

Aus der Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Mathias Freund

**„Behandlung von Patienten mit Sunitinib bei metastasiertem
Nierenzellkarzinom und Dialysepflicht- eine retrospektive Analyse“**

Inauguraldissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von
Dana Goebel
Rostock, Dezember 2011

Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof.Dr.med. Mathias Freund, Hämatologie/ Onkologie

2. Gutachter: Prof.Dr.med. Oliver Hakenberg, Urologie

3. Gutachter: Prof.Dr.med.Jochen Casper, Hämatologie/ Onkologie

Tag der Verteidigung: 20.11.2012

1. EINLEITUNG	6
1.1 EINFÜHRUNG ZUM THEMA	6
1.2. FRAGESTELLUNG.....	6
1.3. ALLGEMEINES	7
1.3.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	7
1.3.2 <i>Klassifizierung</i>	8
1.3.3 <i>Diagnostik</i>	11
1.3.4 <i>Risikostratifizierung und Prognosekriterien</i>	12
1.3.5 <i>NZK und Hämodialyse</i>	13
1.3.6 <i>neue Substanzen zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms</i>	13
1.4 TYROSINKINASEINHIBITOR SUNITINIB- STAND DER FORSCHUNG	15
2. PATIENTEN/ METHODEN	19
2.1 ZIELSETZUNG DER DATENERHEBUNG	19
2.1.1 <i>Primäre Ziele</i>	19
2.1.2 <i>Sekundäre Ziele</i>	19
2.2 DESIGN	19
2.2.1 <i>Charakteristik</i>	19
2.2.2 <i>Patientenzahl</i>	19
2.2.3 <i>Anforderung an die Prüfzentren</i>	19
2.2.4 <i>Patientenrekrutierung</i>	20
2.3 AUSWAHL DER PATIENTEN.....	20
2.3.1 <i>Einschlusskriterien</i>	20
2.3.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	20
2.4 ERHEBUNG DER ZIELKRITERIEN	21
2.4.1 <i>Patientendaten</i>	21
2.4.2 <i>Krankengeschichte</i>	21
2.4.3 <i>Laborparameter</i>	21
2.4.4 <i>dialysespezifische Daten</i>	22
2.4.5 <i>Toxizitäten</i>	22
2.4.6 <i>Evaluation schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE)</i>	23

2.4.7 Dosis/ Kursdaten	23
2.4.8 Ansprechen	24
2.5 STATISTISCHE ANALYSEN	25
2.5.1 Progressionsfreies Überleben	25
2.5.2 Gesamtüberleben	25
2.6 DATENVERARBEITUNG	25
2.7 ETHISCHE UND REGULATORISCHE BELANGE	26
2.7.1 Patienteninformation und Datenschutz	26
2.7.2 Richtlinien	26
3. ERGEBNISSE	27
3.1. ZIELKRITERIEN	27
3.1.1 Patientendaten	27
3.1.2 Krankengeschichte	33
3.1.3 Laborwerte	39
3.1.4 Dialyседaten	41
3.1.5 Toxizitäten	42
3.1.6 Schwere unerwünschte Ereignisse	48
3.1.7 Dosis- und Kursdaten	49
3.1.8 Ansprechen	54
3.2 STATISTISCHE ANALYSEN	56
3.2.1 Progressionsfreies Überleben	56
3.2.2 Gesamtüberleben	57
4. DISKUSSION	58
4.1 ZIELKRITERIEN	59
4.1.1 Patientendaten und Krankengeschichte	59
4.1.2 Toxizitäten	61
4.1.3 Dosisreduktion und Therapieabbruch	65
4.1.4 Ansprechen	67
4.1.5 Überlebensdaten	68
4.2 VERGLEICH DER DIALYSEDATEN	69

4.3. SCHLUSSFOLGERUNG.....	71
5. ZUSAMMENFASSUNG/ ABSTRACT.....	72
6. LITERATUR.....	74
7. ANHANG	78
7.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	78
7.2 TABELLENVERZEICHNIS	79
7.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	80
7.4 ANLAGEN A- E.....	81
7.7 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	99
7.8 THESEN ZUR DISSERTATION.....	100

1. Einleitung

1.1 EINFÜHRUNG ZUM THEMA

Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib stellen zurzeit die effektivste zugelassene Behandlungsmöglichkeit des metastasierten Nierenzellkarzinoms vom klarzelligen Typ dar. [1] Ein nicht unbeträchtlicher Anteil der daran erkrankten Patienten hat durch den Nierenbefall mit nachfolgender operativer Entfernung des Organs aber auch durch das in der Regel höhere Alter, eine eingeschränkte Nierenfunktion. Darüber hinaus wird eine höhere Inzidenz des Nierenzellkarzinoms bei dialysepflichtigen Patienten beobachtet.[2]

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einem erhöhten Serumkreatinin ($\geq 2x$ des oberen Normalwertes) waren im Rahmen der zur Zulassung von Sunitinib führenden Studien von der Behandlung ausgeschlossen.[3] Erfahrungen mit Patienten mit Dialysepflicht sind bis zum heutigen Tage nur unzureichend publiziert. Im Hinblick auf das renale und kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil von Sunitinib ist in dieser speziellen Konstellation jedoch ein Höchstmaß an Aufmerksamkeit durch den behandelnden Arzt erforderlich.

Diese deutschlandweite, retrospektive Erhebung der bisherigen Behandlungsergebnisse mit Sunitinib bei dialysepflichtigen Patienten stellt deshalb für die betroffenen und/oder in Zukunft behandlungspflichtig werdenden Patienten und ihre Ärzte eine wichtige Information dar.

1.2. FRAGESTELLUNG

Diese Datenerhebung untersucht deutschlandweit retrospektiv und multizentrisch primär Toxizität und Sicherheit der Behandlung von dialysepflichtigen Patienten mit Sunitinib beim Vorliegen eines metastasierten Nierenzellkarzinoms mit dem Ziel einer richtungsweisenden Aussage bezüglich der Anwendbarkeit und Sicherheit von Sunitinib. Sekundäre Zielsetzung waren Aussagen zu progressionsfreiem Überleben, Gesamtüberleben und Ansprechen. Zusätzlich wurden Daten zu Dosis- und Zeitintervallen gesammelt. Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte nach standardisierten Bewertungsskalen. Als Vergleich dienten die aus der Literatur vorliegenden Zahlen zu Toxizitäten, Ansprech- und Überlebensraten bei nichtdialysepflichtigen Patienten und Fallpublikationen zu dialysierender Patienten unter Sunitinibbehandlung.

1.3.ALLGEMEINES

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Nierenzellkarzinom (NKZ) ist mit circa 85% die häufigste in der Niere vorkommende maligne Neubildung. Histologisch dominiert dabei je nach Literaturangabe mit circa 70- 85 % der klarzellige Tumorzelltyp. [4] Es ist das neunthäufigste Malignom und hat damit einen Anteil von 3 % an allen bösartigen Neubildungen des Erwachsenenalters. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt im 5.- 7. Lebensjahrzehnt, bei einer Häufigkeitsverteilung männlich zu weiblich von circa 1,5:1.

In Europa erkrankten im Jahr 2008 circa 88 000 Menschen, die krankheitsbezogenen Todesfälle wurden auf 39 000 geschätzt. [5]

Die Inzidenz steigt weltweit jährlich um ca. 2 %. In Europa werden derzeit in Tschechien mit 35 Fällen pro 100 000 Personenjahre die häufigsten Neuerkrankungen registriert. In Deutschland findet man laut Datenlage des Robert-Koch-Institutes die höchste Inzidenz mit 15-25/ 100 000 in Mecklenburg- Vorpommern und Brandenburg.

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Europa bleibt seit Mitte der 90er Jahre für beide Geschlechter nahezu unverändert. Bei der Mortalität ist seit 1994 ein, nicht allein durch diagnostische und therapeutische Fortschritte erklärbares, leicht fallende Tendenz zu beobachten. [6]

Die Mortalität ist vor allem vom Tumorstadium abhängig. Die Prognose des metastasierten Tumorstadiums ist schlecht.[7] Das geschätzte 5-Jahres-Überleben bei Metastasierung liegt bei <10 %.[4] Etwa 25-30% der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Metastasen entwickelt, bei 20-40% der in kurativer Intention tumorresezierter Patienten treten Metastasen im Nachhinein auf. [4] [8]

Trotz in den letzten Jahren deutlich verbesserter diagnostischer und therapeutischer Optionen, zählt das Nierenzellkarzinom noch immer zu der siebthäufigsten Todesursache aller Krebserkrankungen. [5]

Die Ätiologie des Nierenzellkarzinoms ist noch nicht ausreichend geklärt. Das Auftreten erfolgt zum Großteil sporadisch. In 75-80% der klarzelligen NZK ist dabei eine Mutation des Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgens (VHL-Gen) nachweisbar. [9] In 4-10% der Fälle treten Nierenzellkarzinome mit einer familiären Häufung vor allem im Rahmen des Hippel-Lindau-Syndroms, einer autosomal dominanten Erbkrankheit auf. Diese ist mit beidseitigen polyzystischen Nierendegenerationen, zerebellären und retinalen Hämangioblastomen, Pankreaszysten und Pankreaskarzinomen vergesellschaftet. Es liegen dabei zumeist multiple uni- oder bilaterale Nierenkarzinome vom klarzelligen Typ vor. [10]

Das gehäufte Auftreten von Nierenzellkarzinomen in bestimmten Regionen Europas lässt den Einfluss von Umweltfaktoren vermuten. [6]

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko und eine schlechtere Prognose durch (dosisabhängigen) Tabakkonsum gilt als gut belegt, wobei kein Zusammenhang zur Mutationsrate im VHL-Gen nachweisbar ist. [11] [12] Auch ein Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, einem erhöhten BMI, einem bestehenden Hypertonus, der Einnahme von Diuretika und hormonellen Faktoren wie Multiparität und früher Menarche beim weiblichen Geschlecht ist wahrscheinlich. [13] [14]

Diskutiert werden als auslösende Ursachen zudem jahrelange Exposition durch Asbest, Kadmium, Trichlorethylen und Schmerzmittelmissbrauch – insbesondere dem in Deutschland seit 1986 verbotenen Phenazetin. [15] [16] [17] [18]

1.3.2 Klassifizierung

Die Klassifizierung des NZK erfolgt unter den Gesichtspunkten der Histologie, Zytogenetik, Graduierung (*Grading*) und des Stadiums (*Staging*).

Histopathologie und Zytogenetik

Das mit über 70% dominierende klarzellige NZK hat seinen Ursprung in den Epithelzellen des proximalen Tubulus. Alle anderen Subtypen nehmen ihren Ausgang von distaleren Nephronanteilen. Die malignen Neoplasmen der Niere lassen sich nach Störkel et al. [19] in fünf Hauptgruppen einteilen, die mit Ihrer Häufigkeitsverteilung und den vergesellschafteten zytogenetischen Phänomenen in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Klassifikation des NZK nach UICC, Störkel et al.1997

Histologie	Häufigkeit	Zytogenetische Phänomene
Klarzellig (konventionell)	70 %	3p-Verlust, VHL-Mutation
Papillär Typ 1 und 2	10-15%	Trisomie (3q,7,12,16,17,20), Y-Verlust
Chromophob	5%	Monosomie(1,2,6,10,13,17,21)
Sammelrohr-Karzinom/Ductus Bellini	<1%	unzureichend geklärt
Unklassifiziert	4-5%	unzureichend geklärt

Tumorgenese

Der klarzellige Typ geht in 75-80% der Fälle mit einer Mutation des Von-Hippel-Lindau - Tumorsuppressorgens einher, die in ähnlicher Form auch bei der hereditären Form des klarzelligem NZK im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms auftritt. [9]

Die Mutationen sind markiert durch einen Allelverlust am Chromosom 3p. Ebenfalls auf dem Chromosom 3 und hier auf der Region 3p24-25 findet sich der Genlokus der von Hippel-Lindau-Erkrankung.

Das Genprodukt des 1993 identifizierten VHL-Gens ist ein Protein welches für die Deaktivierung von HIF-alpha (Hypoxie-induzierter Faktor alpha) zuständig ist.

Bei Defekt des VHL-Gens akkumuliert HIF-alpha und es werden hypoxieabhängige Gene transkribiert. Daraus resultiert eine Überexpression von verschiedenen Wachstumsfaktoren wie den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), „epidermal growth factor“ (EGF), „basic fibroblast growth factor“ (bFGF), „platelet derived growth factor“ (PDGF), „transforming growth factor“ (TGF), des Glukosetransporters-1 (GLUT-1) und Erythropoetin.

Diese Kumulation hat eine ungehemmte Angiogenese, Zellproliferation und -differenzierung, sowie Verhinderung der Apoptose zur Folge und führt auf diesem Wege wahrscheinlich zur konsekutiven Entwicklung eines klarzelligem NZK. [20] Das bessere Verständnis des genetischen Hintergrunds bildete die Grundlage für die Entwicklung gezielter Therapieoptionen wie den Tyrosinkinaseinhibitoren.

Grading

Als prognostischer Marker, basierend auf dem Ausmaß der zytologischen Tumorzellendifferenzierung, erfolgt die Einteilung nach Fuhrmann in Gradingstufen GI „gut differenziert“ bis GIII „schlecht differenziert“.

Staging

Das Staging des Nierenzellkarzinoms erfolgt nach dem TNM-System der UICC. Der prognostische Wert wird jedoch zunehmend von klinischen Prognosekriterien verdrängt, was zu der Forderung nach einer Überarbeitung der Klassifikationen führte. [21] Die aktuelle Auflage von 2009 ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Neuerungen sind grau unterlegt. Es erfolgt aktuell eine Einteilung in Stadium 2a und 2 b nach der Tumorgröße. Der Befall der Nebenniere entspricht, bedingt durch die deutlich gewordene schlechtere Prognose, nun dem Stadium T4. Die Klassifikation Mx gilt als unzureichend. Der Verdacht sollte immer zu einer umfassenden Metastasensuche führen

T- Primärtumor

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1a	Tumor bis 4 cm im größten Durchmesser, begrenzt auf die Niere
T1b	Tumor mit einem Durchmesser zwischen 4 und 7 cm, begrenzt auf die Niere
T2a	Tumor >7 cm aber <10cm, begrenzt auf die Niere
T2b	Tumor >10cm im größten Durchmesser, begrenzt auf die Niere
T3a	Tumor infiltriert die Nierenvene oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus einschließlich der ipsilateralen Nebenniere

N-regionäre Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten

M-Kategorie

Mx	Ungeeignet
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC ,Wittekind et al. 2009 [22]

1.3.3 Diagnostik

Bis zu 80% der NZK sind Zufallsbefunde.[23] Frühe Warnhinweise auf die Erkrankung fehlen in den meisten Fällen. Die klassische Symptom-Trias aus Hämaturie, Flankenschmerz und tastbarer Raumforderung findet sich, durch zunehmender Früherkennung mittels Ultraschall und Computertomographie, nur noch in 5-15 % der Fälle. Zusammen mit Fieberschüben aufgrund von Tumornekrosen, Kachexie und paraneoplastischen Syndromen ist sie ein Charakteristikum des späten Tumorstadiums. Beim Mann kann eine Varikozele bei Einbruch des Tumors in das venöse System auf ein Karzinomwachstum hinweisen. [24] Knochenschmerzen oder persistierender Husten geben Hinweis auf eine Metastasierung. [25]

Trotz verbesserter diagnostischer Möglichkeiten haben 25-30% der Patienten bei Diagnosestellung bereits Metastasen entwickelt, bei 20-40% der in kurativer Intention tumorresezierter Patienten treten Metastasen im Nachhinein, im Mittel nach 1,3 Jahren auf, können sich aber auch erst Jahrzehnte nach Tumorresektion manifestieren. Das Auftreten innerhalb des ersten Jahres nach erfolgter Operation ist hinweisend auf einen prognostisch ungünstigen Verlauf. [4] [8]

Das NZK metastasiert frühzeitig lymphogen und hämatogen.

Grundsätzlich können alle Organsysteme betroffen sein, am häufigsten jedoch die Lunge, Lymphknoten, Leber, Skelett, Nebennieren, kontralaterale Niere und Gehirn, seltener auch Pankreas, Dünndarm und Haut. Die hämatogene Metastasierung zeigt statistisch, bezogen auf die Organsysteme, die in Abbildung 1 dargestellte prozentuale Verteilung. [4]

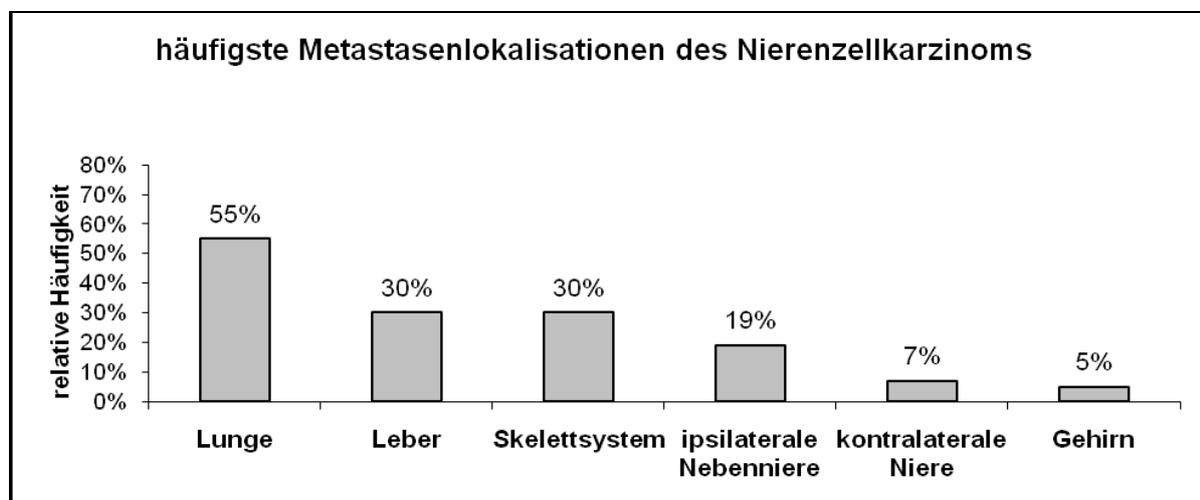


Abbildung 1: häufigste Lokalisationen von Fernmetastasen des NZK , Motzer et al.1996 [4]

1.3.4 Risikostratifizierung und Prognosekriterien

Risikomodelle zur Patientenselektion und damit verbundener Therapieoptimierung erfahren nach Studienlage und klinischen Aspekten eine ständige Neuerung und werden in der Literatur nicht immer einheitlich verwendet. [26] [27] [28] Eine Aussage zum erwarteten Gesamtüberleben nach Zytokinversagen kann durch Einteilung der Patienten in Risikogruppen getroffen werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Patienten-Risikogruppen beim metastasierten NZK, Motzer et al. 2002 [29]

Risikokriterium	Risikopunkte	erwartetes medianes Überleben in Monaten
Dauer bis zur Metastasierung < 1 Jahr	0	20
	1-2	10
ECOG > 1	3-5	4
Hämoglobin < unterer Normwert		
korrigiertes Calcium > 10 mg/dl		
LDH > 1,5 der Norm		

Durch die zunehmend wirksameren Zweit- und Drittlinientherapien scheint das progressionsfreie Überleben als Studienendpunkt jedoch geeigneter.

