

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl**

**Therapieerfolge mit einem Inhibitor der Tyrosinkinase des
Epidermal Growth Factor Receptors (Erlotinib) bei
Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchiakarzinom**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Veronika Zausig

aus Donauwörth

Würzburg, Dezember 2010

Referent: Prof. Dr. M. Schmidt

Korreferent: Prof. Dr. M. Flentje

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01. August 2011

Die Promovendin ist Ärztin.

Gliederung

<u>1. Einleitung</u>	1
<u>2. Fragestellung</u>	2
<u>3. Patienten und Methoden</u>	3
3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung	3
3.2. Statistische Methoden	4
<u>4. Ergebnisse mit Bezug auf progressionsfreies Überleben</u>	5
4.1. Überblick: Einnahmedauer, Progressionsfreies Überleben unter Erlotinib, absolutes Überleben seit Erstdiagnose	5
4.2. Altersverteilung	6
4.3. Geschlechterverteilung	6
4.4. Rauchverhalten.....	7
4.5. Histologie des Karzinoms	8
4.6. TNM-Klassifikation bei Diagnosestellung.....	8
4.7. Vorerkrankungen.....	9
4.8. Vorbehandlung	9
4.8.1. Vorbehandlung - Ansprechen.....	9
4.8.2. Vorbehandlung – Nichtansprechen	10
4.9. Begleitmedikation	11
4.10. Einnahmedauer.....	12
4.11. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie.....	13
4.11.1. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie – Ansprechen.....	13
4.11.2. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie – Nichtansprechen	14
4.12. Nebenwirkungen im Verlauf	15
4.12.1. Nebenwirkungen im Verlauf – Ansprechen.....	15
4.12.2. Nebenwirkungen im Verlauf – Nichtansprechen	17

4.13. Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf.....	19
4.13.1. Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf – Ansprechen	19
4.13.2. Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf – Nichtansprechen.....	19
<u>5. Gruppenunterschiede</u>	20
5.1. Alter.....	20
5.2. Histologie	21
5.3. Geschlecht	21
5.4. Rauchen	22
5.5. Vorbehandlung	22
5.6. Stadien vor Therapie	23
5.7. Einnahmedauer.....	23
5.8. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn	24
5.9. Karnofsky-Index während Therapie.....	24
5.10. Nebenwirkungen an der Haut.....	25
5.11. Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt.....	25
5.12. Abweichungen in der Serumchemie	26
<u>6. Diskussion</u>	27
<u>7. Zusammenfassung</u>	34
<u>8. Literaturverzeichnis</u>	37
<u>9. Anhang</u>	40
<u>10. Danksagung</u>	
<u>11. Lebenslauf</u>	

1. Einleitung

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verstarben im Jahr 2005 in Deutschland 40 641 Menschen an Lungenkrebs [0]. Bei Männern war das Bronchialkarzinom im Jahre 2005 mit 28 959 Todesfällen die dritthäufigste Todesursache, während es bei Frauen die achthäufigste Todesursache darstellte [0]. Seit Ende der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts ist bei den Männern eine rückläufige Tendenz erkennbar, während bei Frauen weiterhin eine steigende Tendenz besteht [1]. Bezogen auf 100 000 Einwohner starben 2005 in Deutschland 72 Männer und 28 Frauen an Lungenkrebs [0]. Aktuelle Schätzungen der American Cancer Society zufolge wird das Bronchialkarzinom im Jahre 2008 sowohl bei Männern (31%) als auch bei Frauen (26%) erneut die häufigste Krebstodesursache darstellen [1]. Das Bronchialkarzinom ist also eine sehr häufige Ursache für Krankheit und Tod [11]. Die Mehrzahl neu aufgetretener Fälle sind fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) [11]. Die hohe Mortalität kommt hauptsächlich durch die frühe systemische Entwicklung und durch das Nicht-Ansprechen auf aktuell verfügbare Therapieregime zustande [9]. Das Lungenkarzinom weist im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eine ausgesprochen schlechte Prognose auf: Das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Lungenkarzinom ist das niedrigste aller soliden Tumoren. Es hat sich in den vergangenen Jahrzehnten nur marginal von etwa 13% auf etwa 15% erhöht [1] [20]. Als Standard für die First-Line-Therapie fortgeschrittener NSCLCs gilt eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie [11]. Jedoch zeigte sich keine der Kombinationstherapien überlegen [11] und die daraus resultierenden Überlebensraten sind nicht sehr lang (mediane Überlebenszeit 8-10 Monate, 1-Jahres-Überleben 35%-40%) [11]. Deswegen sind neue, gut verträgliche Behandlungsmöglichkeiten, die das Gesamtüberleben beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom verbessern können, unbedingt erforderlich. Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) ist sowohl in gesundem als auch in malignem Gewebe aller drei Keimblätter exprimiert, besonders aber in solchem epithelialen Ursprungs [6]. Er spielt eine bedeutende Rolle in der Tumorgenese menschlicher Malignome, vor allem ist er beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in 80% [11] bis 93% [6] überexprimiert und stellt hier einen möglichen neuen Angriffspunkt für die Krebstherapie dar. Erlotinib (Erlotinib) ist ein

hochpotenter, oral gut verfügbarer EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor, der in präklinischen Studien bereits eine signifikante antitumorale Aktivität zeigte [11]. Das Medikament wurde für die palliative Zweit- und Drittlinientherapie des NSCLC als erste molekular zielgerichtete Substanz im Herbst 2005 in Europa zugelassen [1].

Anhand der nun hier vorliegenden retrospektiven Studie sollte an einem ausgewählten Krankengut überprüft werden, ob eine Second-Line-Chemotherapie mit Erlotinib – im Vorfeld stand also in allen Fällen eine Vorbehandlung (Chemotherapie, Radiatio, OP) - bei Patienten mit der Diagnose Bronchialkarzinom einen Trend zu einer Verlängerung des Lebens erkennen lässt.

2. Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, innerhalb eines Patientengutes am Universitätsklinikum Würzburg, das an Bronchialkarzinom erkrankt ist, Trends bezüglich des Überlebens unter Second-Line-Chemotherapie mit dem Tyrosinkinasehemmer Erlotinib aufzuspüren. Dabei werden mögliche prognostische Faktoren ausfindig gemacht, die auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse mit Angaben in der Literatur verglichen und in ihrer Bedeutung bewertet.

Im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung eines sorgfältigen Qualitätsmanagements im Gesundheitswesen erscheint es sinnvoll, angewandte Therapieschemata zu hinterfragen und mit aktuellen Daten aus der jüngeren Forschung zu vergleichen. Dies trifft in besonderem Maße für die Behandlung schwerst kranker Patienten zu. In der hier vorliegenden Arbeit geht es nun darum, herauszufinden, ob sich durch die Second-Line-Chemotherapie mit Erlotinib beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom für den Patienten ein positiver Nutzen im Sinne einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens abzeichnet und inwiefern verschiedene Faktoren, bei denen eine prognostische Relevanz vermutet wird, Ansprechen bzw. Nichtansprechen beeinflussen. Zu diesen Faktoren zählen Alter, Geschlecht und Rauchverhalten des Patienten, die histologische Tumorart, das Tumorstadium bei Diagnosestellung, Vorerkrankungen, Art der Vorbehandlung bzw. First-Line-Therapie, die Begleitmedikation, die Einnahmedauer von Erlotinib, das Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für das

Absetzen der Therapie sowie für das Medikament typische Nebenwirkungen und Auffälligkeiten bestimmter Serumwerte im Verlauf.

Die auf diese Weise erhaltenen Ergebnisse im Würzburger Patientengut bezüglich oben genannter Faktoren, die Ansprechen bzw. Nichtansprechen möglicherweise beeinflussen, sollen anschließend mit den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen und Erhebungen in der Literatur verglichen werden. Dadurch kann herausgefunden werden, wie repräsentativ die Resultate dieser Untersuchung sein können.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung

Als Patientenkollektiv dienten dieser retrospektiven Studie sämtliche Patienten des Schwerpunktes Pneumologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg, die bis zum 31. Dezember 2007 mit der Diagnose nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom eine Second-Line-Chemotherapie unter Erlotinib begonnen hatten.

Insgesamt erfüllten 42 Patienten die für die Studie geforderten Kriterien: Bei allen 42 Patienten lag als Diagnose ein histologisch gesichertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom vor. Die Patienten erhielten verschiedenartige First-Line-Therapien (Operation, Chemotherapie, Radiatio; s. 4.8. Ergebnisse) und im Anschluss daran eine Second-Line-Chemotherapie mit Erlotinib. Zunächst wurde Erlotinib im gesamten Patientenkollektiv mit 150 mg pro Tag verabreicht.

Folgende Patientenmerkmale wurden aus den Krankenblättern erhoben: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Histologie, Krankheitsstadium, Vorerkrankungen, vorausgehende Therapie, Begleitmedikation sowie ausgewählte Laborparameter. Entscheidende Parameter stellten das Gesamtüberleben, Ansprechen bzw. Nichtansprechen der Krankheit und das progressionsfreie Überleben unter dem Tyrosinkinaseinhibitor dar. Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden während der Therapie mit Erlotinib engmaschig, d.h. meist alle 1 bis 3 Monate, kontrolliert. Toxizität, Allgemeinzustand, Tumorverhalten sowie ausgewählte Laborparameter und

eventuelle Dosisreduktionen wurden soweit vorhanden aus den Krankenblättern erhoben. Die Angaben zu den Überlebenszeiten sowie einzelne Laborwerte konnten, soweit sie nicht bereits in den Krankenblättern dokumentiert waren, in Zusammenarbeit mit den jeweiligen betreuenden Hausärzten für einen Teil der Patienten ergänzt werden. Das Krankheitsstadium war zu Beginn der Therapie und anschließend in bestimmten Intervallen während der Second-Line-Behandlung anhand von Computertomographie erhoben worden. Die Behandlung war entweder wegen Krankheitsprogress, Tod des Patienten, untolerierbarer Toxizität oder Wunsch des Patienten beendet worden. Ende des Beobachtungszeitraumes und Stichtag für die Auswertung der Überlebenszeiten war der 31.12.2007. Zu diesem Zeitpunkt waren 19 Patienten noch am Leben, während 23 Patienten bereits verstorben waren.

3.2. Statistische Methoden

Es wurde eine retrospektive Untersuchung anhand der vorhandenen Krankenakten durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben unter Erlotinib. Progressionsfreies Überleben wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Erlotinib-Therapie bis zum Fortschreiten der Krankheit bzw. zum Tod. Verschiedene Daten wurden erfasst und statistisch anhand Mittelwert, Median und Spanne sowie Vierfeldertabelle ausgewertet. Inwiefern ausgewählte Faktoren, bei denen ein Einfluss auf das Gesamtüberleben vermutet wird, auf Ansprechen bzw. Nichtansprechen wirken, wurde durch den Chi-Quadrat-Test ermittelt. So konnte die Signifikanz bestimmter Daten anhand von p-Werten aufgedeckt werden [22], wobei p-Werte $<0,05$ als signifikant angesehen wurden.

