KI
	N	%	N	%	N	%	
wieviertes Rezidiv							
0	28	57.1%	36	64.3%	64	61.0%	0.532
1	6	12.2%	6	10.7%	12	11.4%	
2	5	10.2%	4	7.1%	9	8.6%	
3	1	2.0%	5	8.9%	6	5.7%	
4	4	8.2%	2	3.6%	6	5.7%	
5	1	2.0%	2	3.6%	3	2.9%	
7	1	2.0%	0	0.0%	1	1.0%	
>=9	3	6.1%	1	1.8%	4	3.8%	
Tumorstadium pT							
1	17	34.7%	14	25.0%	31	29.5%	0.425
a	24	49.0%	28	50.0%	52	49.5%	
cis	8	16.3%	14	25.0%	22	21.0%	
Tumorstadium pN							
0	44	89.8%	51	91.1%	95	90.5%	1.000
x	5	10.2%	5	8.9%	10	9.5%	
Tumorstadium pM							
0	45	91.8%	52	92.9%	97	92.4%	1.000
x	4	8.2%	4	7.1%	8	7.6%	
Differenzierungsgrad							
1	10	20.4%	5	8.9%	15	14.3%	0.356
2	21	42.9%	31	55.4%	52	49.5%	
3	16	32.7%	18	32.1%	34	32.4%	
x	2	4.1%	2	3.6%	4	3.8%	
Herd							
monofokal	11	22.4%	10	17.9%	21	20.0%	0.629
multifokal	38	77.6%	46	82.1%	84	80.0%	
Histologie							
papilläres Urothel-Ca.	33	67.3%	38	67.9%	71	67.6%	0.514 (-0.154;0.142) (-0.179;0.107) (-0.025;0.127)
CIS	13	26.5%	17	30.4%	30	28.6%	
papilläres Urothel-Ca. und CIS	3	6.1%	1	1.8%	4	3.8%	

## 4.2 Präoperative Diagnostik

Keiner der auswertbaren Patienten wies eine Porphyrie bzw. Überempfindlichkeit gegenüber Porphyrinen auf, noch befand sich eine Patientin in der Schwangerschaft oder Stillzeit und auch das Bestehen einer floriden Tuberkulose wurde durchgehend verneint.

**Tabelle 12 Präoperative Diagnostik**

	PDT N = 49		BCG N = 56		gesamt N = 105		p
	N	%	N	%	N	%	
intravesikale Rezidivprophylaxe: mittels Chemotherapie							
nein	35	71.4%	46	82.1%	81	77.1%	0.246
ja	14	28.6%	10	17.9%	24	22.9%	
intravesikale Rezidivprophylaxe: mittels BCG							
nein	48	98.0%	56	100.0%	104	99.0%	0.467
ja	1	2.0%	0	0.0%	1	1.0%	
intravesikale Rezidivprophylaxe: mittels PDT							
nein	48	98.0%	56	100.0%	104	99.0%	0.467
ja	1	2.0%	0	0.0%	1	1.0%	
Bestrahlungsbehandlung des kleinen Beckens							
nein	49	100.0%	55	98.2%	104	99.0%	1.000
ja	0	0.0%	1	1.8%	1	1.0%	

## 4.3 Laborwerte und allgemeinärztliche Anamnese

**Tabelle 13 Laborwerte**

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max	p (90% KI)
Hämoglobin (g/dl)									
PDT	49	14.4	1.3	13.8	14.2	15.3	11	17.7	0.041 (0.10;1.10)
BCG	56	13.7	1.6	12.8	13.8	15	8.9	16.7	
gesamt	105	14	1.5	13.2	14.1	15.2	8.9	17.7	
Erythrozyten (10 <sup>6</sup> /μl)									
PDT	49	4.7	0.4	4.5	4.7	4.9	3.4	5.8	0.318 (-0.10;0.20)
BCG	56	4.6	0.5	4.2	4.7	4.9	3.3	5.4	
gesamt	105	4.6	0.5	4.4	4.7	4.9	3.3	5.8	

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max	p (90% KI)
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /μl)									
PDT	49	7.8	2.4	6.1	7.5	8.7	4.8	17.2	0.512 (-0.40;0.80)
BCG	56	7.5	2.4	6.1	7.2	8.5	4	19	
gesamt	105	7.6	2.4	6.1	7.3	8.6	4	19	
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /μl)									
PDT	49	258	60.4	217	249	304	122	448	0.916 (-21.00;22.00)
BCG	56	268.1	91.6	211.5	250	300	131	667	
gesamt	105	263.4	78.4	213	249	301	122	667	
Thromboplastinzeit (%)									
PDT	48	106.3	12.7	96	105.5	120	85	134	0.310 (-1.00;7.00)
BCG	47	103.5	12.7	95	100	114	80	128	
gesamt	95	104.9	12.7	96	104	119	80	134	
Bilirubin (mg/dl)									
PDT	43	0.9	1.4	0.4	0.6	0.9	0.1	8.4	0.264 (0.00;0.20)
BCG	46	0.8	1.2	0.4	0.5	0.7	0.2	8.4	
gesamt	89	0.8	1.3	0.4	0.5	0.8	0.1	8.4	
Cholinesterase (kU/l)									
PDT	24	5.8	1.3	4.9	6	6.6	2.8	8.5	0.655 (-0.60;1.00)
BCG	23	5.7	1.7	4.5	5.5	6.7	3.1	9	
gesamt	47	5.8	1.5	4.8	5.7	6.7	2.8	9	
SGOT (U/l)									
PDT	44	10.3	4	8	9	12	6	26	0.272 (0.00;2.00)
BCG	45	9.2	3.5	7	9	11	4	25	
gesamt	89	9.7	3.7	7	9	11	4	26	
Gamma GT (U/l)									
PDT	44	19.5	10.8	11	16	24	6	56	0.404 (-1.00;4.00)
BCG	48	18	12	11	16	21	5	75	
gesamt	92	18.8	11.4	11	16	22	5	75	
Natrium (mmol/l)									
PDT	49	141.3	2.9	140	141	143	134	148	0.299 (-2.00;0.00)
BCG	55	141.9	3.4	140	142	144	133	149	
gesamt	104	141.6	3.2	140	142	143	133	149	
Kalium (mmol/l)									
PDT	49	4.3	0.4	4.1	4.3	4.6	3.5	5.4	0.251 (-0.20;0.04)
BCG	55	4.4	0.3	4.2	4.4	4.6	3.7	5	
gesamt	104	4.3	0.4	4.1	4.3	4.6	3.5	5.4	

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max	p (90% KI)
Kreatinin (mg %)									
PDT	49	1	0.2	0.9	1	1.1	0.7	2.3	0.620 (-0.10;0.00)
BCG	55	1.1	0.4	0.9	1	1.2	0.5	2.5	
gesamt	104	1	0.3	0.9	1	1.1	0.5	2.5	

**Tabelle 14 Blasenkapazität**

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max	p (90% KI)
Blasenkapazität (cm <sup>3</sup> )									
PDT	49	341.8	106.5	250	310	390	200	700	0.058 (0.00;50.00)
BCG	54	302	76.4	250	285	350	200	500	
gesamt	103	320.9	93.7	250	300	360	200	700	

**Tabelle 15 Zelluläre Immunkompetenz und relevante Begleiterkrankungen**

	PDT N = 49		BCG N = 56		gesamt N = 105		p
	N	%	N	%	N	%	
Zelluläre Immunkompetenz							
nein	11	22.9%	9	16.1%	20	19.2%	0.457
ja	37	77.1%	47	83.9%	84	80.8%	
Relevante Begleiterkrankungen							
nein	28	57.1%	25	44.6%	53	50.5%	0.242
ja	21	42.9%	31	55.4%	52	49.5%	

Tabelle 16 stellt das Auftreten relevanter Begleiterkrankungen getrennt nach Therapiegruppen dar.



**Tabelle 16**      **Relevante Begleiterkrankungen**

Relevante Begleiterkrankungen	PDT (N=34)	BCG (N=73)	gesamt (N=107)
maligne Tumoren	3	2	5
benigne Tumoren	4	2	6
nicht klassifizierte Tumoren	0	1	1
Leukämie	0	1	1
Allergische Erkrankungen	0	1	1
Infektionskrankheiten durch Viren	1	1	2
Erkrankungen des Magens	0	4	4
Erkrankungen der Leber	0	2	2
Überernährung	1	1	2
Schilddrüsenerkrankungen	0	3	3
Diabetes mellitus	4	8	12
Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels	0	1	1
Fettstoffwechselerkrankungen	0	1	1
Knochenerkrankungen	1	1	2
Sucht	1	0	1
Krankheiten der Arterien	2	3	5
Krankheiten der Venen	0	1	1
sonstige Krankheiten der Gefäße	1	2	3
Koronare Herzkrankheit	4	11	15
Myokardinfarkt	1	5	6
Herzrhythmusstörungen	1	1	2
Arterielle Hypertonie	3	4	7
Lungen und Atemwegserkrankungen	1	2	3
Erkrankungen des Urogenitaltraktes	4	11	15
Erkrankungen der Haut	1	0	1
Erkrankungen der Sinnesorgane	0	1	1
postoperative Zustände	1	3	4

## **5 AUSWERTUNG DER WIRKSAMKEITSKRITERIEN**

### **5.1 Gruppenvergleichbarkeit**

Für die Interpretation der Ergebnisse zu der Hauptfragestellung der Studie ist die Beurteilung der Gruppenvergleichbarkeit vor Behandlungsbeginn erforderlich; dies ist in der vorliegenden Studie umso intensiver notwendig, da 19 Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen werden mußten (vgl. Abschnitt 3.1) und damit die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen trotz Randomisierung gefährdet ist.

Die wichtigsten demographischen Daten zur Beurteilung der Gruppenvergleichbarkeit sind in dieser Studie Alter, Geschlecht und Tumorhistologie (vgl. Tabelle 10 und 11 in Abschnitt 4.1). Hinsichtlich Geschlecht und Tumorhistologie können die beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Ersterhebung als vergleichbar angesehen werden. Hinsichtlich Alter weichen die Gruppen voneinander ab: Die Patienten der PDT-Behandlungsgruppe sind im Median 5 Jahre jünger als die Patienten der BCG-Behandlungsgruppe. Bei Betrachtung von Tabelle 10 bis 15 fällt noch der Laborparameter Hämoglobin auf. Die Patienten der PDT-Behandlungsgruppe haben im Median einen um 0.4 g/dl höheren Hämoglobinwert als die Patienten der BCG-Behandlungsgruppe.

Von klinischer Seite wurde weder bzgl. des Alters noch hinsichtlich des Laborwertes Hämoglobin die beschriebene Abweichung der Therapiegruppen als relevant beurteilt. Welche Bedeutung diesen Unterschieden in der Interpretation der Ergebnisse zur rezidivfreien Überlebenszeit von statistischer Seite zuzumessen ist, wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

## **5.2 Auswertung des Hauptzielkriteriums**

Hauptzielkriterium ist die rezidivfreie Überlebenszeit definiert als Zeit von der Randomisation bis zur Diagnose des ersten Rezidivs. Die Fehlerniveaus für die Zwischenauswertung bzw. Endauswertung wurden nach der Methode von Pocock (1977) festgelegt, wobei ein globaler Fehler erster Art von  $\alpha = 0.051$  eingehalten wird. Dies bedeutet, daß das Signifikanzniveau für die Endauswertung bei  $\alpha = 0.0294$  liegt (vgl. Abschnitt 3.6 und 3.7).

Die primäre Auswertung nach dem Intention-to-treat Prinzip ist Inhalt von Abschnitt 5.2.1, während Abschnitt 5.2.2 die Auswertung nach dem As-treated Prinzip darstellt. Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der 19 von der Auswertung ausgeschlossenen Patienten ist Inhalt von Abschnitt 5.2.3. Abschnitt 5.2.4 wertet die rezidivfreie Überlebenszeit getrennt nach Zentrum aus.

### **5.2.1 Auswertung nach dem Intention-to-treat Prinzip**

Die Auswertung des Hauptzielkriteriums für den Therapieeffekt erfolgte unter Berücksichtigung aller in die Studie aufgenommenen und behandelten Patienten ( $n = 105$ ). Bereits in Abschnitt 3.7 wurde erläutert, warum von dem strengen Intention-to-treat Prinzip, nämlich alle rekrutierten und nicht nur die behandelten Patienten in die Endauswertung einzuschließen, aufgrund fehlendem Follow up abgewichen wurde.

Da die Qualität und der Wert der rezidivfreien Überlebenszeit entscheidend von dem Abstand der Kontrolluntersuchungen und von der tatsächlich durchgeführten Diagnostik in der jeweiligen Kon-

trolluntersuchung abhängig ist, wird im folgenden detailliert erläutert, wann ein Patient als Therapieversager (Rezidiv) bewertet wurde und welcher Zeitpunkt als Diagnose- bzw. Zensierungszeitpunkt bei der Auswertung definiert wurde:

Für die diagnostische Absicherung eines Rezidivs und des Datums seines ersten Auftretens wurde eine Zystoskopie oder eine Zytologie bei jeder Kontrolluntersuchung (Abweichungen s. nächster Absatz) bis zum Datum des ersten Auftretens des Rezidivs gefordert. Patienten, die vor Eintreten eines Rezidivs verstarben, wurden als „Therapieversager“, d.h. als Rezidiv zum Zeitpunkt des Todes gewertet.

Für die diagnostische Absicherung der Rezidivfreiheit bis zum Ende des individuellen Beobachtungszeitraumes reichte eine Zystoskopie oder eine Zytologie bei der letzten noch zu wertenden Verlaufskontrolle. Traten im Verlauf der Kontrolluntersuchungen Lücken auf, so wurden diese nicht weiter berücksichtigt. Zensierungsdatum ist das individuelle Abschlußdatum, wenn die letzte Kontrolluntersuchung mit Zystoskopie oder Zytologie nicht länger als 3 Monate zurücklag und tumorfrei war. Falls der letztgenannte Zeitraum 3 Monate überschritt, ist das Zensierungsdatum das Datum eben dieser letzten Kontrolluntersuchung.

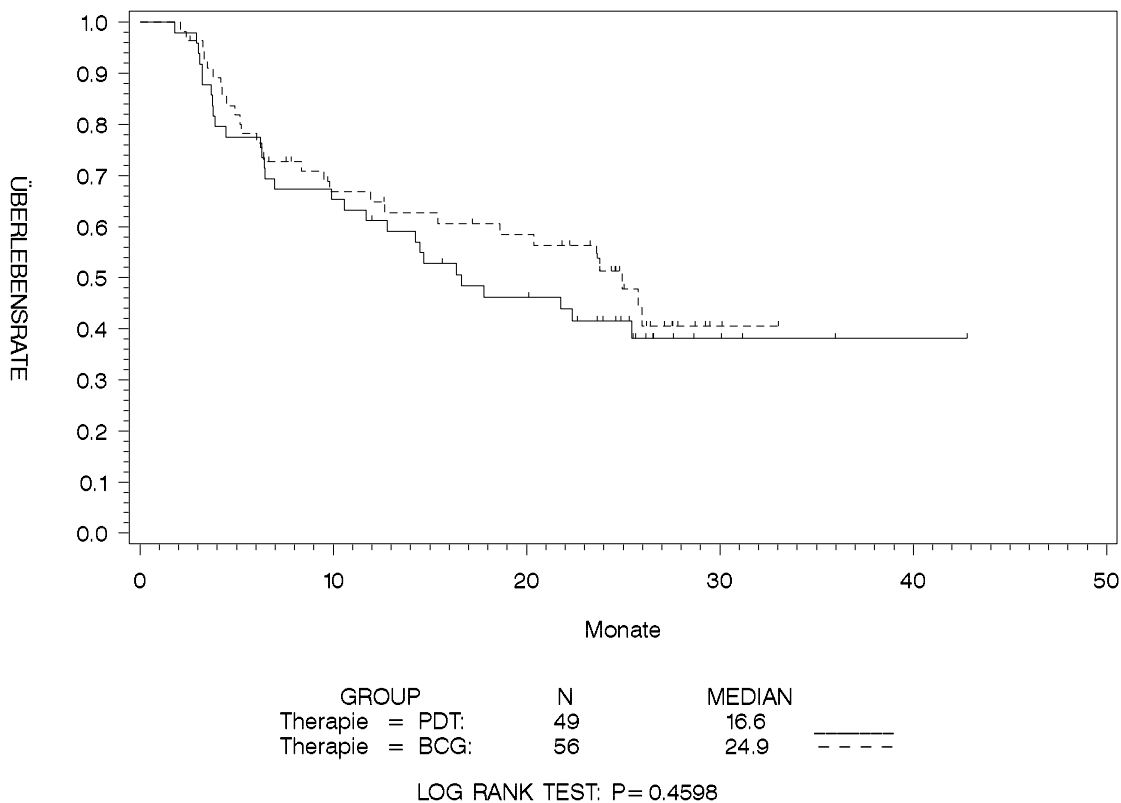
Die rezidivfreie Überlebenszeit von 2 Patienten, Patient 128 und Patient 148, konnte mit dem oben genannten Vorgehen nicht eindeutig festgelegt werden. Patient 128 wurde im Anschluß an die Randomisation mit PDT behandelt, jedoch fanden bis zu seinem Tod 1 Jahr nach Therapie keine Verlaufskontrollen statt. Patient 128 ging mit seinem Todesdatum als Ereignisdatum in die Auswertung ein. Patient 148 wurde erst knapp 1 Jahr nach Randomisation reseziert, im Anschluß an die Therapie nicht mit PDT sondern mit BCG behandelt und brach bei der 3. Instillation die BCG-Behandlung ab; es liegt keine weitere Dokumentation vor. Patient 148 ging zensiert mit der Zeit von der Randomisation bis zum BCG-Behandlungsabbruch in die Auswertung ein. In Abschnitt 5.2.3 werden diese beiden Patienten in einer Sensitivitätsanalyse näher betrachtet.