Eine etablierte Methode der Prognoseabschätzung des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit metastasierter Nierentumorerkrankung unter Sunitinib in Erstlinientherapie, stellt das Nomogramm des Memorial Sloan - Kettering Cancer Center (MSKCC) nach Motzer et al. dar. [30]

1.3.5 NZK und Hämodialyse

Aktuell werden deutschlandweit circa 66 000 Patienten mit chronisch-terminaler Niereninsuffizienz dialysiert. Jährlich werden 15 000 Patienten dialysepflichtig. Deutschland gehört damit weltweit zu den Ländern mit der häufigsten Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz.[31]

Die häufigsten Ursachen für den Verlust der Nierenfunktion bilden als typische Alterserkrankungen die diabetische Nephropathie (34%) und die hypertonen Nierenschäden (24%).

Die Nephrektomie infolge eines lokalen NZK gilt für die Tumorerkrankung als prognoseverbessernd, hat aber häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Folge.[27]

Ein 20-40fach erhöhtes Risiko für Dialysepatienten am NZK zu erkranken ist in Studien belegt. Es steigt mit den Dialysejahren. Auch hier wird vornehmlich der klarzellige Typ gefunden. Trotz engmaschiger Screeningkontrollen im Rahmen der nephrologischen Betreuung und dadurch Erkennung früher Tumorstadien, scheint eine bereits stattgehabte Metastasierung bei Erstdiagnose in dieser Population häufiger zu sein.[2] [32] [33]

Die mögliche eingeschränkte Nierenfunktion bei tumornephrektomierten Patienten, und das im Rahmen der Dialyse erhöhte Risiko am Nierenzellkarzinom zu erkranken, macht den Stellenwert einer sicheren systemischen Therapie in dieser Population deutlich. Hierbei muss festgehalten werden, dass alle Therapiekonzepte beim metastasierten Nierenzellkarzinom, in der Mehrzahl der Fälle palliativen Charakter haben.

1.3.6 neue Substanzen zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Bis 2006 bestand die einzige systemische Option in einer Behandlung mit nebenwirkungsreichen und mit geringen Ansprechraten behafteten Zytokinen (Interferon-alpha, Interleukin 2), da Nierenzellkarzinome in der Regel, durch ein Nicht-Ansprechen auf alle derzeit im Einsatz befindlichen Chemotherapeutika gekennzeichnet sind.[29]

Diese unbefriedigende Therapiesituation führte, gekoppelt mit einem verbesserten Verständnis des genetischen Hintergrunds der Erkrankung, in den letzten Jahren zur raschen klinischen Entwicklung neuer Therapieansätze, mit dem Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib in klinischen Studien. Nach vielversprechenden Phase II und III- Studien konnte Sunitinib 2006 auch in Europa zur Second-line- beziehungsweise 2007 zur First-line-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinom zugelassen werden.

Weiterhin kommt der VEGF- Antikörper Bevacizumab und die mTor-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus zum Einsatz. In Studien zeigten sich die Substanzen bei Alleingabe respektive in Kombination mit Zytokinen (Bevacizumab) der alleinigen Zytokingabe in Ansprechen und Verträglichkeit deutlich überlegen. [34] [35] [36] [37] [38] [39]

Nach den aktuellen Leitlinien nach EAU wird für die Erstlinientherapie bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Progressionsrisiko der Einsatz von Sunitinib empfohlen. Alternativ kann Bevacizumab in Kombination mit INF-alpha oder Pazopanib (derzeit in Europa nicht zugelassen) eingesetzt werden. Bei hohem Progressionsrisiko sollte der mTor-Inhibitor Temsirolimus zum Einsatz kommen.

Zur Zweitlinientherapie nach Zytokinversagen wird Sorafenib oder Sunitinib empfohlen. Beim Versagen der Tyrosinkinaseinhibitoren kann die Behandlung mit Everolimus erfolgversprechend sein.

Einzelfallberichte zur Behandlung von Dialysepatienten mit Sorafenib zeigen dabei, dass auch diese Population bei guter Verträglichkeit von der Behandlung profitiert. [40] [41] [42] Erste pharmakokinetische Analysen ergaben auch bei Temserolimus keine Beeinflussung durch die Hämodialyse.[43] Insgesamt ist die Datenlage hierzu jedoch unzureichend.

Neuere Daten einer expanded-access-Studie mit über 4 000 unselektierten Teilnehmern jedoch ohne Einschränkung der Organfunktion zeigen, dass auch Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Vorliegen von Hirnmetastasen, ECOG-Performance-Status von 2 oder höher, histologisch nicht-klarzelliges NZK), denen die Behandlung nach Leitlinien bisher nicht oder nur bedingt zugänglich war, von der Behandlung mit Sunitinib profitieren.[44]

1.4 TYROSINKINASEINHIBITOR SUNITINIB- STAND DER FORSCHUNG

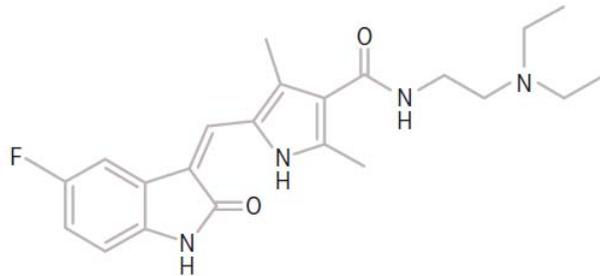


Abbildung 2: Strukturformel Sunitinib, Pfizer [45]

Indikation

Die derzeitige Hauptindikation von Sunitinib, besteht in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms sowie der Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren.[45]

Wirkmechanismus

Sunitinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der vorrangig die „platelet derived growth factor“ and „vascular endothelial growth factor“-Rezeptoren hemmt, und so die nötige Blutversorgung der Tumorzellen über VEGF und PDGF an Endothelzellen und Perizyten verhindert, wodurch die für das Tumorwachstum notwendige Angiogenese nicht mehr induziert werden kann. Zusätzlich bringt der Wirkstoff, durch die direkte PDGF- und Stammzellefaktor Kit-Rezeptor-Blockade an der neoplastischen Zelle, auch das eigentliche Tumorwachstum zum Erliegen. Kennzeichnend für das Präparat ist damit der antiangiogenetische und antiproliferative Multi-Targeting-Wirkansatz, bei dem mehrere Tyrosinkinasen gleichzeitig gehemmt werden, die an Tumorwachstum, pathologischer Angiogenese und Metastasenprogression beteiligt sind. [45]

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden in einer klinischen Studie mit 266 Tumorpatienten und 135 gesunden Kontrollprobanden untersucht und ergaben eine durchschnittliche Plasmaeiweißbindung von 95% sowie ein Verteilungsvolumen von 2230 Litern. Die Plasma- Halbwertszeit beträgt circa 60 Stunden, die seines primär wirksamen Metaboliten SU12662 80 Stunden. Nach oraler Gabe erreicht es im Durchschnitt nach 6-12 Stunden seine maximale Konzentration, nach 10-14 Tagen den Steady-State. Die Bioverfügbarkeit wird von der Nahrungsaufnahme nicht relevant beeinflusst. [45]

Sunitinib wird größtenteils durch das Cytochrom-P-450-System, genauer CYP3A4, zu seinem ersten aktiven Metaboliten verstoffwechselt, welcher ebenfalls durch selbiges abgebaut wird. Ein Nachweis der Konzentrationsbeeinflussung durch gleichzeitige Gabe von Inhibitoren (Rifampicin) respektive Induktoren (Dexamethason, Carbamazepin, Johanniskraut und viele andere mehr) des CYP3A4-Systems konnte erbracht werden.

Die Ausscheidung des Wirkstoffs und seiner Metaboliten erfolgt zu annähernd 61% biliär, während die renale Elimination nur circa 16% ausmacht. Die orale Gesamtclearance liegt bei circa 34-62 l/Stunde.[45]

Leber- und Niereninsuffizienz

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einem Serumkreatinin >2-fach der Norm wurden zur klinischen Studie nicht zugelassen, sodass für diese Patientengruppe keine Daten erhoben wurden. Pharmakokinetische Analysen und Fallpublikationen zeigen jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede in Ansprechen und Verträglichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dialysepflicht.[46] [45]

Bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A beziehungsweise B) ließen sich nach einer Einmalgabe von Sunitinib, trotz der hauptsächlich biliären Elimination, keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Probanden nachweisen. [47] Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Aufgrund in neuester Zeit aufgetretener schwerer, zum Teil letaler Lebertoxizitäten unter der Behandlung mit Sunitinib, sollte vor Therapiebeginn und im Verlauf ein engmaschiges Monitoring der Leberwerte erfolgen. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Sunitinib behandelt werden.[45]

Dosierung

Die derzeit empfohlene Dosis beträgt 50 mg Sunitinib oral, einmal täglich für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause (4 / 2-Schema) und umfasst damit einen kompletten Behandlungszyklus von 6 Wochen. Auch kontinuierliche Applikationen werden klinisch praktiziert und stellen zum Beispiel eine Alternative für Patienten mit notwendiger Dosisreduktion dar.[48]

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosierung in 12,5-mg-Schritten angepasst werden, sollte aber eine Tagesdosis von 25 mg nicht unter- und 87,5 mg nicht überschreiten. Höhere Dosen sind dabei mit einem besseren Ansprechen aber auch vermehrtem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert. [49]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Sunitinib sind in einer Reihe von Studien an Patienten mit nicht eingeschränkter Organfunktion mit weitestgehend einheitlichen Ergebnissen untersucht. Zu den charakteristischen unerwünschten Wirkungen im hämatologischen Bereich unter der Behandlung mit Sunitinib zählen Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Nichthämatologische häufige Nebenwirkungen umfassen Fatigue, Asthenie, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis/Mukositis, das Hand-Fuß-Syndrom, Dysgeusie und die wirkstoffinduzierte Hypertonie. Auch ein Kreatininanstieg unter Sunitinibtherapie wird in der Literatur beschrieben. [50]

Zu den potentiell schweren unerwünschten Ereignissen unter Tyrosinkinaseinhibitoren zählen die Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction, Hämorrhagien und das Auftreten einer Hypothyreose. Die einzelnen Häufigkeiten werden noch einmal detailliert im Diskussionsteil dieser Arbeit dargestellt. Neuere Ergebnisse zeigen das Auftreten von schweren, bis hin zu letalen, Lebertoxizitäten. [45]

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Sunitinib wurde bei der Therapie von Patienten mit zytokinrefraktärem, metastasiertem Nierenzell-Karzinom (mRCC) anhand von Phase II-Studien getestet. In beiden Studien konnte nach Zytokinversagen eine Gesamtansprechrate von etwa 34% und ein medianes progressionsfreies Überleben von knapp neun Monaten erreicht werden.[3] [1]

Die randomisierte Phase-III-Studie nach Motzer et al. verglich Sunitinib mit IFN-alpha als Erstlinientherapie bei 750 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.[36]

Das progressionsfreie Überleben, betrug unter Sunitinib elf Monate gegenüber fünf Monaten unter IFN-alpha - der Gesamtunterschied im progressionsfreien Überleben war damit statistisch signifikant.

Die Ansprechrate (komplette und partielle Remissionen) unter Sunitinib betrug 47 Prozent gegenüber zwölf Prozent unter IFN-alpha. 79 Prozent der Patienten erreichten unter Sunitinib eine(n) Tumorregression oder -stillstand. In einer finalen Analyse von 2009 wurden die Gesamtüberlebens -daten publiziert.[51] Das mediane Gesamtüberleben betrug für Sunitinib 26,4 Monate und für IFN-alpha 21,8 Monate.

Die Analyse der verschiedenen Risikogruppen nach Motzer zeigte unter der Behandlung mit Sunitinib ein progressionsfreies Überleben der Patienten mit niedrigem Risiko von im Median 14,9 Monaten versus 8,4 Monaten mit IFN-alpha. In der Intermediären Population lebten die Patienten im Median 10,7 versus 3,8 Monate progressionsfrei, bei hohem Progressionsrisiko 3,9 Monate unter Sunitinib versus 1,2 Monate unter INF-alpha.

Der Vorteil war damit in den ersten beiden Gruppen am höchsten. Nach den Leitlinien der NCCN- und EAU von 2010 wird Sunitinib daher in der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit

einem metastasierten, überwiegend klarzelligem Nierenzellkarzinom empfohlen, die eine gute bis intermediäre Prognose nach den MSKCC-Kriterien aufweisen.

Neuer Daten geben Hinweise, dass genetische Polymorphismen das Ansprechen und die Verträglichkeit von Sunitinib relevant beeinflussen [52] [53]

Hämodialyse und Sunitinib- Nebenwirkungsprofil

Das kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungsprofil von Sunitinib steht in engem Zusammenhang zu dem allgemeinen Risikoprofil dialysierter Patienten.

Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sind die häufigsten zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Ursachen. Aber auch die Niereninsuffizienz selbst kann zu einer sekundären Hypertonie führen. Dementsprechend ist die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Zudem wird eine Assoziation zwischen der Behandlung mit Sunitinib und Entwicklung renaler Dysfunktion und Hypertonie höheren Grades in Studien bestätigt.[50] [54]

Eine unzureichende Calcium- und Phosphatregulation unter Dialyse (messbar über das Calciumphosphatprodukt) gilt ebenso als entscheidender Risikofaktor, der zu einer progredienten Mediasklerose aller Gefäße und einem erniedrigten Auswurfvolumen des Herzens führen kann. [55] Bei bis zu 13 % der Sunitinibpatienten mit normaler Nierenfunktion tritt eine Verschlechterung der linksventrikulären Auswurffraktion im Rahmen der Therapie auf. [51]

Fatigue ist eine der häufigsten Nebenwirkungen der Sunitinibtherapie (38-75%) aber auch der Dialyse. [56] [51] Die Prävalenz beträgt bei Dialysepatienten unabhängig von der Therapie mit Sunitinib bis zu 97%. [57]

Die Hypothyreose gilt ebenfalls als eine häufige Nebenwirkung der Therapie mit Thyrosinkinaseinhibitoren. [45] Eine höhere Inzidenz hypothyreoter Stoffwechsellagen bei Dialysepatienten ist in der Literatur beschrieben. [58]

Zudem zeigen sich in der Mehrzahl der Fälle renal bedingte Störungen der Hämatopoese in dieser Population.

Die Gemeinsamkeiten zwischen nephropathiebedingten Störungen und dem Sunitinibnebenwirkungsprofil machen deutlich, dass gerade in dieser speziellen hier untersuchten Konstellation eine erhöhte Aufmerksamkeit seitens der Behandler geboten ist.

2. Patienten/ Methoden

2.1 ZIELSETZUNG DER DATENERHEBUNG

Die Erhebung und Analyse der Daten wurde in primäre und sekundäre Zielsetzungen gegliedert.

2.1.1 Primäre Ziele

Sicherheit

- Auswertung der Sicherheit und Toxizitäten nach CTC V 3.0 [59]
- Dokumentation und Auswertung des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE)

2.1.2 Sekundäre Ziele

Effizienz

- Ansprechen der Patienten entsprechend der dokumentierten Aussage des behandelnden Arztes und Staging - Befunden
- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberlebensrate

2.2 DESIGN

2.2.1 Charakteristik

Evaluierung von Patientendaten des Zeitraums zwischen 2006 (Erstzulassung von Sunitinib) und 2010 als multizentrische, nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, retrospektive Therapieoptimierungs-Prüfung.

2.2.2 Patientenzahl

21 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und während der Therapie mit Sunitinib bestehender Dialysepflicht.

2.2.3 Anforderung an die Prüfzentren

Behandlung von dialysepflichtigen Patienten mit Sunitinib

2.2.4 Patientenrekrutierung

Die telefonische Rekrutierung des Patientenkollektives erfolgte deutschlandweit in rund 150 Kuratorien für Dialyse und größeren nephrologischen Institutsambulanzen nach unten genannten Einschlusskriterien.

Insgesamt wurden 28 Patienten mit der entsprechenden Konstellation in 23 verschiedenen Instituten ausfindig gemacht. 19 Dialysezentren behandelten jeweils einen Patienten mit Sunitinib, in drei Kuratorien wurden jeweils zwei Patienten therapiert, in einem Fall waren drei Patienten in Therapie. Den betreffenden Ärzten und Kliniken wurde das entwickelte Projektprotokoll zur Verfügung gestellt. Alle behandelnden Ärzte erklärten sich initial bereit an der Datenerhebung teilzunehmen bzw. bei Einverständnis des Patienten die Akteneinsicht zu ermöglichen.

In fünf Fällen hatte bis zum Ende der Analyse im Juli 2010 bei fehlender Erreichbarkeit der Behandler keine Erhebung der Daten erfolgen können. In zwei Fällen konnten die entsprechenden Daten der verstorbenen Patienten nicht mehr ausfindig gemacht werden. Insgesamt gingen die Daten von 21 Dialysepatienten in die Analyse ein.

2.3 AUSWAHL DER PATIENTEN

2.3.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom
- Alter ≥ 18 Jahre
- Dialysepflicht während der Behandlung mit Sunitinib
- Behandlung mit Sunitinib mit nicht definiertem Dosis- und Zeitschema
- vorliegende Einverständniserklärung bei einwilligungsfähigen Patienten

2.3.2 Ausschlusskriterien

- Patienten die während der Sunitinibbehandlungszeit nicht dialysiert wurden
- Patienten, bei denen kein metastasiertes Nierenzellkarzinom vorliegt
- Patienten unter 18 Jahren
- Keine Erteilung des Einverständnisses bei einwilligungsfähigen Patienten

2.4 ERHEBUNG DER ZIELKRITERIEN

Die Datenerhebung erfolgte anhand eigens hierfür erstellter Dokumentationsbögen (Anhang A). Als Basis derer Konzeption dienten dabei vor allem die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudie zu Sunitinib nach Motzer et al. [3] unter Berücksichtigung der speziellen Fragestellung, die mittels der vorliegenden Arbeit überprüft werden sollte.

2.4.1 Patientendaten

Von jedem Patienten erhoben wurden Alter, Geschlecht, BMI in kg/m², Anzahl der Begleitmedikation, relevante Vorerkrankungen und deren Schweregrad nach CTC oder unten genannter Schweregradeinteilung sowie der Performance-Status nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Tabelle 4) und dessen Verlauf unter Therapie.

Tabelle 4: Zustand des Patienten nach ECOG

Normale Leistungsfähigkeit	0
Ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich	1
Weniger als 50% am Tage bettlägerig, Selbstversorgung möglich	2
Mehr als 50% am Tage bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich	3
Ständig bettlägerig	4

2.4.2 Krankengeschichte

Erfasst wurde das Datum der Erstdiagnose, die Tumorhistologie, TNM- Stadium, Grad der Differenzierung des Tumors, Anzahl und Ort der Metastasierung, Anzahl und Art der Vortherapien. Aus den Daten wurde der Motzer-Risiko-Score ermittelt. Aufgrund der teils nicht vorbehandelten Patienten und der geringen Fallzahl sind Prognosekriterien in dieser Erhebung jedoch nur bedingt anwendbar und wurden daher in die Auswertung nur deskriptiv einbezogen.

2.4.3 Laborparameter

Erhoben wurden, soweit vorliegend, die Werte für INR, Bilirubin, Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Albumin im Serum und Lactatdehydrogenase vor Beginn der Sunitinibtherapie und klinisch relevante Änderungen/Auffälligkeiten selbiger nach jedem Kurs. Nicht im Fragebogen aufgeführte aber klinisch relevant veränderte Parameter sollten spezifiziert werden. Es zeigte sich aufgrund nicht durchgeführter Laboruntersuchungen eine hohe Anzahl von fehlenden Werten.

Da die Kursanzahl der Patienten große Unterschiede aufwies, wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur die Laborwerte der ersten drei Kurse in die Auswertung einbezogen. Um eine statistisch sinnvolle Auswertung zu ermöglichen, wurden nur die Parameter zusammengefasst und genauer beschrieben für die in mindestens zwei Kursen mehr als 19 von 21 gültigen Fällen vorlagen.

