

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

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

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

(Chefarzt PD Dr. med. Wolfgang Schütte)

**Antibiotikaprophylaxe mit Levofloxacin versus Placebo bei älteren  
Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem  
Bronchialkarzinom unter Docetaxel/Carboplatin-Therapie**

-

Auswertung einer multizentrischen, randomisierten, doppelverblindeten,  
placebokontrollierten Phase-III-Studie

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marian Poser

geboren am 03.09.1982 in Greifswald

Gutachter: 1. PD Dr. med. Wolfgang Schütte  
2. Prof. Dr. med. habil. Marianne Borneff-Lipp  
3. Prof. Dr. med. Andreas Stang MPH

Datum der Verteidigung: 26.04.2010

## Referat

Als Ziel dieser Studie galt der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen einem Behandlungsregime aus vier bis sechs Zyklen der Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie mit und ohne Antibiotikaprophylaxe. Dafür wurde ein Teil der älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zusätzlich mit Levofloxacin behandelt. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Infektionsrate der Patienten, die Ansprechrate des Tumors auf die Chemotherapie, die Toxizität, das progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben gerichtet. Die hier vorgestellte Studie wurde als multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie designed. Die chemotherapienaiven Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB oder IV erhielten entweder Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ , Carboplatin AUC 6 und 1 Placebotablette oder Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ , Carboplatin AUC 6 und Levofloxacin  $500 \text{ mg}$  für vier bis sechs Zyklen, wobei die Antibiotikaprophylaxe respektive die Placebogabe an den Tagen fünf bis elf eines jeden Chemotherapie-Zyklus gegeben wurde, um den Nadir, der im Mittel bei Tag 7 der Chemotherapiegabe liegt, abzudecken.

Der Auswertung lagen die Daten von 187 Patienten zu Grunde, wobei beide Behandlungsarme bezüglich der demographischen Gegebenheiten eine ausgeglichene Verteilungsstruktur zeigten. Das mediane Alter des Gesamtkollektivs lag bei 70 Jahren.

Im Placebo-Arm der Studie fand sich eine Infektionsrate von 36.7%. Im Antibiotika-Arm lag diese bei 27.5%. Dieser relative Unterschied von 25.1% war jedoch mit  $p=0.263$  nicht signifikant. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit (PFS) betrug für die Patienten, die Levofloxacin erhielten, 165 Tage. Verglichen mit den Placeboprobanden, deren durchschnittliche PFS 121 Tage betrug, ergab dies eine Differenz von 44 Tagen (26.67%; 1,5 Monate). Der Wert zeigte kein Signifikanzniveau. Die mediane Überlebenszeit war in beiden Gruppen vergleichbar – 307 Tage (Antibiotika) versus 314 Tage (Placebo).

Die prophylaktische Gabe des Fluorchinolons Levofloxacin während einer vier- bis sechs-zyklischen Chemotherapie reduziert beim NSCLC die Rate von Grad 3/4- sowie Grad 1/2-Infektionen, bei denen eine systemische Antibiotikagabe erfolgte, verglichen mit der Einnahme von Placebo relativ um 25.1% ( $p=0.263$ ). Keinen Einfluss hat die prophylaktische Antibiotikaeinnahme auf das mediane Gesamtüberleben.

*Poser, Marian: Antibiotikaprophylaxe mit Levofloxacin versus Placebo bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom unter Docetaxel-Carboplatin-Therapie - Auswertung einer multizentrischen, randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie.*

*Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2009*

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Das Bronchialkarzinom .....	1
1.1.1	Epidemiologie & Ätiologie .....	1
1.1.2	Pathologie & Histologie .....	2
1.1.3	Stadieneinteilung .....	2
1.1.4	Klinische Merkmale .....	3
1.1.5	Diagnostisches Vorgehen .....	4
1.2	Therapie des Bronchialkarzinoms (NSCLC).....	5
1.2.1	Prognose und Möglichkeiten .....	5
1.2.2	Therapie im Stadium I-II .....	5
1.2.3	Therapie im Stadium III .....	6
1.2.4	Therapie im Stadium IV .....	6
1.3	Zytostatika .....	9
1.3.1	Docetaxel .....	9
1.3.2	Carboplatin .....	10
1.3.3	Infektionsrate nach Chemotherapie .....	11
1.4	Antibiotika .....	12
1.4.1	Levofloxacin .....	12
2	Zielstellungen der Studie .....	13
3	Material und Methodik .....	14
3.1	Studiendesign .....	14
3.2	Patientenkollektiv .....	14
3.3	Behandlungsplan .....	16
3.4	Dosismodifikation .....	18
3.5	Vorzeitige Therapiebeendigung .....	21
3.6	Klinische Untersuchungen.....	21
3.7	Beurteilungskriterien .....	22
3.7.1	Infektionsrate .....	22
3.7.2	Tumoransprechen .....	23
3.7.3	Überlebenszeit .....	23
3.7.4	Rezidivfreie Überlebenszeit (PFS = Progression Free Survival) .....	23
4	Statistik .....	24
4.1	Statistisches Design mit Fallzahl, Randomisierung und Stratifizierung .....	24
4.2	Auswertung.....	24
5	Ergebnisse der APRONTA-Studie .....	26
5.1	Demographische Fakten der Patienten .....	26
5.1.1	Die Studienteilnehmer .....	26
5.1.2	Das Geschlecht .....	26
5.1.3	Das Alter.....	26
5.1.4	Die Tumorhistologie.....	27
5.1.5	Das Tumorstadium .....	28
5.1.6	Der Allgemeinzustand .....	28
5.1.7	Die Tumorlokalisation.....	29
5.1.8	Das Ansprechen des Tumors auf die unterschiedlichen Therapieformen .....	30
5.2	Infektionen unter der Chemotherapie .....	31
5.2.1	Infektionsraten und Zeit bis zur ersten Infektion .....	31
5.2.2	Infektionsgrad.....	37
5.2.3	Anzahl der Infektionen abhängig vom Zyklus und Geschlecht .....	38
5.2.4	Art der Infektion .....	39

5.3. Hämatologische und Nicht-hämatologische Toxizitäten.....	39
5.3.1 Hämatologische Toxizitäten.....	39
5.3.2 Gastrointestinale Toxizitäten.....	42
5.3.3 Dermatologische Toxizitäten.....	43
5.3.4 Befindlichkeitstoxizitäten.....	44
5.4 Überleben .....	45
5.4.1 Progressionsfreies Überleben .....	45
5.4.2 1-Jahresüberlebensrate .....	50
5.4.3 Das mediane Gesamtüberleben .....	50
5.5 Zusätzlicher Antibiotikaeinsatz nach Chemotherapie .....	54
6 Diskussion .....	56
6.1 Diskussion der demographischen Daten .....	56
6.2 Diskussion der Infektionsrate .....	58
6.3 Diskussion der Wirksamkeit.....	63
6.4 Diskussion der Toxizität.....	66
6.4.1 Hämatologische Toxizität.....	66
6.4.2 Nicht hämatologische Toxizität.....	67
7 Zusammenfassung .....	69
8 Schlussfolgerung .....	71
9 Literaturverzeichnis .....	72
10 Thesen.....	79

Tabellarischer Lebenslauf

Selbständigkeitserklärung

Danksagung

## Abkürzungsverzeichnis

1-JÜR	1-Jahresüberlebensrate
Abb.	Abbildung
Abs.	Abstract
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Alkalische Phosphatase
APRONTA	Antibiotic prophylaxis for chemotherapy in NSCLC with Tavanic
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AU	Abschlussuntersuchung
AUC	Area under the curve
B J	British Journal
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
CO	Kohlenstoffmonoxid
CR	complete remission – komplette Remission
CT	Computertomographie
DC	Docetaxel/Cisplatin
DCb	Docetaxel/Carboplatin
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DNA	Dexoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen
GARFT	Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase
GC-Arm	Gemcitabin/Cisplatin-Arm
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
gGmbH	gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Gy	Gray
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HUS	Hämolytisch-Urämisches Syndrom (Gasser-Syndrom)
ITT-Population	intention-to-treat-Population
i.v.	intravenös
Kap.	Kapitel
KI	Konfidenzintervall
lat.	lateinisch
LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N	Normwert
Na	Natrium
NC	no change – keine Veränderung
NCI-CTC	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
NNR	Nebennierenrinde
NSCLC	non-small cell lung cancer
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
PD	progressive disease – fortschreitende Erkrankung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival – progressionsfreies Intervall
p.o.	per os
PR	partial remission – partielle Remission
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (Schwartz-Bartter Syndrom)
SCLC	small cell lung cancer
SD	stable disease – stabile Erkrankung

SD	Standardabweichung
SI	Internationale Laboreinheiten
spp.	species plurales
Tab.	Tabelle
TNM	System zur Tumorklassifikation: Tumor, Node, Metastasis – Primärtumorausdehnung, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen
TS	Thymidylat-Synthase
UICC	Union International Against Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VC	Vindesin/Cisplatin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
$V_{02max}$	maximale Sauerstoffaufnahme
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Bronchialkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie & Ätiologie

Das Statistische Bundesamt veröffentlichte am Welt Nichtrauchertag 2007 Daten, die belegen, dass im Jahr 2005 42.217 Personen in Deutschland an Erkrankungen starben, die auf Tabakkonsum zurückzuführen waren. Darunter fand sich, neben dem Larynx- und Trachealkarzinom, vor allem das Bronchialkarzinom mit 40.641 Sterbefällen [91]. Der umgangssprachliche „Lungenkrebs“ stellt somit die vierthäufigste Todesursache in Deutschland dar. Der Altersgipfel liegt dabei zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr [62]. Das Bronchialkarzinom kommt bei Männern im Vergleich zu Frauen viermal häufiger vor, wobei in den letzten Jahren eine Trendwende zu verzeichnen war. Glaubt man den vom Krebsregister Schleswig-Holstein publizierten Daten, wird die Inzidenz dieser Tumorerkrankung bei Männern weiter sinken. Bei den Frauen allerdings registrierte man einen Anstieg der Inzidenz, der sich vermutlich in den nächsten Jahren fortsetzen wird. Vergleichbare Trends ergaben sich auch für die Mortalität, die beim Bronchialkarzinom die höchste Rate aller malignen Tumoren darstellt [11,69].

Das Bronchialkarzinom gehört zu denjenigen malignen Tumoren, deren Hauptursache seit Jahren bekannt ist – das Rauchen. Dabei erhöhen vor allem die Dauer des Rauchens, die Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag, die Inhalationstiefe und die in der Zigarette enthaltene Menge Teer und Nikotin das Risiko zu erkranken [4]. Doch nicht nur das aktive Rauchen, sondern auch das Passivrauchen erhöht das Erkrankungsrisiko [22,41,102,103].

Ein weiterer Risikofaktor des Bronchialkarzinoms ist der Schadstoff Asbest, der vornehmlich in der Schifffahrts-, Isolations- und Bauindustrie in Deutschland bis zum Verbot asbesthaltiger Produkte 1979 Verwendung fand. Auch der Einsatz von Lösungs- und Schädlingsbekämpfungsmitteln gilt als kanzerogen. Nicht zu vernachlässigen ist die Belastung durch ionisierende Strahlung bei Radonexposition, welches sich in Gebäuden ansammelt und somit in der Raumluft unserer Häuser in einer fünffach höheren Konzentration vorkommt als in Freiluft. Besonders gefährdet sind Bergleute, die unter Tage das aus dem Boden entweichende Radon über die Lungen aufnehmen [78]. Weitere Arbeitsstoffgruppen, die bezogen auf Lungengewebe als krebserregend gelten, sind Chrom-IV-Verbindungen (vor allem Zink, Calcium und Strontiumchromat),



Arsenverbindungen (Arsentrioxid, -pentoxid, Arsensäure), Haloether, Nickelmetall und Polyzyklische Kohlenwasserstoffe [2]. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass auf Narbengewebe der Lunge eine maligne Umwandlung stattfindet. Eine genetische Disposition ist ebenfalls für die Inzidenz von Bronchialkarzinomen verantwortlich [10]. Gemäß einigen Studien wirkt sich vor allem der Verzehr von Obst und Gemüse protektiv auf die Malignomentstehung aus [54,59].

### **1.1.2 Pathologie & Histologie**

Die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezüglich des Bronchialkarzinoms, das meist als Epitheldysplasie beginnt, orientiert sich an der Histologie und unterscheidet die nicht-kleinzelligen Karzinome (NSCLC) mit einem Anteil von etwa 75% und die kleinzelligen Karzinome (SCLC) mit einem Anteil von 25%. Unter dem Begriff NSCLC werden die Typen des Plattenepithelkarzinoms mit circa 30-40%, des Adenokarzinoms mit 25-30% und des großzelligen Karzinoms mit circa 10% subsumiert [63,78]. Diese Tumortypen unterscheiden sich in der Lokalisation, Wachstumsgeschwindigkeit und Metastasierungsart. Weiterhin ist eine Einteilung der Karzinome hinsichtlich ihres Differenzierungsgrades möglich. Man unterscheidet hochdifferenziert (G1), mittelgradig differenziert (G2), niedrig differenziert (G3) und undifferenziert (G4) [99,107].

Zwei Drittel der Plattenepithelkarzinome wachsen zentral, die Geschwindigkeit des Wachstums ist relativ langsam und die Metastasierung erfolgt frühzeitig lymphogen. Ein Großteil der Adenokarzinome (75%) hingegen ist peripher im Lungengewebe lokalisiert und weist insgesamt ein langsames Wachstum mit frühzeitiger lymphogener und hämatogener Absiedlung auf. Großzellige Karzinome sind meist undifferenziert und breiten sich mit hoher Geschwindigkeit über den Blut- und den Lymphweg aus [41]

### **1.1.3 Stadieneinteilung**

Die TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms orientiert sich an drei Merkmalen: Primärtumor, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen. Die Größe des Primärtumors wird mit dem Buchstaben „T“ angegeben und reicht von Tx bis T4 [61]. Die regionären Lymphknoten bilden das zweite Kriterium und werden mit „N“ dargestellt [61]. Die Tatsache, ob Fernmetastasen (M) vorliegen oder nicht, beschreibt das dritte Merkmal [61].

Folglich ergibt sich eine Einteilung für das NSCLC, die nach der UICC-Klassifikation in die Stadien 0–IV gegliedert werden kann (Tab. 1):

**Tabelle 1: UICC-Stadieneinteilung [61,63,106]**

<b>Tumorstadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stadium I A</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium I B</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium II A</b>	T1	N1	M0
<b>Stadium II B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium III A</b>	T3	N1-2	M0
	T1-2	N2	M0
<b>Stadium III B</b>	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1

#### 1.1.4 Klinische Merkmale

Die klinischen Zeichen des Bronchialkarzinoms sind sehr variabel und treten häufig erst sehr spät in Erscheinung. Es bedarf einer sehr langen Zeit, bis es zur Entwicklung von spezifischen Symptomen kommt. Knapp 50% der Patienten weisen jedoch zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen auf [77]. 90% aller Patienten, die an einem Bronchialkarzinom leiden, geben Symptome beziehungsweise Beschwerden an [20,37]. Die ersten Symptome sind vor allem allgemeiner Natur und gehen mit unspezifischen Beschwerden wie Husten, Auswurf, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß einher. Abhängig von der Tumorlokalisierung und dessen Ausbreitung treten im Laufe der Erkrankung weitere Symptome auf. So kann es zu Dyspnoe, Retentionspneumonien (insbesondere bei Okklusion eines Lappen- oder Hauptbronchus) oder blutigem Sputum kommen. Durch das Wachstum des Tumors, welcher die Pleura parietalis, die Thoraxwand oder andere sensibel innervierte Strukturen infiltriert, können Beschwerden wie Thoraxschmerzen, eine Plexus-brachialis-Beteiligung sowie eine Lähmung des Nervus recurrens oder ein Horner-Syndrom hervorgerufen werden [95]. Bedingt durch Hormone und hormonähnliche Substanzen, die im Tumor gebildet und freigesetzt werden, kann es in 10-20% der Fälle zu paraneoplastischen Syndromen kommen, wie zum Beispiel einem Cushing-, Schwartz-Bartter- oder auch Karzinoidsyndrom [64].

Ebenso möglich sind ein Pseudohyperparathyreoidismus, eine Myasthenia gravis ähnliche Erkrankung oder Thrombosen [3,6].

Die Metastasierung erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen (Leber, Skelett, (Neben-)Nieren, ZNS) [96].

### **1.1.5 Diagnostisches Vorgehen**

Hinter jedem Husten, der länger als drei Wochen persistiert, kann sich auch immer ein Bronchialkarzinom verbergen. Aus diesem Grund sollte bei jedem Patienten über 40 Jahre, vornehmlich mit Raucheranamnese, ein Karzinom der Lunge diagnostisch ausgeschlossen werden. Nach gründlicher Anamnese und klinischer Untersuchung empfiehlt das Leitlinienwerk der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin eine Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen (p.a. und seitlicher Strahlengang). Auf diese Weise können Rundherde ab einer Größe von 0,5 cm erkannt werden. Wenn ein Bronchialkarzinom nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann respektive ein Bronchialkarzinom nachweisbar ist und ein Tumorstaging benötigt wird, gehört eine CT des Thorax und der Oberbauchorgane (inklusive Leber und Nebennieren), wenn möglich mit Kontrastmittel, ebenfalls zur Diagnostik. Die wichtigste Maßnahme zur Identifizierung eines Lungentumors ist die Bronchoskopie mit morphologischer Diagnosesicherung vorzugsweise durch Biopsien. In Ausnahmefällen (thoraxwandnaher beziehungsweise pleuraadhäsiver Tumor) und bei erfolgloser Bronchoskopie sind eine transthorakale Feinnadelbiopsie sowie Stanzbiopsien gerechtfertigt, solange kein kurativ behandelbarer Tumor vorliegt.

Zu den Basisuntersuchungen beim Primärstaging gehören, neben den o.g. Untersuchungen, eine Laborkontrolle sowie eine Oberbauchsonographie.

Ziel dieses diagnostischen Procedere ist eine exakte Bestimmung des Tumors inklusive Ausdehnung (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasen (M).

Zur erweiterten Diagnostik, die im Rahmen des Primärstaging erfolgt und sich deren Indikation im Verdacht auf verschiedenen Metastasenlokalisationen begründet, gehört ein Schädel-CT/MRT bei Verdacht auf Metastasierung des Gehirns. Eine Skelettszintigraphie wird bei Verdacht auf ossäre Filiae durchgeführt. Ein möglicher Lymphknotenbefall wird mit einer Lymphknotenbiopsie (zervikal, supraklavikulär) ausgeschlossen.

Eine PET (Positronen-Emissions-Tomographie), die zur Malignomlokalisation den gesteigerten Tumorstoffwechsel nutzt, findet in letzter Zeit nicht nur in Studien ihre

Anwendung. Da die Kosten seit 2008 von den Krankenkassen auch für Krebspatienten mit NSCLC übernommen werden, kommt sie zunehmend häufiger zum Einsatz. [8,30,86,96].

## **1.2 Therapie des Bronchialkarzinoms (NSCLC)**

### **1.2.1 Prognose und Möglichkeiten**

Die Prognose der Erkrankung ist trotz aller therapeutischen Maßnahmen infaust. Eine definitive Heilung tritt nur bei circa 20% aller Patienten ein. Wie schon erwähnt, liegt diese schlechte Prognose darin begründet, dass die Krankheit häufig erst in einem späten Stadium erkannt wird, in dem sehr oft eine Metastasierung stattgefunden hat (circa 40-50% der Fälle). Es kommt sehr häufig zu Rezidiven, auch wenn die Therapie des Bronchialkarzinoms in kurativer Absicht erfolgt [37,47,69]. Man geht von einer 5-Jahresüberlebensrate von circa 15 % in den USA und 10% in Europa aus. Die Gründe für den Unterschied sind unklar [69].

Therapieoptionen sind die Operation, eine Chemotherapie, eine Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie. Die Art der Behandlung wird abhängig vom histologischen Typ, der Tumorlokalisation innerhalb der Lunge und vor allem vom Stadium der Erkrankung festgelegt.

Umfassende Studien der letzten Jahren zeigen, dass vor allem Kombinationschemotherapien bei metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen sowohl die Lebensverlängerung positiv beeinflussen als auch die Lebensqualität verbessern [50,67,81,109].

### **1.2.2 Therapie im Stadium I-II**

Beim NSCLC ist die Operation die Therapie der Wahl, wenn es sich um ein frühes Stadium handelt, in dem eine komplette Resektion mit potentiell kurativer Zielstellung angestrebt wird. Ist der Patient operationsfähig, werden alle Tumoren der Stadien I und II operativ entfernt. Zusätzlich wird eine gezielte interlobäre und mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt [72,93].

Wird die Operation auf Grund von kardiorespiratorischen Gründen oder auf Wunsch des Patienten nicht durchgeführt, findet eine hochdosierte Strahlentherapie mit 60-70Gy in sechs Wochen ihren Einsatz [8].

Aus mehreren Studien geht hervor, dass aus einer adjuvanten, das heißt im Anschluss an eine Operation stattfindenden, platinhaltigen Kombinationschemotherapie eine signifikante Verlängerung der Überlebensrate resultiert [7,92,105]. Bestehen keine Kontraindikationen (zum Beispiel schwere koronare Herzkrankheit, Nieren-, Knochenmark- oder Herzinsuffizienz NYHA III° oder IV°, schlechter Allgemeinzustand) wird diese Therapie im Stadium IB, IIA und IIB eingesetzt.

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt im Stadium I 60-70% und im Stadium II 40-60% [96].

### **1.2.3 Therapie im Stadium III**

Auch im Stadium IIIA wird derzeit primär eine Operation des Tumors mit postoperativer Strahlentherapie durchgeführt, wenn es dafür keine kardiopulmonalen Kontraindikationen gibt. In vielen Fällen wird der multimodale Therapieansatz immer wichtiger. Das bedeutet, dass vor der Operation ein neoadjuvantes Downstaging stattfindet, um den Tumor in günstigere T-Kategorien zu überführen, das heißt die Tumormasse vor der Operation zu verkleinern. Damit steigt die Chance einer R0-Resektion. Dies geschieht mittels neoadjuvanter Chemo- und selten mittels Strahlentherapie [79]. Nach der Operation finden ebenfalls adjuvante Chemotherapie und Radiatio ihre Anwendung, da gezeigt werden konnte, dass hieraus eine signifikante Überlebensverlängerung resultiert [90].

Bei inoperablen Tumoren des Stadiums IIIB oder nicht-resektablen Tumoren des Stadiums IIIA konnte in Studien belegt werden, dass eine Kombination aus platinhaltiger Chemotherapie und Radiatio eine signifikante Überlebensverlängerung gegenüber der alleinigen Radiotherapie erbrachte. Aus diesem Grund gilt sie als Standardverfahren [25,30,48,52,83,86].

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt im Stadium IIIA 13% und im Stadium IIIB 5% [96].

### **1.2.4 Therapie im Stadium IV**

Die Behandlung eines NSCLC im Stadium IV ist palliativer Natur. Dabei sollten ebenso die Möglichkeiten der Radiotherapie und die Indikation zur Resektion einzelner Metastasen Beachtung finden. Eine Nutzen-Lasten-Abwägung bezüglich einer Chemotherapie ist gründlich durchzuführen, da sie nur einen gering lebensverlängernden Effekt aufweist. Sie wird vor allem bei jüngeren Patienten mit gutem Performance-Grad und dringendem Behandlungswunsch empfohlen. Eine Verbesserung der Lebensqualität

wird dadurch erlangt, dass tumorassoziierte Beschwerden gelindert werden. Bei älteren Patienten mit schlechtem ECOG-Grad und schweren Organinsuffizienzen bestehen besondere Ansprüche an die Durchführung der Chemotherapie [35]. Eine komplexe Chemotherapie ist durch ihre hohe Toxizität meist kontraindiziert, weshalb oft auf eine Monochemotherapie zurückgegriffen wird [73].

Als Standard haben sich platinhaltige Chemotherapiekombinationen bewährt. Dabei zeigte sich in einer Metaanalyse aus dem Jahr 1995, dass unter der Anwendung von Cisplatin die Überlebensrate am stärksten stieg [65]. Die ASCO nahm diese Erkenntnis 1997 in ihre Richtlinien auf und empfiehlt für das fortgeschrittene NSCLC im Stadium IV eine platinhaltige Kombinationschemotherapie [8]. Carboplatin zeigte sich in Studien vergleichbar wirksam mit einem verträglicheren Nebenwirkungsprofil im Gegensatz zu anderen bekannten Chemotherapeutika [49,84,87,97].

In den darauf folgenden Jahren versuchte man, die bestmöglichen Kombinationspartner für die Platinderivate (Cis- und Carboplatin) zu finden. Die Hauptkriterien waren dabei Ansprechrate, Gesamtüberleben, progressionsfreies Intervall sowie Toxizitäten. Man testete die bekannten „alten“ Substanzen, wie Ifosfamid, Vindesin und Mitomycin, genau wie die sogenannten „neuen“ Substanzen, wie Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), Gemcitabin und Vinorelbin. Es zeigte sich eine Überlegenheit platinbasierter Therapieregime kombiniert mit modernen Substanzen gegenüber Platin-Monotherapien und Kombinationstherapien alter Substanzen [81,109].

Bonomi et al. publizierten im Jahr 2000 Studiendaten, die dokumentierten, dass die Kombination Etoposid/Cisplatin mit einer medianen Überlebenszeit von 7,6 Monaten und einer 1-Jahresüberlebensrate von 32% dem Paclitaxel/Carboplatin-Arm mit 9,9 Monaten und 39% deutlich unterlegen war [14].

Die Studie von Kelly et al. aus dem Jahr 2001 zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 8,1 Monaten im Vinorelbin/Cisplatinarm auf 8,6 Monaten im Paclitaxel/Carboplatinarm, wobei auch die 1-Jahresüberlebensrate von 36% auf 38% stieg [50].

In einer von Scagliotti et al. durchgeführten Studie im Jahr 2002 wies die Kombination Paclitaxel/Carboplatin eine mediane Überlebenszeit von 10,0 Monaten auf. Die Kombinationen Gemcitabin/Cisplatin (9,8 Monate) und Vinorelbin/Cisplatin (9,5 Monate) zeigten beide niedrigere Werte. Die 1-Jahresüberlebensrate lag mit 43% im GC-Arm deutlich über der 1-Jahresüberlebensrate der andern beiden Behandlungsarme (37%) [84].

In vielen Phase-II und -III Studien aus Europa und den USA konnte besonders der Effektivitätsnachweis von Docetaxel im Stadium IIIB/IV des NSCLC erbracht werden [31,53,58,110].

Auch als Kombinationspartner erwies sich Docetaxel als sehr wirksam. So zeigte sich in der Studie von Schütte et al. aus dem Jahr 2001, in der eine Docetaxeldosis von  $80\text{mg}/\text{m}^2$  mit Carboplatin AUC 6 kombiniert wurde, eine mediane Überlebenszeit von ungefähr 14,5 Monaten, wobei sich die 1-Jahresüberlebensrate auf 56% belief [88].

In Untersuchungen von Ramalingam et al. (2002), die mit den gleichen Dosierungen die Studie durchführten wie Schütte et al., beliefen sich die mediane Überlebenszeit auf 13,1 Monaten und die 1-Jahresüberlebensrate auf 51% [74].

Kubota et al. (2002) verglichen Vindesin/Cisplatin mit Docetaxel/Cisplatin und konnten eine Verlängerung der medianen Überlebensrate von 9,6 Monaten (VC) auf 11,4 (DC) feststellen, bei den jeweiligen 1-Jahresüberlebensraten von 41% und 48% [51].

Millwardt et al. (2003) lieferten in einer Studie mit Docetaxel  $75\text{mg}/\text{m}^2$  und Carboplatin AUC 6 Ergebnisse mit einer medianen Überlebenszeit von 12,9 Monaten und einer 1-Jahresüberlebensrate von 53% [60].

Fossella et al. verglichen 2003 in einer Phase-III-Studie die folgenden Therapieregimes: Docetaxel/Cisplatin, Docetaxel/Carboplatin und Vinorelbin/Cisplatin. Sie konstatierten ein medianes Überleben von 10,1 Monaten unter Vinorelbin/Cisplatin-Therapie, das auf 11,3 Monate im Docetaxel/Cisplatin-Arm stieg ( $p=0,044$ ). Im Docetaxel/Carboplatin-Arm war die Überlebenszeit (9,4 Monate) mit dem Standardarm vergleichbar. Die Toxizitätsgrade, bezogen auf Übelkeit und Erbrechen, waren unter der Docetaxeltherapie deutlich geringer. Damit einhergehend stellten sie außerdem eine Erhöhung der Lebensqualität in den Docetaxelarmen fest [32].