4. Ergebnisse mit Bezug auf progressionsfreies Überleben

4.1. Überblick: Einnahmedauer, Progressionsfreies Überleben unter Erlotinib, absolutes Überleben seit Erstdiagnose

Insgesamt wurden 42 Patienten, die Erlotinib einnahmen, untersucht. Von diesen sprachen 25 Patienten (59,52%) auf das Medikament an. Ansprechen heißt, dass das progressionsfreie Überleben mindestens einen Monat beträgt. 17 Patienten (40,5%) hingegen sprachen nicht an, d.h. diese hatten ein progressionsfreies Überleben von 0 Monaten. Das Patientenkollektiv nahm das Medikament durchschnittlich 5,12 Monate ein, wobei sich die Spanne von 1 Monat bis 22 Monaten erstreckte. Der Mittelwert des progressionsfreien Überlebens betrug 3,9 Monate, wobei sich hier die Spanne von 0 bis 21 Monaten belief. Beim ermittelten Median zeigte sich eine Einnahmedauer von Erlotinib von 2 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben von 0 Monaten. Des Weiteren wurde festgestellt, dass am Ende des Erfassungszeitraumes 4 Patienten (9,5%) das Medikament noch einnahmen. Insgesamt waren zu diesem Zeitpunkt bereits 19 Patienten (45,2%) verstorben, während 23 Patienten (53,8%) noch am Leben waren. Das absolute Überleben seit Erstdiagnose betrug bei den Patienten, die schon verstorben waren, 4 bis 51 Monate.

n=42	Einnahme (Mo)	PFÜ
Mittelwert	5,119	3,88
Median	2	0
Spanne	1-22	0-21

n=42		
Ansprechen	25	59,52%
Nichtansprechen	17	40,5%

s. auch Tabelle 1 im Anhang

4.2. Altersverteilung

Im Gesamten waren zu Beginn der Erlotinib-Einnahme 18 (42,86%) der 42 Patienten, deren Daten für die vorliegende Arbeit verwendet wurden, 60 Jahre alt oder jünger. Etwas mehr Patienten, nämlich 24 Patienten (57,14%), gehörten dem höheren Alter an, d.h. sie waren älter als 60 Jahre. Der jüngste Patient war zu Behandlungsbeginn 45 Jahre alt, während der älteste Patient 76 Jahre alt war. Beim Ansprecher-Kollektiv waren 64% älter als 60 Jahre, während beim Nichtansprecher-Kollektiv nur 47,05% älter als 60 Jahre waren.

Ansprechen	Alter	Häufigkeit	Prozent
	≤ 50	1	4
	≤ 60	8	32
	≤ 70	9	36
	> 70	7	28
Gesamt		25	100

Nichtansprechen	Alter	Häufigkeit	Prozent
	≤ 50	4	23,53
	≤ 60	5	29,4
	≤ 70	5	29,4
	> 70	3	17,65
Gesamt		17	100

4.3. Geschlechterverteilung

Die männlichen Patienten lagen im gesamten Probandenkollektiv mit 64,3% etwas in der Überzahl, während 35,71% dem weiblichen Geschlecht angehörten. Auffallend ist, dass im Ansprecher-Kollektiv deutlich mehr Männer (72%) als Frauen (28%) waren, wohingegen sich bei den Nichtansprechern Männer und Frauen in etwa die Waage hielten (52,95% vs. 47,06%).

Ansprechen	Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
	Männlich	18	72
	Weiblich	7	28
Gesamt		25	100

Nichtansprechen	Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
	Männlich	9	52,95
	Weiblich	8	47,06
Gesamt		17	100

4.4. Rauchverhalten

Bei Diagnosestellung wurden die Patienten über ihr Rauchverhalten befragt. Bei 6 Patienten (14,3%) war der Raucherstatus unbekannt. 7 Patienten, also 16,67%, gaben an, Non-Smokers zu sein. Bei 8 Patienten (19,05%) waren weniger als 20 Packyears vermerkt. Die Mehrheit dagegen (50%) ist den starken Rauchern zuzurechnen – 21 Patienten rauchten mehr als 20 Packyears.

Diese Mehrheit schlägt sich auch in der Einzelauflistung Ansprechen – Nichtansprechen nieder: 52% (Ansprechen) versus 47,06% (Nichtansprechen) waren zu den starken Rauchern zu zählen (>20 py), während 16% (Ansprechen) versus 23,53% (Nichtansprechen) weniger als 20 Packyears rauchten.

Ansprechen	Rauchverhalten	Häufigkeit	Prozent
	Nichtraucher	4	16
	< 20 py	4	16
	> 20 py	13	52
	Unbekannt	4	16
Gesamt		25	100

Nichtansprechen	Rauchverhalten	Häufigkeit	Prozent
	Nichtraucher	3	17,65
	< 20 py	4	23,53
	> 20 py	8	47,06
	Unbekannt	2	11,76
Gesamt		17	100

4.5. Histologie des Karzinoms

Bei 38 Patienten (90,5%) war die Histologie des in allen Fällen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bekannt. Im Gesamtüberblick hatten 26 Probanden (61,9%) die Diagnose eines Adenokarzinoms und 12 Probanden (28,6%) die eines Plattenepithelkarzinoms.

Bei Betrachtung der Respondergruppe fand sich in 14 Fällen (56%) ein Adenokarzinom, in 8 Fällen (32%) ein Plattenepithelkarzinom und in 3 Fällen (12%) war die genaue Histologie unbekannt.

Bei den Nonrespondern wurde bei 12 Patienten (70,6%) ein Adenokarzinom und bei 4 Patienten ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Auch hier konnte in einem Fall (5,9%) das Tumorgewebe nicht genauer differenziert werden.

Ansprechen	Histologie	Häufigkeit	Prozent
	Adenokarzinom	14	56
	Plattenepithelkarzinom	8	32
	Undifferenziert	3	12
Gesamt		25	100

Nichtansprechen	Histologie	Häufigkeit	Prozent
	Adenokarzinom	12	70,7
	Plattenepithelkarzinom	4	23,53
	Undifferenziert	1	5,9
Gesamt		17	100

4.6. TNM-Klassifikation bei Diagnosestellung

In dieser Arbeit wurde primär unterschieden zwischen Tumoren ohne bzw. mit Metastasen (=Stadium IV). Insgesamt lag bei 26 Patienten (61,9%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein Tumor im Stadium IV vor. Die restlichen 16 Patienten (38,1%) hatten Karzinome im Stadium IIIB oder kleiner.

In der Gruppe der Ansprecher befanden sich 9 Patienten (36%) im Stadium IIIB oder darunter. 16 Patienten (64%) der Respondergruppe hatten bereits Metastasen.

Bei 10 Patienten (58,82%), bei denen Erlotinib nicht ansprach, lagen schon Metastasen vor, während hier 41,2%, sprich 7 Patienten, noch ein Tumorgeschehen ohne Fernmetastasen aufwiesen.

Die Metastasen traten wie üblich in Lunge, Skelett, Gehirn, Nebenniere und Leber auf.

Ansprechen	TNM	Häufigkeit	Prozent
	≤ IIIB	9	36
	IV	16	64
Gesamt		25	100

Nichtansprechen	TNM	Häufigkeit	Prozent
	≤ IIIB	7	41,2
	IV	10	58,82
Gesamt		17	100

4.7. Vorerkrankungen

Vom gesamten Patientenkollektiv wurden die Vorerkrankungen zusammengefasst und sind der Aufzählung im Anhang zu entnehmen. Es fällt auf, dass bei den Patienten, die ansprachen, bereits in der Vorgeschichte häufiger Karzinome (malignes Melanom, Urothel-, Ösophagus-, Colon-, Mammakarzinom) auftraten. Ansonsten sind die üblichen, häufig vorkommenden Krankheiten vertreten und weitgehend gleichartig in beiden Gruppen zu finden.

s. auch Tabelle 2 im Anhang

4.8. Vorbehandlung

4.8.1. Vorbehandlung - Ansprechen

Alle Patienten unterzogen sich vor der Erlotinibtherapie einer First-Line-Behandlung. Bei Betrachtung der 25 Patienten, die auf Erlotinib ansprachen, fällt auf, dass im Gesamtüberblick 92% (23 Patienten) eine Chemotherapie erhielten (die genauen

Wirkstoffkombinationen, soweit bekannt, sind der Tabelle im Anhang zu entnehmen), 72% (18 Patienten) bestrahlt und 40% (10 Patienten) operiert wurden.

Lediglich 6 Patienten (24%) erhielten eine einzige Therapieform: Davon bekamen 16% (4 Patienten) alleinig eine Chemotherapie, während 8% (2 Patienten) nur bestrahlt wurden. Der weitaus größere Anteil erhielt eine Kombinationstherapie aus den vorher genannten Formen: Die Kombination Chemotherapie und Radiatio wurde bei 10 Patienten (40%) durchgeführt, 4 Patienten (16%) unterzogen sich sowohl einer Chemotherapie als auch einer Operation. Die Kombination Radiatio und OP erhielt keiner der untersuchten Patienten. Die Vorbehandlung von 20%, sprich 5 Patienten, bestand aus einer Kombination aus allen drei Behandlungsformen.

	Häufigkeit	Prozent
Chemotherapie gesamt	23	92
Radiatio gesamt	18	72
OP gesamt	10	40
Nur Chemotherapie	4	16
Nur Radiatio	2	8
Nur OP	0	0
Chemotherapie+Radiatio	10	40
Chemotherapie+OP	4	16
Radiatio+OP	0	0
Chemotherapie+Radiatio+OP	5	20

s. auch Tabelle 3 im Anhang

4.8.2. Vorbehandlung – Nichtansprechen

Auf der anderen Seite stehen die 17 Nonresponder. Insgesamt bekamen 15 Patienten (88,2%) eine Chemotherapie, 11 (64,7%) erhielten eine Bestrahlung und 8 (47,1%) wurden operiert.

Nur 3 Patienten (17,6%) wurden monotherapiert: einzig mit Chemotherapie (2 Patienten, also 11,8%) oder Radiatio (1 Patient, also 5,9%). Die Operation als einzige Behandlung war bei keinem Patienten zu finden. Auch in dieser Gruppe nahmen die Kombi-

nationstherapien überhand: Die Kombination Chemotherapie und Radiatio ist mit 6 Patienten (35,3%) führend, ihr folgt die Verbindung von Chemotherapie und OP mit 4 Patienten (23,5%) und schließlich erhielt 1 Patient (5,9%) die Kombination von Radiatio und OP. 3 Patienten (17,6%) unterzogen sich der Dreierkombination Chemotherapie, Radiatio und OP.

	Häufigkeit	Prozent
Chemotherapie gesamt	15	88,2
Radiatio gesamt	11	64,7
OP gesamt	8	47,1
Nur Chemotherapie	2	11,8
Nur Radiatio	1	5,9
Nur OP	0	0
Chemotherapie+Radiatio	6	35,3
Chemotherapie+OP	4	23,5
Radiatio+OP	1	5,9
Chemotherapie+Radiatio+OP	3	17,6

s. auch Tabelle 4 im Anhang

4.9. Begleitmedikation

Die sich im Anhang befindenden Listen umfassen in alphabetischer Reihenfolge alle Medikamente, die die Patienten des Ansprecher-Kollektivs (Tab.1) und die des Nichtansprecher-Kollektivs (Tab.2) während der gesamten Behandlungsdauer ihres Krebsleidens, das heißt sowohl vor als auch während der Erlotinibtherapie, eingenommen haben.

s. auch Tabellen 5 und 6 im Anhang

4.10. Einnahmedauer

In diesem Unterkapitel wird die Einnahmedauer von Erlotinib dargestellt. In der Ansprecher-Gruppe nahmen zu Ende des Erfassungszeitraumes noch 4 Patienten (16%) das Medikament ein. Bei diesen 4 Patienten wurde die zu diesem Zeitpunkt aktuelle Einnahmedauer mit einbezogen. Bemerkenswert ist, dass 16 Patienten (64%) Erlotinib nur 6 Monate lang oder weniger bekamen. 3 Patienten (12%) wurden zwischen 6 und 9 Monaten therapiert, während wiederum ein größerer Anteil, nämlich 6 Patienten (24%), das Medikament mehr als 9 Monate einnahm. Die längste Dauer der Erlotinibeinnahme war unter dem Probandenkollektiv zu diesem Zeitpunkt 22 Monate.

Im Nichtansprecher-Kollektiv nahm keiner der 17 untersuchten Patienten das Medikament länger als 3 Monate ein. Bei allen 17 (100%) Probanden wurde Erlotinib nach spätestens 3 Monaten wegen fortschreitender Krebserkrankung abgesetzt oder die Einnahme durch den Tod der Patienten beendet (Näheres im nächsten Unterkapitel).