2.4.4 dialysespezifische Daten

Zur Abschätzung der Dialyseeffektivität und gegebenenfalls. deren Änderung unter Sunitinib sollten, neben dem Beginn der Dialysepflicht, Werte für Dialysefrequenz/ Woche, Dialyseeffektivität (kt/V), Erythropoetinbedarf/ Woche, Eisenbedarf/ Woche, Calcium im Serum, Phosphat im Serum, Calciumphosphatprodukt (berechnet), Kreatinin im Serum vor Beginn der Sunitinib-Therapie und klinisch relevante Änderungen/Auffälligkeiten der Werte nach jedem Kurs dokumentiert werden. Nicht aufgeführte pathologische Laborparameter waren zu spezifizieren. Auch hier zeigte sich aufgrund nicht durchgeführter Laboruntersuchungen eine hohe Anzahl von fehlenden Werten. Eine aussagekräftige statistische Zusammenfassung ließ sich daher nicht durchführen. Daher erfolgt im Ergebnisteil nur eine Beschreibung der Werte.

2.4.5 Toxizitäten

Die retrospektive Erhebung der Toxizitäten erfolgte mit Hilfe der Patientendaten der einzelnen Kurse unter Berücksichtigung der Dosis- und Zeitintervalle. Die Bewertung erfolgte nach der CTC Skala Version 3.0 .[59] Symptome, die nicht in dieser Skala enthalten waren wurden auf den dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen eingetragen. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde in dem Fall wie folgt definiert:

Grad 1 (leicht):

unerwünschtes Ereignis, gewöhnlich vorübergehend und im Allgemeinen die normale Aktivität des täglichen Lebens nicht beeinträchtigend, Zeichen oder Symptome bemerkbar, jedoch gut tolerierbar

Grad 2 (mäßig):

unerwünschtes Ereignis, welches die normale Aktivität des täglichen Lebens störend beeinträchtigt

Grad 3 (schwer):

unerwünschtes Ereignis, welches zur Arbeitsunfähigkeit führt und die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens verhindert

Grad 4 (lebensbedrohlich):

Auftreten von Symptomen, die unmittelbar zum Tode führen können

Grad 5 (tödlich)

Tod aufgrund der Nebenwirkung

Der Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Applikation des Medikamentes sollte entsprechend den Klassifikationsmerkmalen der WHO von sicher (1) bis kein Zusammenhang (7) beurteilt werden.

2.4.6 Evaluation schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE)Definition SUE

Als schwerwiegend wird ein unerwünschtes Ereignis bezeichnet, das

- zu einer stationären Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung führt oder
- lebensbedrohlich ist oder
- letal ist oder
- zu Behinderung, Missbildung, Zweittumor oder dauernder Arbeitsunfähigkeit führt.

Meldung der SUE

Der Prüfarzt wurde zum Zwecke der Meldung aller SUE (der dazu benötigte Meldebogen befindet sich im Anhang D) durch den Patienten in der Einverständniserklärung (Anhang B, C) von seiner Schweigepflicht entbunden.

Bei einem verstorbenen Patienten durfte die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nur in pseudonymisierter Form erfolgen.

2.4.7 Dosis/ Kursdaten

Erfasst wurden Beginn, Anzahl, Dosierung und Dosierungsänderungen der einzelnen Kurse, Daten zum eventuellen Abbruch der Therapie und dem Grund des Abbruchs. Zudem wurden Daten zu Folgetherapien gesammelt.

2.4.8 Ansprechen

Wegen unzureichender retrospektiver Auswertbarkeit nach RECIST erfolgte die Auswertung des Ansprechens mittels der dokumentierten Aussagen und Staging-Befunden der Ärzte nach international anerkannten Remissionskriterien (Miller et al. 1981; WHO 1979):

Komplette Remission (Complete Remission, CR)

Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen für mindestens 4 Wochen, dokumentiert durch bildgebende Untersuchung

Partielle Remission (Partial Remission, PR)

Größenabnahme der messbaren Tumorkläsionen > 50% für mindestens 4 Wochen, kein Neuaufreten von Tumormanifestationen in bildgebenden Verfahren

Stabile Erkrankung (No Change, NC)

Größenabnahme der messbaren Tumormanifestationen < 50% oder Progredienz der Metastasen < 25%, Kein Neuaufreten von Tumorkläsionen

Progress (Progressive Disease, PD)

Über 25% Progredienz der messbaren Kläsionen oder Auftreten neuer Tumorkläsionen

2.5 STATISTISCHE ANALYSEN

2.5.1 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit vom Beginn der Sunitinibtherapie bis zur Diagnose eines Progress oder Tod des Patienten, je nach dem welches Ereignis zuerst eintritt. Es entspricht, da kein Patient vor der Diagnose eines Progress unter Therapie verstarb, in dem Fall der Zeit bis zur Progression (Time to Progression- TTP). Die zeitabhängigen Wahrscheinlichkeiten für Progressionsfreiheit wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und dargestellt (Kaplan-Meier-Kurven).

2.5.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (Overall Survival) ist definiert als der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Tod. Es wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung vom ersten Tag der Sunitinib- Therapie bis zum Zeitpunkt des Todes respektive des letzten Patientenkontaktes bei noch lebenden Patienten ermittelt.

2.6 DATENVERARBEITUNG

Die Daten wurden mittels EDV erfasst und weiterverarbeitet. Für die Auswertungen wurde die kommerzielle Software von SPSS, Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet.

2.7 ETHISCHE UND REGULATORISCHE BELANGE

2.7.1 Patienteninformation und Datenschutz

Jeder Patient wurde über die Modalitäten der Verlaufsbeobachtung entsprechend der beiliegenden Patienteninformation unterrichtet. Die Aufklärung des Patienten erfolgte sowohl schriftlich (Anlage B, C) als auch mündlich durch den behandelnden Arzt. Dem Patienten musste ausreichend Gelegenheit gegeben werden, sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser retrospektiven Erfassung zu entscheiden und hierzu Fragen zu formulieren. Er ist ferner darauf hingewiesen worden, dass er jederzeit die Möglichkeit hat, die Teilnahme an der retrospektiven Erfassung ohne Angabe von Gründen zu beenden und ihm dadurch keine Nachteile entstehen. Bei bereits verstorbenen Patienten wurde soweit möglich das Einverständnis der Angehörigen eingeholt. Andernfalls musste die Dokumentation ausschließlich durch den behandelnden Arzt erfolgen.

2.7.2 Richtlinien

Für die Analyse wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen eingeholt (Anlage E). Die retrospektive Datenerhebung wurde in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes durchgeführt. Weiterhin gelten auch hier die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen Stand 2004.

3. Ergebnisse

3.1. ZIELKRITERIEN

3.1.1 Patientendaten

Patientenzahl

Deutschlandweit wurden für die zu untersuchende Konstellation 21 di alysepflichtige Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Erhebung einbezogen.

Der Erhebungszeitraum erstreckte sich dabei von November 2006 bis Juli 2010.

Geschlecht

Die Untersuchungsgruppe umfasste sieben (33%) weibliche und 14 (67%) männliche Teilnehmer. Es ergibt sich daher ein der oben genannten Epidemiologie entsprechendes Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich von 2: 1 wie in Abbildung 3 dargestellt.

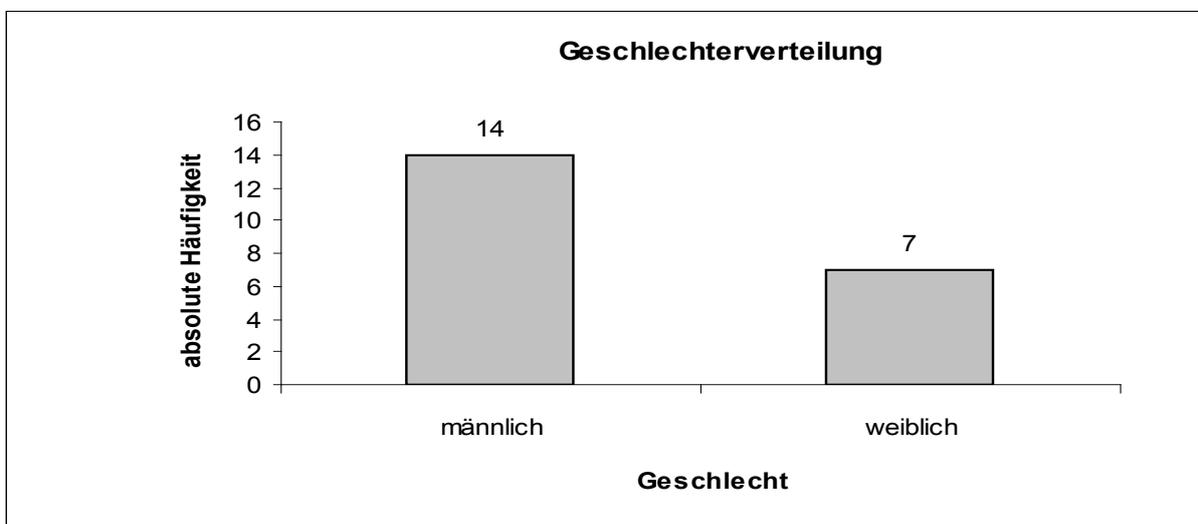


Abbildung 3: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv

body mass index

Der BMI lag im Median bei 26,6 kg/m² mit einem Minimum von 20 und einem Maximum von 32,5.

Alter

Das Alter bei Beginn der Sunitinib-Therapie lag, wie in Abbildung 4 darstellt, im Mittel und Median bei 64 Jahren. Der jüngste erfasste Patient war 47, der älteste 82 Jahre. Es ergibt sich somit ein Peak im sechsten Lebensjahrzehnt.

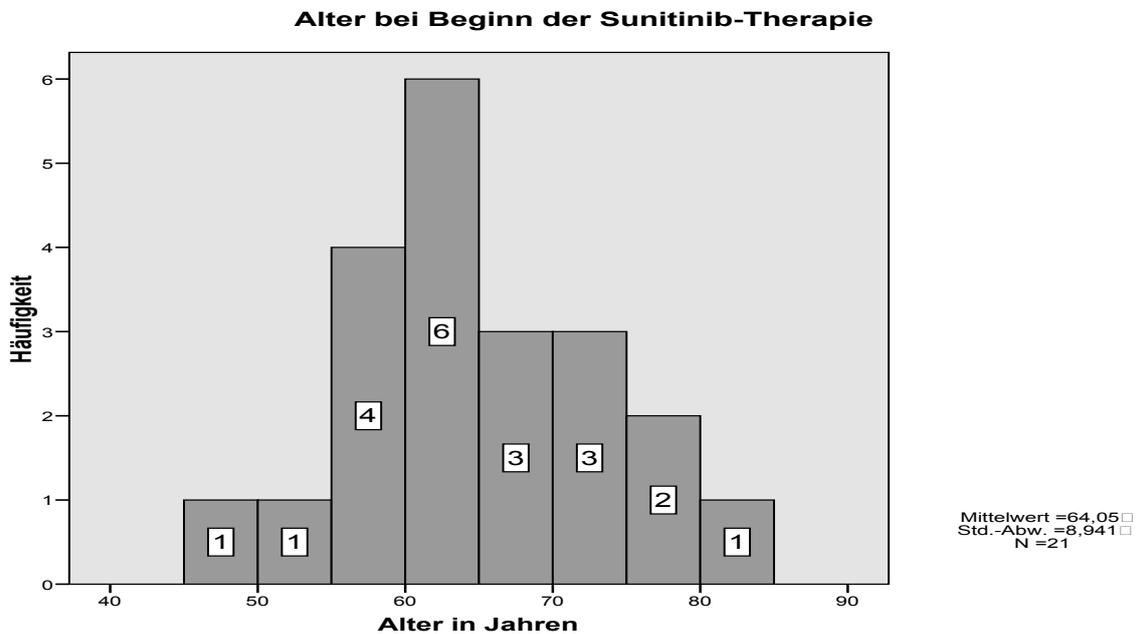


Abbildung 4: Altersverteilung zu Beginn der Therapie mit Sunitinib

ECOG

Beim ECOG- Performance- Status zeigte sich ein Patient (5%) in sehr gutem (0), 16 Patienten (76%) in leicht eingeschränktem (1) und vier Patienten (19%) in reduziertem Allgemeinzustand (2), die Verteilung ist in Abbildung 5 dargestellt.

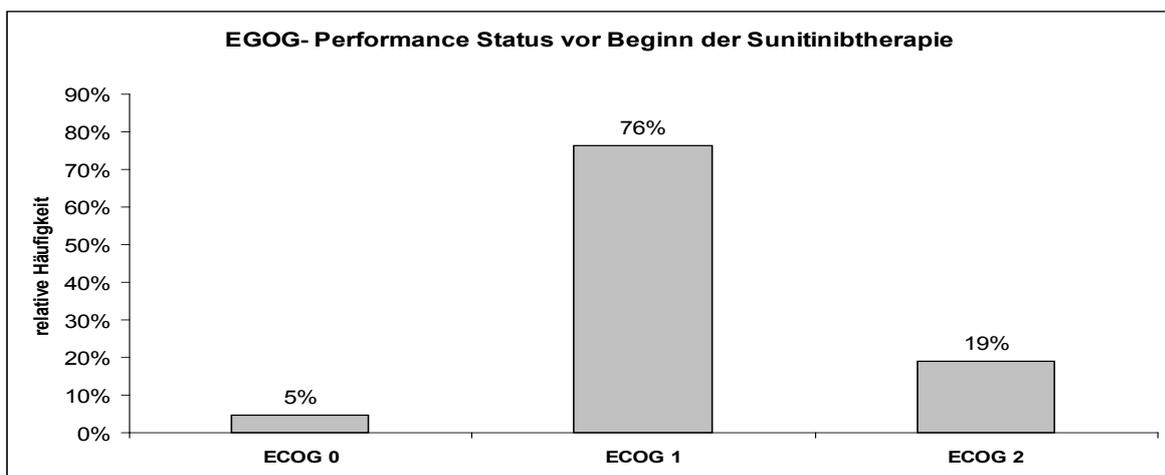


Abbildung 5: Verteilung des ECOG- Performance- Status vor Beginn der Therapie

Im Verlauf der zur Vergleichbarkeit herangezogenen ersten drei Kurse zeigt sich in der Zusammenfassung (Abbildung 6) unter Berücksichtigung der Therapieabbrüche keine wesentliche Veränderung des Performance- Status. Lediglich ein Patient verschlechterte sich unter Therapie von ECOG 2 auf 3.

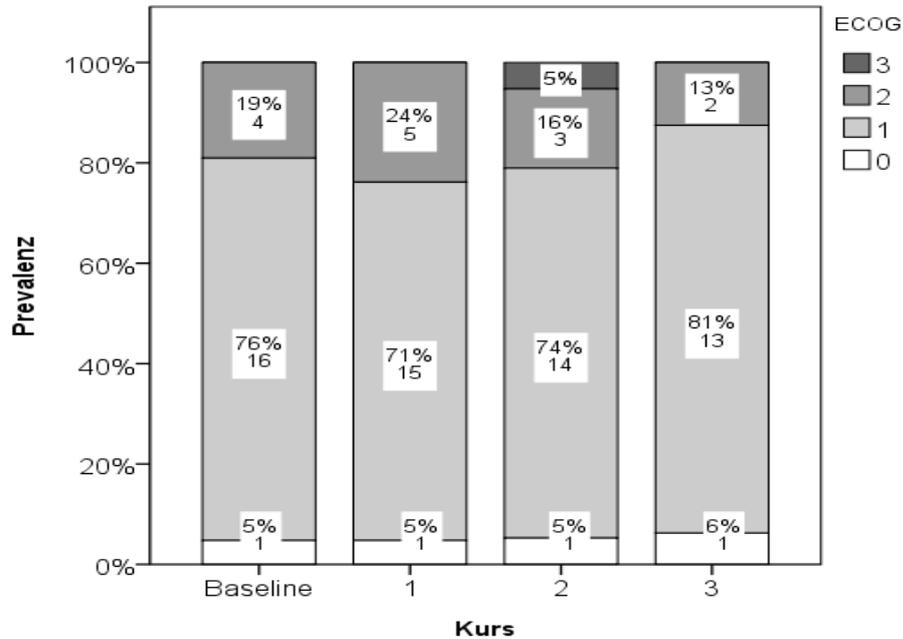


Abbildung 6: ECOG-Status-Entwicklung im Verlauf der ersten 3 Kurse

Begleitmedikation

19/21 Patienten (91%) nahmen zu Beginn der Therapie bereits mehr als vier Begleitmedikamente ein (Abbildung 7).

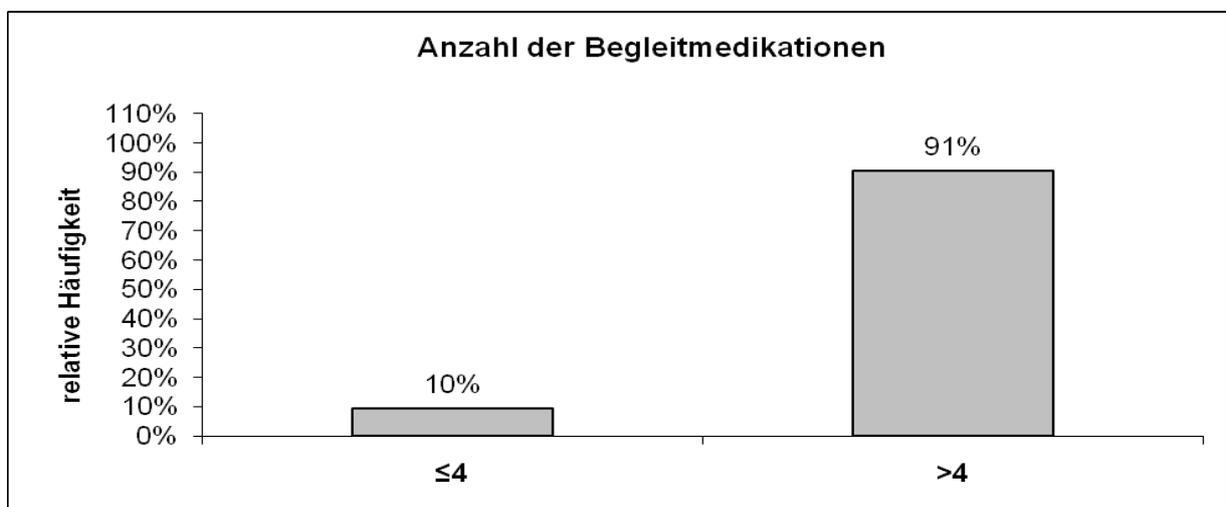


Abbildung 7: Anzahl der Begleitmedikationen zu Beginn der Sunitinibtherapie

Vorerkrankungen

In die Auswertung einbezogen wurden die bezüglich des Nebenwirkungsprofils von Sunitinib relevanten Vorerkrankungen. Zur besseren Vergleichbarkeit mit eventuellen Toxizitäten nach Behandlungsbeginn, wurde auch hier die Einteilung nach CTC beziehungsweise oben aufgeführte Einteilung nach Schweregrad verwendet. Bei allen 21 Patienten (100%) wurde durch die Behandler ein vor der Therapie mit Sunitinib bestehender Hypertonus-(17mal Grad2 (80%) und jeweils 2mal Grad1 (10%) bzw. Grad3 (10%)) angegeben.

Eine Hypothyreose bestand im Vorfeld bei 4 Patienten (20%), davon in 2 Fällen Grad1, bei jeweils einem (5%) Grad2 beziehungsweise Grad3

Zwei Patienten (10%) litten im Vorhinein unter einer Herzinsuffizienz Grad1 bzw. Grad2.

Eine renale Anämie wurde bei drei Untersuchten (15%) als Vorerkrankung angegeben.

Die Häufigkeitsanteile sind in Abbildung 8 zusammenfassend dargestellt.