Neben einer Linderung der tumorassoziierten Beschwerden, mit daraus resultierender Steigerung der Lebensqualität, zeigte die Docetaxelkombination mit Cisplatin in der TAX-326-Studie (2005) von Belani et al. die besseren Wirksamkeitsparameter. Im Vergleich zum Vinorelbine/Cisplatinarm wuchs die mediane Überlebenszeit von 9,9 Monaten auf 12,6 Monate an. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 41% im VC und 52% im DC-Arm. Dabei zeigten sich in beiden Altersgruppen (<65 Jahre, >65 Jahre) gleiche Erfolge bezüglich des Gesamtüberlebens. Patienten über 65 Jahre zeigten eine gute Verträglichkeit der platin-basierten Kombinationstherapie und nur moderat höhere Inzidenzen von Asthenien, Infektionen, Diarrhoen und sensorischer Neurotoxizität Grad 3 und 4 [13].

Zusammenfassend kann man feststellen, dass eine First-Line-Therapie aus vier bis sechs Zyklen Chemotherapie besteht. Diese umfasst die Kombination eines platinhaltigen Chemotherapeutikums (zum Beispiel Cisplatin) mit einem Zytostatikum der neueren Generation (zum Beispiel Docetaxel, Gemcitabin).

Seit August 2007 ist die zusätzliche Applikation des Angiogenesehemmers Bevacizumab (Avastin®) bei NSCLC möglich (ausgenommen Karzinome mit plattenepithelialer Histologie). Zwei Phase-III-Studien, in denen der monoklonale Anti-VEGF-Antikörper zum einen mit Carboplatin/Paclitaxel und zum anderen mit Cisplatin/Gemcitabin kombiniert wurde, konnten zeigen, dass sowohl das mediane Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Intervall durch die Zugabe von Avastin® signifikant verlängert wurde [76,82].

Seit April 2008 ist ein weiteres Medikament für die First-Line-Therapie des NSCLC in Deutschland zugelassen. Der antimetabolisch wirkende Multi-Target-Enzym-Inhibitor heißt Pemetrexed (Alimta®) und greift über eine Hemmung mehrerer Enzyme in die folsäureabhängigen Stoffwechselprozesse ein: Thymidylat-Synthase (TS), Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (GARFT). Alimta® findet seine Anwendung vorrangig im Bereich der Adeno- und großzelligen Karzinome, da in diesen histologischen Bronchialkarzinomtypen eine geringere Expression der TS vorliegt und Pemetrexed nachweislich besser wirkt [19,38]. Scagliotti et al. zeigten 2008 in einer Phase-III-Studie, dass Pemetrexed kombiniert mit Cisplatin zu einem signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Gemcitabin/Cisplatin bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt. Das mediane Überleben lag dabei im Pemetrexed/Cisplatinarm bei 11,8 und im Gemcitabin/Cisplatinarm bei nur 10,4 Monaten. Auch bezüglich PFS zeigte sich eine Überlegenheit von Pemetrexed/Cisplatin. Des Weiteren zeigten sich unter der Gabe von Vitamin B12 und Folsäure eine geringere hämatologische Toxizität im Pemetrexed/Cisplatinarm [85].

Die externe und intraluminale Stralenthherapie, die photodynamische Lasertherapie sowie Stentbehandlungen finden ihre Anwendung in der palliativen Therapie des NSCLC.

## **1.3 Zytostatika**

### **1.3.1 Docetaxel**

Docetaxel gehört zu der Arzneimittelgruppe der Zytostatika, die durch eine Hemmung der Mitose wirken. Es handelt sich um eine Verbindung aus der pflanzlichen



Wirkstoffklasse der Taxoide und wird halbsynthetisch aus der Vorstufe 10-Deacetylbaaccatin-III hergestellt. Diese wird aus den Nadeln der Europäischen Eibe (*Taxus baccata* L.) gewonnen [5,21,24,28].

Das Docetaxelmolekül besteht aus einem Taxanring mit einem viergliedrigen Oxetanring an den Kohlenstoffatomen 4 und 5 sowie einer Esterseifenkette am Kohlenstoff.

Die Wirkung von Docetaxel beruht auf einer Stabilisierung der Mikrotubuli. Mikrotubuli sind im Wesentlichen an der Bildung von Mitosespindeln beteiligt, die zur Zellteilung benötigt werden. Docetaxel begünstigt den Aufbau der Mikrotubuli und verhindert somit die Depolymerisation, wodurch die Zellteilung gestört wird [44,56,70]. Im Vergleich zu anderen Taxanen (Paclitaxel) erreicht Docetaxel eine höhere intrazelluläre Konzentration und weist eine höhere Affinität zu den Mikrotubuli auf [9]. Anwendung findet Docetaxel bei der Behandlung des Mamma-, des Prostata-, des Ovarial-, des Magen- und des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Als mögliche Nebenwirkung steht vor allem die Neutropenie im Vordergrund, die bei einwöchiger Anwendung einer geringeren Docetaxeldosis seltener in Erscheinung tritt als bei dreiwöchentlicher Applikation [89]. Mögliche Folgen einer Docetaxelchemotherapie sind weiterhin Alopezie, Asthenie, Haut- beziehungsweise Nagelveränderungen, gastrointestinale Beschwerden sowie oft auftretende periphere Neurotoxizität in Form von Parästhesien [42]. Außerdem können allergische Reaktionen, Myalgien und Arthralgien auftreten [9].

### **1.3.2 Carboplatin**

Carboplatin ist ein Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe und gehört ebenfalls zu den Zytostatika.

Seine Wirkung beruht auf einer Vernetzung der DNA-Moleküle, die somit unfähig sind ihre Funktion auszuführen. Läuft der Stoffwechsel der Zelle nicht ordnungsgemäß ab, stirbt die Tumorzelle.

Als Nebenwirkung lässt sich die eingeschränkte Knochenmarksfunktion nennen, die hauptsächlich bei älteren Patienten über 65 Jahre mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand, Niereninsuffizienz und vorausgegangener Infektion beziehungsweise Blutung auftritt. Ebenso können Hörstörungen, ein Anstieg der Leberenzyme, Emesis, Erbrechen, weitere gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe und Obstipation, aber auch periphere Polyneuropathien mit Kribbeln, Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe beobachtet werden. Nierenfunktionsstörungen treten vorwiegend

bei Patienten auf, die bereits vor Beginn der Chemotherapie eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen [68]. Die Initialdosis für Carboplatin wird nach folgender Formel berechnet: Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-Wert) x (GFR+25) [104].

### 1.3.3 Infektionsrate nach Chemotherapie

Eine der häufigsten Komplikationen und Todesursachen von Krebspatienten ist eine durch die Chemotherapie bedingte Infektion – über die Hälfte aller Patienten mit einem soliden Tumor versterben daran. Besonders anfällig sind hierfür Patienten mit einem Bronchialkarzinom[43,45,66].

Das Alter der Populationsgruppe, die besonders vom Bronchialkarzinom betroffen ist, liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Über 50% aller Bronchialkarzinompatienten sind älter als 65 Jahre, ein Drittel sogar über 70 Jahre. Dieses hohe Alter spiegelt sich sowohl in Stoffwechseleränderungen als auch in einer hohen Komorbiditätsrate wider. Deshalb sind vor allem bei diesen Patienten besondere Ansprüche an die gut verträgliche Chemotherapie zu stellen [35].

Eine generelle antibiotische Prophylaxe wird derzeit nicht empfohlen. Die Ausnahme bilden Hochrisikopatienten, die sich länger als zehn Tage im Zustand einer ausgeprägten Neutropenie befinden. Unter einer solchen Therapie nimmt die Inzidenz gramnegativer Bakteriämien sowie die Fieberhöhe und –dauer ab. Außerdem wird die Behandlung mit therapeutischen Antibiotika verkürzt.

Engels et al. zeigten 1998 in einer großen Metaanalyse, dass die Inzidenz von Infektionen bei Patienten, die unter Neutropenie litten, unter einer Chinolonprophylaxe signifikant gesenkt werden konnte. Dabei traten sowohl weniger Infektionen als auch weniger Fieberphasen auf, die infektbedingte Mortalität hingegen blieb unverändert [29]. Im Gegensatz dazu zeigten Tjan-Heijnen et al. 2001, dass mittels Roxithromycin-Ciprofloxacin-Prophylaxe neben der neutropenisch-bedingten Infektions- und Hospitalisationsrate auch die Rate der infektbedingten Todesfälle signifikant herabgesetzt werden konnte [98].

Im Jahr 2003 wiesen Fossella et al. eine steigende Inzidenz von Neutropenien und der Infektionsrate im Studienkollektiv der über 65-Jährigen unter platinbasierter Chemotherapie nach. Dabei stieg die Infektionsrate von 8,4% ( $\leq 65$  Jahre) auf 17,5% ( $> 65$  Jahre) und die Rate febriler Neutropenien von 2,4% ( $\leq 65$  Jahre) auf 7,0% ( $> 65$  Jahre) [33].

## 1.4 Antibiotika

### 1.4.1 Levofloxacin

Levofloxacin gehört zur Gruppe III der Antibiotikaklasse der Fluorchinolone. Diese hemmen die bakterielle Gyrase (Topoisomerase II) und somit die Spiralisierung, das sogenannte Supercoiling, der bakteriellen DNA. Die Chromosomenlänge nimmt folglich zu, der Raum im Bakterium reicht nicht aus, sodass die DNA nicht ordnungsgemäß abgelesen und repliziert werden kann und der Zelltod eintritt. Ferner hat sie als Angriffsziel die Topoisomerase IV, welche für die Trennung der DNA-Moleküle während der Replikation verantwortlich ist [40].

Das Wirkspektrum von Levofloxacin umfasst sowohl den grampositiven (zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, koagulasenegativer *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* und *Pneumococcus*) als auch den gramnegativen (*Enterobacteriaceae*, *Legionella* spp., *Haemophilus* spp., *Brucella* spp. und *Mycobacteria* spp.) Erregerbereich, einschließlich des *Pseudomonas aeruginosa*.

Unerwünschte Reaktionen, verbunden mit der Einnahme von Levofloxacin, sind: Müdigkeit, Sehstörungen, Abgeschlagenheit. Epileptische Anfälle können ausgelöst werden, da Fluorchinolone die Anfallsschwelle herabsetzen. Dies trifft vor allem in Verbindung mit der Einnahme von Theophyllin, nichtsteroidale Antirheumatika und bei Patienten mit ZNS-Läsionen zu.

Eine mögliche *Clostridium difficile*-assoziierte Colitis ist die Folge sehr vieler Antibiotikatherapien, die den Einsatz von Vancomycin oder Teicoplanin erfordert.

Charakteristisch für Fluorchinolone ist eine Tendinitis, der vornehmlich eine Ruptur der Achillessehne folgt. Dieses Ereignis tritt besonders häufig bei älteren Patienten auf, die gleichzeitig unter einer Kortikosteroidtherapie stehen [40].

In den letzten Jahren fand eine vermehrte Resistenzbildung statt. So stieg der Anteil von Ciprofloxacinresistenten *Escherichia coli*-Stämmen von 1986 bis 1998 von 0% auf 7.7%. Dies resultiert aus einer Permeabilitätsveränderung. Eine verringerte Diffusion von Chinolonen durch die Zellmembran ist die Folge. Der aktive Ausstrom von Chinolonen durch die Multi-Drug-Resistance-Pumpen (MDR-Pumpen) führt ebenfalls zu einer intrazellulär verminderten Konzentration der Antibiotika. Zum anderen wird die Resistenzbildung durch eine unkritische, unterdosierte und zu kurz applizierte Antibiotikagabe gefördert [40].

## 2 Zielstellungen der Studie

Diese multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie hatte das Ziel, sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit einer vier- bis sechszyklischen Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie mit und ohne Levofloxacinprophylaxe bei über 65-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zu vergleichen.

Dabei galt als primäres Studienziel die Infektionsrate der Grad 3/4-Infektionen im Beobachtungszeitraum, die nach dem NCI-CTC Grad bestimmt wurde. Als Beobachtungszeitraum wurde eine Spanne zwischen dem ersten Tag der Antibiotikagabe (beziehungsweise der Placebogabe) bis zum Follow-Up definiert, welches vier Wochen nach Applikation des letzten Chemotherapiezyklus stattfand. Ebenfalls als primärer Endpunkt wurde die systemische Antibiotikagabe bei Infektionen NCI-Grad 1 und 2 gewertet.

Als sekundäre Studienziele galten:

- Ansprechrate des Tumors
- Toxizität
- 1-Jahresüberlebensrate
- Medianes Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtinfektionsrate (NCI-CTC Grad 1-4) im Beobachtungszeitraum
- zusätzlicher Antibiotika-Einsatz während der Studiendauer.

Der „Infekt“ wurde in diesem Zusammenhang als Ereignis definiert, welches mit sicheren Zeichen einer lokalisierten Infektion (Pneumonie, Hautinfektion) korreliert sowie Septikämien mit mikrobiologischem Nachweis. Marginal von Bedeutung waren dabei das Auftreten von Fieber sowie ein positiver mikrobiologischer Befund (modifiziert nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) [16].

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Studiendesign

Ziel der Studie ist die Wirksamkeit einer Infektionsprophylaxe mit Levofloxacin 500 mg p.o. vs. Placebo im Rahmen einer Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin aufzuzeigen. Dazu wurden 192 Patienten mit einem diagnostizierten, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IIIB und IV untersucht. Die Studie wurde als randomisierte, placebokontrollierte, doppelverblindete Phase-III-Studie in mehreren Zentren durchgeführt: Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH, Gesundheitszentrum St. Marien GmbH in Amberg, Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Universitätsklinik Ulm, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Berlin und die Medizinische Hochschule Hannover. In Abbildung 1 ist der Studienverlauf skizziert.

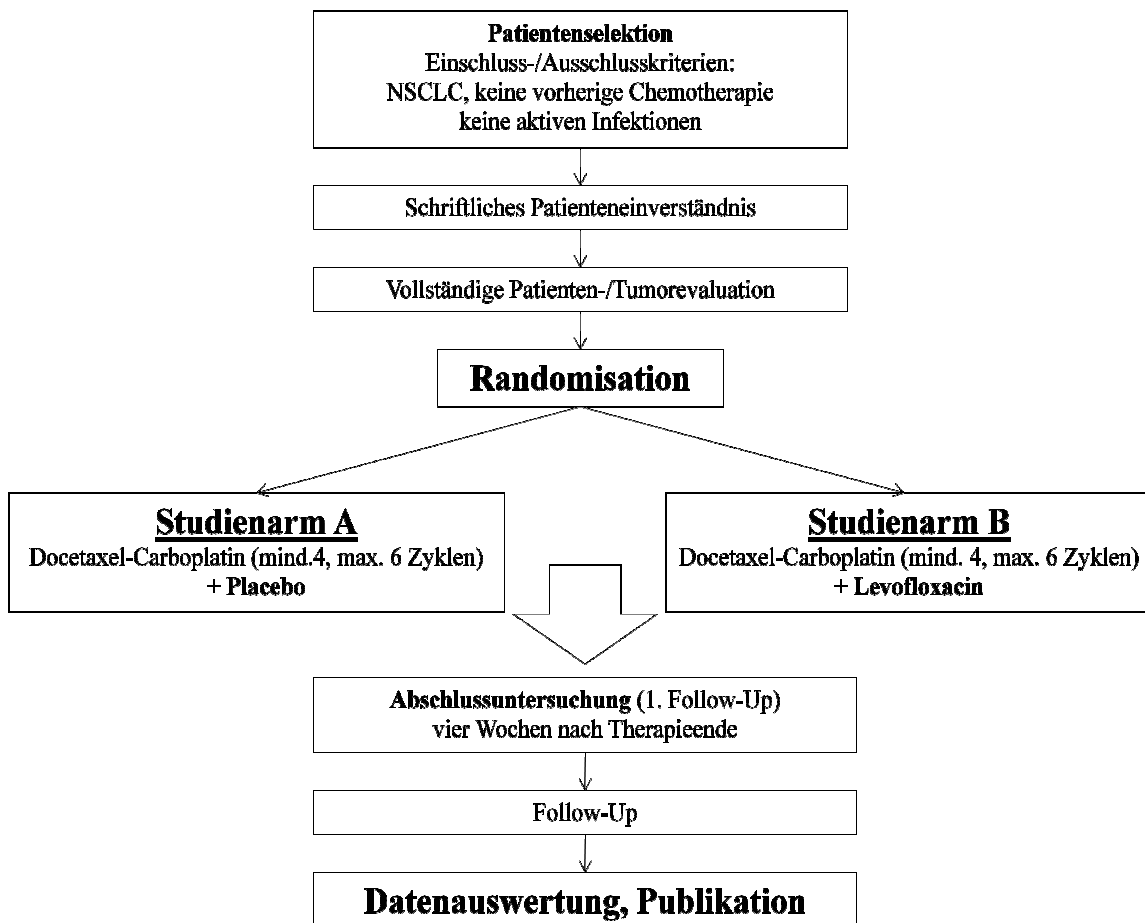


Abbildung 1: Studienverlauf

#### 3.2 Patientenkollektiv

Die Untersuchung umfasste jene Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten beziehungsweise schloss sie aus, wenn sie eines der Ausschlusskriterien aufwiesen:

## Einschlusskriterien:

- histologisch beziehungsweise zytologisch gesichertes inoperables NSCLC im Stadium IIIB/IV
- messbare beziehungsweise nachweisbare Erkrankung mindestens einer Läsion, die sich mittels klinisch-radiologischer Verfahren (Röntgen, CT) darstellen lässt
- Alter  $\geq 65$  Jahre
- Lebenserwartung von mindestens zwölf Wochen
- Allgemeinzustand nach ECOG Performance Status  $\leq 2$  [27]
- Angemessene hämatologische, renale, kardiale und hepatische Funktion gemäß den folgenden Definitionen:
  - Absolute Neutrophilenzahl (ANZ)  $\geq 2 \times 10^9/l$
  - Transaminasen (ASAT, ALAT)  $\leq 1,5 \times$  obere Grenze des Normbereichs
  - Alkalische Phosphatase  $\leq 2,5 \times$  obere Grenze des Normbereichs
  - Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - Gesamtbilirubin  $\leq$  obere Grenze des Normbereichs
  - Kreatinin  $\leq 1,5 \times$  obere Grenze des Normbereichs

## Ausschlusskriterien:

- Ehemalige beziehungsweise vorbestehende Erkrankung mit einer Neoplasie außer dem NSCLC. Hiervon sind nicht melanomatöser Hautkrebs sowie ein kurativ behandeltes Carcinoma in situ der Cervix ausgenommen.
- Vorbestehende motorische oder sensorische Neurotoxizität Grad 2
- Vorbestehende Infektionen (zum Beispiel Pneumonie, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis etc.)
- Antibiotische Begleittherapie innerhalb von 72 Stunden vor Studienbeginn
- Gravierende Begleiterkrankungen oder medizinische Beeinträchtigung, die die Fähigkeit des Patienten, die protokollgerechte Therapie zu erhalten, beeinträchtigen könnten
- Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente
- Kontraindikation/Überempfindlichkeit gegen Studienmedikation (Docetaxel, Polysorbat, Fluorchinolone, Carboplatin)
- Chemotherapeutische Vorbehandlung auf Grund eines metastasierten NSCLC

- Orale Glukokortikoid-Dauertherapie beziehungsweise zusätzliche Immunsuppression
- Manifeste Herzinsuffizienz, höhergradige Herzrhythmusstörungen als AV-Block I. Grades, Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten
- Bekannte Anfallsleiden (Epilepsie)
- Vorbestehende Sehnenbeschwerden
- Jegliche andere Bedingungen oder Therapien, die nach Meinung des behandelnden Arztes ein Risiko für den Patienten bedeuten könnten oder die Durchführung oder Zielsetzung der Studie beeinträchtigen
- Jegliche medizinische, psychologische oder sonstige Bedingung, die die Aufklärungs- beziehungsweise Einwilligungsfähigkeit des Patienten zur freiwilligen Teilnahme an dieser Prüfung einschränken

### 3.3 Behandlungsplan

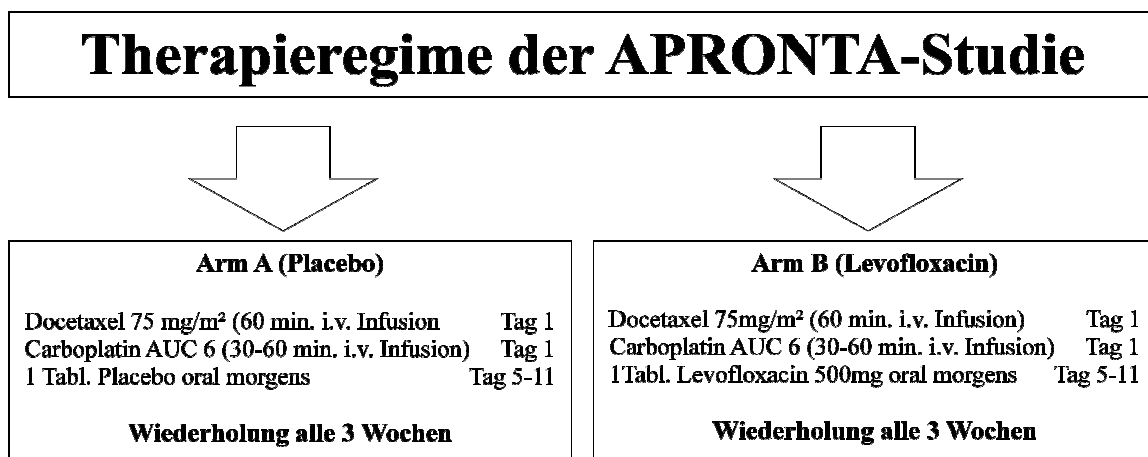


Abbildung 2: Behandlungsplan beider Therapiearme

Der Behandlungsplan sah eine hauptsächlich ambulante Verabreichung der Chemotherapiekombination Docetaxel/Carboplatin vor. Dabei war eine ausreichende Nachbeobachtungszeit mit einer Überwachung der Vitalparameter zu gewährleisten. Auch die stationäre Applikation der Chemotherapie war nach Beurteilung durch den behandelnden Arzt möglich. Die zeitgemäße Einnahme des Antibiotikums beziehungsweise des Placebos war in beiden Fällen sicherzustellen.

Als Prämedikation wurde Dexamethason 8 mg p.o. zweimal pro Tag beziehungsweise ein äquivalenten Kortikosteroids gegeben. Beginn der Therapie war 24 Stunden vor der

Docetaxel-Gabe für die Dauer von 36 Stunden (insgesamt 5 Gaben). Gleichzeitig wurde eine intravenöse Dexamethasongabe in gleicher Dosierung 30 Minuten vor der Docetaxelinfusion appliziert. Eine antiemetische Therapie konnte auf Grund des Carboplatins bei Bedarf gegeben werden.

Je nach Randomisierung erhielten die Patienten dann eines der beiden Behandlungsregime:

Im Arm A der Studie erhielten die Patienten am 1. Tag Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in einer 1h-i.v.-Infusion, Carboplatin AUC 6 in einer Infusion, die nicht länger als 30 bis 60 Minuten dauerte und 1 Placebotablette oral morgens vom 5. bis 11. Tag des Zyklus (Abb. 2).

Im B-Arm der Studie bekamen die Patienten Docetaxel und Carboplatin in gleicher Dosierung und unter o.g. Bedingungen. Im Gegensatz zum Arm A erhielten sie am Tag 5 bis 11 eines jeweiligen Chemotherapiezyklus eine Levofloxacin-500-mg-Tablette oral morgens (Abb.2).

Die chemotherapeutische Behandlung sollte für vier bis sechs Zyklen durchgeführt werden. Diese waren abzubrechen bei folgenden Ereignissen:

- Tumorprogression
- nicht vertretbarer Toxizität
- auf Patientenwunsch.

Über sechs Zyklen hinaus erfolgte die Chemotherapie nach Ermessen des behandelnden Arztes ohne Antibiotikum- beziehungsweise Placebogabe.

Trat während der Studie eine Infektion Grad 3 oder 4 auf beziehungsweise wurde eine systemische Antibiotikatherapie bei einer Infektion NCI-CTC-Grad 1 oder 2 eingeleitet, unabhängig des Studienarms, galt dies als primärer Endpunkt. Im Fall einer erfolgreichen Chemotherapie – kein Tumorwachstum – wurde diese gemäß Protokoll weitergeführt. Die Levofloxacinprophylaxe/Placebogabe hingegen wurde in diesem Fall beendet.

Sobald eine behandlungsbedürftige Infektion auftrat, entschied der Studienarzt über die nötige Antibiotikagabe. Dabei verwies das Studiendesign auf einen Wechsel in eine nicht in der Studie verwendete Antibiotikagruppe.

Die Entscheidung des Prüfarztes war es, die Fluorchinolonprophylaxe beziehungsweise ihres Äquivalents weiter durchzuführen, falls es zu einer Infektion gemäß eines sekundären Endpunkts kam, es jedoch keiner antibiotischen Therapie bedurfte – der Patient konnte dann weiter an der Studie teilnehmen.



### 3.4 Dosismodifikation

Eine Dosismodifikation erfolgte bei hämatologischer/nichthämatologischer Toxizität.

Die Therapie konnte um maximal drei Wochen aus Toxizitätsgründen verschoben werden. Sollte das Aussetzen der Therapie länger als drei Wochen dauern, galt die Studienteilnahme als beendet.

Um die beobachteten Nebenwirkungen (Toxizitäten) der Studienmedikation klassifizieren zu können, wurden zur Schweregradbestimmung die Kriterien des NCI (National Cancer Institute) herangezogen. Anwendung fand dabei die CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0), wobei jedem Nebenwirkungsgrad eine bestimmte Definition zugeordnet ist. Vereinfacht lässt sich festhalten [18]:

- Grad 0 = keine Nebenwirkung
- Grad 1 = geringe Nebenwirkung
- Grad 2 = mäßige Nebenwirkung
- Grad 3 = schwere Nebenwirkung
- Grad 4 = lebensbedrohliche Nebenwirkung
- Grad 5 = Tot durch Nebenwirkung

Als Beispiel sind die wichtigsten hämatologischen Toxizitäten mit ihren Nebenwirkungsgraden in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Definition der hämatologischen Toxizitätsgrade**

Toxizität	zu bestimmender Laborwert	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Neutropenie	Neutrophile Granulozyten	> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /Liter	1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /Liter	1,0-0,5x 10 <sup>9</sup> /Liter	<0,5x 10 <sup>9</sup> /Liter	Tod
Leukopenie	Leukozyten	> 3,0 x 10 <sup>9</sup> /Liter	3,0-2,0 x 10 <sup>9</sup> /Liter	2,0-1,0x 10 <sup>9</sup> /Liter	<1,0x 10 <sup>9</sup> /Liter	Tod
Thrombopenie	Thrombozyten	> 75,0 x 10 <sup>9</sup> /Liter	75,0-50,0 x 10 <sup>9</sup> /Liter	50,0-25,0x 10 <sup>9</sup> /Liter	<25,0x 10 <sup>9</sup> /Liter	Tod
Anämie	Hämoglobin	>10,0 g/dl	10,0-8,0 g/dl	8,0-6,5 g/dl	<6,5 g/dl	Tod

Die Therapie wurde bei hämatologischer Toxizität verschoben, sobald

- die Absolute Neutrophilen-Zahl (ANZ) am 1. Infusionstag < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L betrug; danach sollten Kontrollen erfolgen, bis sich die ANZ auf ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L erholte. Falls diese Besserung innerhalb von 21 Tagen nicht eintrat, wurde die Studienteilnahme beendet.

- die Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/L$  am Infusionstag 1 betrug; die Studienteilnahme wurde ebenfalls beendet, falls keine Erholung innerhalb von 3 Wochen zu verzeichnen war.

**Tabelle 3: Dosisreduktionsstufen**

	<b>Dosisreduktionsstufen</b>	
	0	-1
<b>Carboplatin</b>	AUC 6	AUC 4,5
<b>Docetaxel</b>	75mg/m <sup>2</sup>	60mg/m <sup>2</sup>

Wenn eine Dosisreduktion auf Stufe -1 stattfand, entschied der behandelnde Arzt, ob eine Reeskalierung auf Stufe 0 (Ausgangsdosis) erfolgen sollte. Im Laufe der Studie war für den Patienten dann nur noch eine weitere Dosisreduktion erlaubt, ansonsten wurde seine Teilnahme an der Studie beendet. Tabelle 3 zeigt die Dosisreduktionsstufen. In Tabelle 4 sind Dosisreduktionen bei unterschiedlichen Nebenwirkungen aufgeführt.

