

Aus der Klinik für Urologie
des Zentrums für Operative Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. Huland

**Retrospektive Datenanalyse von Patienten mit metastasiertem
Nierenzellkarzinom und signifikanten
Herz-Kreislaufkrankungen in Hinblick auf Überlebenszeiten
unter inhalativer Interleukin-2-Therapie**

Promotion

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Anja Andreas

aus Preetz

Hamburg 2007

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 17.12.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. E. Hulan

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. H. Heinzer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. K. Wegscheider

Widmung

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	6
2	Einleitung	7
2.1	Darstellung der Entität Nierenzellkarzinom	7
2.2	Therapie des Nierenzellkarzinoms	10
2.2.1	Tumorchirurgie	10
2.2.2	Strahlentherapie	12
2.2.3	Nierenarterienembolisation	12
2.2.4	Hormontherapie	12
2.2.5	Chemotherapie	13
2.2.6	Immuntherapie	13
2.2.7	Interferon-alpha	14
2.2.8	Interleukin-2	16
2.2.8.1	Subkutanes IL-2	19
2.2.8.2	Kombination von IL-2 und INF-alpha	20
2.2.8.3	Immunochemotherapie	20
3	Methode/Material	27
3.1	Therapieschema der Inhalationsbehandlung mit rhIL-2	27
3.2	Patientenkollektiv aus Therapiearm A	28
3.2.1	Herzkreislaufkrankungen in Therapiearm A	28
3.2.2	Risikoprofil der Patienten aus Therapiearm A	33
3.2.2.1	ECOG-Skala	33
3.2.3	Altersstruktur in Therapiearm A	34
3.2.4	Geschlechtsverteilung in Therapiearm A	35
3.2.5	Nephrektomie vor Therapiebeginn in Therapiearm A	35
3.2.6	Vorthérapien mit Immunochemotherapie, Monoimmuntherapie oder Monochemotherapie in Therapiearm A	36
3.2.7	Patientenstatus bei Therapiebeginn in Therapiearm A	38
3.2.7.1	Metastasenlokalisation in Therapiearm A	38
3.2.7.2	Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in Therapiearm A	39
3.3	Patientenkollektiv aus Therapiearm B	40
3.3.1	Risikoprofil der Patienten aus Therapiearm B	40
3.3.2	Altersstruktur der Patienten aus Patientenkollektiv B	41
3.3.3	Geschlechtsverteilung in Therapiearm B	41
3.3.4	Nephrektomie vor Therapiebeginn in Therapiearm B	41
3.3.5	Vorthérapien in Therapiearm B	42
3.3.6	Patientenstatus vor Therapiebeginn in Therapiearm B	43
3.3.6.1	Allgemeinzustand vor Therapiebeginn in Therapiearm B	43
3.3.6.2	Metastasenlokalisation vor Therapiebeginn in Therapiearm B	44
3.3.6.3	Zeitintervall zwischen Primärdiagnose und Therapiebeginn in Therapiearm B	44
4	Ergebnisse	45
4.1	Therapieansprechen	46

4.2	Toxizitätszeichen.....	47
4.2.1	Toxizitätszeichen in Therapiearm A.....	47
4.2.1.1	Kardiovaskuläre therapiebedingte Nebenwirkungen.....	48
4.2.2	Toxizitätszeichen in Therapiearm B.....	49
4.3	Überlebensraten für Therapiearm A.....	50
4.4	Überlebensraten für Therapiearm B.....	52
4.5	Vergleich der Überlebensraten von Therapiearm A und B.....	54
5	Diskussion.....	55
5.1	Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A und B.....	55
5.2	Evaluation der Therapieergebnisse aus Therapiearm A vor dem internationalen wissenschaftlichen Hintergrund.....	58
5.2.1	Vergleich der Therapieergebnissen aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach systemischer Immuntherapie bei Hochrisikopatienten.....	58
5.2.2	Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach systemischer Immuntherapie bei Patienten mit geringem Risikoprofil.....	59
5.2.3	Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach chirurgischer Entfernung von Lungenmetastasen.....	61
5.2.4	Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach Chemotherapie und nach Misteltherapie.....	61
5.3	Toxizitätszeichen unter verschiedenen Immuntherapien.....	62
5.4	Schlussfolgerungen.....	63
6	Zusammenfassung.....	64
7	Literaturverzeichnis.....	66
8	Anhang.....	72
8.1	Verlaufsbogen.....	72
8.2	Überlebensraten nach Kaplan Meier.....	74
8.2.1	Überlebensraten der Patienten aus Therapiearm A (N=47).....	74
8.2.2	Überlebensraten der Patienten aus Therapiearm B (N=18).....	75
8.2.3	Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm A (N=22)...	75
8.2.4	Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm B (N=11)...	76
9	Abkürzungsverzeichnis.....	77
10	Danksagungen.....	78
11	Lebenslauf.....	79
12	Eidesstattliche Versicherung.....	80

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Nierenzellkarzinom macht mit einer zunehmenden Inzidenz 4% aller Malignome aus und ist für 3% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Kurativ therapierbar gilt zum heutigen Zeitpunkt nur das lokal begrenzte NZK durch operative Entfernung des Primärtumors und der betroffenen Niere zusammen mit einer Lymphadenektomie. Die Prognose des fortgeschrittenen NZK gilt als weitaus schlechter mit einer medianen Überlebenszeit von 7 Monaten [35]. Die einzige effektive Behandlung metastasierter NZK, die zu kompletter Remission und Überlebensverlängerung führt, stellt derzeit die Immuntherapie mit Zytokinen wie Interleukin-2 und Interferon-alpha dar. Zytokine führen nachweislich zu Tumorrückbildung und bei selektionierten Patienten zu einer Lebensverlängerung [50]. Leider ist diese Therapie mit typischen grippeähnlichen Nebenwirkungen behaftet, die zu Fieber, erhöhter Flüssigkeitseinlagerung ins Gewebe (Vasculary Leakage), intravasalem Flüssigkeitsmangel und daraus resultierend zu einer deutlichen Herzkreislaufbelastung führen. Aufgrund dieser Begleitkomplikationen sind Patienten mit anamnestischen oder bestehenden Herzkreislaufkrankungen von der Therapie mit Zytokinen ausgeschlossen [15]. Neben der zugelassenen systemischen (i.v./s.c.) Anwendung bietet die Anwendung von inhalativem IL-2 aufgrund der besseren Verträglichkeit dieser Therapieform für Patienten mit pulmonalen Metastasen und Ausschlusskriterien für die systemische Therapie mit IL-2 eine echte Therapieoption [34]. Patienten erreichten unter inhalativer Immuntherapie und allgemeinen Ausschlusskriterien für die zugelassene systemische Immuntherapie in einer multizentrischen Untersuchung in Deutschland eine 5-Jahresüberlebensrate von 21% [34]. Bisher ist noch nicht geklärt, wie sich die Überlebenszeiten in der Untergruppe der Patienten mit anamnestischen oder bestehenden Herzkreislaufkrankungen darstellen.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Überlebenszeit und die Verträglichkeit sowie das Ansprechen der Therapie bei dieser Patientengruppe retrospektiv evaluiert werden und mit anderen Studienergebnissen verglichen werden.

2 Einleitung

2.1 Darstellung der Entität Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom (Hypernephrom, Grawitz-Tumor) ist mit 85% der häufigste bösartige Tumor der Niere [3]. Jährlich treten in Europa sowie in den Vereinigten Staaten jeweils 30.000 Neuerkrankungen mit einer Inzidenz von 7-8/100.000 und einer zu erwartenden Todesrate von jeweils bis zu 12.000 Patienten pro Jahr auf [37]. Für die Industriestaaten wird eine zunehmende Inzidenzrate berichtet, wobei die höchste in Nordamerika und Europa besteht [68]. Das mittlere Manifestationsalter der Patienten mit Nierenzellkarzinom liegt zwischen 50 und 70 Jahren [11]. Dabei erkranken doppelt so häufig Männer wie Frauen [7]. Ein Drittel der Patienten weist bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf. Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom beträgt weniger als 5% [40].

Bisher wurden verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms festgestellt. Dazu zählen sowohl angeborene als auch erworbene Grunderkrankungen sowie bestimmte exogene Noxen.

Eine höhere Inzidenz haben Patienten mit einer von Hippel-Lindauschen Erkrankung. Bei Vorliegen dieser Erkrankung kommt es häufig zum Auftreten von multiplen uni- oder bilateralen Nierenzellkarzinomen [29]. Höhere Inzidenzen sind auch bei Patienten mit Polyzystosis, chronischer Niereninsuffizienz, Hämodialyse oder mit Nierentransplantation und der damit verbundenen Immunsuppression bekannt [65] [69]. Als weitere Risikofaktoren gelten Zigarettenrauchen mit einer Verdopplung der Risikorate, Übergewicht, vor allem bei Frauen, Östrogene und die Exposition gegenüber petrochemischen Produkten, Asbest oder Schwermetallen [57]. Der regelmäßige Konsum von Analgetika (Phenacetin) und Diuretika zählt ebenfalls zu den Risikofaktoren [7].

Grawitz beschrieb 1883 erstmals die Erkrankung des NZK als Hypernephrom. Er ging davon aus, dass der Ausgangspunkt für die Tumorentstehung dysontogenetische Nebennierenrindenanteile seien. Erst 70 Jahre später konnte elektronenmikroskopisch belegt werden, dass die Tumorzellen ihren Ursprung in Tubulusepithelien haben [59].

Für die histologische Beurteilung gibt es verschiedene Klassifikationen. 1981 wurde die erste WHO-Klassifikation für Nierentumore entwickelt. 1997 erschien die zweite Auflage dieser WHO-Klassifikation, in die auch die Mainzer Klassifikation mit einging,

welche in Deutschland seit den 80er Jahren breite Anwendung gefunden hat. Es wurde die Einteilung in 4 Untergruppen vorgenommen. In 20% handelt es sich um den hellzelligen Tumortyp, in 15% um den eosinophil-granularzelligen Tumortyp. In weiteren 15% findet man einen reinen sarkomatoiden Tumor und bei den restlichen 50% treten alle drei Typen nebeneinander auf [29].

Um Nierentumore nach ihrem zytologischen Malignitätsgrad zu beurteilen, existieren verschiedene Grading-Systeme, die Mainzer Klassifikation und die WHO-Klassifikation. In Deutschland hat sich die Mainzer Klassifikation etabliert, durch welche die Dignität des Tumors bewertet wird, wobei G1 den niedrigsten Grad der Malignität und Grad 3 die höchste Malignität beschreiben.

Zur Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms unterscheidet man zwei verschiedene Klassifikationssysteme, die Robson-Klassifikation von 1969 und die TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1, Tabelle 2) [28] [61]. Die herkömmliche Einteilung nach Robson ist zugunsten der TNM-Klassifikation verlassen worden, insbesondere weil die Robson-Einteilung keine Unterschiede zwischen Lymphknoteninfiltration und Nierenveneninfiltration erlaubt [29].

Stadium	Tumorausdehnung
1	Tumor innerhalb der Nierenkapsel
2	Kapsel durchbrochen, Tumor innerhalb der Nierenfaszie
3	Tumoreinbruch in die Nierenvene, V.cava inferior oder Lymphknotenbefall:
a	Nierenvene / V.cava
b	Lymphknoten
c	Venen und Lymphknoten
4	Infiltration angrenzender Strukturen oder Fernmetastasen

Tabelle 1 Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach Holland und Robson

T = Ausdehnung des Primärtumors	
T1	Tumor < = 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T1a	Tumor < = 4 cm im größten Durchmesser, begrenzt auf die Niere
T1b	Tumor mit einem Durchmesser zwischen 4 und 7 cm, begrenzt auf die Niere
T2	Tumor > 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
T3a	Tumor infiltriert NN oder perirenales Gewebe, aber nicht jenseits der Gerota-Faszie
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder V.cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus
N = Befall der regionären Lymphknoten	
NX	regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären LK vorhanden
N1	Metastase in solitärem LK
N2	Metastasen in mehr als einem LK
M = Fernmetastasen	
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2 TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms entsprechend der UICC von 2002 [61]

Der Verlauf der Erkrankung ist ausgesprochen variabel und in starkem Maße abhängig von der Ausbreitung der Erkrankung. Überlebenszeiten von bis zu Dekadenlänge trotz Metastasierung sowie Spätmetastasen nach bis zu 31 Jahren stellen sehr seltene Extremwerte dar [8] [31]. In der Literatur wird über eine Inzidenz von weniger als 1% für das Auftreten von Spontanremission berichtet. Zur Induktion einer Spontanremission stellt die Nephrektomie keine echte Möglichkeit dar.

Spontanremissionen treten nur selten auf, sind nur von kurzer Dauer und beeinflussen kaum die Überlebenszeit der Patienten, weshalb sie keinen Benefit für Patienten mit NZK darstellen [35]. In der Regel ist bei fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen bei einem medianen Überleben von 7 Monaten von einer infausten Prognose auszugehen [22].

2.2 Therapie des Nierenzellkarzinoms

2.2.1 Tumorchirurgie

Die therapeutischen Entscheidungen zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms hängen maßgeblich von der Ausdehnung der Erkrankung ab.

Die radikale Tumornephrektomie ist bei lokalisiertem NZK und gesunder kontralateraler Niere bis heute die Methode der Wahl. Als lokal begrenzt gilt ein NZK, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen bestehen. Bei der radikalen Nephrektomie wird angestrebt, die Niere und Nebenniere mitsamt der Fettkapsel und Gerota-Faszie zu entfernen. Dabei müssen Tumorthromben in der Vena renalis je nach Ausmaß mitentfernt werden. Bei normalem Nierenoberpol und fehlendem Verdacht auf einen Befall der Nebenniere kann auf die Entfernung der Nebenniere verzichtet werden [72]. Die radikale regionale Lymphadenektomie war lange in Hinblick auf die Prognose eine umstrittene Maßnahme, wobei in 6 bis 32% positive regionale LK – zur Hälfte mit Mikrometastasen – gefunden werden [29]. Aufgrund der aktuellen Datenlage kann heute jedoch keine Empfehlung für eine systematische ausgedehnte Lymphknotendisektion bei Patienten mit NZK gegeben werden. Lymphknoten, die in der bildgebenden Diagnostik (CT, MRT) vergrößert oder intraoperativ palpatorisch als suspekt eingestuft werden, sollten aber entfernt werden [20]. Bei der Tumorchirurgie wird in Hinblick auf die Frage des Organerhaltes zwischen der imperativen und elektiven Indikation unterschieden. Bei der imperativen Indikation, wie zum Beispiel bei Einzelnieren, kommt es in Folge der radikalen Nephrektomie zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Die elektive Indikation kann bei einer funktionierenden kontralateralen Niere gestellt werden. Zurzeit wird zunehmend bei Tumoren <3cm die elektive Indikation zur nierenerhaltenden Tumorchirurgie gestellt. Dadurch scheint sich die Prognose für selektionierte Patienten nicht zu verschlechtern. Allerdings liegt die Rate der Lokalrezidive mit ca. 10% höher

als bei der radikalen Nephrektomie. Dabei korreliert die Rate der Lokalrezidive mit der Häufigkeit von multizentrischen Nierenzellkarzinomen [29].

30% aller Patienten mit einem Nierenzellkarzinom weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen auf. Obwohl Patienten mit fortgeschrittenem NZK nicht heilbar sind, gibt es trotzdem gewisse Indikationen für eine Nephrektomie [63]:

- die radikale Tumornephrektomie bei solitärer Metastasierung
- die palliative Nephrektomie bei symptomatischen Patienten
- die adjuvante Nephrektomie im Rahmen immuntherapeutischer Konzepte

Die radikale Nephrektomie und die chirurgische Entfernung von solitären Metastasen stellt vorrangig eine Therapieoption für Patienten mit pulmonalen, ossären oder intrazerebralen Metastasen dar. Für diese Patientengruppen wurden 5-Jahres-überlebensraten von 15-50% beschrieben [72].

Infolge der fortgeschrittenen Erkrankung können durch den Primärtumor selbst Begleitkomplikationen auftreten wie beispielsweise Schmerzen, Hämaturie oder Anämie. Bei diesen Patienten kann die Indikation zur palliativen Entfernung der Nephrektomie gestellt werden. Dabei sollten nur Patienten in jungem Alter und gutem Allgemeinzustand operiert werden [72].

Die Indikation zur Nephrektomie zur Induktion von Spontanremissionen der Metastasen wird heute nicht mehr empfohlen, da jene bei weniger als 1% der Patienten nachgewiesen werden konnten und dieser Prozentsatz in etwa dem Prozentsatz der Spontanremissionen entspricht, der auch bei Patienten mit metastasiertem NZK auch ohne Nephrektomie auftritt [29] [72].

Es gilt heute als gesichert, dass die adjuvante Nephrektomie vor Beginn einer Immuntherapie eine Indikation darstellt. Flanigan et al. berichten, dass sie zu signifikanter Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenen NZK führt [25]. Dies gilt für Patienten in gutem Allgemeinzustand, die keine erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten durch den chirurgischen Eingriff haben [72].

2.2.2 Strahlentherapie

Das Nierenzellkarzinom gilt als ein strahlenresistenter Tumor [29].

Die Radiotherapie wird nur im Rahmen metastasierter NZK eingesetzt zur Behandlung schmerzhafter oder frakturgefährdeter Knochenmetastasen, Hirnmetastasen oder bei Schmerzen, hervorgerufen durch den Primärtumor [72].

2.2.3 Nierenarterienembolisation

Bei dieser interventionellen radiologischen Maßnahme wird die Arteria renalis oder ein anderes den Tumor versorgendes Gefäß zum Beispiel mit Histoacryl oder Alkohol embolisiert mit der Vorstellung, durch die Nekrose eine Immunreaktion des Körpers gegen den Tumor auszulösen. Heute wird eine Nierenarterienembolisation nur noch im Rahmen palliativer Maßnahmen bei inoperablen Patienten mit entsprechender Lokal- oder Allgemeinsymptomatik durchgeführt [72].

2.2.4 Hormontherapie

In den 40er Jahren wurde die Hormontherapie entwickelt, die sich auf der Basis eines Tiermodells gründete. Es wurde festgestellt, dass Diethylstilöstron-induzierte Nierenzellkarzinome des syrischen Hamsters Progesteronrezeptoren aufweisen und jene durch Progesteronapplikation bei beiden Geschlechtern und durch Ovariectomie bei den weiblichen Tieren therapierbar waren [72]. Auch wenn bisher keine signifikanten Ansprechraten für die Progesterontherapie beim NZK nachgewiesen werden konnten, wird sie dennoch weiter beim fortgeschrittenen NZK angewandt. Nicht um die Tumormasse zu verringern, sondern um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, indem man sich die Nebenwirkungen der Progesterontherapie wie Appetit- und Gewichtszunahme zunutze macht [49].

Über die Therapie mit hochdosiertem Tamoxifen wird über unterschiedliche Ansprechbeziehungsweise Remissionsraten berichtet. Stahl et al. wiesen Ansprechraten von 12% mit einer mittleren Tumorausprechdauer (CR/PR) von 20 Monaten nach [62]. Andere Studien evaluierten Remissionsraten zwischen 5% und 8% bei einer hochdosierten Tamoxifentherapie mit einer täglichen Dosis von mindestens 100mg [64]. Schomburg et al. sahen entsprechend einer Studie mit 62 Patienten mit fortgeschrittenem NZK, die eine hochdosierte Tamoxifentherapie (100mg/m²/Tag) erhalten hatten, keinen entscheidenden Vorteil in der Behandlung mit Tamoxifen [58].

2.2.5 Chemotherapie

Das Nierenzellkarzinom gilt als chemoresistent. Eine Ursache dafür scheint das Multidrug-Resistance-Gen (MDR1) und sein Proteinprodukt p170-Glykoprotein zu sein, welches auf der Oberfläche der Karzinomzellen expremiert wird. In einer Vielzahl von Studien wurde versucht, diesen Resistenzmechanismus durch MDR-Modulatoren wie beispielsweise Cyclosporin A, Dexverapamil, Quinidin oder Acrivastin zu beeinflussen. Bisher waren die durchgeführten klinischen Studien jedoch wenig erfolgreich [72].

In Phase-II-Studien wurden nahezu alle verfügbaren Chemotherapeutika als Einzelsubstanz ohne MDR-Modulatoren verwendet. Eine gewisse, geringe Effektivität bei Chemotherapeutika wird dem Vinblastin zugesprochen. Komplette Remissionen wurden aber so gut wie nie erzielt [29]. In einer Übersichtsarbeit von Yagoda et al. wird über objektive Ansprechraten (CR/PR) von nur 5,6% berichtet. Entsprechend beschrieben Yagoda et al. den Tumor als chemoresistent [70].

2.2.6 Immuntherapie

Aufgrund der Widerstandsfähigkeit metastasierter NZK gegenüber den üblichen onkologischen Behandlungsformen (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) wurde versucht, weitere bessere Therapieformen zu entwickeln, wie zum Beispiel die Immuntherapie [17]. Der Immuntherapie liegen Beobachtungen zugrunde, dass es in Einzelfällen beim metastasierten NZK zu Spontanregressionen gekommen war. Dieses Phänomen wurde durch eine Immunreaktion des Körpers erklärt, welche man sich bei der Immuntherapie durch Applikation verschiedener Zytokinen zur Stimulation des Immunsystems zur Tumorabwehr zu nutze macht [17]. Die ersten Versuche zur Stimulation des Immunsystems wurden mit BCG-Stämmen und autochtonen Tumorstoffen unternommen. Labortechnische Verfahren ermöglichen es heute, rekombinante immunologische Mediatorstoffe einzusetzen, diese zu modifizieren und dadurch speziell auf das NZK auszurichten [13]. Im Laufe der Zeit wurden verschiedenste immunologische Therapieverfahren erprobt, unter anderem wurden lymphokinaktivierte Killerzellen (LAK), Tumornekrosefaktor (TNF), Thymosinfraktion-5, modifizierte Tumorzellen und Tumorstoffe eingesetzt. Als die effektivsten zytotoxischen und antiproliferativen Substanzen in der Immuntherapie gelten Interleukin-2 und Interferon-alpha [17] [50]. Studien zeigen sowohl für Interferon-alpha als auch für IL-2 Tumorremissionen und Lebensverlängerung bei gut selektionierten Patienten [3] [51].