Ansprechen	Einnahmedauer	Häufigkeit	Prozent
	≤ 3 Monate	8	32
	≤ 6 Monate	8	32
	≤ 9 Monate	3	12
	> 9 Monate	6	24
Gesamt		25	100

Nichtansprechen	Einnahmedauer	Häufigkeit	Prozent
	≤ 3 Monate	17	100
	≤ 6 Monate		
	≤ 9 Monate		
	> 9 Monate		
Gesamt		17	100

4.11. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie

4.11.1. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie – Ansprechen

Die im Anhang befindliche Tabelle stellt das Krankheitsverhalten des Ansprecher-Kollektivs zu Therapiebeginn und Therapieende im Zusammenhang mit der jeweiligen Einnahmedauer des Medikamentes dar. Des Weiteren ist die Anschlusstherapie, soweit sie durchgeführt wurde, aufgezeigt und ob der Patient am Ende des Erfassungszeitraumes noch am Leben war. Zu Therapiebeginn zeigten 48% (12 Patienten) einen progredienten Krankheitsverlauf (PD), 28% (7 Patienten) befanden sich in Teilremission (PR) und bei 20% (5 Patienten) handelte es sich um ein Stable Disease. Ein Patient (4%) zeigte zu Beginn eine Mixed Response.

Der Absetzgrund war beim Großteil der Patienten, nämlich bei 76%, sprich 19 Patienten, ein progredienter Krankheitsverlauf. Nur bei 2 Patienten (8%) wurde aufgrund einer langen Befundkonstanz (SD) ein Erlotinibauslassversuch unternommen. 4 Patienten (16%) standen zu dieser Zeit noch unter Therapie.

17 von 25 Patienten (68%) unterzogen sich im Anschluss an die Erlotinibtherapie einer weiteren Therapie: 12 Patienten (48%) bekamen eine Chemotherapie, 3 Patienten (12%) wurden anschließend bestrahlt und 2 Patienten (8%) wurden kombiniert radiochemotherapiert.

Insgesamt waren zu Ende des Untersuchungszeitraumes noch 14 Patienten (56%) am Leben, während 11 Patienten (44%) bereits verstorben waren.

Therapiebeginn bei	Häufigkeit	Prozent
PD	12	48
PR	7	28
SD	5	20
Mixed Response	1	4
	25	100

Therapieende bei	Häufigkeit	Prozent
PD	19	76
SD	2	8
Einnahme	4	16

	25	100
--	----	-----

Anschlusstherapie	Häufigkeit	Prozent
Keine weitere Therapie	8	32
Chemotherapie	12	48
Radiatio	3	12
Radiochemotherapie	2	8
Gesamt	25	100

s. auch Tabelle 7 im Anhang

4.11.2. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie – Nichtansprechen

Von den Nonrespondern begannen alle 17 Patienten die Therapie bei einem fortschreitenden Krankheitsgeschehen. 12 Patienten (70,6%) waren bis zum Datenerhebungsende bereits verstorben, 5 Patienten (29,4%) waren zu dieser Zeit noch am Leben. Bei 3 Patienten (17,6%) wurde die Erlotinibbehandlung wegen Unverträglichkeit abgebrochen, bei 7 Patienten (41,2%) war der Grund des Absetzens ein Progressive Disease und 7 Patienten (41,2%) starben noch während der Erlotinibeinnahme.

Therapieende bei	Häufigkeit	Prozent
Unverträglichkeit	3	17,6
PD	7	41,2
Tod	7	41,2
	17	100

s. auch Tabelle 8 im Anhang

4.12. Nebenwirkungen im Verlauf

Dieses Unterkapitel führt die Nebenwirkungen auf, die im Verlauf der Erlotinibtherapie aufgetreten sind. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die typischen Nebenwirkungen gelegt, die das Medikament hervorrufen kann, nämlich Nebenwirkungen an der Haut und den Schleimhäuten, sprich Diarrhö. Stufe 1 bedeutet eine leichte, nicht behandlungsbedürftige Nebenwirkung. Stufe 2 heißt, dass die Nebenwirkung etwas schwerer ist, aber der Patient selbst damit zurechtkommt. Eine Nebenwirkung der Stufe 3 ist durch den Arzt ambulant zu therapieren, während eine Nebenwirkung der Stufe 4 stationärer Behandlung bedarf. Des Weiteren sind der Allgemeinzustand der Patienten in Form des Karnofsky-Index betrachtet worden sowie sonstige Nebenwirkungen. In der Anhangstabelle ist übersichtshalber nochmals das Krankheitsverhalten (PD, SD oder PR) in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen und die Einnahmedauer aufgeführt.

4.12.1. Nebenwirkungen im Verlauf – Ansprechen

Zunächst werden die Nebenwirkungen, die beim Ansprecher-Kollektiv auftraten, aufgeführt. Bei der Beurteilung des Allgemeinzustandes fällt auf, dass der Großteil, nämlich 84% (21 Patienten), einen Karnofsky-Index von mehr als 80% hatte, d.h. diese Patienten waren unter der Therapie in ihrem normalen Leben nicht eingeschränkt. Bei 16% hingegen (4 Patienten) lag der Karnofsky-Index bei mindestens einer Untersuchung im Verlauf bei 80% oder darunter – diese Patienten waren in ihrer Alltagsaktivität eingeschränkt.

Nebenwirkungen an der Haut (Akne, Ekzem,...) traten beim gesamten Ansprecher-Kollektiv (100%) auf. Jeweils 20% (5 Patienten) hatten sowohl leichte als auch schwerere Nebenwirkungen (Stufe 1 und 2), benötigten hierfür jedoch noch keine Therapie. Bei 48% (12 Patienten) traten mindestens einmal im Verlauf Nebenwirkungen der Stufe 3 auf, die ambulant therapiert werden mussten. 12% (3 Patienten) erlitten schwerste Nebenwirkungen (Stufe 4) und mussten deswegen stationär behandelt werden. Diarrhoen waren seltener als Hautnebenwirkungen zu beobachten: 28% (7 Patienten) hatten niemals eine Durchfallerkrankung. Dass Nebenwirkungen an der Darmschleimhaut auch milder als Hautnebenwirkungen verlaufen, zeigen folgende Zahlen:

36% (9 Patienten) hatten milde (Stufe 1), 24% (6 Patienten) etwas stärkere (Stufe 2) und nur 12 % (3 Patienten) behandlungsbedürftige Diarrhoen (Stufe 3). Stationär behandlungsbedürftige Diarrhoen (Stufe 4) traten gar nicht auf.

Bei 44% (11 Patienten) wurden weitere Nebenwirkungen erfasst: 18,2% (2 Patienten) davon hatten im Verlauf einen Pleuraerguss, bei 45,5% (5 Patienten) wurde mindestens einmal im Verlauf Übelkeit bzw. Erbrechen vermerkt, bei 27,3% (3 Patienten) eine Konjunktivitis und bei 9,1% (1 Patient) eine Paronychie.

32% (8 Patienten) benötigten wegen Auftretens oben genannter Nebenwirkungen mindestens einmal im Verlauf für eine gewisse Zeit eine Reduktion der Erlotinibdosis (von 150mg auf 100mg) oder eine Pausierung des Medikamentes.

Karnofsky-Index		Häufigkeit	Prozent
	≤ 80%	4	16
	> 80%	21	84
Gesamt		25	100

Haut	Schweregrad	Häufigkeit	Prozent
	0	0	0
	1	5	20
	2	5	20
	3	12	48
	4	3	12
Gesamt		25	100

Diarrhö	Schweregrad	Häufigkeit	Prozent
	0	7	28
	1	9	36
	2	6	24
	3	3	12
	4	0	0
Gesamt		25	100

Sonstige Nebenwirkungen	Art	Häufigkeit	Prozent
	Pleuraerguss	2	18,2

	Übelkeit/Erbrechen	5	45,5
	Konjunktivitis	3	27,3
	Paronychie	1	9,1
Gesamt		11	100

s. auch Tabelle 9 im Anhang

4.12.2. Nebenwirkungen im Verlauf – Nichtansprechen

Im Nichtansprecher-Kollektiv wurde bei einem großen Teil, nämlich 64,7% (11 Patienten) ein schlechter Allgemeinzustand dokumentiert (Karnofsky-Index 80% oder darunter). 29,4% (5 Patienten) hingegen waren in ihrer Alltagsaktivität kaum eingeschränkt (Karnofsky-Index größer als 80%). Bei einem Patienten (5,9%) war über den Allgemeinzustand nichts vermerkt.

Bezüglich der Haut waren bei der Nichtansprecher-Gruppe überwiegend milde Nebenwirkungen zu beobachten. 47,1% (8 Patienten), also fast die Hälfte, fallen in die Gruppe „keine Nebenwirkungen an der Haut“ bzw. „nichts vermerkt“. 17,6% (3 Patienten) hatten leichte Nebenwirkungen der Stufe 1 und jeweils 11,8% (je 2 Patienten) erlitten mindestens einmal im Verlauf Nebenwirkungen der Stufe 2, 3 und 4.

Auch hinsichtlich Diarrhö fällt die Hälfte, d.h. 52,9% (9 Patienten) in die Gruppe „keine Durchfälle“ bzw. „nichts vermerkt“, wobei davon ausgegangen wird, dass hier auch tatsächlich keine Durchfälle aufgetreten sind. Bei jeweils 11,8% (je 2 Patienten) wurden mindestens einmal im Verlauf leichte Diarrhoen (Stufe 1) bzw. sehr schwere, stationär behandlungsbedürftige Diarrhoen (Stufe 4) beobachtet. 17,6% (3 Patienten) hatten Nebenwirkungen der Stufe 2 und 5,9% (1 Patient) Nebenwirkungen der Stufe 3.

Bei 58,8% (10 Patienten) wurden weitere Nebenwirkungen dokumentiert: Hier litten jeweils 40% (je 4 Patienten) unter Übelkeit/Erbrechen bzw. Pneumonie/Infektion. Bei je 10% (je 1 Patient) trat ein Pleuraerguss bzw. eine Konjunktivitis auf.

Auch in der Gruppe der Nonresponder wurde wegen starker Nebenwirkungen bei 23,5% (4 Patienten) mindestens einmal während der Therapie die Erlotinibdosis gesenkt bzw. das Medikament für einen gewissen Zeitraum ausgesetzt. Letztendlich musste wie bereits oben genannt bei 17,6% (3 Patienten) Erlotinib wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden.

Karnofsky-Index		Häufigkeit	Prozent
	≤ 80%	11	64,7
	> 80%	5	29,4
	nichts vermerkt	1	5,9
Gesamt		17	100

Haut	Schweregrad	Häufigkeit	Prozent
	0 / nichts vermerkt	8	47,1
	1	3	17,6
	2	2	11,8
	3	2	11,8
	4	2	11,8
Gesamt		17	100

Diarrhö	Schweregrad	Häufigkeit	Prozent
	0 / nichts vermerkt	9	52,9
	1	2	11,8
	2	3	17,6
	3	1	5,9
	4	2	11,8
Gesamt		17	100

Sonstige Nebenwirkungen	Art	Häufigkeit	Prozent
	Pleuraerguss	1	10
	Übelkeit/Erbrechen	4	40
	Konjunktivitis	1	10
	Pneumonie/Infektion	4	40
Gesamt		10	100

s. auch Tabelle 10 im Anhang

4.13. Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf

4.13.1. Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf – Ansprechen

56% (14 Patienten) des Ansprecher-Kollektivs hatten keine gravierenden Veränderungen der Serumchemie im Verlauf der Therapie.

Bei 11 von 25 Patienten (44%) im Ansprecher-Kollektiv waren Normabweichungen der Serumwerte in Zusammenhang mit der Erlotinibeinnahme zu erkennen. Dabei wurde besonderer Wert auf die Lebertransaminasen, Bilirubin und Kreatinin gelegt. Bilirubin allein stieg bei 2 Patienten (8%) an, Kreatinin allein ebenfalls bei 2 Patienten (8%) und die Lebertransaminasen allein bei 4 Patienten (16%). Ein Anstieg aller 3 genannten Werte war bei einem Patienten (4%) zu beobachten. Eine kombinierte Erhöhung von Bilirubin und Kreatinin fand sich bei 1 Patienten (4%), ein Anstieg von Bilirubin und den Lebertransaminasen ebenfalls bei 1 Patienten (4%).

Welche der genannten Serumwerte im Einzelnen schon vor Beginn der Erlotinibtherapie erhöht waren, sind der Tabelle im Anhang zu entnehmen.

