

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. M. Girndt)

und

Aus der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau

(Direktor: Prof. Dr. med. W. Schütte)

Subgruppenanalyse zur Studie 65 plus

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Bettina Niemann

geboren 03. Dezember 1967 in Leipzig

Gutachter:

Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte, Martha-Maria-Krankenhaus Halle/Saale

Prof. Dr. med. Christian Crohé, Evangelische Lungenklinik Berlin Buch

Prof. Dr. med. Claudia Wickenhauser, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

18.11.2013 03.12.2018

Referat

Trotz höchster Inzidenzrate jenseits des 70. Lebensjahres sind gerade ältere Patienten in großen Studien zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Bronchialkarzinoms oftmals unterrepräsentiert. Gezielt bei Patienten älter als 65 Jahre zeigte die Studie 65 plus im Vergleich der Wirksamkeit einer Behandlung mit Pemetrexed und Bevacizumab mit oder ohne Carboplatin ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben ohne Auswirkung auf das Gesamtüberleben für die mit Carboplatin behandelten Patienten. Die vorliegende Dissertation untersuchte die Effektivität beider Therapien auf die gebildeten Subgruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Erhaltungstherapie. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Patienten im ECOG PS 0-1 unter 70 Jahre (5,1 vs. 6,9 M., $p=0,0193$), Raucher (3,8 vs. 8,4 M., $p=0,0491$) und Frauen (6,1 vs. 9,8 M., $p=0,0344$) von einer Therapie mit Carboplatin mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens profitierten. Jüngere (9,7 vs. 17,6 M., $p=0,0042$) und Raucher (6,5 vs. 14,1 M., $p=0,0071$) wiesen zudem auch eine signifikante Verlängerung des mittleren Gesamtüberlebens auf. Patienten ohne Carboplatin zeigten dagegen nicht signifikant längere Überlebenszeiten unter einer kombinierten Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Bevacizumab. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im ECOG PS 2 war bei statistisch eingeschränkter Relevanz aufgrund einer zu geringen Patientenzahl in allen Subgruppen unter der Therapie ohne Carboplatin ohne Signifikanz erhöht. Für alle übrigen gebildeten Subgruppen erwies sich die Behandlung in beiden Therapiearmen als gleichwertig. Die Ergebnisse zeigen, dass bei bestimmten Patientengruppen die Wahl des Therapieregimes sowie die applizierte Gesamtdosis der Medikation eine entscheidende Rolle in der Behandlung des Bronchialkarzinoms spielt. Zukünftig sind dennoch weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen notwendig, um die genannten positiven Effekte zu bestätigen und individuelle palliative Therapiekonzepte für ältere Patienten außerhalb der Target- oder Immuntherapie zu entwickeln.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	1
1.2	Ätiologie des Bronchialkarzinoms	1
1.2.1	Rauchen als Risikofaktor	1
1.2.2	Berufliche Exposition	2
1.2.3	Genetik	3
1.2.4	Weitere Ursachen des Bronchialkarzinoms	3
1.3	Lungenkrebs bei Frauen	4
1.4	Histologie	5
1.5	Klassifikation des Bronchialkarzinoms	6
1.6	Therapie des NSCLC im Tumorstadium IV	6
1.6.1	Therapie bei Nachweis von Treibermutationen	7
1.6.2	Therapie ohne Nachweis einer Mutation oder bei unbekanntem Mutationsstatus	7
1.6.3	Erhaltungstherapie	9
1.6.4	Therapie bei älteren Patienten im Stadium IV	11
1.7	Medikamente	14
1.7.1	Bevacizumab	14
1.7.2	Pemetrexed	16
1.7.3	Carboplatin	17
2	Zielstellung	19
3	Patienten und Methodik	20
3.1	Studie 65 plus	20
3.1.1	Studiendesign der Studie 65 plus	20
3.1.2	Ergebnisse der primären Ziele der Studie 65 plus	21
3.2	Patienten	24
3.2.1	Gesamtpopulation	24
3.2.2	Subgruppe Alter	26
3.2.3	Subgruppe Geschlecht	27
3.2.4	Subgruppe Raucherstatus	27
3.2.5	Subgruppe Erhaltungstherapie	28

3.3	Methodik	29
3.3.1	Gesamtpopulation	29
3.3.2	Subgruppenansatz	30
4	Ergebnisse der Subgruppenanalysen der 65 plus Studie	31
4.1	Alter	31
4.2	Geschlecht	34
4.3	Raucherstatus	37
4.4	Erhaltungstherapie	41
5	Diskussion	45
5.1	Alter	45
5.2	Geschlecht	48
5.3	Raucherstatus	50
5.4	Erhaltungstherapie	52
6	Zusammenfassung	54
7	Literaturverzeichnis	56
8	Thesen	70

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

a. e.	am ehesten
AG	Aktiengesellschaft
ALK	Anaplastic lymphoma Kinase
AUC	Area under the Curve, Fläche unter der Kurve
Bev	Bevacizumab
BSC	best supportive care
bspw.	beispielsweise
C	Carboplatin
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
Cis	Cisplatin
CLPTM1L	cleft lip and palate transmembrane 1 like
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTCAE v3.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0
CYP1A1	Cytochrom P450 1A1
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ER	Exraucher
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second, Einsekundenkapazität
Flt-1	<i>fms</i> -like tyrosine kinase-1
Flk-1	fetal liver kinase-1
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
GCP 5	Glypican 5
Gem	Gemcitabine
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRPR	Gastrin-Releasing Peptid Rezeptor
GSTM1	Glutathion-S-Transferase M1
HR	Hazard Ratio

IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer Staging
ITT	intent to treat
KDR	kinase domain region
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
i.m.	intramuskulär
m	männlich
min	Minute
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
mRNS	messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure
M.	Monat/Monate
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NR	Nichtraucher
NSCLC	non small cell lung cancer, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
nsNSCLC	nonsquamous non small cell lung cancer, nicht squamöses nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
PFS	progression free survival, progressionsfreies Überleben
OR	odds ratio, Quotenverhältnis
ORR	objective response rate, objektive Ansprechrates
OS	overall survival, Gesamtüberleben
Pac	Paclitaxel
Pat.	Patienten
Pem	Pemetrexed
PD	progressive disease, Krankheitsprogression
PFS	progression free survival, progressionsfreies Überleben
p.o.	per os
pp	per protocoll
PD-L1	programmed death ligand 1
R	Raucher
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
RR	response rate, Ansprechrates
s.c.	subcutan
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Registry

Tab.	Tabelle
tgl.	taglich
TERT	human telomerase reverse transcriptase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TS	Thymidylatsynthase
tot.	total
UICC	Union internationale contre le cancer
v. a.	vor allem/allen
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR 1	vascular endothelial growth factor receptor 1
VEGFR 2	vascular endothelial growth factor receptor 2
w	weiblich

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Lungenkrebs ist mit ca. 34500 Neuerkrankungen bei den Männern und ca. 18000 Neuerkrankungen bei den Frauen pro Jahr in Deutschland die zweit- bzw. dritthäufigste Tumorerkrankung und bei den Männern der häufigste sowie bei den Frauen der zweithäufigste zum Tode führende Tumor [1]. 2012 wurden weltweit ca. 1,8 Millionen Neuerkrankungen diagnostiziert, dies entspricht 13% aller Krebsdiagnosen. Die Mortalitätsrate lag 2012 bei insgesamt 1,6 Millionen weltweit, wobei das Bronchialkarzinom in den entwickelten Staaten inzwischen auch bei den Frauen der häufigste zum Tode führende Tumor ist [2].

Das Bronchialkarzinom zeigt einen Erkrankungsgipfel im höherem Lebensalter mit einem Maximum der Inzidenz- und Mortalitätsrate für beide Geschlechter zwischen dem 80. - 84. Lebensjahr, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 68 – 71 Jahren liegt [1, 3, 4]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien des Bronchialkarzinoms beträgt für Männer 16% und für Frauen 21% [1]. Im metastasierten UICC Stadium IV liegen die Überlebensraten nach 24 Monaten lediglich bei 17% und nach 5 Jahren nur noch bei etwa 6% [5].

1.2 Ätiologie

1.2.1 Rauchen als Risikofaktor

Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist in bis zu 80% der Fälle bei Männern und bis zu 50% der Fälle bei Frauen ein chronischer Nikotinkonsum [2]. Etwa 20% aller Raucher entwickeln ein Bronchialkarzinom [4]. Das Risiko einer Lungenkrebserkrankung ist bei derzeitigen Rauchern gegenüber Nie-Rauchern bei den Männern bis zu 24-fach und bei den Frauen bis zu 9-fach erhöht. Ex-Raucher weisen entsprechend ein 8-fach und 2-fach höheres Risiko auf [3, 6].

Sowohl Dauer als auch Intensität des Rauchens spielen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung eines Bronchialkarzinoms. Die Latenz zwischen exzessivem Rauchen und Beginn der Erkrankung beträgt mehr als 10 Jahre. Dies betrifft ebenso ehemalige wie anhaltende Raucher [7]. Es besteht eine klare Relation zwischen der Gesamtzahl der

gerauchten Zigaretten, der Anzahl der Raucherjahre und einem frühzeitigen Beginn des Nikotinkonsums im Hinblick auf das Risiko der Entwicklung eines Bronchialkarzinoms [8, 9].

Über 50 Karzinogene konnten bisher im Zigarettenrauch nachgewiesen werden [10, 11]. Besonders die bei der Herstellung und Verbrennung von Tabak entstehenden Tabak-spezifischen N-Nitrosamine werden dabei speziell für die Induktion von Adenokarzinomen in der Lunge verantwortlich gemacht [4].

Hinsichtlich Passivrauchens liegt das Risiko einer Lungenkrebserkrankung bei nie rauchenden Partnern eines Rauchers bei 37% für Männer und bei 24% für Frauen im Vergleich zu nie exponierten Personen [3]. Eine berufliche Exposition bei Passivrauchern verdoppelt das Lungenkrebsrisiko [12].

Lungenkrebs bei Nichtrauchern tritt häufiger bei Frauen auf und zeigt deutlichere Unterschiede in der globalen Verteilung sowie die höchste Inzidenz im jüngeren Alter. Das Bronchialkarzinom des Nichtrauchers liegt meist peripher, ist histologisch ein Adenokarzinom und zeigt häufiger eine EGFR-Mutation [13]. Die Risikofaktoren bei Nichtrauchern umfassen neben Passivrauchen und einer arbeitsplatzbezogenen Exposition, Strahlung durch natürliche Radonvorkommen, Umwelteinflüsse wie bspw. Innenraumluftverschmutzung, chronische Lungenerkrankungen und genetische Faktoren [4].

1.2.2 Berufliche Exposition

Eine weitere wesentliche Ursache ist in 9 bis 15% der Fälle eine berufliche Exposition gegenüber inhalativen Kanzerogenen [3]. 1978 – 2008 wurden durch die Berufsgenossenschaften der Bundesrepublik insgesamt 36527 Bronchialkarzinome als Berufskrankheit anerkannt. Allein auf Asbesteinwirkung sind davon 14186 Karzinome und 14693 Mesotheliome zurückzuführen. Anerkannt wurden weiterhin Bronchialkarzinome nach Exposition gegenüber Chrom, Arsen, Alkyl-Aryl-Oxid (Dichlordimethylether), ionisierender Strahlung, Nickel, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Quarzstaub und Kokereirohgasen [14]. Ebenfalls als Berufskrankheit gesichert sind Bronchialkarzinome durch Exposition gegenüber Cadmium und Beryllium. Eindeutige Hinweise auf Kanzerogenität hinsichtlich der Lunge gibt es für Wolfram- und Cobalt-haltige Hartmetallstäube, künstliche Mineralfasern, Passivrauchen und Dieselmotoremission ohne bisherige Nummer nach gültiger Berufskrankheitenverordnung [3, 15].

1.2.3 Genetik

Das Auftreten der Erkrankung bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren sowie bei nichtrauchenden Angehörigen von Lungenkrebspatienten spricht für das Vorliegen einer genetischen Disposition in der Pathogenese des Bronchialkarzinoms [4, 16, 17].

Bailey-Wilson und Kollegen konnten 2004 erstmals eine familiäre Häufung an Lungenkrebs der chromosomalen Region 6q23-25 zuordnen und insbesondere bei Rauchern mit entsprechender genetischer Veränderung ein 3-fach erhöhtes Risiko für die Erkrankung nachweisen [18]. Genetische Variationen im Chromosom 13q31.3 mit verminderter Expression von Glypican 5 (GCP 5) oder im Chromosom 5p15.33 mit Variation des telomerase-reverse-transcriptase-Gens (TERT) und dem cleft-lip-and-palate-transmembrane-1-like-Gen (CLPTM1L) wurden inzwischen als Auslöser der Entwicklung von Adenokarzinomen vor allem auch bei Nichtrauchern beschrieben. Die Mutationen in den entsprechenden Genen beeinflussen Wachstum, Differenzierung, Proliferation, Teilung und Umweltresistenz der Zelle (GCP 5), als Teil der Telomerase in Tumorzellen eine ungehinderte Zellteilung (TERT) und eine verstärkte Apoptose unter genotoxischer Exposition (CLPTM1L) [4, 19, 20].

Weitere genetische Polymorphismen konnten inzwischen für verschiedene, bei Absorption, Metabolismus und Akkumulation von Karzinogenen in der Lunge beteiligte Enzyme nachgewiesen werden [4]. Amos und Kollegen konnten bspw. mittels Genomuntersuchung Genveränderungen des nikotinergischen Acetylcholinrezeptors im Locus 15q25.1 nachweisen. Nikotin beeinflusst über diesen Rezeptor Tumorzellproliferation, Wachstum, Angiogenese und unterdrückt die Apoptose [21]. Weiterhin spielen Polymorphismen von Enzymen der DNS-Reparatur, der Kodierung von Interleukinen, Metalloproteinasen und Cyclooxygenasen oder Veränderungen der Tumorsuppressorgene eine Rolle in der Entstehung von Bronchialkarzinomen [4].

1.2.4 Weitere Ursachen des Bronchialkarzinoms

Beschrieben werden Lungenkrebserkrankungen aufgrund Infektionen mit humanen Papillomaviren und dem Epstein-Barr-Virus. Es werden weiterhin Einflüsse der Ernährung und der täglichen Bewegung auf das Krebsrisiko diskutiert [3].

1.3 Lungenkrebs bei Frauen

Eine scheinbar größere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber den Karzinogenen im Zigarettenrauch wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die American Cancer Society Follow-up Prevention Study II sah das höhere Risiko einer Lungenkrebserkrankung bei den Männern (w: OR 11,9; m: OR 22,3) [22]. Große Kohortenstudien wie die Nurses Health Study of Woman, die Health Professional Follow-Up Study of Men oder der Caroten and Retinol Efficacy Trial konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einem erhöhten Lungenkrebsrisiko nachweisen [23, 24]. Eine kanadische Studie dagegen fand bei einem Zigarettenkonsum von 40 pack years im Vergleich zu Nierauchern eine Odds Ratio für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms von 27,9 bei Frauen vs. 9,6 bei Männern [4, 25]. Daten der American Health Foundation zeigten für das SCLC, das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom ein 1,2 – 1,7-fach höheres Risiko für Frauen bezogen auf die kumulative Nikotindosis [4, 26].

Bei Frauen wird häufiger ein Adeno- oder broncholoaveoläres Karzinom diagnostiziert. Ursache dafür sind eine höhere Anzahl an weiblichen Nichtraucherinnen sowie bestimmte genetische, biologische und hormonelle Unterschiede [27, 28].

Genetische Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestehen im Nikotinmetabolismus, der Clearance von Nikotin durch Cytochrome und der Aktivierung und Detoxifikation von Karzinogenen [4, 28]. Dies betrifft beispielsweise das Gen des Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1) und den Polymorphismus der Glutathion S-Transferase M1 (GSTM1). CYP1A1 ist ein zentrales Enzym des Metabolismus von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen. GSTM1 zeigt bei 40 – 60% der Durchschnittsbevölkerung aufgrund einer Gendeletion einen Null-Phänotyp. Überexpression von CYP1A1 und Fehlen der GSTM1 führen zu einer metabolischen Aktivierung von Karzinogenen, fehlender Inhibierung der Bildung freier Radikale und fehlender Umwandlung von reaktiven in inaktive Verbindungen [28–30]. Eine erhöhte Expression von CYP1A1 in der Lunge konnte bei rauchenden Frauen nachgewiesen werden [30].

Des Weiteren wird ein Zusammenhang der Karzinomentstehung mit der Aktivierung des Gastrin-Releasing Peptid Rezeptors (GRPR) diskutiert. Dieser ist x-chromosomal kodiert, Frauen können somit 2 aktive Allele besitzen. Nicht und wenig rauchende Frauen bis 25 PY zeigen eine deutlich höhere Expression von GRPR-mRNS als Männer. Gastrin-Releasing Peptid stimuliert die Zellproliferation im bronchialen Epithel [28, 31]. Eine Hormonersatztherapie kann das Risiko an einem Adenokarzinom zu erkranken 1,7-fach, bei zusätzlichem Zigarettenkonsum 32,4-fach erhöhen. [32]. Das beobachtete Risiko verhielt sich proportional zur Dauer der Hormonersatztherapie. Für Patientinnen

mit Einnahme von Östrogen und Progesteron über mindestens 10 Jahre kann das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken in Abhängigkeit von Alter und Raucherstatus bis zu 50% erhöht sein [33]. Östrogene steigern ebenfalls die Expression von CYP1A1 und GRPR [28, 31].

Frauen zeigen häufiger eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 und weisen Männern gegenüber bereits bei geringerem Nikotinkonsum eine reduzierte DNS-Reparaturkapazität auf [34, 35]. Der P53-Stoffwechselweg stoppt in der Regel die Zellteilung bei Auftreten eines DNS-Schadens und erlaubt die Reparatur oder den natürlichen Zelltod. Die Mutation des Supressor-Gens wird durch Rauchen über die Bildung von pathologischen DNS-Verbindungen induziert und führt zur Blockierung der normalen Apoptose [36]. Die reduzierte Kapazität zur der DNS-Reparatur kann andererseits auch eine mögliche Erklärung für eine verbesserte Wirkung von Platinderivaten bei Frauen sein. [37].

Die durch Rauchen induzierten lungenfunktionsanalytischen Veränderungen wie beispielsweise der Abfall der FEV1 oder des maximalen Spitzenflusses treten bei Frauen bei gleicher Konsummenge in jüngerem Alter als bei Männern auf [38]. Frauen haben somit ein höheres Risiko für nichtmaligne Lungenerkrankungen wie die COPD und über das Ausmaß der Obstruktion und der chronischen Entzündung auch ein gesteigertes Karzinomrisiko [4].

Frauen sind genau wie ältere Patienten in größeren Studien häufig unterrepräsentiert [39].

1.4 Histologie

Histologisch werden die malignen epithelialen Tumore der Lunge im Wesentlichen in die zwei Gruppen der kleinzelligen (SCLC) und nichtkleinzelligen Karzinome (NSCLC) unterteilt [40]. Die nichtkleinzelligen Karzinome betreffen 85% aller neu diagnostizierten Bronchialkarzinome und zeigen in 45% die Pathologie eines Adenokarzinoms, in 23% eines Plattenepithelkarzinoms und in 1,8% eines großzelligen Karzinoms [41].

Das Adenokarzinom ist inzwischen der am meisten diagnostizierte maligne Tumor der Lunge [41]. Es ist der häufigste Tumor bei Nichtrauchern, bei Frauen und jüngeren Patienten und zeigt in letzter Zeit auch eine steigende Inzidenz bei Rauchern [13, 42, 43]. Erklärt wird die steigende Zahl der Adenokarzinome bei Rauchern durch die tiefere und häufigere Inhalation von inzwischen weniger Nikotin und Teer enthaltenden Zigaretten im Vergleich zu früheren Zeiten. Die kanzerogenen Inhaltsstoffe des

Zigarettenrauches gelangen dadurch in höherer Konzentration tiefer bis in die Peripherie der Lunge [44].

1.5 Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Die Tumore der eingeschlossenen Patienten in der Studie 65 plus wurden nach der 7. Edition der TNM-Klassifikation von 2009 eingeordnet [45]. Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Vorgaben der UICC, ebenfalls in der 7. Edition. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung wurden inzwischen geändert, seit 01.01.2017 gilt die 8. Edition der IASLC [5].

1.6 Therapie des NSCLC im Tumorstadium IV

Im Vergleich zum kleinzelligen Karzinom werden in ca. 85% der Neuerkrankungen wesentlich mehr nichtkleinzellige Karzinome diagnostiziert, davon nur wenige in operablen Stadium [41, 46]. Für die nichtkleinzelligen Karzinome hat sich in der letzten Zeit die Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium grundlegend verändert. Die Entwicklungen der letzten Jahre machen zunehmend ein individualisiertes, auf den Patienten zugeschnittenes Therapiekonzept möglich.

Die Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ist abhängig von Tumorstadium, Alter, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), histologischem Tumortyp, Immunstatus, molekularpathologischem Status, Komorbiditäten und Patientenwunsch [47]. Für Patienten in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Tumorstadium gibt es in der Regel keine Heilung. Die Behandlung zielt in solchen Fällen auf Tumorkontrolle und Erhaltung der Lebensqualität unter Einbezug einer frühen palliativen Versorgung [48]. Obligat ist der Versuch der Raucherentwöhnung [47].

1.6.1 Therapie bei Nachweis von Treibermutationen

Die initiale Testung auf Vorliegen sogenannter Treibermutationen wie die aktivierende EGFR-Mutation, das EML4-ALK-Fusionsonkogen oder das ROS-1-Fusionsgen im Tumor wird für alle Patienten mit nichtsquamöser Histologie empfohlen [47, 49, 50]. Die zur Verfügung stehenden Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) für die Erstlinientherapie zeigen gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie bessere Ansprechraten (RR) und ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) bei geringerer Nebenwirkungsrate und damit verbundener verbesserter Lebensqualität [51–53]. Inzwischen ist in der Erstlinientherapie des mutierten Patienten nichtsquamöser Histologie bei Nachweis einer EGFR-Mutation auch die Kombination aus Tyrosinkinaseinhibitor (Erlotinib) und Angiogenesehemmung (Bevacizumab) zugelassen [47, 54].

1.6.2 Therapie ohne Nachweis einer Mutation oder bei unbekanntem Mutationsstatus

Für Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IV und ECOG PS 0-1 ohne Nachweis einer Treibermutation, mit unbekanntem Mutationsstatus oder einem PD-L1-Status < 50% stellt die platinhaltige kombinierte Chemotherapie den Standard dar [3, 47, 48, 50]. Der Vorteil einer platinbasierten kombinierten Therapie liegt im verringerten Mortalitätsrisiko gegenüber Kombinationen ohne Platin [55].

Die empfohlene Behandlung der Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand im ECOG PS 2 besteht in einer Monochemotherapie oder in der primären palliativen Versorgung. Bei geeigneten Individuen ohne wesentliche Komorbiditäten oder auf Patientenwunsch sollte jedoch auch diesen Patienten eine platinhaltige kombinierte Chemotherapie unter Nutzen-Risiko-Abwägung nicht vorenthalten werden [3, 47, 48]. Patienten im ECOG PS 3 – 4 ohne nachgewiesene Treibermutationen werden nach dem best-supportive-care-Konzept behandelt. Für diese Patienten existieren keine Daten, die ein Benefit einer Chemotherapie gegenüber BSC aufzeigen [47].

2002 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um J.H. Schiller die Ergebnisse einer Studie zu 4 Regimen zur kombinierten Chemotherapie bei NSCLC. Verglichen wurden Gemcitabine/Cisplatin, Paclitaxel/Carboplatin und Docetaxel/Cisplatin mit Paclitaxel/Cisplatin in Bezug auf Überlegenheit eines der drei Behandlungsarme. Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens für eines der Therapieschemata der Studie gezeigt. Patienten mit der Behandlung mit Gemcitabine/Cisplatin wiesen zwar ein längeres progressionsfreies Überleben, aber

auch eine höhere Rate an Nephrotoxizität auf [56]. Der direkte Vergleich der Therapie mit Paclitaxel (Pac) in Kombination mit Cisplatin (Cis) vs. Carboplatin (C) in einer anderen Studie erbrachte einen ähnlichen Effekt beider Zytostatika bezüglich der Ansprechraten. Einen signifikanten Überlebensvorteil zeigte jedoch nur die Kombination mit Cisplatin [57].