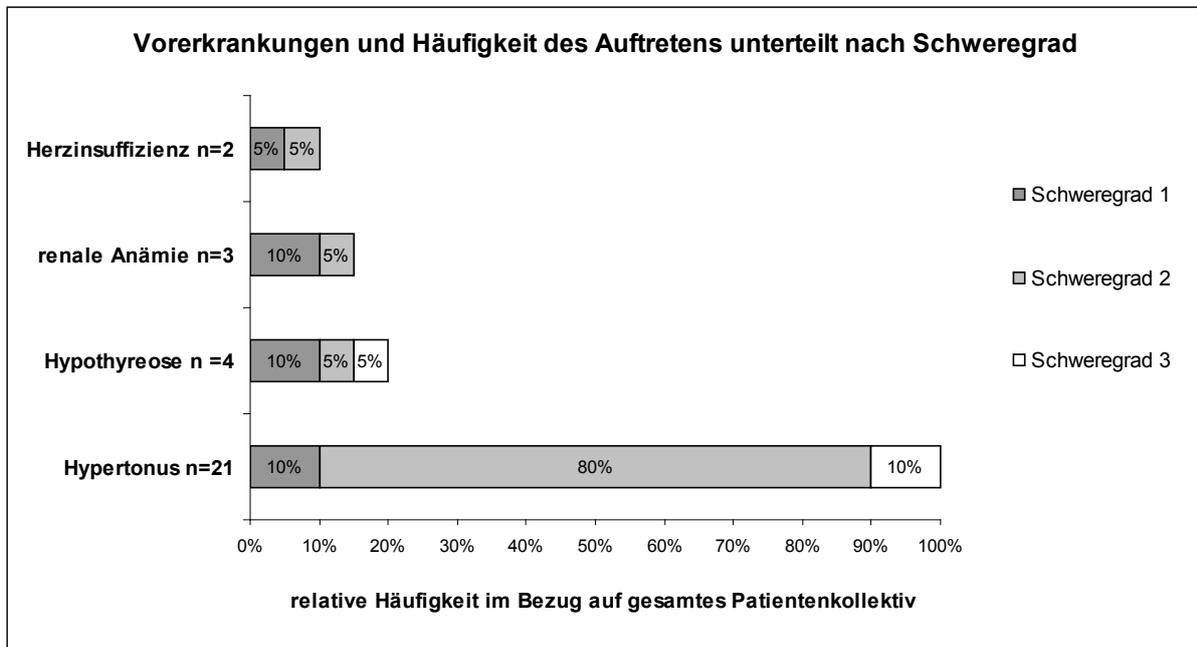


Abbildung 8: Häufigkeiten relevanter Vorerkrankungen unterteilt nach Schweregrad

Motzer- Risikoprofil

Zwei von 21 Patienten (10%) wiesen nach Motzer-Score ein niedriges, 16 (76%) ein mittleres und drei Patienten (14%) ein hohes Risikoprofil auf. Da dieses Modell nur im Bezug auf mit INF-alpha vorbehandelte Patienten Gültigkeit hat, entfällt aufgrund der geringen Fallzahl die Analyse des Gesamtüberlebens nach Risikogruppen.

Die Verteilung ist zur Übersicht in Abbildung 9 dargestellt.

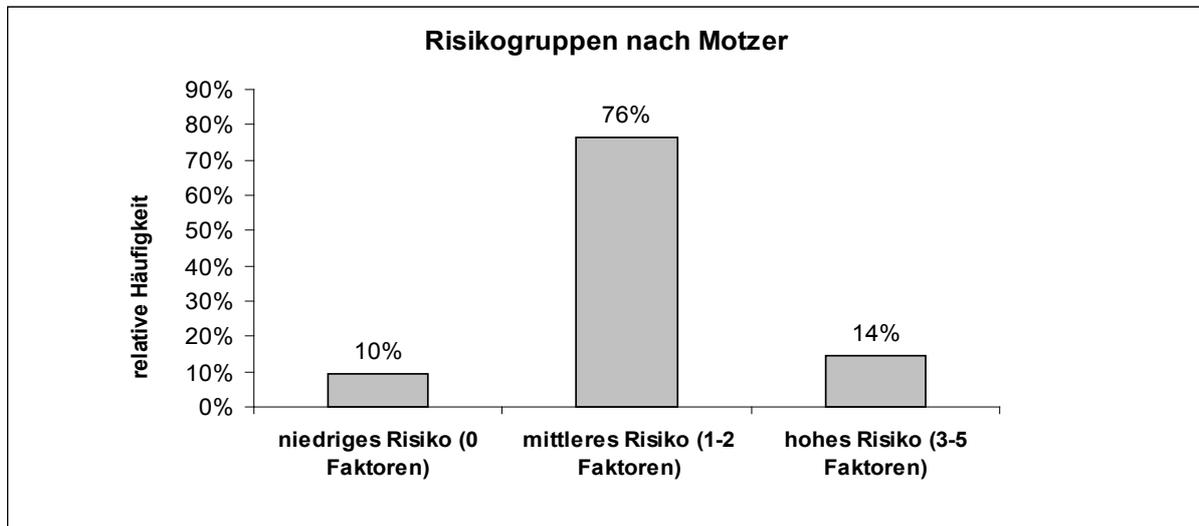


Abbildung 9: Risikogruppenverteilung der analysierten Population

Alle erfassten Häufigkeiten der Patientendaten vor Beginn der Sunitinibtherapie sind zur Übersicht noch einmal in Tabelle 5 zusammengefasst

Tabelle 5: Patientendaten vor Beginn der Therapie, Übersicht der erfassten Häufigkeiten

Merkmal	Median(Spannweite)	Anzahl (/21)	% (95%KI)
Alter	63 (47- 82)		
BMI	26,6 (20-32,5)		
Geschlecht			
Weiblich		7	33% (15-57)
Männlich		14	67%(43-85)
EGOG-Performance-Status			
0		1	5%(0-24)
1		16	76%(53-92)
2		4	19%(5-42)
Begleitmedikation			
≤4		2	10%(1-30)
>4		19	90%(70-99)
Begleiterkrankungen			
Hypertonus		21	100%(84-100)
Hypothyreose		4	20%(5-42)
renale Anämie		3	15%(3-36)
Herzinsuffizienz		2	10%(1-30)
Motzer-Risiko-Score			
Gering		2	10%(1-30)
Mittel		16	76%(53-92)
Hoch		3	14%(3-36)

3.1.2 Krankengeschichte

Alter bei ED und Dauer bis zum Rezidiv

Das Alter bei Erstdiagnose betrug im Median entsprechend der im Einleitungsteil beschriebenen epidemiologischen Daten 57 Jahre, der jüngste Patient war 41, der älteste 77 Jahre. Zehn der 21 Patienten (48 %) befanden sich zu diesem Zeitpunkt bereits im Stadium M1. Die Dauer von Erstdiagnose bis zum Auftreten von Metastasen lag im Median bei einem Jahr, wobei der längste Zeitraum bis zum Rezidiv 14 Jahre betrug.

Klassifikation des Primärtumors

➤ Histologie

In 20 Fällen (95%) lag histologisch der klarzellige Typ vor, in einem Fall wurde keine Histologie durchgeführt (Abbildung 10).

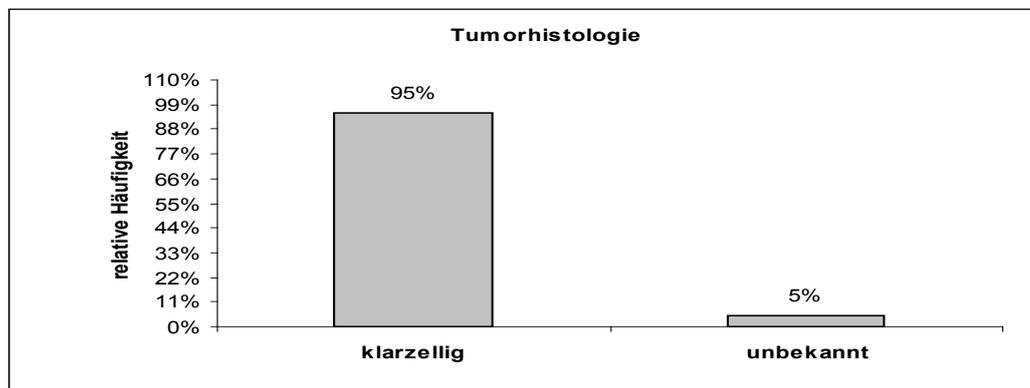


Abbildung 10: Häufigkeit der Tumorhistologie im analysierten Kollektiv

➤ Grading

Die Differenzierung des Primärtumors wurde bei 16 Patienten (76%) mit Grad 2 nach Fuhrmann angegeben, bei vier Patienten (19%) mit Grad 3, bei einem Patienten (5%) wurde der Differenzierungsgrad nicht ermittelt. (Abbildung 11).

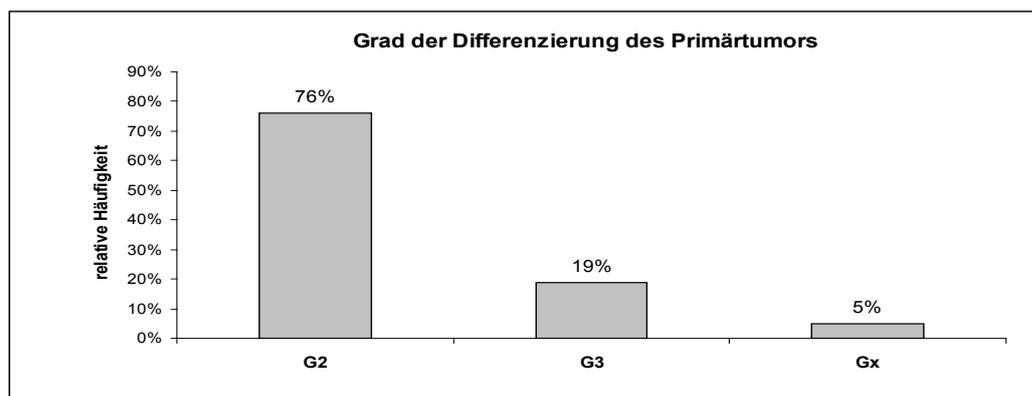


Abbildung 11: Häufigkeit des Tumor-Differenzierungsgrades im analysierten Kollektiv

➤ *Staging*

Am häufigsten (52%) zeigte sich bei Erstdiagnose das Stadium T3 (11/21). Fünf Patienten (24%) befanden sich im Stadium T1, drei (14%) im Stadium T2. Bei zwei Patienten (10%) waren ferne Lymphknoten befallen. Bei zwei Untersuchten war das T, bei zwei Patienten das N- Stadium nicht bestimmt bzw. als x angegeben worden. Bei Erstdiagnose befanden sich zehn Patienten bereits im Stadium M1. Die Verteilung der TNM-Stadien bei Erstdiagnose ist in den Abbildungen 12-14 dargestellt.

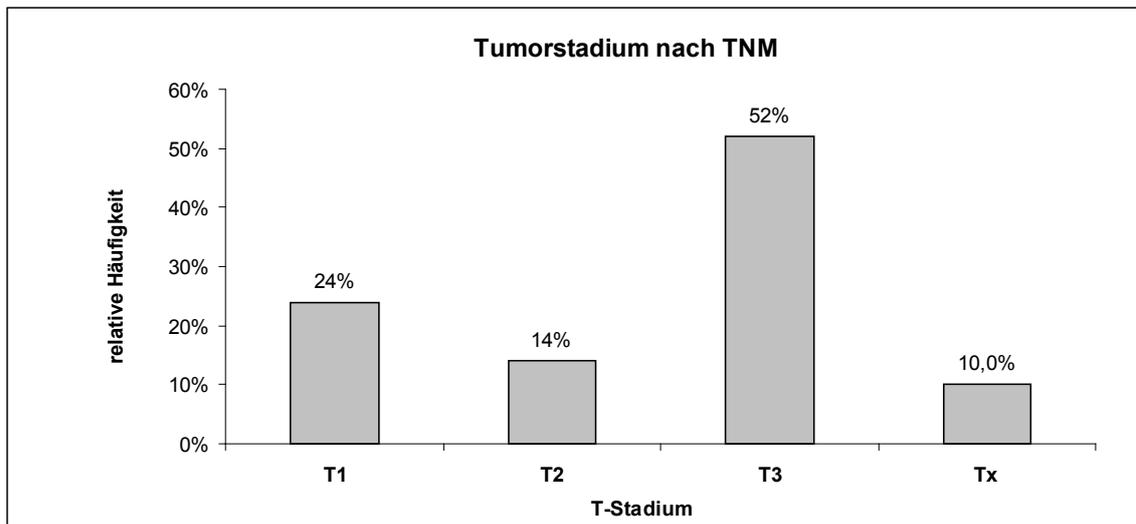


Abbildung 12: Häufigkeit des Tumorstadiums in der analysierten Population

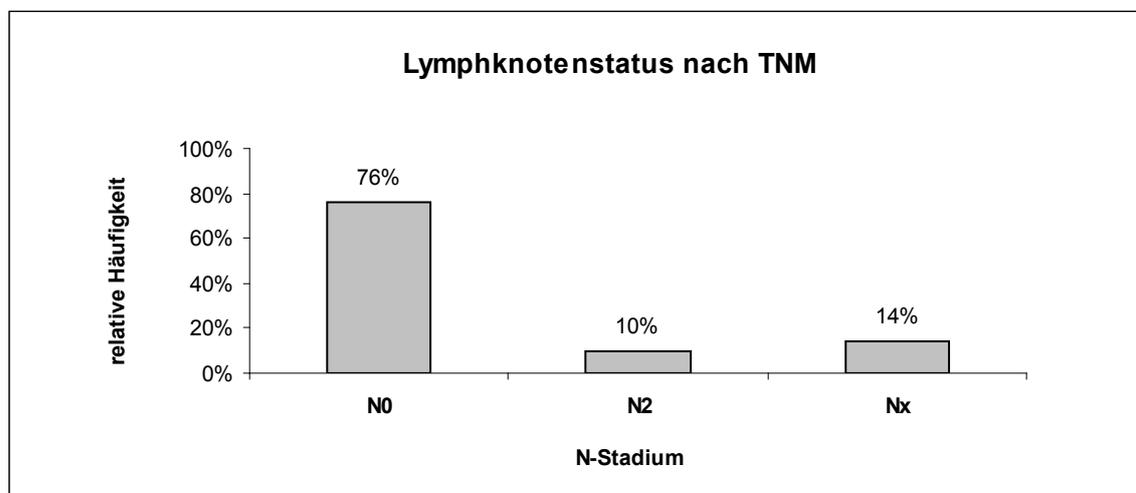


Abbildung 13: Häufigkeit des Lymphknotenbefalls in der analysierten Population

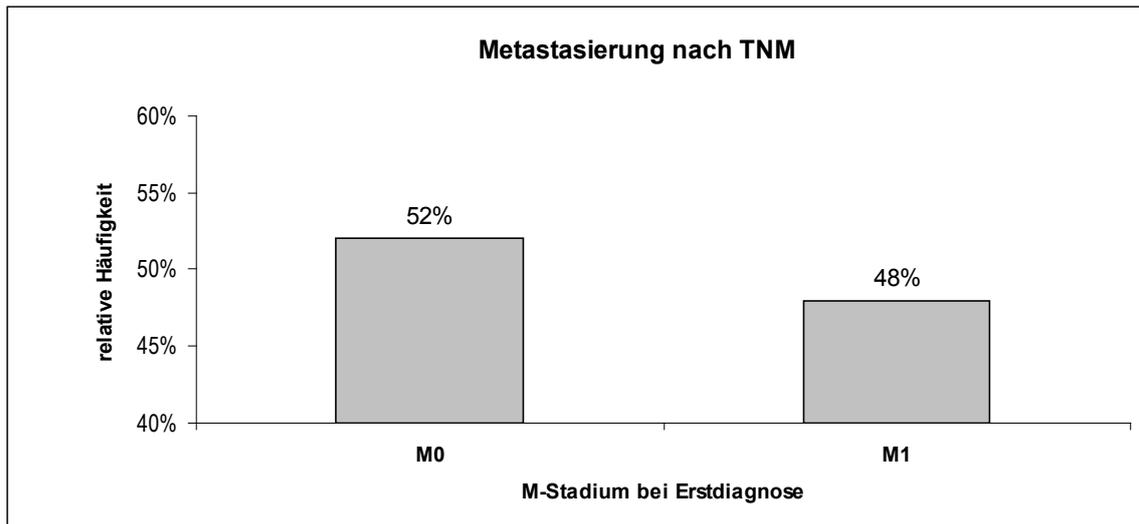


Abbildung 14: Häufigkeit der Metastasierung bei Erstdiagnose in der analysierten Population

Vortherapien

Eine Nephrektomie war bei 20 von 21 Patienten (95%) vor Beginn der Sunitinibtherapie erfolgt. Sieben Untersuchte (33%) erhielten bereits eine systemische Vortherapie, welche wegen Progress und / oder Unverträglichkeit beendet werden musste. Jeweils zwei erhielten vor Therapie mit Sunitinib ein Zytokin bzw. einen Tyrosinkinaseinhibitor. Drei Patienten wurden mit beiden Regimen behandelt. Bei 14 Untersuchten (67%) wurde Sunitinib daher als Erst-Linien-Therapie angewandt. Die Häufigkeiten der Vortherapien sind in Abbildung 15 dargestellt.

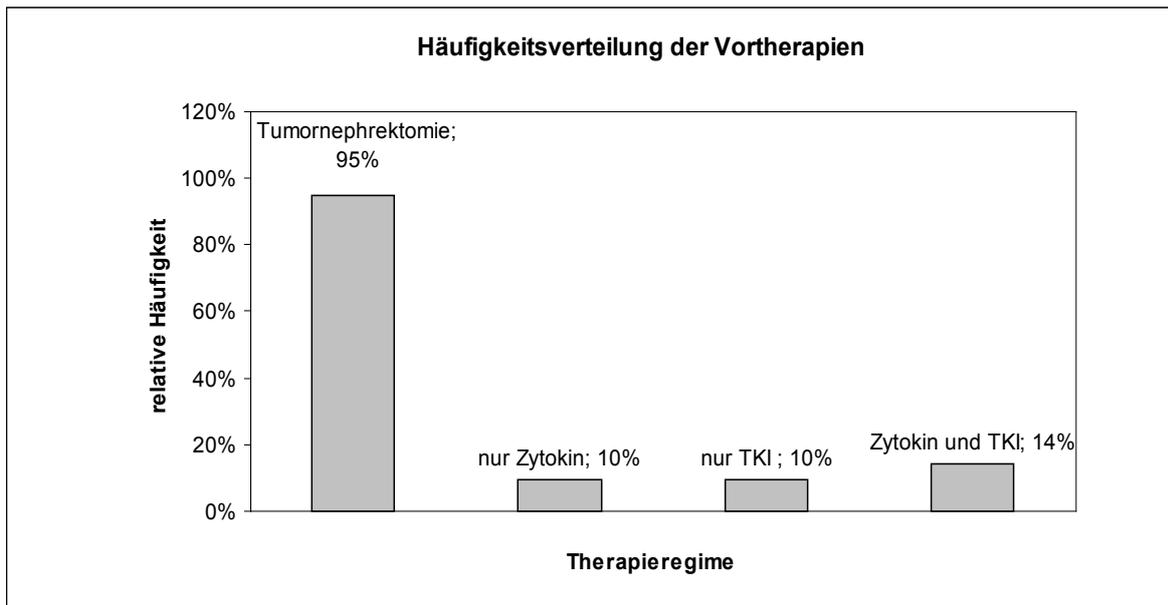


Abbildung 15: Häufigkeit und Art der Vortherapien in der analysierten Population

Metastasierung

Die Anzahl der Metastasierungsorte lag im Median bei zwei, wobei bei neun Patienten (43%) drei oder mehr Organe befallen waren. Bei acht Untersuchten (38%) war nur ein Organ involviert (Abbildung 16).