Keine Veränderungen	14	56
Bilirubin +	2	8
Kreatinin +	2	8
GOT/GPT +	4	16
Bili+Krea+GOT/GPT+	1	4
Bili+Krea +	1	4
Bili+GOT/GPT +	1	4
Gesamt	25	100

s. auch Tabelle 11 im Anhang

4.13.2. Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf – Nichtansprechen

In der Nonrespondergruppe zeigten 4 von 17 Patienten (23,5%) keine gravierenden Normabweichungen der Serumwerte. Von einem Patienten (5,9%) war keine Serumchemie vorhanden. Bei 12 Patienten hingegen (70,6%) fanden sich auffällige Laborwerte: Kreatinin als Einziges war bei einem Patienten (5,9%) erhöht. Ein

alleiniger Anstieg der Lebertransaminasen wurde bei 6 Patienten (35,3%) dokumentiert. Weiterhin fanden sich folgende kombinierte Laborwerterhöhungen: 1 Patient (5,9%) zeigte sowohl ein erhöhtes Kreatinin als auch erhöhte Lebertransaminasen, 1 Patient (5,9%) hatte einen Anstieg von Bilirubin sowie Kreatinin und bei 3 Patienten (17,6%) waren pathologische Werte von Bilirubin und den Lebertransaminasen dokumentiert.

Keine Veränderungen	4	23,5
Keine Laborwerte	1	5,9
Bilirubin +	0	0
Kreatinin +	1	5,9
GOT/GPT +	6	35,3
Krea+GOT/GPT +	1	5,9
Bili+Krea +	1	5,9
Bili+GOT/GPT +	3	17,6
Gesamt	17	100

s. auch Tabelle 12 im Anhang

5. Gruppenunterschiede

5.1. Alter

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
≤70 Jahre	18	14
>70 Jahre	7	3

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 0.598 (p= 0.4393); Likelihood Ratio= 0.614 (p= 0.4333); Yate's= 0.163 (p= 0.6860); Mantel Haenszel= 0.584 (p= 0.4448). Odds Ratio p1<->p2: 0.551; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 0.4279; Wald 95% CI: 0.1202<O.R.<2.525

Kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung. Aussage: Sowohl in der Responder- als auch in der Nonrespondergruppe war die Altersverteilung statistisch homogen.

5.2. Histologie

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
Adenokarzinom	14	12
Plattenepithelkarzinom	8	4
(undifferenziert)	3	1)

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 0.554 (p= 0.4568); Likelihood Ratio= 0.562 (p= 0.4535); Yate's= 0.153 (p= 0.6960); Mantel Haenszel= 0.539 (p= 0.4628); Odds Ratio $p_1 \leftrightarrow p_2$: 0.5833; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 0.4246; Wald 95% CI: 0.1401<O.R.<2.4293

Kein signifikanter Unterschied in der Histologiegruppen-Verteilung. Aussage: Sowohl in der Responder- als auch in der Nonrespondergruppe waren die histologischen Typen statistisch gleich verteilt.

5.3. Geschlecht

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
M	18	9
W	7	8

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 1.601 (p= 0.2057); Likelihood Ratio= 1.592 (p= 0.2070); Yate's= 0.878 (p= 0.3486); Mantel Haenszel= 1.563 (p= 0.2112); Odds Ratio $p_1 \leftrightarrow p_2$: 2.2857; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 1.5067; Wald 95% CI: 0.6279<O.R.<8.3201

Kein signifikanter Unterschied in der Geschlechter-Verteilung. Aussage: Sowohl in der Responder- als auch in der Nonrespondergruppe waren Männer und Frauen statistisch homogen verteilt.

5.4. Rauchen

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
Raucher	17	12
Nichtraucher	4	3

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 0.554 (p= 0.4568); Likelihood Ratio= 0.562 (p= 0.4535); Yate's= 0.153 (p= 0.6960); Mantel Haenszel= 0.539 (p= 0.4628); Odds Ratio $p_1 \leftrightarrow p_2$: 0.5833; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 0.4246; Wald 95% CI: 0.1401<O.R.<2.4293

Kein signifikanter Unterschied in der Raucher-Verteilung. Aussage: Sowohl in der Responder- als auch in der Nonrespondergruppe waren die Raucher und Nichtraucher statistisch gleich verteilt.

5.5. Vorbehandlung

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
Chemotherapie	23	15
Keine Chemotherapie	2	2

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 0.166 (p= 0.6832); Likelihood Ratio= 0.164 (p= 0.6857); Yate's= 0.016 (p= 0.8985); Mantel Haenszel= 0.162 (p= 0.6868); Odds Ratio $p_1 \leftrightarrow p_2$: 1.5333; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 1.6156; Wald 95% CI: 0.1944<O.R.<12.0923

Kein signifikanter Unterschied in der Vorbehandlung. Aussage: Sowohl in der Responder- als auch in der Nonrespondergruppe gab es in der Vorbehandlung keinen signifikanten Unterschied.

5.6. Stadien vor Therapie

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
IIIB	9	7
IV	16	10

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 0.115 (p= 0.7345); Likelihood Ratio= 0.115 (p= 0.7348); Yate's= 0 (p= 0.9877); Mantel Haenszel= 0.112 (p= 0.7376); Odds Ratio p1<->p2: 0.8036; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 0.5186; Wald 95% CI: 0.2268<O.R.<2.8468

Kein signifikanter Unterschied in der Stadien-Verteilung. Aussage: Sowohl in der Responder- als auch in der Nonrespondergruppe waren die Stadien IIIB und IV statistisch gleich verteilt.

5.7. Einnahmedauer

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
≤3 Monate	8	17
>3 Monate	17	0

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 19.421 (p= 0.0000); Likelihood Ratio= NaN (p= 000000); Yate's= 16.701 (p= 0.0000); Mantel Haenszel= 18.958 (p= 0.0000); Odds Ratio p1<->p2: 0 ; Approx. Std.Err. Odds Ratio: NaN ; Wald 95% CI: 0<O.R.<NaN

Signifikanter Unterschied bezüglich der Einnahmedauer von Erlotinib. Aussage: In der Respondergruppe war die Einnahmedauer wie zu erwarten statistisch signifikant länger als in der Nonrespondergruppe.

5.8. Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
Progressive Disease	12	17
Objective Response (SD+PR+MR)	13	0

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 12.803 (p= 0.0003); Likelihood Ratio= NaN (p= 000000); Yate's= 10.485 (p= 0.0012) Mantel Haenszel= 12.498 (p= 0.0004); Odds Ratio $p_1 \leftrightarrow p_2$: 0 ; Approx. Std.Err. Odds Ratio: NaN ; Wald 95% CI: $0 < O.R. < NaN$

Signifikanter Unterschied zwischen Objective Response und Progressive Disease bei Therapiebeginn; das war natürlich zu erwarten. Aussage: In der Respondergruppe fand sich zu Beginn der Therapie statistisch signifikant häufiger ein Tumoransprechen.

5.9. Karnofsky-Index während Therapie

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
≤80%	4	11
>80%	21	5

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 11.701 (p= 0.0006); Likelihood Ratio= 11.992 (p= 0.0005); Yate's= 9.538 (p= 0.0020) Mantel Haenszel= 11.416 (p= 0.0007); Odds Ratio $p_1 \leftrightarrow p_2$: 0.0866; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 0.0664; Wald 95% CI: $0.0192 < O.R. < 0.3894$

Signifikanter Unterschied im Karnofsky-Index. Aussage: Nonresponder hatten statistisch signifikant häufiger einen schlechteren Karnofsky-Index.

5.10. Nebenwirkungen an der Haut

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
< Grad 3 und 4	10	13
≥ Grad 3 und 4	15	4

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 5.433 (p= 0.0197); Likelihood Ratio= 5.642 (p= 0.0175); Yate's= 4.061 (p= 0.0438); Mantel Haenszel= 5.304 (p= 0.0212); Odds Ratio p1<->p2: 0.2051; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 0.1441; Wald 95% CI: 0.0518<O.R.<0.8129

Signifikanter Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen an der Haut. Aussage: In der Respondergruppe traten statistisch signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen an der Haut auf (Grad 3 und 4).

5.11. Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
Keine bis leichte Diarrhö	16	11
Diarrhö ≥ Grad 2	9	6

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 0.002 (p= 0.9626); Likelihood Ratio= 0.002 (p= 0.9626); Yate's= 0.079 (p= 0.7785); Mantel Haenszel= 0.002 (p= 0.9630); Odds Ratio p1<->p2: 0.9697; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 0.6367; Wald 95% CI: 0.2677<O.R.<3.5123

Kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Diarrhö. Aussage: Sowohl in der Responder- als auch in der Nonrespondergruppe waren Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt statistisch homogen verteilt.

5.12. Abweichungen in der Serumchemie

	Responder n=25 60%	Nonresponder n=17 40%
Keine Veränderungen	14	4
Veränderungen	11	13

Die Gesamtzahl der Fälle beträgt: 42; Chi-Quadrat (ein Freiheitsgrad): Pearson's= 4.356 (p= 0.0368); Likelihood Ratio= 4.518 (p= 0.0335); Yate's= 3.131 (p= 0.0767); Mantel Haenszel= 4.253 (p= 0.0391); Odds Ratio p1<->p2: 4.1364; Approx. Std.Err. Odds Ratio: 2.8933; Wald 95% CI: 1.0501<O.R.<16.2938

Signifikanter Unterschied bei den Abweichungen in der Serumchemie. Aussage: In der Nonrespondergruppe traten statistisch signifikant häufiger Abweichungen in der Serumchemie auf.

6. Diskussion

Diese retrospektive klinische Studie wurde durchgeführt, um Verlauf, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und mögliche Vorzüge bzw. Nachteile unter einer Second-Line-Chemotherapie mit Erlotinib beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom aufzuspüren.

Das Risiko, an Krebs zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. Deshalb ist auch das Bronchialkarzinom eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Statistiken zufolge liegt der Inzidenz Gipfel bei beiden Geschlechtern zwischen dem 75. und 85. Lebensjahr [4]. Dementsprechend zählen in unserem Probandenkollektiv knapp zwei Drittel (57,14%) zur siebten bzw. achten Lebensdekade. Die Spanne erstreckt sich von 45 bis 76 Jahren. Nur 42,86% der Patienten sind 60 Jahre alt oder jünger. Patienten, die jünger als 50 Jahre alt sind, gehören demzufolge einer kleinen Minderheit an: Von den 42 untersuchten Patienten waren nur 5 Patienten jünger als 50 Jahre. Bei Jackman et al. [8] lag die Spanne sogar zwischen 70 und 91 Jahren, das Patientengut in dieser Studie war also noch deutlich älter. Bei Davies et al. [10], Gatzemeier et al. [11], Lilenbaum [16] und Fidler et al [15] waren Spanne und Altersverteilung ebenfalls vergleichbar, entsprachen somit weitgehend unserem Patientengut. Betrachtet man also das meist hohe Alter der Patienten, die an Lungenkrebs erkranken, so ist es wichtig, sich über eine mögliche Beeinflussung der Therapie durch das Alter, sprich Benefit, Toxizität und Lebensqualität Gedanken zu machen. Das National Cancer Institute of Canada hat in einer interessanten Studie untersucht, inwieweit das Alter die Therapie mit Erlotinib beeinflusst. Man kam zu dem Ergebnis, dass Ansprechraten sowohl bei Jüngeren (jünger als 70 Jahre) als auch bei Älteren (älter als 70 Jahre) ähnlich waren. Es findet sich also kein signifikanter Unterschied bezüglich Ansprechen, Überleben und Lebensqualität zwischen Jung und Alt [17]. Ältere Patienten hingegen zeigten im Vergleich zu jüngeren Patienten häufiger Nebenwirkungen, die in ihrer Intensität auch schwerer waren (Grad 3 und 4), und mussten deshalb öfters die Therapie unterbrechen oder die Dosis reduzieren [17]. Diese vermehrten Nebenwirkungen sind wohl dadurch zu erklären, dass Erlotinib durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert wird, dessen Aktivität im Alter deutlich reduziert ist [17]. Da das NSCLC vorwiegend im höheren

Lebensalter auftritt, ist vermehrt mit Komorbiditäten zu rechnen. Altersbedingte Einschränkungen in verschiedenen Organsystemen (Leber, Niere, Herz-Kreislaufsystem, Nervensystem und Gastrointestinaltrakt) führen in der Regel zu einer schlechteren Verträglichkeit einer Chemotherapie [4].