**Tabelle 4: Dosisreduktion bei verschiedenen Toxizitäten**

<b>GASTROINTESTINAL</b>	
Schwere Mukositis, Bläschenbildung +/- Ulzera	Reduktion von Docetaxel und Carboplatin um eine Dosisstufe, Levofloxacin: keine Änderung
Übelkeit/Erbrechen Grad $\geq 3$	Reduktion von Docetaxel und Carboplatin um eine Dosisstufe. Abbruch der Behandlung bei keiner Besserung nach 2 dosisreduzierten Zyklen
Diarrhoe Grad $\geq 3$	Reduktion von Docetaxel und Carboplatin um eine Dosisstufe. Abbruch der Behandlung bei keiner Besserung nach 2 dosisreduzierten Zyklen; Ausschluss einer pseudo-membranösen Colitis
<b>NEUROLOGISCH/ PSYCHIATRISCH</b>	
Grad $\geq 3$	Abbruch der Behandlung (sowohl A als auch B)
Grad 2	Taxan-induzierte periphere Neurotoxizität – Reduktion der Docetaxeldosis um eine Dosisstufe
	Abbruch der Behandlung nach 2 dosisreduzierten Zyklen ohne Besserung.
	Bei anderen neurologisch-psychiatrischen NW entscheidet der behandelnde Arzt über Dosisreduktion
<b>FLÜSSIGKEITSRETENTION</b>	
Grad $\geq 3$	Behandlungsabbruch
<b>HAUTREAKTION</b>	
Grad $\geq 3$	Pause der Behandlung bis Toxizität $\leq$ Grad 2 jedoch maximal 3 Wochen, dann Docetaxel-Dosisreduktion um eine Dosisstufe. Wenn dann nach 3 Wochen kein Rückgang auf $\leq$ Grad 2, Abbruch der Behandlung

<b>DIV. GRAVIERENDE ORGANTOX.</b>	
Tendinitis Grad $\geq 3$	Abbruch der Behandlung
Grad $\geq 3$ (außer Alopezie, Emesis, Vomitus)	Therapiebeendigung

Bei Leberwerten, die  $> 1,0$  N lagen, wurde eine Therapiepause durchgeführt. Wenn sie sich innerhalb der nächsten 14 Tage erholten, erfolgte eine Reduzierung der Docetaxeldosis auf Stufe -1. Blieb eine Besserung der Werte aus, galt die Studienteilnahme als beendet.

Bei Hypersensitivitätsreaktionen mit Atemnot (Notwendigkeit eines Bronchodilatators erforderlich), generalisierter Urticaria, therapiebedürftiger Hypotonie oder Angioödem war die Behandlung mit Docetaxel sofort zu unterbrechen. Die Therapie mit Docetaxel durfte nicht fortgeführt werden, wenn die Reaktionen signifikant auf das Taxan zurückzuführen waren. Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion auf Levofloxacin wurde auch dieses abgesetzt. Zur weiteren Behandlung der Reaktionen wurde der Einsatz eines  $H_1$ -Antagonisten i.v., Adrenalin (aller 15 Minuten), Flüssigkeitsgabe i.v., ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikums (Aerosol) sowie 125 mg Methylprednisolon i.v. empfohlen.

Man wählte eine Behandlung mit einer Antibiotikainfusionstherapie (keine Fluorchinolone) wenn bei Patienten eine Neutropenie Grad 4 auftrat, die über eine Woche anhielt oder mit einer Erhöhung der Körpertemperatur auf über  $38^\circ\text{C}$  einherging. In den sich anschließenden Chemotherapiezyklen wurde Granulozyten-Colony-Stimulating-Factor prophylaktisch gegeben. Kam es unter der Therapie erneut zu einer Grad 4 Neutropenie, wurde die Chemotherapie der Studie beendet. Des Weiteren lag der Einsatz von anderen koloniestimulierenden Faktoren, wie Erythropoetin, während der Studienzeit im Ermessen des behandelnden Arztes.

Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate wurden bei schweren Anämien beziehungsweise Thrombopenien gegeben.

Medikamente, die den Zweck der palliativen Behandlungsschiene von Tumorpatienten beziehungsweise der Antiemetikatherapie erfüllten, wurden den Patienten weiterhin verabreicht.

### 3.5 Vorzeitige Therapiebeendigung

Die Therapie wurde in den folgenden Fällen vorzeitig beendet:

- Patientenwunsch
- Unvertretbare Toxizität (vor allem Grad 3 und 4)
- Eine weitere Erkrankung, die die Aussage über den klinischen Zustand des Patienten verfälscht beziehungsweise zum Abbruch der Medikamenteneinnahme führt
- Tumorwachstum
- Verabreichung anderer Chemotherapien
- Konstellation, die laut Prüfarzt nicht im Interesse des Patienten war

### 3.6 Klinische Untersuchungen

Sowohl die Verantwortung für die Verabreichung der Medikation als auch für die Untersuchungen vor, während und nach der Behandlung lag beim zuständigen Arzt.

Um einen Ausgangspunkt der Erkrankung zu dokumentieren, wurden vor Beginn der Therapie Patientendaten (inklusive tumorbezogener Fakten) erfasst. Dazu gehörten eine ausführliche Anamnese sowie die klinische Untersuchung. Des Weiteren wurde die Krankengeschichte des Patienten eruiert, Gewicht, Größe, Körperoberfläche und der Allgemeinzustand nach ECOG-Kriterien bestimmt. Eine mögliche Infektion wurde ausgeschlossen, Tumorparameter bestimmt und eine neurologische Untersuchung durchgeführt [27]. Zudem fand eine Bestimmung von Hämoglobin, Leukozyten inklusive Differentialblutbild, Thrombozyten, Bilirubin, Kreatinin, ALAT, ASAT, AP, CRP und der Kreatinin-Clearance statt. An bildgebenden Verfahren wurden in den 14 Tagen vor Beginn der Behandlung ein Röntgen des Thorax, Ultraschall, CT sowie eine MRT oder eine Skelettszintigraphie durchgeführt.

Vor jedem Zyklus wurden die o.g. Laborparameter zur Kontrolle bestimmt.

Unter der Therapie erfolgte eine wöchentliche Kontrolle des Blutbildes und des Differentialblutbildes.

Nach jedem Chemotherapiezyklus wurden die möglichen Nebenwirkungen von Docetaxel und Carboplatin erfasst und nach den Kriterien des NCI eingeordnet. In allen Fällen erfolgte ein Ausschluss eines möglichen Infekts. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden dokumentiert und gemeldet.

Um die Tumorentwicklung beurteilen zu können, wurde nach jedem zweiten Zyklus eine Röntgenuntersuchung beziehungsweise eine Ultraschalluntersuchung veranlasst. Ergab

diese Analyse kein eindeutiges Ergebnis, war eine weitere apparative Diagnostik, im Sinne von CT und MRT, anzuordnen.

Die Abschlussuntersuchung fand vier Wochen nach dem letzten Zyklus statt. Dabei wurde besonders auf mögliche Toxizitäten, den Ausschluss eines Infektes, Auffälligkeiten im Labor und das Tumoransprechen auf die Therapie (mittels Röntgen, Ultraschall, Skelettszintigraphie und Schnittbildverfahren) geachtet. Die weiteren Untersuchungen (Follow-Up) erfolgten regelmäßig in einem Abstand von drei Monaten, bei denen ebenfalls der Allgemeinzustand, die eventuellen Toxizitäten und der Tumorstatus vom behandelnden Arzt beurteilt wurden.

### **3.7 Beurteilungskriterien**

In der Ergebnisauswertung bezüglich des primären Studienziels wurden alle Patienten berücksichtigt, die am Anfang der Studie entweder in die Antibiotika-Gruppe oder in die Placebo-Gruppe aufgenommen wurden. Diese wurden als Intention-To-Treat-Population bezeichnet.

Zur Beurteilung der Toxizität wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die mindestens einen Zyklus Docetaxel/Carboplatin erhielten.

Die Daten jener Patienten, die mindestens einen kompletten Zyklus mit Docetaxel bekamen, waren bezüglich des Tumoransprechens auswertbar.

Beurteilt wurde zum einen die Effektivität der Antibiotikaphylaxe während der Kombinationschemotherapie, einschließlich der Infektionsrate, des Tumoransprechens, der Überlebenszeit und der rezidivfreien Überlebenszeit (Progression Free Survival) sowie der Toxizität (siehe 3.4).

#### **3.7.1 Infektionsrate**

Die Infekte wurden nach NCI-CTC-Graden eingeteilt und den Kategorien 1 bis 4 gemäß ihrer Schwere zugeordnet.

Als Infekt wurde jedes Ereignis, das mit sicheren Zeichen einer lokalisierten Infektion einherging. Das Auftreten von Fieber sowie das Vorliegen eines positiven mikrobiologischen Befunds waren keine Voraussetzung. Ebenfalls als Infekt galten Septikämien mit mikrobiologischer Bestätigung. Im Beobachtungszeitraum ermittelte und dokumentierte man alle Ereignisse, die einem NCI-CTC-Grad 3 oder 4 entsprachen. Weiterhin wurden Infektionen des Grades 1 und 2 erfasst, die eine systemische

Antibiotikagabe notwendig machten. Dem schlossen sich die Evaluierung von Fieber, klinischen Symptomen und Laborparametern sowie eine Auswertung mikrobiologischer Tests einschließlich einer zusätzlichen apparativen beziehungsweise interventionellen Diagnostik an.

In die statistische Auswertung des sekundären Zielparameters gingen alle klinischen Infektereignisse im Beobachtungszeitraum ein.

### 3.7.2 Tumoransprechen

Zur Beurteilung des Tumorwachstums wählte man auf die RECIST-Kriterien. Dabei wurden die Tumoren mit den jeweils größten Durchmesser zur Beurteilung herangezogen. Als Möglichkeiten ergaben sich [94]:

- CR = Komplette Remission
  - Komplettes Verschwinden jeglicher Tumorbefunde für mindestens vier Wochen
- PR= Partielle Remission
  - Eine Verkleinerung der Summe aller größten Durchmesser der Zielläsionen für mindestens vier Wochen um mindestens 30%, außerdem: keine neuen Läsionen, keine Läsionsprogression
- NC= No Change beziehungsweise SD= Stable Disease
  - Weder eine komplette, partielle Remission noch eine Progression
- PD= Progression
  - Vergrößerung der Summe aller größten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20% in Bezug auf den kleinsten seit Beginn der Behandlung des beobachteten Befundes oder Auftreten neuer Läsionen

### 3.7.3 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit war definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Tod.

### 3.7.4 Rezidivfreie Überlebenszeit (PFS = Progression Free Survival)

PFG war definiert als Periode zwischen der ersten Medikationsgabe und dem Nachweis der Progression beziehungsweise des Todes.

## 4 Statistik

### 4.1 Statistisches Design mit Fallzahl, Randomisierung und Stratifizierung

Die Phase-III-Studie sollte zum Nachweis der Infektionsratenreduktion bei Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin bei gleichzeitiger Einnahme von Levofloxacin dienen.

Die Ergebnisse anderer Phase-III-Studien, zum Beispiel von Fossella et al., aus dem Jahr 2003, lassen eine mögliche Infektionsrate von circa 20% im Placeboarm erwarten [32]. Eine Verminderung der Infektionsrate wurde im Levofloxacin-Arm der Studie von 15% auf 5% angenommen.

Um diese beiden Infektionsraten (20% und 5%) statistisch miteinander vergleichen zu können, war pro Studienarm eine minimale Anzahl von 88 Patienten zu behandeln. Somit konnte ein zweiseitiger Test mit  $\alpha=0,05$  und  $\beta=0,20$  durchgeführt werden.

Die Studie schloss 192 Patienten ein, um möglichen Patientenverlusten in den Untersuchungen nach Abschluss der Studie entgegenzuwirken.

Randomisiert wurden die Studienarme A und B durch ClinAssess GmbH, ein Auftragsforschungsinstitut in Leverkusen. Außerdem fand für jedes teilnehmende Zentrum eine Stratifizierung statt.

### 4.2 Auswertung

In den beiden Studienarmen A und B wurden die klinischen Infekte registriert, um die Infektionsrate von Grad-3- und Grad-4-Infektionen sowie Grad-1- und Grad-2-Infektionen mit systemischer Antibiotikagabe zu ermitteln und somit das primäre Studienziel zu klären. Die Definition eines Infekts wurde oben bereits ausführlich beschrieben (3.7.1).

Fisher's exakter Test verglich die Infektionsraten zwischen den beiden Therapieregimen (A und B) mit Hilfe des Full-Analysis Set und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$ .

Alle registrierten Infektionen innerhalb des Beobachtungszeitraums gingen als sekundärer Zielparameter in die Statistik ein.

Das sekundäre Studienziel des Gesamtüberlebens wurde aus der Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Eintritt des Todes beurteilt.

Das so genannte progressionsfreie Überleben umfasste den Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Nachweis der Erkrankungverschlechterung.

Die möglich aufgetretenen Toxizitäten wurden in die Grade 1-4 unterteilt (siehe 3.4).

Ein Vergleich der kategorischen Variablen fand mittels Chi-Quadrat-Test beziehungsweise Fisher's exaktem Test statt. Zur Gegenüberstellung der kontinuierlichen Variablen bediente man sich des T-Tests beziehungsweise des nicht-parametrischen Test nach Mann-Whitney. Der Median beziehungsweise Mittelwert und Standardabweichungen halfen bei der Darstellung deskriptiver Daten.

Zur Analyse des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens kam die Kaplan-Meier-Methode zur Anwendung. Für den Vergleich beider Behandlungarme wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Die Überlebensrate wurde mit einem Konfidenzintervall von 95% angeführt [1,101].



## 5 Ergebnisse der APRONTA-Studie

### 5.1 Demographische Fakten der Patienten

#### 5.1.1 Die Studienteilnehmer

Insgesamt nahmen 192 Patienten an der Carboplatin-Docetaxel-Therapie-Studie teil. Fünf Patienten erhielten keine Behandlung und gingen folglich nicht in die Auswertung der Studienergebnisse ein. Von den restlichen 187 Patienten befanden sich 92 Personen im Behandlungsarm A und erhielten somit eine Placebogabe. Dem Behandlungsarm B gehörten 95 Personen an, welche man mit einer prophylaktischen Gabe von Levofloxacin behandelte.

#### 5.1.2 Das Geschlecht

An der Studie nahmen insgesamt circa 80% männliche und circa 20% weibliche Probanden teil (Tab.5).

Bezüglich des Geschlechts zeigten beide Therapiegruppen eine ausgeglichene Verteilungsstruktur ( $p=0,912$ ).

**Tabelle 5: Geschlecht der Patienten in den Behandlungsarmen**

	Placebo	Levofloxacin	Gesamt
<b>n</b>	92	95	187
<b>Männlich</b>	73 (79.3%)	76 (80.0%)	149 (79.7%)
<b>Weiblich</b>	19 (20.7%)	19 (20.0%)	38 (20.3%)

#### 5.1.3 Das Alter

Der Mittelwert des Alters lag im Durchschnitt bei 70,74 Jahren bei einer Standardabweichung von  $\pm 4,54$  Jahren. Der Median betrug 70 Jahre im Placebo- und 71 Jahre im Levofloxacinarm. Dabei waren 59 Jahre das geringste und 83 Jahre das höchste Alter, welches in die Studie eingeschlossen wurde (Tab.6). Beide Behandlungsarme wiesen bezüglich des Alters keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,270$ ).

Tabelle 6: Alter der Patienten in den Behandlungsarmen

	Placebo	Levofloxacin	Gesamt
<b>n</b>	92	95	187
<b>≤70 Jahre</b>	51 (55,4%)	45 (47,4%)	96 (51,3%)
<b>&gt;70 Jahre</b>	41 (44,6%)	50 (52,6%)	91 (48,7%)

#### 5.1.4 Die Tumorphistologie

Tabelle 7: Histologie der Tumoren in den Behandlungsarmen

	Placebo	Levofloxacin	Gesamt
<b>n</b>	92	95	187
<b>Adenokarzinom</b>	45 (48,9%)	50 (52,6%)	95 (50,8%)
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	36 (39,1%)	28 (29,5%)	64 (34,2%)
<b>Großzelliges Bronchialkarzinom</b>	3 (3,3%)	7 (7,4%)	10 (5,4%)
<b>Andere Bronchialkarzinome</b>	8 (8,7%)	10 (10,5%)	18 (9,6%)

Etwa die Hälfte der partizipierenden Patienten (circa 50,8%) wies ein Adenokarzinom auf. Nach der Häufigkeit aufgelistet schlossen sich in absteigender Reihenfolge das Plattenepithelkarzinom mit circa 34,2%, andere Bronchialkarzinome mit circa 9,6% und

das großzellige Bronchialkarzinom mit circa 5,4% an (Tab.7). Signifikante Unterschiede zwischen den Armen bestanden nicht ( $p=0,386$ )

### 5.1.5 Das Tumorstadium

Nach der stattgefundenen Tumordiagnostik wurden die an der Studie teilnehmenden Patienten gemäß ihren Befunden nach der TNM-Klassifikation eingestuft und zeigten dabei eine circa Dreiviertelmehrheit des Stadiums IV. Im Gegensatz dazu war das Stadium IIIB mit circa 25% der Fälle vertreten (Tab.8). Dabei bestanden zwischen beiden Armen signifikante Unterschiede mit einem  $p=0.014$ .

**Tabelle 8: Tumorstadium der Patienten in den Behandlungsarmen**

	Placebo	Levofloxacin	Gesamt
<b>n</b>	92	95	187
<b>Stadium IIIB</b>	16 (17,4%)	31 (32,6%)	47 (25,1%)
<b>Stadium IV</b>	76 (82,6%)	64 (67,4%)	140 (74,9%)

### 5.1.6 Der Allgemeinzustand

Über die Hälfte der Patienten (circa 55%), die in die Studie eingeschlossen wurden, wiesen einen ECOG-Grad von 1 auf. Über ein weiteres Drittel (circa 36%) zeigten ein ECOG-Grad von 0 (Tab.9). Den kleinsten Anteil umfasste mit 8,5% der ECOG-Grad 2. Somit waren alle Patienten zur Selbstversorgung befähigt. Beide Behandlungsarme ließen eine egalisierte Verteilungsstruktur mit  $p=0,240$  erkennen.

Tabelle 9: Allgemeinzustand der Patienten in den Behandlungsarmen

	Placebo	Levofloxacin	Gesamt
<b>n</b>	92	95	187
<b>ECOG 0</b>	27 (29,3%)	41 (43,2%)	68 (36,4%)
<b>ECOG 1</b>	56 (60,9%)	47 (49,4%)	103 (55,1%)
<b>ECOG 2</b>	9 (9,8%)	7 (7,4%)	16 (8,5%)

### 5.1.7 Die Tumorlokalisierung

Tabelle 10: Tumorlokalisationen (Mehrfachnennungen möglich) in den Behandlungsarmen

Lokalisation	Placebo	Levofloxacin	Gesamt	Lokalisation	Placebo	Levofloxacin	Gesamt
<b>Lunge</b>	119 (46,1%)	144 (53,1%)	263 (49,7%)	<b>ZNS</b>	3 (1,2%)	2 (0,7%)	5 (0,9%)
<b>Lymphknoten</b>	54 (20,9%)	63 (23,3%)	117 (22,1%)	<b>Abdomen</b>	3 (1,2%)	1 (0,4%)	4 (0,8%)
<b>Leber</b>	19 (7,4%)	13 (4,8%)	32 (6,0%)	<b>Niere</b>	2 (0,8%)	1 (0,4%)	3 (0,6%)
<b>Knochen</b>	17 (6,6%)	15 (5,5%)	32 (6,0%)	<b>Perikarderguss</b>	1 (0,4%)	2 (0,7%)	3 (0,6%)
<b>Nebenniere</b>	17 (6,6%)	10 (3,7%)	27 (5,1%)	<b>Beckenwand</b>	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,4%)
<b>Pleura</b>	12 (4,7%)	8 (3,0%)	20 (3,8%)	<b>Weichteile</b>	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,4%)
<b>Mediastinum</b>	6 (2,3%)	5 (1,9%)	11 (2,1%)	<b>Muskel</b>	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (0,4%)
<b>Thoraxwand</b>	3 (1,2%)	3 (1,1%)	6 (1,1%)				

In die Auswertung der Tumorlokalisierung gingen die Daten aller 187 Patienten ein. Dabei waren auch Mehrfachnennungen pro Patient möglich (Primärtumor plus zusätzliche

Metastasen). Tabelle 10 zeigt, dass Tumorgewebe nicht nur in der Lunge lokalisiert war, sondern auch andere Körperorgane beziehungsweise –systeme infiltrierte. So wurde in den Lymphknoten 22,1%, in der Leber und den Knochen jeweils 6,0% sowie in den Nebennieren 5,1% der Gesamttumormasse nachgewiesen. Signifikante Unterschiede in beiden Therapiearmen bestanden dabei jedoch nicht ( $p=0,407$ ).

### 5.1.8 Das Ansprechen des Tumors auf die unterschiedlichen Therapieformen

Tabelle 11: Ansprechrate des Tumors auf Placebo- und Levofloxacingabe

	Placebo	Levofloxacin	Gesamt
<b>n</b>	92	95	187
<b>Komplette Remission</b>	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (0,5%)
<b>Progression</b>	19 (20,7%)	12 (12,6%)	31 (16,6%)
<b>Partielle Remission</b>	28 (30,4%)	27 (28,4%)	55 (29,4%)
<b>Stabile Tumorerkrankung</b>	31 (33,7%)	38 (40,0%)	69 (36,9%)
<b>Nicht evaluierbar</b>	14 (15,2%)	17 (17,9%)	31 (16,6%)

Das Ansprechen des Tumors auf die applizierte Chemotherapie (best response) ist in Tabelle 11 dargestellt. Über ein Drittel (36,9%) des gesamten Studienkollektivs wies eine stabile Tumorerkrankung auf. Knapp ein weiteres Drittel zeigte partielle Remissionen (29,4%). Wenn man zusätzlich die komplette Remission im Levofloxacinarm betrachtet, ergibt sich eine Remissionsrate von circa 30%. Ein Progress wurde hingegen nur bei jedem sechsten Patient (16,6%) verzeichnet. 16,6% der teilnehmenden Patienten waren in

Bezug auf das Tumoransprechen nicht evaluierbar. In beiden Behandlungsarmen zeigten sich bezüglich des Tumoransprechens keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,470$ ).

## 5.2 Infektionen unter der Chemotherapie

### 5.2.1 Infektionsraten und Zeit bis zur ersten Infektion

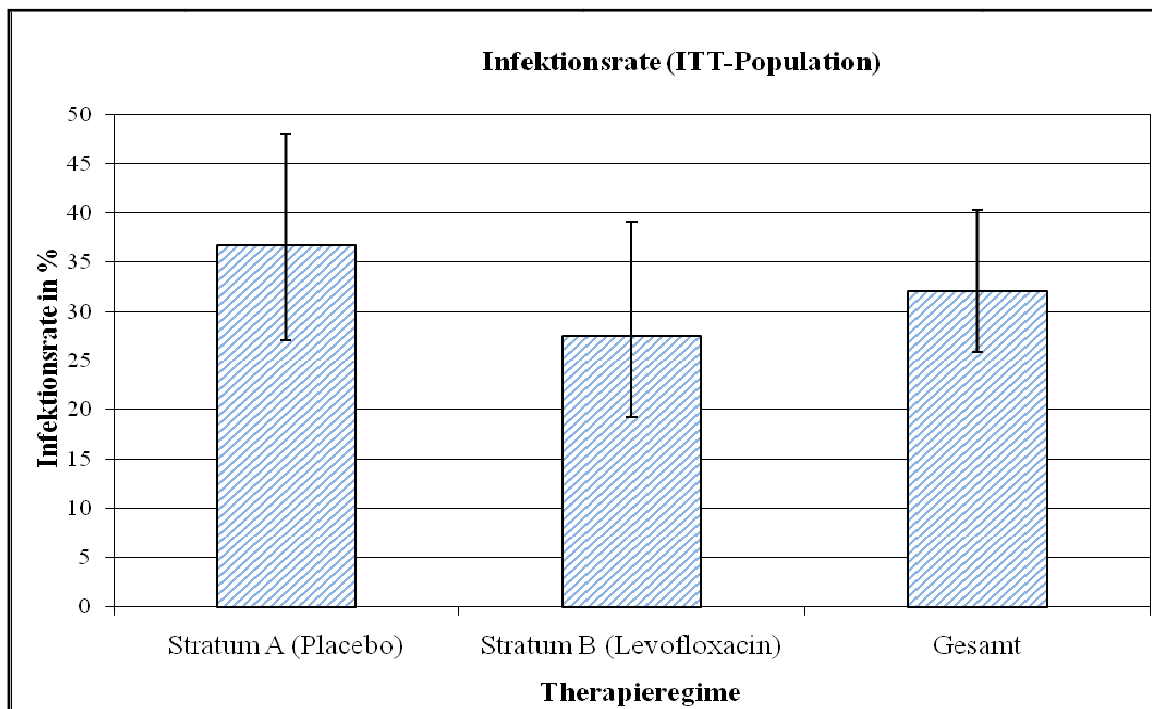


Abbildung 3: Infektionsrate in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv

In der Intention-To-Treat-Population betrug die Infektionsrate der Grad 3/4-Infektionen und der Grad 1/2-Infektionen, die systemisch antibiotisch behandelt werden mussten, im Levofloxacinarm 27,47% (95%KI: 19,30–39,02%). Dies entsprach einer Patientenzahl von 25. Dem gegenüber stand im Placeboarm eine Patientenzahl von 33, was einer Infektionsrate von 36,67% (95%KI: 27,07-47,97) gleichkam. Die durchschnittliche Infektionsrate belief sich somit auf 32,04% (95%KI: 25,91-40,21).

Unter der Chemotherapie mit Levofloxacinprophylaxe, kam es folglich zu einer Verminderung des relativen Risikos von 25,1%, eine Infektion Grad 3/4 beziehungsweise Grad 1/2 mit antibiotischer Zusatztherapie zu erleiden. Der Unterschied jedoch erwies sich bei  $p=0,263$  als nicht signifikant (Abb.3).

Auch die Zeit bis zur ersten Infektion, das heißt von der Gabe der ersten prophylaktischen Antibiotika- beziehungsweise Placebogabe bis zum Infektionsbeginn,

differierte in den beiden Therapiearmen. Im Placeboarm betrug die Durchschnittszeit bis zur Erstinfektion 55,04 Tage (SD: 56,00), im Levofloxacinarm hingegen 62,91 Tage (SD: 51,53). Insgesamt betrug die Durchschnittszeit bis zum Infektionsbeginn 58,95 d (SD: 53,82) (Abb.4).

Betrachtet man den Median bis zur ersten Infektion in den einzelnen Therapieregimen, so stellt man fest, dass dieser im Stratum A bei 46 Tagen liegt, im Stratum B hingegen bei 67 Tagen. Dies entspricht einem Zeitunterschied von drei Wochen.