Ardizzoni und Kollegen verglichen 2007 die Wirksamkeit beider Platinderivate hinsichtlich Mortalität, Ansprechrate und Toxizität in einer Metaanalyse. Cisplatin zeigte gegenüber Carboplatin Vorteile bezüglich der objektiven Ansprechrate (ORR) und statistisch gering signifikant des Überlebens bei Kombination mit einem Chemotherapeutikum der 3. Generation oder dem Vorliegen einer nichtsquamösen Histologie. Die Nebenwirkungen unter beiden Medikamenten differierten hinsichtlich gesteigerter Nephrotoxizität unter Cisplatin und häufigerer Thrombozytopenie unter Carboplatin [58]. Übelkeit und Erbrechen treten unter Cisplatin öfter auf als unter Carboplatin und bedingen damit eine höhere Einschränkung der Lebensqualität [59]. Insofern sollte dies bei der Wahl des Therapieregimes in Anbetracht der fehlenden Kuration im Stadium IV insbesondere bei älteren, multimorbiden und im Allgemeinzustand reduzierten Patienten beachtet werden [58–60]. Demzufolge wird die Anwendung von Carboplatin bei älteren Patienten ab 70 Jahren und bei Patienten unter 70 Jahren mit ECOG-PS 2 trotz der Nachteile bezüglich der Effektivität in Anbetracht der besseren Verträglichkeit und des geringeren Applikationsaufwandes empfohlen [47, 58]. Kombinationspartner der Platin-Derivate sind in der Regel Chemotherapeutika der 3. Generation. Entsprechend der vorliegenden Histologie gestaltet sich die Erstlinienbehandlung inzwischen ebenfalls unterschiedlich. Ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben wird mit Gabe von Pemetrexed (Pem) bei Patienten mit Adeno- oder großzelligem Karzinom und mit Gabe von Gemcitabine (Gem) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom erreicht [61]. Pemetrexed zeigt in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin ähnliche Ergebnisse bezüglich Effektivität und Tolerabilität. Bei Vorliegen einer nichtsquamösen Histologie sind die positiven Therapieeffekte deutlicher unter Cisplatin [62].

Die Zugabe des Biologikums Bevacizumab (Bev) zur platinhaltigen Kombination Paclitaxel/Carboplatin erbrachte in der Zulassungsstudie E4599 erstmals ein Gesamtüberleben von mehr als 12 Monaten [63]. Geeignete Patienten mit nichtsquamöser Tumorphistologie, ohne Invasion in große Gefäße sowie ohne Blutungsepisode sollten das Medikament bereits in der Erstlinientherapie in Kombination zur Chemotherapie erhalten [47, 48, 50].

Aktuell wurde Ende 2016 die Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab aufgrund der Ergebnisse der Keynote 024-Studie für die

Erstlinientherapie des NSCLC ohne aktivierende Mutation von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassen. Voraussetzung für diese Behandlung ist der Nachweis eines PD-L1-Status > 50% [64].

Bisher konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Vorteil unter 6 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber 4 Zyklen nachgewiesen werden. Eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens unter 6 Zyklen bedeutet andererseits auch eine Zunahme toxischer Effekte und damit eine Minderung der Lebensqualität [65]. Insofern wird heute die Gabe von 4 Zyklen als ausreichend erachtet. Bei Patienten ohne Indikation oder Willen zur Erhaltungstherapie ist eine Gabe weiterhin bis maximal 6 Zyklen möglich. Geeignete Patienten mit Remission oder stabiler Erkrankung erhalten abhängig von der vorliegenden Histologie nach Induktion mit 4 Zyklen eines platinbasierten Regimes eine Maintencetherapie [47, 48, 50].

Die Zweitlinientherapie bei fortschreitender Erkrankung richtet sich neben den Kriterien für die Erstlinie zusätzlich nach der Art und Toxizität der vorangegangenen Therapie und umfasst neben der kombinierten oder Monochemotherapie auch die Behandlung mit TKI ohne Nachweis einer Mutation und die Immuntherapie. Prinzipiell sollte auch sie allen geeigneten Patienten im ECOG PS 0-2 angeboten werden [47].

1.6.3 Erhaltungstherapie

Ziel einer prolongierten Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC ist die längstens mögliche Tumorkontrolle ohne Auftreten einer Krankheitsprogression oder tumorassoziierter Symptomatik. Voraussetzung dafür ist die Nutzung gut verträglicher, nebenwirkungsarmer Medikamente ohne wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität [66]. Die Fortsetzung einer platinhaltigen Kombinationstherapie über 4 – 6 Zyklen hinaus ist mit einer intolerablen Steigerung der Nebenwirkungsrate sowie einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden [67]. Insofern werden in der Erhaltungstherapie 2 Strategien verfolgt: die Weiterführung der Behandlung allein mit dem Partner des Platins aus der Induktionstherapie (continuation maintenance) oder die Fortsetzung mit einem neuem Medikament (switch maintenance) [47, 66, 67]. Die Art und Dauer der Erhaltungstherapie richtet sich nach der vorliegenden Tumorphistologie, dem Ansprechen auf die Erstlinien-Behandlung und deren Toxizitäten und nicht zuletzt nach dem Patientenwillen [47]. Geeignet ist sie für alle Patienten im ECOG PS 0 – 2 mit einem NSCLC Stadium IIIB oder IV nach Induktion mit 4 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie [47].

Für Pemetrexed und Bevacizumab konnte durch mehrere Studien die Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie nachgewiesen werden [63, 68–71]. Die Studie von Ciuleanu verglich die switch maintenance mit Pemetrexed gegen Placebo nach Induktion mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie ohne Pemetrexed. Sowohl progressionsfreies als auch Gesamtüberleben (OS) waren unter Pemetrexed signifikant verlängert. Dies betraf vor allem Patienten mit nichtsquamöser Histologie [68]. In Bezug auf die continuation maintenance konnte PARAMOUNT als erste Studie einen klinischen und statistisch signifikanten Vorteil für die Erhaltung mit Pemetrexed nachweisen. Dies bezog sich sowohl auf das PFS als auch das OS [69, 70]. Es gibt keine Veröffentlichung zur direkten Untersuchung von Bevacizumab gegen Placebo in der continuation maintenance [67]. E4599 beinhaltete die Weiterführung von Bevacizumab nach 4 Zyklen Pac/C/Bev und zeigte die Effektivität des VEGF-Antikörpers. 407 Patienten erhielten die Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab, davon 215 (53%) die Erhaltungstherapie [63]. Daten bezüglich PFS oder OS zwischen Patienten der E4599, welche nur die Induktion mit Pac/C/Bev erhielten und Patienten mit Maintenance wurden nicht veröffentlicht [72]. Der Vergleich einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ohne oder mit Pemetrexed nach Induktion mit Pem/Cis/Bev (AVAPERL) gemessen ab dem Beginn der Erhaltungstherapie zeigte ein signifikant verbessertes PFS für die Kombination. Das mediane OS für die Patienten der AVAPERL-Studie war allerdings nicht signifikant verlängert [71, 73]. Die Gegenüberstellung der Behandlung mit den Schemata Pem/C/Bev und Pac/C/Bev gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed plus Bevacizumab sowie Bevacizumab allein in der PointBreak-Studie hatte eine signifikante Verlängerung des PFS nur unter dem Regime mit Pemetrexed gezeigt. Einen Vorteil im Gesamtüberleben konnte für keines der beiden Therapieschemata nachgewiesen werden [74]. Ebenso keine Unterschiede sowohl im PFS als auch im OS zeigte die PRONOUNCE-Studie für Pem/C gegenüber Pac/C/Bev in der Erstlinientherapie, gefolgt von einer continuation maintenance mit Pemetrexed im Gegensatz zu Bevacizumab [75].

1.6.4 Therapie bei älteren Patienten im Stadium IV

68% der Patienten mit Lungenkarzinom sind bei Diagnosestellung älter als 65 Jahre, wobei 33% zwischen 70 und 79 Jahren und 14% älter als 80 Jahre sind. [4, 76]. Gerade

diese sind in großen Studien oft unterrepräsentiert oder wurden von vornherein ausgeschlossen [77, 78]. Der prozentuale Anteil der Patienten über 65 Jahre betrug beispielsweise in den Studien E4599, AVAIL und PARAMOUNT lediglich zwischen 26% und 42% [63, 69, 79]. Nur 9 von 1207 eingeschlossenen Patienten waren in der Studie von Schiller über 80 Jahre alt [56, 76]. Informationen zu Nutzen oder Risiko einer Chemotherapie bei älteren Personen sind dadurch oftmals unzureichend [77]. Die Extrapolation von Ergebnissen aus Studien an jüngeren Patienten oder ungeplante post hoc Subgruppenanalysen größerer Untersuchungen erwiesen sich nicht zwangsläufig als repräsentativ bezüglich der Behandlung älterer Tumorpatienten [78].

Der alte Mensch unterscheidet sich von Jüngeren durch den Verlust der funktionellen Reserve verschiedener Organsysteme, dem vermehrten Auftreten chronischer Erkrankungen und einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Stress [77]. Diese Veränderungen liegen im einzelnen Individuum in unterschiedlichem Ausmaß vor und spiegeln oft nicht das physiologische Alter wieder [77]. Begleiterkrankungen beeinflussen den Allgemeinzustand sowie die Tumorsymptomatik und bedingen die Notwendigkeit einer Medikation und damit das Risiko einer Interaktion mit der Tumortherapie [80].

Ältere Patienten erhalten unter der Annahme einer schlechteren Verträglichkeit häufig keine oder eine inadäquate Tumortherapie [77, 81]. Die Arbeitsgruppe um Wang überprüfte bei 20511 Veteranen älter als 65 Jahre die Behandlung eines NSCLC in den Jahren 2003 bis 2008 im Vergleich zu den Leitlinienempfehlungen. Es zeigte sich, dass jüngere Patienten mit Begleiterkrankungen wesentlich häufiger eine leitliniengerechte Behandlung erhielten, als ältere Patienten ohne Komorbiditäten. Trotz zunehmend vorliegender Daten über die Effektivität und Verträglichkeit einer Chemotherapie bei über 65-Jährigen blieben die Behandlungsraten im zeitlichen Verlauf gleich [81].

Die Metaanalyse von Asmis und Kollegen wies eine erhöhte Toxizität der Chemotherapie bei Älteren und bei Vorliegen von Begleiterkrankungen nach. In beiden Fällen wurden signifikant häufiger niedrigere Dosen an Chemotherapie gegeben. Prognostisch bedeutsam und mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert war jedoch nur das Vorliegen von Komorbiditäten. Interessanterweise war das Therapieergebnis bei Älteren ähnlich dem des jüngeren Kollektivs trotz der niedrigeren Dosierung der Chemotherapeutika [82].

Die Arbeitsgruppe um Kawaguchi veröffentlichte 2012 eine Analyse von insgesamt 3976 Patienten aus Japan. Diese wurden zwischen 1990 – 2005 ab einem Alter von 70 Jahren wegen eines NSCLC im Stadium IIIB und IV behandelt. Die Chemotherapie zeigte bei Patienten bezüglich des mittleren Gesamtüberlebens in den Altersgruppen von 70 - 74 und 75 - 79 Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil sowie einen Vorteilstrend für

die über 80-Jährigen gegenüber best supportive care. Auch diese Analyse zeigte eine umgekehrte Proportionalität zwischen Alter und Anzahl der behandelten Patienten, a. e. aufgrund der Angst vor einer erhöhten Toxizität bei bestehenden Begleiterkrankungen. Bei fehlenden Komorbiditäten wie COPD oder kardiovaskulären Erkrankungen wurden prozentual mehr Nichtraucher und Frauen in der Gruppe der über 80-Jährigen mit Chemotherapie behandelt. Der Performancessstatus stellte sich als wichtiger Überlebensfaktor heraus. [76].

Behandelte Patienten ab einem Alter von 66 Jahren zeigten in der Untersuchung von Davidoff eine erhöhte Mortalität bei niedrigem Performancessstatus, zunehmender Anzahl der Komorbiditäten und eben auch im fortgeschrittenen Alter. Bei Beachtung der genannten Faktoren konnte ein Überlebensvorteil sowohl unter einer Monochemotherapie als auch unter einer platinbasierten Kombination gegenüber best supportive care nachgewiesen werden. Der Vorteil war für die platinbasierte Therapie größer [83]. Die von QuoiX 2011 veröffentlichte Studie war die erste prospektive Untersuchung speziell für ältere Patienten zwischen 70 und 89 Jahren zur Wirksamkeit der platinbasierten Kombinationstherapie. Sie konnte eindrucksvoll die Überlegenheit der platinbasierten Kombination mit Pac/C über die Monotherapie mit Vinorelbine oder Gemcitabine sowohl für PFS als auch OS nachweisen. Es wurden nur Patienten mit einem ECOG PS ≤ 2 und einen Charlson's Komorbiditätsindex-Score ≤ 2 behandelt. Auch in dieser Studie lag die Nebenwirkungsrate unter der kombinierten Behandlung höher [84].

Eine ungeplante retrospektive Subgruppenanalyse für das höhere Lebensalter zur Studie E4599 zeigte einen positiven Trend unter Zugabe von Bevacizumab in Bezug auf Ansprechrate und progressionsfreies Überleben, jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Bei den älteren Patienten wurden häufiger Nebenwirkungen Grad 3 bis 5 für Proteinurie, Blutung und Neutropenie unter Bevacizumab nachgewiesen [85]. Die Analyse der Patienten älter als 65 Jahre der AVAiL-Studie wies eine Reduktion des Progressionsrisikos, eine bessere Ansprechrate und einen positiven Trend bezüglich des Gesamtüberlebens unter der kombinierten Therapie mit Gem/Cis/Bev nach. Die Effekte waren unter der Behandlung mit 7,5 mg/kg KG Bevacizumab deutlicher als unter 15 mg/kg KG hinsichtlich progressionsfreien Überlebens und der Ansprechrate. Ältere Patienten erlitten lediglich eine erhöhte Anzahl an Thrombozytopenien \geq Grad 3 unter Bevacizumab, das übrige Nebenwirkungsprofil entsprach dem des jüngeren Kollektivs [86]. Bestätigend legte die Subgruppenanalyse der SAiL-Studie für Patienten über 65 Jahre eine ähnliche Effektivität ohne erhöhte Toxizität im Vergleich zu den Jüngeren dar [87].

Eine Metaanalyse aus 17 Studien zur Verwendung von Targettherapeutika gegen VEGF- und EGFR- Signalwege (einschließlich Bevacizumab) zusätzlich zur Erstlinientherapie konnte auch bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ein signifikant verlängertes PFS und OS nachweisen [88].

Patienten älter als 70 Jahre mit Nachweis einer EGFR-Mutation in Exon 19 oder 21 profitieren möglicherweise mehr als die jüngere Vergleichsgruppe von einer Erstlinientherapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Gefitinib und Afatinib. Die Studie von Rossi wies ein signifikant verlängertes PFS der Älteren nach. Mit Gefitinib behandelte Patienten erfuhren sogar häufiger eine Besserung des Performancestatus unter der Behandlung. Davon unverändert blieb das Gesamtüberleben. Es wurden auch Patienten mit einem ECOG PS \geq 2 und teilweise bis zu 3 Begleiterkrankungen ohne wesentliche Steigerung der Toxizität behandelt [89].

Auch für die Immuntherapie gibt es inzwischen Daten hinsichtlich eines signifikant verlängerten Gesamtüberlebens unter Nivolumab oder Pembrolizumab für ältere Patienten zwischen 65 und 75 Jahren gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel [90, 91].

Eine Entscheidung über die Durchführung einer Chemotherapie sollte also nicht allein aufgrund des Alters der Patienten getroffen werden [47, 92, 93]. Die Planung der Tumorthherapie eines älteren Patienten berücksichtigt Faktoren wie Lebenserwartung mit und ohne Tumor, Komorbiditäten, soziale Einbindung, Behandlungstoleranz und Konsequenzen der Tumorthherapie. Wichtigstes Ziel dabei ist die Erhaltung der aktiven Lebenserwartung und der Eigenständigkeit des alten Patienten [77]. Für ältere Patienten bestehen unter Beachtung von Performancestatus und Begleiterkrankungen die gleichen leitliniengerechten Behandlungsmöglichkeiten wie für jüngere Betroffene [93].

1.7 Medikamente

1.7.1 Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®, F. Hoffmann-La Roche AG) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Klasse der IgG-Immunglobuline. Dieser bindet an den vom Tumor sezernierten Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und verhindert so dessen Bindung an die Tyrosinkinasen VEGFR 1 (Flt-1) und VEGFR 2 (KDR, Flk-1) an der Oberfläche von Endothelzellen. Dadurch werden Signalkaskaden in der Zelle und damit die Neubildung von Blutgefäßen unterbunden.

Bevacizumab ist zugelassen zur Erst- und Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen und metastasierten nichtsquamösen NSCLC zusätzlich zu einer platinhaltigen Kombinations- oder Monochemotherapie. Die Dosierung beträgt 7,5 mg/kg KG oder 15 mg/kg KG und wird an Tag 1 alle 21 Tage als intravenöse Infusion verabreicht. Begonnen wird mit einer Infusionsdauer von 90 Minuten. Diese kann bei guter Verträglichkeit in nächsten Zyklus auf 60 Minuten und nachfolgend auf 30 Minuten für alle folgenden Infusionen verkürzt werden. Eine Beimedikation ist nicht erforderlich. Eine eventuelle Erhaltungstherapie schließt sich unmittelbar mit gleicher Dosierung und gleicher Zyklusdauer bis zum Tumorprogress oder dem Auftreten von intolerablen Nebenwirkungen allein oder in Kombination an [94].

Wesentliche Nebenwirkungen von Bevacizumab sind Fistelbildungen, a. e. gastrointestinal, Wundheilungsstörungen, arterielle und venöse thrombembolische Ereignisse, arterielle Hypertonie und tumorassoziierte Blutungen pulmonal und cerebral sowie das Auftreten einer Kiefernekrose bei gleichzeitiger Behandlung mit Bisphosphonaten. Selten tritt ein posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom auf.

Relativ häufig zeigt sich eine Proteinurie unter der Behandlung mit Bevacizumab. Insofern wird die engmaschige Überwachung der Patienten mittels Streifen-tests vor jeder Applikation empfohlen. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (Proteinurie Grad IV CTCAE v3.0) [94, 95].

In der Phase II Zulassungsstudie für Bevacizumab wurde 2004 über lebensgefährliche Blutungen aus dem Bronchialsystem unter der Behandlung mit Bevacizumab berichtet. Dies betraf vor allem Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, zentral liegendem Tumor, Tumoren in der Nähe großer Gefäße und dem Vorliegen oder der Entwicklung von Kavernen [96]. Letztendlich wurde aufgrund dessen der Einsatz von Bevacizumab für das nichtkleinzellige Karzinom nichtsquamöser Histologie beschränkt. Die nachgewiesene Invasion großer Gefäße stellt eine wesentliche Kontraindikation für die Behandlung von Lungenkarzinomen mit diesem Medikament dar [94].

Die darauffolgende Phase III Studie E4599 schloss insgesamt 878 Patienten mit wieder aufgetretenem, fortgeschrittenem oder metastasierten nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ein. Sie verglich die Therapie mit Pac/C/Bev (434 Pat.) gegen Pac/C (444 Pat.) über 6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab im

Therapiearm. Die Dosierung von Bevacizumab betrug 15 mg/kg KG. In Anbetracht der Ergebnisse von Johnson et al. wurden Patienten mit Plattenepithelhistologie ausgeschlossen. Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil im medianen Überleben, im progressionsfreien Überleben und der Responderate für die Patienten unter Bevacizumab. Die Rate an ernststen Nebenwirkungen einschließlich pulmonaler Blutungen (n = 5) lag unter der Behandlung mit Pac/C/B höher, wurde andererseits als akzeptabel bei deutlichem Benefit im Überleben gewertet [63, 96]. 2006 wurde Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin aufgrund der Studienergebnisse von der FDA als Standardtherapie für das lokal fortgeschrittene, wieder aufgetretene oder metastasierte nichtsquamöse NSCLC empfohlen [97].

Eine weitere Phase III Studie verglich die damalige europäische Standardtherapie mit Gemcitabine/Cisplatin mit Placebo oder Bevacizumab in den Dosierungen 7,5 mg/kg KG und 15 mg/kg KG bis zur Krankheitsprogression hinsichtlich Effektivität und Sicherheit von Bevacizumab. Die Ergebnisse der PFS-Analyse zeigten eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für mit Bevacizumab behandelte Patienten sowohl in der Dosierung mit 7,5 mg/kg KG als auch in der Dosierung mit 15 mg/kg KG verglichen mit Placebo. Dies zeigte sich auch in den Response-Raten, welche deutlich über der von Placebo lagen. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Dosierungen von Bevacizumab war nicht konzipiert [79]. Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens bewertete auch das progressionsfreie Überleben über den verlängerten Beobachtungszeitraum neu. Der signifikante Vorteil im PFS für die mit Bevacizumab behandelten Patienten konnte sowohl für 7,5 mg/kg KG als auch für 15 mg/kg KG erneut nachgewiesen werden. Das mittlere Gesamtüberleben lag in dieser Studie bei mehr als 13 Monaten für alle 3 Behandlungsgruppen jedoch ohne signifikantes Benefit für Bevacizumab. Die fehlende Signifikanz im medianen Überleben wurde mit besseren prognostischen Faktoren im Vergleich zur Studie E4599 erklärt. Neben einem jüngeren durchschnittlichen Alter führten die Autoren die höhere Zahl an Patienten im Stadium IIIB und IV ohne Pleura- oder Perikardergüsse, eine höhere Zahl an Nichtrauchern und eine höhere Anzahl an Adenokarzinom-Histologie sowie durchgeführte Zweitlinienbehandlungen im Beobachtungszeitraum an [98, 99].

1.7.2 Pemetrexed

Pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly and Company) ist ein Zytostatikum mit der Indikation für die Erst- und Zweitlinien- sowie Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms vom nichtsquamösen histologischen Typ. Das Medikament blockiert als antineoplastisches Antifolat die

Thymidylatsynthase (TS), die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und die Glycinamidribonucleotidformyl-Transferase (GARFT). Die Proteine sind folatabhängige Schlüsselenzyme in der Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden. Pemetrexed wird in der Zelle in eine stärker inhibierende Form metabolisiert.

Die übliche Dosierung beträgt 500 mg/m² KOF. Das Medikament wird intravenös als Kurzinfusion über 10 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Die Therapie erfolgt als Mono- oder Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat und eventuell Bevacizumab über bis zu 6 Zyklen. Eine anschließende Erhaltungstherapie kann bis zum Tumorprogress oder Auftreten von intolerablen Toxizitäten in gleicher Dosierung und gleichem Zeitintervall allein oder in Kombination mit Bevacizumab fortgeführt werden.

Zur Minderung der Toxizität ist eine Beimedikation von Vitamin B12 und Folsäure beginnend eine Woche vor der ersten Infusion erforderlich. Dazu erhalten die Patienten 350 - 1000 µg Folsäure tgl. oral sowie 1000 µg Vitamin B12 initial und nach jedem dritten Zyklus i.m. oder s.c. bis 21 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pemetrexed. Weiterhin ist eine Gabe von Dexamethason in einer Dosierung von 8 mg tgl. in 2 Einzelgaben über 3 Tage beginnend am Tag vor der Infusion von Pemetrexed zur Minderung der Hauttoxizität notwendig.

Eine Dosisreduktion bei älteren Patienten über 65 Jahre ist nicht erforderlich, da es hierzu keine negativen Hinweise in klinischen Studien gibt. Eine Anwendung bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin Clearance unter 45 ml/min wird aufgrund ungenügender Datenlage nicht empfohlen. Die Dosis sollte bei Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen CTCAE v3.0 einschließlich des Blutbildes reduziert werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen umfassen Knochenmarkssuppression, gastrointestinale Toxizitäten, Alopezie, Fatigue, Rush-Symptomatik und Neuropathie [100].