Laut Fischer und Buhl [1] ist in Deutschland seit Ende der 80er Jahre bei Männern eine rückläufige Inzidenz des Lungenkarzinoms erkennbar, während bei Frauen weiterhin eine steigende Tendenz besteht. In unserem Patientenkollektiv waren die Männer mit 64,3% noch etwas in der Überzahl, der Frauenanteil betrug aber doch schon beträchtliche 35,71%. In der TRUST-Studie [2] entsprach die Geschlechterverteilung unserem Patientengut. Bei Jackman et al. waren Männer und Frauen mit jeweils 50% gleich stark vertreten [8]. Bei Gatzemeier waren die Männer mit 80% noch deutlich überlegen [11]. Auffallend ist, dass in unserem Patientengut deutlich mehr Männer (72%) als Frauen (28%) unter den Ansprechern waren. Dies widerspricht anderen Studien, bei denen das weibliche Geschlecht einen positiven Vorhersagewert für ein Therapieansprechen besitzt [1][4][9][16].

Dass starkes Rauchen das Risiko für Lungenkrebs erhöht, ist mittlerweile gesichert. Der größte Teil der in der Literatur untersuchten Patientenkollektive wies einen sehr hohen Raucheranteil auf, so waren zum Beispiel in der Studie von Fidler et al. 85% Raucher, die im Mittel 35 Packyears rauchten [15]. Ebenfalls verzeichneten Spiegel et al. bei über 80% der Patienten mehr als 20 Packyears [20]. 50% unserer Patienten zählten zu den starken Rauchern, d.h. bei ihnen waren mehr als 20 Packyears vermerkt. Nur 16,67%, also 7 Patienten, waren Nichtraucher, von denen 4 auf Erlotinib ansprachen, während 3 Patienten keine Besserung unter Erlotinib aufwiesen. Dieser Unterschied ist wohl hauptsächlich wegen der sehr kleinen Anzahl von Patienten nicht signifikant. Studien jedoch berichten, dass Erlotinib insbesondere bei Nie-Rauchern bessere Ergebnisse, sprich ein längeres progressionsfreies Überleben, erzielt als bei starken Rauchern [1][4][9][12][13][16][19][20]. Miller et al. [19] sowie Spiegel et al. [20] fanden heraus, dass nicht nur Nie-Raucher, sondern auch schwache Raucher, die weniger als 15 Packyears rauchten, eine bessere Ansprechrate zeigen. So könnte man daraus schließen, dass Rauchen in der Anamnese eine kürzere Überlebenszeit zur Folge hat [8]. Als

mögliche Begründung kann man hinzuziehen, dass bei starken Rauchern die Bioverfügbarkeit (area under the curve) von Erlotinib massiv abnimmt [14]. In der BR.21-Studie fand man heraus, dass Raucher weniger wahrscheinlich Nebenwirkungen an der Haut bekamen [13], was wiederum schlechtere Gesamtüberlebenschancen einräumt, da die Entwicklung von Hautnebenwirkungen positiv mit dem Überleben korreliert (s. unten). Bei anderen Studien war die Raucher-/Nichtraucherverteilung vergleichbar [8][2][13][16][15].

Die Verteilung der einzelnen histologischen Arten des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms entspricht den bisherigen Angaben in der Literatur [8][1][2][15][17][18][19][20][21]. Dabei überwiegt bei weitem das Adenokarzinom: In unserem Patientengut war bei 62% die Diagnose eines Adenokarzinoms gesichert. Bei knapp einem Drittel wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Dies kommt den Studien von Jackman et al. und Fischer/Buhl [1] gleich, in der ebenfalls knapp 60% der Patienten ein Adenokarzinom hatten. Im Patientengut von Fidler et al. [15] waren sogar 69% Adenokarzinome. In vielen Studien [1][4][9][19] wird berichtet, dass das Vorliegen eines Adenokarzinoms von positiver prognostischer Bedeutung für das Ansprechen unter Erlotinib ist. In unserer Studie hat dies keinen sehr großen Vorhersagewert, denn 14 von 42 Patienten, die ein Adenokarzinom hatten, sprachen auf Erlotinib an, während 12 Patienten, die ebenfalls ein Adenokarzinom hatten, nicht auf den Tyrosinkinaseinhibitor ansprachen.

Miller et al. beschäftigten sich in ihrer Studie mit der Bedeutung einzelner Subtypen des NSCLC für das Ansprechen unter Erlotinib-Therapie: Vor allem das bronchoalveoläre Karzinom als Subtyp bzw. Komponente des Adenokarzinoms hat wohl eine positive prognostische Bedeutung in der Erlotinib-Therapie [19]. Diese Adenokarzinomsubtypen (papillär, azinös, bronchoalveolär, solide oder gemischt) werden jedoch meist im klinischen Alltag nicht bestimmt, so auch nicht bei unserem Patientengut.

Ungefähr drei Viertel [1][2][3][5][10][11][15][17][19][20][21], also ein Großteil der Patienten, befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, da das Bronchialkarzinom wegen fehlender Frühsymptome oft erst spät erkannt wird. Diese Beobachtung konnte man auch in

unserer Patientengruppe machen. Bei über zwei Dritteln lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein Tumor im Stadium IV vor. Bei Jackman et al. hatten sogar 85% bereits Fernmetastasen.

Diverse im Voraus durchgeführte Therapien (OP, Radiatio, Chemotherapie) zeigten sowohl bei unserem Patientengut als auch in der Literatur [19] keine Beeinflussung des Ansprechens auf die spätere Erlotinibtherapie.

Insgesamt wird Erlotinib gut vertragen [10]. Als wichtigste Nebenwirkungen unter Erlotinib sind in erster Linie Nebenwirkungen an Haut und Gastrointestinaltrakt zu nennen [8][7][18][19][20].

Follikuläre Arzneimittelreaktionen sind die häufigsten kutanen Nebenwirkungen dieser Therapie. Die Hautveränderungen sind dadurch zu erklären, dass der Epidermal Growth Factor-Rezeptor physiologischerweise von Keratinozyten und Fibroblasten exprimiert wird [6]. Er befindet sich in basalen Epidermisschichten und in der äußeren Haarwurzelscheide und spielt dort eine große Rolle bei der Entwicklung und Differenzierung der Haarfollikel [6]. Diese Nebenwirkungen treten bei 79% [6][8][21] bis 90% [7] der Patienten unter einer Behandlung mit Erlotinib auf. Sie waren analog auch bei unserem Patientengut zu eruieren: 80,9% erlitten Hautnebenwirkungen. Davon waren 44% leichtere Nebenwirkungen (Grad 1 und 2), während in 64% schwerere, behandlungsbedürftige Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) auftraten. Unsere Ergebnisse sind also sehr gut zu vereinen mit denen der Literatur. Beim Ansprecher-Kollektiv waren signifikant häufiger schwerere akneförmige follikuläre Hautausschläge (Grad 3 und 4) aufgetreten als beim Nicht-Ansprecher-Kollektiv. Einige Studien haben gezeigt, dass durch die Behandlung bedingte Nebenwirkungen an der Haut mit einer längeren Zeitspanne bis zum Progress und allgemein einem verlängerten Überleben einhergehen [8][6][13]. Die Krankheitskontrolle schien laut Wacker et al. zuzunehmen je nach Auftreten und Schweregrad der Hautnebenwirkungen [13]. Vor allem bei schweren Arzneimittelreaktionen, die einen Schweregrad größergleich 2 aufweisen, ist mit einer signifikanten Steigerung des Gesamtüberlebens zu rechnen [13][16]. Deswegen sollten Hautausschläge als ein positives Zeichen angesehen werden und die Patienten sollten möglichst dazu ermutigt werden, trotz eventuell schwerer Nebenwirkungen die Therapie

mit Erlotinib fortzuführen. Es sollte versucht werden, die Nebenwirkungen direkt zu therapieren anstatt die Erlotinibdosis zu reduzieren oder sogar die Therapie zu unterbrechen [13]. Zur Untermauerung dieser Aussage ist die Studie von Felip et al. zu nennen: Hier hatten nur 61% der Patienten meist leichte Nebenwirkungen an der Haut, folglich fand sind in dieser Studie auch die geringe Ansprechrate unter Erlotinib von nur 48% [18]. Hautnebenwirkungen traten zumeist, wie auch in der Literatur verzeichnet [6][13], bereits am Anfang der Behandlung auf, d.h. bei unserem Patientengut im Zeitraum der ersten Kontrolluntersuchungen innerhalb der ersten 3 Monate und laut Literatur schon in den ersten 2 bis 3 Wochen, und entstanden analog zur Literatur [6][13] meist im Gesicht und am behaarten Kopf.

Auf den Gastrointestinaltrakt bezogene Nebenwirkungen wie Diarrhö (bei unserem Patientenkollektiv in 61% auftretend) waren ebenfalls beim Ansprecher-Kollektiv etwas häufiger zu verzeichnen als bei der Nichtansprecher-Gruppe. Diese Diarrhoen waren jedoch zumeist mild. Bei Jackman et al. trat Diarrhö in 69% der Fälle auf [8], bei Patnaik et al. in 55% [7] und bei Felip et al. nur in 23% [18]. Diese in der Literatur genannten Prozentzahlen spiegeln unser Ergebnis in passender Weise wider.

In der Studie von Wacker et al. fiel ein weiterer interessanter Punkt auf: Es scheint einen Zusammenhang zu geben zwischen Schweregrad der Hautnebenwirkungen und dem Auftreten von Diarrhö: Je schwerer die Hautausschläge, desto öfter trat Diarrhö auf [13]: Bei Arzneimittelreaktionen mit Schweregrad größergleich 2 traten in 66% zugleich Diarrhoen auf [13]. Bezogen auf unser Patientengut ist ebenfalls eine Tendenz dahin zu erkennen: Von 34 Patienten, die Nebenwirkungen an der Haut aufwiesen (Grad größergleich 2), hatten 21 Patienten ebenfalls Diarrhö, also 61%.

Der Allgemeinzustand, gemessen am Karnofsky-Index, war in der Nicht-Ansprecher-Gruppe im Verlauf der Erlotinib-Behandlung signifikant schlechter als in der Vergleichsgruppe. Insgesamt war der Allgemeinzustand jedoch gut und der größte Teil der Patienten konnte sich selbst versorgen. Das entspricht auch Ergebnissen aus verschiedenen Studien [11][17][18]: Die Erlotinibtherapie wird im Allgemeinen bei der Standarddosierung von 150 mg pro Tag gut vertragen und der schlechtere Allgemeinzustand, der bei der Nichtansprecher-Gruppe gehäuft auftritt, ist wohl auf den weiteren Tumorprogress bei diesem Patientengut zurückzuführen.

Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Konjunktivitis und Pneumonie traten als weitere Nebenwirkungen sowohl in unserer Studie als auch in der Literatur in Einzelfällen auf [7][11][13][15][20]. Interstitielle Lungenerkrankungen, eine zwar seltene, aber gefürchtete, weil nicht gut behandelbare, und in manchen Studien auch beobachtete Nebenwirkung von Erlotinib [8][16][19][20], traten bei unserem Patientengut nicht auf. Genauso konnte ein vermehrtes Auftreten von Anämie unter Erlotinib, wie bei Gatzemeier et. al. verzeichnet [11], in unserer Studie nicht eruiert werden. Des Weiteren berichteten Gatzemeier et al. über eine erhöhte Inzidenz von Nierenversagen (5%) in der Erlotinib-Gruppe [11]. Dies kommt in unserem Patientengut nicht allzu deutlich zu Tage: Insgesamt zeigten 12 von 42 Patienten eine Erhöhung des Kreatinins, wobei gesagt werden muss, dass bei mehr als der Hälfte davon das Kreatinin schon vor der Erlotinib-Therapie erhöht war. Wahrscheinlich ist die erhöhte Inzidenz von Nierenversagen zurückzuführen auf eine unzureichende Hydrierung, nämlich dann, wenn während der Erlotinibtherapie Diarrhoen auftreten [11]. Miller et al [14] beschäftigten sich mit Erlotinib-Patienten, die bereits vor der Therapie eine bestehende Nieren- bzw. Leberinsuffizienz hatten. Man fand heraus, dass Patienten mit Niereninsuffizienz die Standarddosis von 150 mg pro Tag tolerieren, da Erlotinib nur in weniger als 10% renal ausgeschieden wird. Dahingegen muss bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Dosis angepasst werden, weil Erlotinib vor allem durch das Leberenzym CYP3A4 metabolisiert wird [14]. Meist wird hier mit 75 mg pro Tag begonnen.