Bei insgesamt 51 Patienten (26 PDT, 25 BCG) wurde im individuellen Beobachtungszeitraum ein Rezidiv diagnostiziert. Bei nur 5 Patienten (2 PDT, 3 BCG) wurde ein Rezidiv nicht durch eine Biopsie in der entsprechenden Verlaufskontrolle abgesichert. Bei 3 Patienten (3 PDT, 0 BCG) mit Rezidiv wurden unmittelbar vor dem Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs nicht alle vorgesehenen Verlaufskontrollen wahrgenommen, so daß bei diesen Patienten ein Auftreten des Rezidivs vor dem dokumentierten Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden kann. 6 Patienten (3 PDT, 3 BCG) verstarben ohne Rezidiv und wurden als „Therapieversager“ gewertet.

Die Hypothese der Verteilungsgleichheit der rezidivfreien Überlebensfunktion in den beiden Therapiegruppen wurde mittels des Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0.0294$  geprüft. Als Ergebnis der konfirmatorischen Prüfung der Hypothese der Verteilungsgleichheit findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ( $p = 0.46$ ).

Die geschätzte rezidivfreie Überlebensrate der BCG-Behandlungsgruppe ist höher als die rezidivfreie Überlebensrate der PDT-Behandlungsgruppe, insbesondere zwischen dem 15. und dem 25. Lebensmonat nach Randomisation ist ein deutlicher Abstand zwischen den geschätzten rezidivfreien Überlebensfunktionen erkennbar. Zum Studienende gleichen sich die geschätzten rezidivfreien Überlebensfunktionen beider Behandlungsgruppen wieder an. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beträgt 24.9 Monate in der BCG-Behandlungsgruppe, nur 16.6 Monate in der PDT-Behandlungsgruppe.

**Abbildung 5** Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat)



Die Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen war hinsichtlich Alter und Hämoglobin (vgl. Abschnitt 5.1 zur Gruppenvergleichbarkeit) in Frage gestellt. Deshalb wurde zusätzlich der Therapieeffekt nach Adjustierung des Alters bzw. Adjustierung des Hämoglobins mit Hilfe eines Cox Regressionsmodells untersucht. Unter keiner dieser Adjustierungen gewinnt der Therapieeffekt an

Bedeutung. Für den Therapieeffekt ergeben sich die folgenden Hazard Ratios und p-Werte im Cox Regressionmodell (Therapiegruppe + adjustierender Faktor):

**Tabelle 17 Hazard Ratio für den Therapieeffekt nach der Methode von Cox (nach Bereinigung möglicher Alters- bzw. Hämoglobineffekte) (intention to treat)**

Adjustierung	hazard ratio (BCG vs. PDT)	95%-KI für hazard ratio	p-Wert
nach Alter	0.780	[0.453; 1.342]	0.3690
nach Hämoglobin	0.795	[0.466; 1.358]	0.4015

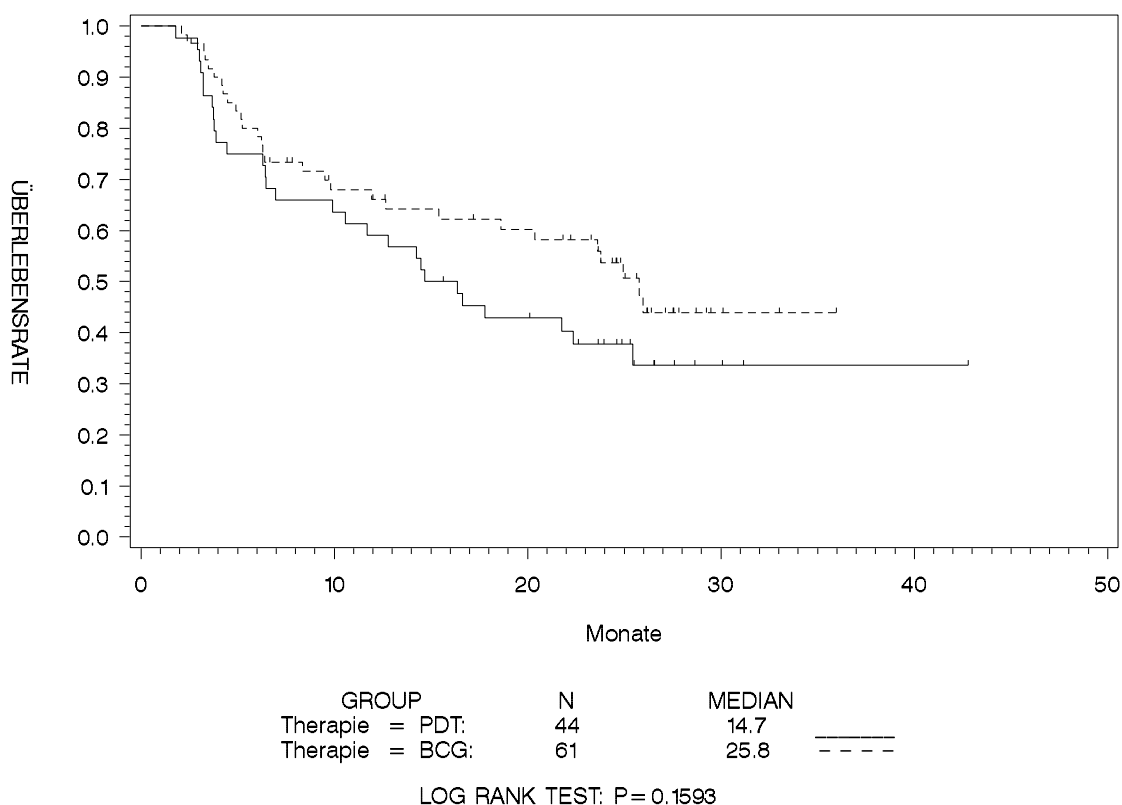
### 5.2.2 Auswertung ‚as treated‘

Ergänzend zu der oben beschriebenen Auswertung nach dem Intention-to-treat Prinzip kann eine s.g. Auswertung ‚as treated‘ durchgeführt werden. Dies bedeutet, daß alle Patienten entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet werden. Von den 49 Patienten, die per Randomisation der PDT-Behandlung zugewiesen wurden, wurden 5 Patienten mit BCG behandelt. Bei den den 56 Patienten, die per Randomisation der BCG-Behandlung zugewiesen wurden, fand kein Therapiewechsel statt.

Bei einer Auswertung ‚as treated‘ zeigt sich, wie auch bei der Intention-to-treat-Auswertung, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ( $p = 0.16$ ).

Der Unterschied zwischen den geschätzten rezidivfreien Überlebensraten in den beiden Behandlungsgruppen ist hier deutlicher als bei der Intention-to-treat Auswertung. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beträgt 25.8 Monate in der BCG-Behandlungsgruppe, nur 14.7 Monate in der PDT-Behandlungsgruppe.

**Abbildung 6 Rezidivfreie Überlebenszeit (as treated)**



Analog zum Intention-to-treat Kollektiv wurde für das As-treated Kollektiv der Therapieeffekt nach Adjustierung des Alters bzw. Adjustierung des Hämoglobins mit Hilfe eines Cox Regressionsmodells untersucht. Auch in der As-treated Auswertung gewinnt der Therapieeffekt unter keiner dieser Adjustierungen an Bedeutung. Für den Therapieeffekt ergeben sich die folgenden Hazard Ratios und p-Werte im Cox Regressionmodell (Therapiegruppe + adjustierender Faktor):

**Tabelle 18 Hazard Ratio für den Therapieeffekt nach der Methode von Cox (nach Bereinigung möglicher Alters- bzw. Hämoglobineffekte) (as treated)**

Adjustierung	hazard ratio (BCG vs. PDT)	95%-KI für hazard ratio	p-Wert
nach Alter	0.625	[0.359; 1.089]	0.0974
nach Hämoglobin	0.663	[0.388; 1.131]	0.1311

### 5.2.3 Sensitivitätsanalyse bzgl. fehlender Werte (Intention-to-treat Kollektiv)

Um einen Eindruck davon zu gewinnen, ob die Patienten mit nicht verfügbarem Hauptzielkriterium zu deutlichen Verzerrungen bei der Auswertung geführt haben könnten, wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. In der vorliegenden Studie umfaßt die Sensitivitätsanalyse zwei Aspekte:

Wie bereits bei der Intention-to-treat Auswertung in Abschnitt 5.2.1 erläutert, sind die (per Randomisation der PDT-Behandlung zugeteilten) Patienten mit den Patientennummern 128 und 148 bei der Bewertung der rezidivfreien Überlebenszeit gesondert zu betrachten. Hinsichtlich dieser beiden Patienten wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

In Abschnitt 3.7 wurde ausgeführt, daß von dem strikten Intention-to-treat Prinzip abgewichen wurde. Eine weitere Sensitivitätsanalyse beantwortet die Frage, ob der Ausschluß der 19 randomisierten, aber nicht behandelten Patienten (vgl. Patientenflußdiagramm Abschnitt 3.1) einen Einfluß auf das Ergebnis der Hauptauswertung hat.

Die in Abschnitt 5.2.1 beschriebene Intention-to-treat Auswertung entspricht einer ‘Best Case’-Analyse für die PDT-Behandlungsgruppe, da die Patienten 128 und 148 mit der maximalen Beobachtungszeit in die Auswertung eingehen. Führt man eine alternative Analyse nach Intention-to-treat durch, in welcher Patient 128 mit dem Datum der PDT-Behandlung zensiert und bei Patient 148 das Resektionsdatum als Randomisationsdatum gesetzt wird, gehen also beide Patienten mit minimaler Beobachtungszeit in die Auswertung ein, so ergeben sich nur äußerst geringfügig von Abbildung 5 in Abschnitt 5.2.1 abweichende Kaplan-Meier-Kurven ( $p = 0.46$ , Veränderung nur in der dritten Nachkommastelle).

Entsprechend wurde für die As-treated Auswertung eine ‘Best Case’-Analyse und eine – zur oben genannten Vorgehensweise analoge – alternative Analyse hinsichtlich der Patienten 128 und 148 für die PDT-Behandlungsgruppe durchgeführt. Es ergaben sich ebenfalls nur äußerst geringfügig von Abbildung 6 in Abschnitt 5.2.2 abweichende Kaplan-Meier-Kurven und Abweichungen im p-Wert in der zweiten Nachkommastelle (‘Best Case’  $p = 0.18$ , alternative Analyse  $p = 0.18$ ).

Bei dem Einschluß aller 124 randomisierten Patienten in die Hauptauswertung wurde das fehlende Hauptzielkriterium der 19 randomisierten, aber nicht behandelten Patienten (vgl. Abschnitt 3.1) wie folgt festgelegt: Die 2 vor Therapiebeginn verstorbenen Patienten (PDT 1, BCG 1) gingen als Therapieversager mit ihrem Todesdatum in die Sensitivitätsanalyse ein. Die 13 PDT-Patienten wurden als tumorfrei 2 Jahre nach Randomisation definiert, die 4 BCG-Patienten dagegen als Therapieversager 3 Monate nach Randomisation. Diese Festlegung entspricht einer ‘Best case’-Analyse für die PDT-Behandlung, deren Überlegenheit gegenüber BCG in dieser Studie nachgewiesen werden sollte. Damit wird hier das bestvorstellbare Ergebnis für die PDT-Behandlungsgruppe abgebildet, welches jedoch von der klinischen Realität weit entfernt ist.

In dieser Sensitivitätsanalyse beträgt die mediane rezidivfreie Überlebenszeit 23.6 Monate in der BCG-Behandlungsgruppe, 25.4 Monate in der PDT-Behandlungsgruppe. Ab dem 3. Lebensmonat ist die geschätzte rezidivfreie Überlebensrate der BCG-Behandlungsgruppe durchgehend niedriger als die rezidivfreie Überlebensrate der PDT-Behandlungsgruppe. Damit kehrt sich das Verhältnis der rezidivfreien Überlebenskurven im Vergleich zur Hauptauswertung unter Ausschluß der 19 nicht behandelten Patienten um. Dennoch kann selbst in diesem extrem günstigen Fall für die PDT-Behandlung kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen unter Verwendung des Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0.0294$  statistisch signifikant nachgewiesen werden ( $p = 0.36$ ).

Die verschiedenen Sensitivitätsanalysen stützen damit alle das in der Hauptauswertung erzielte Ergebnis (kein Therapieeffekt der PDT-Behandlung, Tendenz höchstens zugunsten BCG).

#### 5.2.4 Zentrumseffekte

Die Analyse von Zentrumseffekten erfolgte mit einem Cox Regressionsmodell, wobei der Einfluß der Therapie auf die rezidivfreie Überlebenszeit pro Klinik untersucht wurde. Für das Intention-to-treat Kollektiv stellt die folgende Tabelle die pro Klinik resultierenden Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen dar. Für die Kliniken München, Heidelberg, Regensburg und Gießen konnte aufgrund ihrer geringen Einbringungsrate kein Hazard Ratio berechnet werden:

**Tabelle 19 Hazard Ratio pro Klinik nach der Methode von Cox (intention to treat)**

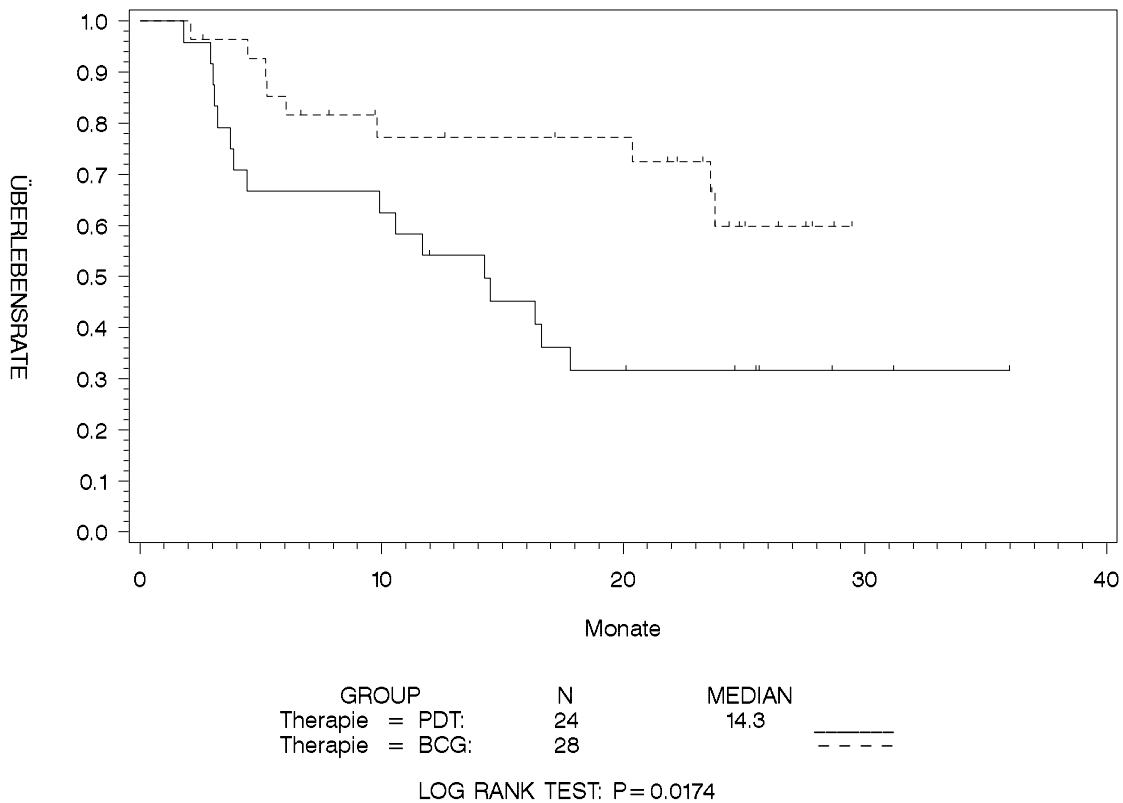
Klinik	hazard ratio (BCG vs. PDT)	95%-KI für hazard ratio
Lübeck (N = 52)	0.383	[0.169; 0.870]
Innsbruck (N = 18)	0.753	[0.171; 3.310]
Wien (N = 18)	1.413	[0.486; 4.112]
München (N = 10)	—	—
Heidelberg (N = 4)	—	—
Regensburg (N = 2)	—	—
Gießen (N = 1)	—	—

Bei der Betrachtung der Tabelle 19 fällt auf, daß das Risiko für ein Rezidiv unter der BCG-Therapie im Vergleich zur PDT-Therapie in den Kliniken Lübeck (hazard ratio 0.383) und Innsbruck (hazard ratio 0.753) geringer ist, während sich das Risikoverhältnis in der Klinik Wien (hazard ratio 1.413) umkehrt.