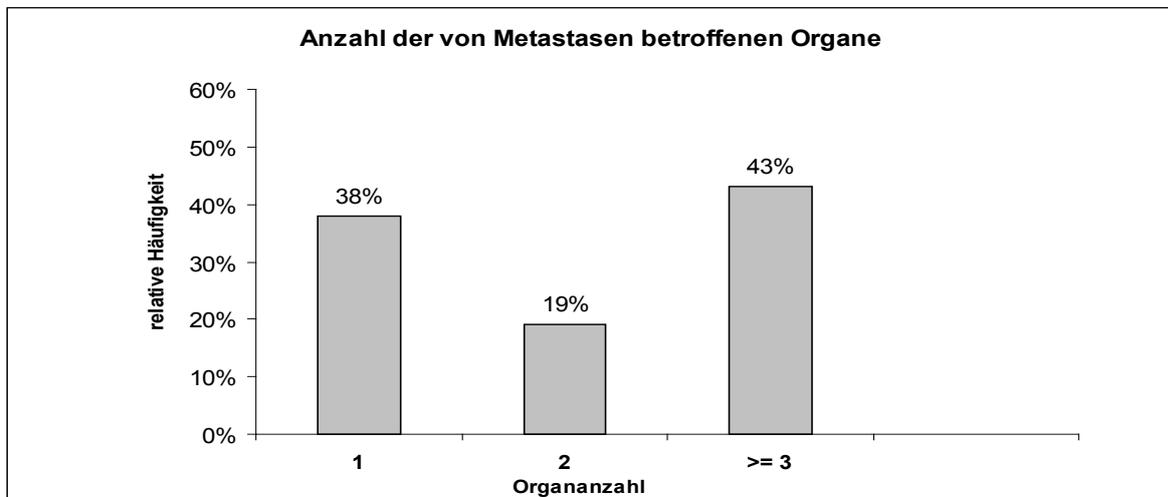


Abbildung 16: Anzahl von Metastasen betroffener Organe in der analysierten Population

Die Lunge war mit 16 von 21 Fällen (76%) am häufigsten von Metastasen betroffen, gefolgt von Leber (sieben), Nebenniere (sechs) Pankreas (fünf) und Skelettsystem (vier von 21). Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 17 dargestellt.

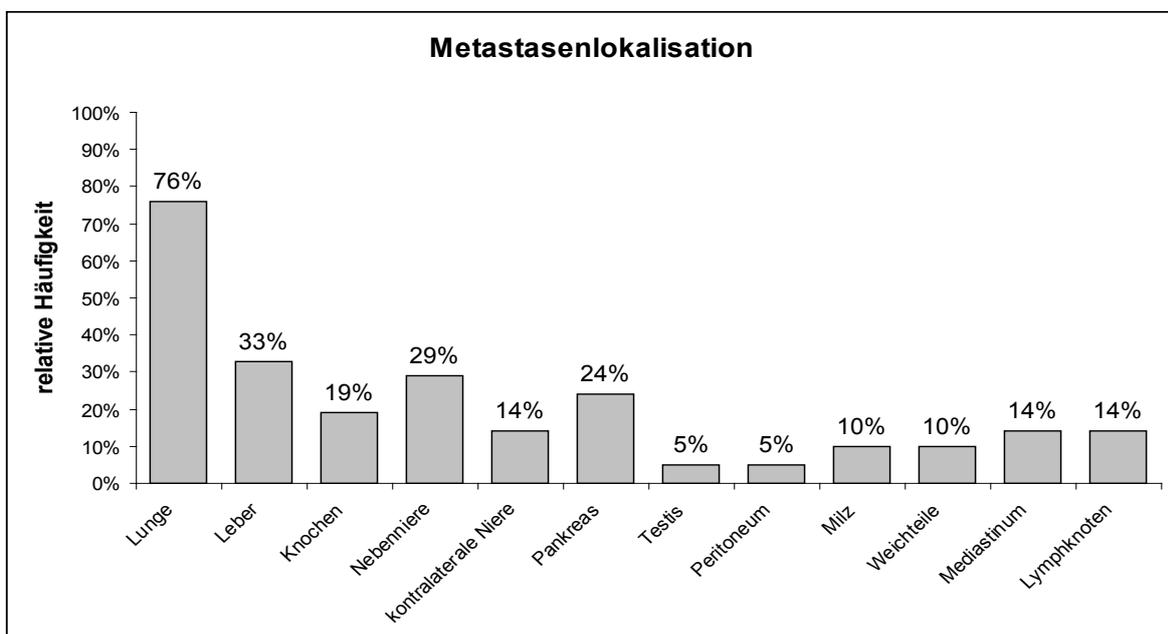


Abbildung 17: Lokalisation der Metastasen in der analysierten Population

Zur Übersicht sind alle in diesem Abschnitt erfassten Häufigkeiten nochmals in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Übersicht der erfassten Häufigkeiten zur Krankengeschichte

Merkmal	Median(Spannweite)	Anzahl (/21)	%(95%KI)
Alter bei ED	57 (41-77)		
ED bis MET	1 (0-14)		
<i>Tumorhistologie</i>			
	Klarzellig	20	95%(76-100)
	Unbekannt	1	5%(0-24)
<i>Tumorgrading</i>			
	G2	16	76%(53-92)
	G3	4	19%(5-42)
	Gx	1	5%(0-24)
<i>TNM_Stadium</i>			
	T1	5	24%(8-47)
	T2	3	14%(3-36)
	T3	11	52%(30-74)
	Tx	2	10%(1-30)
	N0	16	76%(53-92)
	N2	2	10%(1-30)
	Nx	3	14%(3-36)
	M1	10	48%(26-70)
<i>Vortherapien</i>			
	Tumornephrektomie	20	95%(76-100)
	nur Zytokin	2	10%(1-30)
	nur TKI	2	10%(1-30)
	Zytokin und TKI	3	14%(3-36)
<i>Anzahl der Metastasierungsorte</i>			
	1	8	38%(18-62)
	2	4	19%(5-42)
	≥3	9	43%(22-66)
<i>häufigste Metastasenlokalisationen</i>			
	Lunge	16	76%(53-92)
	Leber	7	33%(15-57)
	Nebenniere	6	29%(11-52)
	Pankreas	5	24%(8-47)
	Knochen	4	19%(5-42)

3.1.3 Laborwerte

Über den Verlauf der ersten drei Kurse zusammengefasst und mit den Basisdaten verglichen (Abbildung 18-20) wurden nur die Laborwerte, die bei mehr als 19 Patienten vollständig dokumentiert werden konnten.

Es zeigte sich im Verlauf der Therapie eine Vergrößerung der Spannweite des Hämoglobins, der Median blieb jedoch in etwa konstant bei 7mmol/l (11g/dl, Abbildung 18).

Im Bereich der Thrombozyten war ein diskreter Abfall über die Dauer der Kurse, bei im Mittel weitestgehend niedrignormalen Werten erkennbar (Abbildung 19).

Bei den Leukozyten war dieser Abfall noch deutlicher ausgeprägt, wobei auch hier in der Mehrzahl niedrignormale Werte erreicht wurden (Abbildung 20).

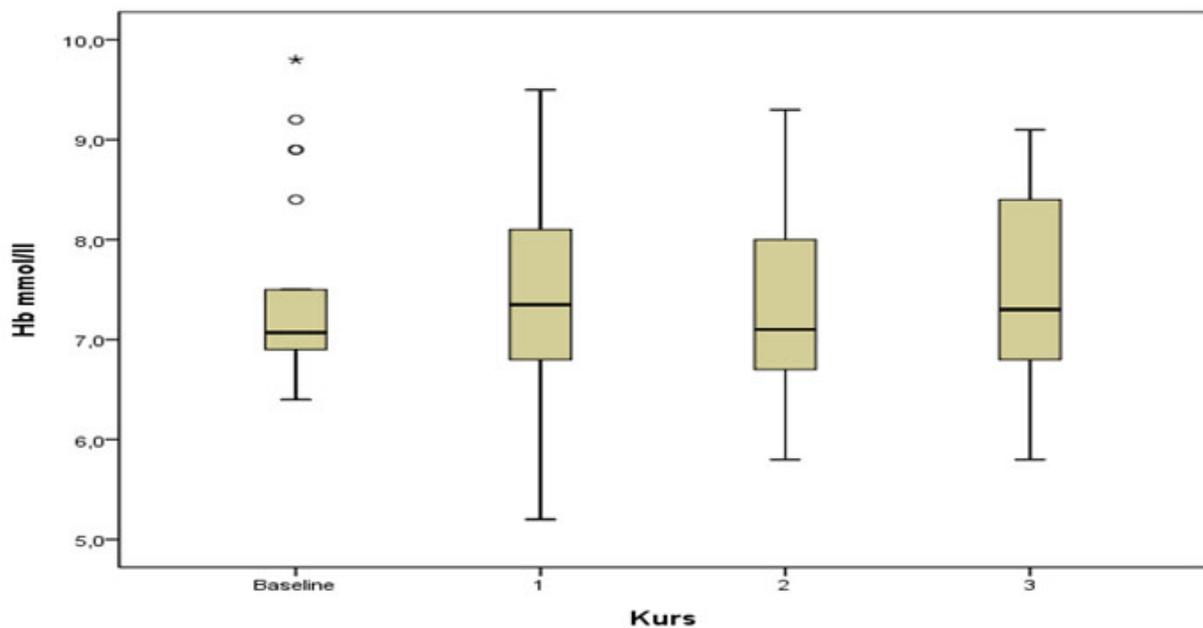


Abbildung 18: Hämoglobin vor Sunitinibtherapie und im Verlauf der ersten 3 Kurse

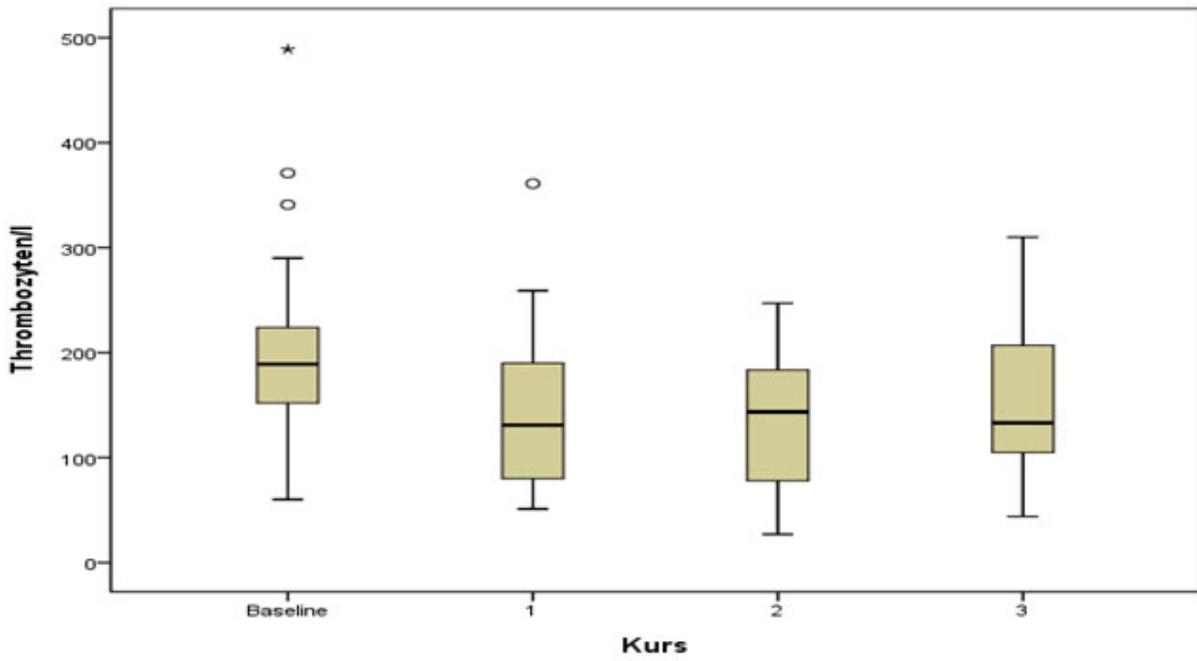


Abbildung 19: Thrombozytenzahl vor Sunitinibtherapie und im Verlauf der ersten 3 Kurse

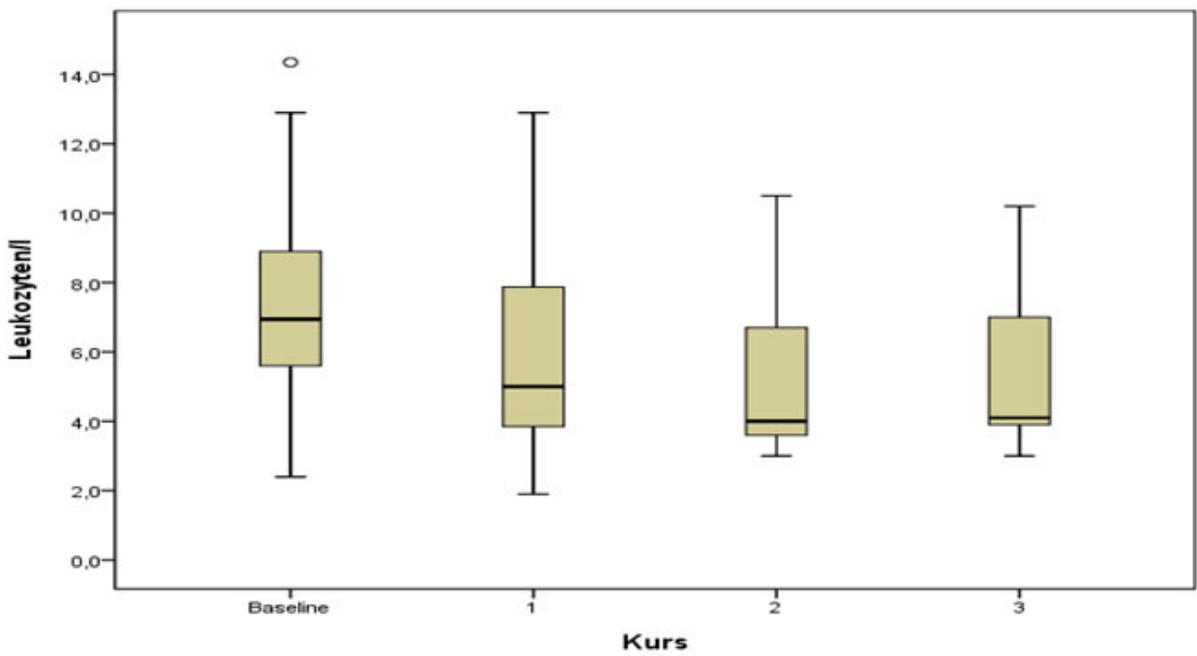


Abbildung 20: Leukozytenzahl vor Sunitinibtherapie und im Verlauf der ersten 3 Kurse

3.1.4 Dialyседaten

Alter bei Dialysebeginn

Das Alter bei Dialysebeginn betrug im Median 60 Jahre, mit einem Minimum von 47 und einem Maximum von 82 Jahren. Im Median wurden die Patienten bis zur Sunitinibtherapie ein Jahr dialysiert.

Dialysefrequenz

Die Dialysefrequenz zur Erfassung möglicher Änderungen unter Sunitinibgabe wurde zu Beginn der Therapie dokumentiert. 17/21 Patienten (81%) wurden in der üblichen Frequenz von drei Mal pro Woche dialysiert. In vier Fällen (19%) erfolgte die Behandlung nur zwei Mal pro Woche. Die Verteilung ist in Abbildung 21 dargestellt.

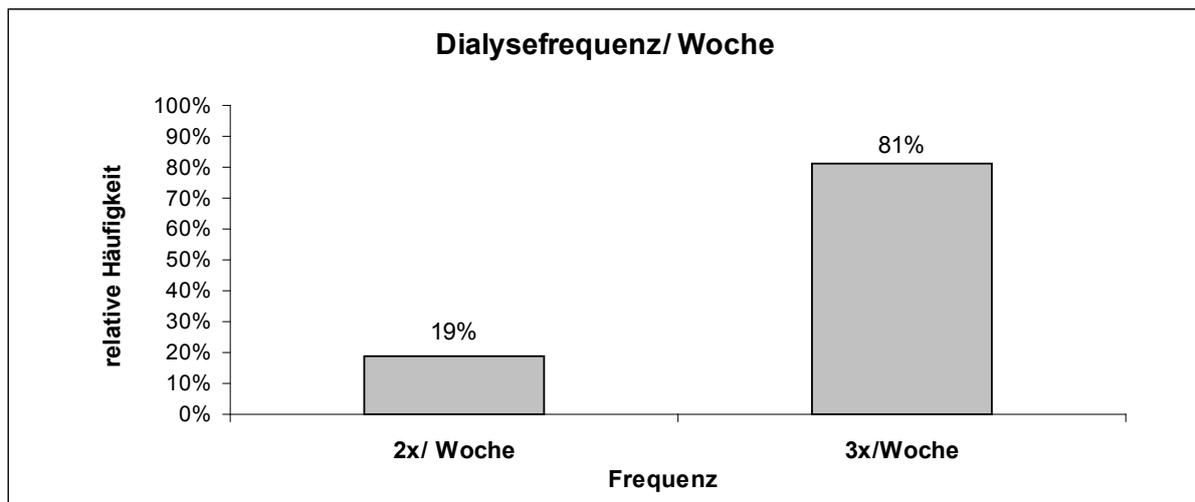


Abbildung 21: Häufigkeit der Dialysefrequenz/ Woche in der analysierten Population

Bei einem Patienten verringerte sich aufgrund der Verschlechterung des Allgemeinzustandes die Dialysefrequenz unter Sunitinibtherapie von drei auf zweimal pro Woche. In allen anderen Fällen blieb die Anzahl der Dialysen pro Woche unter der gesamten Behandlung mit Sunitinib konstant.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen dialysespezifischen Laborparameter ließen sich aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte und mangelnder publizierter Daten nicht zum Vergleich heranziehen. Es kann lediglich gesagt werden, dass bezüglich der Dialysefrequenz und möglicher Komplikationen unter Dialyse keine Auffälligkeiten dokumentiert wurden.

3.1.5 Toxizitäten

Alle Grade

Die häufigsten erfassten Nebenwirkungen der Sunitinibtherapie, unabhängig vom Schweregrad, waren Diarrhoe (57%), Thrombopenie (57%), Hypertonus (57%) gefolgt von Hand-Fuß- Syndrom (38%), Fatigue (38%), Nausea (38%) und Mukositis (33%). Diese ließen sich in der Mehrzahl der Fälle medikamentös therapieren.

Bei sechs Patienten trat bereits zu Beginn der Behandlung eine Geschmacksstörung auf, die keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zog. In drei Fällen kam es zu rezidivierenden Abszessen der Gluteal-, Perianal- und Labienregion.

In sieben Fällen (33%) wurde eine Hypothyreose unter der Behandlung mit Sunitinib dokumentiert, wobei diese bei vier Patienten als vorbekannt beschrieben wurde. Auch hier war eine Medikation ausreichend.

Bei drei Patienten (19%) kam es unter der Behandlung mit Sunitinib zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Auswurfsfraktion, wobei in einem Fall eine Herzinsuffizienz vorbeschrieben war.

In fünf Fällen wurde eine Hypotonie (24%), davon einmalig Grad 4 dokumentiert. Der Zusammenhang zur Therapie wurde als möglich aber durch die Dialysebehandlung wahrscheinlicher erklärbar deklariert.