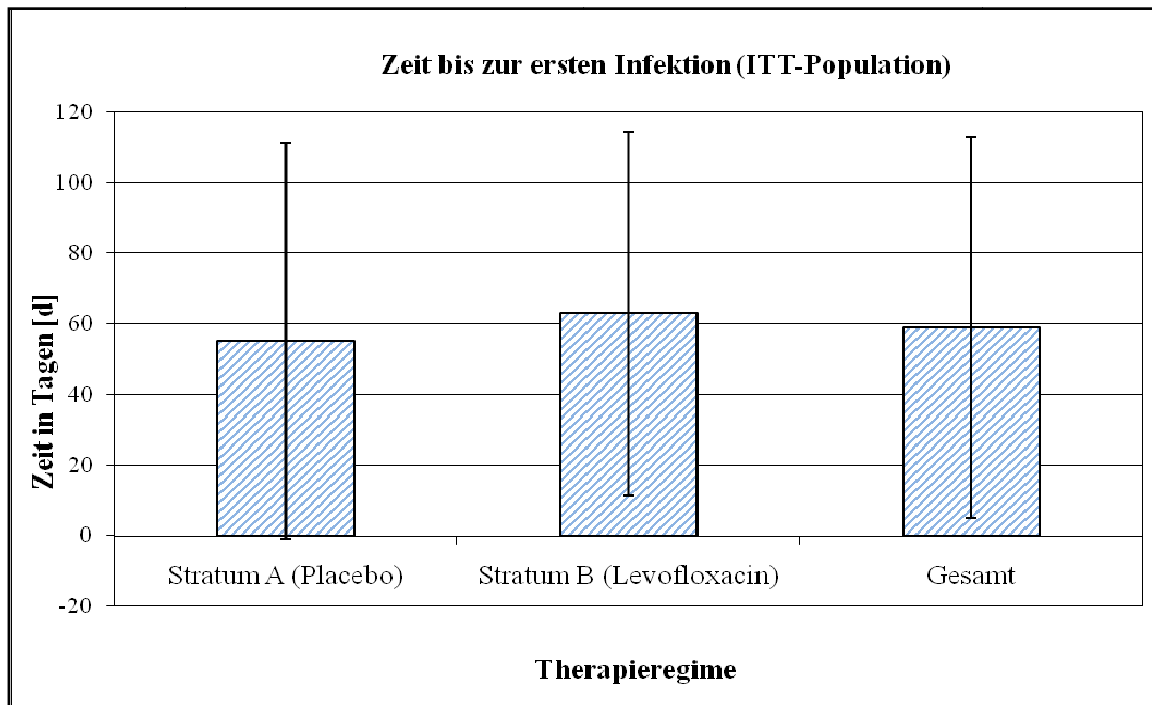


Abbildung 4: Zeit bis zur ersten Infektion in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv

Abhängig vom Alter zeigten sich in der durchgeführten Studie folgende Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen: Patienten, die 70 Jahre oder jünger waren, wiesen in der Placebogruppe eine Infektionsrate von 36,73% (95%KI: 23,95-52,65) auf. Im Antibiotikaarm hingegen waren dies 29,55% (95%KI: 17,18-46,13), was einer absoluten Verminderung der Infektionsrate um 7,18% entsprach. Es handelt sich dennoch um keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,512$ ). Die mediane Anzahl der Tage bis zur ersten Infektion belief sich im Stratum A auf 69 und im Stratum B auf 65 Tage.

In der Population der über 70-Jährigen verhielt es sich ähnlich. Hier zeigten 36,59% (95%KI: 22,12-53,06) der Personen unter Placebogabe eine Infektion, wohingegen nur bei 25,53% (95%KI: 14,60-41,94) der Patienten im Levofloxacinarm eine Infektion nachgewiesen werden konnte. Der Unterschied von 11,06% war mit einem  $p=0,359$  nicht signifikant (Abb.5).

Auffallend ist die Tatsache, dass bei den Über 70-Jährigen die mediane Zeit bis zur Erstinfektion im Placeboarm bei 27 Tagen und im Antibiotikaarm bei 69 Tagen lag.

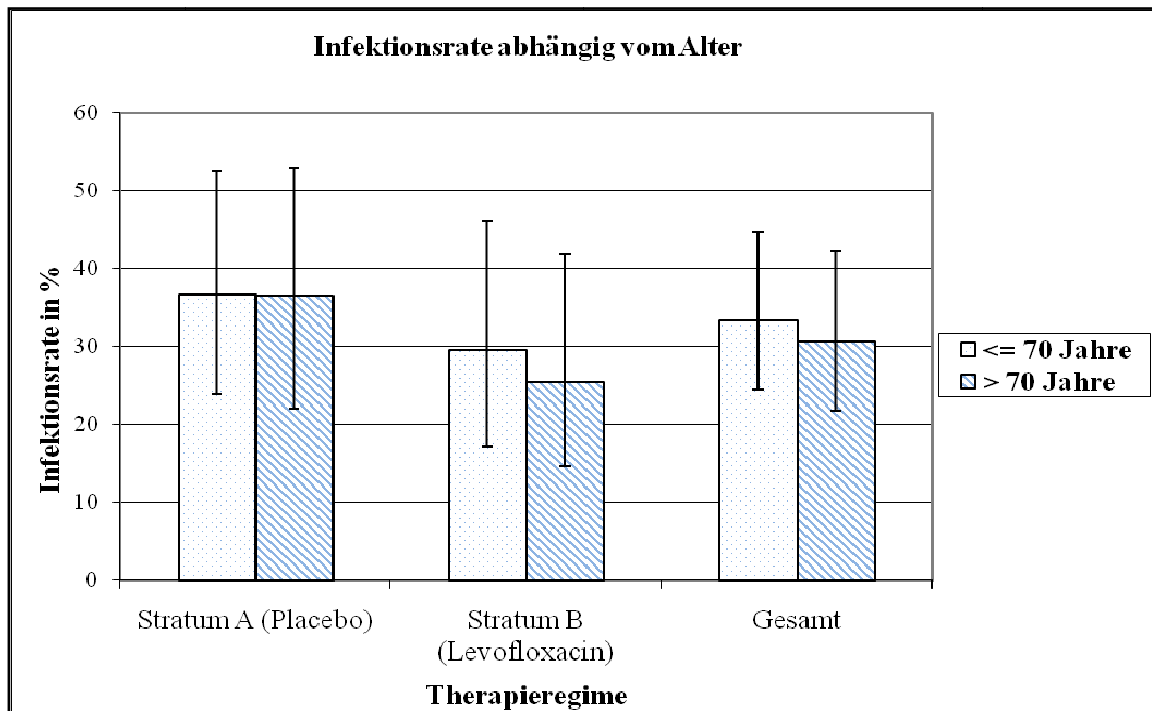
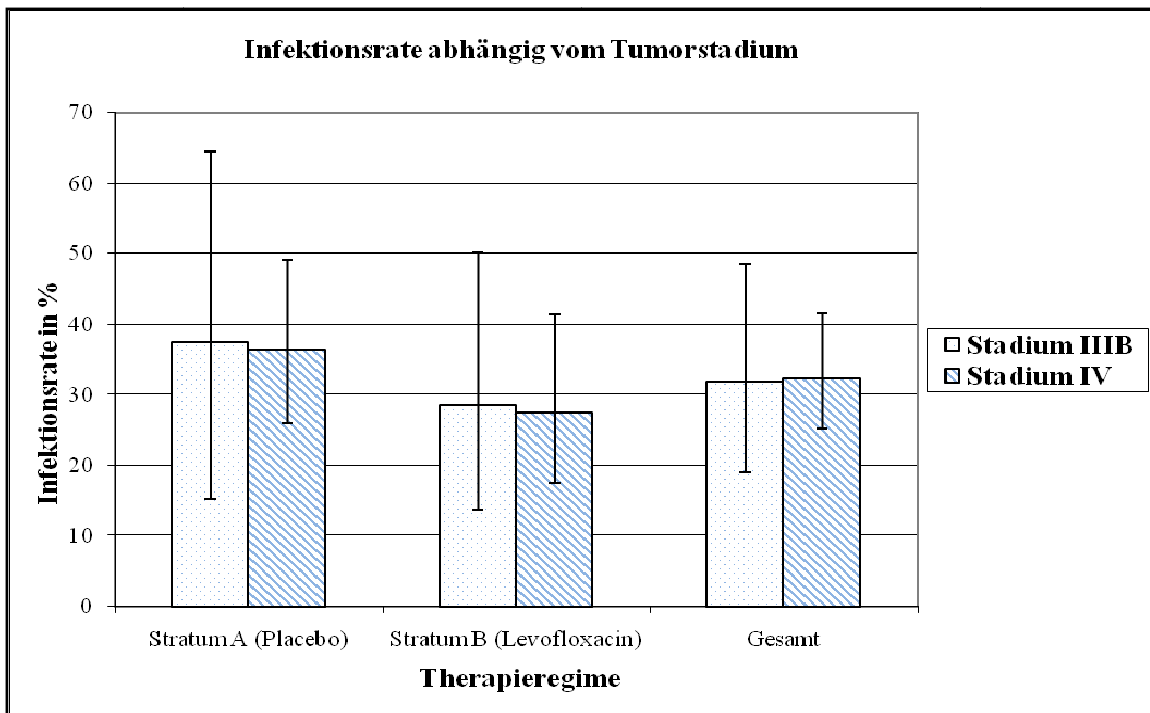


Abbildung 5: Infektionsrate abhängig vom Alter in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv

Bei den Tumorstadien ließ sich vergleichend feststellen, dass Patienten, die Placebotabletten erhielten und ein Bronchialkarzinom Stadium IIIB aufwiesen, eine Infektionsrate von 37,5% (95%KI: 15,2-64,57) zeigten, wohingegen Patienten im Antibiotikaarm eine Rate der Infektionen von nur 28,57% (95%KI: 13,75-50,18) hervorbrachten. Es lässt sich eine Differenz von 8,93% beobachten;  $p=0,739$ .

Bei Studienteilnehmern mit einem Tumor im Stadium IV lag die Infektionsrate im Placeboarm bei 36,49% (95%KI: 25,97-49,09). Im Fluorchinolonarm betrug diese 27,42% (95%KI: 17,45-41,44); Differenz= 8,93%;  $p=0,356$  (Abb.6). Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer Infektion lag bei Stadium IIIB-Patienten im Placeboarm bei 85 Tagen und im Levofloxacinarm bei 97 Tagen. Stadium IV-Patienten wiesen dagegen in beiden Armen eine ähnliche mediane Zeit auf: Stratum A: 90 Tage, Stratum B: 91 Tage.



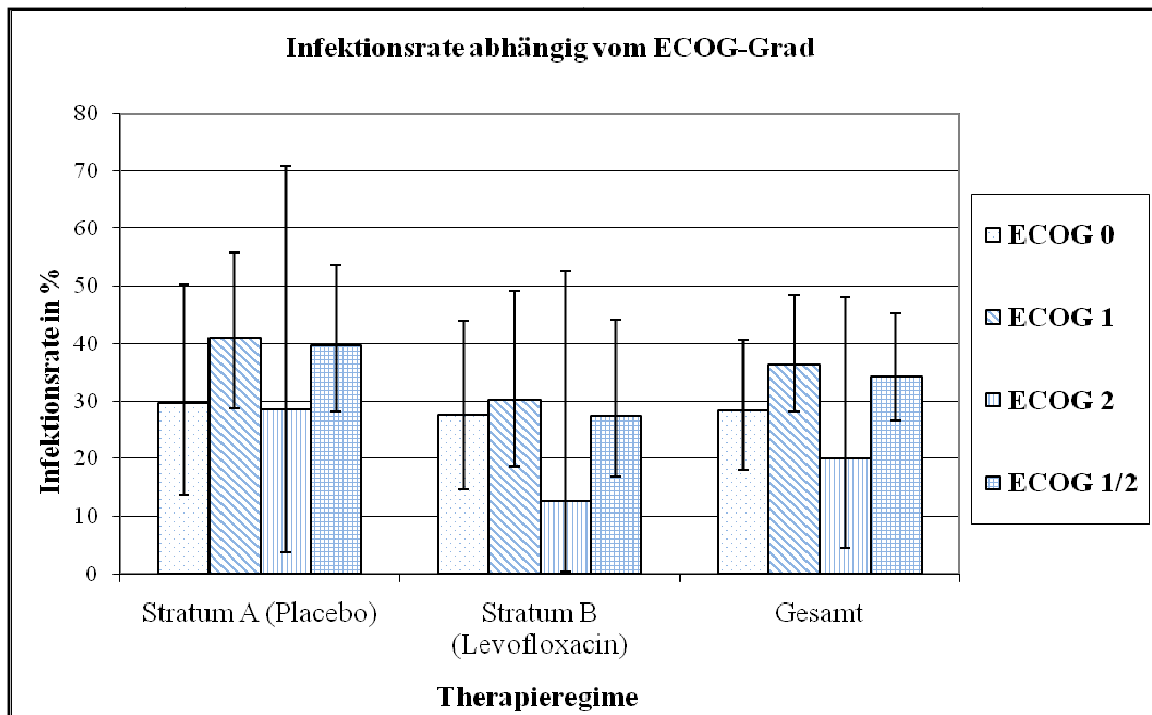


**Abbildung 6: Infektionsrate abhängig vom Tumorstadium in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv**

Betrachtet man den Allgemeinzustand der Patienten, gemäß den ECOG-Kriterien, kann man folgendes erkennen: Patienten mit einem ECOG-Grad 0, insgesamt 67 Personen, erlitten in 29,63% (95%KI: 13,75-50,18) eine Infektion im Placeboarm und in 27,50% (95%KI: 14,60-43,89) der Fälle im Levofloxacinarm;  $p=1,000$ . Auch Studienteilnehmer mit einem ECOG Grad 1, insgesamt 99 Personen, zeigten eine Differenz zwischen beiden Behandlungsregimen: die Placebogruppe, mit einer Rate von 41,07% (95%KI: 28,65-55,89) war um circa ein Viertel öfter betroffen als die Levofloxacin-Gruppe mit einer Infektionsrate von 30,23% (95KI: 18,57-49,13);  $p=0,397$  (Abb.7).

Patienten, die einen ECOG-Grad 2 aufwiesen, sprich 15 Personen, zeigten im Placebostratum eine Rate von 28,57% (95%KI: 3,67-70,96) und im Antibiotikastratum von 12,50% (95%KI: 0,32-52,65);  $p=0,569$ .

In Tabelle 12 sind die unterschiedlichen medianen Erstinfektionszeiten in den verschiedenen ECOG-Graden (0; 1; 2) aufgelistet



**Abbildung 7: Infektionsrate abhängig vom ECOG-Grad in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv**

**Tabelle 12: Mediane Erstinfektionszeit abhängig vom ECOG-Grad in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv**

ECOG-Grad	Mediane Erstinfektionszeit in Tagen [d]		
	Stratum A (Placebo)	Stratum B (Levofloxacin)	Gesamt
ECOG 0	49	69	69
ECOG 1	46	76	48
ECOG 2	45	56.5	45

Der Typ des Bronchialkarzinoms hatte folgende Auswirkung auf die Infektionsrate der Studienteilnehmer: Patienten mit Adenokarzinomen zeigten eine Infektionsrate im Placeboarm von 31,11% (95%KI: 18,61-47,58) und im Antibiotikaarm von 26,53% (95%KI: 15,28-41,85);  $p=0,653$ . Im Ergebnis zeigte sich bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom (Squamösem Bronchialkarzinom) bei Placebogabe eine Rate von 40,00% (95%KI: 23,87-57,89) und bei Levofloxacingabe von 26,92% (95%KI: 11,57-47,79) auf;  $p=0,414$ .

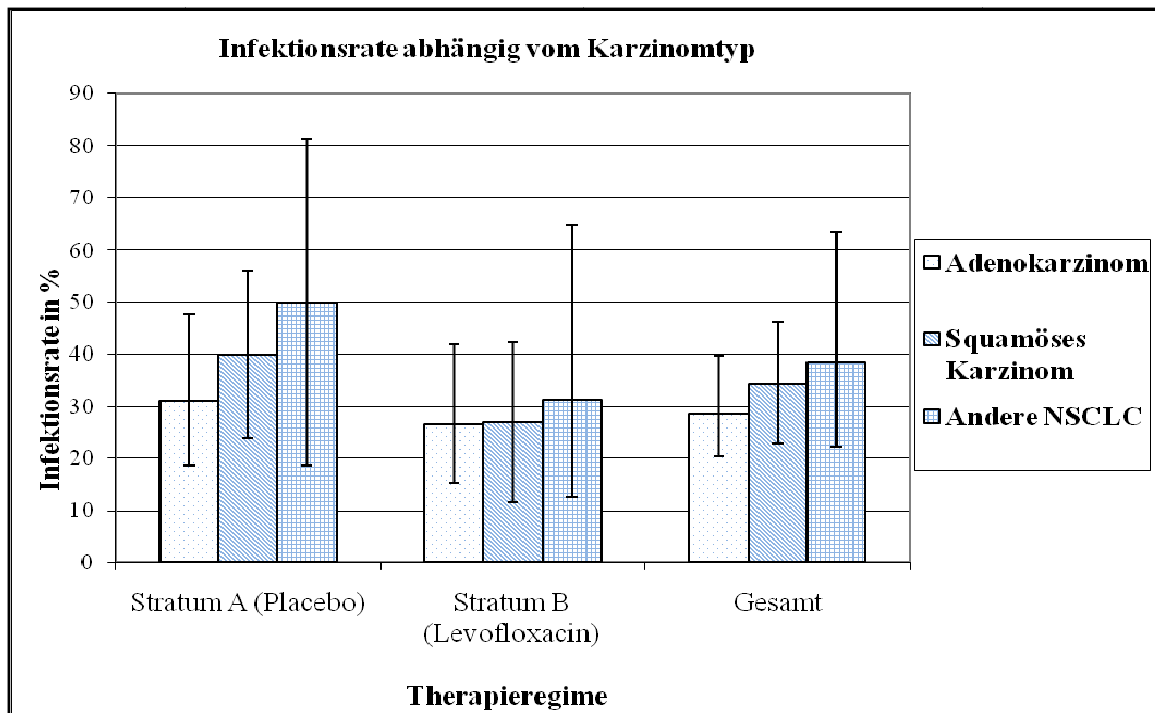


Abbildung 8: Infektionsrate abhängig vom Karzinomtyp in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv

Tabelle 13: Mediane Erstinfektionszeit abhängig vom Karzinomtyp in den Behandlungsarmen und im Gesamtkollektiv

Karzinomtyp	Mediane Erstinfektionszeit in Tagen [d]		
	Stratum A (Placebo)	Stratum B (Levofloxacin)	Gesamt
Adenokarzinom	48	60	53.5
Plattenepithelkarzinom	32	56.5	44
Andere Bronchialkarzinome	59	69	69

In der Gruppe der anderen Bronchialkarzinomen, denen man die großzelligen Bronchialkarzinome zuordnete, belief sich die Infektionsrate im Stratum A auf 50,0% (95%KI: 18,71-81,29) und im Stratum B auf 31,25% (95%KI: 12,76-64,86);  $p=0,679$  (Abb.8). Es zeigten sich bei allen Karzinomtypen keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die Reduktion der Infektionsrate im Fluorchinolonarm.

Tabelle 13 zeigt die mediane Erstinfektionszeit bei den verschiedenen Karzinomtypen – keine Signifikanz.

### 5.2.2 Infektionsgrad

In der Intention-To-Treat-Population wurden in beiden Therapiearmen insgesamt 120 Infektionen bei 73 Patienten registriert. Dabei waren in der Studienzeit mehrere Infektionsnennungen pro Patient möglich. Die Infektionen verteilten sich auf die Behandlungsarme wie folgt: 64 Infektionen fanden im Placeboarm bei 37 Patienten und 56 Infektionen im Levofloxacinarm bei 36 Patienten statt.

**Tabelle 14: Infektionen in beiden Therapieregimen**

Infektion	Behandlungsarm	Infektionsgrad						Insgesamt	
		1	2	3	4	5	Unbekannt		
Pneumonie	Stratum A	1	10	15	2	0	0	28	✓ (23,3%)
	Stratum B	1	4	5	0	1	2	13	✓ (10,8%)
Andere Infektion	Stratum A	5	10	5	0	0	0	20	✓ (16,7%)
	Stratum B	10	15	4	1	1	0	31	✓ (25,8%)
Urogenitale Infektion	Stratum A	1	1	0	0	0	0	2	✓ (1,7%)
	Stratum B	4	0	0	1	0	0	5	✓ (4,2%)
Febrile Neutropenie	Stratum A	0	0	2	1	0	0	3	✓ (2,5%)
	Stratum B	0	0	3	1	0	0	4	✓ (3,3%)
Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis	Stratum A	0	3	0	0	0	0	3	✓ (2,5%)
	Stratum B	1	0	0	0	0	0	1	✓ (0,8%)
Sepsis	Stratum A	0	0	1	2	1	0	4	✓ (3,3%)
	Stratum B	0	0	0	0	1	0	1	✓ (0,8%)
Unbekannt	Stratum A	0	0	0	0	0	4	4	✓ (3,3%)
	Stratum B	0	0	0	0	0	1	1	✓ (0,8%)

Infektionen Grad 1 ereigneten sich vermehrt mit einem Anteil von 13,3% im Levofloxacinarm der Studie. Hingegen zeigte der Placeboarm einen Grad-1-Infektionsanteil von 5,8%. Grad-2-Infektionen im Levofloxacinarm machten 15,8% aller Infektionen aus, im Placeboarm lagen sie bei 20,0%. Auch Grad 3/4-Infektionen war im Placeboarm häufiger vertreten als im Antibiotikaarm (Placebo: Grad 3 – 19,2%, Grad 4 – 4,2%, Levofloxacin: Grad 3 – 10,0%, Grad 4 – 2,5%). Unterschiede zeigten sich bei Infektionen Grad 5, die mit 2,5% im Levofloxacinarm und mit 0,8% im Placeboarm

erfasst wurden. Infektionen unbekanntes Grades traten im Stratum A in 3,3% und im Stratum B in 2,5 % auf (Tab. 14).

### 5.2.3 Anzahl der Infektionen abhängig vom Zyklus und Geschlecht

Die oben genannten 120 Infektionen wurden den jeweiligen Zyklen zugeordnet. Dabei kam es in beiden Therapiearmen am häufigsten während des ersten Chemotherapiezyklus zu Infektionen. Im Placeboarm waren dies 19 Fälle ( $\approx$  29,7% aller im Placeboarm aufgetretenen Infektionen), im Levofloxacinarm 20 Fälle ( $\approx$  35,7% aller im Levofloxacinarm aufgetretenen Infektionen).

Mit steigender Zykluszahl sank die Infektionsrate im Antibiotikaarm. 23,2% der Infektionen liefen während des zweiten Zyklus ab. Im dritten Zyklus waren es 14,3% und im vierten Zyklus traten 10,7% der Infektionen auf. Im Zyklus 5 betrug die Infektionsrate nur noch 1,8%. Im sechsten Zyklus und zur Abschlussuntersuchung kam es erneut zu einem Anstieg der Infektionen (5,4% und 8,9%).

Im Placeboarm fand man während des zweiten Zyklus 15,6% der Infektionen, während des dritten 17,2%, während des vierten 7,8%, während des fünften 9,4%. 12,5% im sechsten Zyklus und 7,8% ereigneten sich zur Abschlussuntersuchung (Abb.9).

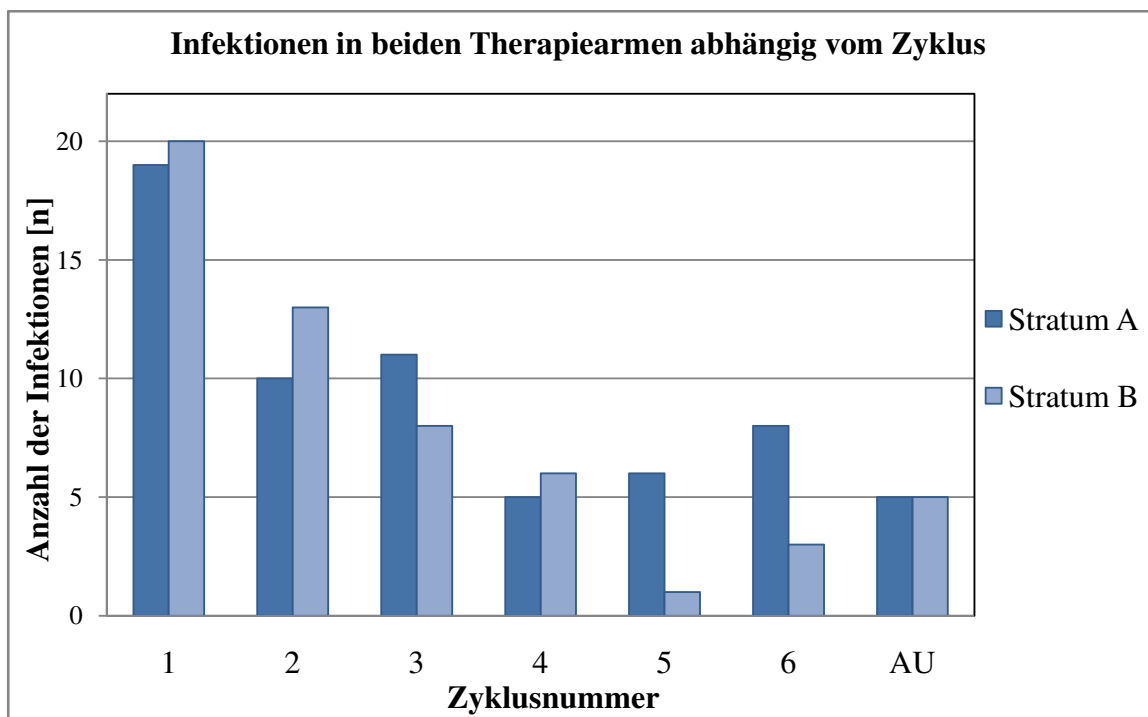


Abbildung 9: Zyklusabhängige Infektionen in beiden Behandlungsarmen

Die Geschlechterverteilung der 120 Infektionen stellte sich auf folgende Weise dar: Männliche Patienten erlitten 103 Infektionen (85,8%). Dabei ereigneten sich 55 Infektionen im Placebo- und 48 Infektionen im Levofloxacinarm. Weibliche Studienteilnehmer zeigten 17 Infektionen (14,2%), wobei sich 9 Infektionen im Stratum A und 8 Infektionen im Stratum B niederschlugen. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

#### **5.2.4 Art der Infektion**

Infektionen (alle Grade eingeschlossen), die sich im Laufe der Studie zeigten, waren unterschiedlicher Genese und sind in Tabelle 15 dargestellt. Im Placeboarm kam es in 28 Fällen (dies entspricht 23,3% aller im Gesamtkollektiv aufgetretenen Infektionen) zu einer Pneumonie. Im Gegensatz dazu traten im Levofloxacinarm nur 13 Pneumonien ( $\triangleq 10,8\%$ ) auf. Dies entspricht einer Reduzierung der Pneumonieinzidenz um mehr als die Hälfte. Ein ähnliches Bild zeigte sich in Bezug auf Sepsis und akute Exazerbationen chronischer Bronchitiden. Eine Sepsis stellte sich in vier Fällen im Placeboarm ( $\triangleq 3,3\%$ ) und nur in einem Fall im Levofloxacinarm ( $\triangleq 0,8\%$ ) dar. Zu einer akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis kam es in drei Fällen im Placeboarm ( $\triangleq 2,5\%$ ) und in einem Fall im Levofloxacinarm ( $\triangleq 0,8\%$ ).

„Andere Infektionen“ ereigneten sich im Stratum A in 20 Fällen und im Stratum B in 31 Fällen (23,3% vs. 25,8%). Dazu zählten zum Teil schmerzhafte Entzündungen, Soor (inklusive Oesophagitis, Mukositis), andere Candidainfektionen, Abszesse, Wund- und Portinfektionen, CRP-Erhöhungen, Fieber unklarer Genese, Diarrhoe etc.

Weiterhin im Placeboarm zeigten sich urogenitale Infektionen in 1,7% der Infektionsfälle, febrile Neutropenie in 2,5% und nicht näher definierte Infektionen in 3,3%.

Im Levofloxacinarm waren die urogenitalen Infektionen mit 4,2%, die febrilen Neutropenien mit 3,3% und unbekannte Infektionen mit 0,8% vertreten (Tab.15).