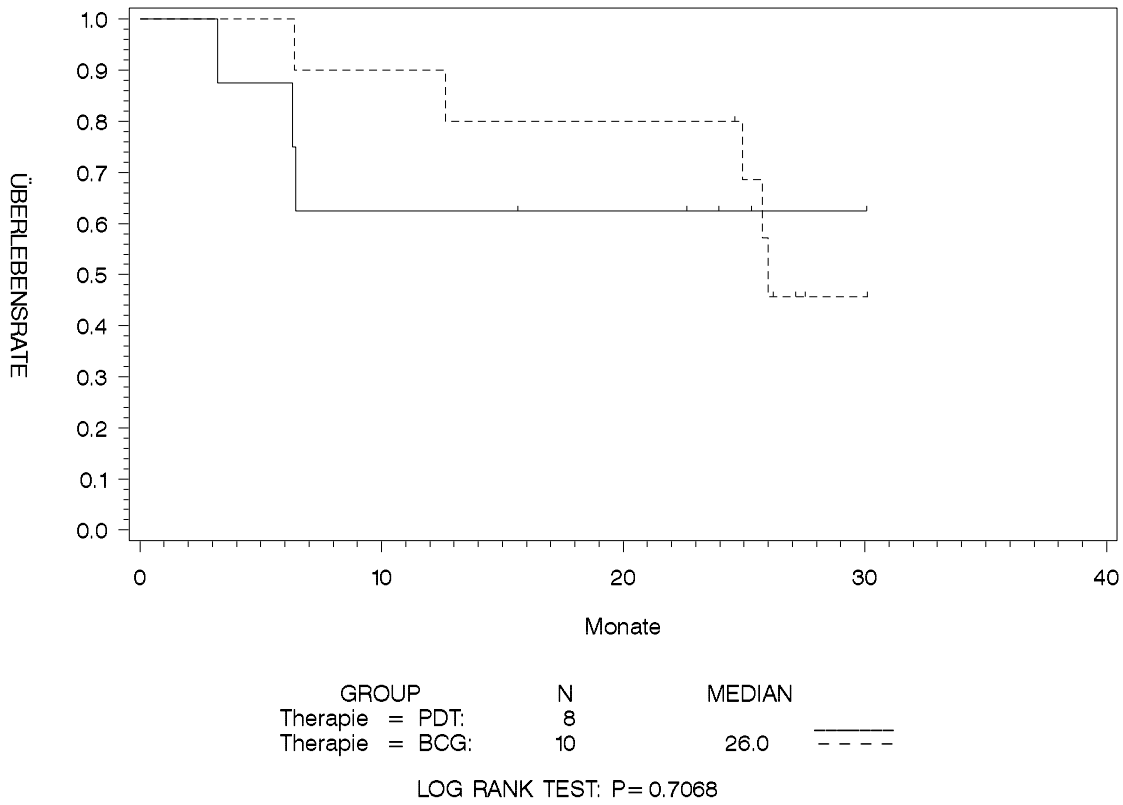


Da ein Zentrumseffekt somit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Hauptzielkriterium für alle Kliniken mit mehr als 10 Patienten getrennt ausgewertet. Die Abbildungen 7 bis 9 stellen die rezidivfreien Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier für die Zentren Lübeck, Innsbruck und Wien dar.

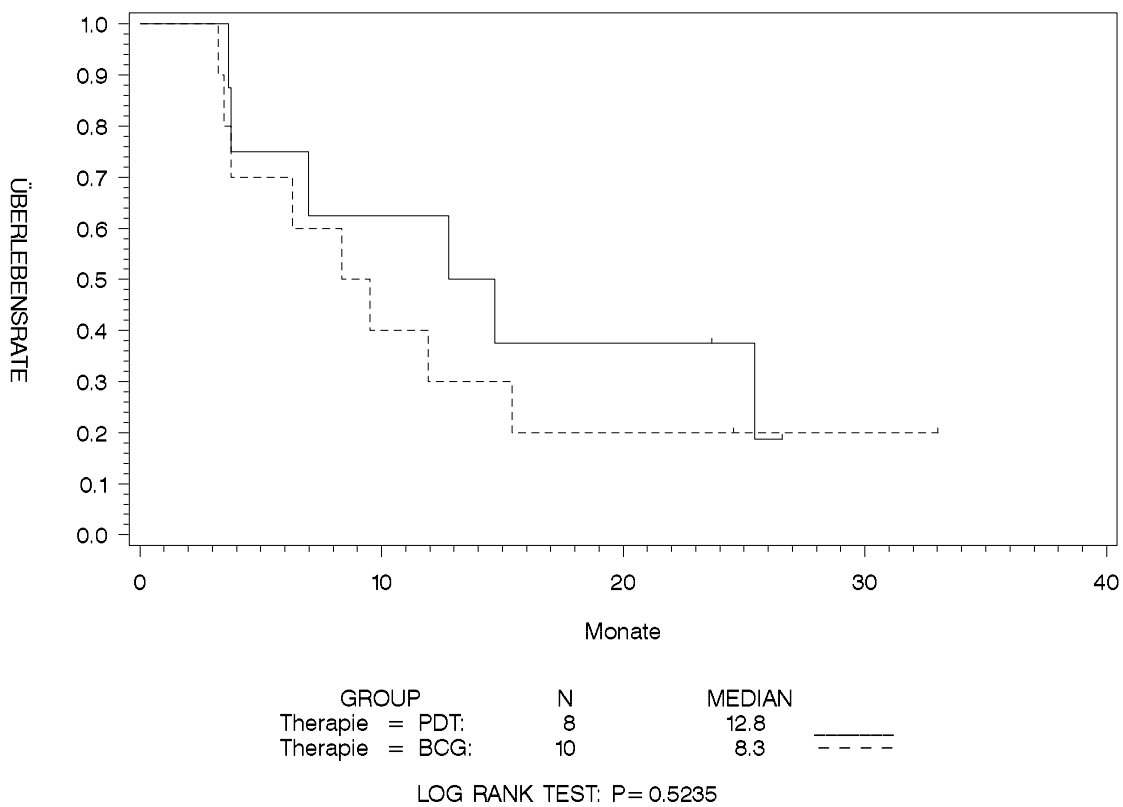
**Abbildung 7 Lübeck: Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat)**



**Abbildung 8 Innsbruck: Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat und as treated)**



**Abbildung 9 Wien: Rezidivfreie Überlebenszeit (intention to treat und as treated)**



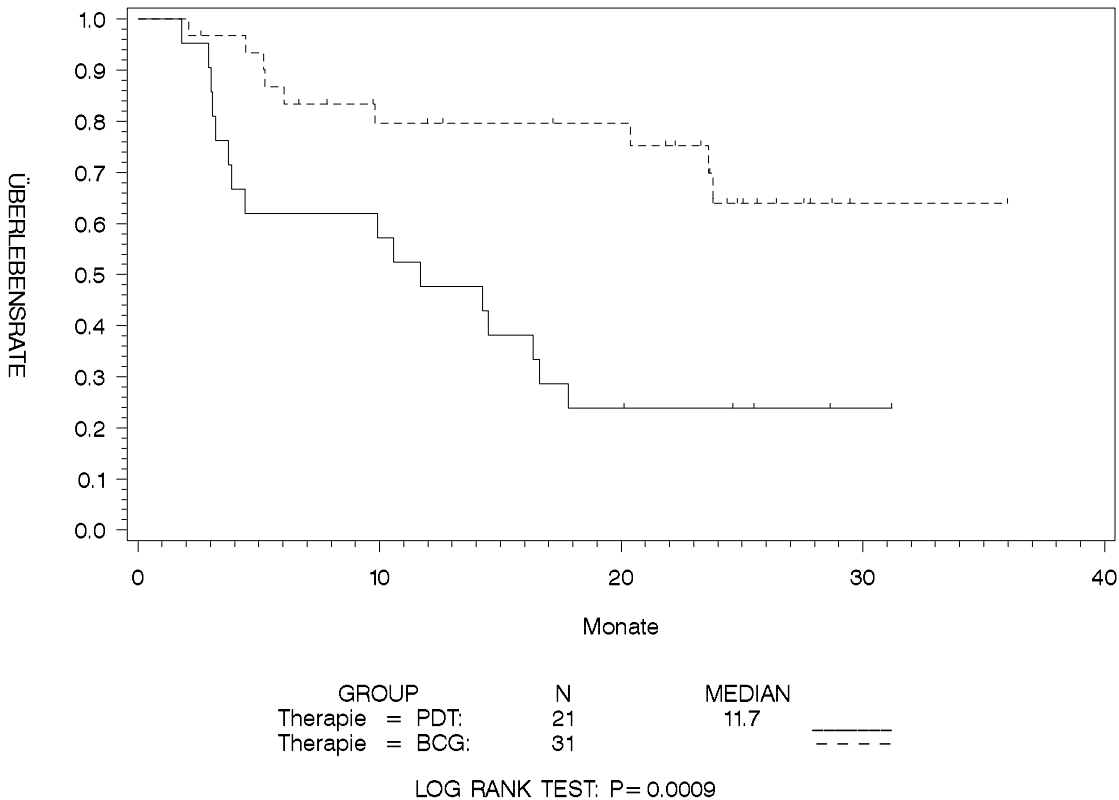
In den Kliniken München, Heidelberg, Regensburg und Gießen verteilt sich das Auftreten von Rezidiven bzw. Tod auf die Intention-to-treat Therapiearme wie folgt: 5 Rezidive (2 PDT, 3 BCG) und 1 Todesfall ohne vorheriges Rezidiv (0 PDT, 1 BCG) in München, 2 Rezidive (2 PDT, 0 BCG) und 1 Todesfall ohne vorheriges Rezidiv (0 PDT, 1 BCG) in Heidelberg, 1 Rezidiv (0 PDT, 1 BCG) und kein Todesfall ohne vorheriges Rezidiv in Regensburg, kein Rezidiv und kein Todesfall in Gießen.

Für das As-treated Kollektiv ändert sich im Vergleich zur Tabelle 19 und zu den Abbildungen 7 bis 9 nur das Hazard Ratio bzw. die rezidivfreien Überlebenszeitkurven in der Klinik Lübeck, da hier bei 3 Patienten ein Therapiewechsel von PDT auf BCG stattgefunden hat:

**Tabelle 20 Hazard Ratio pro Klinik nach der Methode von Cox (as treated)**

<b>Klinik</b>	<b>hazard ratio (BCG vs. PDT)</b>	<b>95%-KI für hazard ratio</b>
Lübeck (N = 52)	0.271	[0.119; 0.618]
Innsbruck (N = 18)	0.753	[0.171; 3.310]
Wien (N = 18)	1.413	[0.486; 4.112]
München (N = 10)	—	—
Heidelberg (N = 4)	—	—
Regensburg (N = 2)	—	—
Gießen (N = 1)	—	—

**Abbildung 10 Lübeck: Rezidivfreie Überlebenszeit pro Klinik (as treated)**



In den Kliniken mit 10 oder weniger Patienten ändert sich nur in Heidelberg aufgrund von 2 Therapiewechseln von PDT auf BCG das Auftreten von Rezidiven bzw. Tod in den beiden Behandlungsarmen: 2 Rezidive (1 PDT, 1 BCG) und 1 Todesfall ohne vorheriges Rezidiv (0 PDT, 1 BCG) in Heidelberg.

Zusätzlich zu der in Abschnitt 5.2 beschriebenen Hauptauswertung wurde die Verteilungsgleichheit der rezidivfreien Überlebensfunktion in den beiden Therapiegruppen mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft, wobei aufgrund der oben dargestellten möglichen Zentrumseffekte nach dem Zentrum stratifiziert wurde. Als Ergebnis muß auch mit dem stratifizierten Log-Rank-Test die Hypothese der Verteilungsgleichheit beibehalten werden (intention to treat  $p = 0.67$ , as treated  $p = 0.24$ ).

### 5.3 Auswertung der Nebenzieldkriterien

#### 5.3.1 Rezidivrate

Aufgrund eines relativ hohen Anteils an Losses-to-follow-up (> 25% der bei individuellem Beobachtungszeitraum als „tumorfrei“ diagnostizierten Patienten) ist es nicht sinnvoll, die 2-Jahres-Rezidivrate über eine einfache Kontingenztafel zu schätzen. Unter Einbeziehung der Zensurierungen

vor Ablauf von 2 Jahren wird die 2-Jahres-Rezidivrate mit der Methode nach Kaplan-Meier geschätzt (vgl. die in Abschnitt 5.2 ermittelten Kaplan-Meier-Kurven für die rezidivfreie Überlebenszeit). Für die 2-Jahres-Rezidivraten in den beiden Therapiegruppen wird zusätzlich jeweils ein 95%-Konfidenzintervall nach Greenwood angegeben.

Für das Intention-to-treat Kollektiv beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer für die 2-Jahres-Rezidivrate in der PDT-Behandlungsgruppe 58,4% (95%-KI [44,3%;72,5%]), für die 2-Jahres-Rezidivrate in der BCG-Behandlungsgruppe 48,7% (95%-KI [34,7%;62,8%]).

Für das As-treated Kollektiv beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer für die 2-Jahres-Rezidivrate in der PDT-Behandlungsgruppe 62,2% (95%-KI [47,6%;76,7%]), für die 2-Jahres-Rezidivrate in der BCG-Behandlungsgruppe 46,4% (95%-KI [33%;59,7%]).

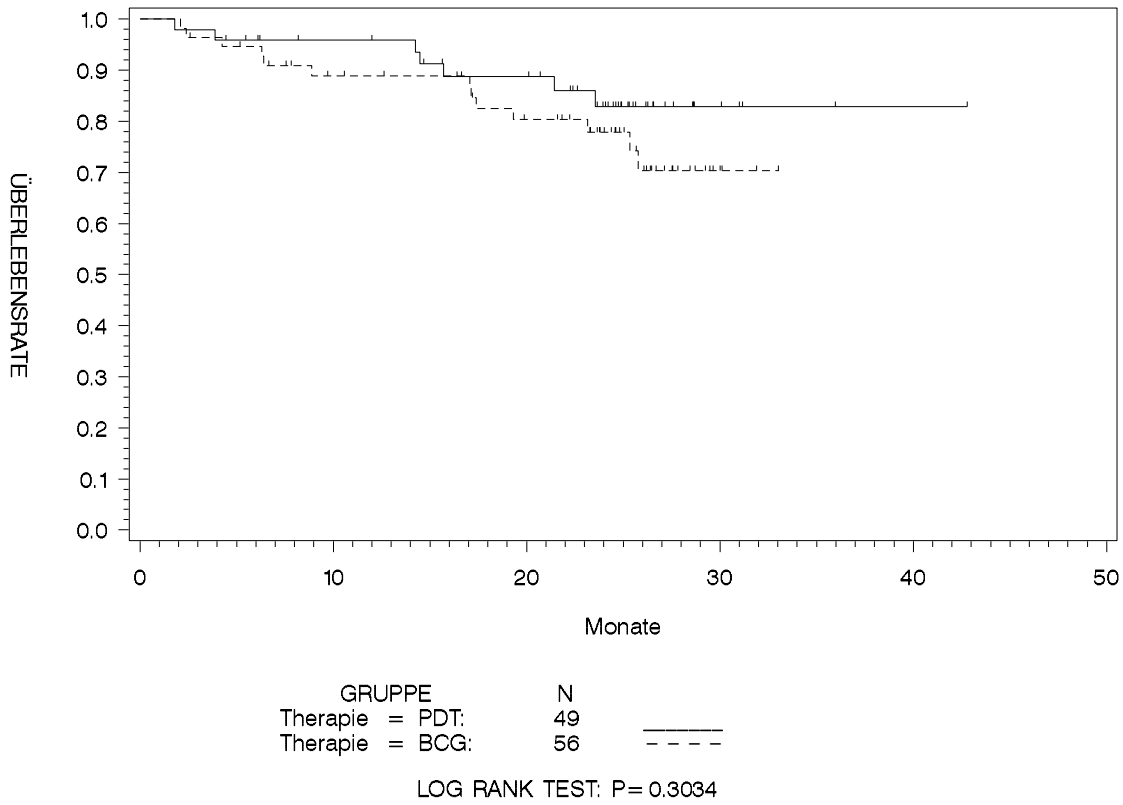
Der Interpretation der 2-Jahres-Rezidivrate entspricht dem Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeitkurven in den beiden Behandlungsgruppen. Die geschätzte 2-Jahres-Rezidivrate der BCG-Behandlungsgruppe ist niedriger als die geschätzte 2-Jahres-Rezidivrate der PDT-Behandlungsgruppe; der Unterschied zwischen den Rezidivraten ist in der As-treated Auswertung größer. Die Tatsache, daß die 95%-Konfidenzintervalle sich jedoch sowohl in der Intention-to-treat als auch in der As-treated Auswertung überlappen, kann als Hinweis angesehen werden, daß sich die 2-Jahres-Rezidivraten in den beiden Therapiegruppen nicht unterscheiden.