2.2.7 Interferon-alpha

Interferone sind Mediatoren, die von viral infizierten Zellen produziert werden, um andere Zellen durch ihre antiproliferative, antivirale und immunmodulierende Wirkung zu schützen. Generell können Interferone von Fibroblasten, T-Lymphozyten und Makrophagen (Monozyten) produziert werden. Das gentechnisch aus *Escherichia coli* hergestellte rekombinante Interferon-alpha-2a wird heute in Form von Roferon-A Fertigspritzen als Injektionslösung zur Verfügung gestellt und subkutan verabreicht.

Der Behandlungserfolg beim metastasierten NZK durch Interferon-alpha wurde erstmals 1989 von Quesada beschrieben [53]. Bei Patienten mit ausschließlich Lungenmetastasen und mit gutem Allgemeinzustand konnten Ansprechraten von 40% erreicht werden. Diese hohen Ansprechraten konnten allerdings beim Vorhandensein von Knochen-, Gehirn- und Lebermetastasen nicht nachgewiesen werden [52]. Pyrhönen et al. verglichen die Wirksamkeit von Interferon-alpha in Kombination mit Vinblastin mit Vinblastin als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NZK. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten, welche die Kombinationstherapie erhalten hatten, lag bei 67,6 Wochen. Im Vergleich dazu betrug die mittlere Überlebenszeit für die Patienten, die lediglich Vinblastin als Monotherapie erhalten hatten, nur 37,8 Wochen. Die Gesamtansprechraten lag bei 16,5% für Patienten, die mit Interferon-alpha und Vinblastin behandelt worden waren und bei 2,5% für Patienten, die nur mit Vinblastin therapiert worden waren [51]. Dies hat zur Zulassung von Interferon-alpha beim fortgeschrittenen NZK in Kombination mit Vinblastin geführt [55].

Weitere Anwendung findet Interferon-alpha bei der Therapie folgender Erkrankungen:

- Haarzell-Leukämie
- Progressives, asymptomatisches Kaposi-Sarkom bei AIDS Patienten, die eine CD4-Zellzahl $>250/\text{mm}^3$ aufweisen
- Philadelphia-Chromosom-positive, chronische-myeloische Leukämie in der chronischen Phase
- Kutanes T-Zell-Lymphom
- Chronische, histologisch nachgewiesene Hepatitis B und C
- Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
- Malignes Melanom

Die Erfahrungen zu den Nebenwirkungen basieren auf Untersuchungen von Krebspatienten mit einer Vielfalt von Malignomen. Bei ca. $\frac{2}{3}$ aller Krebspatienten trat Appetitlosigkeit auf und bei ca. 50% aller Patienten trat Übelkeit auf. Bei ungefähr 20% der Patienten wurden kardiovaskuläre und pulmonale Störungen nachgewiesen wie Hypotonie, Hypertonie, Ödeme, Zyanose, Arrhythmien, Palpitationen und Schmerzen im Brustkorb [55].

Bei der Mehrzahl der Patienten kam es zu grippeähnliche Erscheinungen wie Müdigkeit, Fieber, Rigor, verminderter Appetit, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwitzen. Diese Nebenwirkungen konnten im Allgemeinen mit Paracetamol behandelt werden [55].

Des Weiteren kann es während der Behandlung mit Interferonen zu schwerwiegenden psychiatrischen Nebenwirkungen kommen. Depressionen, Suizidgedanken, Selbstmordversuche und Selbstmord können auch bei Patienten ohne psychiatrische Vorerkrankungen auftreten. Deshalb sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen von Depressionen hin überwacht werden.

Die genannten Nebenwirkungen beinhalten nur die häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Interferon-alpha. Daneben existieren noch viele weitere in seltenerer Ausprägung.

Die Therapie beim metastasierten NZK mit Interferon-alpha mit der empfohlenen Dosis ist unter anderem kontraindiziert bei Patienten mit bestehenden, schwerwiegenden Herzerkrankungen oder jedweder Herzerkrankung in der Vorgeschichte. Obwohl bislang keine direkte herzscheidende Wirkung durch Interferon-alpha nachgewiesen werden konnte, muss damit gerechnet werden, dass es zur erheblichen Herzkreislaufbelastung durch akute Nebenwirkungen der Therapie wie Fieber und Schüttelfrost kommen kann. Infolgedessen stellt die Therapie mit Interferon-alpha keine geeignete Therapieoption für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten dar [55]. Des Weiteren ist in Studien belegt worden, dass Interferon-alpha bei Hochrisikopatienten keinen Überlebensvorteil bringt. Fossa et al. berichten über eine Überlebenszeit von weniger als 6 Monaten in einer Hochrisikogruppe, die entweder mit INF-alpha oder chemotherapeutisch behandelt worden war. Ebenso wird berichtet, dass eine Kombinationstherapie von INF-alpha und einer gering dosierten systemischen IL-2-Therapie bei Hochrisikopatienten keinen Überlebensvorteil bringt [15].

2.2.8 Interleukin-2

Humanes Interleukin-2, ein 1976 entdecktes Glykoprotein, gehört zu der heterogenen Gruppe der Zytokine. IL-2 wird ausschließlich von aktivierten T-Lymphozyten produziert und hat ein breites immunmodulatorisches Wirkspektrum, unter anderem die Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen und lymphokin-aktivierten Killerzellen, wodurch die Ausbreitung und das Wachstum der Tumormasse inhibiert werden kann. Das NZK und das maligne Melanom gehören zu den humanen Malignomen, die bisher am besten auf IL-2 ansprechen [21].

1985 beschrieb Steven Rosenberg die ersten klinischen Erfolge in der Behandlung fortgeschrittener, metastasierter Tumore durch die systemische Applikation von IL-2. Erstmals konnten große Erfolge mit komplettem Tumoransprechen und Langzeitremissionen beim metastasierten NZK und bei malignen Malignomen mit hochdosierter i.v. IL-2-Bolusgabe nachgewiesen werden. Dabei wurden Dosierungen von etwa 3x50 Mio I.E. IL-2 pro Tag eingesetzt [30]. In den USA ist die Hochdosis-Bolus-IL-2-Therapie seit 1992 ein von der US Food and Drug Administration zugelassenes Verfahren zur Behandlung fortgeschrittener NZK [21]. Die Studien, die zur Zulassung dieser Therapie führten, wiesen objektive Remissionen von 14% mit einer medianen Dauer von 30,6 Monaten nach [72]. In Europa hat sich diese Therapieform aufgrund der erheblichen therapiebedingten Toxizität nicht durchsetzen können. Aufgrund der starken systemischen Nebenwirkungen durch IL-2, die 4% therapiebedingter Sterbefälle auslösen, ist eine gezielte Patientenselektion erforderlich. Das hat zur Folge, dass nur wenige Patienten überhaupt von dieser Therapie profitieren können, da die meisten aufgrund der stringenten Patientenselektion nicht für diese Therapie geeignet sind [30]. Um den vielen Betroffenen, für welche die hochdosierte IL-2-Therapie keine Therapieoption darstellt, trotzdem eine Therapiemöglichkeit zu bieten, wurden weitere, besser verträgliche Applikationsformen von IL-2 entwickelt :

- die kontinuierliche intravenöse Infusion von IL-2 nach West [67]
- die mittel-hochdosierte subkutane Injektion von IL-2 [1]
- die lokale Applikation von IL-2 bei pulmonalen Metastasen als inhalative Therapie [33]
- die adoptive Immuntherapie mit IL-2 und autologen tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) oder lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK) [38] [54]

Durch ex-vivo und in-vivo Modelle wurde die nicht lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt. Es wurde die Abhängigkeit der biologischen Aktivität und des therapeutischen Nutzens von der Aktivierung immunkompetenter Zellen bewiesen, bevorzugt von lokalständigen Zellen wie tumorinfiltrierten Lymphozyten. Die Toxizität wiederum hängt entscheidend von der intravaskulären Konzentration ab [30]. Entsprechend wird in der antitumoralen Therapie versucht, bei einer möglichst hohen Konzentration der Substanz am Tumor selbst die intravaskuläre Konzentration von IL-2 möglichst gering zu halten, um eine möglichst gute Wirksamkeit bei verminderter Toxizität zu erreichen.

Im Folgenden wird kurz dargestellt, wie unterschiedlich sich die verschiedenen Applikationsformen von IL-2 auf die Effektivität und die Toxizität der Immuntherapie auswirken.

Seit 1992 ist die hochdosierte IL-2-Therapie in den USA eine zugelassene Therapie des fortgeschrittenen NZK. Die Entscheidung für die Zulassung basiert auf einer zusammenfassenden Auswertung der Ergebnisse von 7 Phase-II-Studien [27]. Die Patientenkollektive aus 5 Studien erhielten 600.000 I.E./kg und die Patienten aus den restlichen 2 Studien erhielten 720.000 I.E./kg. IL-2 wurde als intravenöse Bolusgabe alle 8 Stunden über 5 Tage verabreicht. Anschließend wurde nach einer Pause von 5 bis 9 Tagen ein weiterer Zyklus durchgeführt, allerdings nur, wenn die Patienten die Therapie tolerierten. Weitere Zyklen IL-2 wurden appliziert, wenn es unter der Therapie zum Tumoransprechen gekommen war [27]. Insgesamt kam es bei 15% aller Patienten zum Tumoransprechen, die komplette Ansprechrates (CR) lag bei 7%, die partielle Ansprechrates (PR) bei 8%. In Abhängigkeit vom ECOG-Status wurden unterschiedliche Ansprechrates nachgewiesen. Bei insgesamt 17% der Patienten mit einem ECOG-Status von 0 kam es zum Tumoransprechen, davon bei 8% zum kompletten Tumoransprechen (CR) und bei 9% zum partiellen Tumoransprechen (PR). Bei Patienten mit einem ECOG-Status von 1 lag die Tumoransprechrates insgesamt bei 7%. Die komplette Tumoransprechrates lag bei 3% und die partielle Tumoransprechrates bei 4%. Es wird davon ausgegangen, dass der ECOG-Status vor Therapiebeginn einen wichtigen Prognosefaktor für das Ansprechen der Therapie darstellt [27].

Die mediane Ansprechdauer des gesamten Patientenkollektives lag bei 54 Monaten, wobei die Ansprechdauer bei Patienten mit komplettem Tumoransprechen mit 80 Monaten länger war als bei Patienten, bei denen nur eine PR festgestellt werden konnte.

Die mediane Ansprechdauer umfasste bei diesen Patienten lediglich 20 Monate. Die mediane Überlebenszeit wurde mit 16,3 Monaten angegeben [27].

Die meisten Patienten entwickelten starke Nebenwirkungen mit einem WHO-Grad von 3 bzw. 4. Dabei trat Hypotension bei 96% aller Patienten auf, davon insgesamt bei 74% aller Patienten mit einem Schweregrad von 3 bzw. 4.

89% der Patienten mussten die Therapie aufgrund der starken Nebenwirkungen innerhalb der ersten 7 Tage abbrechen. In den meisten Fällen kam es nach Absetzen der Therapie zum Abklingen der Beschwerden. 4% der Patienten starben aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen [24].

Aufgrund dieser signifikanten Toxizität der hochdosierten IL-2-Therapie wurden andere Applikationsformen mit anderen Dosen entwickelt, unter anderem auch die kontinuierliche intravenöse (CIV) Infusion von IL-2. Wegen der kurzen Halbwertszeit und der schnellen Clearance der Substanz verabreichten West et al. 1987 erstmalig rekombinantes IL-2 als konstante intravenöse (CIV) Infusion bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen, darunter auch Patienten mit fortgeschrittenen NZK [67].

In den meisten Studien danach wurden Dosen zwischen 9 bis 18 Mio. I.E./m²/d verabreicht. So berichtet Bukowski bei der Evaluation mehrerer Phase-I und -II-Studien mit insgesamt 922 Patienten von einer allgemeinen Ansprechrate von 13,3% [10].

Negrier et al. beschreiben bei der Auswertung von drei Phase-II-Studien mit insgesamt 281 Patienten mit fortgeschrittenem NZK eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 8%. Bei 42 (15%) Patienten konnte ein Tumoransprechen (CR/PR) festgestellt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten lag bei 78% [45].

In einer weiteren Studie verabreichten Negrier et al. Patienten mit metastasiertem NZK IL-2 als konstante intravenöse (CIV) Infusion, Interferon alpha subkutan oder eine Kombination beider Substanzen [44]. Die allgemeinen Ansprechraten lagen bei 6,5%, 7,5% und 18,6% für die unterschiedlichen Gruppen, die IL-2 i.v., INF-alpha s.c. oder die Kombination der beiden Substanzen erhalten hatten. In Bezug auf die Überlebensraten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen, allerdings waren die therapiebedingten Nebenwirkungen bei den Patienten am ausgeprägtesten, die IL-2 erhalten hatten [44]. Am häufigsten waren Hypotension (68%) und Fieber (43%) aufgetreten, jeweils mit einem Schweregrad von 3-4. Es wird berichtet, dass es zu keinen therapiebedingten Sterbefällen gekommen ist [17].

Weiss et al. untersuchten in einer Phase-II-Studie zwei Patientengruppen mit fortgeschrittenem NZK, die beide Lymphokin-aktivierte Killerzellen erhielten (LAK). Zusätzlich wurde der einen Gruppe IL-2 als Bolusinjektion verabreicht, der anderen Gruppe wurde IL-2 als Infusion appliziert. Die Effektivität und die Toxizitätszeichen beider Therapieformen waren annähernd vergleichbar [66].

2.2.8.1 Subkutanes IL-2

Neben der Dosisreduktion führte die subkutane Applikation zu einer Verringerung der Toxizität der Immuntherapie mit IL-2.

Sleifer, Buter et al. führten eine Studie durch, bei der 47 ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem NZK IL-2 subkutan appliziert wurde. 14 Patienten (30%) waren bei Therapiebeginn älter als 65 Jahre, und 21 Patienten (45%) hatten Begleiterkrankungen [12]. Die Patienten erhielten in den ersten 5 Tagen 18×10^6 I.E. pro Tag, danach wurde die Dosis auf 9×10^6 I.E. reduziert. Es wurden allgemeine Ansprechraten (CR, PR) von 20% beobachtet. Davon kam es bei 2 Patienten (4%) zum kompletten Tumoransprechen (CR) und bei 7 Patienten (15%) zum partiellen Tumoransprechen (PR). Die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag bei 12 Monaten. Die mediane Überlebenszeit der Therapieansprecher umfasste 37 Monate und die der Therapieversager 10 Monate. Fast 50% der Therapieansprecher waren mindestens 65 Jahre alt. Die therapiebedingten Nebenwirkungen wurden von den Patienten, einschließlich der Patienten mit Begleiterkrankungen, gut akzeptiert. Lediglich ein Patient von 27 verstarb. Insgesamt wurde davon ausgegangen, dass die subkutane Applikation von IL-2 aufgrund der akzeptablen Verträglichkeit eine geeignete Therapieform für Patienten mit fortgeschrittenem NZK auch bei zusätzlichen Begleiterkrankungen darstellt [12].

Infolgedessen wurden weitere Studien durchgeführt, bei denen IL-2 s.c. Patienten verabreicht wurde, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes oder aufgrund von Organdysfunktionen nicht für eine Hochdosis-Bolus-Therapie mit IL-2 geeignet waren.

Bukowski evaluierte die Daten von fast 300 Patienten aus mehreren Phase-II-Studien, die alle IL-2 s.c. erhalten hatten.

Es wurden eine allgemeine Ansprechraten von 16,8% und komplette Remissionen (CR) bei 3% der Patienten erzielt [17].

2.2.8.2 Kombination von IL-2 und INF-alpha

Insgesamt wurden viele Phase-I und -II Studien mit IL-2 und INF-alpha bei Patienten mit metastasiertem NZK durchgeführt. In der Literatur wird von sehr unterschiedlichen Ergebnissen berichtet, von Ansprechraten zwischen 0% und mehr als 30% [17]. Dutcher et al. untersuchten in einer Phase-II-Studie Patienten mit fortgeschrittenem NZK, die mit IL-2 s.c. und mit INF-alpha s.c. ambulant therapiert worden waren. Die Ansprechrate dieser Therapie war mit 17% vergleichbar mit der Hochdosis-IL-2-Therapie als Monotherapie, wobei die Dauer des Tumoransprechens mit einer medianen Ansprechdauer von 12 Monaten bei der Kombinationstherapie kürzer war [18].

2.2.8.3 Immunochemotherapie

Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit von Immunochemotherapien zu überprüfen. Die Ergebnisse variieren stark.

So wird in einer Phase-II-Studie von Dutcher et al., bei der Patienten mit fortgeschrittenem NZK mit IL-2, INF-alpha und 5-FU behandelt wurden, von einer Tumoransprechrates (CR/PR) von 18% und einer medianen Überlebenszeit von 17,5 Monaten berichtet [19]. Infolgedessen wurde angenommen, dass die zusätzliche Gabe von 5-FU die Wirksamkeit der Therapie im Vergleich zu einer Therapie ohne 5-FU und nur mit IL-2 und INF-alpha nicht signifikant verbessern kann. Allerdings war durch die Therapie ein weiteres schweres Toxizitätszeichen, die Myelosuppression, hinzugekommen [19].

Andere Autoren berichten von Patienten mit fortgeschrittenem NZK, die ambulant ebenfalls mit IL-2, IFN-alpha und 5-FU behandelt wurden, von einer Tumoransprechrates (CR/PR) von 39,1% und einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten, was als Therapieerfolg gegenüber anderen Therapien bewertet wurde [3].

Dem widersprechen wiederum die Ergebnisse einer weiteren Phase-III-Studie von Naglieri et al., welche die Kombination von IL-2 und Epirubicin mit der Kombinationstherapie von IL-2 und INF-alpha verglich, denn in dieser Studie waren die Ansprechraten beider Gruppen ähnlich. Allerdings wurde eine längere Überlebenszeit für Patienten aus der Gruppe festgestellt, die als Tumoransprecher reagiert hatten und mit der Immunochemotherapie behandelt worden waren [41]. Insgesamt lassen sich keine eindeutig günstigen Aussagen hinsichtlich einer Verbesserung der Immuntherapie durch Hinzufügen von Chemotherapie treffen [17].

Zusammengefasst ist die IL-2 basierte Therapie zurzeit die effektivste Therapie für das fortgeschrittene NZK [17]. Leider sind jedoch die intravenöse sowie die subkutan verabreichte systemische IL-2-Therapie nur für bestimmte, ausgewählte Patienten eine Therapiemöglichkeit, nämlich für solche, die keine der folgenden Ausschlusskriterien aufweisen:

- ECOG ≥ 2
- ECOG ≥ 1 und der Befall von Metastasen in mehr als einem Organ und ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Indikationsstellung zur IL-2-Therapie
- Patienten mit bestehender oder anamnestischer bekannter schwerer Herzkrankheit
- Akute schwere Infekte mit Antibiotikagabe
- Patienten mit einem Sauerstoffpartialdruck < 60 mmHg in Ruhe
- Schwere organische Erkrankung
- ZNS-Metastasen ohne erfolgreiche Behandlung
- Anfallsleiden
- Hypersensitivität gegen IL-2

Zusätzlich wird empfohlen, folgende Patienten von der systemischen Behandlung mit IL-2 auszuschließen [15]:

- Patienten mit Leukozytenwerten $< 4.000/\text{mm}^3$, Thrombozytenwerten $< 100.000/\text{mm}^3$ oder einem Hämatokrit $< 30\%$
- Patienten mit Serumbilirubin- oder Kreatininwerten außerhalb der Norm
- Patienten mit allogener Nierentransplantation
- Patienten, die möglicherweise Kortikosteroide benötigen
- Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Die systemische IL-2-Therapie und die systemische Interferon-alpha-Therapie stellen für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten keine geeignete Therapie dar. Aufgrund der typischen grippeähnlichen Nebenwirkungen, die zu Fieber, erhöhter Flüssigkeitseinlagerung ins Gewebe (Vasculary leakage), intravasalem Flüssigkeitsmangel und daraus resultierend zu einer erheblichen Herzkreislaufbelastung führen, sind Patienten mit bestehenden oder anamnestischen Herzkreislaufkrankungen von diesen Therapien ausgeschlossen [15][55].

Seit jüngster Zeit sind zwei weitere Substanzen zur Behandlung fortgeschrittener NZK zugelassen, Sorafenib (Nexavar®) und Sunitinib Malate (Sutent®). Beide Substanzen sind orale Multikinaseinhibitoren.

Sorafenib hemmt nachgewiesener Maßen das Tumorwachstum und die pathologische Angiogenese in vitro, indem es auf intrazellulärer Ebene und auf der Oberfläche der Tumorzellen verschiedene Kinasen inhibiert. So hemmt Sorafenib multiple intrazelluläre Kinasen (CRAF, BRAF und das mutierte BRAF) sowie auf der Zelloberfläche die Kinasen (KIT, FLT-3, VEGFR-3, PDGFR-β), die eine wichtige Voraussetzung für das Tumorwachstum und die pathologische Angiogenese darstellen [6].

Sunitinib Malate inhibiert ebenfalls das Tumorwachstum und die pathologische Angiogenese. Für Sunitinib Malate wurde eine inhibitorische Aktivität gegen mehr als 80 verschiedenen Kinasen nachgewiesen, unter anderem für PDGFR-alpha und -beta, VEGFR-1, -2, -3, KIT, FLT-3, CSF-1R und RET, wodurch die Substanz das Tumorwachstum und die pathologische Angiogenese beeinflusst [47]. Die Hemmung des Tumorwachstums resultiert allerdings nicht in einen Überlebensvorteil.

Um die Wirksamkeit von Sorafenib zu prüfen, wurden zwei klinische Studien durchgeführt. Die erste Studie mit Beginn im November 2003 war eine Phase-III multizentrisch angelegte, randomisierte, doppel-blind, plazebo-kontrollierte Studie mit 903 Patienten mit fortgeschrittenem NZK, die zuvor mit einer systemischen Therapie vorbehandelt worden waren. Ausgeschlossen aus dieser Studie wurden Patienten mit instabiler Angina pectoris und Patienten mit Myokardinfarkt in näherer Vergangenheit und weiteren Herzerkrankungen [23].