Wegen stärkerer Nebenwirkungen wurde bei 12 von unseren 42 Patienten (28%) die Erlotinibdosis in 50 mg-Schritten reduziert oder das Medikament für eine Zeit lang pausiert. In der Literatur war dieser Schritt seltener notwendig: Bei Jackman et al. musste diese Maßnahme nur in 16% ergriffen werden, bei Fischer/Buhl sowie bei Spigel et al. [20] kam es bei 19% der Patienten zu Dosisreduktionen [1], in der TRUST-Studie lediglich bei 14% [2] bzw. bei Lilenbaum et al. nur bei 12% [16].

Alles in allem sind die Nebenwirkungen jedoch mild und relativ leicht zu behandeln [8][2][7]. Das aus klinischen Studien bekannte, günstige Nebenwirkungsprofil von Erlotinib bleibt in der Zusammenschau also auch in unserem praxisbezogenen Setting erhalten.

In unserem Patientenkollektiv ist eine Ansprechrate von 59,52% zu verzeichnen. Die Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv, bei dem komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung über mindestens 4 Wochen erreicht werden konnte.

Dieser Prozentsatz ist mit Angaben anderer Studien vergleichbar: Unserem Ergebnis kommen Miller et al. [19] am nächsten mit einer Ansprechrate von ebenfalls 59%. Jackman et al. gehen von 51% Krankheitskontrolle (Partial Response und Stable Disease) aus [8], in der TRUST-Studie ist die Disease Control Rate in der Zweitlinientherapie mit 67% bemessen [2]. Felip et al. dagegen gehen von einer Krankheitskontrolle in nur 48% der Fälle aus [18].

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit der 23 Patienten, die in unserem Patientengut zu Ende des Erfassungszeitraumes bereits verstorben waren, betrug seit Erstdiagnose 18,2 Monate. Das mittlere progressionsfreie Überleben in unserem Patientenkollektiv betrug 4 Monate, wobei sich hier die Spanne von 0 bis 21 Monaten erstreckte.

Folgende Angaben aus verschiedenen Studien in der Literatur können als Vergleich hinzugezogen werden und helfen, die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie zu untermauern: Miller et al. [19] kommen unseren Ergebnissen am nächsten – hier lag die progressionsfreie Zeit bei 4 Monaten. Jackman et al., deren Studie sich mit Patienten auseinandersetzte, die älter als 70 Jahre waren, datierten für dieses ältere Patientengut eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 10,9 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben von 3,5 Monaten [8]. Die mittlere Zeit bis zur Progression in der TRUST-Studie betrug 12,4 Wochen, also etwa 3 Monate [2]. Bei Fischer/Buhl, deren Studie sich ebenfalls mit der Second-Line-Chemotherapie mit Erlotinib auseinandersetzte, lag das mediane Überleben bei 6,7 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben jedoch nur bei 2,2 Monaten [1]. Lilenbaum et al. [16] datierten eine progressions-freie Zeit von nur 1,91 Monaten und eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 6,6 Monaten. Auch bei Felip et al. betrug das mittlere progressionsfreie Überleben nur etwas mehr als 6 Wochen [18]. In der Studie des National Cancer Institute of Canada lag das progressionsfreie Überleben der älteren Patienten (älter als 70 Jahre) bei 3 Monaten, das der jüngeren Patienten (jünger als 70 Jahre) bei 2,1 Monaten [17]. Im Vergleich zu Placebo war diese progressionsfreie Überlebenszeit signifikant verbessert [17]. Damit

ist die Dauer des progressionsfreien Überlebens in unserem Patientengut sogar etwas länger als die in den Studien.

Dienemann et al. [5] legten eine Studie an, bei der Erlotinib als First-Line-Therapie eingesetzt wurde. Hier lag die Gesamtüberlebenszeit bei 10,9 Monaten und das mittlere progressionsfreie Überleben bei 3,5 Monaten, was also den Ergebnissen aus der Second-Line-Therapie gleichkommt.

In unserem Patientenkollektiv sprachen 40,5% der Patienten nicht auf Erlotinib an, d.h. bei ihnen dauerte das progressionsfreie Überleben unter Erlotinib weniger als 4 Wochen. Bei Jackman et al. zeigten 35% kein Ansprechen [8], das Patientengut von Lilenbaum et al. [16] zeigte zu 44% innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen eine Progression. In der Studie von Felip et al. [18] hatten 52% eine voranschreitende Tumorerkrankung. Dies ist mit unserem Ergebnis in etwa vergleichbar.

In einer großen Phase III-Studie verlängerte Erlotinib signifikant das Gesamtüberleben um 6,7 Monate versus Placebo 4,7 Monate, zögerte die Krankheitsprogression und die Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome hinaus [11]. Unsere Studie hatte zwar keinen Vergleich durch Placebo. Dennoch verdeutlichen auch unsere Resultate, dass Erlotinib durchaus eine hohe Ansprechrate aufweist, gut vertragen wird und in vielen Fällen das Überleben klar verbessert.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich bei Patienten mit Bronchialkarzinom durch eine Second-Line-Chemotherapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib ein Nutzen erzielen lässt. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf Faktoren gelegt, die das progressionsfreie Überleben bei diesen Patienten möglicherweise beeinflussen können. Grundlage der Untersuchungen bildete ein Probandenkollektiv von 42 Patienten, die sich mit der Diagnose nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom bis zum 31.12.2007 einer Second-Line-Chemotherapie mit Erlotinib unterzogen. Zu diesem Stichtag lagen für 23 Patienten Todesdaten vor. Das mediane progressionsfreie Überleben für alle untersuchten 42 Patienten betrug 3,88 Monate, wobei sich die Spanne von 0 bis 21 Monate erstreckte. Im Gesamten zeigten 59,52%

der Patienten ein Ansprechen, das heißt, das progressionsfreie Überleben dauerte länger als einen Monat.

Folgende allgemeine Patientenmerkmale wurden aus den Krankenblättern erhoben: Geschlecht, Alter, histologische Tumordiagnose, Tumorstadium nach Stadieneinteilung durch die TNM-Klassifikation, Metastasensorte soweit Metastasen vorlagen, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Rauchverhalten, Allgemeinzustand nach Karnofsky-Index, Vorerkrankungen, Begleitmedikation, ausgewählte Laborwerte sowie Zeitraum und Art der First-Line-Therapie.

Was die Second-Line-Therapie unter Erlotinib betrifft, so wurden hier gezielt im Verlauf die aktuelle Dosis, Änderungen der Begleittherapie, Allgemeinzustand nach Karnofsky-Index, Toxizität (besonderes Augenmerk verdienten Nebenwirkungen an der Haut und im Gastrointestinaltrakt), Auffälligkeiten von einigen Laborwerten und das Tumorverhalten untersucht, gemessen an in gewissen Zeitabständen durchgeführten Computertomographien. Zum Abschluss wurden das Ende der Erlotinibtherapie, Grund des Absetzens, aktueller Stand, eventuell im Anschluss an die Erlotinibtherapie durchgeführte Therapien sowie im Falle des Todes der Todeszeitpunkt erfasst. Im Gesamtüberblick konnten somit das progressionsfreie Überleben unter Erlotinib, die Einnahmedauer des Tyrosinkinaseinhibitors und das absolute Überleben seit der Erstdiagnose festgestellt werden.

Bei den meisten Patienten konnte dieser Datensatz vollständig erstellt werden. Hauptziel der Untersuchung war es, herauszufinden, inwiefern unsere Patienten unter Erlotinib im Sinne einer Verlängerung ihres progressionsfreien Überlebens profitieren und welche Faktoren in unserem Patientengut die Ansprechrate beeinflussen. Der Einfluss ausgewählter Merkmale wurde statistisch untersucht.

Im Vergleich mit Angaben in der Literatur konnte für das untersuchte Probandenkollektiv eine repräsentative Verteilung der Patientenmerkmale ermittelt und somit eine gewisse Relevanz der Ergebnisse dieser Studie angenommen werden. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich in dem untersuchten Patientenkollektiv für folgende Faktoren: Einnahmedauer, Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn, Karnofsky-Index während der Behandlung, Nebenwirkungen an der Haut sowie Veränderungen in der Serumchemie. Nonresponder nahmen folglich Erlotinib wie erwartet statistisch signifikant kürzer ein, zeigten zu Beginn der Erlotinibtherapie statistisch

signifikant häufiger ein fortschreitendes Krankheitsgeschehen, wiesen während der Therapie statistisch signifikant häufiger einen schlechteren Karnofsky-Index auf, erlitten statistisch signifikant weniger häufig schwere Nebenwirkungen an der Haut (Grad 3 und 4) und ihnen waren statistisch signifikant häufiger Serumwertveränderungen zuzuschreiben. Das prognostische Hauptmerkmal, das sowohl bei unserem Patientengut als auch in der Literatur signifikante Bedeutung hat, ist wohl, dass Responder statistisch signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen an der Haut erleiden.

Da Auftreten und Schweregrad von follikulären Ekzemen also mit einem positiven Ansprechen von Erlotinib korreliert sind, könnte es vielleicht nützlich sein, wenn man bereits vor Beginn der Erlotinibtherapie vorhersagen könnte, wie wahrscheinlich Patienten solche Nebenwirkungen entwickeln werden.

Insgesamt kann man sagen, dass der Einsatz dieser molekular zielgerichteten Substanz zu einer Erweiterung der Therapiemöglichkeiten im palliativen Setting bei Bronchialkarzinompatienten geführt hat. Die Behandlung mit Erlotinib bedeutet, wie in mehreren anderen Studien schon erkannt, ein Benefit für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom, die im Voraus eine Chemotherapie erhalten hatten [8]. Dieses Benefit beschränkt sich in unserer Studie sowie bei Taguchi et al. [12] nicht auf klinische Subgruppen wie weibliches Geschlecht, Adenokarzinom in der Histologie und Nichtraucher. Diese klinischen Parameter allein sind wohl folglich nicht ausreichend, um Patienten im Vorhinein zu identifizieren, die wahrscheinlich von der Therapie profitieren. Vielmehr sind bessere Methoden notwendig, um möglicherweise voraussagen zu können, wer von dem Tyrosinkinaseinhibitor profitieren wird. Hoffnungen ruhen auf der Etablierung molekularer prognostischer und prädiktiver Marker in der klinischen Routine [1].