### **5.3.2 Progressionsrate**

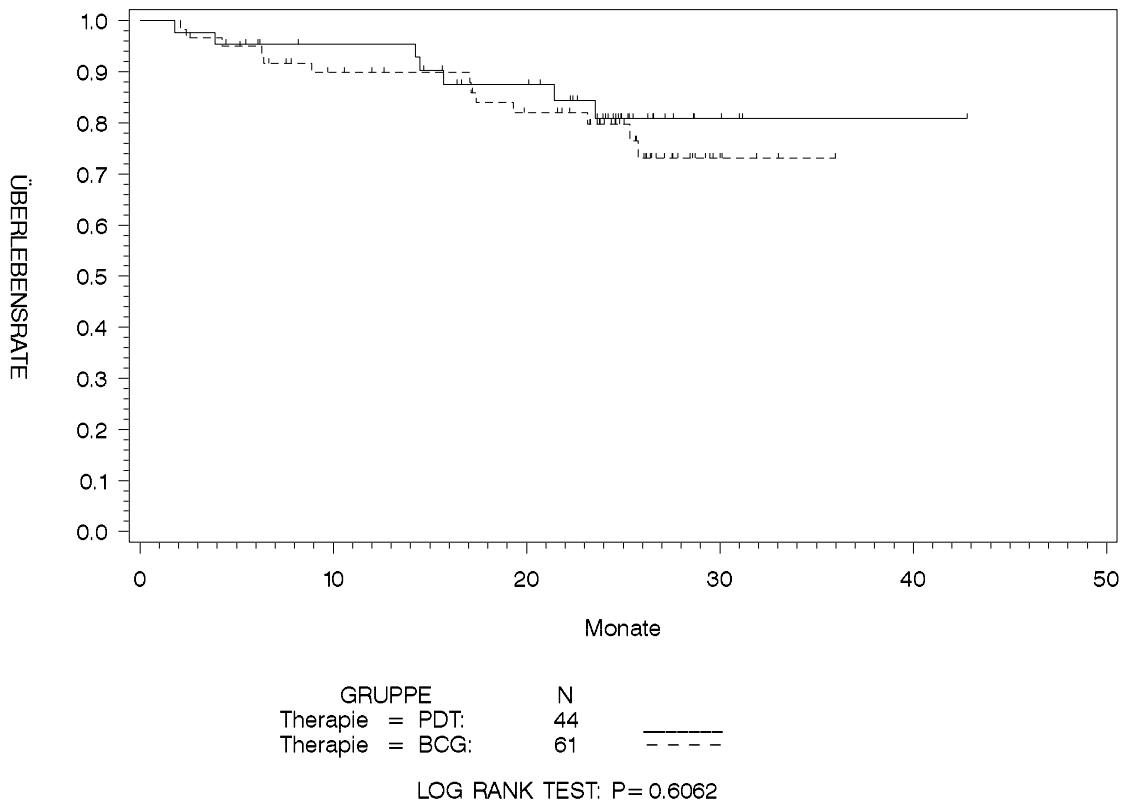
Eine objektive Progression wurde im Studienprotokoll festgelegt als ein T-Stadium  $pT > 1$ , d.h. ein T-Stadium vom Wert 2, 3 oder 4. Die Festlegung der progressionsfreien Überlebenszeit pro Patient erfolgte analog zur Festlegung der rezidivfreien Überlebenszeit, welche detailliert in Abschnitt 5.2.1 erläutert wurde.

Aufgrund des relativ hohen Anteils an Losses-to-follow (vgl. Abschnitt 5.3.1 2-Jahres-Rezidivrate) werden analog zur Schätzung der 2-Jahres-Rezidivrate die 2-Jahres-Progressionsraten in den beiden Therapiegruppen über die Kaplan-Meier-Kurven für die progressionsfreie Überlebenszeit geschätzt und jeweils ein 95%-Konfidenzintervall nach Greenwood angegeben. Abbildung 11 und Abbildung 12 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für die progressionsfreie Überlebenszeit für das Intention-to-treat Kollektiv und das As-treated Kollektiv dar.

**Abbildung 11 Progressionsfreie Überlebenszeit (intention to treat)**



**Abbildung 12 Progressionsfreie Überlebenszeit (as treated)**



Sowohl im Intention-to-treat Kollektiv als auch im As-treated Kollektiv wurde bei 2 PDT- und bei 6 BCG-Patienten eine objektive Progression dokumentiert, 5 PDT- und 6 BCG-Patienten verstarben ohne Progression und wurden als „Therapieversager“ gewertet.

Für das Intention-to-treat Kollektiv beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer für die 2-Jahres-Progressionsrate in der PDT-Behandlungsgruppe 17,1% (95%-KI [5,3%; 28,8%]), für die 2-Jahres-Progressionsrate in der BCG-Behandlungsgruppe 22,1% (95%-KI [10,4%; 33,8%]).

Für das As-treated Kollektiv beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer für die 2-Jahres-Progressionsrate in der PDT-Behandlungsgruppe 19,1% (95%-KI [6%; 32,1%]), für die 2-Jahres-Progressionsrate in der BCG-Behandlungsgruppe 20,3% (95%-KI [9,4%; 31,1%]).

Im Gegensatz zu der 2-Jahres-Rezidivrate ist die geschätzte 2-Jahres-Progressionsrate in der BCG-Behandlungsgruppe höher als die geschätzte 2-Jahres-Progressionsrate in der PDT-Behandlungsgruppe; der Unterschied zwischen den 2-Jahres-Progressionsrate ist jedoch in der As-treated Auswertung sehr klein. Die 95%-Konfidenzintervalle überlappen stark.

### **5.3.3 Überlebenszeit**

Die Tabellen 21 und 22 stellen den Patientenstatus bei Abschluß des einzelnen Patienten für das Intention-to-treat Kollektiv und für das As-treated Kollektiv dar. Jeder Patient wurde maximal 2 Jahre nachbeobachtet, unterschiedliche Follow-up Zeiten blieben in diesen Tabellen unberücksichtigt.

**Tabelle 21 Patientenstatus bei Abschluß (Intention-to-treat Kollektiv)**

Patient	PDT N = 49		BCG N = 56		gesamt N = 105	
	N	%	N	%	N	%
lebt	43	87.8%	49	87.5%	92	87.6%
verstorben						
Tumorprogression	0	0.0%	2	3.6%	2	2.0%
kardio-pulmonale Dekompensation	1	2.0%	4	7.1%	5	4.8%
Pneumonie	2	4.1%	0	0.0%	2	2.0%
Repturiertes Iliacal-arterienaneurysma	1	2.0%	0	0.0%	1	1.0%
zentrale Lungenembolie	0	0.0%	1	1.8%	1	1.0%
zerebrale Blutung unter Marcumar	1	2.0%	0	0.0%	1	1.0%
Sepsis im Rahmen einer Hüft-OP	1	2.0%	0	0.0%	1	1.0%
Summe	49	100%	56	100%	105	100%

**Tabelle 22 Patientenstatus bei Abschluß (As-treated Kollektiv)**

Patient	PDT N = 44		BCG N = 61		gesamt N = 105	
	N	%	N	%	N	%
lebt	38	86.4%	54	88.5%	92	87.6%
verstorben						
Tumorprogression	0	0.0%	2	3.3%	2	2.0%
kardio-pulmonale Dekompensation	1	2.3%	4	6.6%	5	4.8%
Pneumonie	2	4.6%	0	0.0%	2	2.0%
Repturiertes Iliacal-arterienaneurysma	1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%
zentrale Lungenembolie	0	0.0%	1	1.6%	1	1.0%
zerebrale Blutung unter Marcumar	1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%
Sepsis im Rahmen einer Hüft-OP	1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%
Summe	44	100%	61	100%	105	100%

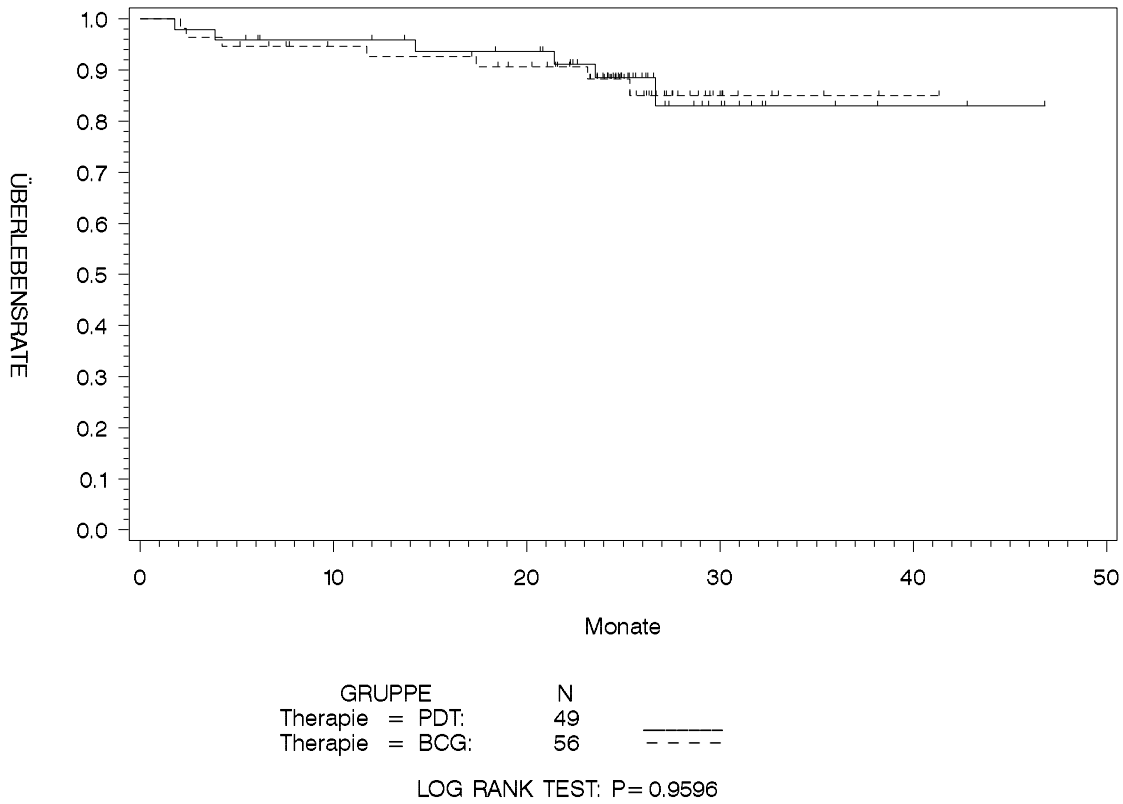
Die absolute Anzahl an verstorbenen Patienten in den beiden Therapiearmen PDT und BCG bei dem Intention-to-treat Kollektiv ist mit derjenigen bei dem As-treated Kollektiv identisch.

Die Überlebenszeit ist definiert als die Zeit von der Randomisation bis zum Tod. Abbildung 13 und 14 stellen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach den beiden Therapiearmen für das Intention-to-treat Kollektiv und das As-treated Kollektiv dar. Die Hypothese der Verteilungsgleich-

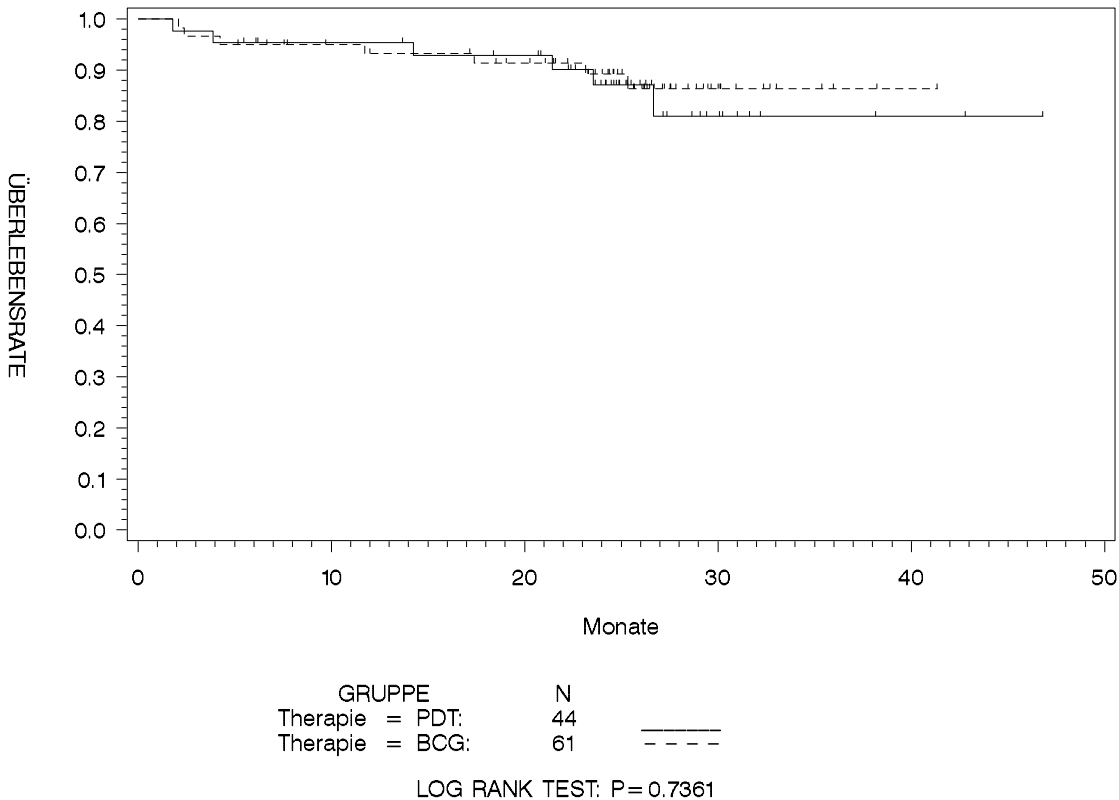


heit der Überlebensfunktion in den beiden Therapiearmen wurde mittels des Log-Rank-Tests geprüft. Es findet sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (intention to treat  $p = 0.96$ , as treated  $p = 0.74$ ).

**Abbildung 13** Überlebenskurven – Intention-to-treat Kollektiv



**Abbildung 14 Überlebenskurven – As-treated Kollektiv**



### 5.3.4 Lebensqualität

Tabelle 23 stellt die Compliance der Patienten bzgl. der vorgesehenen, vom Patienten auszufüllenden Lebensqualitätsbögen dar. Dabei wurde das Soll der vorgesehenen Lebensqualitätsbögen um diejenigen Patienten reduziert, die vor der entsprechenden Verlaufskontrolle verstorben sind. Bei der Beurteilung der Lebensqualität werden alle Patienten entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet.

**Tabelle 23            Dokumentation der Lebensqualität**

**LEZU 1** = Lebensqualitätsbogen bei Ersterhebung, **LEZU 2** = Lebensqualitätsbogen 6 Wochen nach Therapiebeginn, **LEZU 3** = Lebensqualitätsbogen 2 Jahre nach Randomisation

	PDT (N = 44)			BCG (N = 61)		
	vorgesehen	erfolgt	fehlt	vorgesehen	erfolgt	fehlt
LEZU 1	44	44	0	61	54	7
LEZU 2	43	39	4	60	51	9
LEZU 3	39	26	13	55	30	25

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde ein 27 Fragen umfassender Fragebogen (LEZU) benutzt, der verschiedene Bereiche der Lebensqualität erfaßt. Dabei gliedert sich der Gesamtfragebogen in drei Abschnitte:

- 1) Die Bestimmung der Zufriedenheit durch 21 Fragen in 6 unterschiedlichen Lebensbereichen: Gesundheit, Alltagsleben, Person, Beziehung in der Ehe/Familie, Beziehung zu Freunden/Bekannten und Medizinische Behandlung.
- 2) 4 Ergänzungsfragen: Grad der Belästigung durch Beschwerden, Beeinträchtigung des Alltagslebens durch den Gesundheitszustand, Beeinträchtigung der Stimmung durch den Gesundheitszustand, Unzufriedenheit mit dem Leben wegen des Gesundheitszustandes.
- 3) 2 globale Fragen zum körperlichen Zustand und zur Lebensqualität.