Eine im Januar 2005 durchgeführte Datenauswertung ergab eine mediane PFZ von 167 Tagen der 451 Patienten, die mit Nexavar behandelt worden waren, verglichen mit 84 Tagen in der Plazebo-Gruppe mit 452 Patienten. Partielles Tumoransprechen (PR) wurde bei 2% der mit Nexavar therapierten Patienten notiert, in der Plazebo-Gruppe war es zu keinem partiellen Tumoransprechen (PR) gekommen [23]. Bei keinem Patienten kam es zum kompletten Tumoransprechen. Aufgrund der längeren medianen PFZ in der Nexavar-Gruppe konnten die Patienten im Mai 2005 aus der Plazebo-Gruppe in die Nexavar-Gruppe wechseln. Eine im Mai 2005 erneut durchgeführte Datenanalyse ergab, dass es sowohl in der Nexavar als auch in der Plazebo-Gruppe zu keinem kompletten Tumoransprechen gekommen war. Nach dem möglichen Wechsel einiger Patienten aus der Plazebo-Gruppe in die Nexavar-Gruppe wurde erneut im

November 2005 eine Datenanalyse durchgeführt. Das Gesamtüberleben der mit Nexavar therapierten Patienten lag bei 19,3 Monaten, das der Plazebo-Gruppe umfasste 15,9 Monate. Dieser Unterschied war nicht signifikant [23].

Die Häufigkeit von therapiebedingten kardialen Ischämien bzw. Myokardinfarkten betrug 2,9% für die mit Nexavar therapierte Gruppe, die der Plazebo-Gruppe 0,4%. Blutungen, unabhängig von ihrer Ursache, waren in der mit Nexavar behandelten Gruppe bei 15,3% der Patienten aufgetreten und in der Plazebo-Gruppe bei 8,2% der Patienten [23].

Studie 2 war eine randomisierte Phase-II-Studie mit Patienten mit metastasierten Malignomen, darunter auch Patienten mit NZK. Bei Beginn der Studie erhielten alle Patienten vorerst für 12 Wochen Nexavar, bis die erste radiologische Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde [6]. Alle Patienten, deren Tumor sich um weniger als 25% verringert hatte, wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt dann im Anschluss für weitere 12 Wochen Nexavar, während der anderen Gruppe ein Plazebo verabreicht wurde. Die Patienten, bei denen es in der Plazebo-Gruppe im weiteren Verlauf zur Progression gekommen war, durften freiwillig zurück in die Nexavar-Gruppe wechseln. Bei den Patienten, bei denen es schon bei der ersten Kontrolluntersuchung zu einer Tumorreduktion um $\geq 25\%$ gekommen war, wurden weiter mit Nexavar therapiert. Patienten, bei denen schon bei der ersten Kontrolluntersuchung eine Tumorprogression von $\geq 25\%$ festgestellt worden war, brachen die Therapie ab. Die Tumoransprechrates betrug in der nach der ersten Kontrolluntersuchung randomisierten Nexavar-Gruppe nach weiteren 12 Wochen 50%. Hingegen lag sie bei der randomisierten Plazebo-Gruppe nur bei 18%. Die Dauer der progressionsfreien Zeit umfasste in der Nexavar-Gruppe 163 Tage und in der Plazebo-Gruppe 41 Tage ($p=0.0001$, HR=0,29) [6].

Die Wirksamkeit von Sunitinib wurde von Motzer et al. in einer Phase-III-Studie geprüft [41]. 750 Patienten mit fortgeschrittenem NZK wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt Sunitinib, während die andere Gruppe mit Interferon-alpha s.c. therapiert wurde. Die mediane PFZ betrug in der mit Sunitinib therapierten Gruppe 11 Monate und in der mit Interferon-alpha therapierten Gruppe 5 Monate. Die Ansprechrates lag in der Sunitinib-Gruppe bei 31% und in der Interferon-alpha-Gruppe bei 6%. In keiner der beiden Gruppen war es zum kompletten

Tumoransprechen gekommen. Ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben wurde nicht beschrieben [41].

Zwei weitere Phase-II-Studien mit Patienten mit metastasiertem NZK prüften die Wirksamkeit von Sunitinib. Die allgemeine Ansprechrate der Patienten betrug in der einen Gruppe 25,5% und in der anderen Gruppe 36,5%. Die Tumoransprechdauer hielt in der einen Gruppe für 27 Wochen und in der anderen für 54 Wochen an. Aus beiden Studien mit Sunitinib wurden Patienten mit kardialen Ereignissen innerhalb der letzten 12 Monate wie Myokardinfarkt, Angina pectoris, mit koronaren/peripheren Bypässen, symptomatischer Herzinsuffizienz, mit zerebrovaskulären Ereignissen und Lungenembolie ausgeschlossen [47].

In den zwei Studien kam es insgesamt bei 15% zu einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Des Weiteren ist es unter der Therapie mit Sutent zweimal zum Auftreten kardialer Ischämien gekommen, woran ein Patient unter der Therapie verstorben ist. Das entspricht den Daten aus nicht-klinischen Studien, die einen Hinweis darauf geben, dass Sunitinib die Repolarisationsphase der Herzmuskelzellen hemmt, repräsentiert durch eine QT-Intervallverlängerung im EKG [47].

Die Datenlage belegt, dass diese Therapie für die Behandlung des pulmonal metastasierten NZK nicht für Patienten mit bestehenden oder anamnestischen Herzkreislauferkrankungen geeignet ist. Allerdings stellen Patienten mit Herzkreislauferkrankungen mit metastasiertem NZK eine Gruppe mit hohem Therapiebedarf dar.

Die inhalative IL-2-Therapie in Kombination mit einer geringen Dosis an s.c. verabreichten IL-2, wie sie bei der Patientengruppe in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde, basiert auf den Erfahrungen, die man einst mit der regionalen Immuntherapie bei pulmonal metastasiertem NZK gemacht hat. Der erste Patient wurde 1989 in Berlin wegen eines rasch progredienten, pulmonal metastasierten NZK überwiegend mit inhalativem IL-2 therapiert. Innerhalb weniger Wochen verschwand seine Luftnot. Es zeigte sich eine partielle Remission der Lungenmetastasen, die operativ nach 14 Monaten in eine komplette Remission überführt werden konnte [30].

Mittlerweise gibt es umfangreiche Daten in der Literatur, welche die gute Verträglichkeit und den therapeutischen Nutzen in Hinblick auf pulmonale Metastasen des NZK wiedergeben. Besonders für Patienten, die aufgrund von internistischen

Begleiterkrankungen von einer zulassungsentsprechenden systemischen Applikationsform nicht profitieren können, bietet die inhalative IL-2-Therapie wegen ihrer geringen Toxizität eine echte, oft die einzige Therapieoption [30].

Ergebnisse zur guten Verträglichkeit und über den therapeutischen Nutzen lieferte die Studie von Merimsky, bei der 40 Patienten mit fortgeschrittenem NZK mit inhalativem IL-2 therapiert wurden. Alle Patienten hatten zu Beginn der Therapie pulmonale Metastasen und für alle Patienten gab es keine anderen Therapiemöglichkeiten mehr. Im Durchschnitt erhielten alle Patienten 18 Mio I.E. IL-2 per Inhalation pro Tag. 12 Patienten waren wegen pulmonaler Metastasen mit systemischen Chemoimmuntherapien vorbehandelt worden, 28 Patienten hatten im Vorfeld keine systemischen Immuntherapien erhalten.

Bei 57,5% kam es zu Tumoransprechen, das heißt, bei 55% der Patienten als stable disease (SD) und bei 2,5% der Patienten als partial response (PR). Die mediane PFZ umfasste 8,7 Monate. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen waren Husten und Abgeschlagenheit. Husten trat insgesamt bei 8 Patienten auf und Abgeschlagenheit bei 9 Patienten [39].

Eine multizentrische Studie untersuchte die Effektivität und die Verträglichkeit der Inhalationstherapie mit IL-2 bei Hochrisikopatienten mit Ausschlusskriterien für die systemische Immuntherapie bei fortgeschrittenem NZK [34]. Hochrisikopatienten mit Ausschlusskriterien sind entsprechend der Fachinformation solche Patienten, die einen ECOG-Status ≥ 2 oder einen ECOG von 1 und einer zeitlichen Differenz von maximal 24 Monaten zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn zeigen. Die mit inhalativem IL-2 therapierte Gruppe wurde nach dem in Abschnitt 3.1. dargestellten Therapieschema behandelt. Diese Studie vergleicht die Effektivität und Verträglichkeit der inhalativen IL-2-Therapie bei Hochrisikopatienten mit Studienergebnissen von Hochrisikopatienten nach systemischer IL-2-Therapie [34].

Die Tumoransprechraten (CR/PR/SD) in der mit inhalativem IL-2 therapierten Gruppe fiel mit 45% höher aus als in der mit systemischem IL-2 behandelten Gruppe mit einer Tumoransprechraten von 33%. Die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten wurden in dem Patientenkollektiv, welches die Inhalationstherapie erhalten hatte, mit 47%, 28% und 23% berechnet, die der anderen Gruppe mit 26%, 10% und 1%. In der mit inhalativem IL-2 therapierten Gruppe wurde über eine 5-Jahresüberlebensrate von 21% berichtet. Die 5-Jahresüberlebensrate der mit systemischen IL-2 behandelten Gruppe betrug 0% [34].

Insgesamt wurde die Inhalationstherapie so gut vertragen, dass die Patienten während der Therapie im Allgemeinen ihren täglichen Aktivitäten weiter nachgehen konnten. Es traten keine therapiebedingten lebensbedrohlichen Ereignisse auf. Hingegen kam es in der Gruppe, die mit der systemischen IL-2-Therapie behandelt worden war, bei 66% der Patienten zu therapiebedingten Nebenwirkungen [34]. Die Studie spiegelt die Effektivität und gute Verträglichkeit für Patienten mit den oben genannten Ausschlusskriterien wider.

Überlebenszeiten und die Verträglichkeit der Inhalationstherapie bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen sind bisher nicht gezielt untersucht worden. Dies soll in der vorliegenden Arbeit evaluiert werden.

3 Methode/Material

Seit 1992 wurden an der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg Patienten mit pulmonal metastasiertem NZK mit inhalativem IL-2 behandelt, insbesondere dann, wenn sie für systemische Therapieverfahren nicht geeignet waren. Für alle Patienten wurde die Therapie begleitend und prospektiv mit eingehendem Verträglichkeitsmonitoring durch ein Patiententagebuch und durch sorgfältige Aktendokumentation begleitet. Aus dieser Patientengruppe werden in der vorliegenden Arbeit retrospektiv anhand einer sorgfältig durchgeführten Aktenanalyse für 65 Patienten mit zusätzlichen Herz-Kreislaufkrankungen die Überlebenszeit, Therapieansprechen und die Verträglichkeit evaluiert. Die Patienten N=65 wurden in Therapiearm A (N=47) und Therapiearm B (N=18) unterteilt. Auf die Unterteilung der Gruppen wird detailliert unter Abschnitt 3.2 und 3.3 eingegangen.

Vor Therapiebeginn wurden alle Patienten einer Computertomographie (CT) des Schädels, des Thorax und des Abdomens sowie einer Knochenszintigraphie unterworfen, um die Ausbreitung der Erkrankung zu erfassen.

3.1 Therapieschema der Inhalationsbehandlung mit rhIL-2

Die Patienten beider Therapiearme A und B wurden mit rhIL-2 (Aldesleukin) behandelt. Jedes Durchstechfläschchen Proleukin® S Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 18×10^6 I.E. (1,1mg) Aldesleukin. Die übliche Behandlung mit inhalativem IL-2 erfolgte folgendermaßen:

Es wurden zwei Durchstechfläschchen mit rhIL-2 (36×10^6 I.E.) unter aseptischen Bedingungen in 11 ml Verdünnungslösung aufgelöst. Aus dieser Lösung wurde 1 ml entnommen und dann subkutan verabreicht. Der Rest wurde in 5 Portionen von jeweils 2 ml ($6,5 \times 10^6$ I.E.) unterteilt und regelmäßig in Abständen von 3 Stunden im Laufe des Tages inhaliert. Insgesamt erhielten die Patienten folglich täglich 36×10^6 I.E. rhIL-2. Falls diese Dosis für die Patienten nicht tolerierbar war, erfolgte eine Dosisreduktion auf 18×10^6 I.E. pro Tag. Insgesamt wurde rhIL-2 in dieser Applikationsform 6-mal pro Woche verabreicht. Die Therapie konnte zusätzlich unterstützt werden durch die zusätzliche subkutane Gabe von Interferon-alpha und einer geringen Dosis von subcutanem IL-2. Dabei war die Dosis gering, um das Auftreten von systemischen

Toxizitätszeichen zu vermeiden. Initial wurde die Inhalationstherapie für ungefähr eine Woche stationär begonnen, um die Patienten in die Therapie einzuweisen. Die restliche Therapie wurde selbständig ambulant im häuslichen Bereich der Patienten durchgeführt. Die Therapie wurde fortgeführt bis es zur Progression der Erkrankung kam, die Therapie nicht mehr toleriert wurde oder die Patienten den Abbruch der Therapie wünschten. Die Progression der Erkrankung wurde mittels einer regelmäßig (alle 3 Monate) durchgeführten Computertomographie ermittelt.

3.2 Patientenkollektiv aus Therapiearm A

Alle Patienten aus Therapiearm A (N=47) besaßen bei Therapiebeginn **schwere** bestehende oder anamnestische Herzkreislauferkrankungen, was entsprechend der Fachinformation zu den Ausschlusskriterien für die systemische Immuntherapie mit IL-2 und Interferon-alpha zählt (siehe Abschnitte 2.2.7, 2.2.8.3) [15][55].

3.2.1 Herzkreislauferkrankungen in Therapiearm A

Am größten war der Anteil der Patienten mit arteriellem Hypertonus (55%) und Herzrhythmusstörungen (43%), wobei **alle** Patienten mit arteriellem Hypertonus noch zusätzlich weitere **schwere** Herzkreislauferkrankungen hatten (Tabelle 3).

Des Weiteren waren 26% der Patienten an koronarer Herzkrankheit erkrankt und 17% der Patienten hatten in der Vergangenheit einen Herzinfarkt erlitten. Ebenso hatten 17% der Patienten Kardiomyopathien. 23% der Patienten waren unter Therapie mit Acetylsalicylsäure wegen kardiovaskulärer Ursachen, wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen, koronaren Herzerkrankungen und Zuständen nach Herzinfarkten. Aortensklerose wurde bei 15% der Patienten nachgewiesen, Herzfunktionsstörungen bzw. Herzklappenfehler und pAVK hatten jeweils 9% der Patienten.

Unter Marcumartherapie wegen kardiovaskulärer Ursachen waren 6% der Patienten und Aortenaneurysmen und Herzinsuffizienzen hatten jeweils 4% der Patienten. 2% der Patienten hatten in ihrer Vergangenheit einen Apoplex erlitten und bei 2% konnte Arteriosklerose der Carotiden nachgewiesen werden (siehe Abbildung 1).

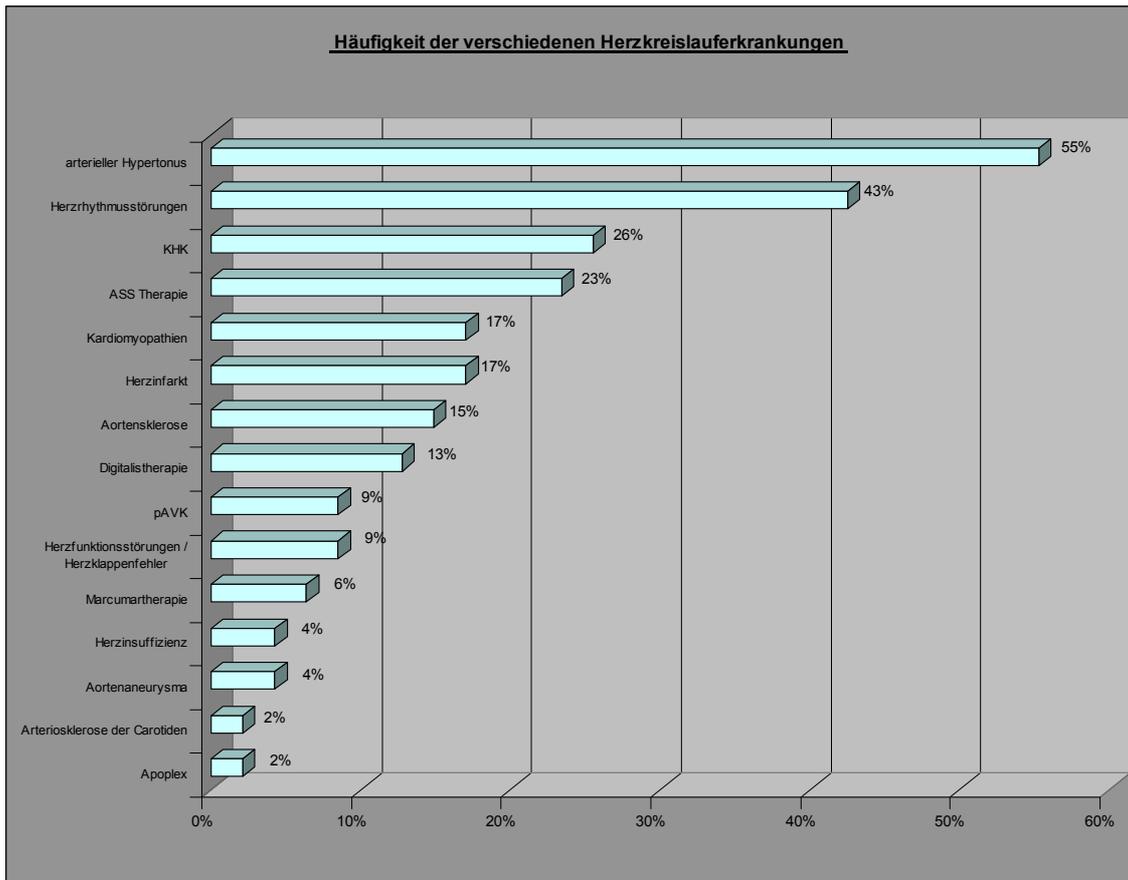


Abbildung 1 Häufigkeit der verschiedenen Herz-Kreislaufkrankungen in Therapiearm A

Im Folgenden wird tabellarisch ein Überblick über die verschiedenen Herz-Kreislauf-erkrankungen gegeben, die bei den Patienten im Therapiearm A aufgetreten waren (Tabelle 3). Dabei wird die kardiovaskuläre Mehrfachbelastung der Patienten durch das gleichzeitige Auftreten verschiedener Herz-Kreislauf-erkrankungen deutlich. Die Patienten wurden zur Anonymisierung jeweils mit einer Patientennummer versehen, auf welche in allen folgenden Tabellen referenziert wird.

Patienten-Nummer	Herzinfarkt	Aortenaneurysma	Herzrhythmusstörungen	arterieller Hypertonus	Aorten-sklerose	Digitalistherapie	Marumatherapie	KHK	Herz-funktionsstörungen/ Herzklappenfehler	Apoplex	pavk	Arteriosklerose der Carotiden	Kardiomyopathien	Herzinsuffizienz	ASS Therapie	
1		X														
26				X		X								X		
35			X													
39				X	X ¹⁾											1) mit Belastungsdyspnoe und Aortenektasie
57			X	X												
70	X			X												
72			X													
73			X	X	X			X			X		X			
80							X									
83	X			X												
87			X													
95				X		X		X								
112				X			X									
121			X			X									X	
125				X							X				X	
126	X		X	X											X	
128			X											X		
131					X											
132			X													
153				X				X							X	
163			X	X												
164	X ²⁾							X								2) Zustand nach multiplen Herzinfarkten
187			X	X				X							X	
198				X					X				X		X	
202				X ³⁾												3) zusätzlich pulmonale Hypertonie
204			X	X												
213		X		X												
221				X	X			X							X	
223			X							X	X				X	
231	X			X												
232			X	X	X ⁴⁾											4) zusätzlich Belastungsdyspnoe
239			X				X	X	X							
249			X			X										
258				X	X				X				X			
261			X	X												
266			X			X										
267				X									X			
298									X				X ⁵⁾			5) zusätzlich Belastungsdyspnoe
308	X		X					X							X	
315													X			
318	X							X								
319	X							X					X		X	
323			X	X												
324								X					X		X	
348						X										
354				X	X						X	X				
371				X				X								

Tabelle 3 Übersicht Herz-Kreislauf-erkrankungen in Therapiearm A

Insgesamt hatten 79% der Patienten eine kardiovaskuläre Mehrfachbelastung, wenn arterieller Hypertonus als eigenständige Herz-Kreislauf-erkrankung zählt.

Wenn arterieller Hypertonus **nicht** als eigenständige Herz-Kreislauf-erkrankung betrachtet wird, liegt der Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Mehrfachbelastungen bei 51% (siehe Abbildung 2). **Alle** Patienten mit arteriellem Hypertonus hatten zusätzliche **schwere** Herz-Kreislauf-erkrankungen (siehe Tabelle 3).

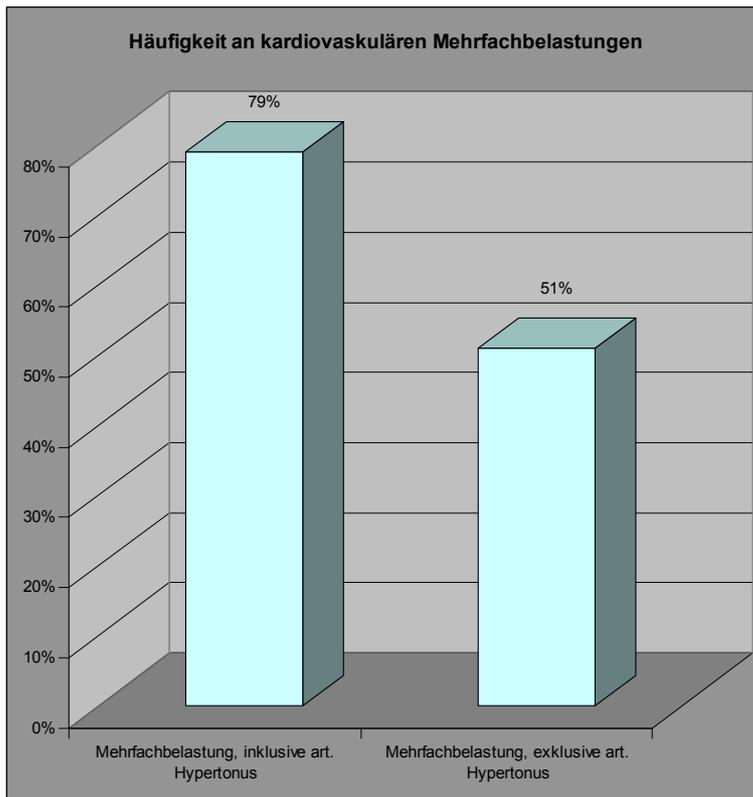


Abbildung 2 Häufigkeit an kardiovaskulären Mehrfachbelastungen

Die nachfolgende Tabelle stellt detaillierter dar, welche einzelnen Diagnosen in den Obergruppen aus Tabelle 3 enthalten sind. Die Diagnosen wurden möglichst wortgetreu aus den Akten entnommen, um die Datenlage so objektiv wie möglich darzustellen.