Bei zwei Patienten entwickelten sich rezidivierende Shuntverschlüsse unter Therapie. Davon wurde in einem Fall im Verlauf eine APC-Resistenz diagnostiziert, die die Symptomatik wahrscheinlicher erklärt.

Grad 3

Insgesamt wurden 38 Grad- 3- Nebenwirkungen dokumentiert.

Sie zeigten sich im nicht-hämatologischen Bereich in der Mehrzahl als Asthenie (19%), Hypertonie (19%), Nausea (19%), Erbrechen (14%), Diarrhoe (14%) und Fatigue (10%).

Eine Thrombopenie wurde in drei Fällen (14%) beobachtet. Bei einem Patienten trat eine Leukopenie $<1,5/l$ auf. Ein LDH-Anstieg wurde dokumentiert, der eine Pausierung der Sunitinibgabe zur Folge hatte. In einem Fall führte ein progredienter Glutealabszess zur stationären Aufnahme, die Therapie wurde pausiert. Ein Patient wurde wegen nicht stillbarer Epistaxis stationär versorgt, die Therapie im Verlauf fortgesetzt.

Grad 4

Dokumentiert wurden insgesamt zwei unerwünschte Grad 4- Ereignisse, in einem Fall die Verschlechterung der linksventrikulären Auswurffraktion $<20\%$ bei einer Dosis von 37,5 mg, so dass eine stationäre Behandlung und der Abbruch der Therapie erforderlich war. Der Zusammenhang zur Therapie wurde als sicher eingestuft. Eine SUE-Meldung erfolgte durch den behandelnden Arzt.

Im zweiten Fall traten unter Dialysebehandlung bei einem Patienten unter 50 mg Sunitinib - jedoch während der zweiwöchigen Therapiepause- hypotone Zustände mit rezidivierenden Synkopen und daraus resultierender Reanimationspflicht auf. Ein Zusammenhang mit der Sunitinibtherapie wurde hier nicht ausgeschlossen, jedoch sind hypotone Entgleisungen durch die unter Dialysebehandlung häufig auftretenden Blutdruckschwankungen wahrscheinlicher erklärbar. Es erfolgte eine Reduktion der Blutdruckmedikation. Die Sunitinib- Therapie wurde unverändert fortgesetzt. Es wurden im Verlauf keinen derartigen Episoden mehr dokumentiert.

Die Tabellen 7 und 8 geben einen Überblick über die erfassten unerwünschten Wirkungen und deren Häufigkeit unter der Behandlung mit Sunitinib

Tabelle 7: Übersicht aller erfasster unerwünschter Wirkungen milderer Ausprägung unter Sunitinbtherapie

Toxizitäten	Grad 1 Anzahl (%) *	Grad 2 Anzahl (%) *
<i>Klinische unerwünschte Wirkungen</i>		
Diarrhoe	4 (19)	5 (24)
Übelkeit	2 (10)	2 (10)
Erbrechen	1 (5)	1 (5)
Fatigue	2 (10)	4 (19)
Dysgeusie	2 (10)	4 (19)
Mukositis	1 (5)	6 (29)
Stomatitis	3 (14)	4 (19)
Anorexie	3 (14)	1 (5)
Dyspesie	0	0
Hypertonie	3 (14)	5 (24)
Asthenie	0	3 (14)
Hand-Fuß-Syndrom	2 (10)	2 (10)
Ikterus	2 (10)	0
Epistaxis	1 (5)	0
Hautausschlag	3 (14)	2 (10)
Hypothyreose	4 (19)	2 (10)
Kopfschmerzen	1 (5)	0
Herzinsuffizienz	1 (5)	0
Analfissur	0	1 (5)
Onychopathie	1 (5)	0
Erythem	0	1 (5)
Abszess Haut(Schleimhaut	0	2 (10)
konjunktivale Flüssigkeitsinjektionen	0	0
Haaraufhellung	0	1 (5)
Ödeme Haut/Schleimhaut	0	1 (5)
respiratorischer Infekt	0	3 (14)
Hypotonie	1 (5)	3 (14)
<i>Hämatologische Auffälligkeiten</i>		
Leukopenie	2 (10)	3 (14)
Anämie	1 (5)	1 (5)
Thrombopenie	2 (10)	7 (33)
LDH-Anstieg	1 (5)	1 (5)
Konfidenzintervall		
0% (95%KI: 0%-16%)	19% (95%KI: 5%-42%)	38% (95%KI: 18%-62%)
5% (95%KI: >0%-24%)	24% (95%KI: 8%-47%)	43% (95%KI: 22%-66%)
10% (95%KI: 1%-30%)	29% (95%KI: 11%-52%)	48% (95%KI: 26%-70%)
14% (95%KI: 3%-36%)	33% (95%KI: 15%-57%)	57% (95%KI: 34%-78%)

Tabelle 8: Übersicht aller erfasster unerwünschter Wirkungen schwererer Ausprägung unter Sunitinibtherapie

Toxizitäten	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
	Anzahl /n=21 (%)*	Anzahl /n=21 (%)*	Anzahl/n=21 (%)*
Klinische unerwünschte Wirkungen			
Diarrhoe	12 (57)	3 (14)	0
Nausea	8 (38)	4 (19)	0
Erbrechen	5 (24)	3 (14)	0
Fatigue	8 (38)	2 (10)	0
Dysgeusie	6 (29)	0	0
Mukositis	7 (33)	0	0
Stomatitis	9 (43)	2 (10)	0
Anorexie	4 (19)	0	0
Dyspesie	1 (5)	1 (5)	0
Hypertonie	12 (57)	4 (19)	0
Asthenie	7 (33)	4 (19)	0
Hand-Fuß-Syndrom	6 (29)	1 (5)	0
Ikterus	2 (10)	0	0
Epistaxis	1 (5)	1 (5)	0
Hautausschlag	5 (24)	0	0
Hypothyreose	7 (33)	1 (5)	0
Kopfschmerzen	1 (5)	0	0
Herzinsuffizienz	3 (14)	1 (5)	1 (5)
Analfissur	2 (10)	1 (5)	0
Onychopathie	1 (5)	0	0
Erythem	1 (5)	0	0
Abszess (Haut/Schleimhaut)	3 (14)	1 (5)	0
Konjunktivale Flüssigkeitsinjektionen	1 (5)	1 (5)	0
Haaraufhellung	1 (5)	0	0
Ödeme Haut/Schleimhaut	1 (5)	0	0
respiratorischer Infekt	1 (5)	1 (5)	0
Hypotonie	5 (24)	0	1 (5)
Hämatologische Auffälligkeiten			
Leukopenie	6 (29)	1 (5)	0
Anämie	4 (19)	2 (10)	0
Thrombopenie	12 (57)	3 (14)	0
LDH-Anstieg	3 (14)	1 (5)	0
*Konfidenzintervall			
0% (95%KI: 0%-16%)	19% (95%KI: 5%-42%)		38% (95%KI: 18%-62%)
5% (95%KI: >0%-24%)	24% (95%KI: 8%-47%)		43% (95%KI: 22%-66%)
10% (95%KI: 1%-30%)	29% (95%KI: 11%-52%)		48% (95%KI: 26%-70%)
14% (95%KI: 3%-36%)	33% (95%KI: 15%-57%)		57% (95%KI: 34%-78%)

Kursanzahl und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Das Auftreten der UAW abhängig von der Anzahl der Kurse ist in den Abbildungen 22 und 23 dargestellt. Erkennbar ist ein gehäuftes Auftreten von UAW zu Beginn der Therapie, also in den ersten beiden Kursen. Aufgrund der geringen Fallzahl, dem Auftreten multipler Toxizitäten bei einzelnen Personen mit allgemein schlechter Verträglichkeit und dem daraus resultierenden Abbruch der Therapie lässt diese Grafik nur bedingt Schlüsse zu.

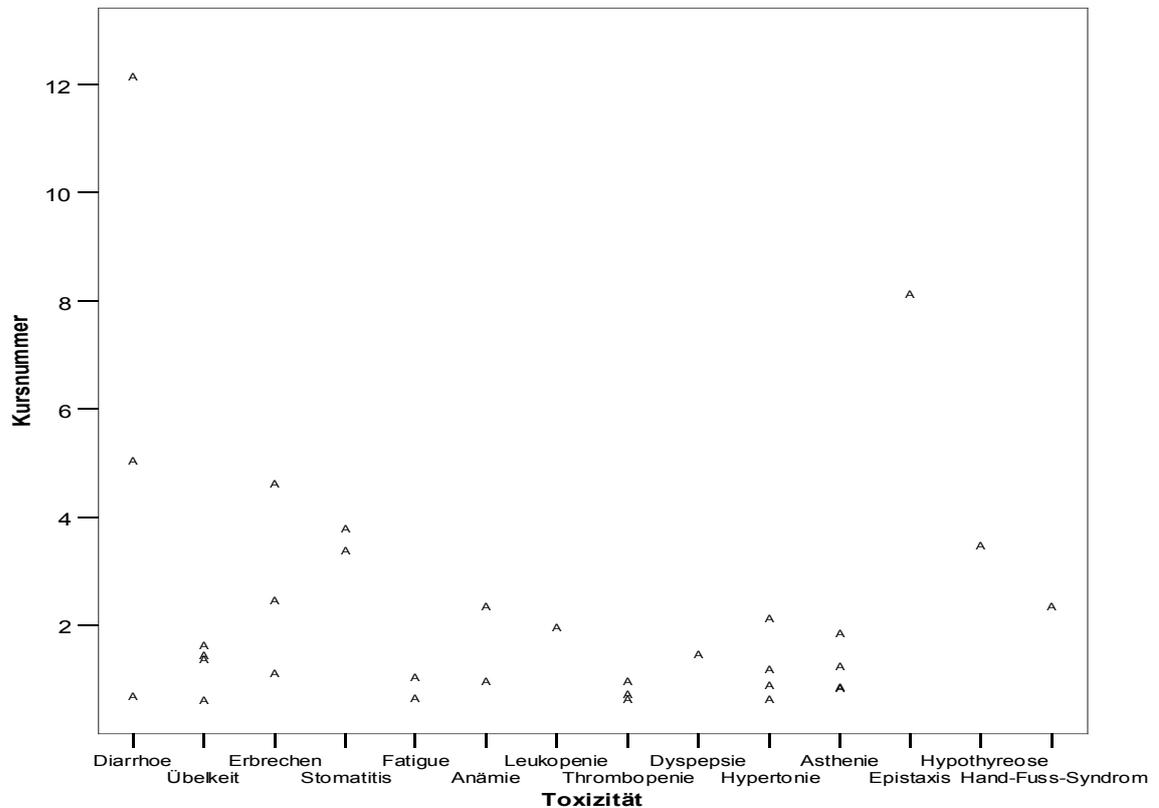


Abbildung 22: Auftreten häufiger Toxizitäten nach Kursnummer

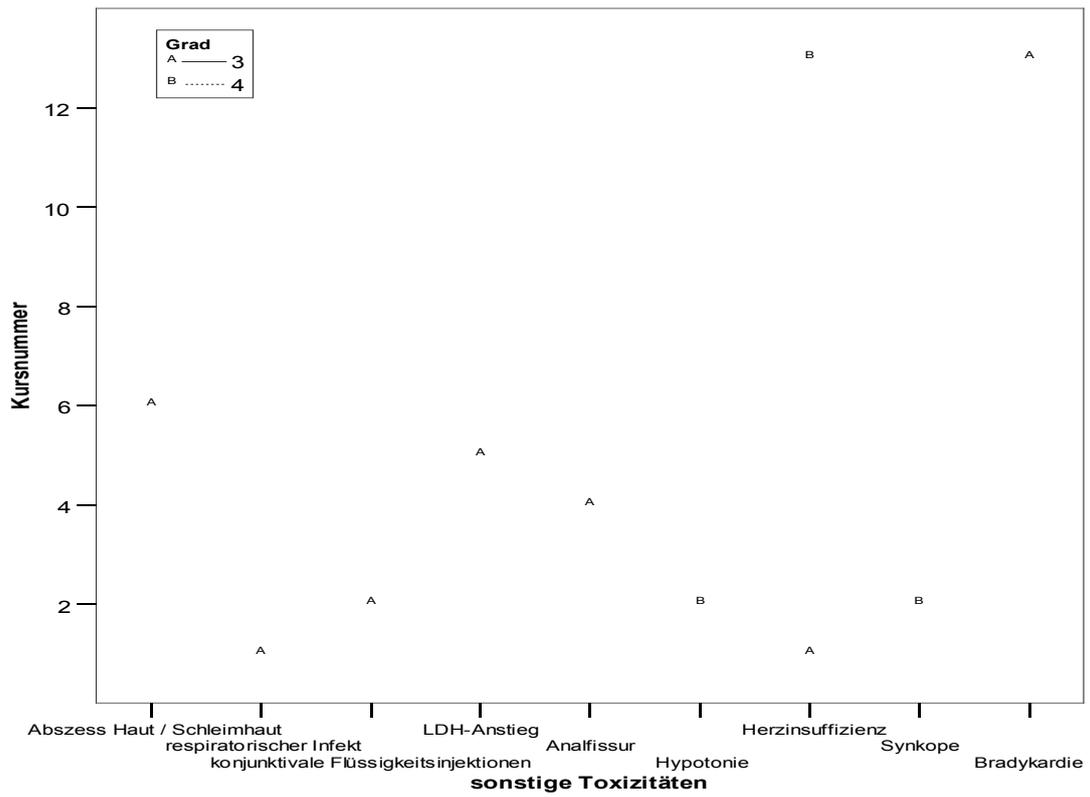


Abbildung 23: Auftreten sonstiger Toxizitäten Grad3/4 nach Kursnummer

3.1.6 Schwere unerwünschte Ereignisse

Zwei schwere unerwünschte Ereignisse wurden durch die dokumentierenden Ärzte gemeldet.

Im ersten Fall kam die bereits im Abschnitt „Grad 4“ beschriebene, nicht vorbestehende Herzinsuffizienz Grad 4 mit einer EF<20% zur Meldung. Ein direkter Zusammenhang zur Behandlung mit Sunitinib wurde als sicher definiert und die Therapie abgebrochen.

Beim zweiten zum stationären Aufenthalt führenden gemeldeten Ereignis, handelte es sich um einen fieberhaften respiratorischen Infekt mit einer Thrombopenie <49/l ohne Leukopenie. Die Therapie wurde pausiert und nach Genesung mit unveränderter Dosierung von 50 mg weitergeführt

3.1.7 Dosis- und Kursdaten

Die 21 behandelten Patienten erhielten im Median neun Kurse Sunitinib, wobei der Zeitraum bis zum Abbruch bzw. Ende der Datenerfassung im Minimum ein bis maximal 18 Kurse betrug.

Maximaldosis und Dosisreduktion

In die Auswertung einbezogen wurde die Maximaldosis von Sunitinib während des gesamten Behandlungszeitraumes. Drei Patienten (14%) erhielten 25 mg für vier Wochen mit darauffolgend zweiwöchiger Pausierung (4/2 - Schema).

Acht Untersuchte (38%) wurden mit einer Dosis von 37,5 mg ebenso im 4/2-Schema behandelt.

Neun Patienten (43%) bekamen die Maximaldosis von 50 mg 4/2. Ein Patient (5%) erhielt 50 mg Sunitinib kontinuierlich. Bei zwei Patienten erfolgte eine Dosiseskalation von jeweils 25 mg auf 37,5 mg mit weiterhin guter Verträglichkeit. In einem Fall wurde die Dosis von 25 mg auf 50 mg eskaliert, die Therapie dann wegen klinischem Progress abgebrochen.

Ausschließlich in der mit 50 mg behandelten Gruppe wurde bei fünf von zehn Patienten (50%) im Verlauf der Behandlung beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine einmalige Dosisreduktion um 12,5 mg durchgeführt. (Abbildung 24).

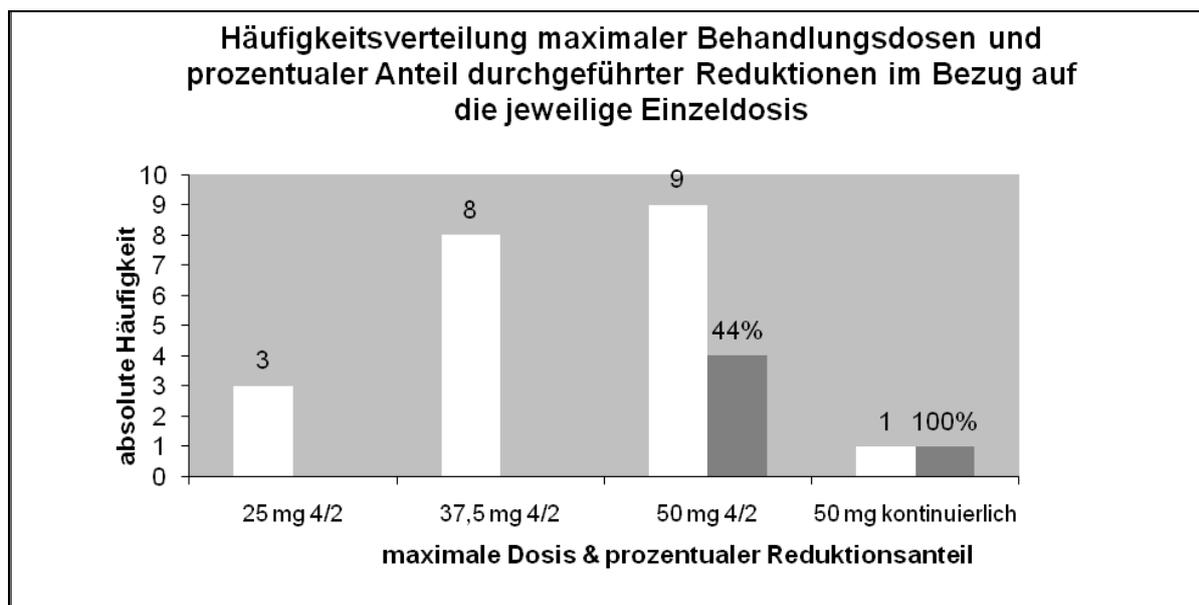


Abbildung 24: Behandlungsdosen und Anteil durchgeführter Reduktionen

Als ursächlich für die Reduktionen wurden vier Grad 2- und sieben Grad 3 –Toxizitäten angegeben die im Einzelnen in Tabelle 9 aufgeführt sind. In drei von fünf Fällen traten dabei mehrere unerwünschte Wirkungen zur gleichen Zeit auf. Die Reduktion erfolgte in allen Fällen bereits nach Kurs eins beziehungsweise zwei.

Nach Reduktion bestanden die Nebenwirkungen in zwei Fällen unverändert, in drei Fällen in geringerer Ausprägung weiter, wurden aber toleriert. In einem Fall (Tabelle 9, Nr. 4) erfolgte im Verlauf aufgrund eines massiven LDH- Anstiegs nach Kurs sechs eine zweite Dosisreduktion von 37,5 mg auf 25 mg. Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche erfolgten nach Reduktion in keinem Fall.