### **5.3. Hämatologische und Nicht-hämatologische Toxizitäten**

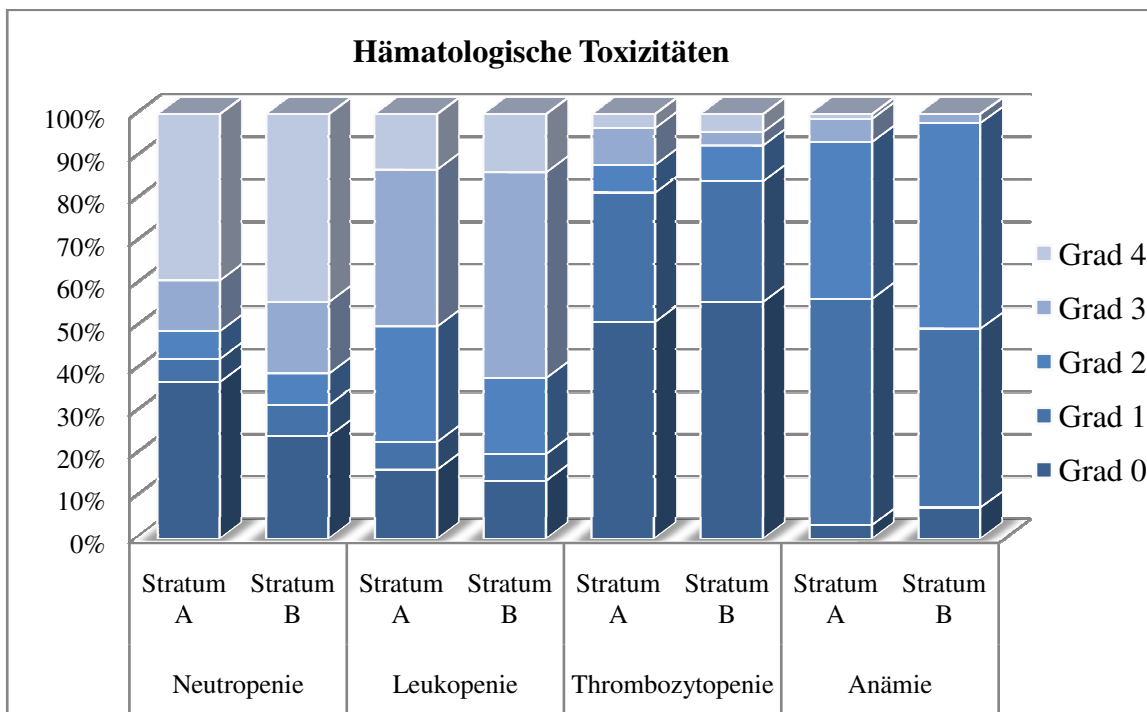
#### **5.3.1 Hämatologische Toxizitäten**

In der unten aufgeführten Tabelle 15 sind die Häufigkeiten einzelner hämatologischer Toxizitäten aufgelistet. Dabei ging ausschließlich der vom Patienten maximal erreichte

Toxizitätsgrad unter der Studientherapie in die Auswertung ein. Eine übersichtliche Darstellung wird in Abbildung 10 präsentiert.

**Tabelle 15: Hämatologische Toxizitäten (Maximum pro Patient) im Stratum A und B**

Hämatologische Toxizitäten	Placebo (A)					Levofloxacin (B)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>Neutropenie</b>	34 (37,0%)	5 (5,4%)	6 (6,5%)	11 (12,0%)	36 (39,1%)	23 (24,2%)	7 (7,4%)	7 (7,4%)	16 (16,8%)	42 (44,2%)
<b>Leukopenie</b>	15 (16,3%)	6 (6,5%)	25 (27,2%)	34 (37,0%)	12 (13,0%)	13 (13,7%)	6 (6,3%)	17 (17,9%)	46 (48,4%)	13 (13,7%)
<b>Thrombozytopenie</b>	47 (51,1%)	28 (30,4%)	6 (6,5%)	8 (8,7%)	3 (3,3%)	53 (55,8%)	27 (28,4%)	8 (8,4%)	3 (3,2%)	4 (4,2%)
<b>Anämie</b>	3 (3,2%)	49 (53,3%)	34 (37,0%)	5 (5,4%)	1 (1,1%)	7 (7,4%)	40 (42,1%)	46 (48,4%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)



**Abbildung 10: Hämatologische Toxizitäten in beiden Therapiearmen (nach NCI-Grad)**

Ein Großteil der Studienteilnehmer (89,4%) wies unter der angewandten Studientherapie eine Anämie auf, welche sich jedoch in den meisten Fällen als Grad 1- oder Grad 2-Anämie darstellte. Grad 3 und -4 Anämien traten bei 6,5% im Placeboarm und bei 2,1% im Levofloxacinarm auf.

Unter einer ausgeprägten Neutropenie Grad 3 und 4 litt die Hälfte aller Patienten im Placeboarm der Studie. Im Antibiotikaarm kam es sogar in 61% der Fälle zu einer starken Verminderung der neutrophilen Granulozyten.

Die Begutachtung der Leukozyten wies ähnliche Tendenzen wie die Betrachtung der Neutrophilen auf. Es kam bei 50% aller Placebopatienten zu einer Leukopenie Grad 3 oder 4, wobei sich im Levofloxacinarm eine Leukopenie-Grad-3/4-Rate von 62,1% zeigte. Thrombozytopenien vom Grad 3 und 4 traten in beiden Therapiearmen selten auf (im Durchschnitt circa 10%), jedoch im Placeboarm häufiger als bei prophylaktischer Antibiotikabehandlung. Die Behandlungsarme präsentierten sich mit ausgeglichener Verteilungsstruktur ohne signifikante Unterschiede in den aufgeführten hämatologischen Toxizitäten (Anämie:  $p=0,162$ ; Neutropenie:  $p=0,423$ ; Leukopenie:  $p=0,484$ ; Thrombopenie:  $p=0,552$ ).

Die ausgewerteten Daten belegen für die hämatologische Toxizität, einschließlich Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen. Wie viel Prozent der Patienten im jeweiligen Arm betroffen waren, zeigen die hier aufgeschlüsselten Daten (Grad 1/2/3/4):

Anämie:	96,8% im Placeboarm	– 92,6% im Levofloxacinarm	$p=0,162$
Leukopenie:	83,7% im Placeboarm	– 83,3% im Levofloxacinarm	$p=0,484$
Thrombopenie:	48,9% im Placeboarm	– 54,2% im Levofloxacinarm	$p=0,552$

Der größte Unterschied ergab sich in Bezug auf die Neutropenien, die im Placeboarm häufiger auftraten, jedoch nicht signifikant erhöht waren:

Neutropenie:	63,0% im Placeboarm	– 75,8% im Levofloxacinarm	$p=0,423$
--------------	---------------------	----------------------------	-----------

Wenn man die hämatologischen Grad 3- und -4 Toxizitäten gegenüberstellt, zeigt sich ein ähnliches Bild:

Anämie:	6,5% im Placeboarm	- 2,1% im Levofloxacinarm	$p=0,537$
Leukopenie	50,0% im Placeboarm	- 62,1% im Levofloxacinarm	$p=0,629$
Thrombopenie:	12,0% im Placeboarm	- 7,4 % im Levofloxacinarm	$p=0,205$
Neutropenie:	51,1% im Placeboarm	- 61,0% im Levofloxacinarm	$p=0,626$

Bedingt durch die Neutropenie und die damit einhergehende Infektionsneigung, war es im Laufe der Studie notwendig in 62 Chemotherapiezyklen im Placeboarm und 45 Chemotherapiezyklen im Levofloxacinarm Granulozyten-Kolonie Stimulierenden Faktor (G-CSF) einzusetzen. Die Applikationsdauer reichte dabei, abhängig von Ausprägung



der Neutropenie und dem Allgemeinzustand des Patienten, von einem Tag bis maximal acht Tage pro Zyklus.

Insgesamt erhielten 26 Patienten im Placeboarm und 26 Patienten im Levofloxacinarm G-CSF-Gaben. Neupogen beziehungsweise Granozyte fanden im Stratum A an 147 Tagen ihre Anwendung. Im Stratum B kamen sie lediglich an 130 Tage zum Einsatz.

Tabelle 17 gibt die Zyklenverteilung der G-CSF-Gaben wieder (Tab. 16).

**Tabelle 16: G-CSF-Gaben in beiden Therapieregimen**

Therapieregime	Patientenzahl	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklusanzahl insgesamt	Gabedauer in [d]
Placeboarm A	26	15	14	14	9	5	5	62	147
Levofloxacinarm B	26	13	11	9	10	1	1	45	130

### 5.3.2 Gastrointestinale Toxizitäten

**Tabelle 17: Gastrointestinale Toxizitäten (Maximum pro Patient) im Stratum A und B**

GIT-Toxizitäten	Placebo (A)					Levofloxacin (B)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>Übelkeit</b>	52 (56,5%)	27 (29,4%)	12 (13,0%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	48 (50,5%)	33 (34,7%)	11 (11,6%)	3 (3,2%)	0 (0,0%)
<b>Erbrechen</b>	69 (75,0%)	13 (14,1%)	10 (10,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	70 (73,7%)	16 (16,8%)	6 (6,3%)	2 (2,1%)	1 (1,1%)
<b>Diarrhoe</b>	64 (69,6%)	10 (10,9%)	9 (9,8%)	9 (9,8%)	0 (0,0%)	73 (76,8%)	12 (12,6%)	7 (7,4%)	2 (2,1%)	1 (1,1%)
<b>Obstipation</b>	72 (78,3%)	12 (13,0%)	6 (6,5%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	63 (66,3%)	26 (27,4%)	6 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

In Tabelle 17 sind gastrointestinale Toxizitäten aufgelistet, die während der Chemotherapie in beiden Therapieregimen auftraten. In Abbildung 11 werden die Daten graphisch dargestellt.

Als häufigste gastroenterologische Toxizität stellte sich die Übelkeit heraus, die bei fast der Hälfte (46,5%) aller Patienten während der Studienteilnahme auftrat, wobei der Levofloxacinarm der Studie mit 49,5% häufiger betroffen war.

An zweiter Stelle der Magen-Darm-Toxizitäten lag die Diarrhoe, welche mit 31,5% deutlich häufiger im Placeboarm auftrat als im Levofloxacinarm. Es litten nur 23,1% der Patienten unter dieser Toxizität.

Im Antibiotikaarm kam es hauptsächlich zu Grad-1-Obstipationen mit einem Prozentsatz von 33,7%. Der Placeboarm der Studie war mit 21,7% deutlich weniger betroffen.

Im Durchschnitt litt jeder vierte Studienpatient an Erbrechen.

Es zeigte sich in Bezug auf die Obstipation eine Tendenz zur Signifikanz bei  $p=0,052$ .

Alle anderen GIT-Toxizitäten stellten sich als strukturell vergleichbar dar (Übelkeit:  $p=0,625$ ; Erbrechen:  $p=0,371$ , Diarrhoe:  $p=0,169$ ; Obstipation:  $p=0,441$ ).

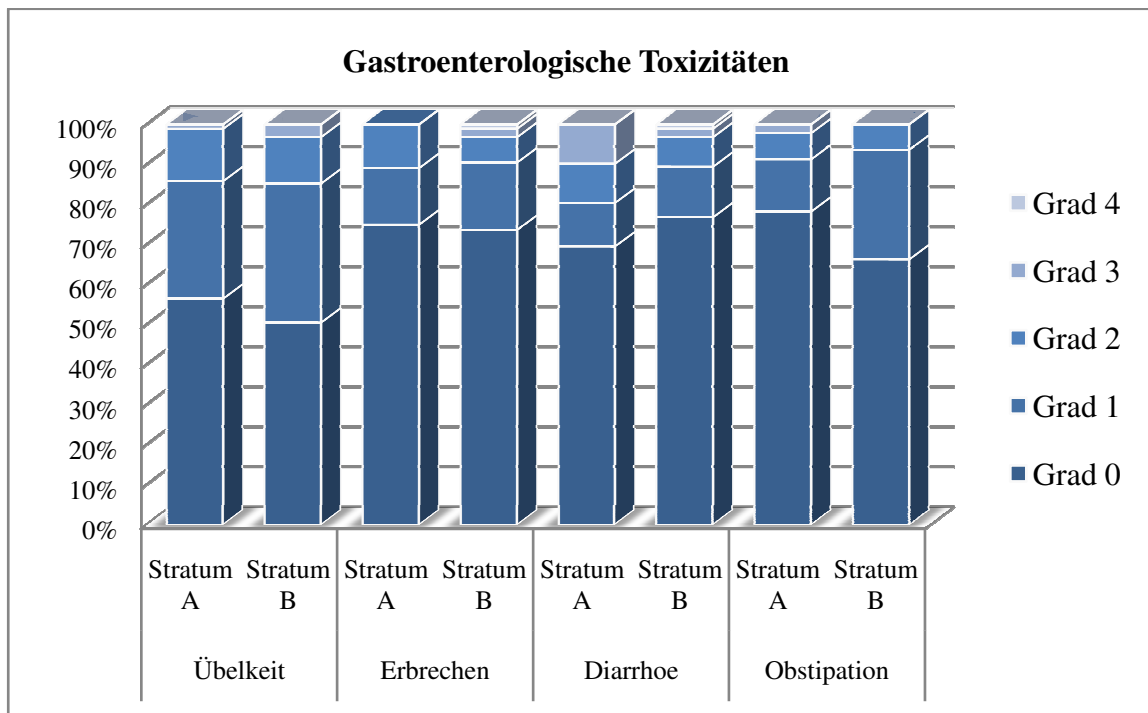


Abbildung 11: Gastrointestinale Toxizitäten in beiden Therapiearmen (nach NCI-Grad)

### 5.3.3 Dermatologische Toxizitäten

Tabelle 18: Dermatologische Toxizitäten (Maximum pro Patient) im Stratum A und B

Haut/ Schleimhaut/ Haare	Placebo (A)					Levofloxacin (B)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>Haut</b>	77 (83,7%)	8 (8,7%)	7 (7,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	82 (86,3%)	7 (7,4%)	5 (5,2%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)
<b>Nägel</b>	84 (91,3%)	5 (5,4%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	91 (95,7%)	3 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)
<b>Mukositis</b>	86 (93,5%)	4 (4,3%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	79 (83,1%)	7 (7,4%)	4 (4,2%)	5 (5,3%)	0 (0,0%)
<b>Alopecia</b>	41 (44,6%)	15 (16,3%)	36 (39,1%)			49 (51,6%)	17 (17,9%)	29 (30,5%)		

Tabelle 18 verdeutlicht die wesentlichen Veränderungen wie den Befall der Haut, der Schleimhäute, der Nägel und der Haare, die durch eine Carboplatin/Docetaxel-Therapie ausgelöst wurden.

Dabei waren hauptsächlich die Haare von der Studientherapie betroffen. Etwa 52% aller Studienteilnehmer litten an einer Alopezie. Im Stratum A waren 55,4% der Probanden betroffen. Im Stratum B waren es 48,4% ( $p=0.667$ ).

Veränderungen an Haut (circa 15%) und Nägeln (circa 6,5%) zeigten eine auf beide Therapiearme bezogene ausgeglichene Verteilung ( $p=0,680$ ;  $p=0,435$ ).

Von einer Mukositis waren deutlich mehr Levofloxacinpatienten betroffen (16,9%). Dabei zeigte sich hingegen im Placeboarm eine Rate von 6,5%. Auch diese Toxizität weist mit einem  $p=0,081$  eine Tendenz zur Signifikanz auf.

### 5.3.4 Befindlichkeitstoxizitäten

Diejenigen Toxizitäten, welche die Patienten in Bezug auf ihre Körperempfindungen als negativ registrierten, spiegelt Tabelle 19 wider.

**Tabelle 19: Befindlichkeitstoxizitäten (Maximum pro Patient) im Stratum A und B**

Befindlichkeitstoxizitäten	Placebo (A)						Levofloxacin (B)					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
<b>Asthenie</b>	70 (76,1%)	9 (9,8%)	9 (9,8%)	4 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	72 (75,7%)	11 (11,6%)	11 (11,6%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Schmerzen</b>	37 (40,2%)	24 (26,1%)	22 (23,9%)	9 (9,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	39 (41,1%)	19 (20,0%)	26 (27,3%)	11 (11,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Dyspnoe</b>	35 (38,0%)	24 (26,1%)	24 (26,1%)	6 (6,5%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	26 (27,4%)	32 (33,7%)	25 (26,3%)	12 (12,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Flüssigkeitsretention</b>	81 (88,0%)	8 (8,7%)	3 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	81 (85,3%)	8 (8,4%)	4 (4,2%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Etwa zwei Drittel aller Patienten litten an Dyspnoe, welche somit die häufigste nicht-hämatologische Toxizität in beiden Therapiearmen war. Verteilt war die Dyspnoerate der Patienten wie folgt: im Stratum A zeigten 62% der Patienten Atemnot, die sogar in zwei Fällen als Dyspnoe Grad 5 (Tod) dokumentiert wurden. Im Stratum B wiesen 72,6% der Studienteilnehmer Atemnot auf, wobei die höchste Einstufung in eine Dyspnoe Grad 3 bestand ( $p=0,190$ ).

Schmerzen empfanden circa 60% aller Patienten. Die Verteilung beider Arme stellte sich als ausgeglichen dar ( $p=0,772$ ).

Auch die Grade der Asthenie verteilten sich gleichmäßig auf beide Therapieregime. Es litten im Placeboarm 18,5% der Patienten an Asthenie Grad 1 oder 2. Im Levofloxacinarm waren es 23,2% ( $p=0,536$ ).

Die Flüssigkeitsretention machte nur einen geringen Teil der Toxizitäten aus. Im Durchschnitt litten 13,4% daran. Auch hier kam es vorrangig zu Beschwerden Grad 1 und 2 ( $p=0,553$ ).

Tabelle 20 zeigt die durch aufgetretene Toxizitäten durchgeführten Chemotherapiereduzierungen, die sowohl eine alleinige Herabsetzung der Docetaxel- und Carboplatinosis (8,3% und 27,1%) als auch die Kombination beider Chemotherapeutika (64,6%) beinhalten. Der Levofloxacinarm war dabei mit 63,5% deutlich häufiger betroffen als der Placeboarm mit nur 36,5%. Die 96 Chemotherapiereduzierungen verteilten sich auf insgesamt 37 Patienten (Stratum A: 13 Patienten, Stratum B: 24 Patienten).

**Tabelle 20: Reduzierung der Chemotherapie in beiden Therapieregimes**

Reduziertes Chemotherapeutikum	Anzahl der reduzierten Chemotherapeutika [n (%)]		
	Placeboarm A	Levofloxacinarm B	Insgesamt
Docetaxel	3 (3,1%)	5 (5,2%)	8 (8,3%)
Carboplatin	10 (10,4%)	16 (16,7%)	26 (27,1%)
Docetaxel+Carboplatin	22 (22,9%)	40 (41,7%)	62 (64,4)
	<b>35 (36,5%)</b>	<b>61 (63,5%)</b>	<b>96 (100%)</b>

## 5.4 Überleben

### 5.4.1 Progressionsfreies Überleben

In Bezug auf das progressionsfreie Überleben stellte sich in beiden Therapiegruppen eine Differenz heraus. Der mediane Wert im Placeboarm lag bei 121 (95%KI: 100-148) Tagen (circa vier Monate). Hingegen zeigten Patienten, die prophylaktisch Levofloxacin erhielten, einen Medianwert von 165 (95%KI: 124-202) Tagen (circa 5,4 Monate). Der Unterschied war jedoch bei einem  $p=0,198$  im Log-Rank-Test nicht signifikant. Im

Placeboarm erreichten 84,78% (78 Personen), im Stratum B 83,16% (79 Personen) den Endpunkt und gingen als „nicht zensiert“ in die Auswertung ein (Abb.12).

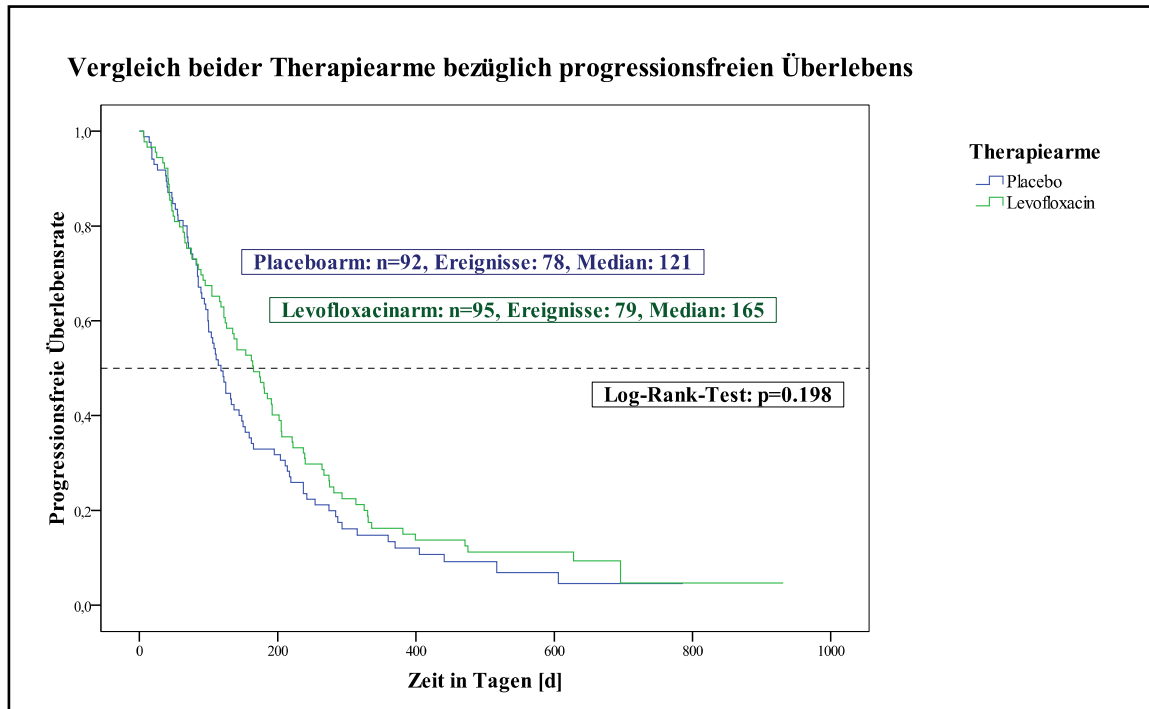


Abbildung 12: Vergleich beider Therapiearme bezüglich progressionsfreien Überlebens

Die mediane Zeitspanne im Gesamtkollektiv bis zum Progress der Erkrankung betrug 137 Tage, was einem Zeitraum von 4,5 Monaten entspricht (Abb.13).

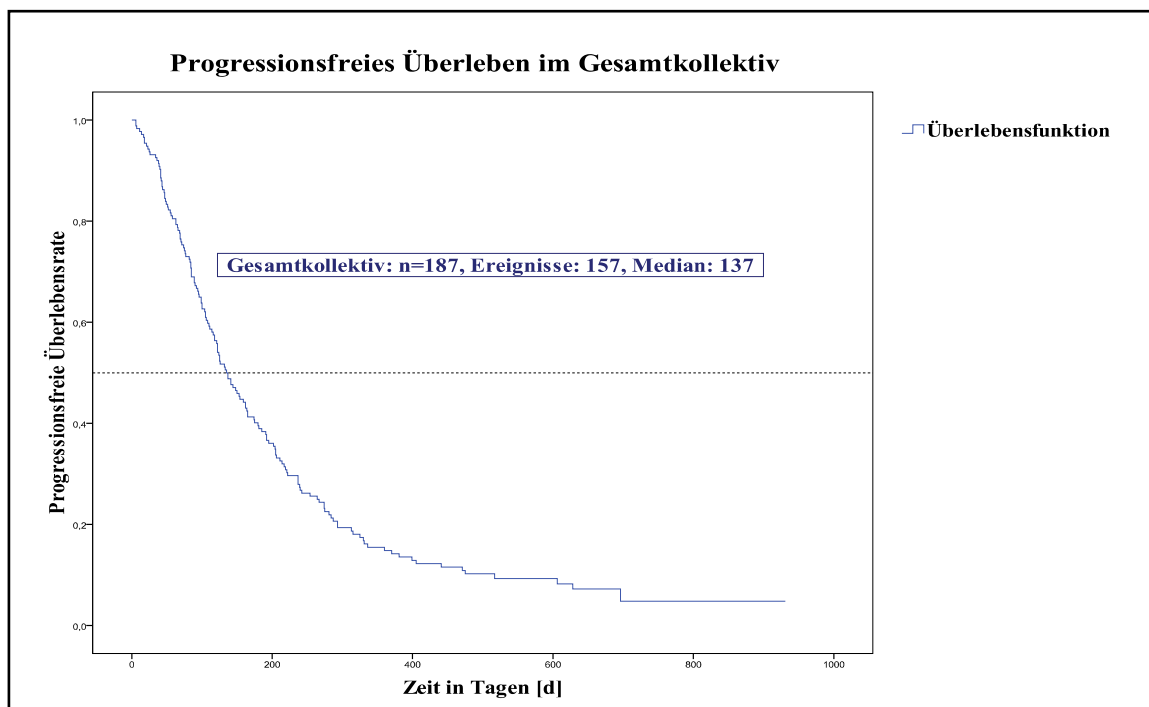


Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv

Die Untersuchung des progressionsfreien Gesamtüberlebens in den einzelnen Subpopulationen, ungeachtet der Antibiotikaphylaxe, ergab folgende Ergebnisse (Tab.21).

**Tabelle 21: Progressionsfreies Überleben - Subpopulationsvergleich**

Progressionsfreies Überleben - Subpopulationsvergleich						
	Subpopulation		Progressionsfreies Überleben in Tagen [d]		95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	≤ 70 Jahre		132		102-163	0,700
	> 70 Jahre		137		102-173	
Geschlecht	Frauen		192		99-149	0,072
	Männer		124		114-270	
ECOG-Grad	ECOG 0		181		120-242	0,134
	ECOG 1		121		104-138	
	ECOG 2		116		0-259	
Histologie	Adenokarzinom		122		89-155	0,246
	Plattenepithelkarzinom		181		111-251	
	Großzelliges Karzinom		121		60-182	
	Andere Bronchialkarzinome		118		80-156	
Stadium	IIIB		118		14-222	0,177
	IV		141		115-167	

Einen deutlichen Vorteil der Carboplatin-Docetaxel-Chemotherapie wiesen Frauen auf. Deren mediane Zeit bis zum Progress der Tumorerkrankung lag bei 192 (95%KI: 114-270) Tagen. Bei Männern dagegen zeigte sich ein Fortschreiten der Erkrankung bereits nach 124 (95%KI: 99-149) Tagen,  $p=0,072$ .

Weitere deutliche Vorteile bestanden bezüglich progressionsfreien Überlebens für die Untergruppen des „ECOG-Grad 0“ und des „Plattenepithelkarzinoms“. Im Vergleich zu den beiden anderen ECOG-Graden stellte sich eine Ausweitung des Tumors bei ECOG-Grad 0 nach 181 (95%KI: 120-242) Tagen ein (vs. ECOG-Grad 1 (121 (95%KI: 104-138) Tage), vs. ECOG-Grad 2 (116 (95%KI: 0-259) Tage),  $p=0,134$ .

Stellt man die Tumorhistologien gegenüber, zeigt sich ein medianes progressionsfreies Gesamtüberleben für das Plattenepithelkarzinom von 181 (95%KI: 111-251) Tagen, für das Adenokarzinom von 122 (95%KI: 89-155) Tagen. Das großzellige Karzinom lag bei

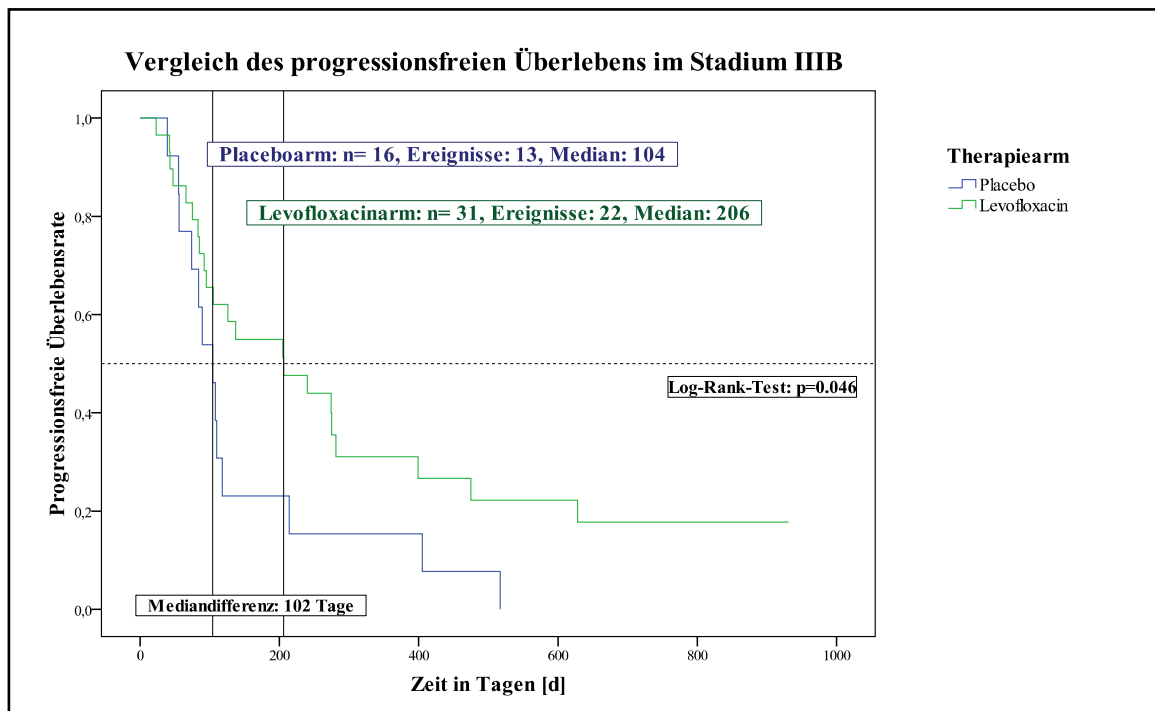
121 (95%KI: 60-182) Tagen und andere Bronchialkarzinome kamen auf 118 (95%KI: 80-156) Tage,  $p=0,246$ .