Gruppen	Diagnosen	Patienten
Herzinfarkt	- Z.n.Vorderwandinfarkt	319
	- Z.n. Re-Vorderwandinfarkt	318
	- Z.n. Herzinfarkt	70, 83, 126, 231, 308
Aortenaneurysma	- thorakales Aortenaneurysma	1
	- Bauchwandaneurysma (3,6 cm)	213
Herzrhythmusstörungen	- Vorhofflattern	35, 266
	- Sinusbradykardie	73
	- Anamnestische Arrhythmie	72, 87, 121, 126, 128, 204
	- Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie	132
	- supraventrikuläre Tachyarrhythmie	187
	- chronische Tachyarrhythmia absoluta	223
	- intermittierende Tachyarrhythmie mit Belastungsdyspnoe	232
	- intermittierendes Vorhofflimmern	239
	- Tachyarrhythmia absoluta	249
	- Tachykardie	261
	- Sinustachykardie bei Belastung	323
	- Vorhofflimmern	308
	- ventrikuläre Arrhythmie	57
- anamnestische absolute Arrhythmie	163	
KHK	- Enggefäß-KHK	239
	- instabile KHK	319
	- KHK mit pTCA	221
	- KHK mit Z.n. Ballondilatation	153
	- KHK mit Atherektomie und Stentimplantation in RIVA	308
	- KHK mit Dreifach-ACVB	318
	- KHK mit ACVB	164, 187
	- KHK mit Vierfach-ACVB	371
	- nur KHK	73, 95, 324
Herzklappenfehler/ Herzfunktionsfehler	- Mitralklappeninsuffizienz ersten Grades	198
	- Mitralklappeninsuffizienz 2. und 3. Grades und Trikuspidalisinsuffizienz	239
	- Aortenklappensklerose und Verdacht auf Aortenstenose	258
	- Aortenklappensklerose	298
pAVK	- AVK mit y-Prothese	125
	- erhebliche Arteriosklerose der großen Abdominalgefäße	73
	- PTA bei pAVK der A. femoralis	223
	- V.a. Claudicatio intermittens	354
Kardiomyopathien	- dilatative Kardiomyopathie	315
	- ischämische Kardiomyopathie	319
	- linksventrikuläre Hypertrophie	73, 198, 258, 324
	- linksventrikuläre Hypertrophie und diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikel	267
	- linksventrikuläre Hypertrophie und Belastungsdyspnoe	298
Herzinsuffizienz	- kompensierte Herzinsuffizienz	26
	- V.a. Herzinsuffizienz	128
Marcumartherapie	- bei Z.n.Pfortaderthrombose	80
	- bei Z.n. Beinvenenthrombosen beidseits	112
	- bei intermittierendem Vorhofflattern	239

Tabelle 4 Diagnosen der Herzkreislauferkrankungen in Therapiearm A

3.2.2 Risikoprofil der Patienten aus Therapiearm A

31 Patienten (66%) aus Therapiearm A wiesen zusätzlich zu den schweren Herzkreislauferkrankungen eines oder mehrere folgender Ausschlusskriterien entsprechend der Fachinformation für die systemische IL-2 Therapie auf (siehe Abschnitt 2.2.8.3) [15]:

- ECOG-Status ≥ 2
- ECOG-Status ≥ 1 und das Auftreten von Metastasen in mehr als einem Organ sowie ein zeitliches Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn
- Patienten mit Serumbilirubinwerten und/oder Kreatininwerten außerhalb der Norm vor Therapiebeginn

Um die Serumbilirubinwerte bzw. Kreatininwerte zu ermitteln, wurden diese Werte in der Regel einen Tag vor Therapiebeginn labortechnisch kontrolliert.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde für alle Patienten aus beiden Therapiearmen vor Beginn der Therapie nach dem ECOG-Status (siehe Abschnitt 3.2.2.1) beurteilt und dokumentiert.

3.2.2.1 ECOG-Skala

<u>Zustand des Patienten</u>	<u>ECOG-Status</u>
Normale Leistungsfähigkeit	0
Ambulante Betreuung des Patienten und leichte Arbeit ist für den Patienten möglich	1
Der Patient ist weniger als 50% am Tage bettlägerig, Selbstversorgung ist möglich, aber der Patient ist nicht arbeitsfähig	2
Der Patient ist mehr als 50% am Tage bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung ist noch möglich	3
Der Patient ist ständig bettlägerig	4

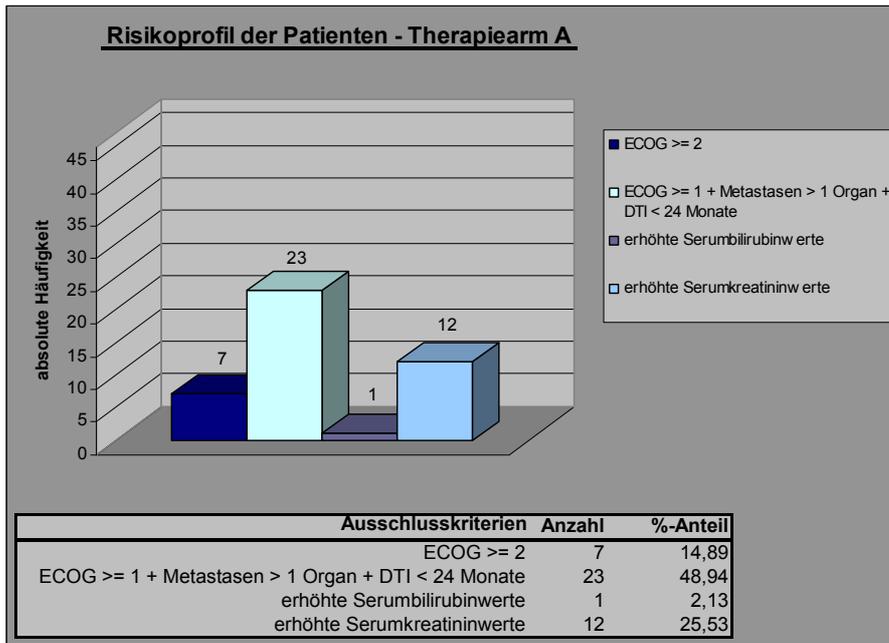


Abbildung 3 Risikoprofil der Patienten aus Therapiearm A

Unter den 47 Patienten aus Therapiearm A trat ein ECOG-Status ≥ 2 mit einer Häufigkeit von 7 als zusätzliches Ausschlusskriterium zu den anamnestischen oder bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen auf. Ein ECOG-Status ≥ 1 in Kombination mit metastatischem Befall in mehr als einem Organ und einem Zeitintervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Therapiebeginn war insgesamt 23-mal vorhanden. Erhöhte Serumbilirubinwerte traten einmal auf und erhöhte Serumkreatininwerte in der Summe 12-mal (siehe Abbildung 3).

Insgesamt stellt sich das Patientenkollektiv A aufgrund der bei allen Patienten schweren bestehenden oder anamnestischen Herz-Kreislaufkrankungen und den bei 66% der Patienten noch zusätzlich bestehenden Ausschlusskriterien als eine Patientengruppe mit einem deutlich erhöhten Risikoprofil dar. Die Gruppe wurde entsprechend der Fachinformation von der systemischen Immuntherapie mit IL-2 und INF-alpha entsprechend der Zulassungsdosierung ausgeschlossen.

3.2.3 Altersstruktur in Therapiearm A

Der Altersdurchschnitt der Patienten aus Therapiearm A bei Therapiebeginn lag bei 63,43 Jahren.

Der empirische Median des Alters lag bei 64 Jahren.

Die Altersspanne reichte von 51 bis 73 Jahren.

3.2.4 Geschlechtsverteilung in Therapiearm A

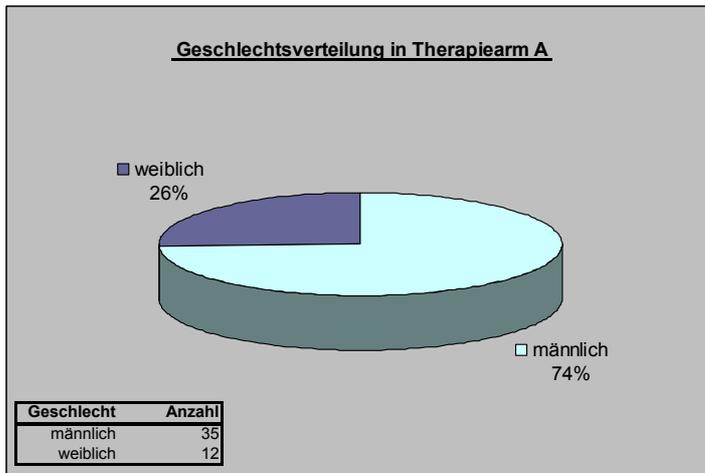


Abbildung 4 Geschlechtsverteilung in Therapiearm A

Die Gruppe von 47 Patienten bestand aus 35 Männern und 12 Frauen, das Verhältnis lag damit bei 3:1 (siehe Abbildung 4).

3.2.5 Nephrektomie vor Therapiebeginn in Therapiearm A

Vor Beginn der Immuntherapie waren 45 der 47 Patienten aus Therapiearm A nephrektomiert worden, nur bei 2 Patienten war die betroffenen Niere vor Therapiebeginn nicht operativ entfernt worden (siehe Abbildung 5).

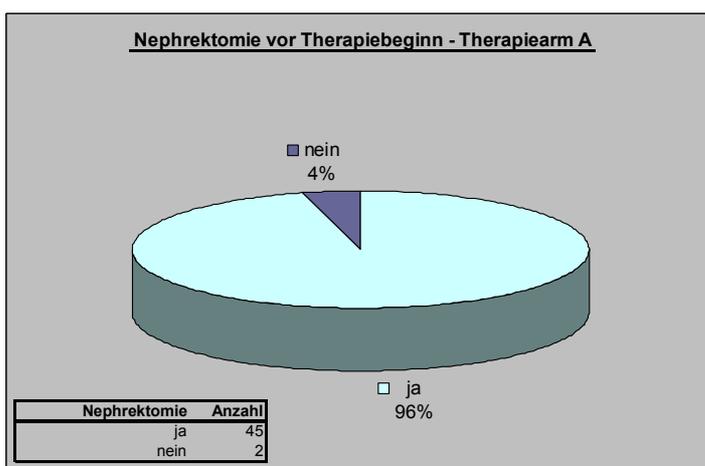


Abbildung 5 Nephrektomie vor Therapiebeginn in Therapiearm A

3.2.6 Vortherapien mit Immunochemotherapie, Monoimmuntherapie oder Monochemotherapie in Therapiearm A

Von den 47 Patienten aus Therapiearm A waren 9 Patienten vortherapiert worden. Der überwiegende Teil hatte keine Vortherapie erhalten (siehe Abbildung 6).

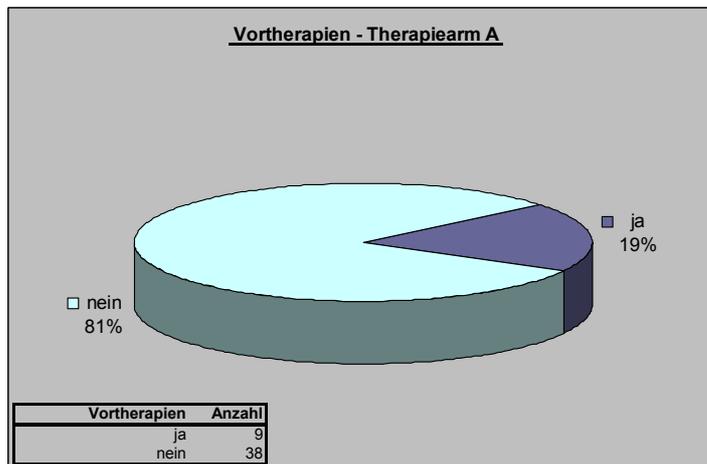


Abbildung 6 Vortherapien in Therapiearm A

Mit welcher Häufigkeit die verschiedenen Vortherapien bei den Patienten durchgeführt worden waren, die die Patienten wegen ihres Nierenzellkarzinoms vor Beginn der Immuntherapie mit rhIL-2 erhalten hatten, wird in der folgenden Abbildung dargestellt (siehe Abbildung 7).

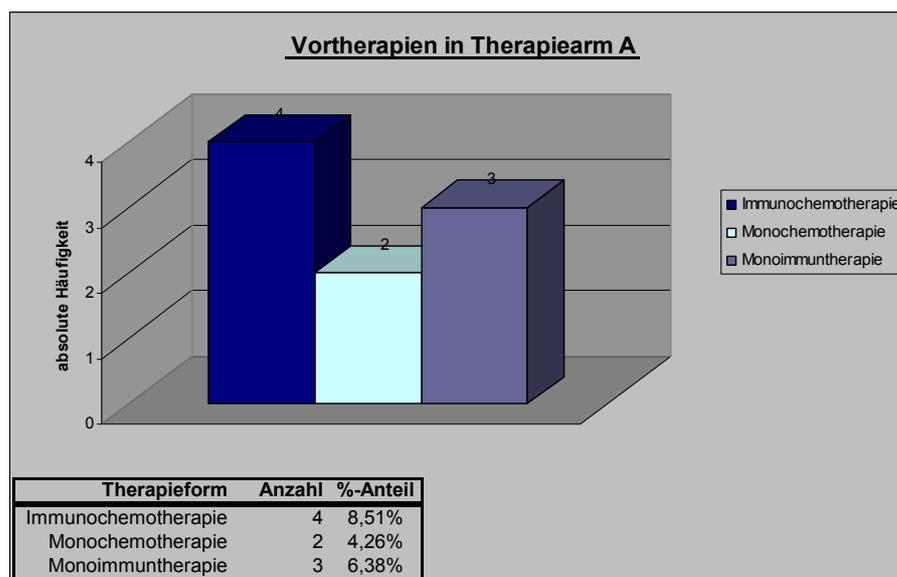


Abbildung 7 Vortherapien in Therapiearm A

4 Patienten hatten im Vorfeld eine Immunochemotherapie erhalten, das heißt, dass sie mit IL-2 i.v. bzw. s.c. und/oder INF-alpha s.c. und zusätzlich einem Chemotherapeutikum vortherapiert worden waren.

2 Patienten hatten als Vortherapie eine Monochemotherapie erhalten.

3 Patienten waren mit einer Monoimmuntherapie im Voraus behandelt worden, das heißt, dass bei ihnen ein Therapieversuch mit IL-2 s.c. oder i.v. und/oder INF-alpha unternommen worden war.

3.2.7 Patientenstatus bei Therapiebeginn in Therapiearm A

Ein reduzierter Allgemeinzustand von einem ECOG-Status ≥ 1 der Patienten bei Therapiebeginn, ein metastatischer Befall in mehr als einem Organ vor Therapiebeginn sowie ein Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn von weniger als 24 Monaten gelten als Risikofaktoren für eine systemische IL-2-Therapie, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen [15]. Deshalb wurden die Patienten aus Therapiearm A nach diesen Kriterien ausgewertet. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

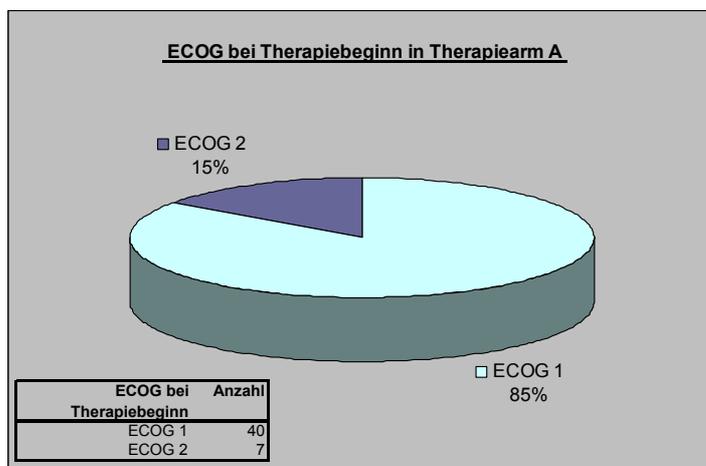


Abbildung 8 ECOG bei Therapiebeginn in Therapiearm A

Von den 47 Patienten besaßen 40 Patienten einen ECOG-Status von 1 und 7 Patienten einen ECOG-Status von 2.

Das Verhältnis von ECOG-Status 1 zu ECOG-Status 2 lag damit bei 5,7:1 (siehe Abbildung 8).

3.2.7.1 Metastasenlokalisation in Therapiearm A

Um das Ausmaß der Erkrankung vor Beginn der Immuntherapie zu bestimmen, wurden jeweils eine Computertomographie (CT) des Schädels, des Thorax und des Abdomens sowie einer Knochenszintigraphie vor Beginn der Therapie mit IL-2 durchgeführt.

Insgesamt hatten 36 Patienten bei Therapiebeginn mehr als 2 Metastasen und 11 Patienten hatten nachweislich ausschließlich einen metastatischen Befall der Lunge (siehe Abbildung 9).

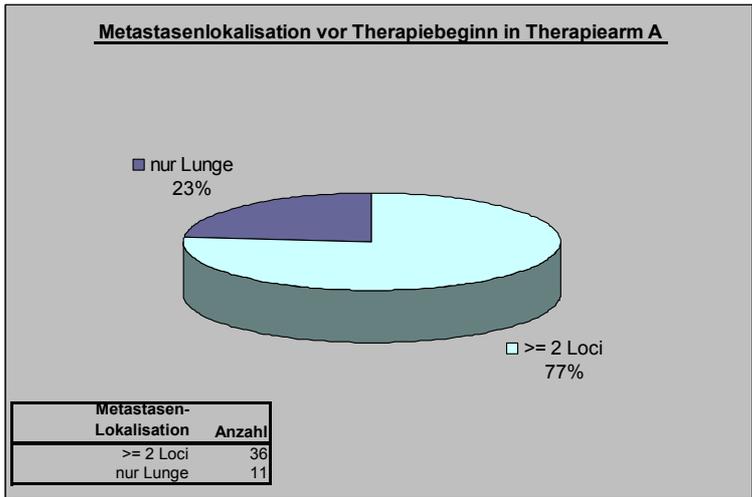


Abbildung 9 Metastasenlokalisierung bei Therapiebeginn in Therapiearm A

3.2.7.2 Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in Therapiearm A

Ein Zeitintervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Therapiebeginn gilt als prognostisch ungünstig [15].

Bei 28 Patienten war die zeitliche Differenz zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn kürzer als 24 Monate, bei 19 Patienten betrug die Zeitdifferenz 24 Monate oder länger (siehe Abbildung 10).

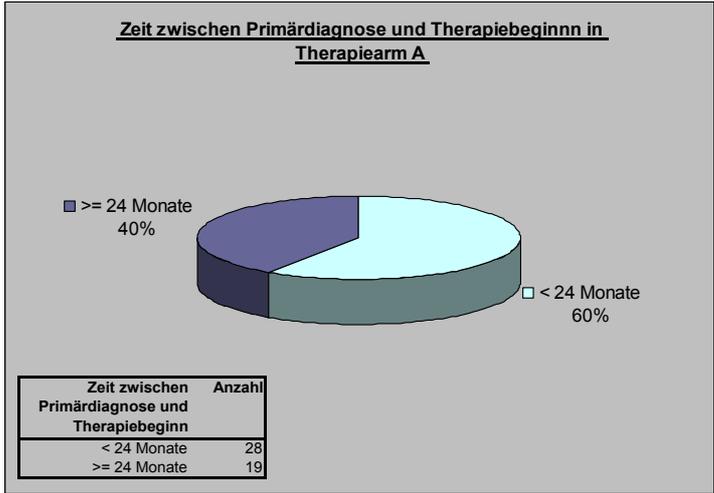


Abbildung 10 Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in Therapiearm A

3.3 Patientenkollektiv aus Therapiearm B

Die Patientengruppe aus Therapiearm B bestand aus 18 Patienten. **Alle** Patienten aus Therapiearm B hatten einen arteriellen Hypertonus. Zusätzlich besaßen **alle** Patienten aus Therapiearm B eines oder mehrere der Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 3.2.2) für die systemische Immuntherapie mit IL-2 [15].

3.3.1 Risikoprofil der Patienten aus Therapiearm B

Anhand dieser Ausschlusskriterien wird im Folgenden das Risikoprofil der Patienten aus Therapiearm B dargestellt (siehe Abbildung 11).

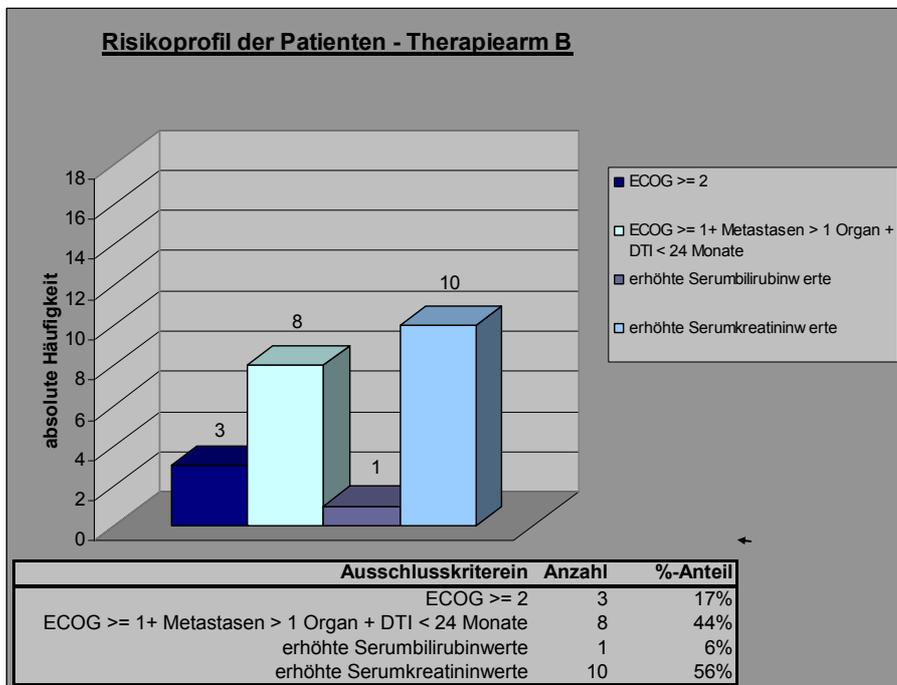


Abbildung 11 Risikoprofil der Patienten aus Therapiearm B

Das Ausschlusskriterium ECOG-Status ≥ 2 trat in der Gruppe B insgesamt 3-mal auf, das Ausschlusskriterium ECOG-Status ≥ 1 in Kombination mit metastatischem Befall in mehr als einem Organ und einer DTI < 24 Monate war insgesamt 8-mal vorhanden gewesen.