2008 wurde durch Scagliotti und Kollegen die damalige Standardtherapie mit Gemcitabine und Cisplatin mit einer Therapie mit Pemetrexed und Cisplatin hinsichtlich der Wirksamkeit verglichen. Die Therapie mit Pem/Cis zeigte eine ähnliche Effektivität wie Gem/Cis im Hinblick auf das mediane Überleben bei besserer Verträglichkeit und geringerem Applikationsaufwand. Es war die erste randomisierte prospektive Phase III Studie mit Nachweis von Überlebensunterschieden in Abhängigkeit von der vorliegenden Histologie. Die Patienten unter Pem/Cis zeigten bei Adeno- und großzelligen Karzinomen ein besseres Gesamtüberleben, die Patienten mit Plattenepithelhistologie unter der Behandlung mit Gem/Cis [61]. Die bessere Wirksamkeit von Pemetrexed bei NSCLC mit nichtsquamöser Histologie konnte auch in der secondline-Therapie und der Erhaltungstherapie bestätigt werden [101].

1.7.3 Carboplatin

Carboplatin (Carbomedac®, Medac GmbH) ist für die kombinierte Erst- und Zweitlinientherapie des klein- und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. Die Wirkung beruht auf der Quervernetzung von Einzel- und Doppelstrang-DNS durch Platinierung. Daraus resultieren Veränderungen in der superhelikalen Struktur entsprechend einer Verkürzung der DNS und einer damit verbundenen Störung der Matrizenfunktion der DNS [102].

Die Dosierung bei unbehandelten Patienten mit einer Kreatinin Clearance > 60 ml beträgt 400 mg/m^2 . Alternativ erfolgt die Berechnung der Gesamtdosis in mg nach der Formel von Calvert mit einer Ziel AUC von $4 - 6 \text{ mg Carboplatin/ml/min}$ [102, 103]. Eine Reduktion der Initialdosis wird bei Patienten mit Myelosuppression oder einem herabgesetztem Allgemeinzustand (ECOG PS ≥ 2 , Karnofsky Index $< 80\%$) um $20 - 25\%$ empfohlen. Die weitere Dosisanpassung erfolgt in Abhängigkeit vom hämatologischen Nadir, die Zellzahlen sollten bei den Neutrophilen nicht unter 2 Gpt/l und bei den Thrombozyten nicht unter 100 Gpt/l liegen. Eine initiale Reduktion der Dosis ist bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand nicht notwendig. Die Anwendung von Carboplatin ist bei einer GFR $< 30 \text{ ml/min}$ aufgrund der bekannten Nephrotoxizität kontraindiziert.

Das Medikament wird im Rahmen einer kombinierten Chemotherapie als Kurzinfusion über $15 - 60$ Minuten intravenös appliziert. Die Therapie bei Bronchialkarzinom erfolgt an Tag 1 eines Zyklus und wird für $4 - 6$ Zyklen nach 21 bzw. 28 Tagen in Abhängigkeit vom Blutbild wiederholt. Obligate Begleitmedikation ist die Infusion von $1000 \text{ ml NaCl } 0,9\%$ sowie eine effektive Antiemese.

Wesentliche Nebenwirkungen sind eine hämatologische Toxizität mit vorherrschender Thrombopenie, das Auftreten eines hämolytisch-urämischen Syndroms und Nephro- sowie Neurotoxizität. Auch unter Carboplatin wurde über das Auftreten eines reversiblen posterioren Leukenzephalopathie-Syndromes berichtet. Insbesondere Hämato- und Nephrotoxizität treten bei Patienten älter 65 Jahre häufiger auf, die beschriebene Ototoxizität eher bei jüngeren Patienten [102].

Carboplatin ist als Cisplatin-Abkömmling ein weit verbreitetes Medikament in der Krebstherapie. Es wirkt antineoplastisch und zytozid und zeigt eine geringere Nebenwirkungsrate hinsichtlich der Nephro- und Neurotoxizität sowie Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zur Behandlung mit Cisplatin [104]. Carboplatin benötigt im

Gegensatz zu Cisplatin eine deutlich geringere Menge an Kristalloiden zur Hydratation [105]. Die klinische Wirksamkeit wurde in mehreren Phase-II-Studien bei chemo-naiven Patienten im ECOG PS 0-2 mit inoperablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen allein oder in Kombination nachgewiesen werden. In einer Dosierung von 400 mg/m² KOF an Tag 1 alle 4 Wochen zeigten sich bei Patienten mit der Erkrankung im Stadium IIIb oder IV Ansprechraten von bis zu 16% mit einer tolerablen Toxizität [106].

2 Zielstellung

Das Konzept der Studie 65 plus beinhaltet den Nachweis der Nichtunterlegenheit einer Therapie des nicht-mutierten nsNSCLC im Stadium IIIB und IV mit Pemetrexed und Bevacizumab ohne Carboplatin gegenüber der Kombination mit Carboplatin. Die Auswertung der Gesamtpopulation hatte einen klaren Vorteil für die Therapie mit Carboplatin bei älteren Patienten gezeigt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Subgruppen hinsichtlich Alter, des Geschlechts, des Raucherstatus und der Erhaltungstherapie. Hierbei fanden folgende Fragen besondere Beachtung:

1. Kann der Vorteil der Behandlung mit Pem/C/Bev in jeder der gebildeten Altersgruppen nachgewiesen werden? Zeigen sich Unterschiede im progressionsfreien oder Gesamtüberleben in einzelnen Altersgruppen?
2. Ergeben sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapie mit Pemetrexed und Bevacizumab ohne und mit Carboplatin?
3. Hat der Raucherstatus einen Einfluss auf die Behandlung älterer Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in den beiden Studienarmen?
4. Welchen Einfluss hat die Erhaltungstherapie auf die Prognose der Patienten? Ergeben sich insbesondere aus der gewählten Medikation der Erhaltungstherapie Vorteile für ältere Patienten?

3 Patienten und Methodik

3.1 Studie 65 plus

3.1.1 Studiendesign der Studie 65 plus

Die Studie 65 plus (Identifikationsnummer NCT00976456, EudraCT Nr. 2008-002035-33) ist eine nationale, offen randomisierte, multizentrische Studie zur Erstbehandlung von älteren Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nichtsquamöser Histologie [107]. Die Studie sollte klären, ob bei Behandlung älterer Patienten mit einer Tumortherapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab und dem Folsäureanalogon Pemetrexed auf den Einsatz des nebenwirkungsreichen Carboplatin verzichtet werden kann. Ein Votum der Ethikkommission Sachsen-Anhalt liegt vor. Es beruht auf dem finalen Protokoll der Studie vom 22.07.2009 und datiert auf den 26.08.2009.

Randomisierte Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Pemetrexed und Bevacizumab ohne (Arm A) oder mit Carboplatin (Arm B). Probanden ohne intolerable Toxizität oder Krankheitsprogression wurden im Ermessen des behandelnden Arztes mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab allein oder in Kombination mit Pemetrexed weiter behandelt. Vorgesehen war eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten.

Die Dosierung der Chemotherapeutika entsprach üblichen Standarddosierungen zur Behandlung des nichtsquamösen NSCLC mit Pemetrexed 500 mg/m² [100] und Carboplatin AUC 5 [102]. Bevacizumab wurde entsprechend den Ergebnissen der AVAIL-Studie mit 7,5 mg/kg KG dosiert [79, 94]. Die intravenöse Applikation der Chemotherapie erfolgte am Tag 1 mit Wiederholung am Tag 22. Die Erhaltungstherapie wurde in gleicher Dosierung und gleichem Zeitabstand der einzelnen Zyklen durchgeführt. Zusätzlich zu Pemetrexed erhielten alle behandelten Patienten die erforderliche Beimedikation mit Vitamin B12 1000 µg s.c., Folsäure 400 µg p.o. und Dexamethason 4 mg p.o. Vitamin B12 und Folsäure wurden mindestens eine Woche vor der ersten Gabe der Chemotherapie begonnen, Dexamethason erhielten die Patienten einen Tag vor bis einen Tag nach der Pemetrexedinfusion [100].

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Gleichwertigkeit beider Therapieregime gemessen am progressionsfreien Überleben. Dieses wurde ab dem Tag der ersten Behandlung bis zu Krankheitsprogression, Tod oder der letzten Untersuchung des Follow up bei fehlender Progression gemessen. Das Gesamtüberleben und die objektive Ansprechrate dienten dem Nachweis der Effektivität der Behandlung und bildeten wesentliche sekundäre Endpunkte. Das OS wurde vom Tag der ersten Behandlung bis zum Todestag definiert, die ORR nach den RECIST-Kriterien [107, 108].

3.1.2 Ergebnisse der primären Ziele der Studie 65 plus

Das mediane progressionsfreie Überleben lag unter der Behandlung mit Pem/C/Bev (Arm B) mit 6,8 vs. 4,8 Monaten höher als unter Pem/Bev (Arm A) mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,290 (95%CI 0,989-1,682; $p = 0,0583$) [107]. Dies bestätigte sich signifikant insbesondere für die Untergruppe der Patienten im ECOG PS 0-1 mit 6,9 vs. 5,1 Monaten (HR 1,35; 95%CI 1,030-1,777; $p = 0,0290$). Für die Patienten mit ECOG PS 2 war die Überlebenschance im Therapiearm A mit 2,9 vs. 1,5 Monaten höher (HR 0,628; 95%CI 0,195-2,025; $p = 0,5726$) Die Anzahl der Patienten im ECOG PS 2 reichte mit insgesamt 13 Probanden für eine statistisch signifikante Aussage nicht aus.

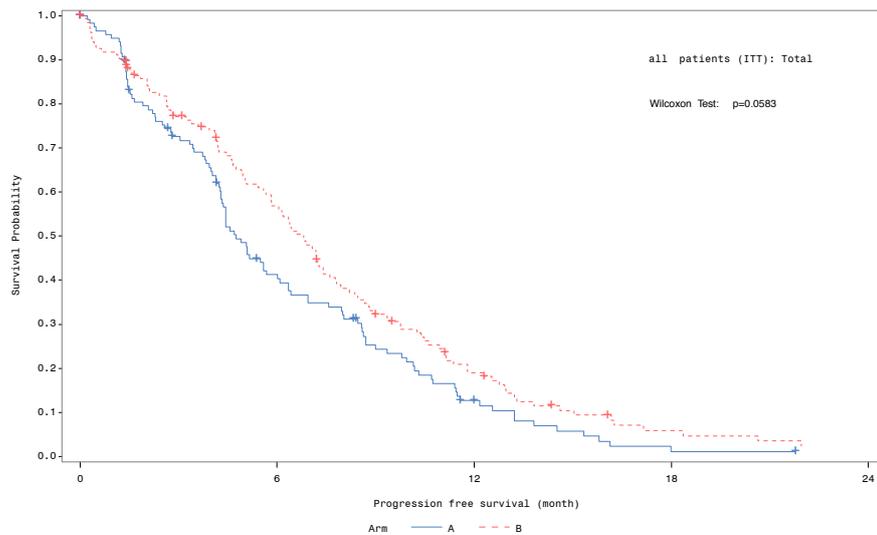


Abb. 1: PFS – Gesamtpopulation (ITT): alle Patienten; $p = 0,0583$

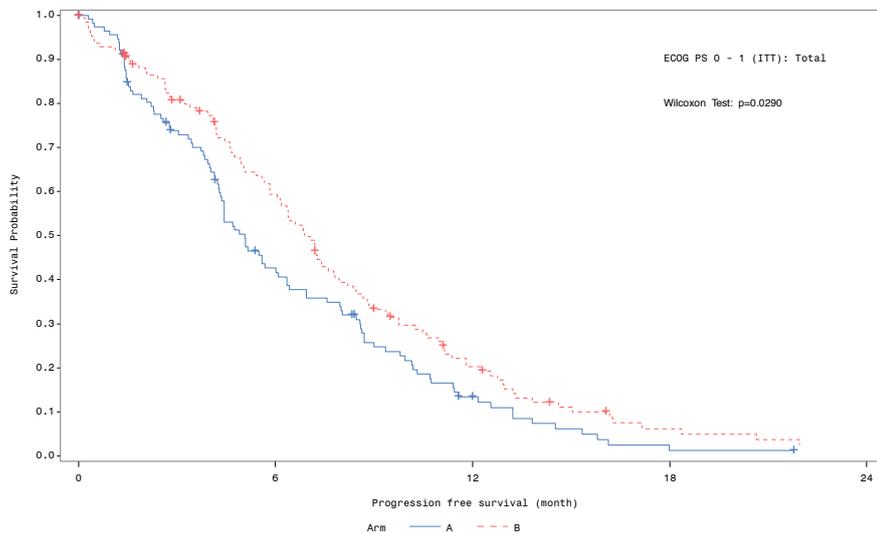


Abb. 2: PFS – Gesamtpopulation (ITT): ECOG PS 0-1; $p = 0,0290$

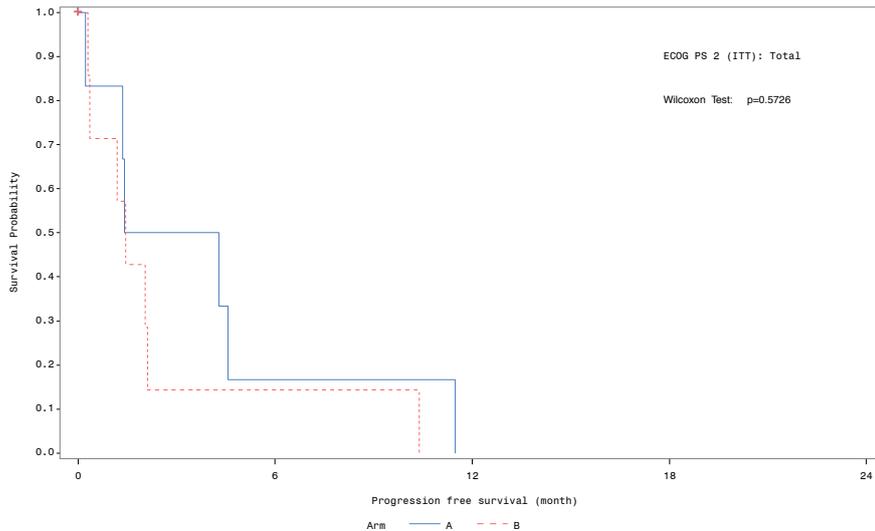


Abb. 3: PFS – Gesamtpopulation (ITT): ECOG PS 2; $p = 0,5726$

Das mittlere Gesamtüberleben betrug für die Patienten 14,4 Monate in Arm B vs. 11,6 Monate in Arm A (HR 1,091; 95% CI 0,794-1,499; $p = 0,5912$). Auch hier zeigte sich dies besonders für die Patienten mit ECOG PS 0-1 mit 14,6 vs. 12,1 Monaten (HR 1,102; 95%CI 0,793-1,531; $p = 0,5634$). Patienten mit ECOG PS 2 hatten ein höheres OS im Arm A mit 7,0 vs. 3,8 Monaten im Therapiearm B (HR 0,674; 95%CI 0,200-2,273; $p = 0,5248$) bei wiederum eingeschränkter Aussagekraft infolge des kleinen Patientenkollektivs. Insgesamt zeigt sich kein signifikanter Unterschied im mittleren Gesamtüberleben sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die einzelnen ECOG-Gruppen.

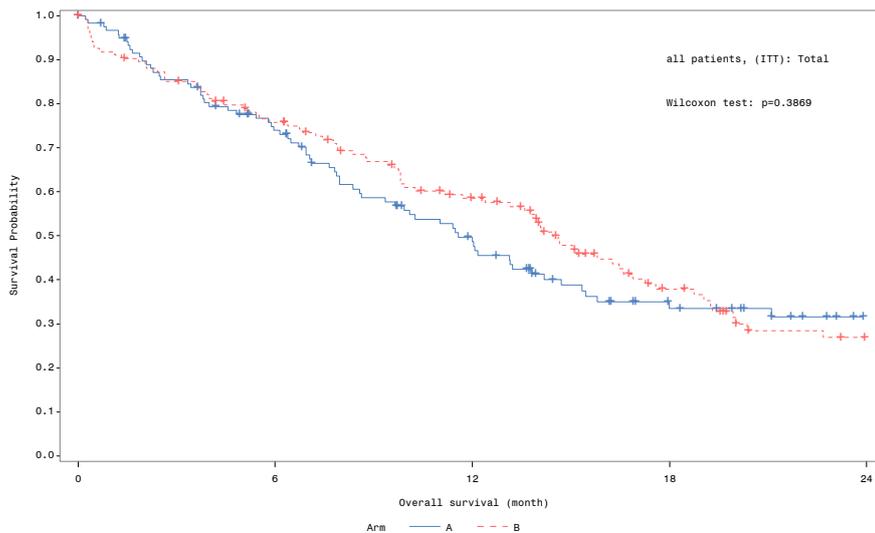


Abb. 4: OS – Gesamtpopulation (ITT): alle Patienten; $p = 0,3869$

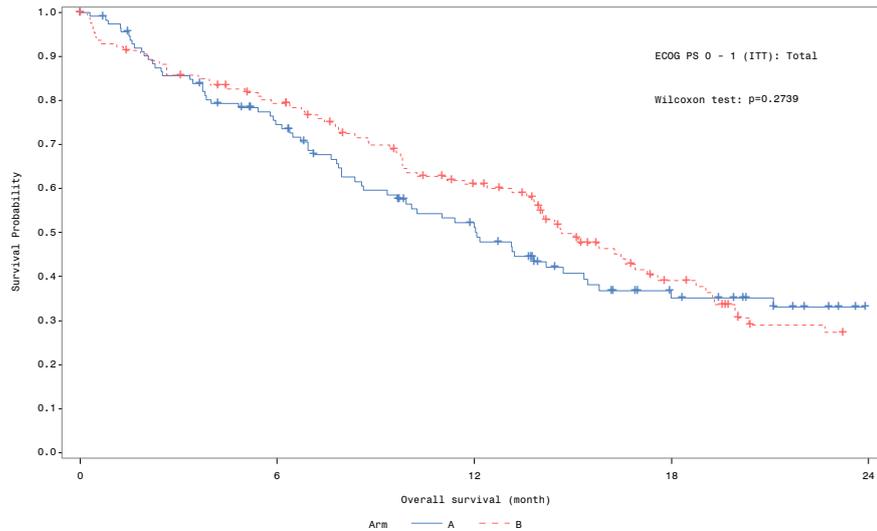


Abb. 5: OS – Gesamtpopulation (ITT): ECOG PS 0-1; $p = 0,2739$

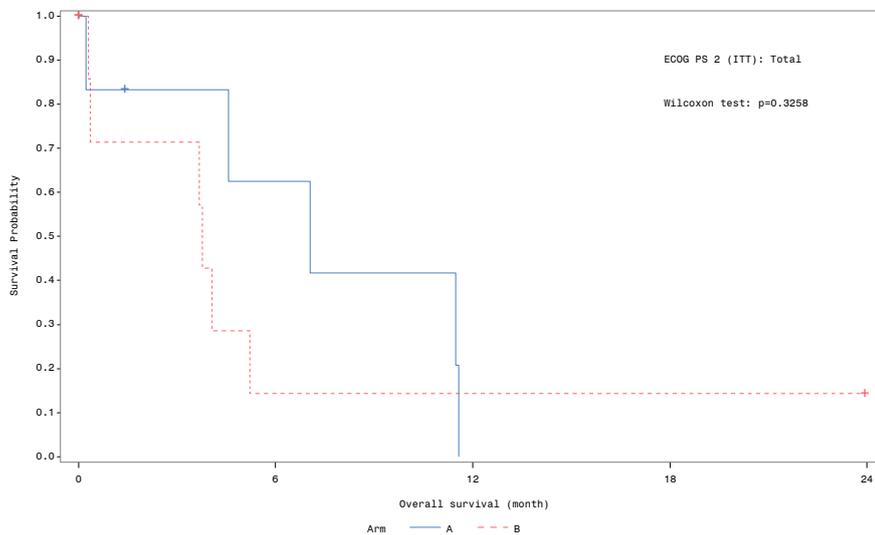


Abb. 6: OS – Gesamtpopulation (ITT): ECOG PS 2; $p = 0,3258$

Das primäre Therapieziel des Nachweises der Nichtunterlegenheit der Monochemotherapie mit Pemetrexed in Kombination mit Bevacizumab wurde damit nicht erreicht. Insbesondere für die deutlich größere Gruppe der Patienten im ECOG PS 0-1 zeigte sich ein signifikant verlängertes mittleres progressionsfreies Überleben unter Carboplatin. Dieses spiegelte sich im mittleren Gesamtüberleben jedoch nicht wieder. Es konnte hier kein signifikanter Vorteil im Gesamtkollektiv oder den einzelnen ECOG PS Gruppen nachgewiesen werden.

Sowohl die objektive Ansprechrate für die Gesamtpopulation (31,1% vs. 44,8%, $p = 0,0255$) und die Patienten im ECOG PS 0-1 (31,0% vs. 47,2%; $p = 0,0101$) als auch die Krankheitskontrollrate für die Gesamtpopulation (68,9% vs. 80,6%; $p = 0,0319$) und die Patienten im ECOG PS 0-1 (70,8% vs. 83,5%; $p = 0,0190$) lagen unter der Therapie mit Pem/C/Bev (Arm B) signifikant höher als unter der Behandlung mit Pem/Bev (Arm A).

Aufgrund der geringen Patientenzahl im ECOG PS 2 war ein Vergleich hinsichtlich ORR und Krankheitskontrollrate erneut nicht möglich.

3.2 Patienten

3.2.1 Gesamtpopulation

Zwischen September 2009 und November 2013 wurden innerhalb von 29 Monaten insgesamt 271 Patienten in die Studie 65 plus aufgenommen und davon 267 Patienten 1:1 randomisiert. Die Gesamtstudiendauer betrug 42 Monate, das geplante Follow up bezüglich Krankheitsprogression und Überleben 12 Monate. Im Behandlungsarm A erhielten 133 Patienten eine Monochemotherapie mit Pemetrexed in Kombination mit Bevacizumab. Der Kontrollarm B umfasste 134 Patienten. Diese bekamen die duale Chemotherapie mit Pemetrexed und Carboplatin sowie ebenfalls Bevacizumab.