Bezüglich des progressionsfreien Gesamtüberlebens konnten geringe Unterschiede in den Subpopulationen der „unter und über 70-Jährigen“ ( $p=0,700$ ) sowie in den Teilfraktionen „Stadium IIIB“ und „Stadium IV“ festgestellt werden ( $p=0,177$ ).

**Tabelle 22: Einfluss von Levofloxacin auf das progressionsfreie Überleben in Subpopulationen**

Einfluss von Levofloxacin auf das progressionsfreie Überleben in Subpopulationen						
Subpopulation	Therapiearm	Progressionsfreies Überleben in Tagen [d]	95% Konfidenzintervall	p-Wert		
≤ 70 Jahre	Placebo	121	86-156	0,712		
	Levofloxacin	141	74-208			
> 70 Jahre	Placebo	111	84-138	0,146		
	Levofloxacin	175	150-200			
Männer	Placebo	106	86-126	0,073		
	Levofloxacin	165	108-222			
Frauen	Placebo	217	122-313	0,595		
	Levofloxacin	164	105-223			
ECOG 0	Placebo	195	75-315	0,549		
	Levofloxacin	175	109-241			
ECOG 1	Placebo	108	93-123	0,271		
	Levofloxacin	164	105-223			
ECOG 2	Placebo	96	0-209	0,722		
	Levofloxacin	116	0-273			
Adenokarzinom	Placebo	108	74-142	0,343		
	Levofloxacin	141	86-196			
Plattenepithelkarzinom	Placebo	133	17-250	0,408		
	Levofloxacin	185	156-214			
Großzelliges Karzinom	Placebo	121	87-154	0,544		
	Levofloxacin	51	0-237			
Andere Bronchialkarzinom	Placebo	96	49-143	0,128		
	Levofloxacin	192	49-335			
Stadium IIIB	Placebo	104	76-132	0,046		
	Levofloxacin	206	63-349			
Stadium IV	Placebo	125	98-152	0,937		
	Levofloxacin	164	126-202			

Ein signifikanter beziehungsweise tendenziell signifikanter Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens unter prophylaktischer Antibiotikagabe zeigte sich in den Subpopulationen „Stadium IIIB“ und „Männliches Geschlecht“ (Tab.22). Dabei erwirkte die Levofloxacingabe im Stadium IIIB eine Verlängerung des PFS von 104 (95%KI: 76-135) Tagen im Placeboarm auf 206 (95%KI: 63-349) Tage im Levofloxacinarm,  $p=0,046$  (Abb.14).



**Abbildung 14: Vergleich des progressionsfreien Überlebens im Stadium IIIB**

Beim männlichen Geschlecht erreichte die Levofloxacingabe PFS-Werte von 165 (95%KI: 108-222) Tagen, verglichen mit der Placebogruppe, in der es zu Werten von 106 (95%KI: 86-126) Tagen kam,  $p=0,073$ .

Weitere Untergruppen wiesen unterschiedliche, jedoch nie signifikante Werte auf, was in der Gruppe der über 70-Jährigen zu einer Steigerung des PFS-Werts von 111 (95%KI: 84-138) Tagen bei Placebogabe auf 175 (95%KI: 150-200) Tage unter Levofloxacinprophylaxe führte,  $p=0,146$ . In der Gruppe der unter 70-Jährigen beliefen sich die Werte auf 121 (95%KI: 86-156) und 141 (95%KI: 74-208) Tage,  $p=0,712$ .

Auch bei den unterschiedlichen ECOG-Graden, beim Stadium IV oder bei den Tumorhistologien stellten sich Unterschiede ein, die beim Plattenepithelkarzinom mit einer Differenz von 52 Tagen am höchsten waren (Placebo: 133 (95%KI: 17-250) Tage, Levofloxacin: 185 (95%KI: 156-214) Tage), jedoch bei  $p=0,408$  nicht signifikant.



### 5.4.2 1-Jahresüberlebensrate

Betrachtet man die Überlebensrate der beiden Regime nach einem Jahr, stellt man folgenden Unterschied fest: nach zwölf Monaten lebten von den Patienten, die in den Placeboarm der Studie eingeschlossen wurden, noch 33,70 % (95%KI: 24.17-44.30), was einer Personenanzahl von 31 entspricht. Im Studienarm, in dem die Patienten Levofloxacin erhielten, lebten nach einem Jahr noch 35 Personen (36,84 %; 95%KI: 27.17-47.36). Der Unterschied war mit einem  $p=0,760$  nicht kennzeichnend.

Insgesamt lebten am Ende des ersten Jahres nach Studienbeginn noch 66 der insgesamt 187 eingeschlossenen Patienten, was einer 1-Jahresüberlebensrate von 35,29% entspricht.

### 5.4.3 Das mediane Gesamtüberleben

Vergleicht man beide Studienarme bezüglich ihres medianen Gesamtüberlebens, stellte sich eine ähnliche Überlebenszeit heraus. Im Levofloxacinarm betrug das mediane Gesamtüberleben 307 (95%KI: 239-419) Tage (circa zehn Monate) und im Placeboarm 314 (95%KI: 209-405) Tage (circa 10,3 Monate). Der Log-Rank-Test zeigte bei  $p=0,283$  keinen signifikanten Unterschied. In der Auswertung erreichten 69,57% (64 Personen) im Stratum A und 67,37% (64 Personen) im Stratum B den Endpunkt (Abb.15)

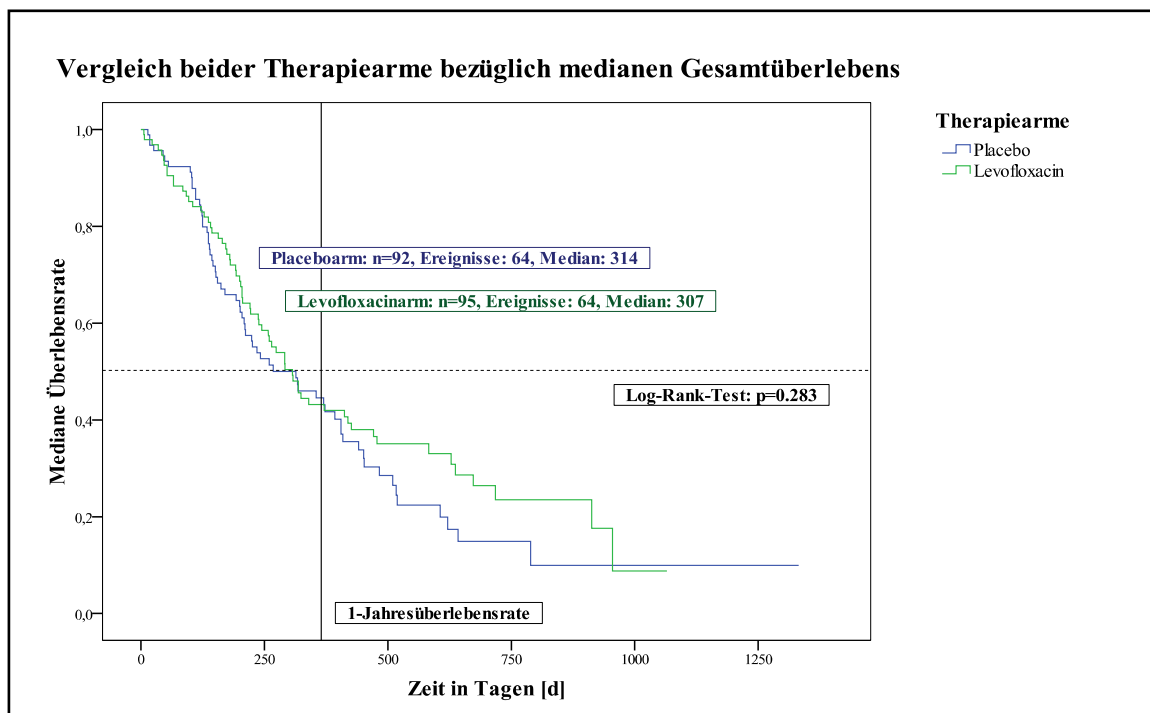


Abbildung 15: Vergleich beider Therapiearme bezüglich medianen Gesamtüberlebens

Im Durchschnitt belief sich das mediane Gesamtüberleben insgesamt auf zehn Monate (Abb.16)

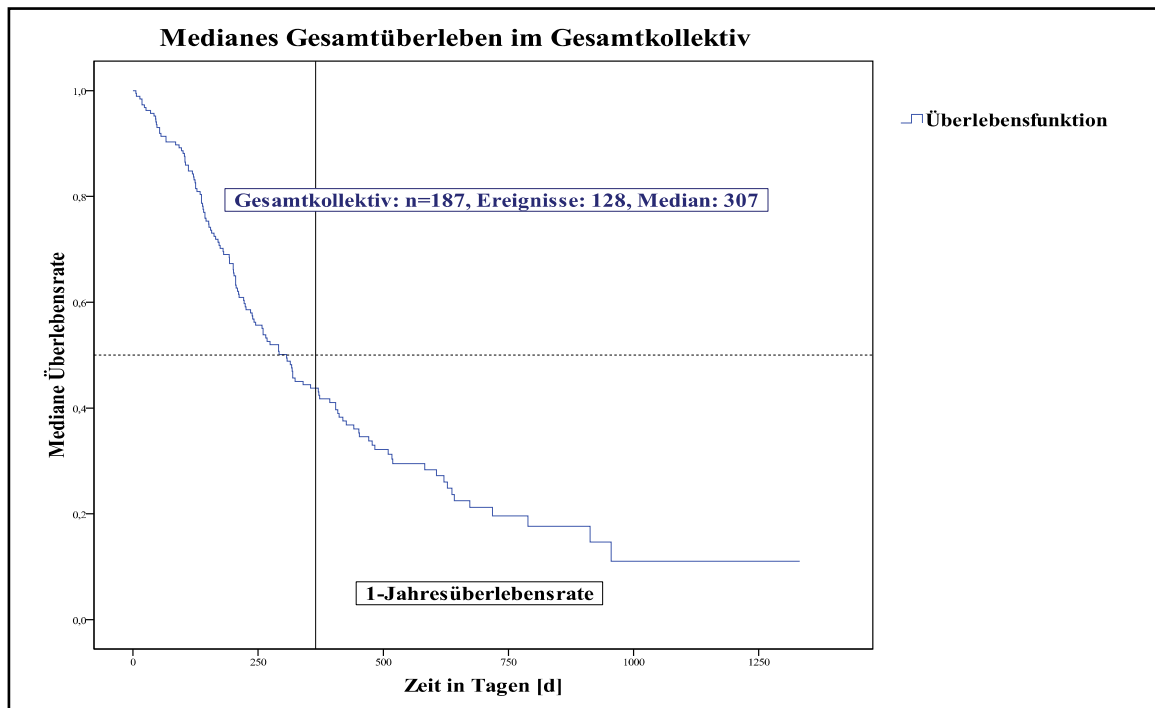


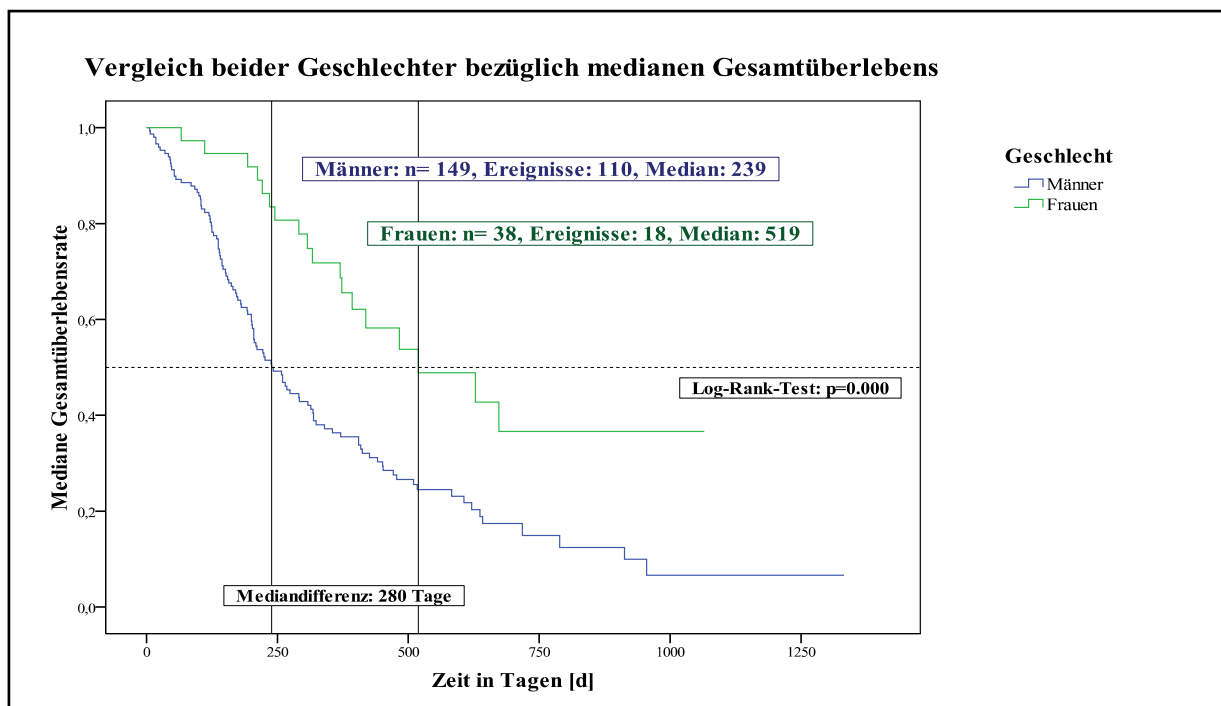
Abbildung 16: Medianes Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Tabelle 23: Medianes Gesamtüberleben - Subpopulationsvergleich

Medianes Gesamtüberleben - Subpopulationsvergleich						
	Subpopulation		Medianes Gesamtüberleben in Tagen [d]		95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	≤ 70 Jahre		292		238-346	0,836
	> 70 Jahre		314		216-412	
Geschlecht	Frauen		519		267-771	0,000
	Männer		239		186-292	
ECOG-Grad	ECOG 0		319		167-471	0,350
	ECOG 1		245		145-345	
	ECOG 2		242		111-373	
Histologie	Adenokarzinom		260		198-322	0,207
	Plattenepithelkarzinom		405		249-561	
	Großzelliges Karzinom		200		n.r.	
	Andere Bronchialkarzinome		260		279-531	
Stadium	IIIB		452		186-718	0,072
	IV		291		233-349	

Bei Betrachtung der Subpopulationen, die beiden Therapiearme nicht beachtend, konnte gezeigt werden, welche Untergruppen bezüglich des Gesamtüberlebens besonders von einer platinhaltigen Docetaxel-Chemotherapie profitierten (Tab.23). Dies waren zum einen die über 70-Jährigen, die im Vergleich zu ihren jüngeren Studienteilnehmern im Median 314 (95%KI: 216-412) Tage (vs. unter 70-Jährige: 292 (95%KI: 238-346) Tage) überlebten ( $p=0,836$ ).

Zum anderen zeigten besonders Frauen im Vergleich zu Männern deutlich höhere mediane Gesamtüberlebenswerte: 519 (95%KI: 267-771) Tage vs. 239 (95%KI: 186-292) Tage,  $p=0,000$  (Abb.17).



**Abbildung 17: Vergleich beider Geschlechter bezüglich medianen Gesamtüberlebens**

Patienten mit einem ECOG-Grad 0 lebten durchschnittlich 319 (95%KI: 167-471) Tage. Hatten Teilnehmer einen schlechteren ECOG-Grad erfolgte eine Minderung der medianen Überlebenszeit auf Werte von 245 (95%KI: 145-345) Tage (ECOG-Grad 1) und 242 (95%KI: 111-373) Tage (ECOG-Grad 2),  $p=0,350$ .

Personen, die ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom aufwiesen, erzielten mediane Werte von 405 (95%KI: 249-561) Tagen. Hatten die Patienten jedoch ein Adeno- oder anderes Bronchialkarzinom lagen die Werte bei 260 (95%KI: 198-322, 95%KI: 279-531) Tagen. Am schlechtesten schnitt das großzellige Karzinom mit 200 Tagen medianer Gesamtüberlebenszeit ab ( $p=0,207$ ).

Von großer Bedeutung für das Überleben erwies sich das Tumorstadium. Demnach erlagen Studienteilnehmer mit Tumoren im Stadium IV im Schnitt nach 291 (95%KI: 233-349) Tagen ihrer Erkrankung. Patienten mit Tumoren im Stadium IIIB gewannen dabei an Lebenszeit und wiesen Werte von 452 (95%KI: 186-718) Tagen auf ( $p=0,072$ ).

**Tabelle 24: Einfluss von Levofloxacin auf das mediane Gesamtüberleben in Subpopulationen**

Einfluss von Levofloxacin auf das mediane Gesamtüberleben in Subpopulationen						
Subpopulation	Therapiearm	Medianes Gesamtüberleben in Tagen [d]	95% Konfidenzintervall	p-Wert		
≤ 70 Jahre	Placebo	268	93-443	0,356		
	Levofloxacin	307	238-377			
> 70 Jahre	Placebo	314	156-472	0,511		
	Levofloxacin	319	208-430			
Männer	Placebo	224	160-289	0,691		
	Levofloxacin	260	176-344			
Frauen	Placebo	393	252-534	0,120		
	Levofloxacin	673	n.r.			
ECOG 0	Placebo	441	264-618	0,985		
	Levofloxacin	308	256-360			
ECOG 1	Placebo	212	103-321	0,296		
	Levofloxacin	307	184-430			
ECOG 2	Placebo	242	46-439	0,671		
	Levofloxacin	205	193-217			
Adenokarzinom	Placebo	235	172-297	0,624		
	Levofloxacin	291	232-349			
Plattenepithelkarzinom	Placebo	405	162-648	0,372		
	Levofloxacin	426	119-733			
Großzelliges Karzinom	Placebo	200	74-326	0,722		
	Levofloxacin	n.r.	n.r.			
Andere Bronchialkarzinom	Placebo	393	267-519	0,517		
	Levofloxacin	419	23-815			
Stadium IIIB	Placebo	405	108-702	0,196		
	Levofloxacin	628	150-1106			
Stadium IV	Placebo	268	145-391	0,826		
	Levofloxacin	291	237-345			

In keiner Subpopulation kam es zu einem charakteristischen Unterschied bezüglich des medianen Gesamtüberlebens, der auf den prophylaktischen Einsatz von Levofloxacin zurückzuführen war (Tab.24). Dennoch wiesen sie Abweichungen auf. Es stieg die mediane Überlebenszeit in der Teilfraktion der „unter 70-Jährigen“ von 268 (95%KI: 93-443) Tagen im Placeboarm auf 307 (95%KI: 238-377) Tage im Levofloxacinarm, Differenz: 39 Tage,  $p=0,356$ . Bei den „Über 70-Jährigen“ wurde eine per se höhere mediane Überlebenszeit dokumentiert, die jedoch durch prophylaktischen Antibiotikaeinsatz von 314 (95%KI: 156-472) Tagen auf 319 (95%KI: 208-430) Tage erhöht werden konnte,  $p=0,511$ .

Bei der Betrachtung der Geschlechter konnte eine deutliche Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit bei den Frauen herausgestellt werden. Es vergrößerte sich die Zeitspanne von 393 (95%KI: 252-534) Tagen auf 673 Tage,  $p=0,120$ . Im Gegensatz dazu war die Steigerung bei Männern von 224 (95%KI: 160-289) Tagen auf 260 (95%KI: 176-344) Tage gering,  $p=0,691$ .

Auch bei Betrachtung der ECOG-Grade und der Histologie konnten durch den Levofloxacineinsatz keine größeren Unterschiede auf die mediane Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden ( $p=0,365$ ,  $p=0,256$ ).

Eine deutlichere Steigerung ließ sich beim Tumorstadium erkennen. Die größere Zunahme zeigte sich im Stadium IIIB, in dem die mediane Überlebenszeit von 405 (95%KI: 108-702) Tagen auf 625 (95%KI: 150-1106) Tage stieg,  $p=0,196$ . Im Stadium IV wuchs der Wert von 268 Tagen (95%KI: 145-391) auf 291 (95%KI: 237-345) Tage an,  $p=0,826$ .

### **5.5 Zusätzlicher Antibiotikaeinsatz nach Chemotherapie**

Wenn man den Zeitraum vom ersten bis zum letzten Chemotherapiezyklus rückblickend betrachtet, kam auf Grund von aufgetretenen Infektionen bei 38 Patienten insgesamt 55 Mal ein Antibiotikum therapeutisch zum Einsatz (Begleitmedikation). Dabei waren auch mehrmalige Antibiotikagaben bei ein- und demselben Patienten nötig. Im Placeboarm wurde 25-mal auf ein Antibiotikum zurückgegriffen. Dies entsprach 45,5% des gesamten Antibiotikaeinsatzes. Im Stratum B, in dem die Patienten schon prophylaktisch Levofloxacin erhielten, kamen folglich die restlichen 54,5% zum Einsatz. Es stellte sich somit eine relative Minderung des additiven Antibiotikaeinsatzes im Stratum A im Vergleich zum Stratum B von 16,5% dar (absolut: 9,0%).

In diesem Zeitraum erhielten im Placeboarm 26,32% und im Levofloxacinarm 36,84% der Patienten mehr als einmal ein zusätzliches Antibiotikum.

Am häufigsten wurde im Stratum A auf Amoxicillin und Clavulansäure, Moxifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin und Metronidazol (jeweils 12,0%) sowie auf Sultamicillin und Tazobactam (jeweils 8,0%) zurückgegriffen. Aber auch Sulbactam und Clarithromycin fanden mit jeweils 4,0% häufigere Anwendung.

Im Stratum B wurden vor allem Ciprofloxacin (16,7%), Sulbactam (13,3%), Moxifloxacin, Ceftriaxon, Levofloxacin, Sultamicillin und Cefuroxim (jeweils 6,7%) sowie Clarithromycin und Metronidazol (jeweils 3,3%) verwendet.

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der demographischen Daten

Im Folgenden werden die demographischen Daten der APRONTA-Patienten bezugnehmend auf andere Phase-III-Studien (Ramalingam et al. (2004), Tsavaris et al. (2005), Booton et al. (2006)) verglichen. Diese werteten ebenfalls die Wirkung einer Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB/IV aus [15,75,100].

Die Geschlechterverteilung betrachtend fand man bei Booton et al. einen durchschnittlichen Frauenanteil von 30%, der Anteil der Männer betrug demnach 70% [15]. Bei Tsavaris et al. hingegen waren die Frauen mit nur 13% weniger, die Männer folglich mit 87% deutlich zahlreicher vertreten [100]. Im Gegensatz dazu zeigten die 187 APRONTA-Studienteilnehmer eine Werteverteilung, die sich zwischen den beiden angegebenen Studien einordnete und die epidemiologische Verteilung des Bronchialkarzinoms innerhalb der deutschen Bevölkerung am besten widerspiegelt. Demnach liegt das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in Deutschland bei 4:1. Diese Relation wurde mit 20% Frauen und 80% Männern der eingeschlossenen Patienten exakt abgebildet.

Das mediane Alter von 70 Jahren lag innerhalb der vorher determinierten Grenzen und bestätigte den für das Bronchialkarzinom vermuteten Häufigkeitsgipfel zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr [62]. Im Vergleich dazu lag der Median in der Studie von Tsavaris et al. bei 61 Jahren [100]. Bei Booton et al. betrug er 62 Jahre und in einer Studie von Ramalingam et al. aus dem Jahr 2004 zählte der Altersmedian 65 Jahre [15,75]. Folglich wies die durchgeführte APRONTA-Studie bezüglich des Alters der Probanden ein relativ hohes medianes Alter auf, welches sich dennoch als repräsentativ und mit anderen Studien vergleichbar darstellte.

Beide Studienarme zeigten weder im Hinblick auf das Geschlecht, noch auf das Alter signifikante Unterschiede.

Für die Prognose des Bronchialkarzinoms sind neben dem Alter und dem Geschlecht vor allem der Allgemeinzustand des Patienten, das Tumorstadium sowie die tumorspezifische Histologie von großer Bedeutung.

Den Allgemeinzustand betreffend zeigten sich in beiden Studienarmen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Im Gesamtkollektiv wiesen 36,4% einen ECOG-Grad von 0 auf. 55,1% der Patienten wurde ein ECOG-Grad von 1 zugeordnet und nur 8,5% besaßen einen ECOG-Grad von 2. Demnach zeichneten sich 90% der Patienten durch eine

normale Leistungsfähigkeit aus beziehungsweise konnten sie leichte Arbeiten verrichten. Ähnliche Werte lieferte die Studie von Ramalingam et al. In dieser hatten 42% der Probanden einen ECOG-Grad 0 und 58% von 1, einen ECOG-Grad 2 wies demzufolge keiner der Patienten auf [75]. Analog zeigte sich die ECOG-Verteilung bei Tsavaris et al., die zu 37% Patienten mit einem ECOG-Grad 0, zu 37% Patienten mit einem ECOG-Grad 1 und 10% Patienten mit einem ECOG-Grad 2 in ihre Studie einschlossen [100]. Im Docetaxel/Carboplatinarm der Booton et al.-Studie war die Aufteilung in Richtung ECOG-Grad 1 und 2 verschoben: ECOG 0: 15%; ECOG 1: 66%; ECOG 2: 19% [15]. Die Verteilung des Allgemeinzustandes in der hier ausgewerteten Studie liegt somit zwischen den genannten Veröffentlichungen und ist folglich mit ihnen vergleichbar. Die Übertragung der Studiendaten auf die Allgemeinbevölkerung, das Tumoransprechen auf die Chemotherapie sowie die Toxizitätenbewältigung werden am besten durch einen Einschluss aller ECOG-Grade (0-3) in eine Studie abgebildet. In der Rekrutierung von Studienpatienten sollte dies Berücksichtigung finden.

Das Tumorstadium wies, beide Therapiearme gegenüberstellend, eine nicht egalisierte Verteilung auf. Dabei enthielt der Placeboarm einen Stadium IIIB-Anteil von 17,4%, der Levofloxacinarm hingegen einen Wert von 33,0%. Somit wies auch das Stadium IV eine Ungleichheit mit 82,6% in Stratum A und 67,0% in Stratum B auf. Aus dieser signifikanten Abweichung beider Studienarme ( $p=0,014$ ) resultierten letztendlich Auswirkungen, die bei der Auswertung des progressionsfreien Intervalls und des medianen Gesamtüberlebens beachtet werden sollten. Insgesamt wies ein Viertel der Patienten einen Tumor IIIB und Dreiviertel einen Tumor im Stadium IV auf. Entsprechend stellten Ramalingam et al. Werte dar: der Anteil von Stadium IIIB-Tumoren betrug 24%, der von Stadium IV-Tumoren 76% [75]. Davon leicht abweichende Werte fand man bei Tsavaris et al. mit 5% Stadium IIIA-Tumoren, 33% Stadium IIIB-Tumoren und 62% Stadium IV-Tumoren, jedoch auch diese Werte sind mit den unseren vergleichbar [100].

Die Aufteilung der histologischen Befunde entsprach einem von der Normalverteilung abweichenden Bild. Im Regelfall sind 75% aller Bronchialkarzinome nicht-kleinzellig, welche sich wie folgt aufteilen: das Plattenepithelkarzinom ist mit circa 40%, das Adenokarzinom mit circa 25% und das großzellige Bronchialkarzinom mit circa 10% vertreten. Im hier vorliegenden Fall bildeten die Patienten mit einem Adenokarzinom jedoch die Majorität (50,8%). Darauf folgte das Plattenepithelkarzinom mit 34,2%. Ein großzelliges Bronchialkarzinom konnte nur in 5,4% der Fälle nachgewiesen werden. Andere Bronchialkarzinome waren mit 9,8% vertreten. Diese Aufteilung zog sich durch



beide Arme und zeigte keine signifikanten Unterschiede. In der Ramalingam et al.-Studie verhielt es sich gleichsam. Das Plattenepithelkarzinom erlangte nur 27% der gesamten Tumoren, mit 39% war ebenfalls das Adenokarzinom am häufigsten vertreten. Andere Bronchialtumoren traten in 33% der Fälle auf [75]. Die beiden anderen Studien von Booton et al. und Tsavaris et al. präsentierten sich als dichter an der Normalverteilung der histologischen Befunde [15,100].