Erhöhte Serumbilirubinwerte wurden bei einem Patienten dokumentiert und erhöhte Serumkreatininwerte bei 10 Patienten.

Die Summe der prozentualen Anteile ergibt mehr als 100%, weil es Patienten gab, die gleichzeitig mehrere Ausschlusskriterien besaßen.

Aufgrund dieser Ausschlusskriterien wurden die Patienten aus Therapiearm B entsprechend der Fachinformation von der systemischen Immuntherapie in zulassungsgerechter Dosierung ausgeschlossen [15].

3.3.2 Altersstruktur der Patienten aus Patientenkollektiv B

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 57,5 Jahren, der arithmetische Median betrug 59 Jahre. Die Altersspanne reichte von 43-68 Jahre.

3.3.3 Geschlechtsverteilung in Therapiearm B

Das Patientenkollektiv B bestand aus 13 Männern und 5 Frauen (siehe Abbildung 12) Damit lag ein Verhältnis von 2,6:1 vor.

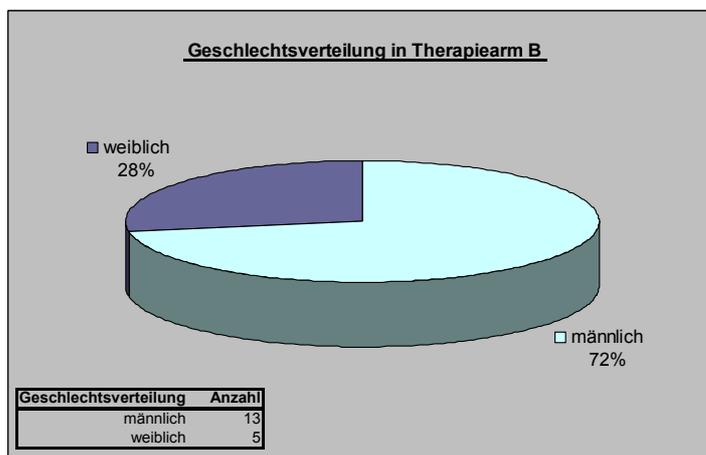


Abbildung 12 Geschlechtsverteilung in Therapiearm B

3.3.4 Nephrektomie vor Therapiebeginn in Therapiearm B

Aus Therapiearm B waren alle Patienten vor Therapiebeginn nephrektomiert worden.

3.3.5 Vortherapien in Therapiearm B

Von den 18 Patienten waren 4 Patienten vortherapiert worden, 14 Patienten hatten im Vorfeld keine Therapie erhalten (siehe Abbildung 13).

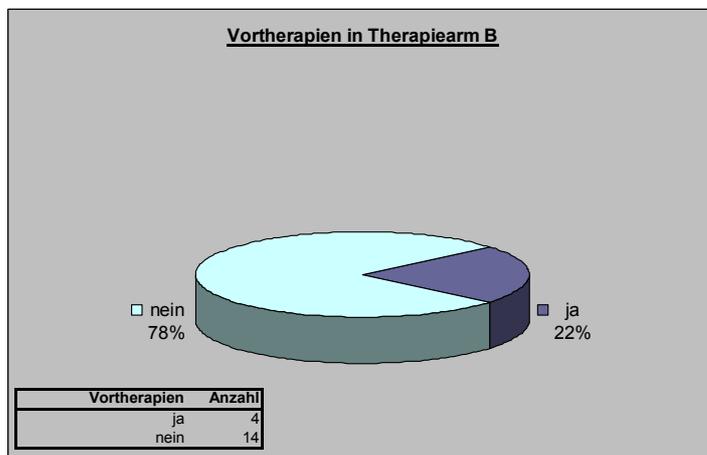


Abbildung 13 Vortherapien in Therapiearm B

Mit einer Immunochemotherapie mit IL-2 i.v. oder s.c. und/oder INF-alpha s.c. in Kombination mit einem Chemotherapeutikum waren 3 Patienten vorbehandelt worden. Ein Patient war mit IL-2 i.v. bereits therapiert worden, niemand aus dieser Gruppe hatte im Voraus eine Monochemotherapie erhalten (siehe Abbildung 14).

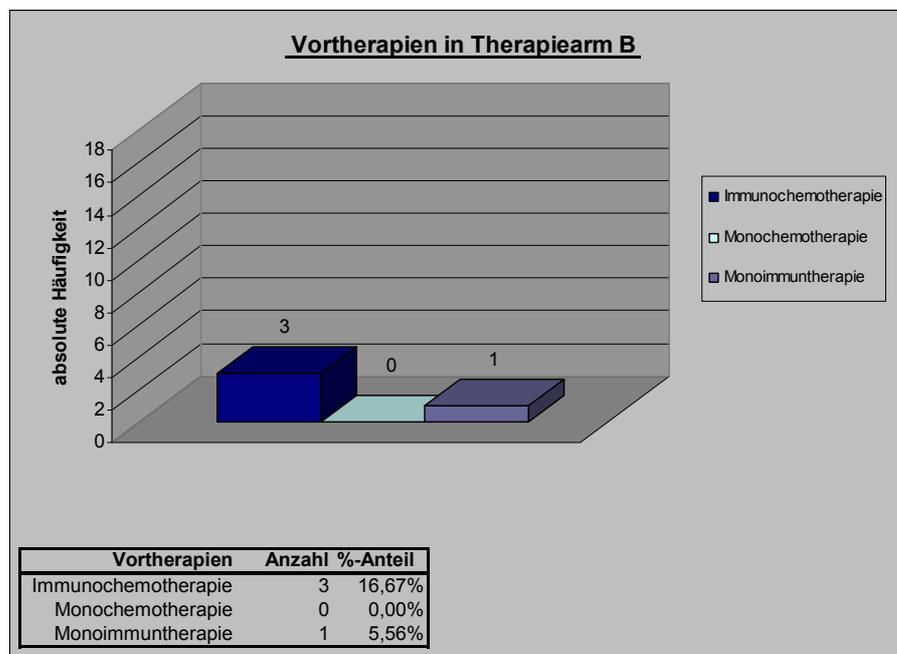


Abbildung 14 Vortherapien in Therapiearm B

3.3.6 Patientenstatus vor Therapiebeginn in Therapiearm B

Wie schon unter Abschnitt 3.2.7 beschrieben, gelten ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG-Status ≥ 1), ein metastatischer Befall in mehr als einem Organ und ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Beginn der systemischen Therapie mit IL-2 als Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen [15]. Deshalb wird die Gruppe im Folgenden anhand dieser Parameter evaluiert.

3.3.6.1 Allgemeinzustand vor Therapiebeginn in Therapiearm B

Der Allgemeinzustand vor Therapiebeginn beurteilt nach dem ECOG-Schema, welches bereits unter Abschnitt 3.2.2.1 vorgestellt worden ist, wird nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 15).

Ein Patient besaß einen ECOG-Status von 0, 14 Patienten einen ECOG-Status von 1 und 3 Patienten besaßen einen ECOG-Status von 2.

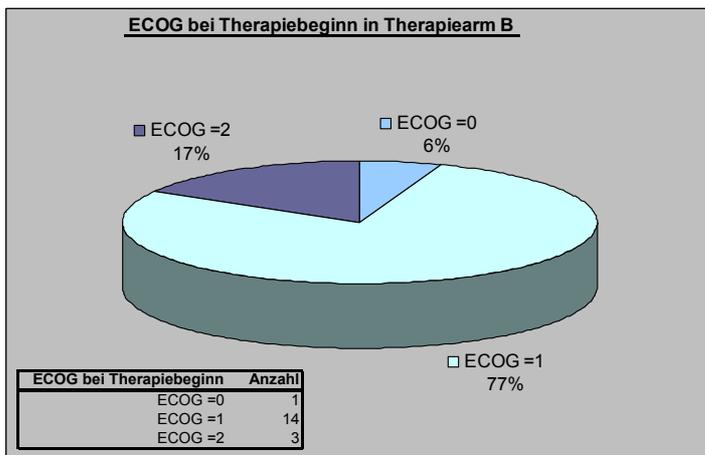


Abbildung 15 ECOG bei Therapiebeginn in Therapiearm B

3.3.6.2 Metastasenlokalisierung vor Therapiebeginn in Therapiearm B

Bei 4 Patienten war das Nierenzellkarzinom vor Therapiebeginn nur in die Lunge metastasiert, bei den restlichen 14 Patienten war es bereits zum metastatischen Befall von weiteren Organen gekommen (siehe Abbildung 16).

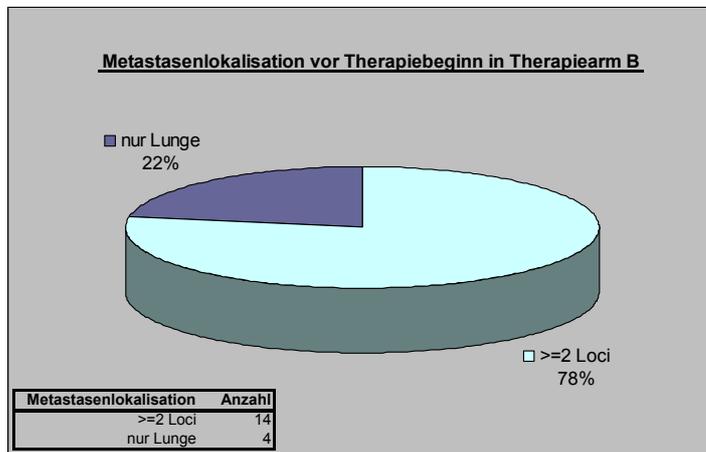


Abbildung 16 Metastasenlokalisierung in Therapiearm B

3.3.6.3 Zeitintervall zwischen Primärdiagnose und Therapiebeginn in Therapiearm B

Die zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Therapiebeginn betrug bei 12 Patienten weniger als 24 Monate und umfasste bei 6 Patienten mindestens 24 Monate (siehe Abbildung 17).

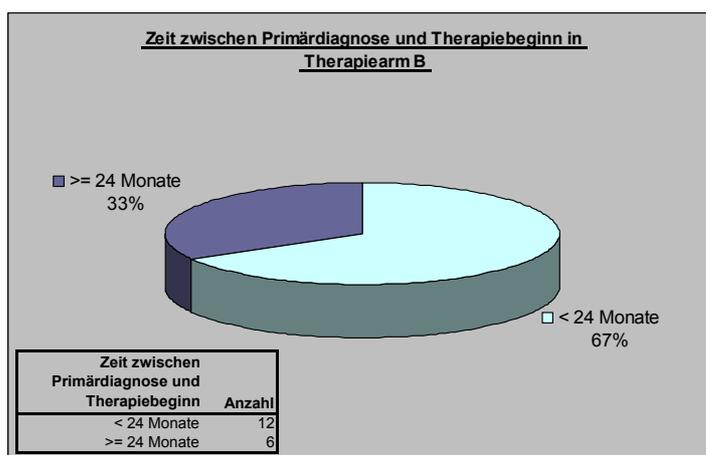


Abbildung 17 Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in Therapiearm B

4 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die Überlebenszeit und Verträglichkeit sowie das Ansprechen der Metastasen bei lokaler inhalativer IL-2-Therapie.

Das Therapieansprechen wurde anhand von CT-Bildern oder beim Auftreten von Knochenmetastasen durch eine Knochenszintigraphie kontrolliert. Diese Kontrolluntersuchungen wurden möglichst in regelmäßigen Abständen von 3 Monaten durchgeführt. Als Therapieansprecher gelten solche Patienten, bei denen es zu keiner weiteren Progression der Erkrankung gekommen war, also ein stable disease (SD) der Metastasen dokumentiert wurde, und solche, bei denen es zu einer nachweislichen Größenregredienz (CR, PR) der bekannten Metastasen gekommen war.

Die Patienten erhielten Verlaufsbogen zur wöchentlichen Evaluation, um die Verträglichkeit der inhalativen IL-2-Therapie im Verlauf zu dokumentieren (siehe Abschnitt 8.1).

In der vorliegenden Arbeit wurden die in diesen Verlaufsbogen gelisteten Nebenwirkungen beschrieben und dann in die Auswertung einbezogen, wenn sie mindestens mit einem Schweregrad von 3 und über eine Dauer von 3 Wochen von den Patienten aufgeführt wurden.

Des Weiteren wurden therapiebedingte Nebenwirkungen mit in die Auswertung einbezogen, wenn sie in Arztbriefen dokumentiert wurden, auch wenn diese nicht in den Verlaufsbogen dokumentiert worden waren.

4.1 Therapieansprechen

Die mittlere Therapiedauer umfasste in Therapiearm A 74 Wochen. Der empirische Median lag bei 37 Wochen. Vergleichsweise länger betrug die mittlere Therapiedauer im Therapiearm B 105 Wochen und der empirische Median lag bei 52 Wochen. Die Therapiedauer in Therapiearm A reichte von 3 bis 407 Wochen, während sie in Patientenkollektiv B von 3 bis 514 Wochen reichte (siehe Tabelle 5).

Ein Therapieansprechen (SD/PR) wurde in Therapiearm A bei 22 Patienten (46,81%) dokumentiert. Bei 20 Patienten (42,55%) wurde durch eine CT ein Progress nachgewiesen oder es fehlte eine klare Aussage, und bei 5 Patienten (10,64%) wurden keine CT-Aufnahmen durchgeführt, so dass nicht beurteilt werden kann, ob es hier zum Therapieansprechen (SD/PR/CR) gekommen war.

In Therapiearm B sprachen 11 Patienten (61,11%) auf die inhalative IL-2-Therapie an und 7 Patienten (38,89%) zeigten anhand von CT-Bildern einen Progress der Erkrankung oder es fehlte eine klare Aussage (siehe Tabelle 5).

Grundgesamtheit	Therapiearm A		Therapiearm B	
	absolut (N=47)	% 100,00%	absolut (N=18)	% 100,00%
Therapieergebnis				
Therapieansprechen (SD, PR)	22	46,81%	11	61,11%
Progression	20	42,55%	7	38,89%
unbekannt	5	10,64%	0	0,00%
Toxizitätszeichen				
entsprechend der Verlaufsbogen	8	17,02%	9	50,00%
entsprechend der Arztbriefe	9	19,15%	0	0,00%
keine	22	46,81%	7	38,89%
Therapieabbrüche wegen therapiebedingter Nebenwirkungen	4	8,51%	1	5,56%
Therapiedauer	in Wochen		in Wochen	
Mittelwert	74		105	
Median	37		52	
Spanne	3 - 407		3 - 514	

Tabelle 5 Ergebnisse

4.2 Toxizitätszeichen

Im Folgenden werden einerseits die Toxizitätszeichen aus den Verlaufsbogen evaluiert sowie andererseits Nebenwirkungen ausgewertet, die in Arztbriefen beschrieben wurden, ohne dass diese in den Verlaufsbogen dokumentiert worden waren.

4.2.1 Toxizitätszeichen in Therapiearm A

Bei 8 Patienten (17%) kam es zu therapiebedingten Nebenwirkungen entsprechend der Verlaufsbogen. In der vorliegenden Arbeit wurden die in den Verlaufsbogen gelisteten Nebenwirkungen beschrieben und dann in die Auswertung miteinbezogen, wenn sie mindestens mit einem Schweregrad von 3 und über eine Dauer von 3 Wochen von den Patienten aufgeführt wurden.

Aus Arztbriefen weiterer 9 Patienten (19%) geht aber zumindest hervor, dass es ebenfalls zum Auftreten therapiebedingter Nebenwirkungen unter inhalativer IL-2-Therapie gekommen war, sodass insgesamt bei 17 von 47 Patienten (36%) therapiebedingte Nebenwirkungen aufgetreten waren. Bei 11 Patienten (23%) ist das Auftreten von Toxizitätszeichen leider nicht zu beurteilen, da keine Verlaufsbogen von den Patienten geführt wurden. 22 Patienten (47%) tolerierten die Therapie ohne Toxizitätszeichen, das heißt, dass weder in Arztbriefen noch in den Verlaufsbogen therapiebedingte Nebenwirkungen beschrieben wurden.

Am häufigsten, insgesamt 6-mal, trat als Nebenwirkung der Therapie Abgeschlagenheit mit einem Schweregrad von 3 auf. Husten trat entsprechend der Verlaufsbogen 2-mal mit einem Schweregrad von 3 auf (siehe Abbildung 18). Laut Arztbriefen kam es bei weiteren 4 Patienten zu Husten und Atembeschwerden unter inhalativer IL-2-Therapie. Appetitlosigkeit wurde insgesamt im Therapiearm A 4-mal mit einem Schweregrad von 3 in den Verlaufsbogen angegeben, Schmerzen wurden als therapiebedingte Nebenwirkungen nur einmal dokumentiert (siehe Abbildung 18).

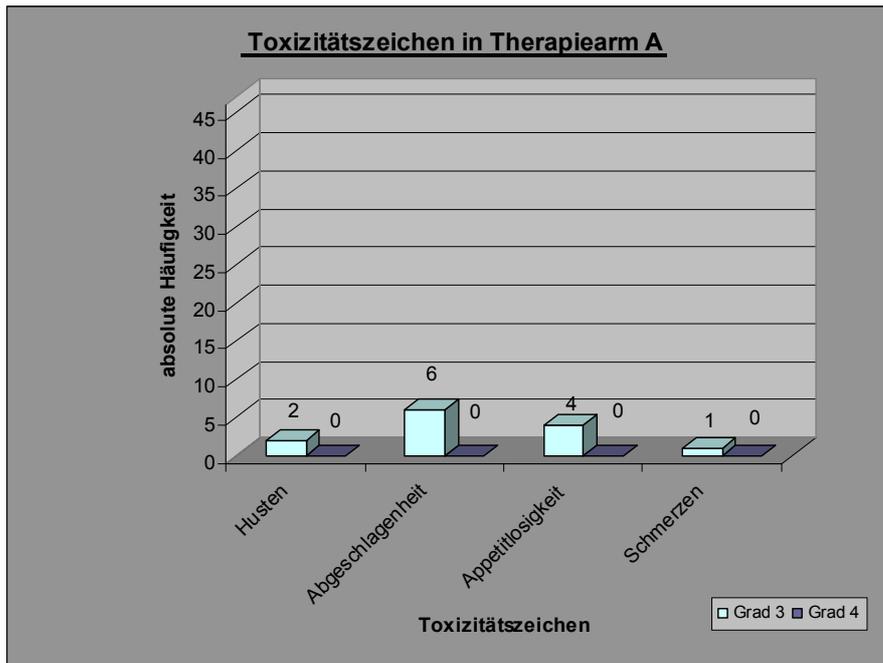


Abbildung 18 Toxizitätszeichen in Therapiearm A entsprechend der Verlaufsbogen

4.2.1.1 Kardiovaskuläre therapiebedingte Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre therapiebedingte Nebenwirkungen wie orthostatische Dysregulationsstörungen, Sinustachykardie, Tachyarrhythmia absoluta und IL-2-induzierte Hyperthyreose mit Tachykardie waren bei 6 Patienten (13%) aufgetreten. 4 dieser 6 Patienten hatten noch zusätzliche Nebenwirkungen, 2 Patienten hatten ausschließlich kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

Bei 4 Patienten (8,5%) kam es wegen therapiebedingter Nebenwirkungen zum Therapieabbruch. Nur bei einem dieser Patienten wurde die Therapie wegen ausschließlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen abgebrochen. Kein Patient verstarb an therapiebedingten Nebenwirkungen.

4.2.2 Toxizitätszeichen in Therapiearm B

In Therapiearm B kam es entsprechend der Verlaufsbogen bei 9 Patienten (50%) zu therapiebedingten Nebenwirkungen (siehe Tabelle 5). 7 Patienten (38,89%) tolerierten die Therapie ohne Nebenwirkungen und bei 2 Patienten (11%) ist das Auftreten von Toxizitätszeichen anhand der Verlaufsbogen nicht zu beurteilen, da die Verlaufsbogen nicht von den Patienten geführt worden waren (siehe Tabelle 5).

In Therapiearm B wurde am häufigsten Abgeschlagenheit unter der Therapie mit inhalativem IL-2 angegeben. Abgeschlagenheit trat hier mit einer Häufigkeit von 6 auf, davon 5-mal mit einem Schweregrad von 3 und einmal mit einem Schweregrad von 4. Appetitlosigkeit wurde 3-mal mit einem Schweregrad von 3 als Nebenwirkung beschrieben, Schmerzen und Husten jeweils 2-mal mit einem Schweregrad von 3. Ein Patient musste die Therapie wegen pulmonaler Nebenwirkungen bei bekannter COPD abbrechen (siehe Abbildung 19). Es traten keine kardiovaskulären therapiebedingten Nebenwirkungen in Therapiearm B auf. Kein Patient verstarb an therapiebedingten Nebenwirkungen.