8. Literaturverzeichnis

- [0] Statistisches Jahrbuch 2007. hrsg. vom Statistischen Bundesamt Wiesbaden, 2007
- [1] Fischer B.; Buhl R.: „Lungenkarzinom“. Medizinische Klinik, 2008, 103:311-320
- [2] Knabl A.: „TRUST-Studie: Praxisrelevante Daten zu Erlotinib beim NSCLC“. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2007, 157:579-580
- [3] Ploner F.: „NSCLC: Update der 2nd line Therapie nach ASCO 2007“. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2007, 157:540-544
- [4] Deppermann K.-M.; Huber R.; Laack E.; Reck M.; Serke M.; von Pawel J.: „Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV“. Onkologie, 2006, 29(Supl.2): 15-19
- [5] Dienemann H.; Eberhardt W.; Fietkau R.; Reck M.: „Therapie des älteren Patienten“. Onkologie, 2008, 31(Supl.3): 15-22
- [6] Gerdes S.; Mrowietz U.: „Follikuläre Arzneimittelreaktion unter einer Therapie mit Erlotinib (Erlotinib)“. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2006, 4:855-857
- [7] Patnaik A.; Wood D.; Tolcher A.; Hamilton M. et al.: “Phase I, Pharmacokinetic, and Biological Study of Erlotinib in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Advanced Solid Tumors”. Clin Cancer Res, 2006, 12(24):7406-7413
- [8] Jackman D.; Yeap B.; Lindeman N.; Fidas P. et al.: „Phase II Clinical Trial of Chemotherapy-Naive Patients \geq 70 Years of Age Treated With Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer“. Journal of Clinical Onkology, 2007, 25:760-766

- [9] Uramoto H.; Mitsudomi T.: “Which bioarker predicts benefit from EGFR-TKI treatment for patients with lung cancer?” *British Journal of Cancer*, 2007, 96(6): 857-863
- [10] Davies A.; Ho C.; Hesketh P.; Beckett L. et al.: “Erlotinib and vinorelbine in advanced malignant solid tumors: a phase I study”. *Invest New Drugs*, 2007, 25:351-355
- [11] Gatzemeier U.; Pluzanska A.; Szczesna A.; Kaukel E. et al.: “Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Erlotinib Lung Cancer Investigation Trial”. *Journal Of Clinical Onkology*, 2007, 25:1545-1552
- [12] Taguchi F.; Solomon B.; Gregorc V.; Roder H.; Gray R. et al.: “Mass Spectrometry to Classify Non-Small-Cell Lung Cancer Patients for Clinical Outcome After Treatment With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: A Multicohort Cross-Institutional Study”. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99:838-846
- [13] Wacker B.; Nagrani T.; Weinberg J.; Witt K.; Clark G.; Cagnoni P.: „Correlation between Development of Rash and Efficacy in Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib in Two Large Phase III Studies”. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13):3913-3921
- [14] Miller A.; Murry D.; Owzar K.; Hollis D.; Lewis L. et al.: “Phase I and Pharmacokinetic Study of Erlotinib for Solid Tumors in Patients With Hepatic or Renal Dysfunction: CALGB 60101”. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25:3055-3060
- [15] Fidler M.; Argiris A.; Patel J.; Johnson D.; Sandler A. et al.: „The Potential Predictive Value of Cyclooxygenase-2 Expression and Increased Risk of Gastrointestinal Hemorrhage in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Erlotinib and Celecoxib”. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7):2088-2094

[16] Lilenbaum R.; Axelrod R.; Thomas S.; Dowlati A.; Seigel L.; Albert D.; Witt K.; Botkin D.: “Randomized Phase II Trial of Erlotinib or Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2”. *Journal Of Clinical Oncology*, 2008, 26:863-869

[17] Wheatley-Price P.; Ding K.; Seymour L.; Clark G.; Shepherd F.: “Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: An Analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21”. *Journal Of Clinical Oncology*, 2008, 26:2350-2357

[18] Felip E.; Rojo F.; Reck M.; Heller A.; Klughammer B.; Sala G. et al.: „A Phase II Pharmacodynamic Study of Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy”. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(12):3867-3874

[19] Miller V.; Riely G.; Zakowski M.; Li A.; Patel J.; Heelan R. et al.: “Molecular Characteristics of Bronchioloalveolar Carcinoma and Adenocarcinoma, Bronchioloalveolar Carcinoma Subtype, Predict Response to Erlotinib”. *Journal Of Clinical Oncology*, 2008, 26:1472-1478

[20] Spigel D.; Lin M.; O’Neill V.; Hainsworth J.: “Final Survival and Safety Results From a Multicenter, Open-label, Phase 3b Trial of Erlotinib in Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer”. *CANCER*, 2008, 12: 2749-2755

[21] Ahn M.-J.; Park B.-B.; Ahn J.; Kim S.; Kim H.-T. et al.: „Are There Any Ethnic Differences in Molecular Predictors of Erlotinib Efficacy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer?“. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(12):3860-3866

[22] Sachs L.: *Statistische Methoden*. Springer-Verlag, 1993 Berlin

9. Anhang

Tabelle 1: Überblick: Einnahmedauer, Progressionsfreies Überleben unter Erlotinib, absolutes Überleben seit Erstdiagnose

Ident	Einnahme (Mo)	PFÜ (Mo)	Ü (Mo)
1	11	6	Lebt
2	2	2	Lebt
3	6	6	Lebt*
4	3	3	Lebt
5	4	3	26
6	20	20	Lebt
7	10	12	Lebt
8	7	7	Lebt*
26	1	0	11
9	3	3	11
10	22	21	Lebt
11	5	5	11
12	4	2	32
13	21	20	38
27	3	0	26
28	3	0	Lebt
14	19	15	Lebt
29	3	0	Lebt
30	1	0	Lebt
15	6	6	15
31	2	0	19
32	3	0	Lebt
16	2	2	Lebt*
33	2	0	9
17	4	2	Lebt
18	3	3	Lebt*
34	2	0	14
19	2	2	51
20	7	5	Lebt
21	3	3	22

35	2	0	6
36	1	0	6
37	2	0	23
22	4	4	12
38	2	0	Lebt
23	4	2	22
39	2	0	4
40	2	0	8
24	2	2	Lebt
41	1	0	4
42	2	0	17
25	7	7	31

* Patient nimmt Erlotinib noch ein

Tabelle 2: Vorerkrankungen

Vorerkrankungen Ansprechen	Vorerkrankungen Nichtansprechen
<u>Herz und Gefäße:</u> pAVK chronisch venöse Insuffizienz Art. Hypertonie Thrombozytopenie Karotisplaque Aortenstenose Aortenaneurysma Myokardinfarkt KHK Dilatative Kardiomyopathie absolute Arrhythmie Vorhofflimmern Herzinsuffizienz Aortenstenose Mitralinsuffizienz Linksventrikuläre Hypertrophie	<u>Herz und Gefäße:</u> pAVK TBVT Aortenstenose Art. Hypertonie Apoplex Myokardinfarkt KHK Herzinsuffizienz Aortenklappenersatz
<u>Lunge:</u>	<u>Lunge:</u>

<p>COPD</p> <p>Lungenembolie</p> <p>Obstruktives Schlafapnoesyndrom</p> <p>Chronische Bronchitis</p>	<p>COPD</p> <p>Lungenembolie</p>
<p><u>GI:</u></p> <p>Cholezystolithiasis</p> <p>Choledocholithiasis</p> <p>Fettleber</p> <p>Hepatitis B</p> <p>Biliäre Pankreatitis</p> <p>HP-Gastritis</p> <p>Ulcera duodeni</p> <p>Nebennierenrindenadenom</p>	<p><u>GI:</u></p> <p>Cholezystolithiasis</p> <p>Hepatomegalie</p> <p>Z.n. Splenektomie</p> <p>Chronische Pankreatitis</p> <p>Exokrine Pankreasinsuffizienz</p> <p>Ulcus ventriculi</p> <p>Sigma-divertikulitis</p>
<p><u>Bewegungsapparat:</u></p> <p>Osteoporose</p> <p>LWS-Syndrom</p> <p>Bandscheibenvorfall</p> <p>Leistenhernie</p>	<p><u>Bewegungsapparat:</u></p> <p>Osteoporose</p> <p>Degenerative Wirbelsäulenveränderungen</p> <p>Bandscheibenvorfall</p> <p>Leistenhernie</p>
<p><u>Urologie:</u></p> <p>Benigne Prostatahyperplasie</p> <p>Harnblasendivertikel</p> <p>Nierenzyste</p> <p>Chronische Niereninsuffizienz</p> <p>Urolithiasis</p> <p>Nephrolithiasis</p>	<p><u>Urologie:</u></p> <p>Nierensteine</p> <p>Z.n. Prostataoperation</p>
<p><u>Schilddrüse:</u></p> <p>Jodallergie</p> <p>Hypothyreose</p> <p>Hyperthyreose</p>	<p><u>Schilddrüse:</u></p> <p>Hyperthyreose</p>
<p><u>Auge:</u></p> <p>Glaukom</p>	<p><u>Auge:</u></p> <p>Glaukom</p> <p>Katarakt</p> <p>Amaurosis</p>
<p><u>Haut:</u></p> <p>Basaliom</p>	<p><u>Gynäkologie:</u></p> <p>Ovarialzyste</p> <p>Gutartiger Mammatumor</p>
<p><u>Metabolische Erkrankungen:</u></p>	<p><u>Metabolische Erkrankungen:</u></p>

Diabetes Adipositas Gicht C2-Abusus	Diabetes Adipositas C2-Abusus Hyperlipidämie Hyperurikämie
<u>Psychiatrie/Neurologie:</u> Migräne Depression Epilepsie	
<u>Sonstige maligne Tumoren:</u> Malignes Melanom Urothelkarzinom Ösophaguskarzinom Kolonkarzinom Mammakarzinom	<u>Sonstige maligne Tumoren:</u> Bronchialkarzinom

Tabelle 3: Vorbehandlung im Ansprecher-Kollektiv

	Chemotherapie	Radiatio	OP
1	1Carboplatin+Paclitaxel 1Carboplatin+Vinorelbine	Ja	Nein
2	6Carboplatin+Paclitaxel	Ja	Nein
3	4Carboplatin+Navelbine 3Cisplatin+Docetaxel	Ja	Ja
4	Nein	Ja	Nein
5	Methotrexat intrathekal 6Topotecan 2Carboplatin+Paclitaxel 6Carboplatin+Gemcitabine	Ja	Nein
6	2Carboplatin+Paclitaxel Taxol 1Carboplatin+Gemcitabine	Ja	Ja
7	Nein	Ja	Nein
8	Ja	Nein	Nein
9	3Carboplatin+Paclitaxel	Ja	Nein
10	Taxol+Carboplatin	Nein	Nein

	Carboplatin+Gemcitabine Gemcitabine mono		
11	2Docetaxel mono 1Gemzyr mono	Nein	Ja
12	Carboplatin+Paclitaxel 3Carboplatin+Gemcitabine 3Gemcitabine mono	Ja	Ja
13	6Vinorelbin+Cisplatin Paclitaxel+Carboplatin	Ja	Nein
14	5Taxol 2Carboplatin+Paclitaxel	Ja	Nein
15	Carboplatin+Paclitaxel	Ja	Nein
16	3Cisplatin+Docetaxel	Nein	Nein
17	4Carboplatin+Gemcitabine	Nein	Ja
18	2Cisplatin+Gemcitabine 4Carboplatin+Gemcitabine	Ja	Nein
19	6Cisplatin+Taxotere 2Cisplatin+Gemcitabine Alimta	Ja	Ja
20	4Carboplatin+Paclitaxel	Nein	Nein
21	5Oxaliplatin+5- Fluorouracil+Leukovurin 2Carboplatin+Paclitaxel	Nein	Ja
22	1Carboplatin+Gemcitabine	Ja	Nein
23	Navelbine+Cisplatin Carboplatin+Vinorelbin Vinorelbin mono	Ja	Nein
24	3Cisplatin+Docetaxel	Nein	Ja
25	1Taxol+Carboplatin	Ja	Ja

Tabelle 4: Vorbehandlung im Nichtansprecher-Kollektiv

	Chemotherapie	Radiatio	OP
26	2Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Navelbine	Nein	Ja
27	6Carboplatin+Paclitaxel 1Cisplatin+Docetaxel	Ja	Nein
28	2Cisplatin+Docetaxel	Nein	Ja
29	Nein	Ja	Ja
30	Nein	Ja	Nein
31	4Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Docetaxel	Ja	Ja
32	5Cisplatin+Vinorelbine	Ja	Ja
33	1Carboplatin+Paclitaxel 3Carboplatin+Vinorelbine 3Gemcitabine mono	Nein	Nein
34	4Cisplatin+Vinorelbine	Ja	Nein
35	4Cisplatin+Gemcitabin 2Cisplatin+Taxotere 3Alimta	Ja	Nein
36	3Cisplatin+Vinorelbine	Ja	Nein
37	4Cisplatin+Navelbine Carboplatin+Paclitaxel Gemzar mono	Ja	Ja
38	3Carboplatin+Paclitaxel 2Carboplatin+Gemcitabine 4Gemcitabine mono	Nein	Nein
39	1Carboplatin+Paclitaxel 1Gemcitabine	Ja	Nein
40	1Carboplatin+Paclitaxel/Gemzar	Nein	Ja
41	3Cisplatin+Docetaxel	Ja	Nein
42	4Cisplatin+Docetaxel 3Carboplatin+Gemcitabine	Nein	ja