Konsolidierend kann festgehalten werden, dass sich beide Therapierme der APRONTA-Studie bis auf das Tumorstadium nicht wesentlich unterschieden, sondern als ausgeglichen strukturiert angesehen werden können.

Im Vergleich mit anderen Publikationen und Studien lagen die Ergebnisse im Rahmen der von anderer Seite aus erhobenen Daten.

## 6.2 Diskussion der Infektionsrate

Bezugnehmend auf die Infektionsrate unter einer Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel, die als primäres Studienziel definiert wurde, konnte man einen Unterschied zwischen Placebo- und Antibiotikaarm feststellen. Dieser setzte sich auch in den Subpopulationen (Alter, Tumorstadium, Allgemeinzustand, histologischem Bronchialkarzinomtyp) weiter fort, wies jedoch nie signifikante Werte auf.

Insgesamt zeigte der Behandlungsarm A (Placebo) jedoch mit 36,67% eine deutlich höhere durchschnittliche Infektionsrate als mit 20% erwartet. Im Behandlungsarm B (Levofloxacin) lag sie bei 27,47% ( $p=0,263$ ). Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion um 9,2% beziehungsweise einer relativen Risikoreduktion von 25,1%. Bei Betrachtung der Untergruppen stellt sich immer eine Differenz der Infektionsraten heraus, die einen Vorteil des Levofloxacinarms zeigt. Die geringste Differenz fand sich in der Subpopulation, die einen ECOG Grad 0 aufwies. Hier betrug die Rate der Infektionen im Stratum A 29,63% und im Stratum B 27,50%, was einer absoluten Differenz von 2,13% gleichkam ( $p=1,000$ ). Relativ gesehen entspricht das einer Infektionsratenminderung von 7,20%. Ursächlich ist die mit einem ECOG-Grad 0 assoziierte Symptom- beziehungsweise Beschwerdefreiheit bei gleichzeitiger uneingeschränkter Leistungsfähigkeit zu nennen. Die Einschränkung des Immunsystems dieser Patienten durch eine toxische Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie ist weniger ausgeprägt. Eine Chemotherapie wird somit besser toleriert. Dies hat eine per se niedrigere Infektionsrate zur Folge, die durch den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika in geringerem Maße gesenkt wird. Die höchste Differenz zeigte sich in der

Kategorie „Andere Bronchialkarzinome“. Die Infektionsrate lag dabei im Stratum A bei 50,00% und im Stratum B bei 31,25%, was einer absoluten Abnahme von 18,75% und einer relativen Minderung von 37,50% entspricht ( $p=0,679$ ). Ein Vergleich mit anderen Publikationen war hinsichtlich der Infektionsrate in den einzelnen Subpopulationen nicht möglich, da die Autoren keine explizite Differenzierung ihres Gesamtkollektivs vornahmen.

Keiner der genannten Werte erreichte die von Engels et al. 1998 publizierten Daten, die eine relative Risikoreduktion der Infektionsinzidenz von 54% auswiesen. [29]. Ein Grund für die unterschiedlichen Werte bezüglich Infektionsratenreduzierung (APRONTA: 25,1%) könnte der Tatsache geschuldet sein, dass alle Patienten in der Metaanalyse von Engels et al. eine vorbestehende Neutropenie aufwiesen. Die Probanden, vor allem in den Placeboarmen der Metaanalyse, zeigten somit ein von vornherein erhöhtes Prädispositionsrisiko eine Infektion während einer Chemotherapie zu erleiden. Das Antibiotikum konnte somit einen deutlicheren Einfluss auf die Inzidenz der neutropeniebedingten Infektionen nehmen. Einen weiteren Unterschied stellt die uneinheitliche Anwendung des prophylaktischen Antibiotikums dar. Dabei differierte in den Studienarmen der Metaanalyse das Applikationsschema, die Dosierung sowie das Antibiotikum selbst (Ofloxacin 200mg 2x täglich, Norfloxacin 400mg 3x täglich, Ciprofloxacin 750mg 2x täglich, Enoxacin 400mg 2x täglich) [29]. Laut einer Studie von Casali et al. aus dem Jahr 1988 entwickeln circa 70% aller Patienten, die unter einer chemotherapiebedingten Neutropenie leiden, eine Infektion [17]. In der Studie von Tjan-Heijnen et al. aus dem Jahr 2001, in der Patienten mit SCLC und chemotherapiebedingter febriler Leukopenie mit 150mg Roxithromycin zwei mal täglich plus Ciprofloxacin 750mg täglich oder Placebo behandelt wurden, erlitten im Placeboarm 38% und im Antibiotikaarm 15% eine Infektion [98]. Basierend auf Phase-III-Ergebnissen von Fossella et al. aus dem Jahr 2003 wurde in der APRONTA-Studie jedoch eine Infektionsrate von 20% angenommen, was im Vergleich zu den oben genannten Studien als geringer Wert angesehen werden muss [32,33]. Des Weiteren wurde im Gegensatz zu anderen Studien neben Infektionen Grad 3 und 4 auch Infektionen Grad 1 und 2, bei denen eine systemische Antibiotikatherapie eingeleitet wurde, als primäres Studienziel gewertet. Dementsprechend kam es zu einer viel höheren Infektionsrate als in der Studie von Booton et al., in der die Infektionsrate der Infektionen Grad 3 und 4 im Docetaxel/Carboplatin-Arm (ohne prophylaktisches Antibiotikum) bei 18% lag [15]. Möglicherweise resultierte aus der Annahme einer zu niedrigen Infektionsrate

beziehungsweise einer zu hohen Infektionsratenreduzierung, die man aus Studien mit neutropenischen Patienten ermittelte, eine zu geringe Populationszahl in beiden APRONTA-Behandlungsarmen. Aus diesem Grund sollte die Wirksamkeit der Antibiotikaprophylaxe mit Levofloxacin in weiteren größeren Studien untersucht werden, um die Signifikanz der vorhandenen Infektratenunterschiede zu verdeutlichen.

Des Weiteren stellt sich die Frage nach der Compliance der Patienten im Levofloxacinarm. Die so genannte Non-Compliance-Rate wird im Durchschnitt bei Medikamenteneinnahmen auf 24,8% geschätzt, abhängig von Krankheitsbild und Behandlungszeitraum [26]. Es zeigte sich in Studien, dass besonders bei Langzeittherapien mit einer Compliance-Rate von nur 40-50% gerechnet werden muss [71]. Dabei kann eine schlechte Compliance in der Wirkungslosigkeit einer Behandlung enden. Betrachtet man diese Fakten, muss auch im Falle des Levofloxacinarms der APRONTA-Studie von einem gewissen Maß an Non-Compliance und den daraus resultierenden Folgen ausgegangen werden. Dies würde eine geringere Infektionsreduktion teilweise erklären.

Häufig wird die Non-Compliance mit langen Krankenhausaufenthalten und Behandlungszeiten, Produktivitätsverlust und häufigen Arztbesuchen in Verbindung gebracht. Die Gründe für Patienten ihre Medikation nicht ordnungsgemäß einzunehmen sind vielschichtig. Sie reichen vom Alter und den damit einhergehenden kognitiven Beeinträchtigungen (Vergesslichkeit) und Komorbiditäten über den Schweregrad der Krankheitssymptome mit zum Teil erheblichem Leidensdruck und Toxizitäten bis hin zu abschreckend langen Behandlungszeiträumen, einem schlechten Arzt-Patienten-Verhältnis und unerwünschten Arzneimittelreaktionen [108]. Betrachtet man nun das Patientenkollektiv der APRONTA-Studie, zeigen sich folgende übereinstimmende Merkmale: Alter (Median: 70 Jahre), die damit verbundenen Komorbiditäten, Tumorstadium IV (Metastasen, Beschwerdesymptomatik) und lange Behandlungsdauer (Chemotherapiezyklen aller drei Wochen, Levofloxacin/Placeboeinnahme an den Tagen 5-11 des jeweiligen Zyklus).

Beeinflusst werden kann die Non-Compliance durch eine gute Aufklärung, die dem Patienten die Wirkung des Medikaments erklärt und den daraus resultierenden persönlichen Nutzen darstellt. Überdies kann durch regelmäßige Compliance-Messungen, zum Beispiel durch Tablettenzählen, elektronische Beobachtungssysteme und Patiententagebücher, eine Steigerung der Adhärenz resultieren. Dazu führen ebenfalls Vereinfachungen der Therapieregime (Kombinations- und Retardmedikation)

[39,57]. Diese Ideen sollten in die Durchführung nachfolgender Studien einfließen, um das Risiko möglicher Non-Compliance zu minimieren.

Anzunehmen ist außerdem ein durch levofloxacinspezifische Toxizitäten (Emesis, Vomitus, Diarrhoe, allergische Reaktion, Depression etc.) bedingter Antibiotikatherapieabbruch, der ebenfalls zu einer geringeren Wirkungsentfaltung des Antibiotikums und folglich zu einer geringeren Infektratenreduzierung beitrug.

Auffällig in den Studienergebnissen war zudem eine vermehrte Grad I-Infektionsrate im Levofloxacinarm (13,3% vs. 5,8% im Placeboarm). Auch hier liegt der Grund möglicherweise in einer wie oben beschriebenen erhöhten Non-Compliance beziehungsweise einer gesteigerten Abbruchrate durch levofloxacinbedingte hämatologische und nichthämatologische Toxizitäten. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Infektionsgradverschiebung von höheren zu niedrigen Infektionsgraden, bedingt durch die antimikrobielle Wirkung des Levofloxacins. Diese konnte die Infektion nicht vollkommen verhindern, sorgte aber für eine Abwendung beziehungsweise Abschwächung von fulminanten bakteriellen Infektionen hin zu leichteren Grad-1-Infektionen.

Als beeinflussende Faktoren, die zu einer höheren Infektionsrate beitrugen und damit auch den Antibiotikabedarf steigerten, spielten in beiden Therapiearmen das im Vergleich mit anderen Studien erhöhte mediane Alter (70 Jahre), das überwiegend männliche Geschlecht (circa 80%), der hohe Anteil (75%) des weitfortgeschrittenen Tumorstadiums (IV) und die große Anzahl teilnehmender Patienten mit den schlechteren ECOG-Graden 1 und 2 (63,6%) nicht zu vernachlässigende Rollen.

Eine mögliche Resistenzbildung gegenüber Levofloxacin, die gegebenenfalls zu einer abgeschwächten Wirkung führte und einem vermehrten Einsatz zusätzlicher Antibiotika bedurfte, ist abermals auf ein gewisses Maß an Non-Compliance im Levofloxacinarm zurückzuführen. 55% aller zusätzlich applizierten Antibiotika fanden im Levofloxacinarm ihren Einsatz.

Eine regelmäßige Untersuchung gemäß Resistenzentwicklungen unter Fluorchinolonprophylaxe erfolgte in der Studie nicht. Eine Aussage zur Entwicklung Levofloxacin-resistenter gramnegativer Keime unter prophylaktischer Tavanic®-Gabe ist somit nicht möglich.

Zwei Drittel aller Infektionen ereigneten sich im ersten Zyklus der Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie. Dabei war sowohl Stratum A als auch Stratum B von der erhöhten Infektionsinzidenz betroffen. Als Ursache dieses Problems ist eventuell eine Zurückhaltung der behandelnden Ärzte, im ersten Zyklus die Chemotherapie zu reduzieren, zu nennen. In der Auswertung des Gesamtkollektivs konnte während des ersten Zyklus ein Herabsetzen des Docetaxel- und Carboplatinanteils in exakt vier Fällen registriert werden. Im Schnitt lag in den darauffolgenden Zyklen die Rate der reduzierten Chemotherapiepartner bei 18,1. Dies spiegelt sich in verminderten Infektionsraten wider. Eine weitere eher unwahrscheinliche Ursache könnte ein Carry-Over-Effekt sein, der für eine bessere Wirkung des Levofloxacins in den späteren Zyklen verantwortlich war.

Als häufigste Infektionen traten in beiden APRONTA-Studienarmen die Infektionen des Respirationstrakts inklusive Pneumonien und akuter Exazerbation chronischer Bronchitiden auf (Stratum A: 25,8%, Stratum B: 11,6%). Diese Tatsache konnte in der Studie von Cullen et al. (2005), in der Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen 500 mg Levofloxacin täglich p.o. oder Placebo erhielten, bestätigt werden. Infektionen des oberen und unteren Respirationstrakts besaßen einen Anteil von 37% aller Infektionen und zeigten somit ebenfalls den höchsten Prozentsatz [22]. Der Grund dafür liegt im Immunsystem, welches durch die Chemotherapie geschwächt wird und nicht mehr vollständig in der Lage ist, die mit der Luft eingeatmeten Krankheitserreger abzuwehren. Ähnlich verhielt es sich mit Infektionen des Urinaltrakts. Die APRONTA-Regimes wiesen Werte von 1,7% im Stratum A und 4,2% im Stratum B auf. Die Werte von Cullen et al. beliefen sich auf 8,3%. Andere Arten der Infektion wurden von Cullen et al. nicht aufgelistet und konnten somit nicht zum Vergleich herangezogen werden [22].

Auch die Zeit bis zur ersten Infektion zeigte sich von der Levofloxacinprophylaxe beeinflusst. Der mediane Wert im Placeboarm betrug 46 Tage. Im Levofloxacinarm lag die mediane Zeit bei 67 Tagen. Die Infektion trat somit im experimentellen Arm der Studie drei Wochen später als im Kontrollarm auf.

Den größten Benefit bezüglich der Zeit bis zur ersten Infektion zogen aus der Fluorchinolonprophylaxe die Subpopulationen der über 70-Jährigen und Patienten mit Tumoren im Stadium IV. Mit einer Differenz von 22 Tagen wiesen Personen über 70 Jahre im Stratum A eine mediane Zeit bis zur Infektion von 27 und im Stratum B von 69 Tagen auf. Bei Patienten mit Tumoren im Stadium IV wurden mediane Werte von 47 Tagen (Stratum A) und 69 Tagen (Stratum B) dokumentiert, Differenz: 22 Tage. Die

Wirkung des Antibiotikums tritt besonders bei diesen Untergruppen in den Vordergrund, da hier Organ- und Immunsystem besonders geschwächt sind und das Fluorchinolon am stärksten supportiv wirken kann. Bei älteren Patienten ist dies durch ihre Komorbidität bedingt, bei Stadium-IV-Patienten durch ihren progressiven und infiltrativ-wachsenden Tumor. Diese Erkenntnis sollte in Bezug auf die Lebensqualität der älteren Patienten und der Personen mit weit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom in der weiteren Behandlung unter der Chemotherapie Beachtung finden.

### 6.3 Diskussion der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Chemotherapie auf die Patienten sowie der Einfluss des prophylaktischen Einsatzes von Levofloxacin, kann am besten durch die Betrachtung des progressionsfreien Intervalls, der 1-Jahresüberlebensrate, des medianen Gesamtüberlebens sowie der hämatologischen respektive nicht-hämatologischen Toxizitäten verdeutlicht werden.

Das mediane progressionsfreie Intervall im Gesamtkollektiv betrug 137 Tage (95%KI: 118-165). Es bedurfte demnach einem Zeitraum von ungefähr 4,5 Monaten bis es zum Progress der Tumorerkrankung kam. Dabei zeigten sich in beiden Behandlungsarmen Unterschiede, die jedoch beim Log-Rank-Test als nicht signifikant erschienen,  $p=0,198$ . Im Placebo-Stratum betrug die mediane progressionsfreie Zeitspanne 121 Tage (95%KI: 100-148) beziehungsweise circa vier Monate und im Levofloxacin-Stratum 165 Tage (95%KI: 124-202), was einem Zeitraum von 5,5 Monaten entsprach. Daraus ergab sich eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls unter Levofloxacinprophylaxe von circa 1,5 Monaten.

Millwardt et al. führten im Jahr 2003 eine Studie ohne prophylaktische Antibiose durch. Sie wiesen ein Zeitintervall bis zum Progress nach, welches einen Bereich von ungefähr 24 Wochen (168 Tage) umfasste [60]. Ebenso verhielt es sich mit den Daten aus der Studie von Belani et al., in der die mediane Zeit bis zur Progression der Tumorerkrankung mit 5,4 Monaten (circa 165 Tage) angegeben wurde [12]. Die Daten sind demnach mit den hier vorliegenden Zahlen vergleichbar.

Ursache eines schlechteren progressionsfreien Intervalls im Placeboarm könnte neben der fehlenden Antibiotikaprophylaxe der vermehrte Einschluss von Tumoren im Stadium IV in den Placeboarm gewesen sein (82,6%). Zum Vergleich betrug der Anteil von Stadium IV-Tumoren im Levofloxacinarm nur 67,4%. Dieser Unterschied war mit  $p=0,014$  signifikant. Durch die fortgeschrittenen und fernmetastasierten Tumoren kommt es zu

einer schnelleren und ausgeprägteren Infiltration anderer Organe, die durch Schwächung des Organismus beziehungsweise des Immunsystems zu einem beschleunigten Progress führt, der sich in der 1-Jahresüberlebensrate und im medianen Gesamtüberleben widerspiegelt.

Die längsten progressionsfreien Intervalle zeigten sich bei weiblichen Studienteilnehmern, ECOG-Graden von 0 und dem Plattenepithelkarzinom.

Frauen wiesen den höchsten medianen Wert mit 192 Tagen auf. Es lässt sich vermuten, dass diese Tatsache in ihrer relativ kleinen Gruppe von insgesamt 38 Personen (20,3%) begründet liegt. Aus diesem Grund ist die Erkenntnis vorsichtig zu werten. Der Vergleich mit den Männern (124 Tage) wies mit einem  $p=0,072$  signifikante Tendenzen auf. Der deutliche progressionsfreie Überlebensvorteil der ECOG-0-Subpopulation (PFS: 181 Tage) ist auf die geringe körperliche Einschränkung und Ausprägung der Tumorerkrankung sowie die damit einhergehende schwächere Beschwerdesymptomatik zurückzuführen. Die Tumorverdopplungszeit beim Plattenepithelkarzinom liegt bei circa 300 Tagen, deshalb führt es später zu einem messbaren Progress als zum Beispiel das Adenokarzinom, bei dem die Verdopplungszeit nur circa 180 Tage beträgt [41].

Die 1-Jahresüberlebensrate aller Studienteilnehmer betrug im Schnitt 35,29% (95%KI: 28,46-42,60), was einer Personenzahl von 66 der insgesamt 187 Patienten entsprach. Die in beiden Therapiearmen aufgetretenen Unterschiede mit 33,7% (95%KI: 24,17-44,30) im Placeboarm und 36,84% (95%KI: 27,17-47,36) im Levofloxacinarm waren nicht signifikant ( $p=0,760$ ).

In der Studie von Booton et al. (2006) betrug die 1-Jahresüberlebensrate 39%, was den APRONTA-Werten nahe kommt. Die von Fossella et al. im Jahr 2003 publizierten Daten dokumentierten im DCb-Arm der Studie eine 1-Jahresüberlebensrate von 38% (95%KI: 33-43) [15,31]. In der Studie von Belani et al., die Docetaxel plus Platinkombinationen mit Vinorelbine plus Cisplatin kombiniert verglich, zeigte sich eine durchschnittliche 1-Jahresüberlebensrate im DCb-Arm von ebenfalls 38% (95%KI: 29-46) [13]. In der Giannakakis et al.-Studie aus dem Jahr 2001 lag die 1-Jahresüberlebensrate bei 44% [34]. Übertroffen wurde dieser relativ hohe Wert von zwei weiteren Studien: Millwardt et al. und Tsavaris et al. wiesen 1-Jahresüberlebensraten von 53% und 61,7% nach. Diese lagen somit deutlich über den Daten der aufgeführten APRONTA-Studie [60,100].

Auch bei einer Wertung der 1-Jahresüberlebensrate müssen die zu Gunsten des Placeboarms eingeschlossenen schlechteren ECOG-Grade und Tumor-IV-Stadien

berücksichtigt werden, die ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung und einen früheren Todeseintritt bedingen.

Das mediane Gesamtüberleben machte im Gesamtkollektiv der Studie 307 Tage (95%KI: 239-371)  $\pm$  circa 10 Monate aus. Einzeln betrachtet betrug es im Placeboarm 314 Tage (95%KI: 209-405) und im Levofloxacinarm 307 Tage (95%KI: 239-419). Auch hier zeigte sich ein geringer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der jedoch im Log-Rank-Test mit  $p=0,283$  nicht signifikant war. Betrachtet man andere Publikationen variieren auch in diesem Punkt die Angaben. Die Werte zum medianen Gesamtüberleben reichen dabei in den bekannten Veröffentlichungen von 9 Monaten bei Belani et al. (2005) und Giannakakis et al. (2001) über 9,4 Monate in einer Fossella et al.-Studie (2003), 11,2 Monate bei Jahanzeb et al. (2000) bis hin zu 12,9 Monaten in einer Studie von Millwardt et al. aus dem Jahr 2003 [13,32,34,46,60].

Die APRONTA-Daten können auch in diesem Fall als repräsentativ gewertet werden.

Die Subgruppe der Frauen profitierte besonders von der Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie. Das spiegelt der Wert des medianen Gesamtüberlebens mit 519 (95%KI: 267-771) Tagen wider. Er lag deutlich höher als bei den Männern. Hier belief sich der Zeitraum auf 231 (95%KI: 186-292) Tage. Dies war eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 288 Tagen (circa 9,4 Monate).

Von besonderer Bedeutung für das Gesamtüberleben stellte sich das Tumorstadium heraus. Dabei belief sich der mediane Wert im Stadium IIIB auf 452 (95%KI: 186-718) Tage (circa 14,8 Monate). Im Stadium IV betrug er nur 291 (95%KI: 233-349) Tage was ungefähr 9,5 Monaten entspricht,  $p=0,072$ . Diese Lebensverlängerung liegt der nicht-metastasierten Form des Tumors im Stadium IIIB zu Grunde.

Wenn man die Ansprechrate der Tumoren in beiden Behandlungsarmen vergleicht, stellt man fest, dass auch in diesem Bereich keine signifikanten Unterschiede mit  $p=0,470$  bestanden. Im gesamten Studienkollektiv kam es genau zu einer kompletten Remission, die sich im Levofloxacinarm darstellte (insgesamt: 0,5%). Partielle Remissionen erlebten 30,4% der Placebo- und 28,4% der Antibiotikapatienten (insgesamt: 29,4%). Die größten Differenzen zeigten sich bezüglich der Stabilität der Tumorerkrankung, die sich zugunsten des Levofloxacinarms mit 40% im Gegensatz zum Placeboarm mit 33,71% verschoben zeigte (insgesamt: 36,9%) und in Bezug auf die Progression der Tumorerkrankung, die 20,7% der Patienten im Placeboarm und nur 12,6% im Levofloxacinarm erlebten (insgesamt: 16,6%). 16,6% aller Patienten waren bezüglich der



Ansprechrate nicht evaluierbar. Die Ursache dafür ist, dass die Tumorausdehnung nach RECIST gewöhnlich erst im zweiten Zyklus oder sogar erst später das erste Mal neu bestimmt wurde. Die meisten der nicht-evaluierbaren Patienten brachen vor dieser Neubestimmung der Tumorausdehnung die Therapie ab oder verstarben zuvor. Als weiterer Grund sind die „Follow-Up-Verluste“ vor der ersten Neubestimmung zu nennen. Ähnliche und somit vergleichbare Ansprechraten zeigten die Studien von Belani et al. aus dem Jahr 2000 und von Booton et al. aus dem Jahr 2006. Bei Belani et al. betrug die komplette Remission 3%, die partielle Remission 33%, die Stabile Tumorerkrankung 36% und die Progression 12%. Ein Rest der Patienten (15%) war bezüglich der Ansprechrate nicht zu evaluieren. Die Ansprechrate lag bei 36% [12]. Die Raten der Booton et al.-Studie lagen für eine komplette Remission bei 0%, für partielle Remission bei 31%, für stabile Tumorerkrankung bei 26%, für Progression bei 27% und für die nicht evaluierbaren Patienten bei 15%. Die Ansprechrate lag bei insgesamt 32% [15]. Auch in diesem Punkt können die APRONTA-Daten mit den Literaturwerten verglichen werden.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass in der hier dargelegten Auswertung in Bezug auf das Ansprechen des Tumors kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen existiert. Das mediane Überleben und das progressionsfreie Intervall waren mit Daten aus anderen Studien vergleichbar [12,15].

## 6.4 Diskussion der Toxizität

### 6.4.1 Hämatologische Toxizität

Bei Betrachtung der hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 zeigte sich in der APRONTA-Studie folgendes Bild:

Anämie:	6,5% im Placeboarm	- 2,1% im Levofloxacinarm	p=0,537
Leukopenie	50,0% im Placeboarm	- 62,1% im Levofloxacinarm	p=0,629
Thrombopenie:	12,0% im Placeboarm	- 7,4 % im Levofloxacinarm	p=0,205
Neutropenie:	51,1% im Placeboarm	- 61,0% im Levofloxacinarm	p=0,626

In den folgenden zum Vergleich herangezogenen Studien wurden Chemotherapeutika in den Dosierungen 75-80mg/m<sup>2</sup> Docetaxel und Carboplatin 6 AUC ohne prophylaktische Antibiose verabreicht.

Die Booton et al.-Studie zeigte vergleichbare Daten bezüglich Grad 3/4-Toxizitäten. Diese setzten sich aus 3% Anämien, 50% Leukopenien, 7% Thrombopenien, 74% Neutropenien zusammen[15].

Die hämatologischen Grad 3/4-Toxizitäten in der Studie von Ramalingam et al. (2004) beliefen sich auf 24% Anämien, 76% Leukopenien, 12% Thrombopenien und 88% Neutropenien [75].

Zwei Studien von Belani et al. aus den Jahren 2005 und 2000 (Werte stehen in Klammern) wiesen Studienwerte aus, die ebenfalls Ähnlichkeiten mit den APRONTA-Daten zeigten: 11% (3%) Anämien, 49% Leukopenien, 7% (12%) Thrombopenien und 74% (85%) Neutropenien [12,13].

Ein möglicher Grund für die höhere, nicht signifikante Anzahl an Neutropenien im Levofloxacinarm könnte das Nebenwirkungsprofil des Fluorchinolons sein. Dieses weist neben allgemeinen Symptomen wie Schwindel und Niedergeschlagenheit, einer selten auftretenden Tendinitis oder einer Schädigung des heranwachsenden Knorpels auch eine, wenn auch selten auftretende, Neutropenie auf [40]. Eine weitere Ursache der weniger ausgeprägten Neutropenierate stellt die vermehrte G-CSF-Gabe dar. Diese umfasste im Placeboarm 62 Zyklen. Im Levofloxacinarm wurde G-CSF in 45 Zyklen eingesetzt.

#### **6.4.2 Nicht hämatologische Toxizität**

Betrachtet man die nichthämatologischen Toxizitäten, erkennt man, dass sich beide Studienarme sehr ausgeglichen darstellen. Nur die Vergleichsmerkmale Mukositis und Obstipation zeigten signifikante beziehungsweise tendenziell signifikante Unterschiede. Von Mukositis betroffen waren 16,9% der Levofloxacinpatienten und 6,5% der Placebogruppe bei  $p=0,081$ . Zu größeren Unterschieden mit Signifikanzniveau kam es bei Betrachtung der Obstipation. Es litten 21,7% der Placebogruppe und 33,7% der Levofloxacingruppe darunter,  $p=0,052$ .

Die Genese der Mukositis ist multifaktoriell. Mukositis kann zum Beispiel durch einen unzureichenden Zahn- beziehungsweise Ernährungsstatus hervorgerufen werden. Dies wird durch einen schlechten Performance-Score (ECOG-Grad 2/3) verursacht, der es den Patienten nicht erlaubt, ausreichende Mundhygiene zu betreiben. Ein weiterer Grund ist

die Chemotherapie aus Docetaxel und Carboplatin. Diese greift vor allem in die Zellteilungsvorgänge der sich schnell teilenden Epithelschichten ein, kann so die Schleimhautzellen schädigen und zu Aphten und offenen, zum Teil blutigen Stellen an den Schleimhäuten führen. Bei längerer Anwendung von Levofloxacin ist auch die Entstehung einer Sprosspilzinfektion (Candida) im Mundraum möglich. Bakterien, die Resistenzen gegenüber Levofloxacin aufweisen, können an den prädisponierten Stellen eine sogenannte Superinfektion auslösen und im weiteren Verlauf zu schwersten Mukositiden führen. Dies erklärt die erhöhte Anzahl an Mukositis erkrankten Patienten im Levofloxacinarm [80].