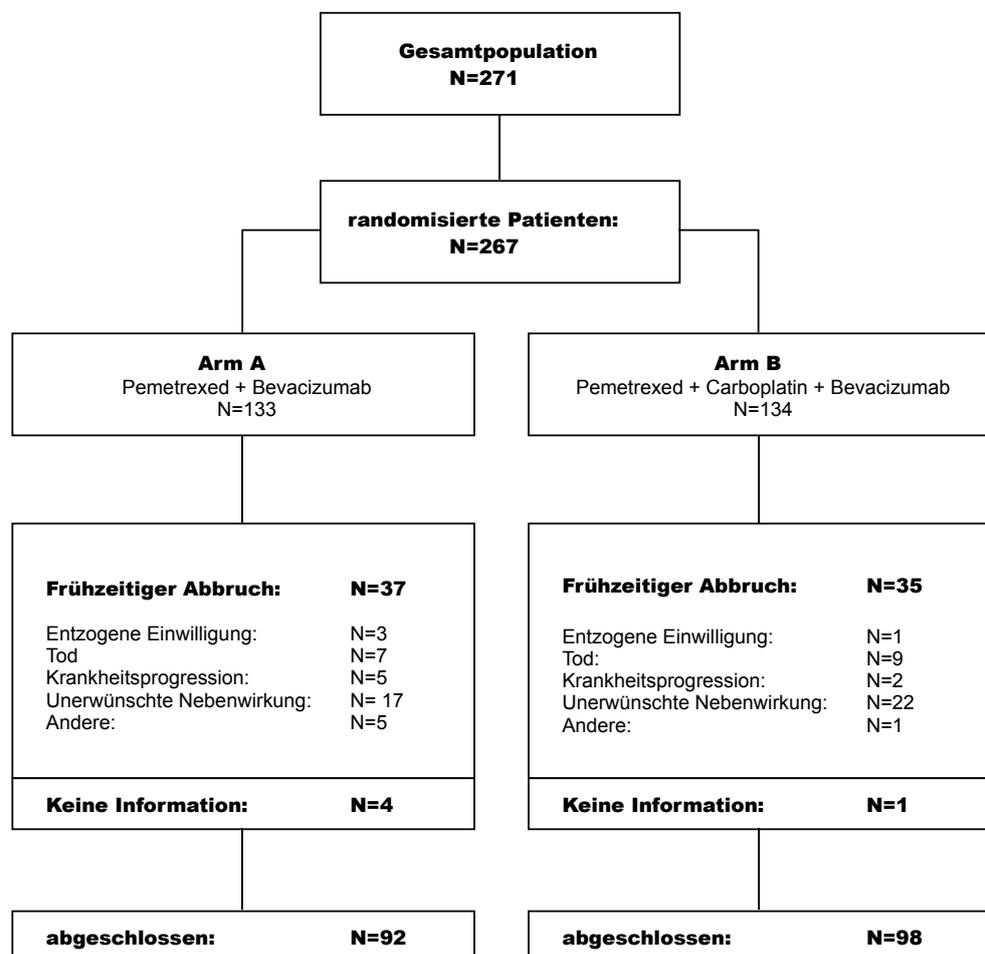


Abb. 7: Randomisierung der Patienten

Die überwiegende Anzahl der Patienten zeigten einen guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-Status von 0-1 (126 vs. 127 Pat.), nur Wenige befanden sich in einem ECOG-Status 2 (6 vs. 7 Pat.). In durchschnittlicher Größe, Gewicht und Body-Mass-Index unterschieden sich die Patientengruppen in den Therapiearmen nicht wesentlich. Histologisch lag bei den meisten Patienten (108 vs. 117 Pat.) ein Adenokarzinom vor. 241 Patienten zeigten ein Tumorstadium UICC IV (113 vs. 128 Pat.), 12 Patienten ein Tumorstadium UICC IIIB (6 vs. 6 Pat.). Der Charlson-Komorbiditätsindex lag bei Patienten im ECOG PS 0-1 zwischen 1 – 13 und im ECOG PS 2 zwischen 3 und 11. Beide Arme wiesen eine ähnliche Verteilung des Charlson-Komorbiditätsindex auf.

14 Patienten aus Arm A wurden für die Gesamtanalyse wegen Screeningfehlern oder nicht erhaltener Studienmedikation aus der ITT-Population ausgeschlossen, diese schloss damit insgesamt 253 Patienten (119 Pat. Arm A; 134 Pat. Arm B) ein. In die ITT-Population aufgenommen wurden Patienten, welche mindestens 1 Zyklus der Therapie erhalten hatten.

Tabelle 1: Patientenmerkmale Gesamtpopulation

	Arm A (Pem/Bev); n=119	Arm B (Pem/C/Bev); n=134
Alter (mittleres), Jahre	71 (65 – 86)	72 (65 – 86)
Geschlecht, n		
männlich	74 (62,2%)	86 (64,2%)
weiblich	45 (37,8%)	48 (35,8%)
Körpermaße, mittlere		
Größe (cm)	170 (145 – 186)	171 (150 – 192)
Gewicht (kg)	74 (42 – 130)	76 (46 – 110)
KOF (m ²)	1,87 (1,33 – 2,58)	1,91 (1,41 – 2,38)
ECOG PS		
0-1, n	113	127
2, n	6	7
Histologie, n	119	134
Adenokarzinom	108	117
bronchoalveolär	1	0
gemischt	0	1
großzellig	9	13
ohne Angabe	1	3

3.2.2 Subgruppe Alter

Das mittlere Alter betrug 72,3 Jahre (min-max: 65-86) im Therapiearm A sowie 71,9 Jahre (min-max: 65-86) im Therapiearm B. Zur Erfassung eventueller altersabhängiger Therapieergebnisse wurden 3 unterschiedliche Gruppen gebildet. Die Analyse der Patientendaten erfolgte in den Altersgruppen 65-69 Jahre, 70-75 Jahre und älter als 75 Jahre, getrennt für beide Therapiearme.

Die Anzahl der Patienten war in beiden Behandlungsarmen in der Altersgruppe 70-75 Jahre am höchsten (54 vs. 59 Pat.), gefolgt von der Anzahl der Patienten im Alter unter 70 Jahren (38 vs. 44 Pat.) sowie über 75 Jahren (27 vs. 31 Pat.).

Tabelle 2: Anzahl der Patienten abhängig von Alter und ECOG-PS-Status

Alter	Arm A				Arm B			
	< 70	70-75	> 75	total	< 70	70-75	> 75	total
ECOG PS								
0-1, n	35	52	26	113	43	54	30	127
2, n	3	2	1	6	1	5	1	7
total, n	38	54	27	119	44	59	31	134

3.2.3 Subgruppe Geschlecht

Insgesamt wurden in beiden Therapiearmen mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Im Vergleich beider Therapiearme betrug die Anzahl der weiblichen Patienten 45 (37,8%) im Arm A und 48 (35,8%) im Arm B sowie die Anzahl der männlichen Patienten 74 (62,2%) in Arm A und 86 (64,2%) im Arm B.

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung in den Therapiearmen

Geschlecht	Arm A			Arm B		
	m	w	total	m	w	total

ECOG PS							
0-1, n	69	44	113	82	45	127	
2, n	5	1	6	4	3	7	
Total, n	74	45	119	86	48	134	

m: männlich, w: weiblich

3.2.4 Subgruppe Raucherstatus

Untersucht wurde ebenfalls der Einfluss des Rauchverhaltens der Patienten auf die Therapie. Dazu erfolgte die Einteilung in die Gruppen Raucher (R), Nichtraucher (NR) und Exraucher (ER), auch hier getrennt für beide Therapiearme. In Bezug auf den Raucherstatus war die Patientengruppe der Exraucher in beiden Therapiearmen am größten (67 vs. 86 Pat.), gefolgt von der Gruppe der Nichtraucher (32 vs. 26 Pat.) und der Gruppe der Raucher (20 vs. 22 Pat.).

Tabelle 4: Raucherstatus

	Arm A				Arm B			
Status	R	NR	ER	total	R	NR	ER	total
ECOG PS								
0-1, n	16	32	65	113	20	25	82	127
2, n	4	0	2	6	2	1	4	7
Total, n	20	32	67	119	22	26	86	134

R: Raucher, NR: Nichtraucher, ER: Exraucher

3.2.5 Subgruppe Erhaltungstherapie

37 Patienten in Arm A und 35 Patienten in Arm B erreichten die Erhaltungstherapie nicht, die Behandlung wurde vor Beendigung von 4 Zyklen der basalen Chemotherapie abgebrochen. Hauptgrund des vorzeitigen Abbruchs war in beiden Studienarmen das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen der Medikation, des Weiteren führten Tumorwachstum unter Therapie (progressive disease, PD), Tod und Entzug des Patienteneinverständnisses zur frühzeitigen Beendigung der Therapie (Abb. 7, Tab. 1). Weitere 36 Patienten in Arm A und 29 Patienten in Arm B erhielten keine

Erhaltungstherapie nach 4 bis 6 Zyklen der grundlegenden Chemotherapie. 21 Patienten im Arm A und 36 Patienten in Arm B wurden mit Bevacizumab und Pemetrexed, dagegen 25 Patienten im Arm A und 34 Patienten in Arm B mit Bevacizumab allein behandelt.

Tabelle 5: Erhaltungstherapie

Erhaltg.	Arm A				Arm B					
	B	B+P	keine		total	B	B+P	keine		total
Zyklen			<4	>4				<4	>4	
ECOG PS										
0-1, n	24	21	35	33	113	34	35	32	26	127
2, n	1	0	2	3	6	0	1	3	3	7
Total, n	25	21	37	36	119	34	36	35	29	134

B: Bevacizumab, P: Pemetrexed

3.3 Methodik

3.3.1 Gesamtpopulation

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren und einem ECOG Performancestatus von 0-2 und einer verbleibenden Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen. Voraussetzung war der histologische oder zytologische Nachweis eines nsNSCLC Stadium IIIB mit supraclaviculären Lymphknotenmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss, eines nsNSCLC im metastasierten Stadium IV oder eines erneut aufgetretenen nsNSCLC ohne Nachweis einer Plattenepithelkarzinom-Histologie. Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie musste mindestens 6 Monate vor Einschluss von Patienten mit wieder aufgetretenem Karzinom im fortgeschrittenen Stadium beendet sein. Einschlusskriterium war weiterhin der radiologische Nachweis mindestens eines messbaren Herdbefundes entsprechend den RECIST-Kriterien [107, 108].

Patienten ohne Nachweis einer Krankheitsprogression und ohne Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation konnten mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und eventuell zusätzlich Pemetrexed über maximal 12 Monate behandelt werden. Die Nachbeobachtungsphase hinsichtlich Krankheitsprogression und Überleben betrug nach basaler Chemotherapie ebenso wie nach Erhaltungstherapie

maximal 12 Monate im 3-monatigen Abständen. Die Gesamtdauer der Studie umfasste 42 Monate, der Einschluss von Patienten insgesamt 29 Monate.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistical Analysis System SAS (Version 9.3 oder höher) [109]. Das mittlere progressionsfreie Überleben sowie das mittlere Gesamtüberleben wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve bestimmt und mittels logrank-Test nach PETO sowie dem Wilcoxon Rangsummentest in seiner Modifikation nach PETO/PETO und Prentice bewertet [110–112]. Die Cox-Regressionsanalyse diente der Bestimmung von Hazard Ratio und Konfidenzintervall [113]. Ansprech- sowie Krankheitskontrollraten entsprechen den Kategorien der RECIST-Kriterien komplette und partielle Remission sowie stabile oder fortschreitende Erkrankung [108].

3.3.2 Subgruppenansatz

Die Subgruppenanalyse umfasste die Untersuchung des primären Studienziels progressionsfreies Überleben und des sekundären Studienziels Gesamtüberleben. Dies bezog sich auf unterschiedliche Gruppen des Alters, des Geschlechts, des Raucherstatus und der Erhaltungstherapie, getrennt für den ECOG Performancestatus sowie Therapie- (A) und Kontrollarm (B). Beziehungen der gebildeten Subgruppen untereinander wurden aufgrund geringer Patientenzahlen nicht analysiert.

Die statistischen Auswertungen der Subgruppen erfolgten analog der Gesamtpopulation.

4 Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Studie 65 plus

4.1 Alter

Das mittlere progressionsfreie Überleben der Patienten zeigte in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedliche Ergebnisse. Auffällig ist ein Überlebensvorteil der mit Pemetrexed, Bevacizumab und Carboplatin behandelten Patienten mit einem Alter unter 70 Jahren. Das mittlere PFS betrug bei diesen Patienten 4,9 Monate im Arm A vs. 8,2 Monate in Arm B (HR 1,628; 95%CI 0,994-2,667; $p = 0,0271$). Dies betrifft vor allem die Patienten im ECOG PS 0-1. Hier lag das mittlere PFS im Arm A bei 5,1 vs. 8,2 Monaten im Arm B (HR 1,753; 95%CI 1,069-2,874; $p = 0,0193$).

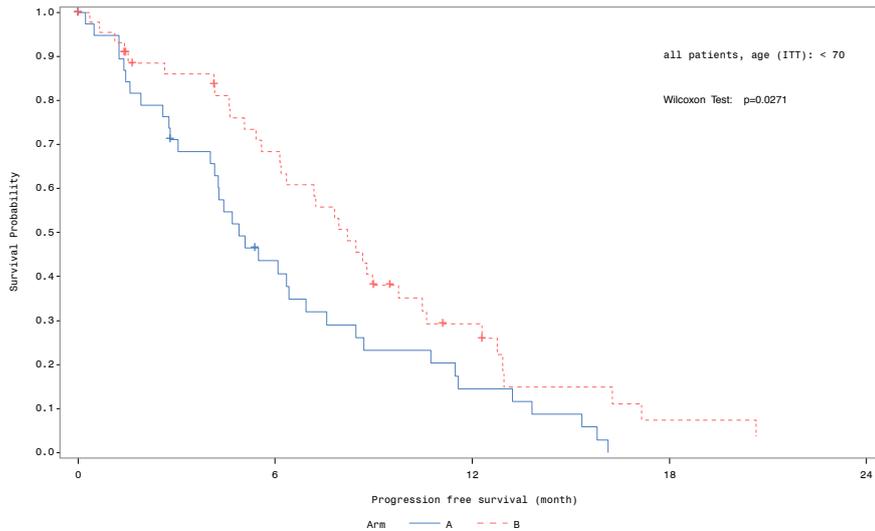


Abb. 8: PFS – alle Patienten (ITT): Alter < 70 Jahre; $p = 0,0271$

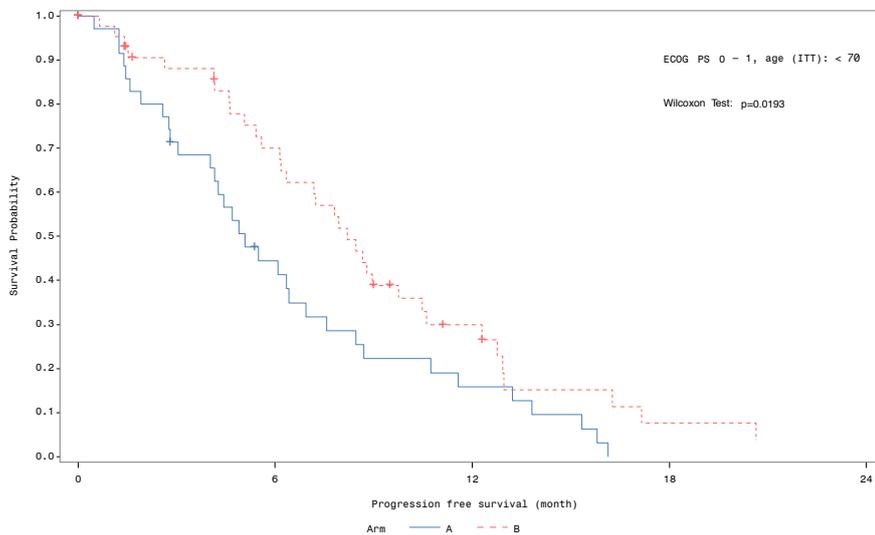


Abb. 9: PFS – ECOG PS 0-1 (ITT): Alter < 70 Jahre; $p = 0,0193$

Dagegen zeigt sich das mediane PFS unter der Behandlung mit Pemetrexed und Bevacizumab ohne Carboplatin in den Altersgruppen 70-75 Jahre und älter 75 Jahre gleichwertig zur Therapie mit Carboplatin. Das mittlere PFS in der Altersgruppe 70-75 Jahre betrug im 5,2 Monate im Arm A vs. 6,6 Monate in Arm B (HR 1,178; 95%CI 0,786-1,766; $p = 0,7391$). Für die Patienten älter als 75 Jahre lag das mittlere PFS bei 4,3 Monaten in Arm A vs. 5,8 Monaten im Arm B (HR 1,337; 95%CI 0,764-2,340; $p = 0,3463$).

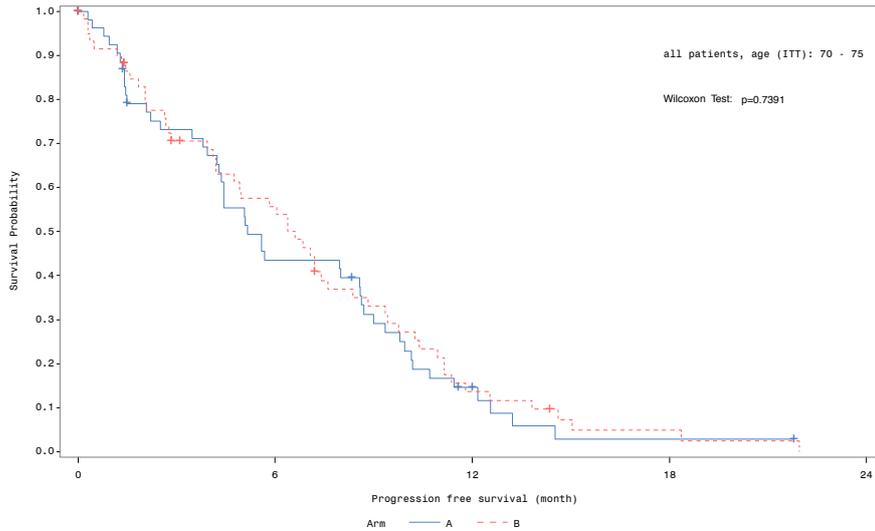


Abb. 10: PFS – alle Patienten (ITT): Alter 70 – 75 Jahre; $p = 0,7391$

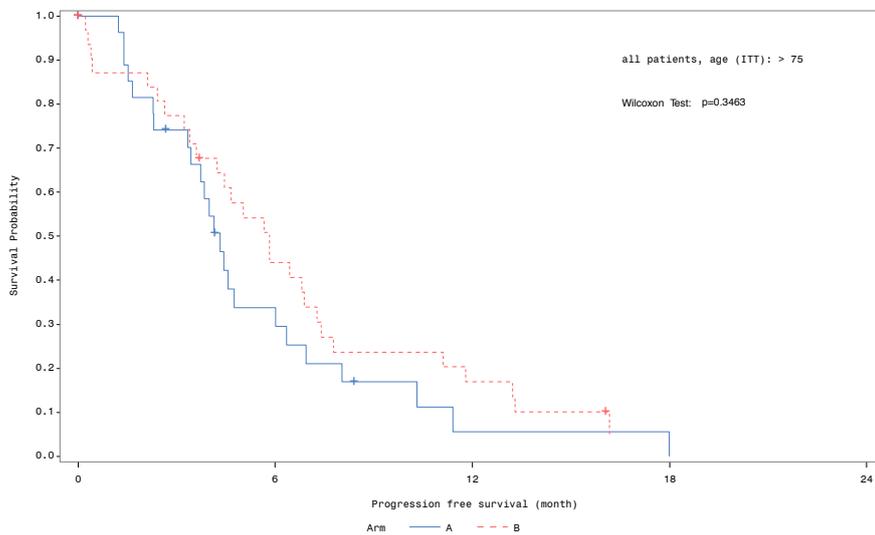


Abb. 11: PFS – alle Patienten(ITT): Alter > 75 Jahre; 0,3463

Bezüglich des mittleren Gesamtüberlebens zeigte sich ein gleiches Ergebnis. Das mittlere OS der Patienten unter 70 Jahre lag unter der Therapie im Arm B mit 17,3 Monaten signifikant höher als im Arm A mit 9,7 Monaten (HR 2,039; 95%CI 1,150-3,616; $p = 0,0039$). Dies betrifft wiederum vorrangig die Patienten im ECOG PS 0-1 mit 17,6 Monaten im Arm B gegenüber 9,7 Monaten im Arm A (HR 2,213; 95%CI 1,246-3,933; $p = 0,0042$).

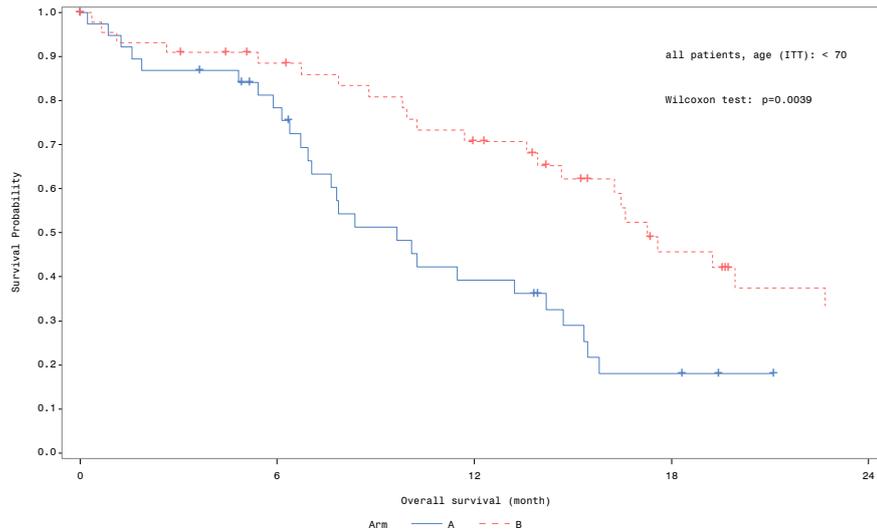


Abb. 12: OS – alle Patienten (ITT): Alter < 70 Jahre; 0,0039

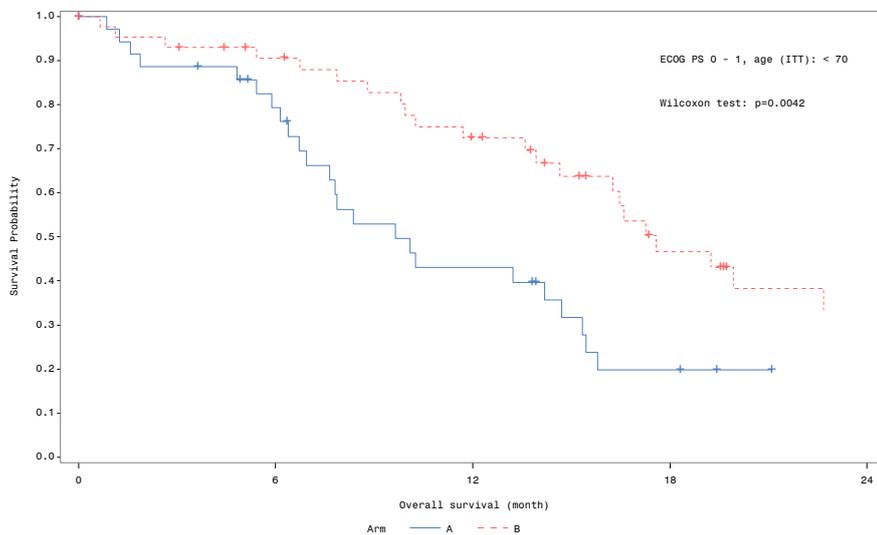


Abb. 13: OS – ECOG PS 0-1 (ITT): Alter < 70 Jahre; p = 0,0042

Das mittlere OS in den Altersgruppen 70-75 Jahre und über 75 Jahre war unter der Therapie mit Pem/Bev (Arm A) höher als unter Pem/C/Bev (Arm B). Patienten in einem Alter zwischen 70 und 75 Jahren wiesen mit 21,1 Monaten unter Pem/Bev ein deutlich längeres Gesamtüberleben gegenüber den mit Pem/C/Bev behandelten Patienten mit 13,2 Monaten auf (HR 0,667; 95%CI 0,397-1,120; p = 0,2445). In der Gruppe der über 75-Jährigen betrug das mittlere OS 9,4 Monate in Arm A gegenüber 8,8 Monaten in Arm B (HR 1,174, 95%CI 0,632-2,183; p = 0,6139). Ein signifikanter Unterschied ergab sich in den beiden letztgenannten Gruppen nicht.