Für die Beurteilung der Zufriedenheit 1) wird ein Summenscore über die ersten 21 Items gebildet. Die Ausprägungen dieser Items werden mit 0 (= sehr unzufrieden) bis 4 (= sehr zufrieden) kodiert. Der Summenscore variiert von 0 bis 84 wird durch eine lineare Transformation auf eine Skala mit Minimum 0 und Maximum 100 transformiert. Dabei bedeutet 0 eine starke Unzufriedenheit, während der Wert 100 eine starke Zufriedenheit anzeigt. Missing values in einzelnen Items wurden auf die Kodierung 2 (= weder noch) gesetzt. Die Fragen 2) und 3) werden als Einzelfragen ausgewertet. Der Summenscore aus 1) und die Einzelfragen in 7er-Skala aus 3) werden mittels Mann-Whitney-U-Test, die Einzelfragen in 5er-Skala aus 2) mittels Fisher's exaktem Test verglichen.

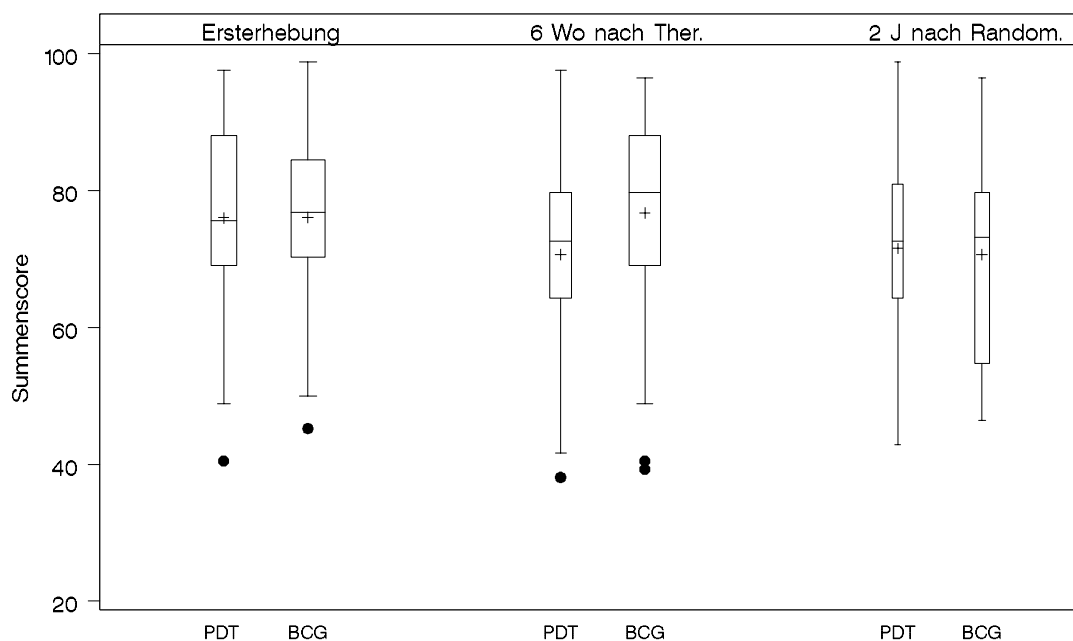
Die tabellarischen Darstellungen zu den Abschnitten 1) und 3) des Lebensqualitätsfragebogens (Tabellen 24 und 26) wurden durch Box-und-Whiskers-Plots ergänzt (Abbildungen 15, 16 und 17). Die Box im Box-und-Whiskers-Plot ist durch das 25%- und das 75%-Quantil (auch als 1. bzw. 3. Quartil bezeichnet) begrenzt. Innerhalb der Box ist der Median mit einem Querstrich und der arithmetische Mittelwert mit einem '+' eingezeichnet. An das obere und untere Ende der Box schließen sich die Whiskers an. Die Whiskers reichen bis zu den extremsten Datenpunkten, die innerhalb der folgenden Grenzen liegen: Die obere Grenze ist definiert als das 3. Quartil (obere Boxkante) plus das 1,5fache des Quartilsabstandes; die untere Grenze ist definiert als das 1. Quartil (untere Boxkante) minus das 1,5fache des Quartilsabstandes. Beobachtungen, die außerhalb dieser Grenzen liegen, sind mit einem Punkt gekennzeichnet. Die Breite der Box ist von der Fallzahl abhängig; je größer die Fallzahl N, desto breiter die Box.

**Tabelle 24 Zufriedenheit in den Lebensbereichen Gesundheit, Alltagsleben, Person, Beziehung in der Ehe/Familie, Beziehung zu Freunden/Bekannten und Medizinische Behandlung**

0 = starke Unzufriedenheit, 100 = starke Zufriedenheit

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max	p
Ersterhebung									
PDT	44	76	14.2	69	75.6	88.1	40.5	97.6	0.963
BCG	54	76.1	12.8	70.2	76.8	84.5	45.2	98.8	
gesamt	98	76.1	13.4	69	76.2	85.7	40.5	98.8	
6 Wochen nach Therapiebeginn									
PDT	39	70.7	14.5	64.3	72.6	79.8	38.1	97.6	0.027
BCG	51	76.7	13.7	69	79.8	88.1	39.3	96.4	
gesamt	90	74.1	14.3	66.7	75	83.3	38.1	97.6	
2 Jahre nach Randomisation									
PDT	26	71.6	16.1	64.3	72.6	81	42.9	98.8	0.948
BCG	30	70.7	14.6	54.8	73.2	79.8	46.4	96.4	
gesamt	56	71.1	15.2	60.1	72.6	80.4	42.9	98.8	

**Abbildung 15 Zufriedenheit in den Lebensbereichen Gesundheit, Alltagsleben, Person, Beziehung in der Ehe/Familie, Beziehung zu Freunden/Bekannten und Medizinische Behandlung**



N	44	54	39	51	26	30
NMiss	0	0	0	0	0	0

**Tabelle 25 Grad der Belästigung durch Beschwerden, Beeinträchtigung des Alltagslebens durch den Gesundheitszustand, Beeinträchtigung der Stimmung durch den Gesundheitszustand, Unzufriedenheit mit dem Leben wegen des Gesundheitszustandes**

	gar nicht		etwas		ziemlich		stark		sehr stark		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Belästigung durch Beschwerden</b>											
Ersterhebung											
PDT (N=44)	15	34.1%	17	38.6%	8	18.2%	2	4.5%	2	4.5%	0.795
BCG (N=54)	16	29.6%	19	35.2%	14	25.9%	4	7.4%	1	1.9%	
gesamt (N=98)	31	31.6%	36	36.7%	22	22.4%	6	6.1%	3	3.1%	
6 Wochen nach Therapiebeginn											
PDT (N=39)	1	2.6%	22	56.4%	12	30.8%	3	7.7%	1	2.6%	0.078
BCG (N=49)	9	18.4%	28	57.1%	9	18.4%	3	6.1%	0	0.0%	
gesamt (N=88)	10	11.4%	50	56.8%	21	23.9%	6	6.8%	1	1.1%	
2 Jahre nach Randomisation											
PDT (N=26)	6	23.1%	13	50.0%	6	23.1%	1	3.8%	0	0.0%	0.938
BCG (N=30)	9	30.0%	12	40.0%	7	23.3%	1	3.3%	1	3.3%	
gesamt (N=56)	15	26.8%	25	44.6%	13	23.2%	2	3.6%	1	1.8%	
<b>Beeinträchtigung des Alltagslebens</b>											
Ersterhebung											
PDT (N=44)	17	38.6%	15	34.1%	10	22.7%	1	2.3%	1	2.3%	0.375
BCG (N=54)	12	22.2%	27	50.0%	13	24.1%	1	1.9%	1	1.9%	
gesamt (N=98)	29	29.6%	42	42.9%	23	23.5%	2	2.0%	2	2.0%	
6 Wochen nach Therapiebeginn											
PDT (N=39)	3	7.7%	24	61.5%	9	23.1%	3	7.7%	0	0.0%	0.133
BCG (N=50)	13	26.0%	27	54.0%	8	16.0%	2	4.0%	0	0.0%	
gesamt (N=89)	16	18.0%	51	57.3%	17	19.1%	5	5.6%	0	0.0%	
2 Jahre nach Randomisation											
PDT (N=26)	7	26.9%	13	50.0%	5	19.2%	1	3.8%	0	0.0%	0.845
BCG (N=30)	8	26.7%	15	50.0%	4	13.3%	3	10.0%	0	0.0%	
gesamt (N=56)	15	26.8%	28	50.0%	9	16.1%	4	7.1%	0	0.0%	

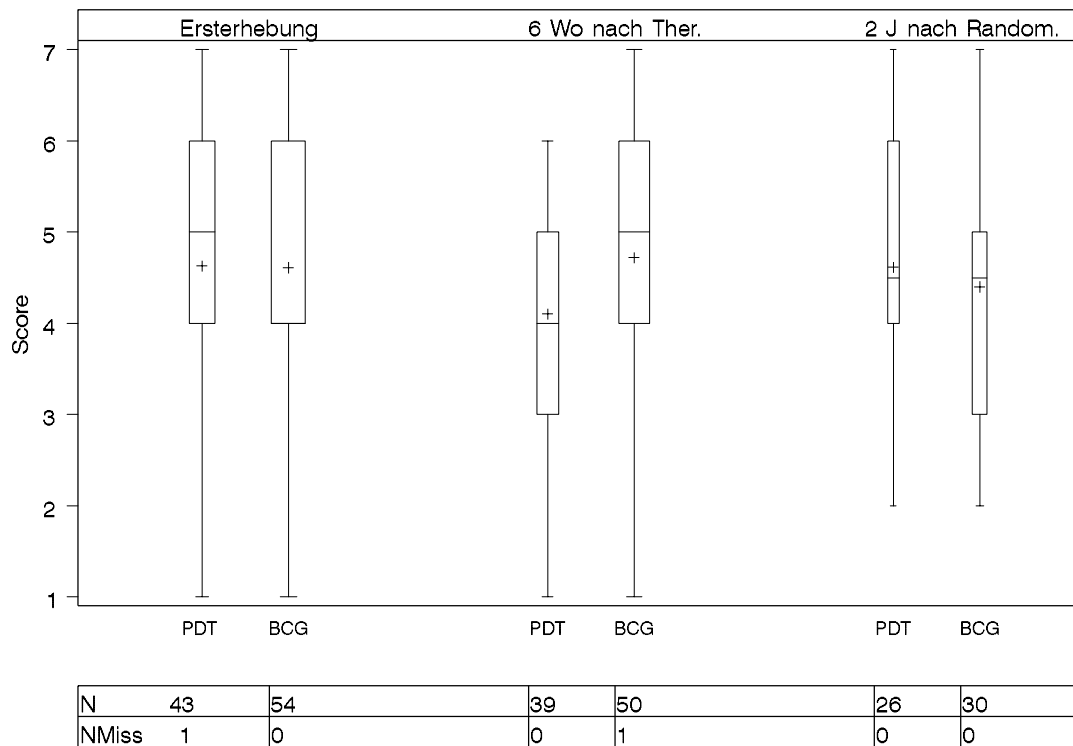
<b>Beeinträchtigung der Stimmung durch den Gesundheitszustand</b>											
Ersterhebung											
PDT (N=44)	10	22.7%	25	56.8%	6	13.6%	3	6.8%	0	0.0%	0.738
BCG (N=54)	13	24.1%	25	46.3%	10	18.5%	4	7.4%	2	3.7%	
gesamt (N=98)	23	23.5%	50	51.0%	16	16.3%	7	7.1%	2	2.0%	
6 Wochen nach Therapiebeginn											
PDT (N=39)	7	17.9%	22	56.4%	8	20.5%	2	5.1%	0	0.0%	0.213
BCG (N=50)	18	36.0%	23	46.0%	5	10.0%	3	6.0%	1	2.0%	
gesamt (N=89)	25	28.1%	45	50.6%	13	14.6%	5	5.6%	1	1.1%	
2 Jahre nach Randomisation											
PDT (N=26)	7	26.9%	11	42.3%	5	19.2%	3	11.5%	0	0.0%	0.599
BCG (N=30)	9	30.0%	10	33.3%	9	30.0%	1	3.3%	1	3.3%	
gesamt (N=56)	16	28.6%	21	37.5%	14	25.0%	4	7.1%	1	1.8%	
<b>Unzufriedenheit mit dem Leben wegen des Gesundheitszustandes</b>											
Ersterhebung											
PDT (N=44)	18	40.9%	22	50.0%	3	6.8%	1	2.3%	0	0.0%	0.060
BCG (N=54)	25	46.3%	15	27.8%	11	20.4%	2	3.7%	1	1.9%	
gesamt (N=98)	43	43.9%	37	37.8%	14	14.3%	2	2.0%	2	2.0%	
6 Wochen nach Therapiebeginn											
PDT (N=39)	11	28.2%	21	53.8%	6	15.4%	1	2.6%	0	0.0%	0.085
BCG (N=50)	25	50.0%	17	34.0%	8	16.0%	0	0.0%	0	0.0%	
gesamt (N=89)	36	40.4%	38	42.7%	14	15.7%	1	1.1%	0	0.0%	
2 Jahre nach Randomisation											
PDT (N=26)	8	30.8%	14	53.8%	4	15.4%	0	0.0%	0	0.0%	0.709
BCG (N=29)	10	34.5%	12	41.4%	4	13.8%	2	6.9%	1	3.4%	
gesamt (N=55)	18	32.7%	26	47.3%	8	14.5%	2	3.6%	1	1.8%	

**Tabelle 26 Globale Fragen zum körperlichen Zustand und zur Lebensqualität**

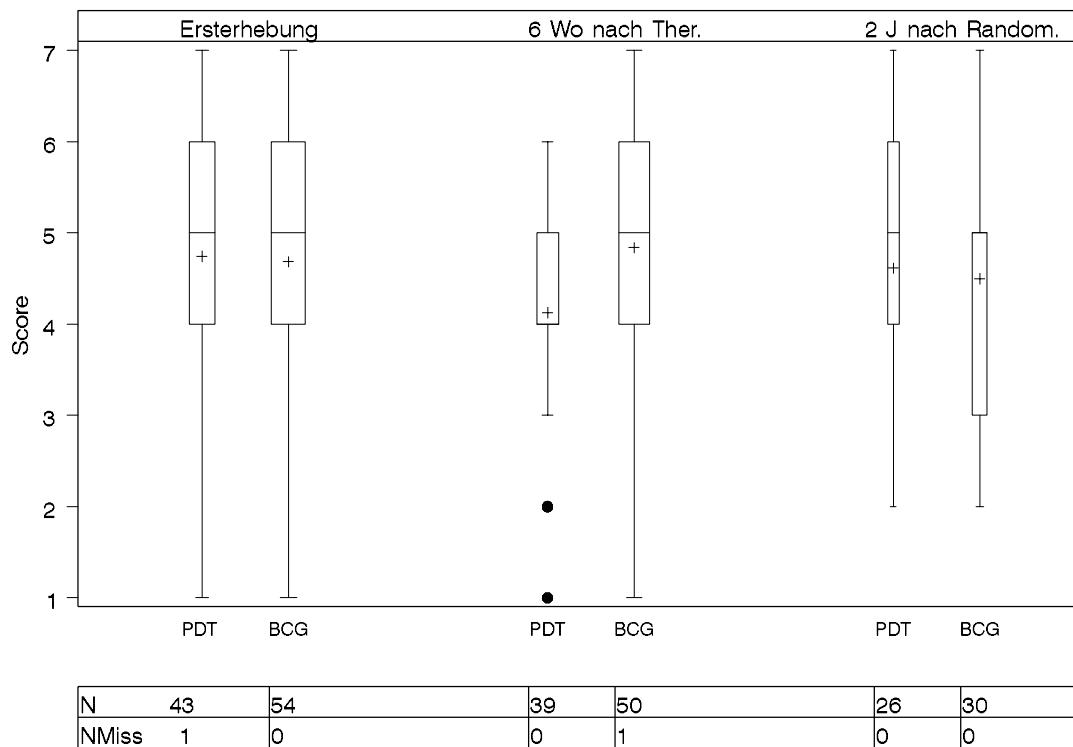
1 = sehr schlecht, 7 = ausgezeichnet

	N	MW	SD	Q1	Median	Q3	Min	Max	p
<b>Körperlicher Zustand</b>									
Ersterhebung									
PDT	43	4.6	1.4	4	5	6	1	7	0.820
BCG	54	4.6	1.3	4	4	6	1	7	
gesamt	97	4.6	1.3	4	5	6	1	7	
6 Wochen nach Therapiebeginn									
PDT	39	4.1	1.3	3	4	5	1	6	0.044
BCG	50	4.7	1.3	4	5	6	1	7	
gesamt	89	4.4	1.4	4	5	5	1	7	
2 Jahre nach Randomisation									
PDT	26	4.6	1.3	4	4.5	6	2	7	0.591
BCG	30	4.4	1.5	3	4.5	5	2	7	
gesamt	56	4.5	1.4	3.5	4.5	6	2	7	
<b>Lebensqualität</b>									
bei Ersterhebung									
PDT	43	4.7	1.4	4	5	6	1	7	0.660
BCG	54	4.7	1.3	4	5	6	1	7	
gesamt	97	4.7	1.4	4	5	6	1	7	
6 Wochen nach Therapiebeginn									
PDT	39	4.1	1.3	4	4	5	1	6	0.012
BCG	50	4.8	1.4	4	5	6	1	7	
gesamt	89	4.5	1.4	4	5	6	1	7	
2 Jahre nach Randomisation									
PDT	26	4.6	1.3	4	5	6	2	7	0.808
BCG	30	4.5	1.6	3	5	5	2	7	
gesamt	56	4.6	1.5	3	5	5.5	2	7	

**Abbildung 16 Körperlicher Zustand**



**Abbildung 17 Lebensqualität**





Bei der Interpretation der Lebensqualität ist zu berücksichtigen, daß die Compliance beim Ausfüllen der Lebensqualitätsbögen in der PDT-Behandlungsgruppe von 100% bei der Ersterhebung auf 67% 2 Jahre nach Randomisation, in der BCG-Behandlungsgruppe von 89% bei der Ersterhebung auf 55% 2 Jahre nach Randomisation sinkt (vgl. Tabelle 23).