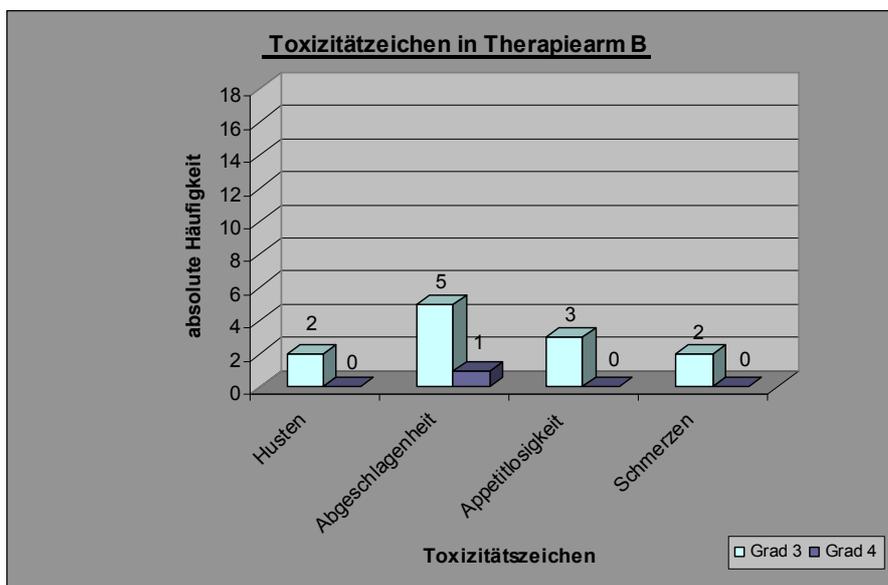


Abbildung 19 Toxizitätszeichen in Therapiearm B entsprechend der Verlaufsbogen

4.3 Überlebensraten für Therapiearm A

Die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten betragen in dem Patientenkollektiv A 64%, 43% und 27%. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 16%.

Das arithmetische Mittel betrug 30,3 Monate (95% KI 0,22-0,38).

Die mediane Überlebenszeit umfasste 19,61 Monate (95% KI 0,12-0,23).

Die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten der Therapieansprecher wurden mit 91%, 82% und 49% berechnet, die 5-Jahresüberlebensrate mit 34% (siehe Anhang unter 7.2.).

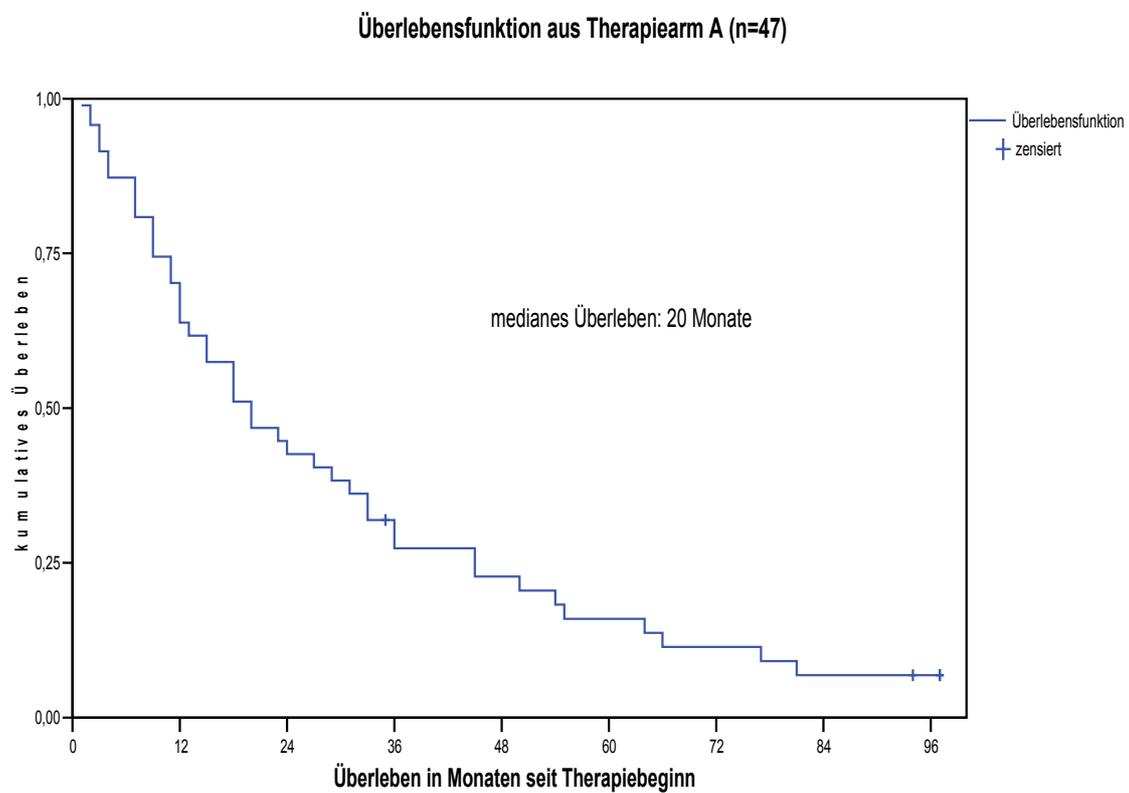


Abbildung 20 Überlebensfunktion aus Therapiearm A

Überlebensfunktionen aus Therapiearm A: Therapieansprecher vs. Therapieversager

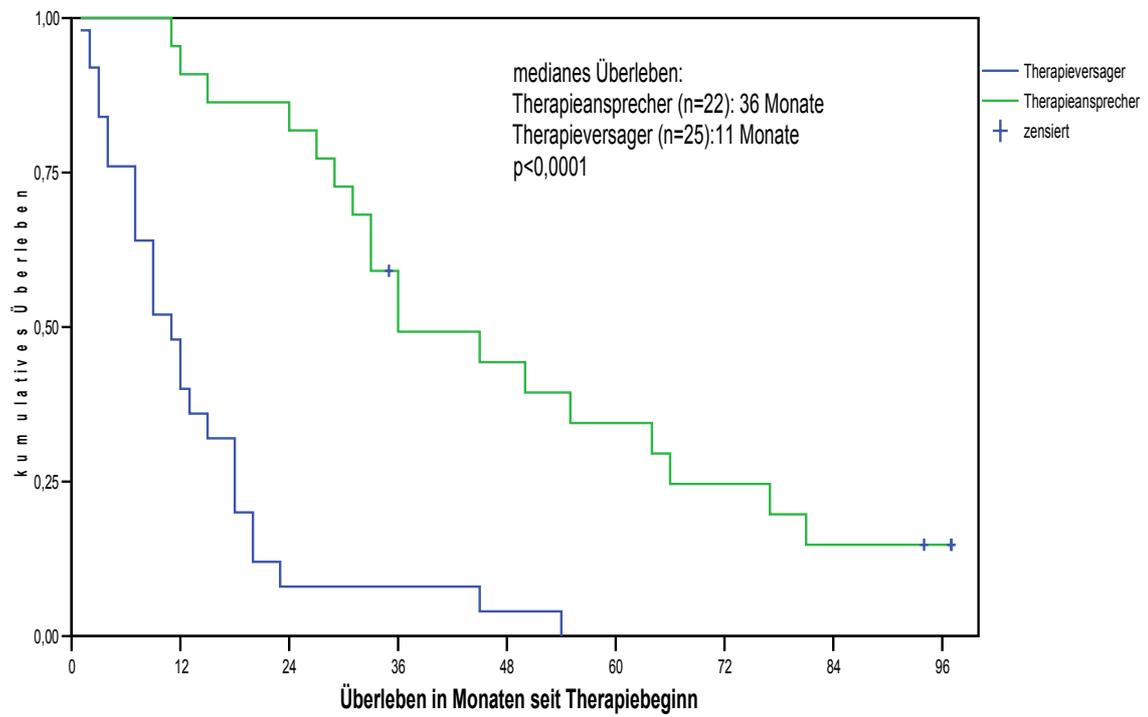


Abbildung 21 Überlebensfunktion aus Therapiearm A: Therapieansprecher vs. Therapieversager

4.4 Überlebensraten für Therapiearm B

Die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten von Patientenkollektiv B wurden mit 61%, 39% und 33% berechnet.

Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 17%.

Der arithmetische Mittelwert lag bei 31 Monaten (95% KI 0,17-0,45).

Die mediane Überlebenszeit umfasste 22 Monate (95% KI 0,3-0,41).

Die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten der Therapieansprecher lagen bei 91%, 55% und 45%.

Die 5-Jahresüberlebensrate der Therapieansprecher umfasste 27% (siehe Anhang unter 7.2.).

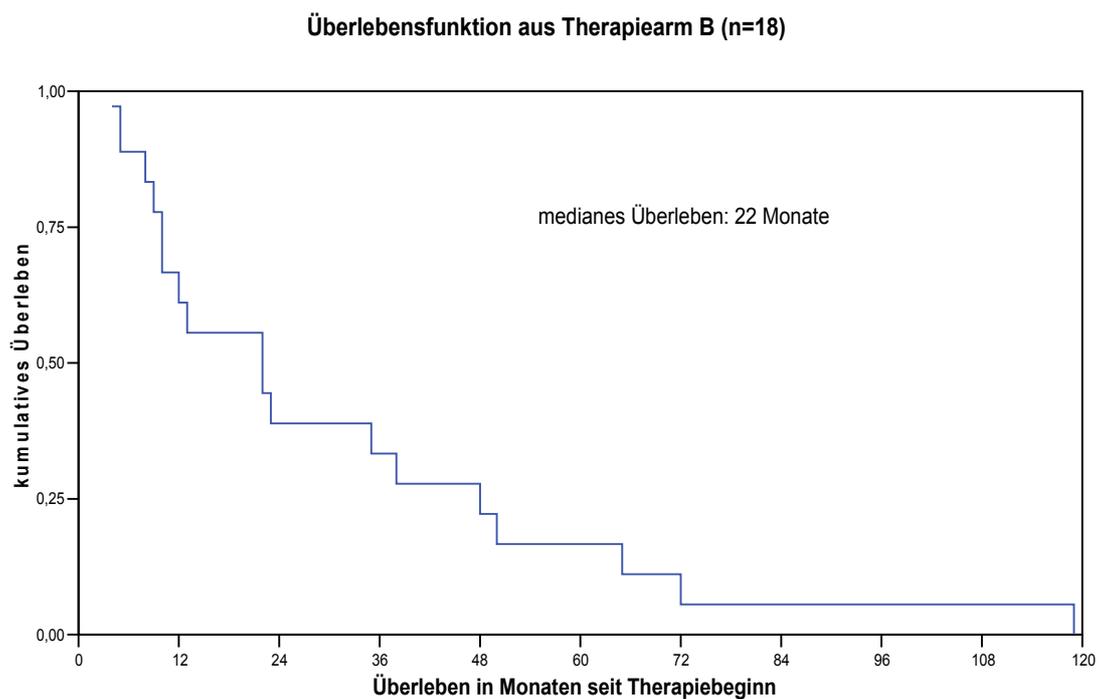


Abbildung 22 Überlebensfunktion aus Therapiearm B

Überlebensfunktionen aus Therapiearm B: Therapieansprecher vs. Therapieversager

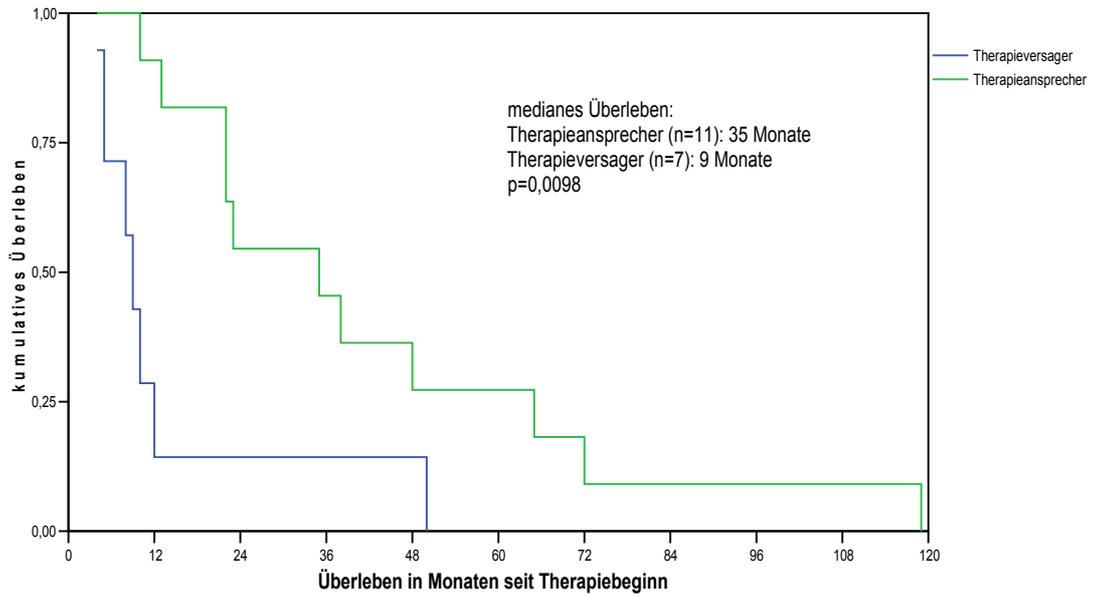


Abbildung 23 Überlebensfunktionen aus Therapiearm B: Therapieansprecher vs. Therapieversager

4.5 Vergleich der Überlebensraten von Therapiearm A und B

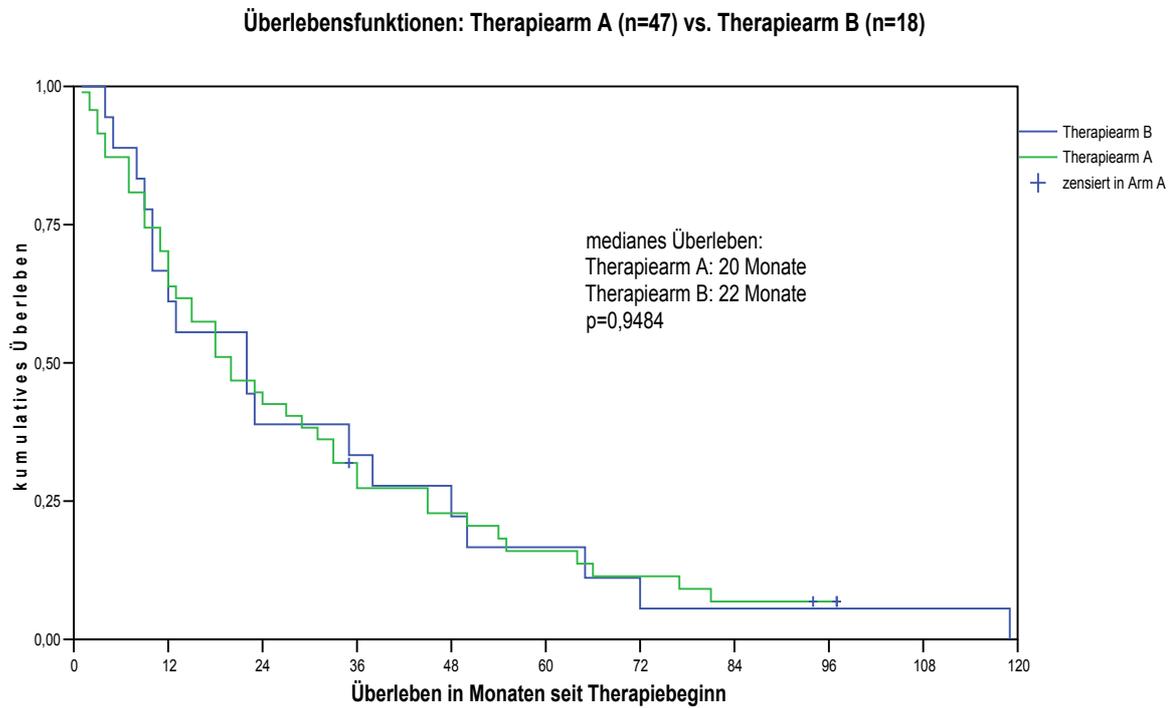


Abbildung 24 Überlebensfunktionen: Therapiearm A vs. Therapiearm B

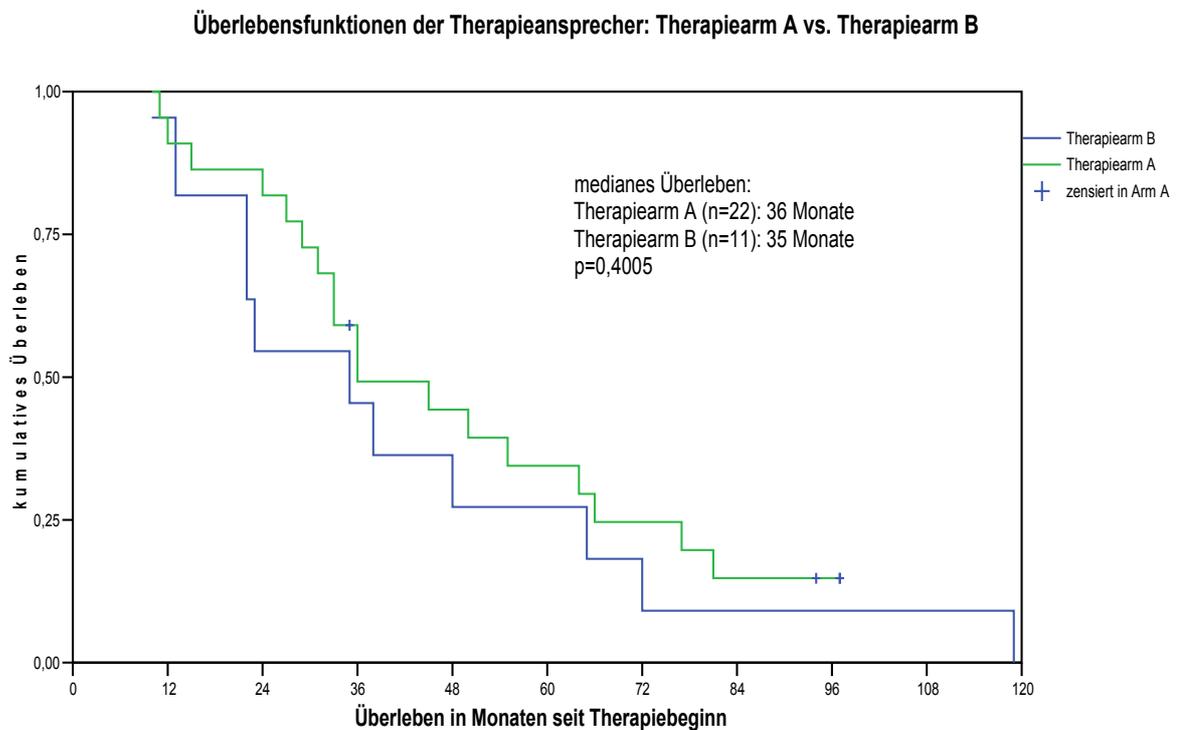


Abbildung 25 Überlebensfunktionen der Therapieansprecher: Therapiearm A vs. Therapiearm B

5 Diskussion

5.1 Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A und B

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten von insgesamt 65 Patienten mit fortgeschrittenem NZK retrospektiv nach der Überlebenszeit und Verträglichkeit unter inhalativer IL-2-Therapie evaluiert. Das Patientenkollektiv (N=65) wurde aufgrund kardiovaskulärer Begleiterkrankungen in Therapiearm A und B unterteilt (siehe 3.2., 3.3).

Die Patienten aus Therapiearm A stellten sich mit einem empirischen Median von 64 Jahren älter dar als die Patienten aus Therapiearm B mit einem Altersmedian von 59 Jahren. Der prozentuale Anteil an Frauen lag mit 26% geringfügig unter dem prozentualen Anteil an Frauen in Therapiearm B mit 28% (siehe Tabelle 6).

In Therapiearm A befanden sich zu Beginn der Therapie mit 85% (N=40) mehr Patienten mit einem ECOG-Status von 1 als in Therapiearm B mit 77% (N=14).

7 Patienten (15%) hatten in Therapiearm A einen ECOG-Status von 2, während 3 Patienten (17%) in Therapiearm B einen ECOG-Status von 2 hatten. In Therapiearm A gab es keinen Patienten mit einem ECOG-Status von 0. In Therapiearm B gab es einen Patienten mit einem ECOG-Status von 0 (siehe Tabelle 6).

In Therapiearm A befanden sich mit 28 Patienten (60%) im Verhältnis zu Therapiearm B mit 12 Patienten (67%) mehr Patienten, deren zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Therapiebeginn weniger als 24 Monate betragen hatte.

In Therapiearm A befanden sich mehr Patienten mit nur Lungenmetastasen (N=11) als in Therapiearm B (N=4). Entsprechend lag der Anteil der Patienten mit mehreren Metastasen mit 77% in Therapiearm A etwas geringer als in Therapiearm B mit einem prozentualen Anteil von 78%. Alle Patienten aus Therapiearm B waren vor Therapiebeginn nephrektomiert worden, während in Therapiearm A nur 45 Patienten (96%) nephrektomiert worden waren (siehe Tabelle 6).

Mit 19% war der Anteil an mit Chemo- bzw. Immuntherapien vortherapierten Patienten in Therapiearm A geringer als in Therapiearm B. In Therapiearm B waren 22% der Patienten vortherapiert worden (siehe Tabelle 6).

Charakteristika	Anzahl der Patienten aus Therapiearm A (N=47)	prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten aus Therapiearm B (N=18)	prozentualer Anteil
Alter				
Median	64		59	
Alterspanne	51-73		43-68	
Geschlecht				
weiblich	12	26%	5	28%
männlich	35	74%	13	72%
ECOG-Status				
0	0	0%	1	6%
1	40	85%	14	77%
2	7	15%	3	17%
DTI				
< 24 Monate	28	60%	12	67%
> = 24 Monate	19	40%	6	33%
Metastasenstatus				
nur Lunge	11	23%	4	22%
> = 2 Loci	36	77%	14	78%
vorher Nephrektomie				
ja	45	96%	18	100%
nein	2	4%	0	0%
unbekannt	0	0%		
Vorthherapie				
ja	9	19%	4	22%
nein	38	81%	14	78%

Tabelle 6 Charakteristika aus Therapiearm A und B

Die mediane Therapiedauer umfasste in Therapiearm A 37 Wochen, während sie in Therapiearm B 52 Wochen umfasste (siehe Tabelle 5).

Die Therapieansprechrates (PR/SD) lag mit 47% unter der Therapieansprechrates aus Therapiearm B mit 61% (siehe Tabelle 5).

Mit 50% war der Anteil der Patienten mit Toxizitätszeichen in Therapiearm B höher als in Therapiearm A. In Therapiearm A hatten nur 36% der Patienten Toxizitätszeichen (siehe Tabelle 5).

Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten der Patienten aus Therapiearm B waren mit 33% und 17% im Vergleich höher als die der Patienten aus Therapiearm A mit 27% und 16%, wenn auch die 5-Jahresüberlebensrate mit 17% nur geringfügig höher war. Die 4-Jahresüberlebensrate aus Therapiearm A war mit 23% allerdings größer als in Therapiearm B, ebenso wie die 1- und 2-Jahresüberlebensraten mit 64% und 43%. In Therapiearm B waren die 1-, 2- und 4-Jahresüberlebensraten entsprechend mit 61%, 39% und 22% kleiner als in Therapiearm A. Die mediane Therapiedauer mit 20 Monaten in Therapiearm A war nur geringfügig kürzer als in Therapiearm B mit einer medianen Therapiedauer von 22 Monaten.

Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Überlebensraten von Therapiearm A und B nicht signifikant ($p=0,9484$) (siehe Abbildung 24).

Größere Unterschiede ergaben sich in Hinblick auf die Tumoransprechraten, welche in Therapiearm A mit 47% geringer war als in Therapiearm B. In Therapiearm B sprachen 61% der Patienten auf die Therapie an.

Es ist festzustellen, dass die Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm A und B größer waren als die Überlebensraten der Therapieversager aus Therapiearm A und B. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,0000$ für Therapiearm A, $p=0,0098$ für Therapiearm B) (siehe Abbildung 21, Abbildung 23). Vergleicht man die Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm A und B miteinander, fällt auf, dass die 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm A mit 82%, 49% und 34% größer als in Therapiearm B mit 55%, 45% und 27% waren. Insgesamt gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Überlebensraten der Therapieansprecher aus den Therapiearmen A und B ($p=0,4005$) (siehe Abbildung 25).

Bei Betrachtung der Überlebensraten aller Patienten aus den Therapiearmen A und B ist zu berücksichtigen, dass Therapiearm A aus 47 Patienten bestand und der Therapiearm B lediglich aus 18 Patienten. Die Patientenzahlen sind nicht groß genug, um statistische Aussagen treffen zu können, doch ermöglichen sie die Einordnung in den Gesamtzusammenhang.

Im Vergleich der Überlebensraten aus den Therapiearmen A und B ist festzustellen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Therapiearm A und B gab. Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf das Überleben im Vergleich der Tumoransprecher aus den Therapiearmen A und B. Obwohl das Risikoprofil aufgrund der bei 66% der Patienten noch zusätzlich zu den Herzkreislauferkrankungen bestehenden Ausschlusskriterien deutlich stärker ausgeprägt war, waren die Toxizitätszeichen in Therapiearm A weniger ausgeprägt als in Therapiearm B bei vergleichbaren Überlebensraten. Das lässt vermuten, dass Patienten mit schweren anamnestischen oder bestehenden Herzkreislauferkrankungen keinen Nachteil bei der inhalativen IL-2-Therapie in Hinblick auf das Überleben und die Verträglichkeit gegenüber solchen Patienten haben, die zwar Ausschlusskriterien für die systemische Immuntherapie entsprechend der Zulassungsdosierung haben (siehe Abschnitt 3.2.2), aber keine schweren bestehenden oder anamnestischen Herzkreislauferkrankungen.

Ein Trend zu einem Unterschied zeigt sich in der Tumoransprechrage, welche in Therapiearm B höher lag als in Therapiearm A. 31 Patienten (66%) aus Therapiearm A wiesen Komorbiditäten auf (siehe Abschnitt 3.2.2.). Diese Konstellation scheint zu einem Nachteil im Tumoransprechen zu führen.

Auffällig sind die großen Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumoransprechen in Therapiearm A. Das lässt vermuten, dass Tumoransprechen das Überleben von Patienten mit bestehenden oder anamnestischen Herzkreislaufkrankungen stärker beeinflusst.

5.2 Evaluation der Therapieergebnisse aus Therapiearm A vor dem internationalen wissenschaftlichen Hintergrund

5.2.1 Vergleich der Therapieergebnissen aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach systemischer Immuntherapie bei Hochrisikopatienten

Motzer et al. berichten 2000 in einer Studie mit 670 Patienten mit fortgeschrittenem NZK für mit Immuntherapie (INF-alpha oder IL-2) oder Chemotherapie behandelte Hochrisikopatienten von einem medianen Überleben von 6 beziehungsweise von 3 Monaten [41].

Clark et al. verabreichten in einer Phase-II-Studie 19 Hochrisikopatienten mit metastasiertem NZK, die eine Hochdosis-IL-2-Therapie nicht toleriert hätten, niedrig dosiertes IL-2 s.c. in Kombination mit niedrig dosiertem Interferon-alpha. Es wurde ein medianes Überleben von 6 Monaten und eine 1-Jahresüberlebensrate von 16% beschrieben. Kein Patient überlebte 5 Jahre, alle Patienten waren nach 2 Jahren verstorben [15].

In einer Studie von Fossa et al. wurde bei Hochrisikopatienten und metastasiertem NZK nach Immuntherapie mit INF-alpha ein 5-Jahresüberleben von 0% dokumentiert. Fossa et al. schreiben, dass eine systemische Immuntherapie mit INF-alpha für Hochrisikopatienten keine effektive Behandlungsmöglichkeit darstellt [26].

Atzpodien et al. berichten über ein 5-Jahresüberleben von 5% und über ein medianes Überleben von 8 Monaten bei Hochrisikopatienten mit metastasiertem NZK, die entweder INF-alpha-2a und IL-2 s.c., INF-alpha-2a, IL-2 s.c. und 5-FU oder die

Kombination aus INF-alpha-2a s.c., IL-2 s.c., 5-FU zusammen mit 13-cis-Retinoidsäure erhalten hatten [5].

In einer weiteren Studie erreichten Hochrisikopatienten mit metastasiertem NZK nach einer systemischen IL-2-Therapie (s.c., i.v.) ein 1-, 2-, 3-Jahresüberleben von 26%, 10% und 1%. Kein Patient überlebte 5 Jahre nach Therapiebeginn [34].

Alle in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten aus Therapiearm A waren, wie in den bisher genannten Studien, Hochrisikopatienten, die alle mit inhalativem IL-2 therapiert wurden. Das Überleben der Patienten aus Therapiearm A stellt sich mit einem medianen Überleben von 20 Monaten und einem 5-Jahresüberleben von 16% deutlich länger als in den genannten Studien dar.

5.2.2 Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach systemischer Immuntherapie bei Patienten mit geringem Risikoprofil

Im Folgenden wird das Überleben der Patienten aus Therapiearm A mit dem Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem NZK verglichen, die kein oder nur ein sehr gering ausgeprägtes Risikoprofil hatten, das heißt, dass diese Patienten keine Hochrisikopatienten wie die Patienten aus Therapiearm A waren.

Yang et al. führten 2003 eine randomisierte Studie mit drei Therapiearmen mit Patienten mit metastasiertem NZK durch [71]. Alle Patienten waren bei Therapiebeginn in einem guten Allgemeinzustand. Der überwiegende Anteil der Patienten hatte einen ECOG-Status von 0 und nur vereinzelte Patienten einen ECOG-Status von 2. Der Altersmedian lag in allen drei Therapiearmen bei 48 Jahren [71].

Die Patienten erhielten in Abhängigkeit vom Therapiearm entweder eine Hochdosis-IL-2-Therapie (i.v.), eine niedrig dosierte IL-2-Therapie (i.v.) oder eine subkutane IL-2-Therapie.

In dem mit hochdosiertem IL-2 behandelten Therapiearm wird von einer 5-Jahresüberlebensrate von ungefähr 19% und in der mit niedrig dosiertem IL-2 therapierten Therapiearm von einem 5-Jahresüberleben von ungefähr 13% berichtet.

Bei den Patienten, denen IL-2 subkutan verabreicht worden war, wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 0% beschrieben. Die Tumoransprechrates waren in der mit hochdosiertem IL-2 behandelten Gruppe mit 21% höher als in der mit niedrig dosiertem IL-2 therapierten Therapiearm. In dem Therapiearm betrug die Tumoransprechrates 13%. Die 5-Jahresüberlebensraten der kompletten Tumoransprecher (CR) in der mit

Hochdosistherapie behandelten Gruppe lag bei ungefähr 90%, das 5-Jahresüberleben der kompletten Tumoransprecher in der mit niedrig dosiertem IL-2 therapierten Therapiearm bei 50% [71].

In einer Übersichtstabelle stellen Huland et al. unter anderem die Überlebenszeiten von 18 Studien mit Patienten mit fortgeschrittenem NZK mit geringem Risikoprofil dar [35]. Alle Patienten hatten eine systemische Immuntherapie (IL-2, INF-alpha) erhalten. Bei Betrachtung der Überlebensraten aus dieser Mehrzahl von Studien ist folgendes festzustellen.

In einer Studie von Atzpodien et al. 2003 lag die 5-Jahresüberlebensrate mit 27% am höchsten [5]. Die in dieser Studie evaluierten Patienten hatten bei Beginn der Therapie ein geringes Risikoprofil mit gutem Allgemeinzustand [35] [5]. Weiter wurden 5-Jahresüberlebensraten von 20% in 5 verschiedenen Patientenkollektiven aus mehreren Studien dokumentiert [35]. Alle Patienten dieser Studien waren bei Therapiebeginn ebenfalls keine Hochrisikopatienten, sondern besaßen ein geringes Risikoprofil.

Auf der anderen Seite wurde in 7 verschiedenen Patientenkollektiven ein 5-Jahresüberleben von 0% evaluiert [35]. Die dabei untersuchten Patienten hatten ebenfalls ein geringes Risikoprofil und waren dementsprechend keine Hochrisikopatienten für die systemische Immuntherapie. Bei Betrachtung der 18 Studien sind die Überlebensraten aus Therapiearm A im Vergleich zu 7 Studien besser. Die Studienergebnissen der guten Risikogruppe von Atzpodien et al., die von einem 5-Jahresüberleben von 27% berichten, sind jedoch besser als die der Patienten aus Therapiearm A mit dem deutlich ausgeprägten Risikoprofil.

5.2.3 Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach chirurgischer Entfernung von Lungenmetastasen

Piltz et al. berichten in einer Studie mit 105 Patienten mit ausschließlich pulmonal metastasiertem NZK von einem 5-Jahresüberleben von 40% und einem medianen Überleben von 43 Monaten bei kompletter Tumorresektion [48]. Alle Patienten befanden sich in einem guten Allgemeinzustand, wodurch der chirurgische Eingriff möglich war.

Des Weiteren wurde in dieser Studie eine 5-Jahresüberlebensrate von 0% bei inkompletter Tumorresektion beschrieben. Alle Patienten waren nach inkompletter Tumorresektion nach 30 Monaten verstorben [48].

In einer Studie von Hofmann et al. wurde bei Patienten mit ausschließlich pulmonalen Metastasen und gutem Allgemeinzustand nach kompletter Entfernung der Lungenmetastasen (R0) ein medianes Überleben von 39,2 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von 33,4% dokumentiert [32]. Bei inkompletter Tumorresektion umfasste die mediane Überlebenszeit 13,3 Monate bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 0%. Alle Patienten waren nach 3,5 Jahren verstorben [32].

Alle Patienten aus Therapiearm A sind aufgrund des Metastasenstatus, der Tumorlast und des Risikoprofils inoperabel und somit eher vergleichbar mit den Patienten aus den Studien, bei denen nur eine inkomplette Tumorresektion vorgenommen werden konnte. Mit einem medianen Überleben von 19,61 Monaten und einer 5-Jahresüberlebensrate von 16% liegt das Ergebnis deutlich über denen der Patienten der beiden Studien nach inkompletter Tumorresektion.

5.2.4 Vergleich der Therapieergebnisse aus Therapiearm A mit Studienergebnissen nach Chemotherapie und nach Misteltherapie

In vier verschiedenen Studien von Drucker, Fizazi, Haas und Shamash wurden 5-Jahresüberlebensraten von 0% bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK und gemischtem Risikoprofil bei Therapiebeginn evaluiert, die mit einer Chemotherapie therapiert worden waren [35]. Fossa et al. berichten über eine 5-Jahresüberlebensrate von <5% bei Patienten nach Chemotherapie mit fortgeschrittenem NZK und einem gemischten Risikoprofil bei Therapiebeginn [35].

Brinkmann et al. führten eine Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem NZK und einem gemischten Risikoprofil durch, bei der die Patienten eine Misteltherapie

erhielten. Es wurde eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten und eine 1-Jahresüberlebensrate von 0% beschrieben [9].

5.3 Toxizitätszeichen unter verschiedenen Immuntherapien

Um die Bedeutung von Toxizitätszeichen in der Onkologie einzuschätzen, ist es wichtig, zwischen kurativen und palliativen Behandlungsstrategien zu differenzieren. Bei einer kurativen Behandlung besteht meist die Bereitschaft, erhebliche Nebenwirkungen für die Zeit der Therapie in Kauf zu nehmen. Anders stellt sich die Situation bei palliativen Therapieverfahren dar. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist in fast allen Fällen begrenzt. Das Ziel palliativer Therapieansätze liegt vornehmlich in der Erhaltung der Lebensqualität durch Prävention und Behandlung tumorbedingter Komplikationen bei möglichst geringen Nebenwirkungen der Therapie. Auch wenn eine palliative Behandlung den Patienten nicht heilt, sollte der persönliche Nutzen größer sein als die durch die Therapie entstehenden Schäden.

Beim fortgeschrittenen NZK ist weitgehend von palliativen Therapieansätzen auszugehen. Kurative Optionen, wie es sie für das lokal begrenzte NZK gibt, sind für das metastasierte NZK nur bei wenigen ausgewählten Patienten unter Immuntherapie bekannt [71].

Zu den Therapieverfahren zur Behandlung des fortgeschrittenen NZK zählt unter anderem die kontinuierliche intravenöse Applikation von IL-2. Es ist bekannt, dass es dabei zu starken therapiebedingten Nebenwirkungen wie arteriellem Hypotonus, Lungen und Herzversagen in Folge des capillary leak syndrome kommen kann [56].

Des Weiteren berichten Autoren von weniger stark ausgeprägten therapiebedingten Nebenwirkungen nach subkutaner Applikation von IL-2. Am stärksten ausgeprägt sind unter dieser Applikationsform von IL-2 Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit [1] [14].

Die inhalative Applikation von IL-2 erzeugt hingegen ausschließlich lokale, vollständig reversible, dosisabhängige Nebenwirkungen wie Husten. Therapiebedingte lebensbedrohliche Zustände wurden nicht beschrieben [73].

In Therapiearm A kam es trotz des hohen Risikoprofils durch die Ausschlusskriterien und die zusätzlichen Herzkreislauferkrankungen nur bei 36% der Patienten zu therapiebedingten Nebenwirkungen. Am häufigsten wurde jeweils mit einem

Schweregrad von 3 Abgeschlagenheit angegeben. Es kam zu keinen lebensbedrohlichen Zuständen unter der Inhalationstherapie mit IL-2. Kein Patient verstarb an den Folgen therapiebedingter Nebenwirkungen.

Die Inhalationstherapie mit IL-2 in Kombination mit niedrig dosiertem subkutan verabreichten IL-2 scheint für Patienten mit schweren anamnestischen oder bestehenden Herzkreislauferkrankungen gut verträglich zu sein, was sich zum einen an den nur bei wenigen Patienten aufgetretenen therapiebedingten Nebenwirkungen und zum anderen an der langen medianen Therapiedauer von 37 Wochen zeigt.

5.4 Schlussfolgerungen

Zusammengefasst stellt die inhalative IL-2-Therapie zusammen mit einer niedrig dosierten Applikation von subkutanem IL-2 eine gute Therapiealternative für Patienten mit metastasiertem NZK und schweren bestehenden oder anamnestischen Herzkreislauferkrankungen dar. Nicht nur in Hinblick auf das mediane Überleben von 19,61 Monaten und auf ein 5-Jahresüberleben von 16%, sondern auch in Hinblick auf die wenig ausgeprägten, reversiblen therapiebedingten Nebenwirkungen. In Anbetracht der relativ langen Überlebensraten im Vergleich mit anderen palliativen Therapieformen (siehe Abschnitt 5.2) stellt diese Therapieform für selektionierte Patienten eine geeignete Therapieform dar. Besonders deshalb, weil diese Therapie, verglichen mit anderen palliativen Therapien, wenig Nebenwirkungen mit sich bringt, wodurch für die Patienten bei einem 5-Jahresüberleben von 16% ein echter Benefit entsteht.

6 Zusammenfassung

Für die Behandlung des fortgeschrittenen NZK gilt heute als einzige effektive Behandlung die systemische Immuntherapie mit Zytokinen wie Interleukin-2 und Interferon-alpha. Zytokine führen nachweislich zur Tumorrückbildung und bei selektionierten Patienten zur Lebensverlängerung [50]. Leider ist diese Therapie mit typischen Nebenwirkungen behaftet, wodurch es zu einer deutlichen Herz-Kreislaufbelastung kommt. Aufgrund dieser starken Nebenwirkungen sind Patienten mit anamnestischen oder bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen von der systemischen Immuntherapie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 2.2.7, 2.2.8.3). Neben der zugelassenen systemischen Immuntherapie bietet die inhalative IL-2-Therapie für Patienten mit Ausschlusskriterien für die systemische Immuntherapie eine echte Therapieoption [34]. Bisher ist noch unbekannt, wie sich die Überlebenszeiten und die Verträglichkeit unter der Inhalationstherapie mit IL-2 für Patienten mit anamnestischen oder bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen darstellen. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit anhand einer sorgfältig durchgeführten Aktenanalyse von 65 Patienten retrospektiv evaluiert. Alle Patienten wurden mit inhalativem IL-2 und niedrig dosiertem subkutanem IL-2 behandelt (siehe Abschnitt 3.1). Die Patienten wurden in zwei Therapiearme aufgeteilt (siehe Abschnitt 3). Therapiearm A bestand aus 47 Patienten, die alle **schwere** bestehende oder anamnestische Herz-Kreislaufkrankungen bei Therapiebeginn hatten. Zusätzlich besaßen 77% der Patienten noch weitere Ausschlusskriterien für die systemische Immuntherapie. In Therapiearm B befanden sich 18 Patienten mit arteriellem Hypertonus, wobei **alle** Patienten noch weitere Ausschlusskriterien für die systemische Immuntherapie hatten. Bei der Bewertung der Therapieergebnisse aus Therapiearm A und B ist zu berücksichtigen, dass die Patientenzahlen nicht groß genug sind, um statistische Aussagen treffen zu können, doch ermöglichen sie die Einordnung in den Gesamtzusammenhang.

Die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten betragen in Therapiearm A 64%, 43% und 27%. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 16% bei einer medianen Überlebenszeit von 19,61 Monaten (siehe Abschnitt 4.3). In Therapiearm A kam es bei 36% der Patienten zu therapiebedingten Nebenwirkungen. Am häufigsten, insgesamt 6-mal, wurde jeweils mit einem Schweregrad von 3 Abgeschlagenheit angegeben (siehe Abschnitt 4.2.1). Kardiovaskuläre therapiebedingte Nebenwirkungen traten bei 6 Patienten (13%) auf. 4 dieser 6 Patienten hatten noch zusätzliche Nebenwirkungen, 2 Patienten hatten

ausschließlich kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Kein Patient verstarb an therapiebedingten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.1.1).

In Therapiearm B betrug die 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten 61%, 39% und 33%. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 17% bei einem medianen Überleben von 22 Monaten (siehe Abschnitt 4.4). Der Unterschied der Überlebensraten in Therapiearm A und B war nicht signifikant ($p=0,9484$) (siehe Abschnitt 4.5).

In Therapiearm B entwickelten 9 Patienten (50%) therapiebedingte Nebenwirkungen. Am häufigsten wurde Abgeschlagenheit angegeben, 5-mal mit einem Schweregrad von 3 und einmal mit einem Schweregrad von 4. In Therapiearm B traten keine kardiovaskulären therapiebedingten Nebenwirkungen auf. Auch in Therapiearm B verstarb kein Patient an den Nebenwirkungen der Therapie (siehe Abschnitt 4.2.2).

Im Vergleich der Therapieergebnisse aus den Therapiearmen A und B scheinen Patienten durch schwere bestehende oder anamnestische Herz-Kreislaufkrankungen keinen Nachteil hinsichtlich der Überlebenszeit und Verträglichkeit bei der inhalativen IL-2-Therapie zu haben. Die inhalative IL-2-Therapie bietet Patienten mit schweren Herz-Kreislaufkrankungen aufgrund der guten Verträglichkeit bei einem 5-Jahresüberleben von 16% eine echte Therapieoption.