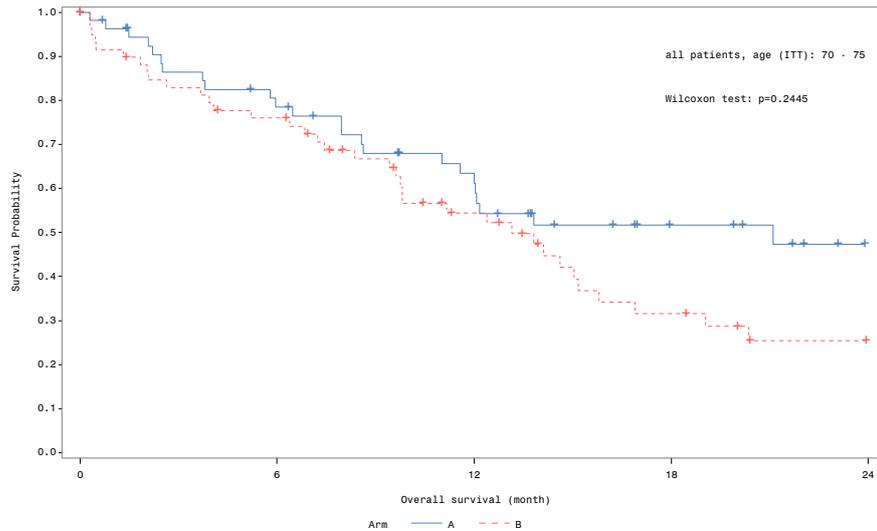


Abb. 14: OS – alle Patienten (ITT): Alter 70 – 75 Jahre; $p = 0,2445$

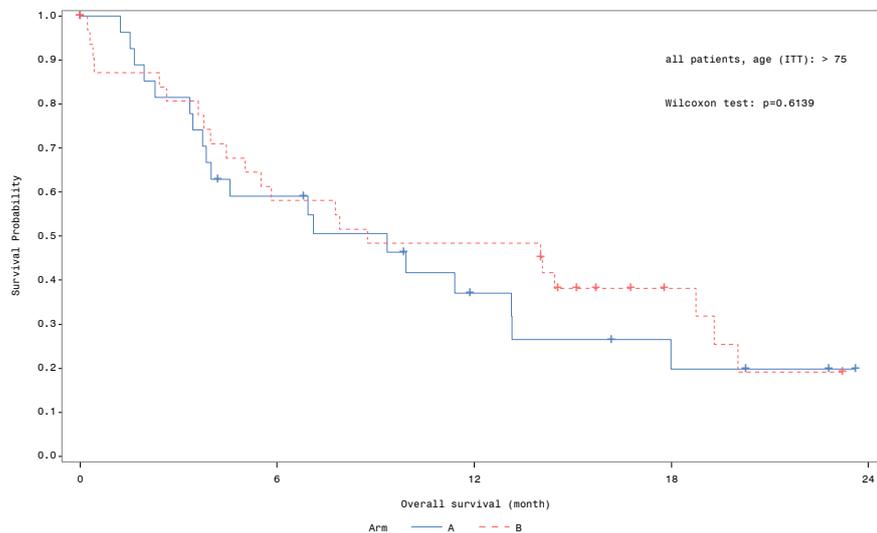


Abb. 15: OS – alle Patienten (ITT): Alter > 75 Jahre; $p = 0,6139$

4.2 Geschlecht

In Bezug auf beide untersuchte Studienziele hatten die Frauen im Vergleich zu den Männern in beiden Therapiearmen ein höheres mittleres progressionsfreies als auch mittleres Gesamtüberleben.

Das PFS lag bei den Männern bei 4,4 Monaten unter Pem/Bev (Arm A) und bei 5,8 Monaten unter Pem/C/Bev (Arm B) mit einer HR von 1,202 (95%CI 0,861-1,677; $p = 0,1700$). Bei den Frauen ergab sich für die Gesamtpopulation ein PFS von 6,1 Monaten (Arm A) vs. 9,8 Monaten (Arm B) mit einer HR von 1,410 (95%CI 0,903-2,202; $p = 0,0970$). Einzig für die Gruppe der Frauen im ECOG PS 0-1 konnte mit einem PFS von

6,1 Monaten (Pem/Bev) vs. 9,8 Monaten (Pem/C/Bev) ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Carboplatin nachgewiesen werden (HR 1,534; 95%CI 0,971-2,424; $p = 0,0344$). Für Frauen im ECOG PS 2 lag das PFS unter Pem/Bev bei 11,5 vs. 2,0 Monaten unter Pem/C/Bev (HR 0,000; $p = 0,2207$).

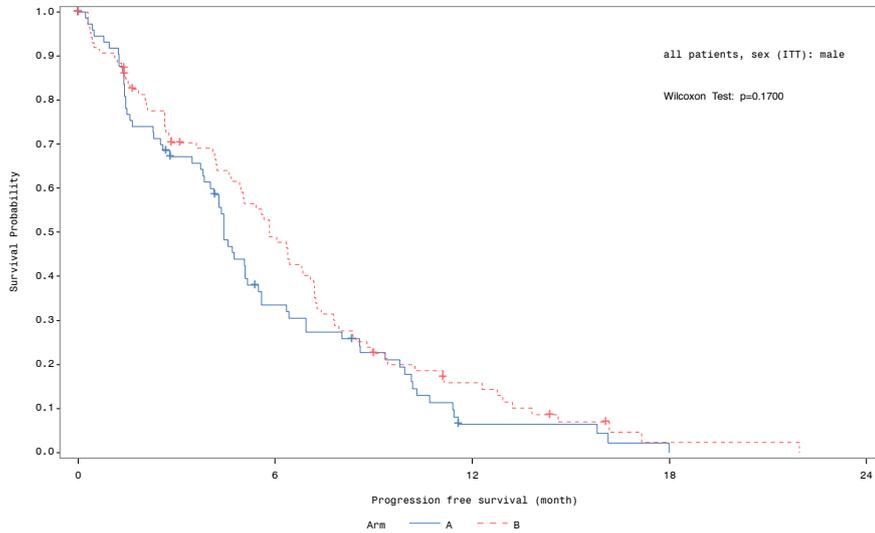


Abb. 16: PFS – alle Patienten (ITT): männlich, $p = 0,1700$

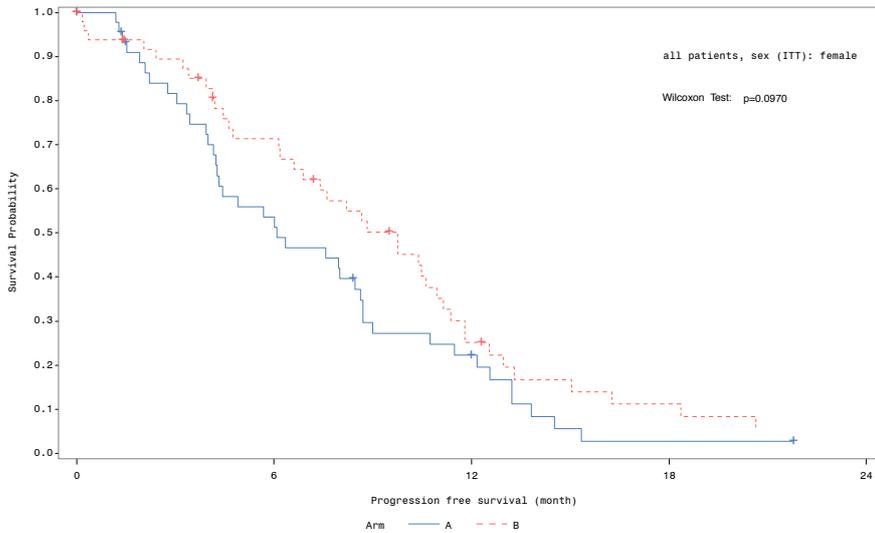


Abb. 17: PFS – alle Patienten (ITT): weiblich; $p = 0,0970$

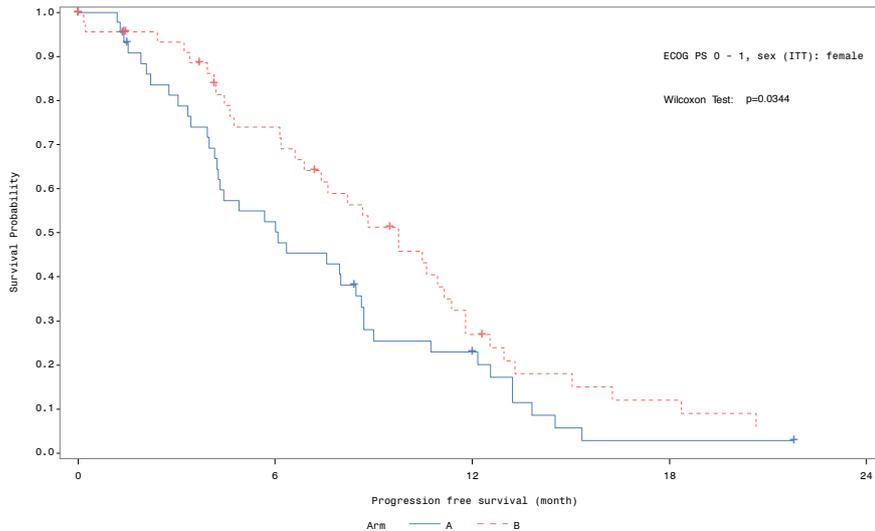


Abb. 18: PFS - ECOG PS 0-1 (ITT): weiblich; $p = 0,0344$

Der Vergleich des OS bei den Männern zeigte 9,4 Monate unter Pem/Bev (Arm A) gegen 11,7 Monate unter Pem/C/Bev (Arm B) mit einer HR von 1,054 (95%CI 0,714-1,557; $p = 0,4522$). Bei den Frauen betrug das OS 14,2 Monate (Arm A) und 16,6 Monate (Arm B), die HR lag bei 1,168 (95%CI 0,663-2,059; $p = 0,4853$).

Ein signifikanter Unterschied für das mittlere OS zwischen den beiden Therapiearmen ergab sich weder bei den weiblichen noch bei den männlichen Probanden in den verschiedenen Gruppen des Performancestatus.

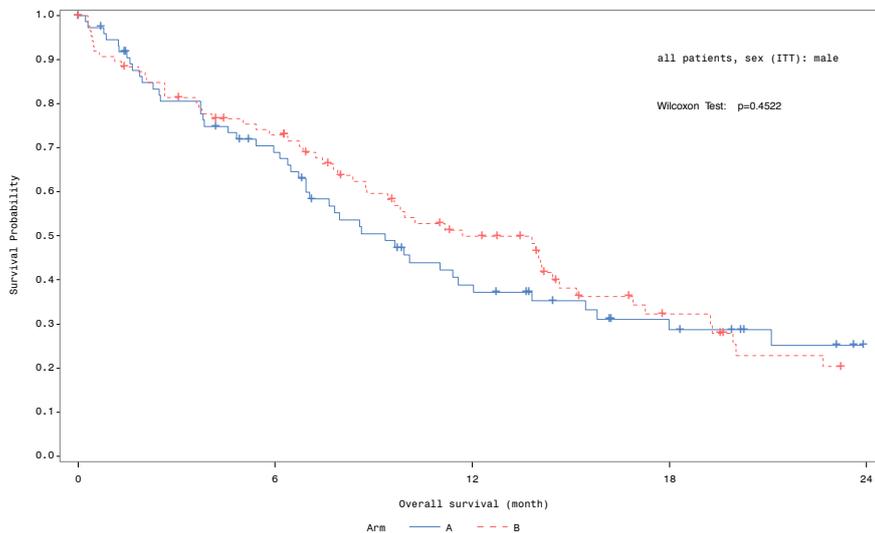


Abb. 19: OS – alle Patienten (ITT): männlich; $p = 0,4522$

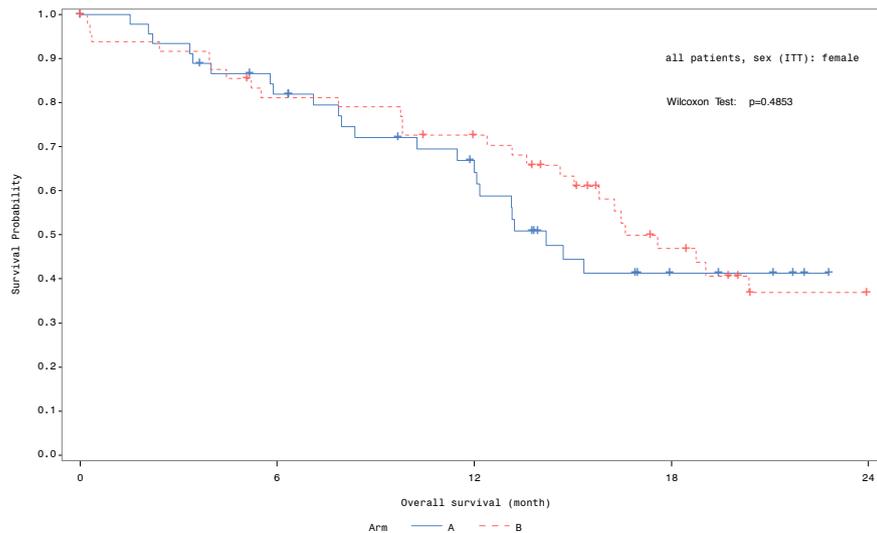


Abb. 20: OS – alle Patienten (ITT): weiblich; p = 0,4853

4.3 Raucherstatus

Raucher zeigten unter der Therapie mit Pemetrexed, Bevacizumab und Carboplatin ein besseres mittleres progressionsfreies Überleben. Bei den Rauchern betrug das PFS 3,8 vs. 8,4 Monate (Arm A vs. Arm B) mit einer Hazard Ratio von 1,595 (95%CI 0,799-3,181; $p = 0,0799$), während die Nichtraucher ein mittleres PFS von 4,6 vs. 7,6 Monaten (Arm A vs. Arm B) mit einer HR von 1,827 (95%CI 1,020-3,270; $p = 0,1278$) erreichten. Für die Exraucher ergab sich kein wesentlicher Unterschied im mittleren PFS mit 5,1 vs. 6,2 Monaten (Arm A vs. Arm B) und einer HR von 1,136 (95%CI 0,804-1,607; $p = 0,5456$). Das erreichte mittlere progressionsfreie Überleben zeigte nur für die Raucher im ECOG PS 0-1 einen signifikanten Unterschied an (3,8 vs. 8,4 M.; HR 1,963; 95%CI 0,953-4,042; $p = 0,0491$). Für Nie- und Exraucher wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

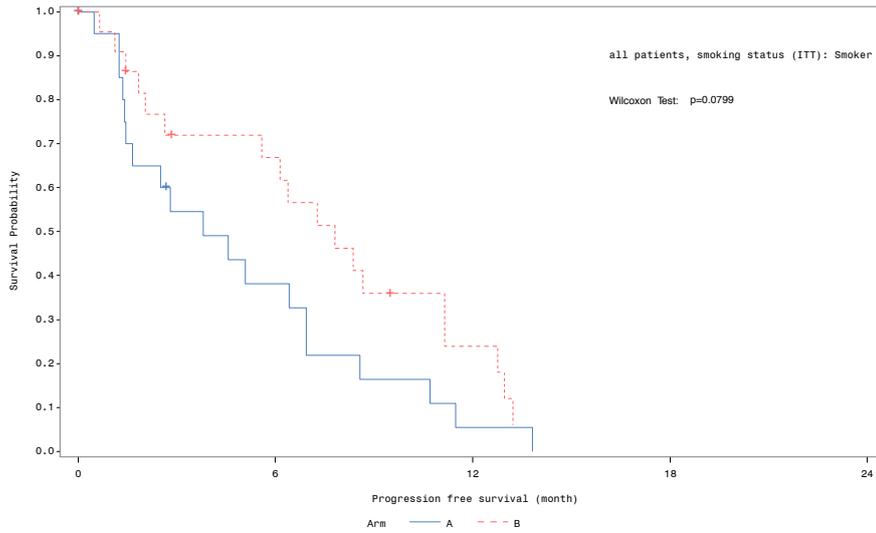


Abb. 21: PFS – alle Patienten (ITT): Raucher, $p = 0,0799$

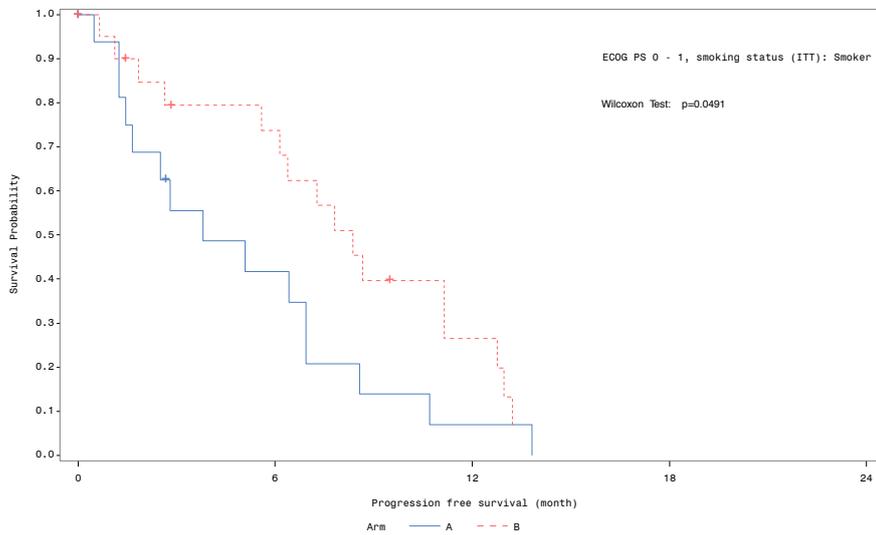


Abb. 22: PFS - ECOG PS 0-1 (ITT): Raucher; $p = 0,0491$

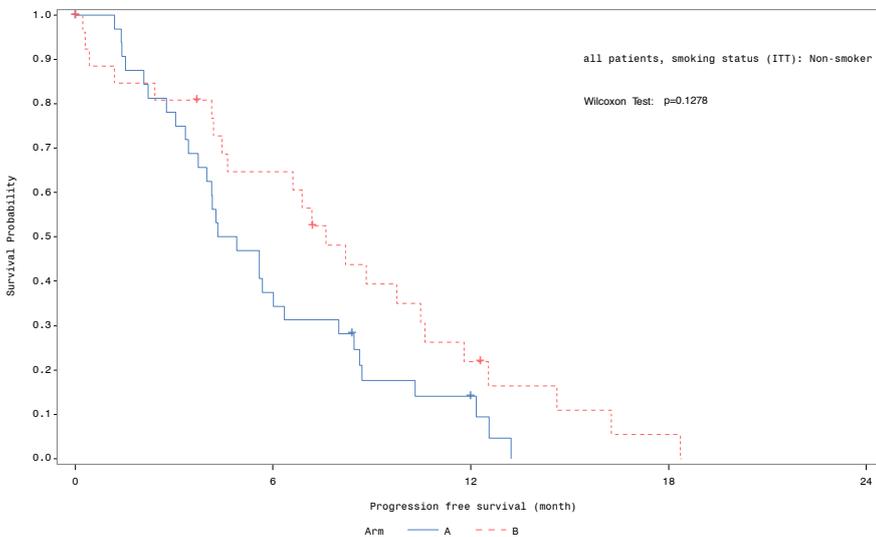


Abb. 23: PFS – alle Patienten (ITT): Nichtraucher; $p = 0,1278$

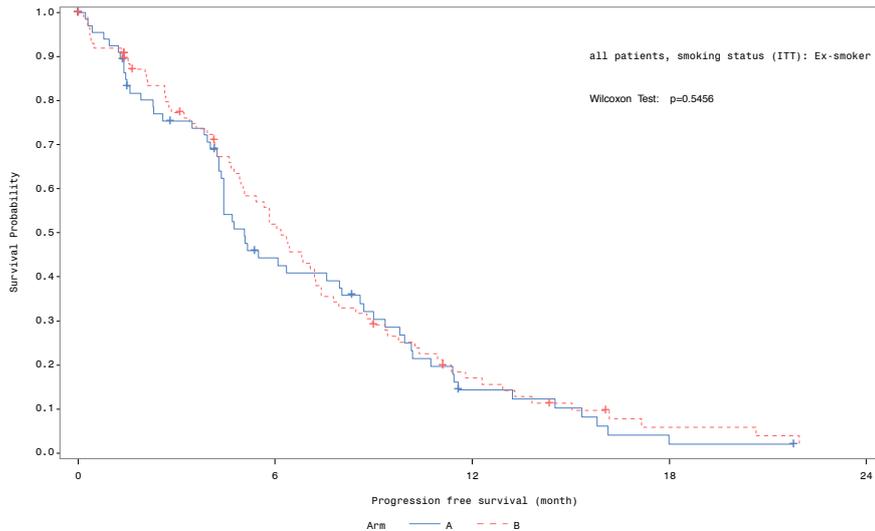


Abb. 24: PFS – alle Patienten (ITT): Exraucher; $p = 0,5456$

Im mittleren Gesamtüberleben ergab sich dagegen ein anderes Ergebnis. Hier war das mittlere OS bei den Rauchern mit 6,7 vs. 14,1 Monaten unter der Behandlung mit Pem/C/Bev mit einer HR von 3,010 (95%CI 1,251-7,245; $p = 0,0237$) signifikant verlängert. Dies betrifft wiederum vorrangig die Patienten im ECOG PS 0-1 (6,5 vs. 14,1 Mon.; HR 4,157; 95%CI 1,583-10,92; $p = 0,0071$). Für die Nichtraucher zeigte sich zwar ein Unterschied von 12,2 vs. 16,5 Monaten mit einer HR von 1,195 (95%CI 0,586-2,436; $p = 0,6401$) zugunsten der Patienten in Arm B, damit aber kein signifikanter Unterschied im medianen OS. Für die Exraucher ergab sich wiederum kein Unterschied in der Behandlung mit den beiden Therapielinien, das OS betrug hier 13,8 vs. 14,4 Monate, die HR 0,921 (95%CI 0,606-1,399; $p = 0,7414$).