Auffällig ist, daß beim Summenscore zur Patientenzufriedenheit, beim körperlichen Zustand und bei der momentanen Lebensqualität 6 Wochen nach Therapiebeginn die hier rein deskriptiv verwendeten p-Werte einen signifikanten Unterschied zum Niveau 0.05 zwischen den beiden Therapiearmen zeigen (vgl. Tabellen 24 und 26). Dabei berichten die BCG-Patienten jeweils eine höhere Patientenzufriedenheit, einen besseren körperlichen Zustand und eine höhere momentane Lebensqualität als die PDT-Patienten.

#### **5.4 Fazit der Wirksamkeitsprüfung**

Bei der Analyse des Hauptzielkriteriums, der rezidivfreien Überlebenszeit ab Randomisation, ist im Gesamtkollektiv sowohl bei der Intention-to-treat Auswertung als auch bei der As-treated Auswertung keine Überlegenheit von PDT gegenüber BCG statistisch nachzuweisen. Im Gegenteil, die BCG-Behandlungsgruppe weist eine über die gesamte Studiendauer hinweg höhere rezidivfreie Überlebensrate als die PDT-Behandlungsgruppe auf. Sensitivitätsanalysen stützen das in der Hauptauswertung erzielte Ergebnis (kein Therapieeffekt der PDT-Behandlung, Tendenz höchstens zugunsten von BCG).

Eine Subgruppenanalyse pro Zentrum (mit mehr als 10 Patienten) ergab eine Umkehrung des Risikoverhältnisses in der rezidivfreien Überlebenszeit von BCG zu PDT in der Klinik Wien im Vergleich zur Hauptauswertung im Gesamtkollektiv. Dagegen wird die tendenzielle Überlegenheit der BCG-Behandlungsgruppe gegenüber der PDT-Behandlungsgruppe in der rezidivfreien Überlebenszeit in der Klinik Lübeck deutlicher im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Die Analyse der Nebenzielkriterien ergab eine niedrigere geschätzte 2-Jahres-Rezidivrate, jedoch eine minimal höhere geschätzte 2-Jahres Progressionsrate in der BCG-Behandlungsgruppe im Vergleich zur PDT-Behandlungsgruppe. Da sich die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle stark überlappen kann anhand der vorliegenden Studiendaten jedoch nicht auf einen Unterschied in der 2-Jahres-Rezidivrate bzw. 2-Jahres-Progressionsrate geschlossen werden.

Bei der Analyse der Überlebenszeit wurde kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen erkennbar.

## 6 ANALYSE DER VERTRÄGLICHKEIT

Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch eine Toxizitätsbeurteilung nach WHO im Rahmen der Basisbehandlung sowie bei jeder Verlaufskontrolle im Follow-up. Die Dokumentation der Toxizitäten erfolgte unter Angabe des Schweregrades (WHO-Grad 0-4). Zusätzlich wurde das Auftreten von besonderen Ereignissen im Rahmen der Basisbehandlung und bei jeder Verlaufskontrolle abgefragt. Die Toxizitäten in den jeweiligen Behandlungsarmen sind in den Tabellen 27 und 29, während die besonderen Ereignisse in Tabelle 28 und Anhang 2 (patientenweise) dargestellt sind. Im Falle des Mehrfachauftretens eines Ereignisses bei einem Patienten innerhalb der BCG-Instillationen oder innerhalb der verschiedenen Verlaufskontrollen 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 verglichen. Zu bemerken bleibt, daß nicht-durchgeführte Verlaufskontrollen nicht gesondert berücksichtigt wurden. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind für jeden Patienten einzeln im Anhang 2 gelistet.

### 6.1 Toxizitäten und besondere Ereignisse bei Basisbehandlung

**Tabelle 27 Toxizitätsbeurteilung nach WHO bei Basisbehandlung (Anzahl Patienten)**

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	PDT N=44		BCG N=61		gesamt N=105		p
		N	%	N	%	N	%	
Hämoglobin		4	9.1%	5	8.2%	9	8.6%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Leukozyten		2	4.5%	2	3.3%	4	3.8%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Blutungen		4	9.1%	2	3.3%	6	5.7%	0.234
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Bilirubin		0	0.0%	1	1.6%	1	1.0%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
SGOT/SGPT		5	11.4%	1	1.6%	6	5.7%	0.080
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
alk.Phosphatase		0	0.0%	1	1.6%	1	1.0%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Übelkeit / Erbrechen		6	13.6%	7	11.5%	13	12.4%	0.771
		1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%	0.419

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	PDT N=44		BCG N=61		gesamt N=105		p
		N	%	N	%	N	%	
Stomatitis		3	6.8%	3	4.9%	6	5.7%	0.693
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Diarrhoe		9	20.5%	5	8.2%	14	13.3%	0.085
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Obstipation		10	22.7%	4	6.6%	14	13.3%	0.021
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Kreatinin		2	4.5%	8	13.1%	10	9.5%	0.187
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Proteinurie		17	38.6%	13	21.3%	30	28.6%	0.079
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Hämaturie		37	84.1%	42	68.9%	79	75.2%	0.108
		4	9.1%	1	1.6%	5	4.8%	0.159
Lunge		6	13.6%	6	9.8%	12	11.4%	0.552
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Fieber		12	27.3%	26	42.6%	38	36.2%	0.149
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Allergie		3	6.8%	0	0.0%	3	2.9%	0.071
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Hautreaktionen		15	34.1%	4	6.6%	19	18.1%	0.001
		1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%	0.419
Haarausfall		0	0.0%	10	16.4%	10	9.5%	0.005
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Infektionen		14	31.8%	15	24.6%	29	27.6%	0.508
		1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%	0.419
Herzrhythmus		2	4.5%	2	3.3%	4	3.8%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Herzfunktion		1	2.3%	3	4.9%	4	3.8%	0.638
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
peripheres Nervensystem		1	2.3%	1	1.6%	2	1.9%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
extrapyramidale Symptome		1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%	0.419
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Schmerzen		31	70.5%	32	52.5%	63	60.0%	0.072
		9	20.5%	4	6.6%	13	12.4%	0.040
Augen / Conjunctivitis		9	20.5%	3	4.9%	12	11.4%	0.026
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-

In den klinischen Kategorien Granulozyten, Thrombozyten, Pericarditis und Bewußtsein wurden nach WHO keine Toxizitäten gemeldet.

**Tabelle 28 Besondere Ereignisse bei Basisbehandlung (Anzahl Patienten)**

	N
PDT (44)	
technische Probleme	4
BCG (61)	
Fieber	5
Pollakisurie	3
Algurie	2
Nykturie	2
schmerzlose Hämaturie	2
Beinvenenthrombose	1
Harnwegsinfekt	1
imperativer Harndrang	1
Merkstörungen	1
Phlebitis	1
Schüttelfrost	1
Schmerzen	1
Stechen	1
Urgency/Inkontinenz	1

Die während der Basisbehandlung dokumentierten Toxizitäten und besonderen Ereignisse sind in Anhang 1 bzw. 2 für jeden Patienten einzeln gelistet.

## 6.2 Toxizitäten und besondere Ereignisse bei Verlaufskontrollen

**Tabelle 29 Toxizitätsbeurteilung nach WHO bei Verlaufskontrollen (Anzahl Patienten)**

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	PDT N=44		BCG N=61		gesamt N=105		p
		N	%	N	%	N	%	
Hämoglobin		4	9.1%	7	11.5%	11	10.5%	0.758
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Leukozyten		1	2.3%	3	4.9%	4	3.8%	0.638
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Thrombozyten		1	2.3%	2	3.3%	3	2.9%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	PDT N=44		BCG N=61		gesamt N=105		p
		N	%	N	%	N	%	
Blutungen		1	2.3%	3	4.9%	4	3.8%	0.638
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Bilirubin		3	6.8%	2	3.3%	5	4.8%	0.647
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
SGOT/SGPT		2	4.5%	5	8.2%	7	6.7%	0.696
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
alk.Phosphatase		1	2.3%	3	4.9%	4	3.8%	0.638
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Übelkeit / Erbrechen		1	2.3%	3	4.9%	4	3.8%	0.638
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Diarrhoe		2	4.5%	1	1.6%	3	2.9%	0.570
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Obstipation		6	13.6%	6	9.8%	12	11.4%	0.552
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Kreatinin		4	9.1%	11	18.0%	15	14.3%	0.262
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Proteinurie		6	13.6%	11	18.0%	17	16.2%	0.602
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Hämaturie		23	52.3%	42	68.9%	65	61.9%	0.105
		0	0.0%	1	1.6%	1	1.0%	1.000
Lunge		1	2.3%	7	11.5%	8	7.6%	0.135
		0	0.0%	2	3.3%	2	1.9%	0.508
Fieber		2	4.5%	7	11.5%	9	8.6%	0.298
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Allergie		1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%	0.419
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Hautreaktionen		9	20.5%	1	1.6%	10	9.5%	0.002
		1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%	0.419
Haarausfall		1	2.3%	1	1.6%	2	1.9%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Infektionen		10	22.7%	16	26.2%	26	24.8%	0.820
		1	2.3%	2	3.3%	3	2.9%	1.000
Herzrhythmus		0	0.0%	2	3.3%	2	1.9%	0.508
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
Herzfunktion		2	4.5%	4	6.6%	6	5.7%	1.000
		0	0.0%	2	3.3%	2	1.9%	0.508
peripheres Nervensystem		1	2.3%	1	1.6%	2	1.9%	1.000
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
extrapyramidale Symptome		1	2.3%	0	0.0%	1	1.0%	0.419
		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-

UE	Grad 1-4 Grad 3-4	PDT N=44		BCG N=61		gesamt N=105		p
		N	%	N	%	N	%	
Schmerzen		17	38.6%	25	41.0%	42	40.0%	0.842
		0	0.0%	1	1.6%	1	1.0%	1.000
Augen / Conjunctivitis		3	6.8%	4	6.6%	7	6.7%	1.000
		0	0.0%	1	1.6%	1	1.0%	1.000

In den klinischen Kategorien Granulozyten, Stomatitis, Pericarditis und Bewußtsein wurden nach WHO keine Toxizitäten gemeldet.

Aufgrund der Vielfalt der während der Verlaufskontrollen dokumentierten besonderen Ereignisse konnten diese hier nicht zusammengefaßt dargestellt werden, sondern die während der Verlaufskontrollen dokumentierten Toxizitäten und besonderen Ereignisse sind in Anhang 1 bzw. 2 patientenweise gelistet.

### 6.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Anhang 3 findet sich ein Einzellisting der dokumentierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse pro Patient.

### 6.4 Fazit der Verträglichkeitsanalyse

In beiden Therapiearmen treten sowohl bei der Basisbehandlung als auch bei den Verlaufskontrollen kaum Toxizitäten nach WHO vom Grad 3 oder 4 auf. Eine Ausnahme bilden Schmerzen bei der Basisbehandlung, die in der PDT-Behandlungsgruppe zum Niveau 0.05 signifikant häufiger als in der BCG-Behandlungsgruppe vorkommen.

Die bei der Basisbehandlung unter PDT auftretende Obstipation ist auf die Photofrin-Injektion zurückzuführen und aus der Literatur bekannt. Ebenso sind Hautreaktionen und Conjunctivitis unter der PDT-Behandlung zu erwarten gewesen.

Auffällig und nicht erwartet wurde das häufige Auftreten von Haarausfall unter der BCG-Behandlung.

Für die Beurteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sei auf Anhang 3 verwiesen.

## 7 EXPLORATIVE ANALYSE: BEWERTUNG PROGNOSTISCHER FAKTOREN

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse ist es von Interesse, ob sich mögliche prognostische Faktoren ermitteln lassen, die einen Einfluß auf die rezidivfreie Überlebenszeit haben. In jeweils einem Cox Regressionsmodell wurden zunächst die bei der Anamnese erhobenen Angaben zu Alter, Geschlecht und Tumorhistologie (papilläres Urothelkarzinom, CIS) untersucht. Diese Untersuchung hinsichtlich möglicher prognostischer Faktoren wurde am As-treated Kollektiv durchgeführt. Neben dem jeweils potentiellen prognostischen Faktor wurde stets die Therapiegruppe und die Klinik in das Cox Regressionsmodell mit aufgenommen.

Weder die Therapiegruppe noch die Klinik gewinnen unter einem der Cox Regressionsmodelle an Bedeutung. Für die untersuchten Faktoren ergeben sich die folgenden Hazard Ratios und p-Werte in den Cox Regressionsmodellen (Therapiegruppe + Klinik + jeweiliger Faktor):

**Tabelle 30 Hazard Ratio für Alter, Geschlecht und Tumorhistologie nach der Methode von Cox (nach Bereinigung möglicher Therapie- und Klinikeffekte) (as treated): Alter in Jahren, Geschlecht ‚weiblich‘ vs. ‚männlich‘, Tumorhistologie ‚CIS‘ vs. ‚pap. Urothelkarzinom‘ bzw. ‚pap. Urothelkarzinom und CIS‘ vs. ‚pap. Urothelkarzinom‘**

Faktor	hazard ratio (Therapie- und Klinik-adjustiert)	95%-KI für hazard ratio	p-Wert
Alter	1.014	[0.986; 1.043]	0.3389
Geschlecht	0.708	[0.342; 1.465]	0.3524
pap. Urothelkarzinom	1	—	—
CIS	2.789	[1.551; 5.013]	0.0006
pap. Urothelkarz. + CIS	4.362	[1.350; 14.087]	0.0138

Nach Tabelle 30 ergibt sich kein zum 5% Niveau signifikanter Einfluß der Faktoren Alter und Geschlecht auf die rezidivfreie Überlebenszeit. Dagegen ist das Risiko (Therapie- und Klinik-adjustiert) für ein Rezidiv für einen Patienten mit CIS um den Faktor 2.789 höher als für einen Patienten mit papillärem Urothelkarzinom, während das Risiko für einen Patienten mit papillärem Urothelkarzinom und CIS sogar um den Faktor 4.362 gegenüber den Patienten mit nur papillärem Urothelkarzinom erhöht ist. Bei dem letztgenannten Faktor ist allerdings zu berücksichtigen, daß das 95%-Konfidenzintervall relativ breit aufgrund einer sehr kleinen Fallzahl in der Untergruppe der Patienten mit papillärem Urothelkarzinom und CIS ist (N = 4, vgl. Tabelle 11 in Abschnitt 4.1).

Führt man zusätzlich für die untersuchten prognostischen Faktoren eine entsprechende Cox Regression mit Interaktionstermen durch, so zeigen alle Faktoren keine auffälligen Wechselwirkungen mit der Therapiegruppe ( $p > 0.1$ ).

## **8 ZUSAMMENFASSUNG**

Die hier berichtete Studie hatte den Überlegenheitsnachweis für die photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin® gegenüber der klinisch etablierten Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) zur Therapie des Carcinoma in situ (CIS) der Harnblase bzw. zur Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms (Stadien pTa-pT1) als Ziel.