Auch verglichen mit anderen Studienergebnissen palliativer Therapien bei Patienten mit geringem Risikoprofil (siehe Abschnitt 5.2.2) liefert die inhalative IL-2-Therapie trotz des ausgeprägten Risikoprofils der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengruppe mindestens vergleichbare Ergebnisse in Hinblick auf das 5-Jahresüberleben bei besserer Verträglichkeit der Therapie.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Atzpodien J, Korfer A, Evers P, Franks CR, Knuver-Hopf J, Lopez Hanninen E, Fischer M, Mohr H, Dallmann I, Hadam M (1990) Low-dose subcutaneous recombinant human interleukin-2 in advanced human malignancy: A phase II outpatient study. *Mol Biother* 2:18-26
- [2] Atzpodien J, Hänninen L, Kirchner H et al. (1995) Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant interleukin-2 and interferon-alfa-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 13:497-501
- [3] Atzpodien J. et al. (2001) Nierenzellcarcinom. In: Zielinski C (Hrsg), Jakesz R (Hrsg) *Onkologie heute, Urogenitale Carcinome*. Springer, Wien New York, Bd IV, S 179-199
- [4] Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ et al. (2001) IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 85:1130-1136
- [5] Atzpodien J, Royston P, Wandert T et al. (2003) Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 88 (3):348-53
- [6] Bayer Healthcare (2005) Fachinformation Nexavar® (sorafenib) tablets 200 mg, 08918808M R1-14
- [7] Boeckmann W, Jakse G (1993) Nierenzellkarzinome. In: Rübber H (Hrsg) *Uro-onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg, S 21-50
- [8] Bracken RB (1987) Renal carcinoma: Clinical aspects and therapy. *Sem Roentg* 22, 4:241-247
- [9] Brinkmann OA, Hertle L (2004) Kombinierte Zytokintherapie versus Misteltherapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom. *Der Onkologe* 10:978-985
- [10] Bukowski RM (2001) Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 19:148-154
- [11] Bukowski RM, Novick AC (1997) *Clinical Practice Guidelines: Renal Cell Carcinoma*. *Cleve Clin J Med* 64 suppl 1:1-44
- [12] Buter J, Sleifer DT, van der Graaf WTA et al. (1993) A progress report on the outpatient treatment of patients with advanced renal cell carcinoma using subcutaneous recombinant interleukin-2. *Semin Oncol* 20 suppl 9:16-21
- [13] Buzaid AC et al. (1989) Therapeutic options in renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 16, 1:12-19

- [14] Buzio C, Palma G, Passalacqua R et al. (1997) Effectiveness of very low doses of immunotherapy in advanced renal cell cancer. *Br J Cancer* 76:541-544
- [15] Chiron (2003) Fachinformation Proleukin®. 4052-V797-Proleukin S
- [16] Clark JI, Gaynor ER, Martone B et al. (1999) Daily Subcutaneous Ultra-Low-Dose Interleukin-2 with Daily Low-Dose Interferon-alpha in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 5:2374-2380
- [17] Dutcher JP (2002) Current status of Interleukin-2 Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma and Metastatic Melanoma. *Onkology* Vol 16, No 11, suppl 13
- [18] Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G et al. (1997) Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 3:157-162
- [19] Dutcher JP, Logan T, Gorden M et al. (2000) Phase II trial of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil in metastatic renal cancer: a cytokine working group study. *Clin Cancer Res* 6:3442-3450
- [20] Ebert T, Schnell D, Weißbach L (2005) Lymphknotendissektion beim Nierenzellkarzinom. *Der Urologe* 6:635-637
- [21] Eklund JW, Kuzel TM (2004) A review of recent findings involving interleukin-2-based cancer therapy. *Current Opinion in Onkology* 16:542-546
- [22] Elson PJ et al. (1988) Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 48:7310-7313
- [23] Escudier B, Eisen T, Stadler W et al. (2007) Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356, 2:11-20
- [24] Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G (2000) Long-term survival update for high dose recombinant interleukin-2 patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 6 suppl 1:55-57
- [25] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. (2004) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell cancer: a combined analysis. *J Urol* 171:1071-1076
- [26] Fossa SD, Kramer A, Droz JP (1994) Prognostic factors in survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer* 30A (9):1310-1314
- [27] Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Onkol* 13:668-696

- [28] Grabensee B (2002) Tumoren der Niere. Grabensee B (Hrsg) Nephrologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Bd II, S 158-164
- [29] Hautmann RE, Huland H (2001) Nierenzellkarzinom. In: Hautmann RE, Huland H (Hrsg) Urologie. Springer, Berlin Heidelberg, 2. Auflage, S 184-198
- [30] Heinzer H, Huland E, Huland H (2002) Regionale Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Der Urologe* 41:239-248
- [31] Henriksson C et al. (1990) Bilateralasynchronous renal cell carcinoma. *Eur Urol* 18 suppl 2:2-3
- [32] Hofmann H, Neef H, Krohe K et al. (2005) Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *European Urology* 48:77-82
- [33] Huland E, Heinzer H, Huland H (1999) Treatment of pulmonary metastatic renal cell carcinoma in 116 patients using inhaled interleukin-2 (IL-2). *Anti-cancer Res* 19:2679-2683
- [34] Huland E et al. (2003) Efficacy and Safety of Inhaled Recombinant Interleukin-2 in High-Risk Renal Cell Cancer Patients Compared with Systemic Interleukin-2: Outcome Study. *Folia Biologica (Praha)* 49:183-190
- [35] Huland E, Heinzer H, Huland H (2006) Renal cell carcinoma - Immunotherapy. In: Rosette J, van Poppel H, Sternberg C (Hrsg) *Renal Cell Cancer: Diagnosis and Therapy*. Springer, London, in press
- [36] Kath R, Schlichter A, Höffken K (2002) Nierenzellkarzinom. In: Schmoll, Höffken, Possinger (Hrsg): *Kompendium internistische Onkologie*. Springer, Berlin, Auflage 3, S 1765
- [37] Landis SH et al. (1998) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 48:6-29
- [38] Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M et al. (1995) Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 76 (5):824-832
- [39] Merimsky O, Gez E, Weitzen R et al. (2004) Targeting pulmonary metastases of renal cell carcinoma by inhalation of interleukin-2. *Annals of Onkology* 15:610-612
- [40] Motzer RJ et al. (1996) Renal cell-carcinoma. *N Engl J Med* 335:865-875
- [41] Motzer RJ, Mazumadar M, Bacik J et al. (2000) Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical oncology* Vol 18:1928-1935

- [42] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. (2007) Sunitinib versus Interferon-alpha in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356, 2:115-123
- [43] Naglieri E, Gebbia V, Durini E et al. (1998) Standard Interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha immunotherapy versus an IL-2 and epirubicin immunotherapeutic association in metastatic renal cell carcinoma. *Anti-cancer Res* 18:2021-2026
- [44] Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon-alpha-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 338:1272-1278
- [45] Negrier S, Caty A, Lesimple T et al. (2000) Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha with or without fluorouracil. *J Clin Oncol* 15:4009-4015
- [46] Negrier S, Maral J, Drevon M et al. (2000) Long-term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant interleukin-2 in Europe. *Cancer J Sci Am* 6 suppl 1:93-98
- [47] Pfizer (2006) Fachinformation Sutent® (Sunitinib Malate) capsules. LAB-0317-1.0
- [48] Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW et al. (2002) Pulmonary resection of renal cell carcinoma metastasis. *Ann Thorac Surg* 73:1082-1087
- [49] Pittmann K, Selby P (1994) The Management of Renal Cell Carcinoma. *Crit Rev Onkol Haematol* 16:181-200
- [50] Pizza G, De Vinci C, Viza D (2002) Immunotherapeutic approaches for renal cancer. *Folia Biol* 48:167-181
- [51] Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M et al. (1999) Prospective Randomized Trial of Interferon Alfa-2a plus Vinblastine versus Vinblastine alone in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Onkol* 9:2859-2867
- [52] Quesada JR (1989): Role of interferon in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 34:80-83
- [53] Quesada JR, Rios A, Swanson D, Trown P, Gutterman JU (1985) Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Onkol* 3:1522-1528

- [54] Rhode D (2001) Chemoimmuntherapie und Vakzinebehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. In: Truss MC, Stief C, Machtens S et al. (Hrsg) *Pharmakotherapie in der Urologie*. Springer, Berlin Heidelberg Aufl.1, S 85
- [55] Roche (2005) Fachinformation Roferon-A Fertiglösung. 0153-X924
- [56] Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL et al. (1994) Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. *JAMA* 271:907-913
- [57] Schlehofer, B et al. (1996) International renal cell-cancer study. The role of medical and family history. *Int J Cancer* 66:723-726
- [58] Schomburg A, Kirchner H, Fenner M et al. (1993) Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 29A (5):737-40
- [59] Schröder J (1998) Klassifikation, Subtypisierung und prognostische Faktoren. In: Schnorr D, Loening SA (Hrsg) *Nierenzellkarzinom*. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, S 54
- [60] Sleijfer DT, Janssen RA, Buter J et al. (1992) Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis. *J Clin Oncol* 10:1119-1123
- [61] Sobin LH, Wittekind C (2002) *TNM classification of malignant tumors*, 6th edition. Wiley-Liss, New York, S 193-195
- [62] Stahl M, Wilke H, Schmoll HJ (1992) A phase II study of high dose tamoxifen in progressive, metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 3:167-168
- [63] Türk I (1998) Rolle der Nephrektomie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. In: Schnorr, Loening SA (Hrsg) *Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien*, S 75
- [64] Van Brussel JP, Mickisch GHJ (1999) Prognostic Factors in Renal Cell and Bladder Cancer. *BJU Int* 83 (3):902-908
- [65] Warter AL (1983) Recent progress in the pathological anatomy of cancers of the kidney. *Prog Surg* 17:77-98
- [66] Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR et al. (1992) Randomized Phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 10 (2):275-281

- [67] West WH, Tauer KW, Yannelli JR, Marshall GD, Orr DW, Thurmann GB, Oldham RK (1987) Constant infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med* 316:898-905
- [68] Whitemore JR (1989) Renal cell carcinoma. Overview. *Semin Urol* 7:271-273
- [69] Wolff JL (1983) Renal cell carcinoma - survey of clinical aspects. *Prog Surg* 17:58-73
- [70] Yagoda A, Petrylak D, Thompson S (1993) Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 20 (2):303-321
- [71] Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. (2003) Randomized Study of High-Dose and Low-Dose Interleukin-2 in Patients with Metastatic Renal Cancer. *Journal of Clin Onkol* Vol 21:3127-3132
- [72] Zielinski C, Jakesz R (2001) Nierenzellkarzinom. In: Zielinski C, Jakesz R (Hrsg) *Onkologie heute. Urogenitale Carcinome*. Springer, Wien, Bd IV, S 179-199
- [73] Zissel G, Aulitzky WE, Lorenz J et al. (1996) Induction of accessory cell function of human alveolar macrophages by inhalation of human natural interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother* 42:122-126

8 Anhang

8.1 Verlaufsbogen

Übelkeit/Erbrechen

- 0 keine
- 1 Übelkeit
- 2 vorübergehendes Erbrechen
- 3 therapiebedürftiges Erbrechen
- 4 unstillbares Erbrechen

Schmerzen

- 0 keine
- 1 leichte
- 2 mäßiggradig
- 3 schwer
- 4 unerträglich

Husten

- 0 keinen
- 1 gering, Linderung durch nicht rezeptpflichtige
Medikamente
- 2 erfordert rezeptpflichtige Antitussiva (Hustenmittel)
- 3 unkontrollierter Husten

Abgeschlagenheit

- 0 keine
- 1 gering, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten
- 2 beeinträchtigt den normalen Tagesrhythmus oder Bettruhe
<50% der täglichen Aktivitäten
- 3 >50% der normalen Waschzeit im Stuhl oder Bett
- 4 bettlägerig oder nicht in der Lage, für sich selbst zu sorgen

Appetitlosigkeit

- 0 keine
- 1 geringe
- 2 eingeschränkte Nahrungsaufnahme
- 3 deutlich eingeschränkte Nahrungsaufnahme
- 4 keine Nahrungsaufnahme aufgrund von Appetitlosigkeit

8.2 Überlebensraten nach Kaplan Meier

8.2.1 Überlebensraten der Patienten aus Therapiearm A (N=47)

lfd. Nr. i	Patienten-Nummer(n)	Datum Therapiebeginn	Todestag	letzter Kontakt	Survival seit Therapiebeginn in Monaten gerundet m_i	im Risiko n_i	Ereignisse d_i	Anteil Überlebender $q_i = (n_i - d_i) / n_i$	kumulative Überlebensrate	Zensur-indikator
0					0	47	0	100,00%	100,00%	0
1	213	16.12.1997	20.01.1998		1	47	1	97,87%	97,87%	0
2	70	03.01.1995	22.02.1995		2	46	1	97,83%	95,74%	0
3	57 354	25.08.1994 02.05.2000	26.11.1994 27.07.2000		3	45	2	95,56%	91,49%	0
4	112 267	13.10.1998 13.10.1998	29.02.1996 04.02.1999		4	43	2	95,35%	87,23%	0
5	95 187 258	14.07.1998 05.05.1997 14.07.1998	29.12.1995 17.12.1997 22.02.1999		7	41	3	92,68%	80,85%	0
6	35 153 164	17.10.1994 12.08.1996 17.10.1996	18.07.1995 09.05.1997 01.08.1997		9	38	3	92,11%	74,47%	0
7	315 323	08.07.1999 09.08.1999	10.06.2000 29.06.2000		11	35	2	94,29%	70,21%	0
8	1 26 39	25.02.1994 26.01.1993 07.02.1994	14.02.1995 21.01.1994 29.01.1995		12	33	3	90,91%	63,83%	0
9	308	26.05.1999	09.07.2000		13	30	1	96,67%	61,70%	0
10	87 239	31.01.1995 06.05.1998	16.04.1996 21.07.1999		15	29	2	93,10%	57,45%	0
11	80 298 348	03.02.1995 09.04.1999 10.04.2000	10.08.1996 23.09.2000 16.10.2001		18	27	3	88,89%	51,06%	0
12	128 132	07.03.1996 16.04.1996	06.11.1997 03.12.1997		20	24	2	91,67%	46,81%	0
13	72	23.01.1995	23.12.1996		23	22	1	95,45%	44,68%	0
14	121	16.11.1995	12.11.1997		24	21	1	95,24%	42,55%	0
15	319	14.07.1999	09.10.2001		27	20	1	95,00%	40,43%	0
16	198	11.08.1997	15.01.2000		29	19	1	94,74%	38,30%	0
17	318	07.07.1999	12.02.2002		31	18	1	94,44%	36,17%	0
18	73 221	13.12.1994 06.01.1998	25.09.1997 14.10.2000		33	17	2	88,24%	31,91%	0
19	371	29.04.2003		29.03.2006	35	15	0	100,00%	31,91%	1
20	126 163	23.01.1996 16.10.1996	03.02.1999 22.10.1999		36	14	2	85,71%	27,36%	0
21	125 261	16.01.1996 28.07.1998	25.10.1999 09.05.2002		45	12	2	83,33%	22,80%	0
22	131	26.03.1996	25.05.2000		50	10	1	90,00%	20,52%	0
23	223	04.12.1997	13.06.2002		54	9	1	88,89%	18,24%	0
24	83	29.03.1995	26.10.1999		55	8	1	87,50%	15,96%	0
25	266	07.10.1998	30.01.2004		64	7	1	85,71%	13,68%	0
26	204	15.10.1997	31.03.2003		66	6	1	83,33%	11,40%	0
27	324	10.08.1999	23.12.2005		77	5	1	80,00%	9,12%	0
28	202	24.09.1997	13.06.2004		81	4	1	75,00%	6,84%	0
29	249	03.06.1998		04.04.2006	94	3	0	100,00%	6,84%	1
30	231 232	16.03.1998 18.03.1998		29.03.2006 05.04.2006	97	2	0	100,00%	6,84%	1

Patient noch am Leben

Tabelle 7 Überlebensraten der Patienten aus Therapiearm A

8.2.2 Überlebensraten der Patienten aus Therapiearm B (N=18)

lfd. Nr. i	Patienten- Nummer(n)	Datum Therapiebeginn	Todestag	Survival seit Therapie- beginn in Monaten gerundet m_i	im Risiko n_i	Ereignisse d_i	Anteil Überlebender $q_i = (n_i - d_i) / n_i$	kumulative Überlebensrate	Zensur- indikator
0					18	0	100,00%	100,00%	0
1	246	27.05.1998	29.09.1998	4	18	1	94,44%	94,44%	0
2	370	24.08.2000	01.02.2001	5	17	1	94,12%	88,89%	0
3	136	29.05.1996	01.02.1997	8	16	1	93,75%	83,33%	0
4	147	29.05.1996	09.03.1997	9	15	1	93,33%	77,78%	0
5	235 108	08.04.1998 27.09.1995	29.01.1999 01.08.1996	10	14	2	85,71%	66,67%	0
6	77	12.03.1995	09.03.1996	12	12	1	91,67%	61,11%	0
7	90	09.02.1995	13.02.1996	13	11	1	90,91%	55,56%	0
8	107 254	02.09.1995 01.07.1998	01.08.1997 12.05.2000	22	10	2	80,00%	44,44%	0
9	172	09.12.1996	03.11.1998	23	8	1	87,50%	38,89%	0
10	293	17.03.1999	13.02.2002	35	7	1	85,71%	33,33%	0
11	333	03.11.1999	26.12.2002	38	6	1	83,33%	27,78%	0
12	78	23.02.1995	27.02.1999	48	5	1	80,00%	22,22%	0
13	192	04.06.1997	08.08.2001	50	4	1	75,00%	16,67%	0
14	224	13.01.1998	16.06.2003	65	3	1	66,67%	11,11%	0
15	207	05.11.1997	26.10.2003	72	2	1	50,00%	5,56%	0
16	59	17.05.1994	30.03.2004	119	1	1	0,00%	0,00%	0

Tabelle 8 Überlebensraten der Patienten aus Therapiearm B

8.2.3 Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm A (N=22)

lfd. Nr. i	Patienten- Nummer(n)	Datum Therapiebeginn	Todestag	letzter Kontakt	Survival seit Therapie- beginn in Monaten gerundet m_i	im Risiko n_i	Ereignisse d_i	Anteil Überlebender $q_i = (n_i - d_i) / n_i$	kumulative Überlebens- rate	Zensur- indikator
0						22	0	100,00%	100,00%	0
1	323	09.08.99	29.06.00		11	22	1	95,45%	95,45%	0
2	1	25.02.94	14.02.95		12	21	1	95,24%	90,91%	0
3	239	06.05.98	21.07.99		15	20	1	95,00%	86,36%	0
4	121	16.11.95	12.11.97		24	19	1	94,74%	81,82%	0
5	319	14.07.99	09.10.01		27	18	1	94,44%	77,27%	0
6	198	11.08.97	15.01.00		29	17	1	94,12%	72,73%	0
7	318	07.07.99	12.02.02		31	16	1	93,75%	68,18%	0
8	73 221	13.12.94 06.01.98	25.09.97 14.10.00		33	15	2	86,67%	59,09%	0
9	371	29.04.03		29.03.06	35	13	0	100,00%	59,09%	1
10	126 163	23.01.96 16.10.96	03.02.99 22.10.99		36	12	2	83,33%	49,24%	0
11	125	16.01.96	25.10.99		45	10	1	90,00%	44,32%	0
12	131	26.03.96	25.05.00		50	9	1	88,89%	39,39%	0
13	83	29.03.95	26.10.99		55	8	1	87,50%	34,47%	0
14	266	07.10.98	30.01.04		64	7	1	85,71%	29,55%	0
15	204	15.10.97	31.03.03		66	6	1	83,33%	24,62%	0
16	324	10.08.99	23.12.05		77	5	1	80,00%	19,70%	0
17	202	24.09.97	13.06.04		81	4	1	75,00%	14,77%	0
18	249	03.06.98		04.04.06	94	3	0	100,00%	14,77%	1
19	231 232	16.03.98 18.03.98		29.03.06 05.04.06	97	2	0	100,00%	14,77%	1

Patienten noch am Leben

Tabelle 9 Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm A

8.2.4 Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm B (N=11)

lfd. Nr. i	Patienten- Nummer(n)	Datum Therapie- beginn	Todestag	Survival in Monaten gerundet m_i	im Risiko n_i	Ereignisse d_i	Anteil Überlebender $q_i = (n_i - d_i) / n_i$	kumulative Überlebens- rate	Zensur- indikator
0					11	0	100,00%	100,00%	0
1	235	08.04.98	29.01.99	10	11	1	90,91%	90,91%	0
2	90	09.02.95	06.03.96	13	10	1	90,00%	81,82%	0
3	107 254	20.09.95 01.07.98	01.08.97 12.05.00	22	9	2	77,78%	63,64%	0
4	172	09.12.96	03.11.98	23	7	1	85,71%	54,55%	0
5	293	17.03.99	13.02.02	35	6	1	83,33%	45,45%	0
6	333	03.11.99	26.12.02	38	5	1	80,00%	36,36%	0
7	78	23.02.95	27.02.99	48	4	1	75,00%	27,27%	0
8	224	13.01.98	16.06.03	65	3	1	66,67%	18,18%	0
9	207	05.11.97	26.10.03	72	2	1	50,00%	9,09%	0
10	59	17.05.94	30.03.04	119	1	1	0,00%	0,00%	0

Tabelle 10 Überlebensraten der Therapieansprecher aus Therapiearm B

9 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CR	complete response
I.E.	internationale Einheiten
i.v.	intravenös
IL-2	Interleukin-2
INF-alpha	Interferon-alpha
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
NN	Nebenniere
NZK	Nierenzellkarzinom
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFZ	progressionsfreie Zeit
PR	partial response
pTCA	perkutane transluminale Angioplastie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
s.c.	subkutan
SD	stable disease
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach

10 Danksagungen

Für die Vergabe des Dissertationsthemas sowie für die gute Betreuung bei der Durchführung der Doktorarbeit und der Korrektur der Arbeit möchte ich mich besonders bei Frau Prof. Dr. Dr. med. E. Huland bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med. C. Eichelberg, der mich ebenfalls bei dieser Arbeit unterstützte.

Außerdem bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Huland, PD Dr. med. H. Heinzer und Frau B. Kherad.

Besonderen Dank möchte ich meinen Eltern für ihre jahrelange Unterstützung aussprechen, da ohne sie weder diese Arbeit als solche noch das Studium in dieser Art und Weise möglich gewesen wären.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Freund H.-J. Tippmann für seine beständigen Ermutigungen und seine liebevolle Unterstützung in der Schaffenszeit dieser Arbeit bedanken.

11 Lebenslauf

Name: Anja Andreas

Geburtsdatum: 26.01.1977

Geburtsort: Preetz

Konfession: evangelisch

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1983-1987	Hermann-Ehlers-Schule, Preetz
1987-1996	Friedrich-Schiller-Gymnasium, Preetz
1996	Abitur

Berufsausbildung:

9/96-9/99	Ausbildung zur Physiotherapeutin, Examensnote 1,3
-----------	---

Beruflicher Werdegang:

10/99-10/01	Vollzeitbeschäftigung als Physiotherapeutin in der Praxis Monka-Schwiegel in Ratingen bei Düsseldorf
-------------	--

Medizinstudium:

10/01-9/03	Vorklinik an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf
09/03	Abschluss der ärztlichen Vorprüfung mit der Note 2,6
10/03-10/07	Klinischer Abschnitt an der Universität Hamburg
10/05	Beginn der Doktorarbeit bei Frau Prof. Dr. Dr. E. Huland
10/07	Abschluss voraussichtlich des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr (08/06-07/07):

Chirurgie-Tertial	Malta (8 Wochen) / Albertinen Krankenhaus in Hamburg (8 Wochen) bei Dr. med. H. Mondt
Innere-Tertial	Albertinen Krankenhaus in Hamburg bei Prof. Dr. med. G. Lock
Anästhesie-Tertial	Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg bei Prof. Dr. med. A. Goetz

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr der Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

Anja Andreas