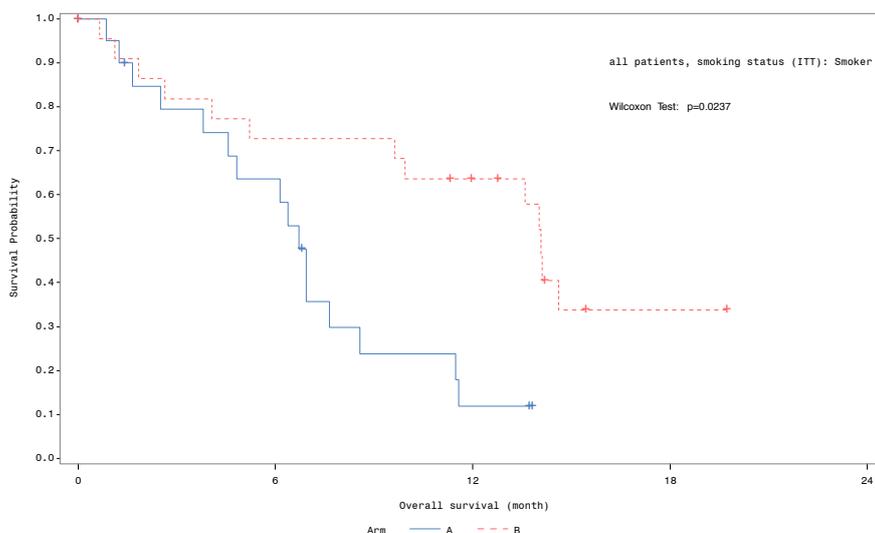


Abb. 25: OS – alle Patienten (ITT): Raucher; $p = 0,0237$

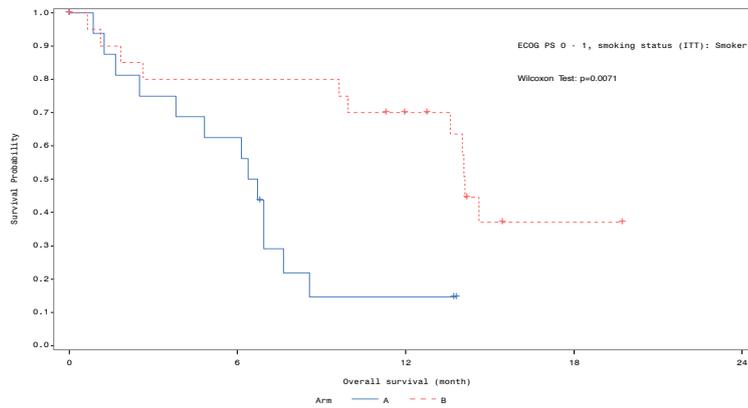


Abb. 26: OS – ECOG PS 0-1 (ITT): Raucher; p = 0,0491

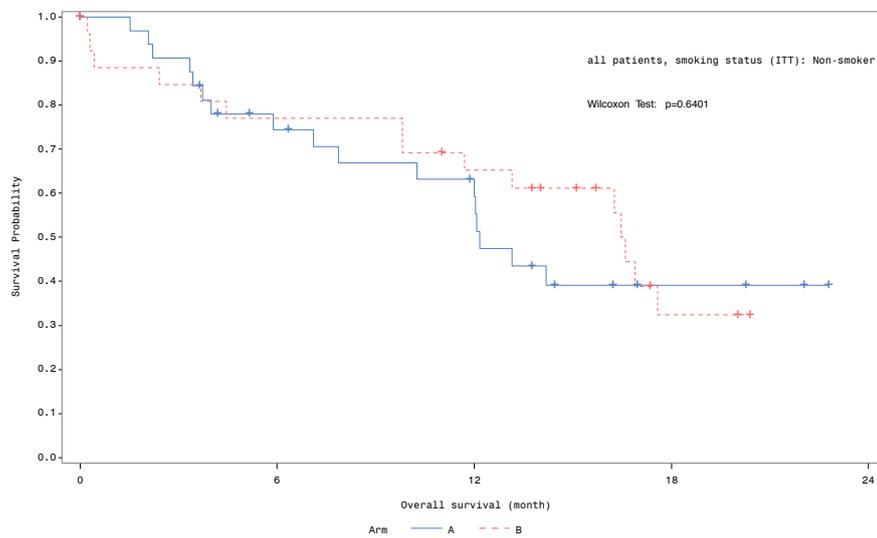


Abb. 27: OS – alle Patienten (ITT): Nichtraucher; p = 0,6401

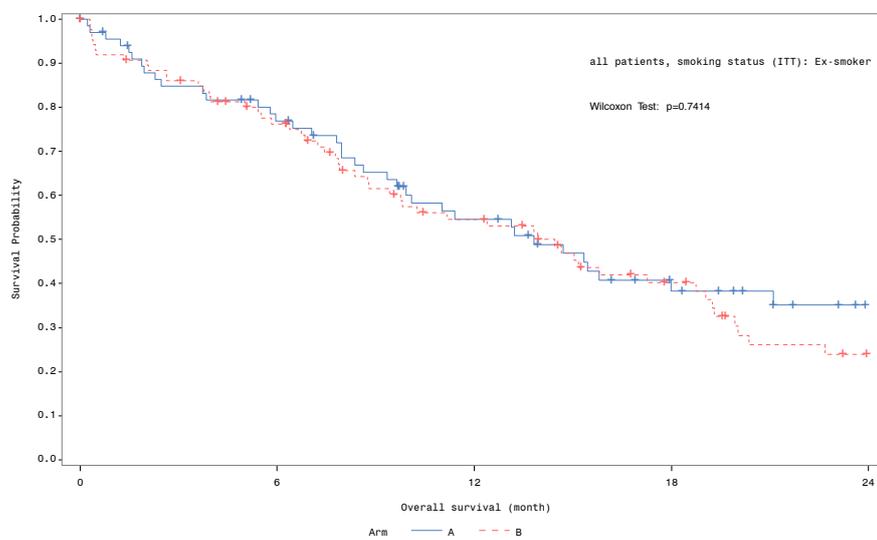


Abb. 28: OS – alle Patienten (ITT): Ex-Raucher; p = 0,7414

4.4 Erhaltung

Bei 72 Patienten (37 Pat. Arm A vs. 35 Pat. Arm B) wurde die Therapie bereits während der Firstline-Chemotherapie abgebrochen. Häufigster Abbruchgrund waren unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie bei 39 Probanden (17 vs. 22 Pat.). Lediglich 7 Patienten (5 vs. 2 Pat.) zeigten eine Krankheitsprogression. Insgesamt erhielten 46 Patienten in Arm A und 70 Patienten in Arm B eine Maintenance-Therapie, davon 59 Patienten (25 vs. 34 Pat.) Bevacizumab allein und 57 Patienten (21 vs. 36 Pat.) Bevacizumab in Kombination mit Pemetrexed. Unter Bevacizumab allein betrug das mittlere PFS 8,0 in Arm A vs. 10,2 Monate in Arm B (HR 1,520; 95%CI 0,871-2,653; $p = 0,1712$). In der Subgruppe der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Bevacizumab ergab sich ein Vorteil für die Patienten in Arm A mit einem mittleren PFS von 10,7 Monaten gegenüber den Patienten in Arm B mit 8,8 Monaten (HR 0,814; 95%CI 0,439-1,509; $p = 0,2130$). Patienten ohne Erhaltungstherapie zeigten ein mittleres PFS von 3,5 vs. 3,4 Monaten (HR 95%; CI 0,753-1,547; $p = 0,8120$).

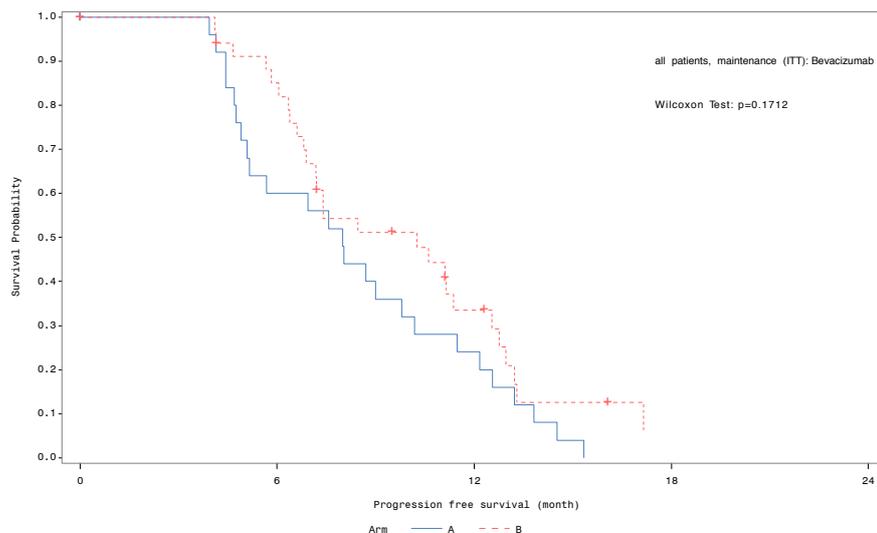


Abb. 29: PFS – alle Patienten (ITT): Erhaltung Bevacizumab; $p = 0,1712$

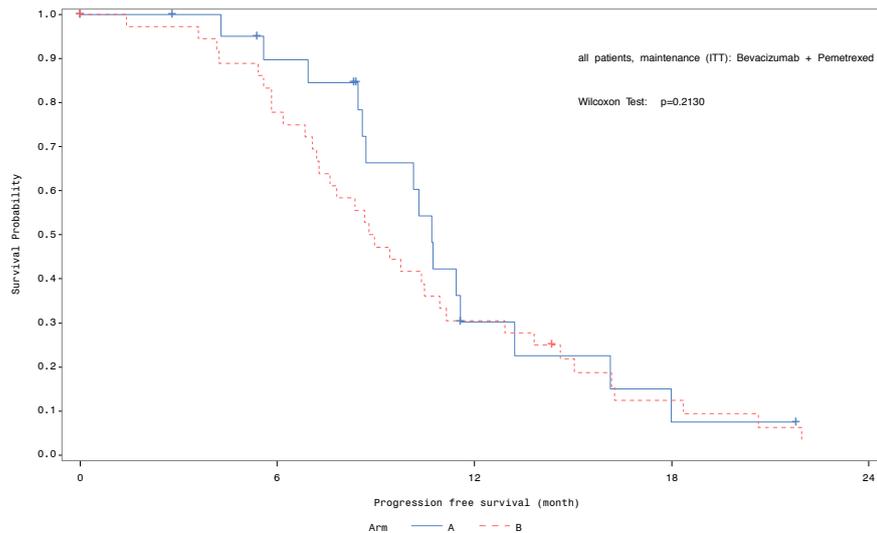


Abb. 30: PFS – alle Patienten (ITT): Erhaltung Pemetrexed/Bevacizumab; $p = 0,2130$

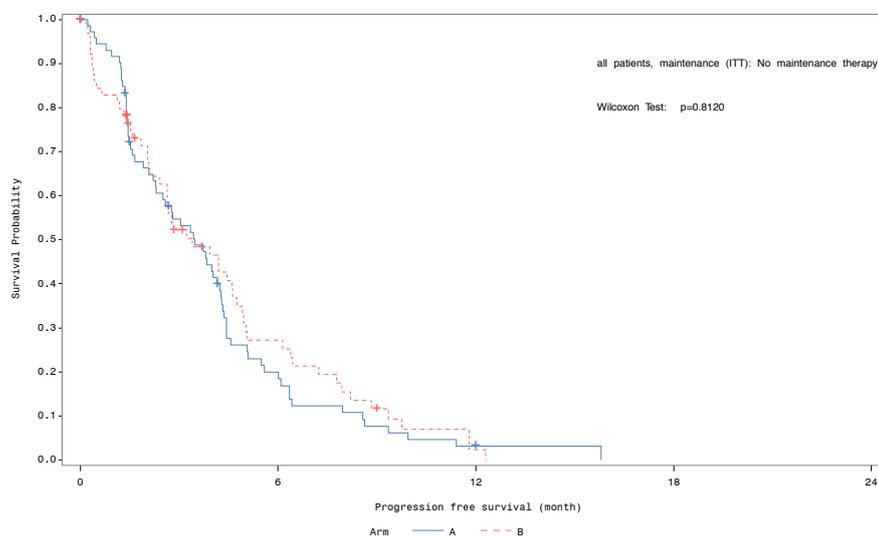


Abb. 31: PFS – alle Patienten (ITT): keine Erhaltung; $p = 0,8120$

Für die Patienten mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab allein lag das mittlere Gesamtüberleben in Arm A bei 15,3 Monaten und in Arm B bei 27,6 Monaten, die HR berechnet sich auf 1,507 (95%CI 0,695-3,267; $p = 0,0936$).

Im Gegensatz dazu betrug das mittlere Gesamtüberleben für die mit Bevacizumab und Pemetrexed behandelten Patienten für Arm B 16,9 Monate. Für die mit der Kombination behandelten Patienten in Arm A konnte aus der Kaplan-Meier-Kurve keine mittlere Überlebenszeit ermittelt werden, da mehr als 50% der behandelten Patienten die Nachbeobachtungsphase überlebten. Die Hazard Ratio für diese Gruppe konnte bei 0,434 bestimmt werden (95%CI 0,184-1,023; $p = 0,0904$).

Patienten ohne Erhaltungstherapie zeigten ein mittleres Gesamtüberleben von 7,6 Monaten in Arm A und 8,4 Monaten in Arm B mit einer HR von 0,965 (95%CI 0,650-1,432; $p = 0,7029$).

Für alle 3 Subgruppen in der Erhaltungstherapie ergab sich keine statistische Signifikanz.

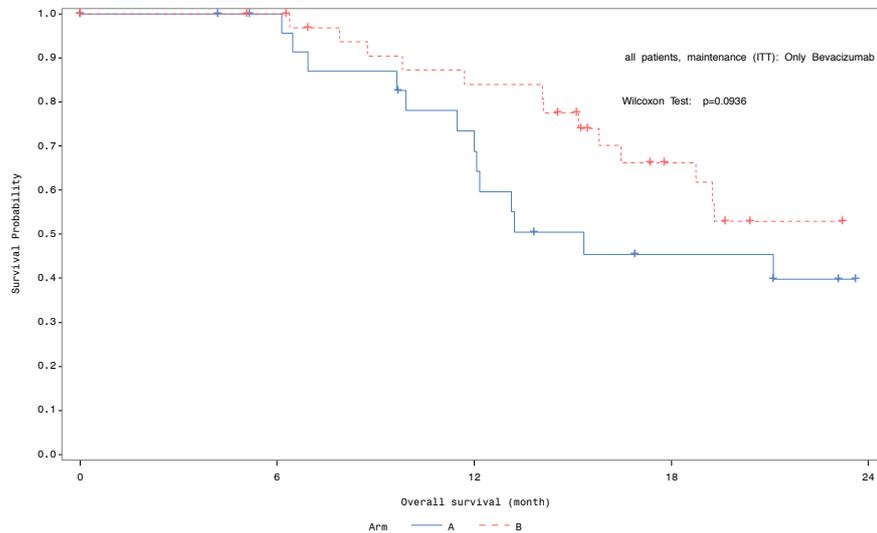


Abb. 32: OS – alle Patienten (ITT): Erhaltung Bevacizumab, $p = 0,0936$

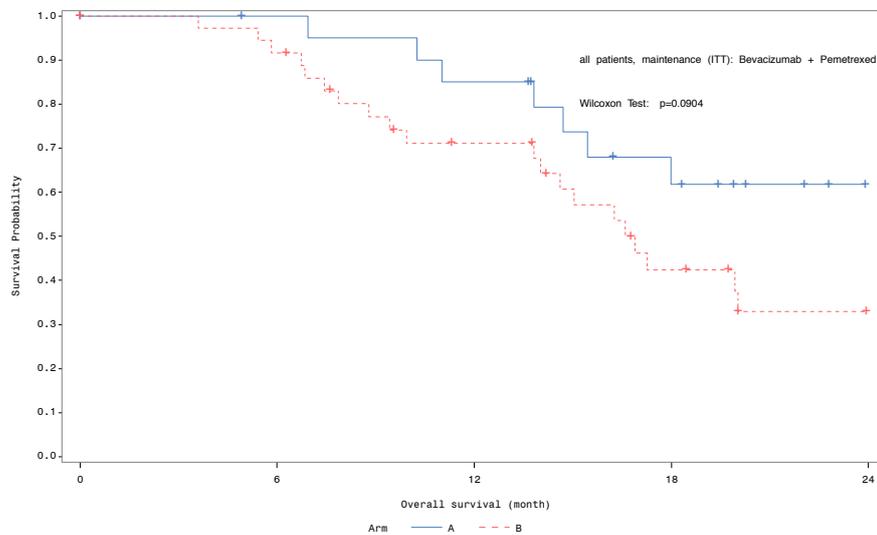


Abb. 33: OS – alle Patienten (ITT): Erhaltung Pemetrexed/Bevacizumab; $p = 0,0904$

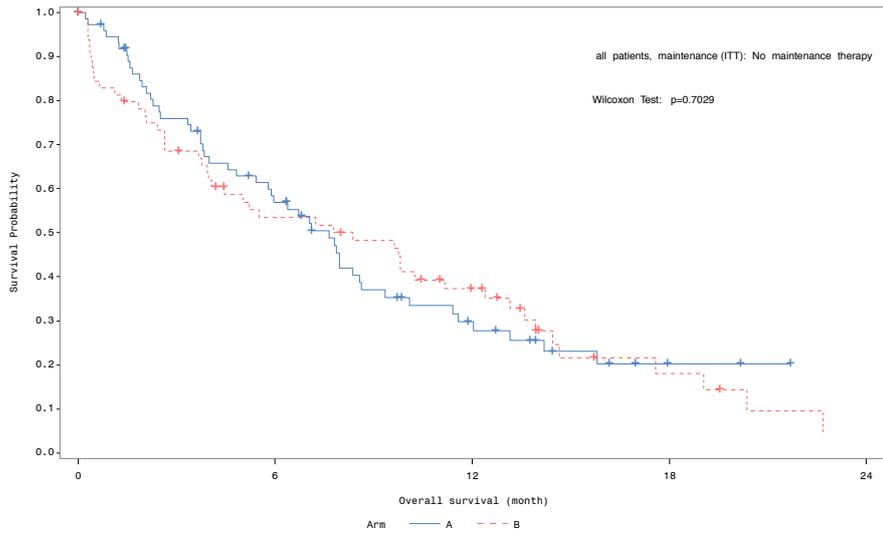


Abb. 34: OS – alle Patienten (ITT): keine Erhaltung; $p = 0,7029$

5 Diskussion

Die Idee der Studie 65 plus war die Klärung der Frage, ob bei einer Behandlung älterer Patienten mit Pemetrexed und dem Antikörper Bevacizumab auf die nebenwirkungsreiche Kombination mit Carboplatin verzichtet werden kann.

Das Gesamtkollektiv der Studie 65 plus hatte einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für die Kombinationstherapie mit Carboplatin gezeigt. Das mittlere Gesamtüberleben in beiden Studienarmen blieb davon unbeeinflusst und wies keinen signifikanten Unterschied auf. Einen positiven Trend für ein verlängertes mittleres Gesamtüberleben ließen dagegen Patienten im ECOG PS 2 ohne Carboplatin erkennen [107].

Die vorliegende Dissertation analysiert, ob sich in den gebildeten Subgruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Erhaltungstherapie unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens ergeben.

5.1 Alter

In der Studie 65 plus erreichten nur die Probanden jünger als 70 Jahre mit einem ECOG PS 0-1 ein signifikant verlängertes progressionsfreies und mittleres Gesamtüberleben unter Carboplatin. Für die Gruppe der unter 70-Jährigen im ECOG PS 2 war dieser Überlebensvorteil bereits nicht mehr nachweisbar. Patienten der beiden weiteren Altersgruppen wiesen keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben und sogar einen Trend zum verlängerten Gesamtüberleben ohne Carboplatin auf. Es zeichnete sich ein deutlicherer Vorteil für ohne Carboplatin behandelte Patienten über 75 Jahre im ECOG PS 2 ab, ohne dass ein Signifikanzniveau erreicht wurde.

Die platinbasierte Kombinationstherapie ist die Standardempfehlung für die Behandlung des NSCLC im fortgeschrittenen Stadium IIIB und metastasierten Stadium IV ohne nachgewiesene Mutation oder mit unbekanntem Mutationsstatus. Dies gilt auch für ältere Patienten im ECOG PS 0-1 sowie im ECOG PS 2 mit entsprechender Organfunktion [47, 48]. Die den Leitlinien zugrunde liegende Metaanalyse von 11 Phase-III-Studien hatte für mit Platin behandelte Patienten eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos über ein Jahr gegenüber einer Kombination ohne Platin gezeigt. Die Gleichwertigkeit der zuvor propagierten Alternative nichtplatinhaltiger Schemata wurde in dieser Metaanalyse kritisch gesehen. Keine der in der Metaanalyse eingeschlossenen Untersuchungen war auf den Nachweis der Gleichwertigkeit oder der

Nichtunterlegenheit der kombinierten Therapie ohne Platin konzipiert [55]. Die frühere Untersuchung von D'Addario zeigte ebenfalls eine deutlich erhöhte Ansprechrate einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber dem gleichen Regime ohne Platin oder einer Kombination aus Zytostatika der dritten Generation. Die Behandlung der Kombination aus Drittgenerationsmedikamenten erwies sich hier als gleichwertig zur platinbasierten Kombination in Bezug auf die Einjahresüberlebensrate [114]. Obwohl beide Arbeiten Studien mit Subgruppenanalysen bezüglich der Behandlung älterer Patienten einschlossen, wurde nicht auf ältere Patienten eingegangen [55, 114]. Patienten zwischen 70 und 89 Jahren mit einem ECOG PS 0-2 zeigten in der Untersuchung von Quoix und Kollegen einen deutlichen Überlebensvorteil für die platinbasierte Behandlung im Vergleich zur Monotherapie. In der Subgruppenanalyse wiesen die Probanden im ECOG PS 2 ähnliche Ergebnisse wie die im ECOG PS 0-1 auf [84]. Eine retrospektive Analyse zweier Studien der Southwest Oncology Group dagegen konnte den Vorteil der platinbasierten Kombinationstherapie für ältere Patienten nicht nachweisen, allerdings waren nur 20% der eingeschlossenen Patienten älter als 70 Jahre. Alle Patienten dieser Untersuchung zeigten einen Performance-Status von 0 oder 1 [115]. In allen Untersuchungen wurde keine Medikation mit Pemetrexed oder Bevacizumab verwendet [55, 84, 114, 115].

Hinsichtlich der Behandlung älterer Patienten mit Pemetrexed liegen in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse vor. Eine single-arm Studie zur Monotherapie mit Pemetrexed bei 28 japanischen Patienten älter 75 Jahre in erster Linie erreichte eine Krankheitskontrollrate von 64%, ein PFS von 3,3 Monaten sowie ein OS von 17,5 Monaten bei milder Toxizität [116]. Die gute Wirksamkeit in Kombination mit Cisplatin in der Erstlinientherapie des nichtsquamösen NSCLC unabhängig vom Alter wurde 2008 durch Scagliotti nachgewiesen und führte zur Zulassung des Medikamentes in dieser Indikation. Pemetrexed zeigte eine Überlegenheit gegenüber Gemcitabine bei Adeno- und großzelligen Karzinomen bei besserer Tolerabilität [61]. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die Studie 65 plus gab es keine Veröffentlichung zur Behandlung von Patienten mit Pemetrexed/Carboplatin im Vergleich zu Pemetrexed allein. Eine vergleichende Studie dazu erst wurde 2013 veröffentlicht. Das mediane Alter der eingeschlossenen 205 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und ECOG PS 2 in dieser Untersuchung lag bei 65 Jahren. Davon waren lediglich 35,3% (Pem) und 36,9% (Pem/C) 70 Jahre und älter. Die Subgruppenanalyse bezüglich der Älteren zeigte genau wie für die Gesamtzahl der Patienten einen signifikanten Vorteil für die kombinierte Behandlung [117]. Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten im ECOG PS 2 der vorliegenden Arbeit konsistent in allen Altersgruppen einen positiven Trend bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Carboplatin auf. Insgesamt 171 (68%) der 253

randomisierten Probanden der Studie 65 plus waren älter 70 Jahre, dies könnte Einfluss auf die Ergebnisse der Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen zeigen. Die Anzahl der Patienten im ECOG PS 2 ist allerdings so gering, dass eigentlich keine relevante Aussage getroffen werden kann.

Eine erst 2017 veröffentlichte chinesische Arbeit zur Frage der Gleichwertigkeit einer Pemetrexed-Platin-Kombination und Pemetrexed allein bei älteren Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich PFS und OS für eines von 3 Therapieschemata (Pem vs. Pem/C vs. Pem/Oxaliplatin). Die 175 zwischen 2010 und 2013 randomisierten Patienten hatten ein Alter ≥ 70 Jahre, einen ECOG PS von 0-2 und ein Tumorstadium IIIb oder IV. [118].

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab verlängerte in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin in der Zulassungsstudie signifikant PFS und OS der Gesamtpopulation [63]. Nur 26% der eingeschlossenen Patienten der Studie E4599 waren 70 bis 79 Jahre und 1,6% 80 Jahre und älter. Für die über 70-Jährigen konnte kein Vorteil unter der Therapie mit Bevacizumab gesehen werden. Ansprechrate und progressionsfreies Überleben lagen unter der Angiogenesehemmung mit Pac/C/Bev höher, erreichten aber kein Signifikanzniveau. Das OS wies ein ähnliches Resultat unter Pac/C auf [85]. AVAiL dagegen erbrachte für Bevacizumab in Kombination mit Gem/Cis ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben sowie eine erhöhte Ansprechrate ohne Auswirkung auf das Gesamtüberleben [79, 98]. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation in AVAiL bestätigten sich bezüglich PFS und OS auch in der Altersanalyse. Die erreichte erhöhte Ansprechrate bei den älteren Patienten zeigte sich dabei nur unter der Bevacizumab-Dosierung von 7,5 mg/kg KG, nicht jedoch unter 15 mg/kg KG [86]. Die Ergebnisse der AVAiL im Vergleich zur E4599 warfen neben der Frage nach der optimalen Dosis auch die Frage nach dem geeigneten Kombinationspartner von Bevacizumab in der Therapie des nsNSCLC auf [72, 99]. Pemetrexed scheint aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit beim nichtsquamösen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ein optimaler Kandidat für eine kombinierte Behandlung mit dem Angiogenesehemmer zu sein.