Auf Grund von chemotherapiebedingter Schwächung der Patienten sowie der Tumorprogression leiden Krebspatienten oft an motorischer Inaktivität. Tritt diese in Kombination mit einer verminderten Nahrungsaufnahme, ausgelöst durch einen schmerzhaften Kau- und Schluckvorgang bei Mukositis und nutritiver Umstellung auf, kann es zu einer therapiebedürftigen Obstipation kommen. Nebenwirkungen anderer Medikamente, vornehmlich Opiate und trizyklische Antidepressiva, wirken ebenfalls hemmend auf die Darmmotorik [55]. Des Weiteren kann es zu einer durch Taxane (Docetaxel) ausgelösten Neurotoxizität und damit einhergehenden Obstipation führen. Das vermehrte Auftreten von Obstipationen im Levofloxacinarm ist neben den oben benannten Gründen in einer erweiterten Medikation mit den sich daraus ergebenden gegenseitigen Wechselwirkungen begründet.

Prinzipiell zeigte die Docetaxel/Carboplatin-Therapie, belegt durch folgende Beispiele, ein geringes gastrointestinales Nebenwirkungsprofil. Es kam in 1,1% zu einer Grad 3/4 – Übelkeit im Placeboarm und in 3,2% im Levofloxacinarm. Fossella et al. und Ramalingam et al. bestätigen dies mit ihren Ergebnissen (6,2%; 4,5%). Vergleicht man die Übelkeitsrate Grad 3/4 stellt sich ein ähnliches Bild dar. Auch die Diarrhoeraten (Grad 3 und 4) von 9,7% im Stratum A und 3,3% im Stratum B werden durch die von Ramalingam et al. mit durchschnittlich 6% und Fossella et al. mit 5,2% bestätigt [32,75]. Die Mukositis betrachtend zeigt sich in der Studie von Tsavaris et al. eine durchschnittliche Mukositisrate von 6% (alle Grad 1) und in der Studie von Booton et al. eine Rate von 10,4% (Grad 3 und 4) [15,100]. Aus dem Einsatz von Levofloxacin resultiert kein toxizitätsbezogener Vorteil gegenüber dem Placeboarm.

## 7 Zusammenfassung

Die bestmögliche Therapie beim Bronchialkarzinom im Stadium IIIB/IV ist zu diesem Zeitpunkt eine Chemotherapie, die bei bestimmten Indikationen mit einer Bestrahlung oder palliativen Operation ergänzt werden kann. Vor allem Platinderivate und Substanzen der zweiten Generation, zum Beispiel Taxane, finden ihren Einsatz in Form einer Kombinationschemotherapie. Diese Substanzkombination weist eine gute Tumoransprechrage auf. Es kommt im Rahmen der Chemotherapie vor allem bei älteren Patienten zu hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten. Dazu zählen besonders Infektionen, an deren Folgen über 50% der Patienten, die an einem soliden Tumor leiden, versterben [43,66].

Als primäres Studienziel der APRONTA-Studie galt die Infektionsrate unter dem Einfluss von prophylaktisch appliziertem Levofloxacin zu reduzieren. In zwei bisher durchgeführten Studien konnte der Beweis erbracht werden, dass die Rate der Infektionsereignisse bei neutropenischen Patienten durch eine Antibiotikaprophylaxe mit Fluorchinolonen beziehungsweise Roxithomycin/Ciprofloxacin unter der Chemotherapie sank [29,98].

Die 187 ausgewerteten Patienten erhielten eine Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie. Ein Studienarm bekam zusätzlich ein Antibiotikum, der andere Placebo. Dabei zeigte sich eine deutliche relative Minderung der Infektionsrate um 25,1%, die jedoch mit  $p=0,263$  als nicht signifikant zu werten ist. Zusätzlich konnte eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Infektion festgestellt werden, was besonders bei Patienten über 70 Jahre deutlich wurde.

Weitere Ergebnisse von Engels et al. und Tjan-Hejinen et al., die unter Prophylaxe eine sinkende Neutropenie- und Fieberinzidenz aufzeigten, wurden nicht bestätigt [29,98].

Bezug nehmend auf die sekundären Studienziele lassen sich Vorteile für den Levofloxacinarm in den Bereichen medianes Gesamtüberleben, progressionsfreies Intervall und 1-Jahresüberlebensrate vermuten. Diese zeigten jedoch bei niedrigen p-Werten keine Signifikanz. Dabei führte der prophylaktische Antibiotikaeinsatz zu einer medianen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um 1,5 Monate und die 1-Jahresüberlebensrate wurde relativ um 10% gesteigert. Das mediane Gesamtüberleben zeigte sich unter Levofloxacingabe unverändert.

Die APRONTA-Studie konnte belegen, dass eine Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie besonders gute Wirkungen auf das mediane Gesamtüberleben bei weiblichen

Studienteilnehmern aufwies. Dies galt auch für Probanden mit einem Tumor im Stadium IIB.

Bezüglich der Toxizitätenverteilung wiesen beide Therapiearme ebenfalls eine ausgeglichene Verteilungsstruktur ohne signifikante Vorteile des experimentellen Arms auf.

## 8 Schlussfolgerung

Nach einer Auswertung der hier vorliegenden Daten kann eine prophylaktische Fluorchinolongabe nach Chemotherapie nicht ausnahmslos empfohlen werden. Dennoch wurde unter Berücksichtigung von Non-Compliance und einer vermehrten toxizitätsbedingten Abbruchrate im experimentellen Arm der Studie die infektionsreduzierende Wirkung von prophylaktischem Levofloxacin aufgezeigt. Mögliche Resistenzentwicklungen gegenüber Fluorchinolonen nach prophylaktischer Antibiotikaherapie wurden in dieser Studie nicht ausgewertet und konnten somit nicht näher diskutiert werden. Neben dieser offenen Frage stellt sich das Problem der finanziellen Belastung. Die Prophylaxe bringt hohe zusätzliche Kosten für die Krebstherapie mit sich und sollte in einer ausführlichen Kosten-Nutzen-Analyse erörtert werden. Bis auf Patienten mit Tumoren im Stadium IIIB, bei denen das progressionsfreie Intervall unter Fluorchinolonprophylaxe bedeutsam verlängert werden konnte, wies keine der aufgeführten Levofloxacin-Subpopulationen einen signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe in den Studienzielen „Medianes Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ auf. Daher sollte vor Antibiotikagabe eine genaue Beurteilung des Patientenprofils erfolgen (Neutropenie über 7 Tage, Komorbidität etc.), um den größtmöglichen Benefit im Sinne des Patienten zu erzielen.

Unter Annahme einer zu hohen Infektionsreduktionsrate wurden die Populationsgruppen der Studie im Voraus möglicherweise zu klein gewählt. Die Auswirkungen einer prophylaktischen Antibiotikagabe nach Chemotherapie sollten deshalb in weiteren größeren Studien untersucht werden.

## 9 Literaturverzeichnis

- 1 **Adam J**: Statistisches Know-how in der medizinischen Forschung. Ullstein Mosby, Berlin, 1992, S. 96-141, S. 447-452
- 2 **Alberg AJ**, Ford JG, Samet JM: Epidemiology of lung cancer. *Chest* 132 (2007) 29-55
- 3 **Agarwala SS**: Paraneoplastic syndromes. *Med Clin North Am* 80 (1996) 173-184
- 4 **American Cancer Society**: Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society, 2008, S. 13-15
- 5 **Appendino G**, Gariboldi P, Gabette B et al.: Four new taxanes from needles of *Taxus baccata*. *Fitoterapia* 64 (1993) 47-51
- 6 **Arnold MS**, Patchell R: Paraneoplastic syndromes. In: Devita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (Hrsg): *Cancer Principles And Practice Of Oncology*. 6<sup>th</sup> edition, JB Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001, S. 2511-2536
- 7 **Arriagada R**, Bergmann B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J for the International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 350 (2004) 351-360
- 8 **American Society of Clinical Oncology**: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2996-3018
- 9 **Aventis Pharma**: Produktmonographie Taxotere (Docetaxel) (2001) 1-5
- 10 **Becher H**: Epidemiologie des Bronchialkarzinoms. *Munch Med Wochenschr* 134 (1992) 569
- 11 **Beelte AK**, Pritzkeleit R, Katalinic A: Lungenkrebsinzidenz und –mortalität – aktuelle Trends und Hochrechnungen aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein, *Dtsch Med Wochenschr* 133 (2008) 1487-1492
- 12 **Belani CP**, Einzig A, Bonomi P, Dobbs T, Capozzoli MJ, Earhart R, Cohen LJ, Luketich JD: Multicenter phase III trial of docetaxel and carboplatin in patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Ann Of Onc* 11 (2000) 673-678
- 13 **Belani CP**, Fossella FV on behalf of TAX 326 Study Group: Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 104 (2005) 2766-2774
- 14 **Bonomi P**, Kim KM, Fairclough D, Cella D et al.: Comparison of survival and quality of life in advanced non-small lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposid with cisplatin: results of an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 18 (2000) 623-631
- 15 **Booton R**, Lorigan P, Anderson H, Baka S, Ashcroft L, Nicolson M, O'Brien M, Dunlop D, O'Byrne K, Larence V, Snee M, Dark G, Thatcher N: A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin c/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin c/vinblastin/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicenter trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG). *Ann Of Onc* 17 (2006) 1111-1119
- 16 **Buchheidt** et al.: Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. *Ann Hematol* 82 (2003) 127-132
- 17 **Casali A**, Verri C, Paoletti G, Tropea F, Modugno G, Frasca AM, Ameglio F, Tonadella R, Gallo Curcio C: Chemoprophylaxis of bacterial infections in granulocytopenic cancer patients using norfloxacin. *Chemioterapia* 7 (1988), 327-329

- 18 **Cancer Therapy Evaluation Program**, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. 31. März 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), veröffentlicht am: 9. August 2006
- 19 **Ceppi P**, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, Lo Iacono M, Cappia S, Papotti M, Scagliotti GV: Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Journal of Clinical Oncology* 26 (2008) 3543-3551
- 20 **Cohen MH**: Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In: Strauss MJ (Hrsg.): *Lung Cancer, Clinical Diagnosis and Treatment*. 2<sup>nd</sup> edition, Grune and Stratton, New York, 1983, S. 97-111
- 21 **Cortez JE**, Pander R: Docetaxel. *J Clin Oncol* 13 (1995) 2643-2655
- 22 **Cullen M**, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, Stuart N, Rea D, Bower M, Fernando I, Huddart R, Gollins S, Stanley A, Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (Significant) Trial Group: Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 353 (2005) 988-998
- 23 **Denson KW**: Re: Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 91 (1999) 803-804
- 24 **Deutsch HM**, Glinski JA, Hernandez M, Haugwitz RD, Narayanan VL, Suffness M, Zakow LH: Synthesis of congeners and prodrugs. 3 water-soluble prodrugs of taxol with potent antitumor activity. *J Med Chem* 32 (1989) 788-792
- 25 **Dillman RO**, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR: Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven year follow up of CALGB 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88 (1996) 1210-1215
- 26 **DiMatteo MR**: Variations in patients adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med. Care* 42 (2004) 200-209.
- 27 **Dudeck J**, Wagner G, Grundmann E: *Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*. 5. Aufl, Zuckschwerdt, München, 1999, S. 34, S. 37, S. 49
- 28 **Eisenhaur EA**, Vermoken JB. The taxoids. *Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. Drugs* 55 (1998) 5-30
- 29 **Engels EA**, Lau J, Barza M: Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 16 (1998) 1179-1187
- 30 **European Society of Clinical Oncology**: ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 12 (2001) 1049-1050
- 31 **Fossella FV**, Lee JS, Murphy WK et al: Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12 (1994) 1238-1244
- 32 **Fossella FV**, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V et al: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21 (2003) 3016-3024
- 33 **Fossella FV**, Belani CP for the TAX 326 group: Phase III study (TAX 326) of docetaxel-cisplatin (DC) and docetaxel-carboplatin (DCb) versus vinorelbine-cisplatin (VC) for the first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): Analysis in elderly patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (2003) A2528
- 34 **Giannakakis TD**, Kakolyris S, Michailakis M et al: Final results of a phase II study of docetaxel (TXT) and carboplatin (CBDCA) combination in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): an ongoing study. *Proc Soc Clin Oncol* 20 (2001) 273a (Abstr 2845)



- 35 **Gridelli C**, Perrone F, Gallo C, Cigolari F, Rossi A, Piantedosi F et al.: MILES investigators: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 362-372
- 36 **Grilli R**, Oxman AD, Julian JA: Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: How much benefit is enough. *J Clin Oncol* 11 (1993) 1866-1877
- 37 **Grippi MA**: Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 25 (1990) 12-24
- 38 **Hanauske A**, Eismann U, Oberschmidt O, Pospisil H, Hoffmann S, Hanauske-Abel H, Ma D, Chen V, Paoletti P, Niyikiza C: In vitro chemosensitivity of fresh explanted tumor cells to pemetrexed is correlated with target gene expression. *Invest New Drugs* 25 (2007) 417-423
- 39 **Haynes RB**, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP: Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2005) CD000011
- 40 **Heinzmann WR**, Spencker FB: *Antiinfektiöse Chemotherapie für Klinik und Praxis: Hinweise zur Therapie mit Antibiotika, Antimykotika, Virustatika und antiparasitären Mitteln.* 2. Aufl, Stuttgart, 2004, S. 318-350
- 41 **Herold G**: *Innere Medizin 2005: eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung – mit ICD10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln, 2005, S. 334-338
- 42 **Hilkens PHE**, Verweij J, Vecht CJ, Stoter G, Bent MJ: Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Of Onc* 8 (1997) 187-190
- 43 **Homs J**, Walsh D, Panta D, Lagman R et al.: Infectious complication of advanced cancer. *Support Care Cancer* 8 (2000) 487-492
- 44 **Horwitz SB**, Lothstein L, Manfredi JJ, Mellado W, Parness J, Roy SN, Schiff PB, Sorbara L, Zeheb R: Taxol: mechanisms of action and resistance. *Ann NY Acad Sci* 466 (1986) 733-44
- 45 **Inagaki J**, Rodriguez V, Bodey GP: Causes of death in cancer patients. *Cancer* 3 (1974) 568-573
- 46 **Jahanzeb M**, Sarna G, Hirsch R et al.: A multicenter phase II trial of carboplatin (C) and docetaxel (D) in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Soc Clin Oncol* 19 (2000) 514a (Abstr 2017)
- 47 **Jemal A**, Siegel R, Ward E et al.: Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 58 (2008) 71-96
- 48 **Jeremic B**, Shibamoto Y, Acimovic L et al.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 14 (1996) 1065-1070
- 49 **Katsuyuki H**, Keitaro M, Hiroshi U, Katsuyuki K, Masahiro T, Mitsune T: Meta-Analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Incol* 22 (2004) 3852-3859
- 50 **Kelly K**, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK et al.: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a southwest oncology group trial. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3210-3218
- 51 **Kubota K**, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y et al.: Final results of a randomized phase III trial of docetaxel and cisplatin versus vindesine and cisplatin in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) A1180

- 52 **Le Chevalier T**, Arriagda R, Tarayre M et al.: Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung carcinoma (letter). *J Natl Cancer Inst* 84 (1992) 58.
- 53 **Le Chevalier T**, Monnier A, Douillard JY, Ruffie P, Sun XS, Belli L, Ibrahim N, Bougon N, Berille J: Docetaxel (Taxotere) plus cisplatin: an active and well-tolerated combination in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 34 (1998) 2032-2036
- 54 **Le Marchand L**, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT: Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case control study in Hawaii. *J N C I* 81 (1989) 1158-1164
- 55 **Lutz L**: Therapie gastrointestinaler Nebenwirkungen. In: Manual; Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag, München, 2001, S. 100-103
- 56 **Manfredi JJ**, Horwitz SB: Taxol: An antimetabolic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther* 25 (1984) 83-125
- 57 **McKenney JM**, Munroe WP, Wright JT Jr: Impact of an electronic medication compliance aid on long-term blood pressure control. *J. Clin. Pharmacol.* 32 (1992) 277-283
- 58 **Miller VA**, Rigas JR, Francis PA et al.: Phase II trial of a 75mg/m<sup>2</sup> dose of docetaxel with prednisone premedication for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer* 75 (1995) 968-972
- 59 **Miller AB**, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B et al.: Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 108 (2004) 269-276
- 60 **Millwardt MJ**, Boyer MJ, Lehner M, Clarke S, Rischin D, Goh BC, Wong J, McNeil E, Bishop JF: Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients. *Ann of Onc* 14 (2003) 449-454
- 61 **Mountain CF**: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111 (1997) 1710-1717
- 62 **Müller M**: Chirurgie für Studium und Praxis unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. 8. Aufl., Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach am Rhein, S. 103-109
- 63 **Müller KM**, Wiethage T: Pathologie, Klassifikation und Stadieneinteilung bösartiger Lungentumoren. *Radiologe* 44 (2004) 415-42
- 64 **Nathanson L**, Hall TC: Paraneoplastic Syndromes. *Sem Oncol* 24 (1997) 265-268
- 65 **Non-small cell lung cancer collaborative group**: Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Brit Med J* 311 (1995) 899-909
- 66 **Nosari A**, Barberis M, Landonio G et al.: Infections in haematologic neoplasms: autopsy findings. *Haematologica* 76 (1991) 135-140
- 67 **Novello S**, Le Chevalier T: Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1. Early-stage disease. *Oncology (Williston Park)* 17 (2003) 357-364
- 68 **OncoHexal Arzneimittel Vertriebs GmbH/Hexal AG**: Fachinformation Carboplatin (1998) 1-5
- 69 **Parkin DM**, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55 (2005) 74-108
- 70 **Parness J**, Horwitz SB: Taxol binds to polymerized tubulin in vitro. *J Cell Biol* 91 (1981) 479-487

- 71 Partridge AH**, Avorn J, Wang PS, Winer EP: Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 94 (2002) 652-661
- 72 Pearson FG**: Non-small cell lung cancer: role of surgery for stage I-III. *Chest* 116 (1999) 500-503
- 73 Pfister D**, Johnson D, Azzoli C, Sause W, Smith T, Baker S, Olag J, Stover D, Strawn J, Turrisi A, Somerfield M: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 22 (2004) 330-353
- 74 Ramalingam S**, Bonomi P, Dobbs T, Einzig A, Wojtowicz-Praga S, Cascino M, Belani CP: Docetaxel and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): dose of carboplatin influences outcome. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) 316a (Abstr 1263)
- 75 Ramalingam S**, Dobbs TW, Einzig A, Wojtowicz-Praga S, Cascino M, Bonomi P, Belani CP: Carboplatin and docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 53 (2004) 439-444
- 76 Reck M**,
- 77 Ries LAG**, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
- 78 Robert Koch Institute** (Hrsg.) and Association of Population-based Cancer Registries in Germany (Hrsg.): *Cancer in Germany, 2003 – 2004. Incidence and Trends.* 6<sup>th</sup> edition., Berlin, 2008
- 79 Rosell R**, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J: Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung cancer* 26 (1999) 7-14
- 80 Samonis G**, Kofteridis PD, Maraki S, Alegakis D, Mantadakis E, Papadakis J, Gikas A, Falagas ME: Letters to the editor – Levofloxacin and Moxifloxacin increase human gut colonization by candida species. *Antimicrob agents chemother* 49/12 (2005) 5189
- 81 Sandler AB**, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y et al.: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 122-130
- 82 Sandler AB**, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel/Carboplatin alone or with Bevacizumab for non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 355 (2006) 2542-2550
- 83 Sause W**, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W, Byhardt R, Dar A, Turrisi A: Final results of phase III trial in regionally advanced non-small cell lung cancer. RTOG, ECOG and SWOG. *Chest* 117 (2000) 358-364
- 84 Scagliotti GV**, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L et al.: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 4285-4291

- 85 Scagliotti GV**, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26 (2008) 3543-3551
- 86 Schiller JH**: Current standards of care in small-cell non-small-cell lung cancer. *Oncology* 61 (suppl; 2001) 3-13
- 87 Schiller JH**, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 (2002) 92-98
- 88 Schütte W**, Bork I, Wollschläger B, Schädlich S. Combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Clin Drug Invest* 21 (2001) 161-168
- 89 Schütte W**, Blankenburg T, Guschall W, Dittrich I, Schröder M, Schweisfurth H, Chemaissani A, Schumann C, Dickgreber N, Appel T, Ukena D: Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly Paclitaxel/Carboplatin. *Clin Lung Cancer* 7 (2006) 338-343
- 90 Spira A**, Ettinger DS: Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 350 (2004) 379-392
- 91 Statistisches Bundesamt**: Pressemitteilung Nummer 217 vom 25.05.2007 auf [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (aufgerufen am 12.02.2009)
- 92 Strauss et al.**: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 (2004) Abs 7019
- 93 Tanaka F**, Yanagihara K, Otake Y, Miyahara R, Kawano Y, Nakagawa S, Shoji T, Wada H: Surgery for non-small cell lung cancer: postoperative survival based on the revised tumor-node-metastasis classification and its time trend. *Eur J Cardiovasc Surg* 18 (2000) 147-155
- 94 Therasse P**, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther StG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Nat Cancer Inst* 92 (2000) 205-216
- 95 Thomas M**, Gatzemeier U, Georg R, Matthiessen W, Morr H, Schoenfeld N, Ukena D, Stamatis G: Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 54 (2000) 361-371
- 96 Thomas M**, Morr H, Niederle N: Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis: C2 Lungenkarzinom - URL: [http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter\\_C002.php](http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter_C002.php) (Stand: Mai 2005), aufgerufen am 20.02.2009
- 97 Tiseo M**, Boni L, Ardizzoni A: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: does cisplatin versus carboplatin make a difference? *J Clin Oncol* 23 (2005) 6276-6277
- 98 Tjan-Heijnen VC**, Postmus PE, Ardizzoni A, Manegold CH, Burghouts J et al.: Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: An EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 12 (2001) 1359-1368
- 99 Travis WD**, Colby TV, Corrin B et al. (Hrsg.): Histological typing of lung and pleural tumours. 3<sup>rd</sup> edition. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1999

- 100 Tsavaris N**, Kosmas C, Skopelitis E, Gennatas K, Zorbala A, Papas P, Gouveris P, Antypa G, Rokana S, Tzelepis G: A phase II study of the docetaxel-carboplatin chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung* 183 (2005) 405-416
- 101 Untersteiner**, Hubert: Statistik – Datenauswertung mit Excel und SPSS. 2.Aufl, Facultas Verlags- und Buchhandels AG, Wien (A), 2007, S. 109-119, S. 129-161
- 102 US Government Printing Office**, US Department of Health and Human Services (Washington, DC): The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. Publication 87-8398 (1986)
- 103 US Government Printing Office**, US Environmental Protection Agency (Washington, DC): Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Publication EPA/600/600F (1992)
- 104 Van Warmerdam LJC**, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, Maes RAA, Beijnen JH: The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. *J Cancer Res Clin Oncol* 121 (1995) 478-486
- 105 Winton et al.**: A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer, Intergroup JBR.10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 (2004) Abs 7018
- 106 Wittekind CH**, Maier HJ, Bootz F: UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6.Aufl, Springer, Berlin, 2002, S. 91-95
- 107 World Health Organization**: Histological typing of lung and pleural tumors, 3<sup>rd</sup> edition, World Health Organization, Geneva, 1999
- 108 World Health Organization**: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization, Geneva, 2003
- 109 Wozniak AJ**, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR et al.: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 16 (1998) 2459-2465
- 110 Zalberg J**, Millwardt M, Bishop J, McKeage M, Zimet A, Toner G, Friedlander M, Barter C, Rischin D, Loret C, James R, Bougan N, Berille J: Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16 (1998) 1948-1953

## 10 Thesen

1. Das Bronchialkarzinom ist die vierthäufigste Todesursache in Deutschland.
2. Die Therapie des Bronchialkarzinoms orientiert sich an der Tumorhistologie, die zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom unterscheidet.
3. Als Therapie der Wahl beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IIIB/IV gilt zurzeit die Chemotherapie.
4. Docetaxel und Carboplatin ergeben eine Chemotherapiekombination, die auf Grund von guten Überlebensraten bei niedrigen Toxizitäten häufig Anwendung findet.
5. Eine der häufigsten Nebenwirkungen nach einer Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin ist die neutropenieassoziierte Infektion.
6. Chemotherapiebedingte Infektionen gehören zu den häufigsten Todesursachen von Krebspatienten.
7. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer prophylaktischen Levofloxacingabe auf die Infektionsrate unter Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie untersucht.
8. In die Auswertung der Studie gingen die Daten von 187 älteren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB/IV ein.
9. Die prophylaktische Antibiotikagabe zeigte eine 25%ige Reduzierung der Infektionsrate im experimentellen Arm der Studie.
10. Die Levofloxacinprophylaxe verlängerte ebenso den Zeitraum bis zum Eintritt der ersten Infektion. Dies wurde besonders bei Patienten über 70 Jahre deutlich.
11. Die prophylaktische Antibiotikagabe verlängerte das mediane progressionsfreie Intervall um 1,5 Monate und steigerte die 1-Jahresüberlebensrate um 10%, jedoch in beiden Fällen ohne Signifikanz. Das mediane Gesamtüberleben zeigte sich unter prophylaktischer Levofloxacingabe unverändert.
12. Die Levofloxacinprophylaxe hatte keinen großen Einfluss auf die hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten der Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie.
13. Sowohl Frauen als auch Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIB profitierten in Bezug auf progressionsfreies Intervall und medianes Gesamtüberleben am meisten von einer Docetaxel/Carboplatin-Chemotherapie.
14. Die bisher nicht etablierte prophylaktische Antibiotikagabe nach Chemotherapie bei NSCLC im Stadium IIIB/IV kann nach Auswertung der Studie nicht generell empfohlen werden. Die Indikation ist individuell zu stellen.

# Tabellarischer Lebenslauf

## 1. Persönliche Daten

Name: Poser, Marian  
Geburtsdatum: 03.09.1982  
Geburtsort: Greifswald  
Anschrift: August-Bebel-Straße 69  
06108 Halle

## 2. Ausbildung

1989-1993 87. Grundschule Leipzig  
1993-2001 Georg-Christoph-Lichtenberg-Gymnasium Leipzig – Abschluss  
Allgemeine Hochschulreife  
08/2001-09/2002 Ausbildung zum Bankkaufmann – Abbruch nach 12 Monaten  
10/2002 – 03/2009 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg – Abschluss 2. Ärztliche Prüfung

## 3. Praktisches Jahr

08/2007 – 12/2007 Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus St. Elisabeth und St.  
Barbara, Halle, CA Dr. med. Wollert  
12/2007 – 03/2008 Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Venerologie der MLU Halle, CA Prof. Dr. med. Marsch  
03/2008 – 07/2008 Klinik für Innere Medizin I, Krankenhaus Martha-Maria  
Halle-Dölau gGmbH, CA Prof. Dr. med. Busse

Halle, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Marian Poser

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Marian Poser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Antibiotikaphylaxe mit Levofloxacin versus Placebo bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom unter Docetaxel-Caboplatin-Therapie – Auswertung einer multizentrischen, randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Marian Poser



## **Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Chefarzt PD Dr. med. Wolfgang Schütte aus der Klinik für Innere Medizin II im Krankenhaus Martha Maria gGmbH für das Überlassen des Dissertationsthemas und die damit verbundene Möglichkeit, eine Promotion anzufertigen. Des Weiteren möchte ich mich für die wissenschaftlichen Hinweise, wertvollen Anregungen und vielfältige Unterstützung bedanken.

Einen besonderen Dank richte ich an Frau OÄ Dr. med. Sylke Nagel für ihre didaktische und fachkundige Hilfe, ihre Geduld und ihre motivierende Betreuung während meiner Arbeit.

Ferner danke ich meiner Familie, ohne die ein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre. Meinen Freunden danke ich dafür, dass sie mir immer den Rücken gestärkt haben und mir Auftrieb gaben. Sowohl mit ihrer konstruktiven Kritik als auch mit ihrem Verständnis trugen sie zum Gelingen dieser Promotion bei. H. Poser, Dr. U. Poser, S. Poser, I. Bartsch, D. Willkomm, B. Werner und S. Hering seien an dieser Stelle erwähnt.