Tabelle 9: Übersicht der zur Reduktion führenden Toxizitäten

Nr	Sunitinib-Dosis in mg	Reduktionsdosis	Reduktion nach Kursnummer	Zur Reduktion führende Toxizität	CTC / Grad	Outcome CTC/ Grad
1	50	37,5	2	Mukositis	2	2
				Leukopenie	2	2
				Thrombopenie	2	2
2	50	37,5	2	Mukositis	2	2
				Hand-Fuß-Syndrom	3	3
3	50	37,5	1	Anämie	3	2
				Übelkeit	3	2
4	50	37,5	1	Fatigue	3	2
				Übelkeit	3	2
4	37,5	25	6	LDH-Anstieg	3	1
5	50	37,5	2	Hypertonie	3	1

Abbruch der Therapie

Insgesamt brachen 15/21 Patienten (71%) die Behandlung während des Evaluationszeitraums ab. Ursächlich war in acht Fällen (38%) ein Progress der Erkrankung, bei sieben Patienten (33%) erfolgte der Abbruch wegen aufgetretener Toxizitäten, wobei hier drei Patienten mit 37,5 mg und vier Patienten mit 50 mg betroffen waren. In keinem Fall erfolgte ein vorheriger Versuch einer Dosisreduktion. (Abbildung 25)

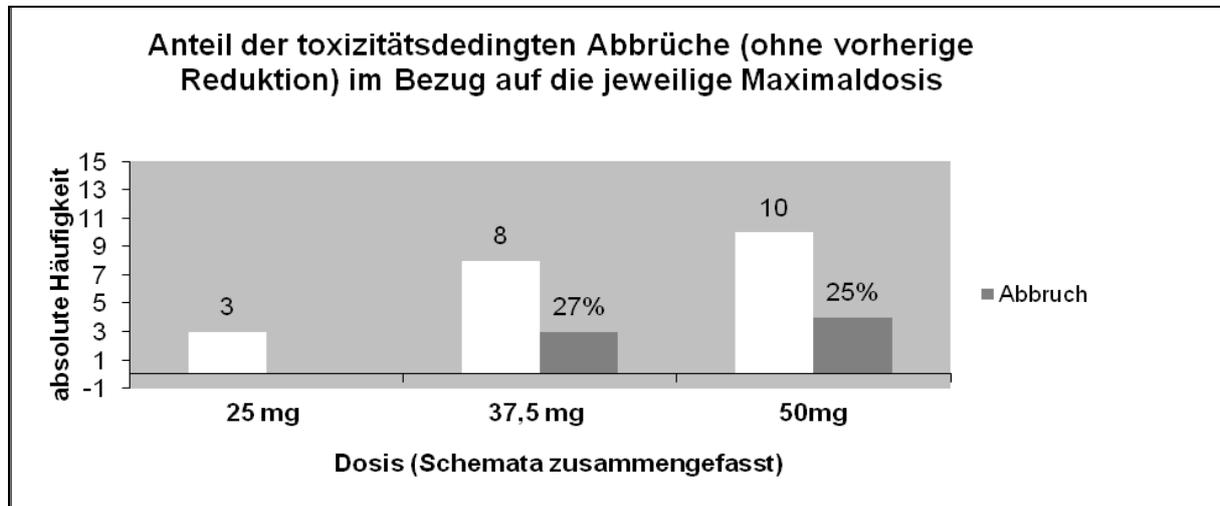


Abbildung 25: toxizitätsbedingte Abbrüche ohne Reduktionsversuch

Zum Abbruch führende Toxizitäten

Die Abbrüche erfolgten in sechs von sieben Fällen (86%) aufgrund von Grad 2 und 3-Toxizitäten, wobei bei fünf von sieben Patienten mehrere unerwünschte Wirkungen zur selben Zeit auftraten und als limitierend angegeben wurden.

Am häufigsten zeigten sich diese als Übelkeit und Erbrechen Grad 3 (drei Patienten).

Zudem wurden Asthenie, Fatigue, Dyspepsie, Stomatitis und Anorexie jeweils Grad 3 aber auch Übelkeit, Erbrechen und Mukositis Grad 2 als limitierend für die Behandlung angegeben. In einem Fall erfolgte der Abbruch wegen einer Thrombopenie Grad 3 und insgesamt schlechter Verträglichkeit. Bei einem Patienten wurden progrediente konjunktivale Flüssigkeitsinjektionen als Abbruchursache benannt. In einem Fall führte eine unter 37,5 mg auftretende akute Linksherzinsuffizienz Grad 4 nach Kurs 13 zum Abbruch der Therapie.

Von entscheidender Bedeutung war zudem in allen Fällen der Wunsch des Patienten zur Beendigung der Therapie.

Die Dosis unter der die limitierenden Toxizitäten auftraten betrug in vier Fällen 50 mg, drei Patienten wurden mit 37,5 mg behandelt. Eine Korrelation der Dosis mit dem Schweregrad der auftretenden Nebenwirkung ließ sich in diesem Patientenkollektiv nicht nachweisen. Dosisreduktionen wurden vor Abbruch in keinem Fall durchgeführt. Tabelle 10 gibt eine zusammenfassende Übersicht.

Tabelle10: Übersicht der zum Abbruch führenden Toxizitäten

Nr	Sunitinib-Dosis in mg	Abbruch nach Kurs	vorherige Dosisreduktion	zum Abbruch führende Toxizität	CTC/Grad
1	37,5	4	Nein	Diarrhoe Übelkeit Erbrechen	3 3 3
2	37,5	13	Nein	Herzinsuffizienz	4
3	37,5	2	Nein	Übelkeit Erbrechen Anämie	3 3 3
4	50	1	Nein	Übelkeit Erbrechen Fatigue Asthenie Dyspepsie	3 3 3 3 3
5	50	2	Nein	Thrombopenie Anorexie Übelkeit Erbrechen	3 3 2 2
6	50	2	Nein	konjunktivale Flüssigkeitsinjektionen	3
7	50	9	Nein	Stomatitis Mukositis	3 2

Dauer bis zum Abbruch

Im Median erfolgte der Abbruch der Therapie nach acht Kursen, im Minimum nach einem und Maximum nach 16 Kursen. Die mediane Behandlungsdauer bis Abbruch betrug neun Monate, der früheste Abbruch erfolgte nach 12 Tagen. Abbrüche wegen Progress erfolgten im Median nach zehn Kursen, wogegen die Toxizitäten (Grad 2 und 3) im Median bereits nach zwei Kursen limitierend waren. Sechs Patienten (29%) wurden demnach zum Ende der Erhebung weiterhin mit Sunitinib behandelt und befanden sich im Median in Kurs zehn. Abbildung 26 [n=15] gibt einen zusammenfassenden Überblick.

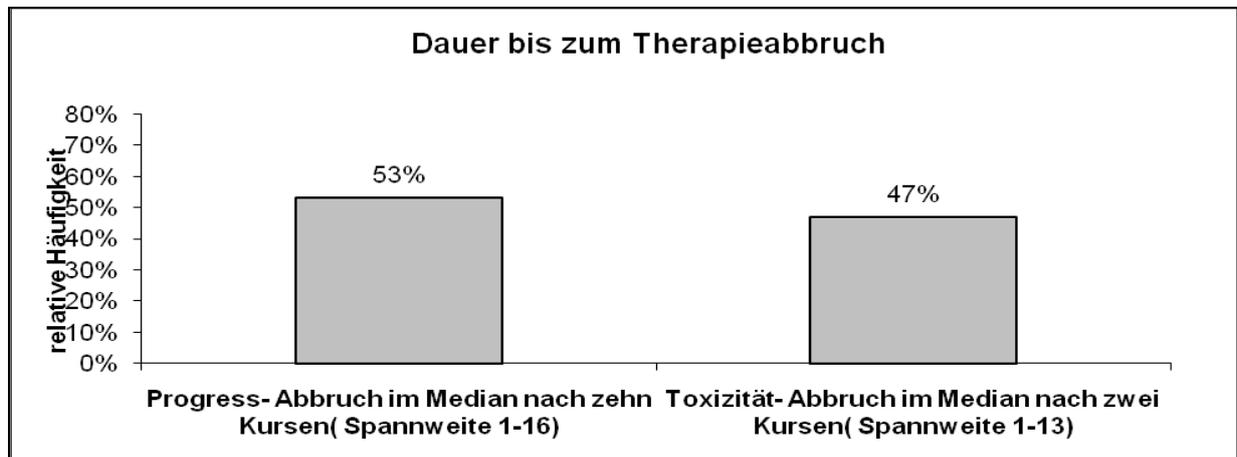


Abbildung 26: Ursachen und Zeitpunkt des Therapieabbruchs [n=15]

Folgetherapie

Von 15 Patienten die die Sunitinibtherapie abbrechen mussten, erhielten im Anschluss sieben eine systemische Folgetherapie, zwei Patienten verzichteten auf weitere Therapiemaßnahmen, in sechs Fällen wurde der weitere Therapieverlauf als unbekannt angegeben. (Abbildung 27)

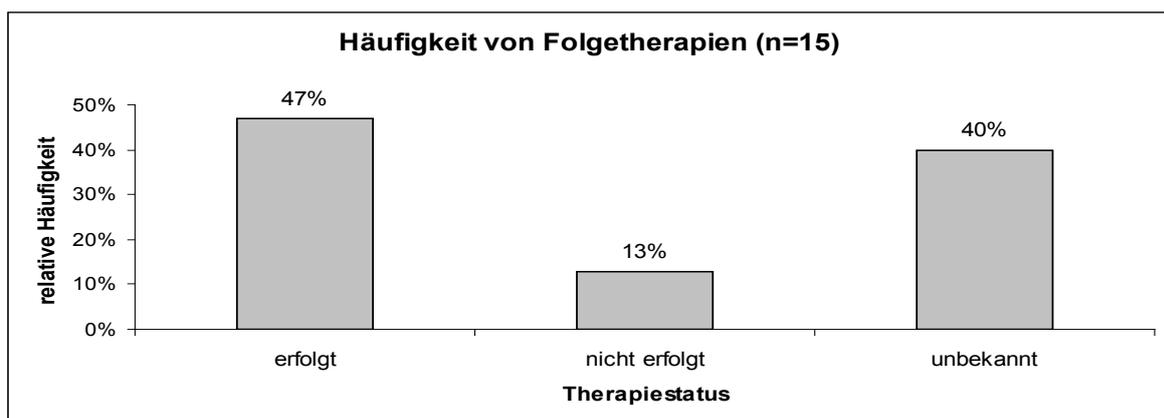


Abbildung 27: Folgetherapiestatus nach Sunitinibabbruch

3.1.8 Ansprechen

Erfasst wurden alle während des Evaluationszeitraums durchgeführten respektive dokumentierten Stagingkontrollen. Die erste Untersuchung nach Beginn der Sunitinibtherapie wurde bei 19/21 Patienten (90%) im Median nach drei Kursen durchgeführt. Die weiteren Kontrollen erfolgten im Median nach sechs (12/21 Patienten), neun (10/ 21 Patienten) und elf Kursen (4/ 21 P atienten). In zwei Fällen wurde der erste Kurs wegen Toxizität bereits nach wenigen Tagen beendet, so dass keine Bildgebung unter Sunitinib erfolgte.

Insgesamt sprachen 16/21 Patienten (76%) auf die Behandlung an. Bei drei Patienten zeigte sich bereits im ersten Staging ein Progress. Bei zwei Patienten wurde die Therapie schon nach wenigen Tagen wegen Toxizitäten beendet, so dass keine Aussage zum Ansprechen getroffen werden kann.

In die Auswertung einbezogen wurde das beste Ansprechen (Tabelle 11). Hier zeigten sich zehn partielle (48%) und eine komplette Remission (5%) sowie fünf stabile Erkrankungen (24%). Da die Auswertung des Ansprechens nach gültigen RECIST-Kriterien nur unzureichend möglich war, ist die Angabe einer Ansprechrates mit publizierten Daten nicht vergleichbar.

Tabelle 11: Ansprechen unter Sunitinibtherapie

bestes Ansprechen	Anzahl (n=21)	%(95%KI)
Remission	11	52 (30-74)
Komplett	1	5 (0-24)
Partiell	10	48 (26-70)
stabile Erkrankung	5	24 (8-47)
Progress	3	14 (3-36)
Fehlende Daten	2	10 (1-30)

Zwölf der 16 Responder zeigten ein gutes Ansprechen mit partieller (zehn Patienten) beziehungsweise kompletter Remission (ein Patient) respektive stabiler (ein Patient) Erkrankung über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten. Die Hälfte dieser Patienten sprach mehr als sechs Monate auf die Behandlung an. Bei vier Patienten wurde die Therapie vor dem zweiten Staging aufgrund von Toxizitäten beendet.

Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den jeweiligen Dosisschemata lässt sich keine gültige Aussage zur Kausalität des Ansprechens und der Sunitinibdosis treffen.

Zur Übersicht sind eine Zusammenfassung der Fälle, das Ansprechen und die jeweilige Dosis in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht Dosis und jeweiliges Ansprechen

Nr.	Staging 1 n=19 Ansprechen (Dosis, mg)	Staging 2 n=12 Ansprechen (Dosis,mg)	Staging 3 n=10 Ansprechen (Dosis,mg)	Staging 4 n=4 Ansprechen (Dosis,mg)
1	stabile Erkrankung (37,5)			
2	Partielle Remission (37,5)	Partielle Remission (37,5)		
3	Progress (50)			
4	Partielle Remission (50)	Partielle Remission (50)	Progress (50)	
5	Progress (37,5)			
6	stabile Erkrankung (37,5)			
7	Partielle Remission (37,5)	Partielle Remission (37,5)	Progress (37,5)	
8	Partielle Remission (37,5)	Partielle Remission (37,5)		
9	Partielle Remission (37,5)	Partielle Remission (37,5)	Partielle Remission (37,5)	Progress (37,5)
10	Partielle Remission (50)	Partielle Remission (37,5)	Partielle Remission (37,5)	
11	Stabile Erkrankung (25)			
12	Partielle Remission (50)	Partielle Remission (50)	Partielle Remission (50)	partielle Remission (50)
13	Stabile Erkrankung (37,5)			
14	Partielle Remission (50)	Partielle Remission (50)	Progress (37,5)	
15	Komplette Remission (37,5)	Komplette Remission (37,5)	Komplette Remission (37,5)	
16	Progress (37,5)			
17	Partielle Remission (37,5)	Partielle Remission (37,5)	Progress (37,5)	
18	Stabile Erkrankung (25)	Stabile Erkrankung (25)	Stabile Erkankung (25)	stabile Erkrankung (25)
19	Partielle Remission (25)	Partielle Remission (25)	Partielle Remission (25)	Progress (25)

3.2 STATISTISCHE ANALYSEN

3.2.1 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (Abbildung 28), das in der vorliegenden Studie der Zeit bis zur Progression entsprach (keine Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv zu verzeichnen), betrug im Median in diesem Patientenkollektiv 15 Monate (95% KI: 11-19). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Progressfreiheit unter Sunitinib im ersten Jahr beträgt 74% (KI: 54-94%). Im zweiten Jahr nur noch 25% (KI: >0-55%).

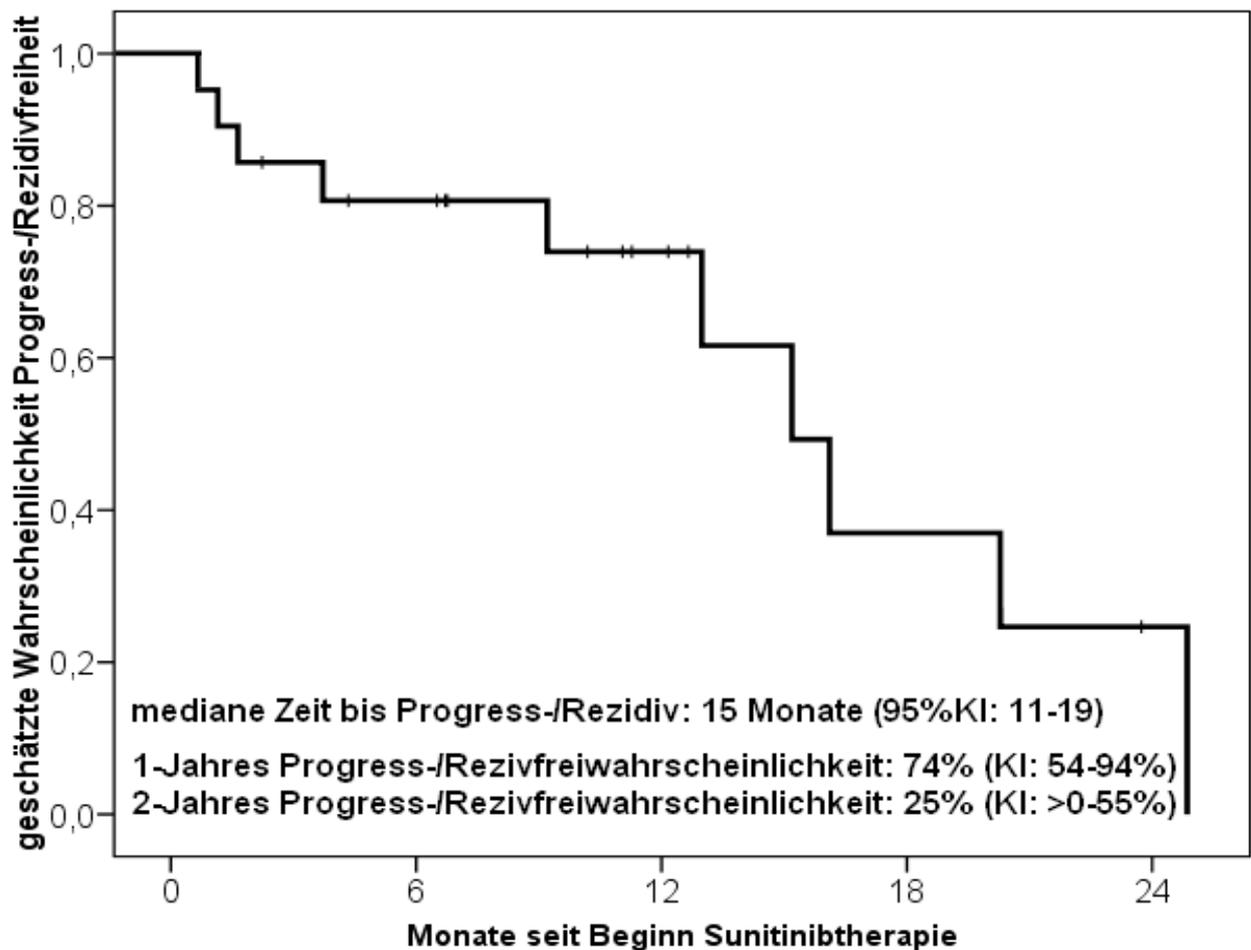


Abbildung 28: progressionsfreies Überleben unter Sunitinib

3.2.2 Gesamtüberleben

Das Überleben (Abbildung 29) wurde von Beginn der Sunitinibtherapie bis zum Exitus letalis respektive dem Datum des letzten Patientenkontaktes im Erfassungszeitraum bestimmt. Fünf Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung bereits verstorben, 16 Patienten waren bei Abschluss der Erhebung am Leben und gelten somit in der Auswertung als zensiert.

In diesem Patientenkollektiv betrug das mediane Gesamtüberleben 29 Monate (95% KI 12-47%). Das geschätzte Zwei-Jahres-Überleben lag bei 70% (95% KI 42-99%). Durch die wirksamen Zweit- und Drittlinientherapien nach Sunitinibgabe, die 48% der Patienten erhielten, ist das progressionsfreie Überleben als Studienendpunkt jedoch aussagekräftiger.