Der Vergleich von 6 verschiedenen Therapieregimen zur Erstbehandlung des nsNSCLC wies das längste Gesamtüberleben für Schemata mit Pemetrexed/Bevacizumab auf (18,5 Mon.), gefolgt von Bevacizumab (14,5 Mon.), den Tyrosinkinaseinhibitoren (12,7 Mon.), Pemetrexed (10,4 Mon.), den platinhaltigen Doublets ohne Pem/Bev (9,2 Mon.) sowie einer Monotherapie (5,3 Mon.). Eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate konnte nur für die Kombinationen mit Pem/Bev und den TKI für die Patienten unter 65 Jahre sowie Patienten mit nichtsquamöser Histologie dargestellt werden. Die Subgruppenanalyse für die Patienten älter als 65 Jahre zeigte in dieser Studie kein

signifikant reduziertes Mortalitätsrisiko für eines der Therapieschemata. Lediglich die Monotherapie wies eine erhöhte Mortalität auf. Die Therapiegruppen mit Bevacizumab und/oder Pemetrexed konnten ein Platin enthalten, wurden dahingehend aber nicht getrennt untersucht. Ein limitierender Faktor in dieser Studie war die kleine Anzahl der mit Pemetrexed und Bevacizumab behandelten Patienten im Vergleich zu den platinbasierten Therapieregimen ohne die beiden Medikamente [119].

Die Datenlage spricht für die platinbasierte Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms auch für Patienten im ECOG PS 2 oder älter als 70 Jahre [55, 84, 114, 117]. Die Ergebnisse der Patienten über 70 Jahre der Studie 65 plus differieren. Ein möglicher Grund dafür ist die Effektivität der Kombination von Pemetrexed und Bevacizumab [119]. Für Pemetrexed allein existieren inzwischen Daten, die eine gleiche Wirksamkeit bei Patienten älter 70 Jahre auch ohne Platin nachweisen [118]. Eine weitere mögliche Erklärung für die Gleichwertigkeit der Therapie bei älteren Patienten ist die erhöhte Toxizität der platinbasierten Therapie [55, 56, 84, 114], v. a. bei Vorliegen von Begleiterkrankungen [82], dies wurde in der Studie 65 plus jedoch nicht explizit untersucht.

5.2 Geschlecht

Ungeachtet des höheren Karzinomrisikos konnten unabhängig vom Stadium der Erkrankung in mehreren großen Untersuchungen für Frauen signifikant höhere Überlebenszeiten nachgewiesen werden [37, 120, 121].

Basierend auf Daten der SEER von 1991 bis 1999 werteten Wisnivesky und Halm Krankenakten von 18967 Patienten (m: 10736; w: 8231) über 65 Jahre mit einem Bronchialkarzinom im Stadium I und II bezüglich geschlechtsbezogener Unterschiede im Überleben aus. Die eingeschlossenen Patienten wurden 3 Kohorten unterschiedlicher Therapie zugeordnet. Sie erhielten entweder eine Operation mit eventuell nachfolgender Radio- oder Chemotherapie, eine Radio- oder Chemotherapie ohne Chirurgie oder keine Behandlung. Frauen wiesen in dieser Untersuchung unabhängig von der Therapiemodalität ein höheres krebsspezifisches Überleben und komorbiditätsbezogenes Gesamtüberleben auf. Das Mortalitätsrisiko lag im Vergleich zu den männlichen Patienten um 22 – 27% niedriger und die 5-Jahres-Überlebensrate um 5 – 10% höher. Dies zeigte sich in der Subgruppenanalyse für alle Therapiemodalitäten sowie histologisch vorliegendem nichtsquamösem Karzinom. Die Autoren fanden dagegen keinen Einfluss des Alters oder des Raucherstatus auf die Ergebnisse [120].

Eine bessere Prognose bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde für Frauen auch unter 4 verschiedenen platinbasierten Chemotherapie-Protokollen in der Studie E1594 nachgewiesen. Das mittlere Überleben lag mit 9,2 Monaten für Frauen gegenüber 7,3 Monaten für die Männer signifikant höher ($p=0,004$), ebenso das progressionsfreie Überleben mit 3,8 vs. 3,5 Monaten ($p=0,022$). Dies bestätigte sich auch nach ein, zwei und drei Jahren unter Beachtung von Performancessstatus, Gewichtsabnahme von $> 10\%$, Stadium der Erkrankung sowie vorhandenen Hirnmetastasen. Die bessere Prognose der Frauen konnte für alle 4 Regime unabhängig von der vorliegenden Histologie nachgewiesen werden. [37, 56, 121].

Eine Subgruppenanalyse der Studie E4599 zeigte für die Männer unter Zugabe von Bevacizumab zu Pac/C ein signifikant verlängertes mittleres OS (11,7 vs. 8,7 Mon.; $p=0,001$) und PFS (6,3 vs. 4,3 Mon.; $p<0,0001$). Frauen lebten in den beiden Therapiarmen der Studie länger als die Männer. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien ergab sich für die Frauen für das PFS (6,2 vs. 5,3 Mon.; $p=0,002$), allerdings nicht für das mittlere OS (13,3 vs. 13,1 Mon.; $p=0,87$). Dafür wiesen Frauen eine deutlich höhere Ansprechrate unter Pac/C/Bev auf (41,1 vs. 28,8%). Der prozentuale Anteil an männlichen und weiblichen Patienten mit der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab war gleich, ebenso die durchschnittliche Anzahl der Zyklen der Maintenance. [63, 121].

93 (36,7%) Frauen wurden in die Studie 65 plus eingeschlossen. Der prozentuale Anteil weiblicher Patienten entspricht dem anderer Untersuchungen. Die Anzahl der Frauen betrug beispielsweise 431 von 1157 Patienten (37%) in der Studie E1594 und 387 von 850 Patienten (46%) in der Studie E4599 [37, 121]. Die Untersuchung von Wisnivesky beurteilte 43% Patientinnen [37, 120, 121].

Insgesamt lebten die Frauen der Studie 65 plus ähnlich der Studie E4599 in beiden Therapiarmen länger als die Männer. Dies betrifft sowohl das PFS als auch das OS. Die Patientinnen im ECOG PS 0-1 wiesen zudem ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben ohne Auswirkung auf das Gesamtüberleben unter der platinhaltigen Therapie auf. Patientinnen im ECOG PS 2 dagegen zeigten eher einen positiven Trend zu einer Therapie ohne Carboplatin. Für die Gesamtzahl der eingeschlossenen Frauen konnte ein signifikanter Vorteil der platinhaltigen Kombinationstherapie nicht mehr nachgewiesen werden. Hier kann ein Einfluss der Patientinnen im Performancessstatus 2 diskutiert werden, andererseits ist die Anzahl der Frauen im ECOG PS 2 für eine statistisch signifikante Aussage zu klein. Daten zur Altersverteilung der weiblichen Patienten der Studie 65 plus liegen nicht vor. Es ist somit auch keine Beurteilung möglich, inwieweit die Frauen im ECOG PS 1 jünger als die

entsprechenden männlichen Probanden waren. Die Männer zeigten in beiden Therapiearmen kein signifikant verlängertes PFS oder OS.

Es besteht bei beiden Geschlechtern ein positiver Trend unter Carboplatin zu einen verlängerten Gesamtüberleben ohne statistische Signifikanz. Einschränkend kann auch hier nicht beurteilt werden, inwieweit sich das Alter auf die Ergebnisse auswirkt.

5.3 Raucherstatus

Inzwischen wurde der Raucherstatus in einer Vielzahl von Arbeiten hinsichtlich seiner prognostischen Relevanz untersucht [9, 61, 122–126]. Dabei konnte in einigen Studien ein bis zu 7 Monate längeres mittleres Überleben für Nichtraucher gezeigt werden [9, 61, 123]. So verglichen Janjigian und Kollegen ein Kollektiv von Nichtrauchern mit einem Kollektiv von Ex- und aktiven Rauchern mit einem Nikotinkonsum von bis zu 15 und über 15 Pack years (PY) und konnten für die Nichtraucher ein signifikant erhöhtes medianes OS ($p = 0,03$) von 17,8 Monaten gegenüber 14,6 und 10,8 Monaten nachweisen. Die 2-Jahres-Überlebensraten lagen dementsprechend bei 39% vs. 29% vs. 20%. Selbst der Vergleich der Patienten mit einem kumulativen Nikotinkonsum von ≤ 15 PY gegenüber > 15 PY erbrachte einen signifikanten Unterschied im mittleren Gesamtüberleben [123]. Eine japanische Arbeit konnte anhand von Behandlungsdaten von insgesamt 2542 Patienten ebenfalls die bessere Prognose für die nichtrauchenden Probanden insbesondere mit der Histologie eines Adenokarzinoms nachweisen [124]. Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass bei einer Vielzahl der Untersuchungen zum Raucherstatus Patienten mit EGFR-Mutationen und der daraus resultierenden Behandlung mit TKI nicht ausgeschlossen wurden, so auch in den beiden aufgeführten Publikationen. Bekannt ist, dass die Patienten mit einer aktivierenden Mutation im EGFR-Gen von einer Therapie mit den entsprechenden TKI hinsichtlich Outcome und Lebensqualität gegenüber einer konventionellen Chemotherapie profitieren und diese Mutationen gehäuft eben bei Nichtrauchern und histologisch nachgewiesenem Adenokarzinom vorkommen [51, 126, 127]. Im Gegensatz dazu konnte die Gruppe um Scagliotti ebenfalls ein um 5 Monate verlängertes mittleres Überleben für Nichtraucher (Pem/Cis: 15,9 vs. 20 Monate; Gem/Cis: 15,3 vs. 10,3 Monate) gegenüber früheren oder derzeitigen Rauchern nachweisen. Die Patienten dieser Studie wurden ausschließlich mit einer Chemotherapie versorgt, allerdings zeigten sich prognostische Unterschiede aufgrund der gewählten Substanzen bezüglich der Histologie [61].

Die Zahl der Nichtraucher und Raucher war in beiden Therapiearmen der Studie 65 plus gleich. Dies lässt anhand der veröffentlichten Daten aber keinen Schluss zu, ob nicht eventuell mehr Nichtraucher die Therapie mit Pemetrexed erhalten haben.

In der vorliegenden Untersuchung der Studie 65 plus zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Rauchern, Exrauchern und Nichtrauchern bezüglich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens in beiden Therapiearmen. Im Vergleich zu den meisten anderen Untersuchungen fällt in der Studie 65 plus die deutlich höhere Anzahl an Patienten mit beendetem Nikotinkonsum (143 Pat.) im Vergleich zu den Gruppen der Nichtraucher (58 Pat.) und der weiter rauchenden Probanden (42 Pat.) auf. Es ist relativ unplausibel, dass nur etwa 17% der in die Studie eingeschlossenen Patienten aktiv geraucht haben. Eine mögliche Erklärung dafür ist eine fehlerhafte Zuordnung von Patienten mit beendetem Nikotinkonsum innerhalb von 6 Monaten vor Diagnosestellung, vielleicht auch seitens der Probanden selbst. Dies könnte Einfluss auf die erhobenen Daten und die damit verbundenen Ergebnisse insbesondere der Gruppe der Raucher haben. Raucher zeigen ein signifikant höheres progressionsfreies und Gesamtüberleben unter der Therapie mit Carboplatin. Dies betrifft vor allem die Patienten im ECOG PS 1. Rauchende Patienten im ECOG PS 2 scheinen wiederum eher von der Behandlung mit Pem/C zu profitieren. Im Gegensatz dazu ergibt sich kein wesentlicher Überlebensunterschied für die Gruppen der Nichtraucher und Exraucher. Aber auch hier zeigt sich, abgesehen der wiederum sehr kleinen Anzahl der Probanden, ein positiver Trend für die Patienten im ECOG PS 2 für das Behandlungsregime ohne Platin.

Tsao und Kollegen fanden in ihrer Arbeit unter Chemotherapie eine signifikant bessere Response- und Überlebensrate bei Nichtrauchern im Vergleich zu Patienten mit stattgehabtem oder weiter geführtem Nikotinkonsum. Sie erklärten dies über weniger genetische Mutationen in den Tumorzellen, weniger Komorbiditäten und die erhaltene Lungenfunktion bei den Nichtrauchern [122, 128]. Die Arbeit von Tsao zeigte allerdings auch, dass sich Patienten mit beendetem oder fortgesetztem Nikotinkonsum in ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit nicht unterscheiden. Als Gründe dafür wurde aufgeführt, dass eine fortgesetzte Exposition gegenüber Zigarettenrauch keinen Einfluss auf den Verlauf der Tumorerkrankung zeigt oder dass Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC nicht lange genug leben, um den zusätzlichen schädigenden Effekt des Rauchens zu erleben. [122]. Eine zusätzliche Erklärung für das schlechtere Ergebnis der Raucher und Exraucher unter Therapie ist bspw. auch die zusätzliche Aktivierung von metabolisierenden Schlüsselenzymen des Cytochrom P450 und bestimmter Isoformen der Glucuronyl-Transferasen. Die Beeinflussung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Chemotherapeutika kann zu einer signifikanten Änderung der

Plasmaverteilung und des Abbaus sowie damit der Toxizität und Effektivität einer Chemotherapie führen. Die Fehlregulation der Enzyme des Metabolismus kann bei früheren Rauchern persistieren [125]. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Studie 65 plus kann dies bedeuten, dass Raucher eine individualisierte intensivere Therapie mit einer höheren Dosis oder höheren Anzahl an Therapeutika bei fortgeschrittenem NSCLC benötigen.

5.4 Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist bei geeigneten Patienten seit der Studie E4599 als Standard anzusehen. Obwohl die Studie nicht auf den Vergleich einer Erhaltungstherapie mit und ohne Bevacizumab nach Induktion mit Pac/C/Bev konzipiert war, zeigte die Zugabe des Angiogenesehemmers einen signifikanten Überlebensvorteil für so behandelte Patienten. Die Erhaltung mit Bevacizumab war bereits im Studiendesign bis zum Progress der Erkrankung festgelegt worden [63]. Der Vergleich einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab gegen keine Erhaltungstherapie ist bisher nicht erfolgt, so dass keine validierten Daten zur Effektivität einer solchen Behandlung vorliegen. Unter Pemetrexed konnte sowohl für die switch maintenance in der JMEN-Studie als auch für die continuation maintenance in der PARAMOUNT-Studie ein signifikant verbessertes PFS und OS bei guter Verträglichkeit erreicht werden. PARAMOUNT konnte dabei eine Senkung des Sterberisikos um 22% nachweisen [68–70]. Beide Medikamente sind aufgrund der genannten Studien für die Erhaltungstherapie zugelassen. Die Ergebnisse von POINTBREAK und PRONOUNCE haben gezeigt, dass in Abhängigkeit vom grundlegenden Therapieschema die Wirksamkeit von Pemetrexed und Bevacizumab in der kontinuierlichen Erhaltungstherapie gleich ist [74, 75].

In der vorliegenden Studie war eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab oder der Kombination aus Bevacizumab und Pemetrexed bis zum Krankheitsprogress oder nicht tolerabler Toxizität vorgesehen. Bei 72 Patienten (28%) wurde die Behandlung bereits während der initialen Chemotherapie abgebrochen, diese kamen damit für eine Maintenance-Therapie nicht in Frage. 65 Patienten (26%) bekamen nach Beendigung von 4 Zyklen der Erstlinientherapie ebenfalls keine Erhaltungstherapie, diese lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Insgesamt erhielten damit nur 116 Patienten (46%) eine Maintenance-Therapie. In Anbetracht der guten Verträglichkeit und der Datenlage zu Bevacizumab ist auffällig, dass gerade diese Form der Behandlung nur bei 59 Patienten (25 vs. 34 Pat.; 23%) angewandt wurde.

Inwieweit eine Kombination des Angiogenesehemmers mit Pemetrexed in der Erhaltung erforderlich ist, ist nicht bekannt. Immerhin hatte die AVAPERL-Studie nach Induktion mit Pem/C/Bev im Vergleich der alleinigen mit der kombinierten Weiterbehandlung ein signifikant verlängertes PFS zugunsten der Kombination erbracht. Das Gesamtüberleben allerdings blieb trotz positivem Trend für die Maintenance mit Pem/Bev ohne Signifikanz [71, 73].

Die vorliegende Arbeit bestätigt prinzipiell den Nutzen der Erhaltungstherapie. Patienten mit einer prolongierten Behandlung mit Bevacizumab oder der Kombination Bev/Pem wiesen ein deutlich längeres Gesamtüberleben gegenüber denen ohne Maintenance auf. Für Patienten ohne Erhaltungstherapie und Patienten mit einer Weiterbehandlung mit Bevacizumab konnte kein wesentlicher Unterschied in den beiden Studienarmen bezüglich des progressionsfreien oder des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Es zeigte sich aber, dass insbesondere die Patienten von der kombinierten Erhaltungstherapie profitierten, welche vorher kein Carboplatin erhielten. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant und stellt aufgrund der kleinen Kollektive lediglich einen Trend dar. Es scheint dennoch zu zeigen, dass bei der Behandlung des Lungenkrebses die Gesamtdosis der Medikation insbesondere auch im Alter eine wichtige Rolle spielt. Der Sinn einer kombinierten Erhaltungstherapie liegt damit möglicherweise darin, dass die Induktionstherapie mit einer besseren Verträglichkeit und geringerem Risiko für ernsthafte Nebenwirkungen geplant werden kann oder aber die kombinierte Maintenance bei geringerer Toxizität der Induktion besser vertragen wird. Ein Vergleich der Maintenance als Monotherapie oder in Kombination gegeneinander oder gegenüber keiner Erhaltung war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt.

6 Zusammenfassung

Für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom hat sich die Behandlung aufgrund des Nachweises der Treibermutationen sowie der Entwicklung der Immuntherapie in den letzten Jahren grundlegend verändert. Zur Verfügung stehende Tyrosinkinase- und Checkpoint-inhibitoren haben im Vergleich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bereits in der Erstlinientherapie zur einer deutlichen Verlängerung der Ansprechraten, des progressionsfreien Überlebens und des mittleren Gesamtüberlebens ohne wesentliche Einschränkung der Lebensqualität geführt [51–53, 64, 89]. Dies betrifft jedoch immer noch den geringeren Anteil der Betroffenen.

Die platinbasierte Chemotherapie ist auch im höheren Lebensalter weiterhin der Standard in der Behandlung des Lungenkarzinoms für die Patienten ohne Nachweis von Mutationen oder entsprechendem Immunstatus im ECOG PS 0-2 [47, 50, 92]. Das Platinderivat bedingt in der Kombination mit den neueren Chemotherapeutika eine wesentliche Toxizität der Behandlung [58–60]. Ziel der Studie 65 plus war der Nachweis der Gleichwertigkeit einer Behandlung mit Pemetrexed und Bevacizumab mit und ohne Zugabe von Carboplatin hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit der Therapie. Da ältere Patienten in großen Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Bronchialkarzinoms bisher häufig unterrepräsentiert waren [77, 78], wurden in der Studie gezielt Patienten älter als 65 Jahre behandelt. Patienten des Gesamtkollektivs mit einer Behandlung mit Pemetrexed, Bevacizumab und Carboplatin zeigten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber denen ohne Carboplatin ohne Auswirkungen auf das Gesamtüberleben [107].

Die Subgruppenanalyse konnte zeigen, dass nicht alle Patientenkollektive von einer Therapie mit Carboplatin profitieren. So konnte ein genereller Trend für einen Überlebensvorteil für Patienten im ECOG PS 2 unter der Behandlung mit Pem/Bev ohne Carboplatin aufgezeigt werden. Die Anzahl der Patienten in diesem Performancestatus ist aber so klein, dass eine statistische Aussage eigentlich nicht möglich ist. Hinsichtlich der Altersgruppen profitieren insbesondere die Patienten unter 70 Jahren im ECOG PS 0-1 von einer Behandlung mit Carboplatin mit einem signifikant verlängerten PFS und OS. Beides kann über eine gute Wirksamkeit der Kombination Pemetrexed/Bevacizumab einerseits [119], aber auch über eine erhöhte Toxizität des Platins erklärt werden [55, 56, 84, 114].

Ein Überlebensvorteil mit signifikant verlängerten PFS und OS unter der Behandlung mit Carboplatin ergibt sich in der Studie 65 plus ebenfalls für die Gruppe der Raucher, wobei hier die intensivere Therapie als notwendiger Faktor zu diskutieren ist.

Es zeigte sich weiterhin, dass Frauen mit der Erkrankung generell länger leben und im ECOG PS 0-1 unter der Therapie mit Pem/C/Bev eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ohne Auswirkung auf das Gesamtüberleben aufweisen. Bei allen anderen Subgruppen erwies sich die Therapie mit Pemetrexed und Bevacizumab gleichwertig zu der in Kombination mit Carboplatin.

Interessant ist ein positiver Trend hinsichtlich einer kombinierten Erhaltungstherapie mit Pem/Bev bei Patienten, welche in der Induktion kein Carboplatin erhalten haben. Hier ist eine Dosis-Wirkungskorrelation zu vermuten, obwohl weder im PFS noch im OS ein signifikanter Unterschied nachzuweisen war.

Eine generelle Empfehlung einer Behandlung mit Pemetrexed und Bevacizumab ohne Carboplatin für Männer, Patienten älter als 70 Jahre sowie Nie- oder Exraucher kann aus den Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Trotz signifikanter Unterschiede bei den Patienten unter 70 Jahre, Frauen und Rauchern sind die Ergebnisse lediglich als positiver Trend anzusehen, da die entsprechenden Kollektive bereits relativ klein sind. Insofern sind auch Rückschlüsse auf Beziehungen von Subgruppen untereinander nicht ableitbar. Ebenfalls ist eine Extrapolation von Ergebnissen der Studie und der Analyse der einzelnen Patientenkollektive auf andere Chemo- oder Targettherapeutika nicht möglich.

In Zukunft sind weitere Untersuchungen erforderlich, um eine individualisierte optimale Behandlung des Bronchialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium gerade bei älteren Patienten ohne Nachweis einer Mutation oder mit entsprechendem Immunstatus mit guter Effektivität, niedrigem Toxizitätsprofil und unter Erhaltung der Lebensqualität zu ermöglichen.