Tabelle 5: Begleitmedikation im Ansprech-Kollektiv

Ansprechen	
A	Acarbose Acetylcystein Acetylsalicylsäure Allopurinol Ambroxol Amilorid+Hydrochlorothiazid Amiodaron Amitriptylin Amlodipin Atenolol Atorvastatin
B	Bimatoprost Bisoprolol Brimonidin Budesonid Buprenorphin
C	Candesartan Carbamazepin Carbimazol Carvedilol Ciclesonid Ciprofloxacin Clarithromycin Clopidogrel Colecalciferol
D	Dexamethason Diclofenac Digitoxin Diltiazem Dimenhydrinat
E	Enoxaparin Esomeprazol
F	Fenoterol Fentanyl Formoterol

	Fusidinsäure
G	Glimepirid Granisetrol
H	Hydrochlorothiazid Hydrocodon Hydrocortison Hydromorphon
I	Ibesartan Ibuprofen Insulin
J	Jodid
K	Kalium
L	Lactulose Lercanidipin Levofloxacin Levothyroxin Lisinopril Lorazepam
M	Macrogol Metamizol Metformin Methylprednisolon Metoclopramid Metoprololtartrat Metronidazol Molsidomin Moxifloxacin
N	Nadroparin Nitroglycerin
O	O2 Omeprazol Ondansetron Oxazepam
P	Pantoprazol Prednison Pregabalin
Q	
R	Ramipril

	Ranitidin Rifampicin
S	Salbutamol Salmeterol+Fluticason Simvastatin
T	Temazepam Tiotropiumbromid Torasemid Tramadol Triamteren
U	
V	Verapamil
W	
X	Xipamid Xylometazolin
Y	
Z	Zink Zoledronsäure

Tabelle 6: Begleitmedikation im Nichtansprecher-Kollektiv

Nichtansprechen	
A	Acetylcystein Acetylsalicylsäure Aciclovir Allopurinol Amitriptylin Amlodipin Amoxicillin+Clavulansäure Atenolol
B	Bisoprolol Bisphosphonate Buprenorphin Butylscopolamin
C	Candensartan Carvedilol

	Cefuroxim Codein Colecalciferol
D	Dexamethason Diclofenac Doxepin
E	Eisen Enalapril Enoxaparin Erythroetin Escitalopram Esomeprazol
F	Folsäure Formoterol+Budesonid Fresubin Furosemid
G	Glibenclamid Glimepirid
H	Hydrochlorothiazid Hydrocodon Hydromorphon
I	Insulin Ipratropiumbromid+Fenoterol Isosorbidmononitrat Ivabradin
J	
K	
L	Lactulose Lercanidipin Levothyroxin Lorazepam
M	Macrogol Magnesium Mesalazin Metamizol Metformin Methylprednisolon Metoclopramid

	Metoprololsuccinat Metronidazol Mirtazapin Morphin Moxifloxacin Moxonidin
N	Nadroparin Naftidrofuryl Naproxen Natriumperchlorat Nystatin
O	Omeprazol Ondansetron Oxycodon
P	Pankreatin Pantoprazol Paracetamol Prednison Pregabalin Promethazin Pyridoxin
Q	
R	Raloxifen Ramipril Ranitidin
S	Simvastatin Spironolacton
T	Temazepam Tetracyclin Thiamin+Pyridoxin Tilidin Timolol Tiotropiumbromid Torasemid Tramadol Triamteren+Hydrochorothiazid
U	
V	Valsartan

	Verapamil Vitamine
W	
X	
Y	
Z	Zoledronsäure

Tabelle 7: Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie im Ansprecher-Kollektiv

Einnahmedauer	Patient	Therapiebeginn bei	Therapieende bei	Weitere Therapie	Aktueller Zustand
≤ 3 Monate	2	PD	PD	Chemo	lebt
	4	PD	PD	-	lebt
	9	PD	PD	-	+
	16	PR	Bisher 2	-	lebt
	18	SD	Bisher 3	-	lebt
	19	PD	PD	Radiatio	+
	21	SD	PD	Radiatio	+
	24	mixed response	PD	Radiochemo	lebt
≤ 6 Monate	3	PD	Bisher 6	-	lebt
	5	PR	PD	Chemo	+
	11	PR	PD	Chemo	+
	12	PD	PD	Chemo	+
	15	SD	PD	Radiochemo	+
	17	PR	PD	Chemo	lebt
	22	SD	PD	Chemo	+
	23	PD	PD	Chemo	+
≤ 9 Monate	8	PD	Bisher 7	-	lebt
	20	PD	PD	Radiatio	lebt
	25	PD	PD	Chemo	+
> 9 Monate	1	PD	PD	Chemo	lebt
	6	PR	SD	-	lebt
	7	PR	SD	-	lebt
	10	SD	PD	Chemo	lebt
	13	PR	PD	Chemo	+

	14	PD	PD	Chemo	lebt
--	----	----	----	-------	------

Tabelle 8: Krankheitsverhalten bei Therapiebeginn und Grund für Absetzen der Therapie im Nichtansprecher-Kollektiv

Patient	Therapiebeginn bei	Therapieende bei	Aktueller Zustand
26	PD	PD	+
27	PD	Unverträglichkeit	+
28	PD	PD	lebt
29	PD	Unverträglichkeit	lebt
30	PD	Unverträglichkeit	lebt
31	PD	+	+
32	PD	PD	lebt
33	PD	+	+
34	PD	PD	+
35	PD	+	+
36	PD	PD	+
37	PD	+	+
38	PD	PD	lebt
39	PD	+	+
40	PD	PD	+
41	PD	+	+
42	PD	+	+

Tabelle 9: Nebenwirkungen im Verlauf im Ansprecher-Kollektiv

Patient	Nebenwirkungen	≤3Monate	≤6Monate	≤9Monate	>9Monate	Einnahmedauer (Monate)
1	Karnofsky (%)	100	90	95	100	11
	Haut	2	1	1	2	
	Diarrhö	0	0	1	1	
	Sonstiges		Pleuraerguss			
PD		SD	SD	PD	PD	

2	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 3 2 Erbrechen				2
PD		PD				
3	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	100 3 0	100 2 0			Bisher 6
--		PR				
4	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	100 2 2				3
PD		PD				
5	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	3 3 Übelkeit				4
PD		PR	PD			
6	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	100 1 1	90 1 1	95 0 1	100 2 2	20 (Auslass- versuch)
PR		PR	SD	Pleuraerguss	SD	
7	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	2 1				10
PR			PR	SD		
8	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	100 1 0	100 1			Bisher 7
PD		PR	PR			
9	Karnofsky (%) Haut Diarrhö	60 4 1				3

PD	Sonstiges	PR				
10	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	3	90 1	80	90 1 1	22
SD		SD	SD	PD	SD→PD	Dosis- reduktion!
11	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	3 2	2 2			5
PR		SD	PD			Dosis- reduktion!
12	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 1 0				4
PD		PD				
13	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	100 2 2	100 1 1	100 1 1	3 3	21
PD		SD	PD	PR	SD→PD	
14	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 3 1	90 3	90 3	4 0	19
PD		SD	SD	Konjunktivitis PD	SD→PD	Dosis- reduktion!
15	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 3 0	100 2 1			6
SD		Paronychie SD	Paronychie SD→PD			
16	Karnofsky (%) Haut Diarrhö	1 0				Bisher 2

PR	Sonstiges	PR				
17	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	3 0				4
PR		PD	PD			
18	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	60 1 1				Bisher 3
SD		mixed response				
19	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 3 0				2
PD		Übelkeit PD				
20	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	85 3 1	4 1			7
PD		PR	Konjunktivitis PD			Dosis- reduktion!
21	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	100 3 2	90 1			3
SD			PD			Dosis- reduktion!
22	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	3 1	0			4
SD		Konjunktivi- tis SD	PD			Dosis- reduktion!
23	Karnofsky (%) Haut	100 2	80 1			4

PD	Diarrhö Sonstiges	2 Pneumonie SD	Übelkeit PD			Dosis- reduktion!
24 mixed re- sponse	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	1 0 PD				2
PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	85 3 3 Übelkeit SD	2 3 Übelkeit SD	90 1 2 Übelkeit PD		7 Dosis- reduktion!

Tabelle 10: Nebenwirkungen im Verlauf im Nichtansprecher-Kollektiv

Patient	Nebenwirkungen	≤3Monate I	≤3Monate II	≤3Monate III	Einnahmedauer
26 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	50 0 0 PD	50 PD		1
27 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	80	60	90 0 1 PD	3 Unverträglichkeit Dosisreduktion!
28 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	85 3 0	100 2 0 Obstipation	Pleuraerguss PD	3

29	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	80 PD	60 4 Übelkeit PD		3 Unverträglichkeit Dosisreduktion!
30	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	60 4 4			1 Unverträglichkeit
31	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	70 2 Pneumonie	2 3	50 Tod	2 Dosisreduktion!
32	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 Pneumonie	1 0	0 2 Konjunktivitis PD	3
33	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	65 0 2 Konjunktivitis Tod			2
34	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 1 PD			2
35	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	Infektion Tod			2 Dosisreduktion!
36	Karnofsky (%) Haut Diarrhö	65			1

PD	Sonstiges	Übelkeit PD			
37 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90	80 1 1 Übelkeit PD	Tod	2
38 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 2 2	85 4 2 PD		2
39 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	70 2 Erbrechen	50 Tod		2
40 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	90 3	85 PD		2
41 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	60 Tod			1
42 PD	Karnofsky (%) Haut Diarrhö Sonstiges	70 Pneumonie	80 0	50 Tod	2

Tabelle 11: Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf im Ansprecher-Kollektiv

Patient	Bilirubin	Kreatinin	GOT/GPT	Schon vor Therapie +
2			+	
5			+	GPT
6	+			
8		+		Kreatinin
9	+		+	
11		+		Kreatinin
13	+	+	+	Kreatinin
14	+	+		
18			+	
20			+	
21	+			

Tabelle 12: Auffälligkeiten der Serumwerte im Verlauf im Nichtansprecher-Kollektiv

Patient	Bilirubin	Kreatinin	GOT/GPT	Schon vor Therapie +
27	+	+		
29			+	GPT
30		+		
31			+	
32	+		+	
33			+	
36			+	
37	+		+	
38		+	+	Kreatinin
40	+		+	GOT/GPT
41			+	GPT
42			+	

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ertl danke ich, dass ich die Möglichkeit für diese Promotionsarbeit bekommen habe.

Herrn Prof. Dr. med. Schmidt danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas dieser interessanten Arbeit, seine stets rasche und kompetente Hilfe sowie seine menschliche und zuvorkommende Betreuung in allen Entstehungsphasen der Arbeit.

Den Mitarbeitern im Schwerpunkt Pneumologie - stellvertretend für alle möchte ich Frau Vtelensky nennen - danke ich für ihre liebevolle Hilfsbereitschaft und die unkomplizierte Unterstützung beim Zugang zu den Krankenblättern.

Der Dr.Wolfbauer-Stiftung Donauwörth danke ich sehr für die großzügige finanzielle Unterstützung, den angenehmen persönlichen Austausch und das entgegengebrachte Vertrauen in den vergangenen Jahren.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mir während der ganzen Arbeit zur Seite stand und mich mental unterstützte.

11. Lebenslauf

Name: Veronika Elisabeth Zausig

Geboren: 27. Juni 1985 in Donauwörth

Familienstand: ledig

Schullaufbahn: September 1991 bis Juli 1995: Grundschule Donauwörth
September 1995 bis Juni 2004: Gymnasium Donauwörth
Abitur im Juni 2004

Studium: Oktober 2004 bis Juli 2009: Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
August 2009 bis Juli 2010: Praktisches Jahr

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 05. November 2010 in Aschaffenburg.

Würzburg, den 02. Dezember 2010

Veronika Zausig