Die Rekrutierung wurde nach 3½ Jahren beendet, da auf der Grundlage einer Zwischenauswertung keine ausreichenden Aussichten bestanden, das Studienziel bei Vervollständigung der Rekrutierung zu erreichen. In der 3½ Jahre dauernden Rekrutierungsphase wurden von 7 teilnehmenden Kliniken insgesamt 124 Patienten in die Studie eingebracht. Jeder Patient wurde 2 Jahre nachbeobachtet. 19 Patienten wurden aus der Hauptauswertung ausgeschlossen, das auswertbare Kollektiv umfaßte somit 105 Patienten.

Zwischen den beiden Therapiegruppen bestanden trotz Ausschluß von 19 Patienten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der erhobenen Merkmale, die Gruppen können zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als vergleichbar angesehen werden.

Die konfirmatorische Analyse zeigt keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich des Hauptzielkriteriums, der rezidivfreien Überlebenszeit ab Randomisation. Die Nullhypothese der Verteilungsgleichheit der rezidivfreien Überlebensfunktion in den beiden Therapiegruppen kann also nicht verworfen werden. Anstelle einer erwarteten Überlegenheit der PDT-Therapie gegenüber der BCG-Therapie weist die BCG-Behandlungsgruppe eine über die gesamte Studiendauer hinweg höhere geschätzte rezidivfreie Überlebensrate als die PDT-Behandlungsgruppe auf. Sensitivitätsanalysen stützen dieses in der Hauptauswertung erzielte Studienergebnis.

Zentrumseffekte können nicht ausgeschlossen werden, denn eine Subgruppenanalyse pro Zentrum ergab eine Umkehrung des Risikoverhältnisses in der rezidivfreien Überlebenszeit von BCG zu PDT in einer der drei Zentren mit mehr als 10 Patienten.



## LITERATUR

Böhle A., Jocham D. (2000). Intravesical Immunotherapy with Bacillus-Calmette-Guérin. Urban & Fisher Verlag, First Engl. Edition.

Böhle A., Balck F., von Wietersheim J., Jocham D. (1996). The Quality of Life during Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy. J. Urol. 155, 1221-1226.

Bullinger N. (1988). Forschungsinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei Krebs – Ein Überblick. Seite 45-57. In: Jahrbuch der Medizinischen Psychologie 3: Psychosoziale Onkologie. Hrsg.: Verris R., Hosenbrink M., Springer Verlag, Heidelberg.

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

Donner A. (1984). Approaches to Sample Size Estimation in the Design of Clinical Trials – A Review. Statistics in Medicine 3, 199-214.

v. Kerekjato M., Schulz K.H., Kramer C., Fittschen B., Schug S. (1989). Grundlegende Aspekte zum Konzept der Lebensqualität, Seite 18-29. In: Jahrbuch der Medizinischen Psychologie III „Psychosoziale Onkologie“, Springer Verlag, Berlin.

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

Pocock S.J. (1977). Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. Biometrika 64, 191-199.

# ANHANG

## A1 Toxizitäten nach WHO

Bei der Basisbehandlung wurde in dem folgenden Einzellisting der maximale Grad über 6 Wochen angegeben, bei den Verlaufskontrollen hingegen pro Verlaufskontrolle die dokumentierte Toxizität mit WHO-Grad.

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
<b>PDT</b>	<b>(N=44)</b>		
109	Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh.	Proteinurie Hämaturie Schmerzen	1 1 2
114	Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. 1 1 2 2 4 5	Proteinurie Hämaturie Hautreaktion Schmerzen Augen Hautreaktion Augen Übelkeit/Erbrechen Schmerzen Schmerzen Schmerzen	2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
116	Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. 3 7 7 8	Obstipation Proteinurie Hämaturie Allergie Infektionen Schmerzen Schmerzen Infektionen Schmerzen Schmerzen	2 1 3 1 2 2 1 1 1 1
118	Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh.	Stomatitis Obstipation Proteinurie Hämaturie Fieber Hautreaktion Schmerzen Augen	1 1 1 3 1 2 2 1
119	2 2 2 6 6 6 6	Hämoglobin Proteinurie Hämaturie Hämoglobin SGOT/SGPT Hämaturie Schmerzen	2 1 1 2 1 1 1
122	Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen Diarrhoe Proteinurie Hämaturie	1 2 1 1

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
122	Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. 1 1 1 3 3 3 4 4 4 5 5	Fieber Herzrhythmus Schmerzen Blutungen Hämaturie Herzfunktion Hämaturie Infektionen Schmerzen Obstipation Infektionen Schmerzen Kreatinin Schmerzen	2 2 1 1 1 1 1 2 2 1 2 1 1 1
127	Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. Basisbeh. 1 1 1 1 1 2 3 3 3 4 4 4 6 6 7 7 7 8 8	Hämoglobin Stomatitis Obstipation Kreatinin Proteinurie Hämaturie Lunge Infektionen Schmerzen Augen Kreatinin Hämaturie Haarausfall Infektionen Schmerzen Augen Kreatinin Kreatinin Infektionen Schmerzen Hämoglobin Kreatinin Schmerzen Hämoglobin Kreatinin Schmerzen Hämoglobin Kreatinin	1 1 2 2 1 1 2 3 3 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 2 2 1 1 1 1 2
128	Basisbeh.	Hämoglobin	1

Patient	Basisbehandlung Verlaufskontrolle	Ereignis	WHO-Grad
128	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1
	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Lunge	2
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Infektionen	2
	Basisbeh.	Schmerzen	2
134	Basisbeh.	Augen	1
	Basisbeh.	Blutungen	1
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Allergie	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	Basisbeh.	Augen	1
	1	Schmerzen	2
	5	Hämoglobin	1
5	Kreatinin	1	
5	Schmerzen	2	
137	Basisbeh.	Hämoglobin	1
	Basisbeh.	Leukozyten	1
	Basisbeh.	Blutungen	2
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	Basisbeh.	Augen	1
5	Schmerzen	1	
139	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Herzrhythmus	1
	Basisbeh.	Herzfunktion	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Herzfunktion	1
	1	extrapyramidale Sympt.	1
	4	Hämaturie	1
	4	Schmerzen	1
	5	Hämaturie	1
	5	Infektionen	1
	5	Schmerzen	1
	6	Bilirubin	1
	6	Hämaturie	1
6	Infektionen	2	
6	Schmerzen	1	
140	Basisbeh.	Hämoglobin	1
	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
1	Obstipation	1	

Patient	Basisbehandlung Verlaufskontrolle	Ereignis	WHO-Grad
140	1	Hämaturie	1
	1	Schmerzen	1
	2	Hämaturie	1
	2	Schmerzen	1
	3	Fieber	1
	3	Hautreaktion	1
	3	Infektionen	2
	3	Schmerzen	2
	4	Hämaturie	1
	4	Fieber	1
140	4	Hautreaktion	1
	4	Schmerzen	2
	4	Schmerzen	2
	4	Schmerzen	2
141	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Infektionen	2
	Basisbeh.	Schmerzen	2
	1	Hämaturie	1
141	1	Infektionen	2
	1	Infektionen	2
150	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	5	Schmerzen	1
	7	Hämaturie	1
151	Basisbeh.	Blutungen	1
	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	1	Schmerzen	1
	2	Hämaturie	1
	2	Lunge	1
	2	Infektionen	1
	2	Schmerzen	1
	3	Obstipation	1
	3	Hämaturie	1
3	Schmerzen	1	
4	Schmerzen	1	
6	Hämaturie	1	
6	Infektionen	1	
7	Hämaturie	1	
7	Infektionen	1	
7	Schmerzen	1	
153	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	2
1	Hämaturie	1	
156	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	2
	2	Obstipation	1
	2	Hämaturie	1
2	Schmerzen	1	

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
156	3	Hämaturie	1
	3	Schmerzen	1
157	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	8	Kreatinin	1
161	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	1	Hämaturie	1
	1	Infektionen	1
	1	Schmerzen	1
	3	Hämaturie	2
	3	Infektionen	1
	3	Schmerzen	1
	5	Schmerzen	1
	6	Hämaturie	1
	6	Schmerzen	1
162	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	1	Infektionen	2
	1	Schmerzen	1
	3	Hämaturie	1
	3	Infektionen	1
	4	Hämaturie	1
	8	Hämaturie	1
8	Infektionen	1	
401	7	Obstipation	1
	7	Schmerzen	1
505	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	1	Hautreaktion	1
506	Basisbeh.	Blutungen	1
	Basisbeh.	SGOT/SGPT	2
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Schmerzen	2
	Basisbeh.	Augen	1
	8	Hämoglobin	2
	8	Hautreaktion	1
507	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	3
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Obstipation	2
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Hautreaktion	4
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	Basisbeh.	Augen	1
	1	Hautreaktion	4
	3	Hautreaktion	4
	4	Hautreaktion	4
5	Hautreaktion	4	
6	Hautreaktion	4	
7	Hautreaktion	4	

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
507	8	Hautreaktion	4
508	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Nervensystem	1
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	1	Diarrhoe	1
	1	Proteinurie	1
	1	Hämaturie	1
	1	Hautreaktion	1
	1	Nervensystem	1
	1	Schmerzen	1
7	Hämaturie	2	
8	Proteinurie	1	
509	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Allergie	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	2
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	1	Allergie	1
	1	Hautreaktion	2
	1	Schmerzen	1
	1	Augen	1
	2	Hautreaktion	1
	2	Schmerzen	2
	2	Augen	1
3	Leukozyten	1	
4	Augen	1	
5	Augen	1	
6	Augen	1	
510	Basisbeh.	SGOT/SGPT	1
	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	2
	Basisbeh.	Schmerzen	2
6	Hämaturie	2	
601	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Obstipation	2
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	3
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	Basisbeh.	Infektionen	2
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	1	Diarrhoe	2
	1	Hautreaktion	2
3	Hautreaktion	1	
603	Basisbeh.	Stomatitis	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	2	Bilirubin	1
	2	Hämaturie	1
8	Hämaturie	1	
604	Basisbeh.	SGOT/SGPT	2
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	1

Patient	Basisbehandlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
605	Basisbeh.	Obstipation	2
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	2	Obstipation	1
609	Basisbeh.	SGOT/SGPT	1
	Basisbeh.	Proteinurie	2
	Basisbeh.	Hämaturie	3
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	3	Hämaturie	1
4	Hämaturie	1	
613	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	2
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
616	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	2
	Basisbeh.	extrapyramidale- Sympt.	1
	Basisbeh.	Schmerzen	2
	Basisbeh.	Augen	2
	1	Hämaturie	1
	1	Hautreaktion	1
	3	Hämaturie	1
	4	Proteinurie	1
	4	Hämaturie	1
	617	Basisbeh.	SGOT/SGPT
Basisbeh.		Hämaturie	1
Basisbeh.		Hautreaktion	1
Basisbeh.		Schmerzen	3
2		Hämaturie	1
3		Hämaturie	1
6		SGOT/SGPT	1
6		Hämaturie	1
6		Fieber	1
6		Infektionen	3
704	2	Bilirubin	1
	6	alk.Phosphatase	1
	8	alk.Phosphatase	1
705	Basisbeh.	Hämaturie	2
708	Basisbeh.	Hämaturie	1
	3	Hämaturie	1
	4	Proteinurie	1
	4	Hämaturie	1
	5	Proteinurie	1
	5	Hämaturie	1
	6	Hämaturie	1
710	1	Proteinurie	1
	3	Hämaturie	1
714	Basisbeh.	Hämaturie	2
	3	Thrombozyten	1
716	Basisbeh.	Leukozyten	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	7	Proteinurie	1
	8	Proteinurie	1
8	Hämaturie	1	
718	Basisbeh.	Proteinurie	1

Patient	Basisbehandlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
718	Basisbeh.	Hämaturie	1
	1	Hämaturie	1
720	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
<b>BCG</b>	<b>(N=61)</b>		
101	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1
	Basisbeh.	Fieber	2
	1	Proteinurie	1
	2	Fieber	1
	6	Übelkeit/Erbrechen	1
	6	Obstipation	1
106	1	alk.Phosphatase	1
108	Basisbeh.	SGOT/SGPT	1
	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Schmerzen	3
	1	Hämaturie	1
2	Hämaturie	1	
112	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Fieber	2
	1	Hämaturie	1
	2	Obstipation	1
	2	Proteinurie	1
	2	Hämaturie	1
	2	Fieber	1
	2	Schmerzen	1
	2	Augen	1
	3	Blutungen	1
	3	Proteinurie	1
	3	Hämaturie	1
	3	Lunge	1
	3	Fieber	1
	3	Schmerzen	1
3	Augen	1	
5	Schmerzen	1	
7	Kreatinin	1	
7	Hämaturie	1	
115	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1
	Basisbeh.	Stomatitis	1
	Basisbeh.	Diarrhoe	2
	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	2
	Basisbeh.	Hautreaktion	2
	Basisbeh.	Infektionen	2
	Basisbeh.	Nervensystem	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Kreatinin	1
	2	Schmerzen	1
5	Infektionen	1	
5	Schmerzen	1	
7	Hämaturie	1	
7	Schmerzen	1	
120	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Infektionen	1

Patient	Basisbehandlung Verlaufskontrolle	Ereignis	WHO-Grad
120	Basisbeh.	Schmerzen	3
	1	Hämaturie	1
	1	Infektionen	1
	1	Schmerzen	1
	2	Hämaturie	1
	2	Schmerzen	1
	6	Hämaturie	1
121	6	Schmerzen	2
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	1	Fieber	2
	1	Haarausfall	1
	1	Schmerzen	1
	2	Hämaturie	1
	2	Haarausfall	1
123	2	Infektionen	2
	2	Schmerzen	2
	3	Hämaturie	1
	3	Schmerzen	2
	Basisbeh.	Blutungen	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Schmerzen	2
	3	Lunge	1
	6	Hämaturie	1
125	6	Infektionen	2
	6	Schmerzen	1
	7	Hämaturie	1
	7	Infektionen	2
	7	Schmerzen	1
	Basisbeh.	Leukozyten	1
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Herzfunktion	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	Basisbeh.	Augen	1
	1	Herzfunktion	1
	1	Schmerzen	1
	2	Übelkeit/Erbrechen	1
	2	Diarrhoe	1
2	Hämaturie	1	
2	Infektionen	1	
2	Herzfunktion	1	
2	Schmerzen	1	
2	Augen	1	
3	Hämaturie	1	
3	Herzfunktion	1	
3	Schmerzen	1	
4	Herzrhythmus	1	
4	Schmerzen	1	
6	Obstipation	1	
6	Herzfunktion	1	
6	Schmerzen	1	
7	Obstipation	1	
7	Herzfunktion	1	

Patient	Basisbehandlung Verlaufskontrolle	Ereignis	WHO-Grad
125	7	Schmerzen	1
126	Basisbeh.	Leukozyten	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Leukozyten	1
	1	SGOT/SGPT	1
	1	Schmerzen	1
	1	Augen	1
	2	Leukozyten	1
	2	SGOT/SGPT	1
	3	Leukozyten	2
	3	SGOT/SGPT	1
	3	Schmerzen	1
	6	Leukozyten	1
	6	Hämaturie	1
129	7	SGOT/SGPT	2
	8	SGOT/SGPT	1
	8	Hämaturie	1
	8	Infektionen	1
	1	Infektionen	1
	1	Schmerzen	1
132	6	Hämaturie	1
	6	Schmerzen	1
	8	Hämaturie	1
	8	Infektionen	2
	Basisbeh.	Blutungen	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
133	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	Basisbeh.	Herzfunktion	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	Basisbeh.	Augen	1
	1	Schmerzen	1
	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	2
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Lunge	2
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Herzrhythmus	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
1	Fieber	1	
1	Schmerzen	1	
7	Hämaturie	1	
7	Infektionen	1	
7	Schmerzen	1	
135	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	1	Schmerzen	1
	6	Schmerzen	1
	7	Obstipation	1
	7	Schmerzen	1
136	8	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1

Patient	Basisbehandlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
136	Basisbeh.	Schmerzen	2
138	Basisbeh.	Hämoglobin	1
	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Hämaturie	2
	Basisbeh.	Fieber	2
	Basisbeh. 1	Schmerzen Kreatinin	1 1
142	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Herzrhythmus	2
	Basisbeh.	Herzfunktion	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	Basisbeh.	Augen	1
	1	Hämaturie	1
	1	Lunge	1
	1	Schmerzen	1
	4	Hämaturie	1
	4	Infektionen	1
	4	Schmerzen	1
	5	Infektionen	1
5	Schmerzen	1	
6	Schmerzen	1	
143	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	SGOT/SGPT	2
	1	Infektionen	2
	4	Übelkeit/Erbrechen	1
	4	Hämaturie	1
	4	Infektionen	2
	4	Schmerzen	1
	5	Hämaturie	1
	5	Infektionen	2
5	Schmerzen	1	
6	SGOT/SGPT	2	
6	Hämaturie	2	
6	Infektionen	1	
6	Schmerzen	2	
145	Basisbeh.	Infektionen	2
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	1	Infektionen	1
	1	Schmerzen	1
	2	Hämaturie	1
	2	Infektionen	1
	3	Hämaturie	1
	4	Hämaturie	1
	6	Hämaturie	2
	6	Infektionen	2
	6	Schmerzen	1
7	Hämaturie	1	