7 **Literaturverzeichnis**

1. Robert Koch-Institut (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015.
2. American Cancer Society (2015) Global Cancer Facts & Figures. 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
3. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann K-M, Ficker J, Freitag L, Lübke A, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum R, Baysal B, Beuth J, Bickeböller H, Böcking A, Bohle R, Brüske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gütz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heußel C, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber R, Hübner J, Kauczor H-U, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang S, Martens U, Mohn-Staudner A, Müller K-M, Müller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schönfeld N, Schütte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen H, Weber M, Werner A, Wichmann H-E, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 64:e1–e164.
4. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA (2011) Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 32:605–644
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11:39–51.
6. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Boffetta, P., Brennan, P., Darby, S. C., Forastiere, F., Fortes, C., Gaborieau, S., Gerken, M., Gonzales, C. A., Jöckel, K.-H., Kreuzer, M., Merletti, F., Nyberg, F., Pershagen, G., Pohlmann, H., Rösch, F., Whitley, E., Wichmann, H.-E., Zambon, P. (2001) Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 91:876–887.
7. Wynder EL, Graham EA (1950) Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 143:329–336.
8. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J (1984) Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res* 44:5940–5958.
9. Toh CK, Wong EH, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Wee J, Tan EH (2004) The

- impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest* 126:1750–1756.
10. Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA, Rodgman A, Doolittle DJ (2000) "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 38:371–383.
 11. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, Rodgman A, Doolittle DJ (2000) "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 38:825–848.
 12. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, Straif K (2007) Lung Cancer Risk and Workplace Exposure to Environmental Tobacco Smoke. *Am J Public Health* 97:545–551.
 13. Larsen JE, Minna JD (2011) *Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications*. *Clin Chest Med* 32:703–740.
 14. Butz M, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V (2012) *Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in Deutschland: Beruflich verursachte Krebserkrankungen; eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2010 anerkannten Berufskrankheiten, 10. überarb. und erg. Aufl., April 2012*. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin.
 15. BMAS - Berufskrankheiten-Verordnung. In: <http://www.bmas.de/DE/Service/Gesetze/berufskrankheiten-verordnung.html>. Published Jul 10, 2017; accessed Jan 1, 2018.
 16. Brownson RC, Alavanja MC, Caporaso N, Berger E, Chang JC (1997) Family history of cancer and risk of lung cancer in lifetime non-smokers and long-term ex-smokers. *Int J Epidemiol* 26:256–263.
 17. Gorlova OY, Weng S-F, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR (2007) Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer* 121:111–118.
 18. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, Fain P, Schwartz AG, You M, Franklin W, Klein C, Gazdar A, Rothschild H, Mandal D, Coons T, Slusser J, Lee J, Gaba C, Kupert E, Perez A, Zhou X, Zeng D, Liu Q, Zhang Q, Seminara D, Minna J, Anderson MW (2004) A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 75:460–474.
 19. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, McLaughlin J, Shepherd F, Montpetit A, Narod

- S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Vatten L, Njølstad I, Axelsson T, Chen C, Goodman G, Barnett M, Loomis MM, Lubiński J, Matyjasik J, Lener M, Oszutowska D, Field J, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, Vineis P, Clavel-Chapelon F, Palli D, Tumino R, Krogh V, Panico S, González CA, Ramón Quirós J, Martínez C, Navarro C, Ardanaz E, Larrañaga N, Kham KT, Key T, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulou A, Linseisen J, Boeing H, Hallmans G, Overvad K, Tjønneland A, Kumle M, Riboli E, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P (2008) Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet* 40:1404–1406.
20. Li Y, Sheu C-C, Ye Y, de Andrade M, Wang L, Chang S-C, Aubry MC, Aakre JA, Allen MS, Chen F, Cunningham JM, Deschamps C, Jiang R, Lin J, Marks RS, Pankratz VS, Su L, Li Y, Sun Z, Tang H, Vasmatazis G, Harris CC, Spitz MR, Jen J, Wang R, Zhang Z-F, Christiani DC, Wu X, Yang P (2010) Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study. *Lancet Oncol* 11:321–330.
 21. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, Dong Q, Zhang Q, Gu X, Vijayakrishnan J, Sullivan K, Matakidou A, Wang Y, Mills G, Doheny K, Tsai Y-Y, Chen WV, Shete S, Spitz MR, Houlston RS (2008) Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 40:616–622.
 22. No author (1992) Cancer Prevention Study II. The American Cancer Society Prospective Study. *Stat Bull Metrop Life Insur Co* 1984 73:21–29.
 23. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, Hsieh LJ, Begg CB (2003) Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 95:470–478.
 24. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA (2004) Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 96:826–834.
 25. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB (1993) Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 138:281–293.
 26. Zang EA, Wynder EL (1996) Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 88:183–192.
 27. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM (1990) Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 8:1402–1407.
 28. Patel JD (2005) Lung Cancer in Women. *J Clin Oncol* 23:3212–3218.
 29. Tang DL, Rundle A, Warburton D, Santella RM, Tsai WY, Chiamprasert S, Hsu YZ, Perera FP (1998) Associations between both genetic and environmental

biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* 19:1949–1953.

30. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A (1999) Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 59:3317–3320.
31. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, Tirpak DL, Davis AL, Luketich JD, Siegfried JM (2000) Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:24–33.
32. Taioli E, Wynder EL (1994) Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 86:869–870.
33. Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E (2010) Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28:1540–1546.
34. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaug V, Baera R, Haugen A (1996) p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 17:2201–2205.
35. Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, Spitz MR (2000) Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 92:1764–1772.
36. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ (2005) Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 128:370–381.
37. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, Johnson DH, Eastern Cooperative Oncology Group (2006) Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 1:441–446.
38. Chen Y, Horne SL, Dosman JA (1991) Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis* 143:1224–1230.
39. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP (2004) Participation in Cancer Clinical Trials: Race-, Sex-, and Age-Based Disparities. *JAMA* 291:2720.
40. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y (2001) The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18:1059–1068.
41. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, Kosary C, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis D, Chen H, Feuer E, Cronin K (eds. .

- (2016) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. In: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. Posted to Seer web site Apr 2016; accessed Nov 22, 2017.
42. Janssen-Heijnen M (2003) The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 41:245–258.
 43. Subramanian J, Govindan R (2007) Lung Cancer in Never Smokers: A Review. *J Clin Oncol* 25:561–570.
 44. Wynder EL, Hoffmann D (1994) Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 54:5284–5295.
 45. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L, International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, Participating Institutions (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2:706–714.
 46. American Cancer Society. (2015) *Cancer facts & Figures 2015*. Atlanta: American cancer Society; 2015.
 47. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 27:v1–v27.
 48. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH (2015) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 33:3488–3515.
 49. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, O’Byrne K, Stahel R, Peters S, Felip E, Panel Members, Stahel R, Felip E, Peters S, Kerr K, Besse B, Vansteenkiste J, Eberhardt W, Edelman M, Mok T, O’Byrne K, Novello S, Bubendorf L, Marchetti A, Baas P, Reck M, Syrigos K, Paz-Ares L, Smit EF, Meldgaard P, Adjei A, Nicolson M, Crino L, Van Schil P, Senan S, Faivre-Finn C, Rocco G, Veronesi G, Douillard J-Y, Lim E, Doooms C, Weder W, De Ruyscher D, Le Pechoux C, De Leyn P, Westeel V (2014) Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 25:1681–1690.
 50. Griesinger F, Eberhardt WEE, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Pirker R, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Sebastian M, Thomas M, Ukena D, Wolf J, Wolf M, Wörmann B (2017) Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) —

Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>. Published Nov 2016; last updated Apr 2017; accessed Jan 24, 2017.

51. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239–246.
52. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ (2014) Crizotinib in *ROS1* -Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 371:1963–1971.
53. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 371:2167–2177.
54. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N (2014) Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 15:1236–1244.
55. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P (2006) Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer Amst Neth* 51:335–345.
56. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH (2002) Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 346:92–98.
57. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, Berthet P, Breau JL, Lianes P, Nicholson M, Ardizzoni A, Chemaissani A, Bogaerts J, Gallant G (2002) Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 13:1539–1549.
58. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P, Mazzanti P, Bisset D, Rosell R (2007) Cisplatin-Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced

- Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 99:847–857.
59. Hotta K (2004) Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Cisplatin to Carboplatin in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 22:3852–3859.
 60. Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG (2007) Cisplatin Versus Carboplatin for Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer--An Old Rivalry Renewed. *JNCI J Natl Cancer Inst* 99:828–829.
 61. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D (2008) Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 26:3543–3551.
 62. Schuette WHW, Gröschel A, Sebastian M, Andreas S, Müller T, Schneller F, Guetz S, Eschbach C, Bohnet S, Leschinger MI, Reck M (2013) A Randomized Phase II Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin or Carboplatin as First-Line Therapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 14:215–223.
 63. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH (2006) Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 355:2542–2550.
 64. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823–1833.
 65. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M, O'Brien MER, von Plessen C, Barata F, Park K, Popat S, Bergman B, Parente B, Gallo C, Gridelli C, Perrone F, Di Maio M (2014) Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 15:1254–1262.
 66. Johnson ML, Patel JD (2014) Chemotherapy and Targeted Therapeutics as Maintenance of Response in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 41:93–100.
 67. Gerber DE (2013) Maintenance Therapy for Advanced Lung Cancer: Who, What, and When? *J Clin Oncol* 31:2983–2990.
 68. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu Y-L, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP (2009) Maintenance

pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet* 374:1432–1440.

69. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Meled S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C (2012) Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13:247–255.
70. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Meled S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C (2013) PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 31:2895–2902.
71. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, Ahn M-J, Aerts JGJV, Gorbunova V, Vikstrom A, Wong EK, Perez-Moreno P, Mitchell L, Groen HJM (2013) Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 31:3004–3011.
72. Vokes EE, Salgia R, Karrison TG (2013) Evidence-based role of bevacizumab in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 24:6–9.
73. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikstrom A, Chouaid C, Chella A, Kim JH, Ahn MJ, Reck M, Pazzola A, Kim HT, Aerts JG, Morando C, Loundou A, Groen HJM, Rittmeyer A (2014) Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 25:1044–1052.
74. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, Hermann RC, Jotte RM, Beck T, Richards DA, Guba SC, Liu J, Frimodt-Moller B, John WJ, Obasaju CK, Pennella EJ, Bonomi P, Govindan R (2013) PointBreak: A Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab Versus Paclitaxel Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients With Stage IIIB or IV Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 31:4349–4357.
75. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, Modiano MR, Hruczenko B, Nikolinakos PG, Liu J, Koustenis AG, Winfree KB,

- Melemed SA, Guba SC, Ortuzar WI, Desaijah D, Treat JA, Govindan R, Ross HJ (2015) PRONOUNCE: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed + Carboplatin Followed by Maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10:134–142.
76. Kawaguchi T, Tamiya A, Tamura A, Arao M, Saito R, Matsumura A, Ou S-HI, Tamura T (2012) Chemotherapy is beneficial for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of patients aged 70-74, 75-79, and 80 or older in Japan. *Clin Lung Cancer* 13:442–447.
77. Balducci L, Colloca G, Cesari M, Gambassi G (2010) Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surg Oncol* 19:117–123.
78. Coate LE, Massey C, Hope A, Sacher A, Barrett K, Pierre A, Leigh N, Brade A, de Perrot M, Waddell T, Liu G, Feld R, Burkes R, Cho BCJ, Darling G, Sun A, Keshavjee S, Bezjak A, Shepherd FA (2011) Treatment of the elderly when cure is the goal: the influence of age on treatment selection and efficacy for stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 6:537–544.
79. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C (2009) Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 27:1227–1234.
80. Gridelli C (2006) Chemotherapy of advanced NSCLC in special patient population. *Ann Oncol* 17:v72–v78.
81. Wang S, Wong ML, Hamilton N, Davoren JB, Jahan TM, Walter LC (2012) Impact of Age and Comorbidity on Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment in Older Veterans. *J Clin Oncol* 30:1447–1455.
82. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leigh NB, Winton TL, Whitehead M, Spaans JN, Graham BC, Goss GD (2008) Age and Comorbidity As Independent Prognostic Factors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. *J Clin Oncol* 26:54–59.
83. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ (2010) Chemotherapy and Survival Benefit in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 28:2191–2197.
84. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, Dauba J, Debieuvre D, Souquet P-J, Bigay-Game L, Dansin E, Poudenx M, Molinier O,

- Vaylet F, Moro-Sibilot D, Herman D, Bennouna J, Tredaniel J, Ducoloné A, Lebitasy M-P, Baudrin L, Laporte S, Milleron B, Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (2011) Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 378:1079–1088.
85. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH (2008) Outcomes for Elderly, Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Bevacizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel: Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 26:60–65.
 86. Leigh NB, Zatloukal P, Mezger J, Ramlau R, Moore N, Reck M, Manegold C (2010) Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAiL). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 5:1970–1976.
 87. Laskin J, Crinò L, Felip E, Franke F, Gorbunova V, Groen H, Jiang G-L, Reck M, Schneider C-P (2012) Safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer: safety of avastin in lung trial (MO19390). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 7:203–211.
 88. Chen J, Chen J, Wu X, Shi T, Kang M (2016) Efficacy of targeted agents in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther* Volume 9:4797–4803.
 89. Rossi S, D'Argento E, Schinzari G, Dadduzio V, Di Noia V, Cassano A, Barone C (2016) Are TKIs favourable for the elderly with non-small-cell lung cancer? *Oncotarget* 7:46871–46877.
 90. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639.
 91. Helissey C, Vicier C, Champiat S (2016) The development of immunotherapy in older adults: New treatments, new toxicities? *J Geriatr Oncol* 7:325–333.
 92. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH (2015) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 33:3488–3515.
 93. Kanesvaran R, Roy Chowdhury A, Krishna L (2016) Practice pearls in the management of lung cancer in the elderly. *J Geriatr Oncol* 7:362–367.

94. F. Hoffmann-La Roche AG (2009) European Medicines Agency - Find medicine - Avastin. In: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Published Sep 17, 2009; last updated Mai 25, 2015; accessed Dec 21, 2015.
95. DCTD, NCI, NIH, DHHS (2006) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). In: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Published Aug 09, 2006; accessed Dec 18, 2015.
96. Johnson DH (2004) Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 22:2184–2191.
97. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R (2007) FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin(R)) Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment of Advanced/Metastatic Recurrent Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 12:713–718.
98. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C, BO17704 Study Group (2010) Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 21:1804–1809.
99. Gentzler RD, Patel JD (2014) Optimal first-line and maintenance treatments for advanced-stage nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 12:889–897.
100. Eli Lilly and Company (2009) European Medicines Agency - Find medicine - Alimta. In: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Published Oct 09, 2009; last updated Dec 09, 2011; accessed Jan 29, 2017.
101. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C, Simms L, Fossella F, Sugarman K, Belani CP (2011) Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 6:64–70.
102. Medac GmbH (2016) Fachinformation Carbomedac 10 mg/ml.Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. In: [Http://www.medac.de/fileadmin/user_upload/fachinformationen/spc-de-Carbomedac.pdf](http://www.medac.de/fileadmin/user_upload/fachinformationen/spc-de-Carbomedac.pdf). Posted Aug 2016; accessed Jan 2, 2017.
103. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E (1989) Carboplatin dosage: prospective

- evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 7:1748–1756.
104. Smith IE, Harland SJ, Robinson BA, Evans BD, Goodhart LC, Calvert AH, Yarnold J, Glees JP, Baker J, Ford HT (1985) Carboplatin: a very active new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 69:43–46.
 105. Go RS, Adjei AA (1999) Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 17:409–422.
 106. Green MR, Kreisman H, Doll DC, Lyss AP, Clamon GH, Goutsou M, Perry MC, Propert KJ (1992) Carboplatin in non-small cell lung cancer: an update on the Cancer and Leukemia Group B experience. *Semin Oncol* 19:44–49.
 107. Schuette W, Nagel S, Schneider C-P, Engel-Riedel W, Schumann C, Kohlhaeuffl M, Serke M, Hoeffken G, Kortsik C, Reck M (2013) 65 plus: A randomized phase III trial of pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed, bevacizumab and carboplatin as first-line-treatment für elderly patients with advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 31:(suppl; abstr 8013).
 108. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247.
 109. Skaff PA, Sloan JA (1998) Design and analysis of equivalence clinical trials via the SAS system. In: *Proceedings of the 23rd Annual SAS Users Group International Conference*. 1166–1171.
 110. Gehan EA (1965) A generalized Wilcoxon Test for comparing arbitrarily singly-censored Samples. *Biometrika* 52:203–223.
 111. Peto R, Peto J (1972) Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures. *J R Stat Soc Ser Gen* 135:185.
 112. Prentice RL (1978) Linear rank tests with right censored data. *Biometrika* 65:167–179.
 113. Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011) Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl* 108:163–169.
 114. D’Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA (2005) Platinum-Based Versus Non-Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. *J Clin Oncol* 23:2926–2936.

115. Blanchard EM, Moon J, Hesketh PJ, Kelly K, Wozniak AJ, Crowley J, Gandara D (2011) Comparison of platinum-based chemotherapy in patients older and younger than 70 years: an analysis of Southwest Oncology Group Trials 9308 and 9509. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 6:115–120.
116. Kim YH, Hirabayashi M, Kosaka S, Nikaidoh J, Yamamoto Y, Shimada M, Toyazaki T, Nagai H, Sakamori Y, Mishima M (2013) Phase II study of pemetrexed as first-line treatment in elderly (≥ 75) non-squamous non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0901. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:1445–1451.
117. Zukin M, Barrios CH, Rodrigues Pereira J, De Albuquerque Ribeiro R, de Mendonca Beato CA, do Nascimento Y, Murad A, Franke FA, Precivale M, de Lima Araujo LH, Da Rocha Baldotto C, Vieira FM, Small IA, Ferreira CG, Lilienbaum RC (2013) Randomized Phase III Trial of Single-Agent Pemetrexed Versus Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2. *J Clin Oncol* 31:2849–2853.
118. Pu X, Li W, Lu B, Wang Z, Yang M, Fan W, Meng L, Lv Z, Xie Y, Wang J (2017) Single pemetrexed is noninferior to platinum-based pemetrexed doublet as first-line treatment on elderly Chinese patients with advanced nonsquamous nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 96:e6002.
119. Spence MM, Hui RL, Chang JT, Schottinger JE, Millares M, Rashid N (2017) Treatment Patterns and Overall Survival Associated with First-Line Systemic Therapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 23:195–205.
120. Wisnivesky JP, Halm EA (2007) Sex Differences in Lung Cancer Survival: Do Tumors Behave Differently in Elderly Women? *J Clin Oncol* 25:1705–1712.
121. Brahmer JR, Dahlberg SE, Gray RJ, Schiller JH, Perry MC, Sandler A, Johnson DH (2011) Sex Differences in Outcome with Bevacizumab Therapy: Analysis of Patients with Advanced-Stage Non-small Cell Lung Cancer Treated with or without Bevacizumab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Thorac Oncol* 6:103–108.
122. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK (2006) Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 106:2428–2436.
123. Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, Shen R, Sima CS, Bach PB, Rizvi NA, Riely GJ (2010) Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 116:670–675.
124. Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, Hirashima T, Seto T, Nagase S, Otsuka K, Yanagihara K, Takeda K, Okamoto I, Aoki T, Takayama K, Yamasaki M, Kudoh S, Katakami N, Miyazaki M, Nakagawa K (2013) Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung

- cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 8:753–758.
125. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N (2014) Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 9:917–926.
126. Schuette W, Eberhardt W, Waller C, Schirmacher P, Dietel M, Zirrgiebel U, Radke S, Thomas M (2016) Subgruppenanalyse aus der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie REASON: PFS und OS gemäß Alter, Raucherstatus, Geschlecht und histologischem Subtyp unter Verwendung von Gefitinib bzw. chemotherapeutischer Behandlung bei NSCLC-Patienten. *Pneumologie* 70:579–588.
127. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, Roth JA, Herz J, Minna JD, Gazdar AF (2005) Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97:339–346.
128. Wistuba II, Lam S, Behrens C, Virmani AK, Fong KM, LeRiche J, Samet JM, Srivastava S, Minna JD, Gazdar AF (1997) Molecular Damage in the Bronchial Epithelium of Current and Former Smokers. *J Natl Cancer Inst* 89:1366–1373.

Thesen

1. Die platinbasierte kombinierte Chemotherapie bleibt auch bei Verwendung von Pemetrexed und Bevacizumab Standard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Bronchialkarzinoms bei Patienten unter 70 Jahre ohne Nachweis einer Treibermutation oder entsprechendem Immunstatus.
2. In der retrospektiven Analyse der Subgruppen der Studie 65 plus profitieren Patienten unter 70 Jahre und Raucher im ECOG PS 0-1 unter einer Behandlung mit Pemetrexed, Bevacizumab und Carboplatin mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens im Vergleich zu denen ohne Carboplatin.
3. Bei Patienten der Studie ≥ 70 Jahre ist eine Therapie mit Pem/Bev gleichwertig zur Therapie mit Pem/C/Bev. Somit kann zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Bronchialkarzinoms bei älteren Patienten eine nebenwirkungsärmere kombinierte Therapie diskutiert werden.
4. Frauen haben unter einer Behandlung mit Pemetrexed, Bevacizumab und Carboplatin ein verlängertes progressionsfreies Überleben ohne Auswirkung auf das Gesamtüberleben.
5. Raucher benötigen in der retrospektiven Analyse die intensivere Behandlung mit einer größeren Anzahl an Chemotherapeutika, so dass für diese Patientengruppe eher keine Reduktion um Carboplatin zu empfehlen ist.
6. Erkennbar am positiven Trend bezüglich des Outcomes für Patienten mit einer initialen Therapie ohne Carboplatin unter der kombinierten Erhaltungstherapie, besteht eine Dosis-Wirkungskorrelation. Diese könnte im Hinblick auf eine weniger toxische Initialtherapie genutzt werden.
7. Es sind weitere Untersuchungen an größeren Patientenzahlen erforderlich, um die positiven Ergebnisse der Kombination Pemetrexed/Bevacizumab ohne Zugabe eines Platins in der Behandlung von Patienten älter als 70 Jahre zu bestätigen. Dies ist notwendig im Hinblick auf eine weitere Individualisierung der Therapie des Bronchialkarzinoms mit guter Effektivität und guter Verträglichkeit bei Erhaltung der Lebensqualität der älteren Erkrankten.

Bettina Niemann

Mobil: (+49)172 7434949
E-Mail: bets.nobody@gmx.de

Geburtsdatum: 03.12.1967
Geburtsort: Leipzig
Familienstand: ledig, 2 Kinder

Lebenslauf

Qualifikationen

12.04.2013 Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie
26.02.2007 Zusatzbezeichnung Intensivmedizin
24.11.2001 Sachkunde antibradykarde Herzschrittmachertherapie
24.01.2001 Fachärztin für Innere Medizin
10.03.1997 Fachkunde Rettungsdienst

Beruflicher Werdegang

seit 07/2013 Oberärztin für Innere Medizin und Pneumologie
Abteilungsleitung Pneumologie
09/2002 – 11/2012 Fachärztin, Intensivstation
BG-Klinikum „Bergmannstrost“
01/2001 – 06/2013 Fachärztin, Medizinische Klinik
04/1995 – 01/2001 Assistenzärztin, Medizinische Klinik
BG-Klinikum „Bergmannstrost“

Bettina Niemann

Mobil: (+49)172 7434949
E-Mail: bets.nobody@gmx.de

- 12/1993 – 03/1995 Ärztin im Praktikum
Medizinische Klinik Stadt Krankenhaus Halle/Saale
- 10/1993 – 11/1993 Ärztin im Praktikum, Abteilung für Anästhesie
Krankenhaus Martha-Maria Halle/Saale
-

Hospitationen

- 05/2012 – 11/2012 Klinik für Innere Medizin II, CA Prof. Dr. med. W. Schütte
Krankenhaus Martha-Maria Halle/Dörlau
- 10/2011 – 03/2012 Gemeinschaftspraxis Dr. med. D. Jäger/DM R. Neumann,
Fachärzte für Pneumologie und Innere Medizin, Halle/Saale
- 01/2009 – 12/2009 Gemeinschaftspraxis Dr. med. D. Jäger/DM R. Neumann
Fachärzte für Pneumologie und Innere Medizin, Halle/Saale
- 01/2006 – 06/2006 Klinik für Innere Medizin/Pneumologie, CA Dr. med. R. Heine
Diakoniekrankenhaus Halle/Saale
-

Promotion

- Seit Januar 2014 *Thema:* Subgruppenanalyse zur Studie 65 plus
-

Studium

- 09/1987 – 09/1993 Studium der Humanmedizin
MLU Halle-Wittenberg

Bettina Niemann

Mobil: (+49)172 7434949
E-Mail: bets.nobody@gmx.de

09/1986 – 08/1987 Vorpraktikum als pflegerische Hilfskraft
Medizinische Klinik, Bezirkskrankenhaus Halle/Dörlau

Schulbildung

09/1984 – 08/1986 Erweiterte Oberschule „Adolf Reichwein“ Halle/Saale,
Abitur

09/1982 – 08/1984 Polytechnische Oberschule „Berthold Brecht“ Halle/Saale,
Abschluss 10. Klasse

09/1974 – 08/1982 Polytechnische Oberschule „Ernst Thälmann“
Halle-Neustadt, 8. Klasse

Fähigkeiten und Kenntnisse

Sprachen Englischkenntnisse in Wort und Schrift

EDV Grundkenntnisse in Microsoft Word, Microsoft Excel,
Microsoft Power Point

Führerschein Klasse 3

Halle/Saale, 07.03.2018

Ich, Bettina Niemann, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Halle/Saale zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Subgruppenanalyse zur Studie 65 plus“ in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II und der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle/Dölau unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher weder in einem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Halle/Saale, 24.01.2018

Bettina Niemann

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte (Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle/Dölau) für die sehr gute und freundliche Betreuung sowie für wertvolle Anregungen und zielführende Diskussionen.

Meinen Kindern Hannah Jule und Johannes Carl Zottmann danke ich für den Verzicht auf gemeinsame Aktivitäten während der Zeit der Anfertigung der Dissertation. Ohne ihr Verständnis wäre die Beendigung der Promotion neben der Berufstätigkeit nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich auch bei PD Dr. med. Jürgen Barth für die langen Jahre der Ausbildung und den Glauben an meine Fähigkeiten.