Patient	Basisbehandlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
145	7	Infektionen	1
	8	Hämaturie	1
	8	Infektionen	1
146	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Lunge	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	1	Fieber	1
	1	Schmerzen	3
4	Schmerzen	2	
147	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	3	Infektionen	1
	3	Schmerzen	1
	4	Hämaturie	1
	4	Schmerzen	1
148	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	2
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	2
149	Basisbeh.	Diarrhoe	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	1	Schmerzen	1
3	Schmerzen	1	
6	Hämaturie	1	
152	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Infektionen	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	2	Infektionen	1
	5	Hämaturie	1
5	Schmerzen	1	
154	Basisbeh.	Obstipation	1
	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Haarausfall	1
	Basisbeh.	Infektionen	2
	Basisbeh.	Schmerzen	2
1	Kreatinin	1	
1	Proteinurie	1	
1	Schmerzen	2	
155	Basisbeh.	Infektionen	2
	Basisbeh.	Schmerzen	2
	1	Hämaturie	1
1	Infektionen	2	
158	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	2

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad	
158	Basisbeh.	Hämaturie	1	
	Basisbeh.	Fieber	2	
	Basisbeh.	Infektionen	1	
	Basisbeh.	Schmerzen	1	
	1	Hämaturie	1	
	1	Schmerzen	1	
159	Basisbeh.	Hämaturie	1	
	Basisbeh.	Fieber	2	
	Basisbeh.	Infektionen	1	
	Basisbeh.	Schmerzen	2	
163	Basisbeh.	Schmerzen	1	
	6	Schmerzen	1	
302	Basisbeh.	Proteinurie	1	
	Basisbeh.	Hämaturie	1	
402	Basisbeh.	Infektionen	1	
	Basisbeh.	Schmerzen	1	
	1	Hämoglobin	1	
	1	Kreatinin	1	
	1	Hämaturie	1	
	4	Kreatinin	1	
	4	Hämaturie	1	
	5	alk.Phosphatase	1	
	5	Kreatinin	1	
403	5	Kreatinin	1	
	7	Fieber	1	
	8	Obstipation	1	
404	1	Hämaturie	1	
501	Basisbeh.	Hämoglobin	1	
	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1	
	Basisbeh.	Stomatitis	1	
	Basisbeh.	Proteinurie	2	
	Basisbeh.	Hämaturie	1	
	Basisbeh.	Fieber	2	
	Basisbeh.	Schmerzen	3	
	1	Hämaturie	1	
	1	Schmerzen	1	
	2	Obstipation	1	
2	Schmerzen	2		
502	Basisbeh.	Hämoglobin	1	
	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1	
	Basisbeh.	Fieber	2	
	503	Basisbeh.	Fieber	2
	511	Basisbeh.	Übelkeit/Erbrechen	1
Basisbeh.		Schmerzen	2	
5		Blutungen	2	
5		Hämaturie	2	
602	Basisbeh.	Stomatitis	1	
	Basisbeh.	Diarrhoe	1	
	Basisbeh.	Hämaturie	2	
	1	Hämaturie	2	
	1	Schmerzen	1	
	4	Hämaturie	1	
	4	Schmerzen	2	
5	Hämaturie	1		

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
602	7	Hämaturie	1
	7	Hautreaktion	2
	7	Augen	3
	8	Hämaturie	1
	8	Augen	3
606	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	2
	Basisbeh.	Schmerzen	3
1	Kreatinin	1	
607	Basisbeh.	Proteinurie	1
608	Basisbeh.	Hämoglobin	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	1	Blutungen	2
	1	Hämaturie	2
	1	Lunge	3
	1	Herzrhythmus	2
	1	Herzfunktion	3
	2	Kreatinin	1
	2	Hämaturie	1
	2	Lunge	3
	2	Herzfunktion	2
	3	Hämaturie	1
	3	Lunge	2
	3	Herzfunktion	2
	4	Kreatinin	1
	4	Lunge	2
	6	Kreatinin	1
6	Proteinurie	1	
6	Hämaturie	1	
7	Hämoglobin	1	
7	Kreatinin	1	
7	Hämaturie	1	
7	Lunge	2	
7	Herzfunktion	2	
610	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	1	Leukozyten	1
	1	Kreatinin	2
	1	Proteinurie	1
	1	Hämaturie	1
	2	Hämoglobin	1
	2	Kreatinin	1
	2	Proteinurie	1
	2	Hämaturie	1
	3	Kreatinin	1
3	Lunge	2	
3	Infektionen	3	
3	Herzfunktion	1	
612	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	3
	Basisbeh.	Schmerzen	2
	1	Schmerzen	1
614	Basisbeh.	Hämoglobin	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	2
	1	Hämoglobin	1



Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
615	1	Hämaturie	1
	3	Hämoglobin	1
	6	Proteinurie	1
	6	Hämaturie	1
	8	Hämaturie	1
615	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	2
	1	Hämaturie	1
	2	Hämaturie	1
618	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	2
	1	Hämaturie	1
	4	Hämoglobin	1
	4	Infektionen	3
	8	Proteinurie	2
	8	Hämaturie	1
619	Basisbeh.	alk.Phosphatase	2
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Fieber	1
	Basisbeh.	Hautreaktion	2
	1	alk.Phosphatase	2
	1	Hämaturie	1
	3	alk.Phosphatase	1
	4	alk.Phosphatase	1
	6	alk.Phosphatase	1
	7	alk.Phosphatase	1
	7	Lunge	3
	7	Herzfunktion	3
	8	alk.Phosphatase	1
8	Nervensystem	2	
702	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	Hämaturie	1
	5	Hämaturie	1
	7	Hämaturie	1
703	Basisbeh.	Hämaturie	1
	Basisbeh.	Schmerzen	1
	1	SGOT/SGPT	1
	1	Hämaturie	1
	1	Schmerzen	1
	7	Proteinurie	1
7	Hämaturie	1	
706	Basisbeh.	Bilirubin	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	2	Hämaturie	1
	3	Proteinurie	1
	3	Hämaturie	1
	5	Hämaturie	1

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis	WHO- Grad
706	6	Bilirubin	1
	7	Bilirubin	1
	7	Hämaturie	1
	8	Bilirubin	1
	8	Proteinurie	1
707	Basisbeh.	Hämaturie	1
	2	Proteinurie	1
	3	Hämaturie	1
	4	Proteinurie	1
	7	Hämaturie	1
711	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	1	Kreatinin	1
712	1	Hämaturie	3
	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	2	Kreatinin	1
	3	Hämaturie	1
713	4	Kreatinin	1
	5	Kreatinin	1
	6	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	4	Hämaturie	1
715	1	Hämaturie	1
	2	Hämaturie	1
	4	Thrombozyten	2
	4	Hämaturie	1
	5	Thrombozyten	2
	5	SGOT/SGPT	1
717	Basisbeh.	Kreatinin	1
	Basisbeh.	Proteinurie	1
	Basisbeh.	Hämaturie	1
	2	Hämaturie	1
	5	Hämoglobin	1
	6	Hämaturie	1
719	8	Proteinurie	1
	1	Hämaturie	1
	5	Hämaturie	1
	5	Lunge	1
	6	Leukozyten	1
	6	Fieber	2
802	7	Hämaturie	1
	8	Hämaturie	1
	2	Bilirubin	1
	3	Thrombozyten	1
	3	SGOT/SGPT	1
	6	SGOT/SGPT	1
803	6	Hämaturie	1

## A2 Besondere Ereignisse bei Basisbehandlung und Verlaufskontrollen

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis
<b>PDT (N=44)</b>		
101	Basisbeh.	technische Probleme
107	1	rupturiertes Iliacalarterienaneurysma, Bridenileus, Sepsis + Pneumonie
114	Basisbeh.	technische Probleme
118	Basisbeh.	Tumor Blasenboden
122	3	Papillomnachweis V.a. Rezidiv
127	1 2	Urgency/Inkontinenz, Leistungsknick TUR-Blase, TUR-Blase
134	5 6 8	Oberschenkelamputation, beh. Diabetes mellitus, Harnstau Radio-Chemo wg. infiltr. Blasentumor Depression, Urgency/Inkontinenz
139	6 8	Fieber cerebrale Blutung unter Marcumar
140	3 4	Schüttelfrost, Pollakisurie, Blasenschrumpfung (radikale) Zystektomie, Ileum conduit
141	8	Bypass OP
150	1 4 5	Prostataadenom (PAD) TUR-Blase BCG-Instillationen (n. Rezidiv)
151	7	(radikale) Zystektomie
153	1	Dysurie, Pollakisurie
156	3	(radikale) Zystektomie
157	1 2	Harnstauungsniere V.a. Rezidiv/schwere Dysplasie, Harnstau, Niere 10% Gesamtleistung
161	1 3 7	passag. Blutabgang peranal, bei Beh. von Hämorrhoiden Zystitis, Prostatakarzinom (V.a.) Cysto-Prostatovesikulektomie, Ileum conduit, Blasentumor
162	3	Divertikelkerbung OP
507	1	Verbrennung 3 Grades, Hand
508	8	Nephroureterektomie (rechts), Nierenbeckenkarzinom/-tumor (V.a.)
510	3 5 8	TUR-Blase Harnleitertumor /Uretertumor (V.a.) Zystoskopie, Probeexzision (PE)
601	1 8	Proktitis, Vaginitis/Vulvitis V.a. Tumor im oberen Kelchhals d. r. Niere

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis
603	Basisbeh. 7 8	technische Probleme PSA BCG-Prostatitis
604	8	TURV
605	Basisbeh. 1 2 7	technische Probleme Blasenkapazität verringert, Pollakisurie Blasenkapazität verringert Pilz Balanitis
613	2	(radikale) Zystektomie, Hautmannblase
616	1 4	Ödem (li Hand-Sonnenexposition) TURV
617	1 2 5 6	passageres Handödem nach Lichtexposition schwere Dysplasie, Biopsie (Blase) Harnleitertumor /Uretertumor (V.a.), URS, Probeexzision (PE) Epididymitis
708	3 4	ERB Biopsie (Blase)
710	2	TUR-Blase
714	6 7	Adenokarzinom der Prostata Radiatio kl. Becken, Prostatakarzinom (V.a.)
718	2	ERB
<b>BCG (N=61)</b>		
103	1	Bauchaortenaneurysma (OP)
108	Basisbeh.	Nykturie, imperativer Harndrang
112	6	TUR-Blase
120	Basisbeh. 2 6	Pollakisurie, Schmerzen persistierend Bluthochdruck Harnstau, Pollakisurie, Dysurie
121	3	(radikale) Zystektomie, vord. Exenteration, pelv. LAD/Appen + Ileum-Conduit
123	8	Urgency/Inkontinenz
126	1 3 7	GammaGT Erhöhung GOT Erhöhung GOT Erhöhung
129	6 8	Chr.-lymphatische Leukämie PSA
133	Basisbeh. 4	Algurie, Harnwegsinfekt OP Phimose

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis
142	6	(radikale) Zystektomie, Nephrektomie, Ileum conduit
143	4 6	perkutane Nephrolitholapaxie b. N-kelchstein re (radikale) Zystektomie, Ileum conduit
145	4 6	V.a. Osteolyse, V.a. eosinophiles Granulom Nierenbeckenkarzinom/-tumor (V.a.)
146	1 4 6 7	Dysurie, Urge Arthrose Harnleiter Dilatation Harnstau, V.a. Rezidiv/schwere Dysplasie
149	2 6	GammaGT Erhöhung struma nodosa euthyreote
152	1	Abtragung v. Urethralkarunkel
154	1 8	Blasentamponade + Ausräumung cardio-pulmonale Insuffizienz, Blasentumor + Prostatakarzinom
302	1	TUR eines Rezidivs
402	2 4 5 6 7 8	TUR-Blase, TUR-Blase-Nachresektion TUR-Blase, TUR-Blase TUR-Blase Papillome, PDT (Abbruch wg. Laserdefekt) TUR-Blase Makrohämaturie, TUR-Blase TUR-Blase, (schmerzlose) Hämaturie
403	3 4	Harnstau Ureterostiumstenose, Harnstau
404	Basisbeh.	schmerzlose Hämaturie
501	Basisbeh. 1	Fieber, Pollakisurie, Algurie, schmerzlose Hämaturie, Schüttelfrost, Stechen Urgency/Inkontinenz, Fieber
502	Basisbeh.	Fieber, Pollakisurie, Urgency/Inkontinenz
511	6	TUR-Blase
602	1 2 5 7	Urgency/Inkontinenz Zystitis Blasenkapazität verringert Exanthem l. Unterschenkel, Verschluss Art. cent. retinal oc.dx.
606	2	Bauchaortenaneurysma (OP), maligner Pleuraerguss (Urothelial-Ca.)
607	5	Hüftendoprothese

Patient	Basisbe- handlung Verlaufs- kontrolle	Ereignis
608	Basisbeh. 1 2 6 7	Beinvenenthrombose, Merkstörungen, Phlebitis cordiale Dekompensation Laserkoagulation multipler Rezidivpapillome TUR-Blase Ureterektomie (rechts), Urotheltumor im Ureterstumpf
610	Basisbeh. 3	Nykturie MRSA-Infektion
612	2	Biopsie (Blase)
614	Basisbeh. 1	Fieber Fieber, Dysurie
615	Basisbeh. 1	Fieber Fieber
618	Basisbeh. 1 4	Fieber Fieber Harnleitertumor /Uretertumor (V.a.), Nierenbeckenkarzinom/-tumor (V.a.), Nieren-Tbc (nach BCG)
619	7 8	Dyspnoe Parästhesien r. Bein
706	5	granulomatoese Prostatitis
713	5	ERB
719	8	TUR-Blase
803	6	TUR-Blase

### A3 SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Patient	Zeitraum Randomisation bis Auftreten [in Monaten]	Ereignis	Folge des Ereignisses
<b>PDT (N=44)</b>			
107	2.4	Rückenschmerzen, Bauchaortenaneurysma, Iliakalaneurysma	Patient verstarb
109	1.3	cardio-pulmonale Dekompensation	Patient verstarb
128	0.3 14.3	Flankenschmerz, Fieber Atemnot, Herzrhythmusstörungen	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert Patient verstarb
134	8.6	Oberschenkelamputation, Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
139	23.6	Exitus letalis, cerebrale Blutung unter Marcumar	Patient verstarb
141	26.6	Koronare Herzkrankheit	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
157	2.9 4.2	Harnstauungsniere (n. Rezidiv) Harnstau (asymptomatisch)	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
162	9.8	Blasendivertikelkerbung (asymptomatisch)	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
507	1.3	Phototoxische Reaktion	Patient hatte deutliche Einschränkungen in seinen normalen Tätigkeiten
605	0.6	Blasenschwumpfung	Patient hatte deutliche Einschränkungen in seinen normalen Tätigkeiten
617	18.9	Epididymitis	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
705	0.9	Makrohämaturie	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
714	16.1	Prostatakarzinom	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
718	21.4	Sepsis im Rahmen einer Hüft-OP	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert Patient verstarb
<b>BCG (N=61)</b>			
120	17.1	Harnstau (asymptomatisch), Pollakisurie	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
123	10.0	Sturz, Rippen#	Patient hatte deutliche Einschränkungen in seinen normalen Tätigkeiten
133	11.8	Phimose	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert

Patient	Zeitraum Randomisation bis Auftreten [in Monaten]	Ereignis	Folge des Ereignisses
146	17.1	Harnstau (asymptomatisch)	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
148	12.0	Algurie, Dysurie, Fieber	Patient hatte deutliche Einschränkungen in seinen normalen Tätigkeiten
154	20.4 23.2	Prostatakarzinom Exitus letalis	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert Patient verstarb
159	0.9	Fieber, Schüttelfrost	Patient verstarb
403	11.4	Harnstau (asymptomatisch)	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
502	0.6 2.3	BCG-itis Lungenembolie	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert Patient verstarb
606	7.8 8.8	Bauchaortenaneurysma Tumorprogression, Lungenmetastasen	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert Patient verstarb
608	2.6 25.3	cardiale Dekompensation Exitus letalis, Herzstillstand	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert Patient verstarb
618	13.5	Nieren Tbc, Zufallsbefund b. Nephroureterektomie	Patient wurde stationär aufgenommen bzw. der Krankenhausaufenthalt wurde verlängert
711	10.5	cardiale Dekompensation	Patient verstarb

# UNTERSCHRIFTEN

---

Ort, Datum

---

Prof. Dr. D. Jocham  
Studienleiter

---

Ort, Datum

---

Prof. Dr. A. Böhle  
Stellvertretender Studienleiter

---

Ort, Datum

---

Prof. Dr. J. Windeler  
Biometriker

---

Ort, Datum

---

Dr. K. Jensen  
Biometrikerin