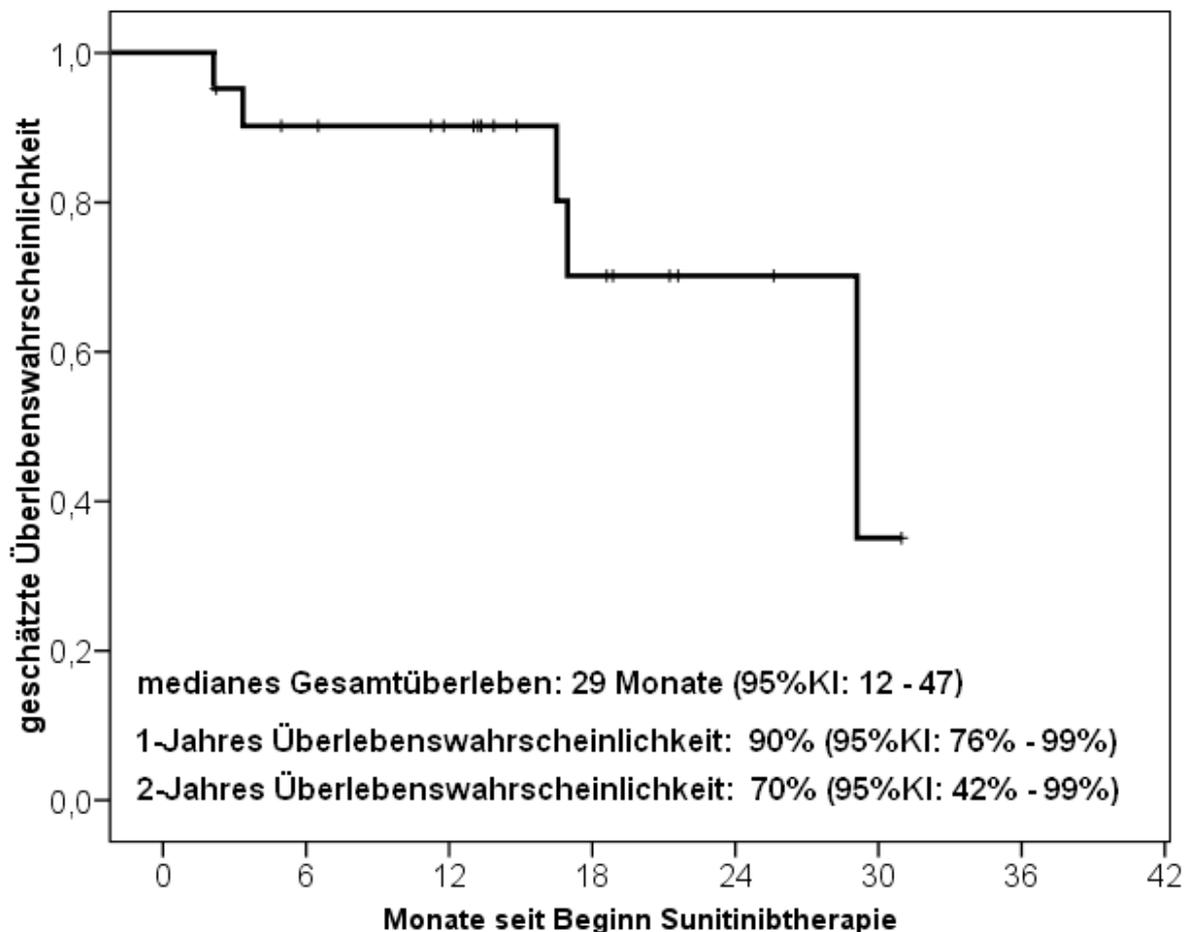


Abbildung 29: Gesamtüberleben der analysierten Population

4. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven, multizentrischen Analyse wurden deutschlandweit primär Toxizität und Sicherheit der Behandlung von dialysepflichtigen Patienten mit Sunitinib beim Vorliegen eines metastasierten Nierenzellkarzinoms untersucht. Sekundäre Zielsetzungen waren Ansprechen und Überlebensdaten.

Da dies die erste umfassendere Erhebung an Dialysepatienten mit Sunitinibbehandlung darstellt, kann ein Vergleich der erhobenen Daten nur mit Studien erfolgen, bei denen Patienten mit normaler Nierenfunktion ausgeschlossen wurden. Hierzu werden im Folgenden die Ergebnisse der Zulassungsstudie von Sunitinib in der First-line Therapie und einer kürzlich publizierten Studie der Birmingham Erfahrungen sowie der sogenannten. Expanded Access Studie herangezogen [44] [56] [51]

Die Auswahl der Dialysepatienten erfolgte in dieser Erhebung unselektiert.

Das Kollektiv der Phase-3 Studie nach Motzer et al. (Zulassungsstudie), wurde dagegen bezüglich EGO- Status (<2) und Histologie des Tumors (klarzellig) selektiert. Zudem wurden nur systemisch nicht vorbehandelte Patienten untersucht. [36] [51] Studien mit Patienten in Zweitlinientherapie zeigen im Vergleich dazu jedoch keine signifikanten Unterschiede in Toxizität und Ansprechen.[3]

Um weitestgehend ähnliche Bedingungen zu schaffen, erfolgt der Vergleich der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten daher mit der unselektierten Studie nach Ansari et al. von 2010 und der Expanded-Access-Studie nach Gore et al. von 2009. [56] [44]

Ansari et al. untersuchten an 56 Patienten mit normaler Nierenfunktion Verträglichkeit und Ansprechen von Sunitinib.[56] Gore et al. werteten Daten von über 4000 unselektierten Patienten, jedoch ebenso mit normaler Nierenfunktion aus, die mit Sunitinib behandelt wurden. In diese Erhebung eingeschlossen wurden auch Patienten, die aufgrund eines schlechten Risikoprofils (ECOG >2, Vorliegen von Hirnmetastasen, histologisch nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom, Alter>65) bisher nicht oder nur bedingt für die Therapie mit Sunitinib in Frage kamen. [44]

Zuletzt erfolgt ein Vergleich der in der hier vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse mit bisherigen Publikationen zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin $\geq 1,9$ mg/dl) ohne Dialysepflicht und einzelnen mit Sunitinib behandelten Dialysepatienten. Zu berücksichtigen sind in allen Fällen aufgrund der geringen Patientenzahl die Konfidenzintervalle. für die geschätzten Anteilswerte bzw. Progressfreiheits- und Überlebenswahrscheinlichkeiten.

4.1 ZIELKRITERIEN

4.1.1 Patientendaten und Krankengeschichte

Trotz der geringen Patientenzahl von n= 21 spiegeln sich in der hier untersuchten Population die epidemiologischen Durchschnittswerte zu Geschlechterverteilung und Alter wider und sind vergleichbar mit den Patientenkollektiven der genannten Studien. [56] [51] [44]

Bei dem prognostisch relevanten ECOG- Performance- Status zeigt sich in den unselektierten Studien ein vergleichbares Bild. Die Daten nach Motzer et al. sind aufgrund der Selektion nicht vergleichbar.

Eine vorherige Nephrektomie wurde im Dialysekollektiv in 95% der Fälle durchgeführt und ist vergleichbar mit den genannten Literaturdaten von 86-92%.

10% (2/21) des hier untersuchten Kollektives versus 50- 68% der Vergleichsstudie nach Ansari und Gore et al. erhielten zuvor ein Zytokin. Die Häufung in den Vergleichsstudien lässt sich am ehesten durch den früheren Erfassungsbeginn (2005/06) vor Zulassung von Sunitinib zur Erstlinientherapie im Jahre 2007 erklären.

Im Dialysekollektiv wurden zudem 24 % der Patienten im Vorfeld bereits mit einem anderen TKI behandelt. Daher ergeben sich unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls auch hier vergleichbare Häufigkeiten bezüglich der Erst- und Zweitlinientherapieverteilung.

Auch bezüglich Histologie und Metastasenanzahl / lokalisation ergeben sich im Vergleich ähnliche Ergebnisse. In circa 62% (95%KI 38-82) waren ≥ 2 Organe von Metastasierung betroffen. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Ausgangssituation der hier untersuchten Patientengruppe im Wesentlichen mit den genannten Studien vergleichbar scheint, diskrete Unterschiede sind nicht statistisch signifikant und am ehesten durch die geringe Fallzahl erklärbar. Eine zusammenfassende Übersicht gibt Tabelle 13.

Tabelle 13: Basisdaten,Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Merkmal	Dialysegruppe (unselektiert) n=21	Motzer et al. [51] (selektiert) n=375	Ansari et al. [56] (unselektiert) n=56	Gore et al.[44] (unselektiert) n=4371
Mittleres Alter bei Therapiebeginn	64	62	61	59
Geschlechterverhältnis w:m	1:2	1:2	1:3	1:3
	% aller Patienten (95%KI)	% aller Patienten	% aller Patienten	% aller Patienten
ECOG				
0	5 (0-24)	62	48	42
1	76 (53-92)	38	34	43
2	19 (5-42)	0	16	12
3	0 (0-16)	0	2	2
Anzahl metastasierte Organe				
1	38 (18-62)	15	30	19
≥2	62(38-82)	85	70	80
Metastasierungsorte				
Lunge	76 (53-92)	78	63	76
Leber	33 (15-57)	26	29	27
Knochen	19 (5-42)	30	39	35
Nephrektomie				
Ja	95 (76-100)	91	86	89

4.1.2 Toxizitäten

Toxizitäten aller Schweregrade

Im Vergleich der erfassten Toxizitäten aller Schweregrade mit den oben genannten Studien lassen sich unter Berücksichtigung der für die Fallzahl der Arbeit geltenden Konfidenzintervalle in der Mehrzahl keine relevanten Unterschiede in Häufigkeit und Ausprägung der Toxizitäten feststellen (Tabelle 14).

Tabelle 14: ausgewählte Toxizitäten aller CTC-Grade, Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Toxizitäten alle Grade	Dialysegruppe (95%KI)	Motzer et al.[51]	Ansari et al.[56]	Gore et al.[44]
	% aller	% aller	% aller	% aller
	Patienten(n=21)	Patienten(n=375)	Patienten(n=56)	Patienten(n=4371)
Klinische unerwünschte Wirkungen				
Diarrhoe	57 (34-78)	61	45	44
Nausea	38 (18-62)	52	36	34
Erbrechen	24 (8-47)	31	23	25
Fatigue	38 (18-62)	54	75	37
Mukositis	33 (15-57)	26	79	28
Hypertonie	57 (34-78)	30	30	22
Hand-Fuß-Syndrom	29 (11-52)	29	36	24
Ikterus	10 (1-30)	0	21	11
Epistaxis	5 (0-24)	18	7	13
Hypothyreose	33 (15-57)	14	20	6
Kopfschmerzen	5 (0-24)	14	9	11
Herzinsuffizienz	14 (3-36)	13	0	1
Abszess	14 (3-36)	0	7	0
Haut/Schleimhaut				
Haaraufhellung	5 (0-24)	20	5	10
Hämatologische Auffälligkeiten				
Leukopenie	29 (11-52)	78	79	15
Anämie	19 (5-42)	79	91	15
Thrombopenie	57 (34-78)	68	64	22

Grad 3 und 4 Toxizitäten

Die erfassten Grad 3 und 4 Toxizitäten (Tabelle 15) zeigen im Wesentlichen vergleichbare Häufigkeiten. Die Daten deuten allenfalls auf ein diskret häufigeres Auftreten von Nausea (19%), Erbrechen (14%), Hypertonie (19%) und Herzinsuffizienz (10%) höheren Grades hin. Eine statistische Signifikanz ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht anzunehmen.

Tabelle 15: ausgewählte Toxizitäten CTC-Grad 3/4, Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Toxizitäten	Grad 3/4 (95%KI)	Motzer et al.[51]	Ansari et al.[56]	Gore et al.[44]
	% aller	% aller	% aller	% aller
	Patienten(n=21)	Patienten(n=375)	Patienten(n=56)	Patienten(n=4371)
<i>Klinische unerwünschte Wirkungen</i>				
Diarrhoe	14 (3-36)	9	5	5
Nausea	19 (5-42)	5	0	2
Erbrechen	14 (3-36)	4	0	3
Fatigue	10 (1-30)	11	4	8
Mukositis	0 (0-16)	2	21	3
Hypertonie	19 (5-42)	12	5	5
Hand-Fuß-Syndrom	5 (0-24)	9	5	6
Ikterus	0 (0-16)	0	2	1
Epistaxis	5 (0-24)	1	0	1
Hypothyreose	5 (0-24)	2	0	1
Kopfschmerzen	0 (0-16)	1	0	1
Herzinsuffizienz	10 (1-30)	3	0	1
Abszess	5 (0-24)	0	0	0
Haut/Schleimhaut				
<i>Hämatologische Auffälligkeiten</i>				
Leukopenie	5 (0-24)	8	14	6
Anämie	10 (1-30)	6	5	4
Thrombopenie	14 (3-36)	8	9	8

Diskret häufiger wurde mit 57% (95%KI 34-78) in der Dialysegruppe versus 22-30% in den Vergleichsstudien eine arzneimittelinduzierte Hypertonie aller Schweregrade dokumentiert. Das Risiko für das Auftreten einer wirkstoffinduzierten Hypertonie scheint Studien zufolge beim Vorbestehen einer hypertonen Grunderkrankung erhöht.[60] In der untersuchten Population war bei allen 21 (100%) Patienten eine Hypertonie vor Beginn der Therapie dokumentiert. Diese war in 20 Fällen mäßig (Grad1/2) und in einem Fall unzureichend (Grad3) medikamentös eingestellt.

Die hohe Prävalenz wird durch Studiendaten unterstützt nach denen bei bis zu 86 % der chronischen Dialysepatienten ein Hypertonus vorliegt.[61] In vier dokumentierten Fällen zeigte sich der Hypertonus unter Sunitinib progredient, war jedoch in allen Fällen mittels engmaschiger Kontrollen und Anpassung der Blutdruckmedikation beherrschbar.

In 24 % der Fälle zeigten sich bei den dialysepflichtigen Patienten rezidivierende Hypotonien, in einem Fall mit Reanimationspflicht unter Dialyse. Aus der Dokumentation ist zu erkennen, dass das Auftreten mit der Pausierung der Sunitinibgabe in zeitlichem Zusammenhang stehen könnte, allerdings ist die Fallzahl zu gering um eine gültige Aussage zu treffen. Das Auftreten von Hypotonien unter Dialysebehandlung ist häufig.[62] Daher sollte bei der Erhöhung der Blutdruckmedikation aufgrund eventuell medikamentös induzierter Hypertonien nicht außer Acht gelassen werden, dass vor allem in der Therapiepause in dieser Population eine schwere Hypotonie die Folge sein kann.

Eine Hypothyreose aller Schweregrade trat in der dialysepflichtigen Population mit 33% (95%KI 15-57) versus 6-14% ebenfalls diskret häufiger als in den unselektierten Vergleichsstudien auf. Auch hier war in vier Fällen (19%) die Erkrankung vorbestehend. Dies deckt sich mit Literaturdaten in denen eine höhere Inzidenz einer hypothyreoten Stoffwechsellage bei Dialysepatienten beschrieben wird. [58]

Eine medikamentöse Therapie war auch hier in allen Fällen ausreichend. Die Sunitinibgabe konnte unverändert fortgesetzt werden.

Im Unterschied zur Studie von Motzer et al. trat in der dialysepflichtigen Population bei zwei Patienten (10%) eine Analfissur auf. 14 % der Patienten litten unter rezidivierenden Abszessen der Anogenital- und Glutealregion. Das Auftreten von Perianalabszessen bei 7% der Fälle wird auch von Ansari et al. beschrieben. Daher kann angenommen werden, dass es keine subgruppenspezifische Toxizität darstellt.

Im Vergleich traten leichtgradige Anämien in der Dialysegruppe seltener auf. Dies ergibt sich am ehesten aus dem für Dialysepatienten angestrebten Zielwert des Hämoglobins von

>11 g/dl (7,2 mmol/l). Dieser ist daher mit Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht vergleichbar. Das Beibehalten dieser Normwerte ist im klinischen Alltag schwierig. Es zeigte sich hier unter der Therapie mit Sunitinib jedoch ein weitestgehend konstanter Hämoglobinwert. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass in der Dialysegruppe bei allen Patienten zumindest temporär die Gabe von Erythropoetin erfolgt ist. Daten zu Erythropoetin- und Eisenbedarf sind jedoch in diesem Zusammenhang aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte nicht auswertbar und lassen daher keine eindeutige Aussage zu [63] Die Daten geben insgesamt jedoch keinen Hinweis auf eine signifikante Verschlechterung der Anämie durch Sunitinib in dieser Population.

Ein geringeres Auftreten milder Leukopenien der Dialysepatienten ist aus den Daten ersichtlich. Aufgrund der geringen Fallzahl ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

Insgesamt lässt sich aus den Zahlen im Bereich der höhergradigen Toxizitäten (3 und 4) ein diskret häufigeres Auftreten von Übelkeit (19%), Erbrechen (14%), Hypertonie (19%), und Herzinsuffizienz (10%) vermuten. In der Zusammenschau ist dieses Ergebnis neben der fehlenden Signifikanz, zum Teil sehr wahrscheinlich durch die Verschlechterung der in dieser Subgruppe per se häufiger bestehenden diesbezüglichen Vorerkrankungen begründet. Daher ist die Erfassung der Begleiterkrankungen vor Therapiebeginn und ein engmaschiges Monitoring und Anpassung der Begleitmedikation im Verlauf obligat. Dadurch sollten in den meisten Fällen vorzeitige Therapieabbrüche vermieden werden können.

Aufgrund neuerer Daten die das Auftreten von zum Teil zum Tode führender hepatischer Toxizitäten unter Sunitinib beschreiben ist eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte vor und im Verlauf der Therapie indiziert.[45] In der hier untersuchten Population wurden keine diesbezüglichen Auffälligkeiten dokumentiert. Eine explizite Erhebung leberspezifischer Laborparameter ist jedoch nicht erfolgt. Folgende Studien dialysierter Patienten sollten daher diesen Aspekt berücksichtigen.

Es traten keine neuen oder unerwarteten Toxizitäten auf. Insgesamt zeigen sich bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit von Sunitinib in der hier vorliegenden Analyse keine relevanten Unterschiede zwischen Dialysepatienten und Patienten mit normaler Nierenfunktion.

4.1.3 Dosisreduktion und Therapieabbruch

Aufgrund fehlender Dosierungsleitlinien für Dialysepatienten erfolgte die Behandlung nach sehr unterschiedlichen Schemata. Zumeist wurden initial bereits niedrigere Einstiegsdosen verabreicht. Auch bei Ansari et al. erhielten die Patienten zum Teil niedrigere Erstdosen. Die Patientenkollektive der anderen Vergleichsstudien erhielten zu Beginn einheitlich 50 mg im 4/2-Schema. Daher ist eine Vergleichbarkeit der Studiendaten hierzu nur bedingt möglich.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fatigue und der area under the curve (AUC) von Sunitinib und seinen Metaboliten ist für Patienten mit normaler Nierenfunktion belegt. Ebenso besteht eine positive Korrelation zum diastolischen Blutdruck. [49] Daher ist anzunehmen, dass bei höheren Dosen auch mit dem vermehrten Auftreten von Toxizitäten zu rechnen ist. [45]

Beim Vergleich der hier analysierten Daten zu toxizitätsbedingten Dosisreduktionen ergibt sich das folgende Bild.

In den Vergleichsstudien nach Motzer, Anasari und Gore et al. waren Dosisreduktionen in 47-75 % der Fälle angezeigt. Auch Khan et al. die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Sunitinibtherapie untersuchten, beschreiben eine toxizitätsbedingte Notwendigkeit der Dosisreduktion von 63%. [54]

Eine toxizitätsbedingte Dosisreduktion erfolgte im Dialysekollektiv nur in 24% (95%KI 8-47) der Fälle. Diese wurde ausschließlich in der mit 50 mg behandelten Patientengruppe (10/21 Patienten) und bereits nach maximal zwei Kursen durchgeführt. Ursächlich waren hierbei Grad 2- und 3 Toxizitäten. Nach Reduktion bestanden die unerwünschten Wirkungen in zwei Fällen in gleicher Ausprägung, in drei Fällen in geringerer Ausprägung weiter, wurden jedoch toleriert. Daher kann anhand dieses kleinen Patientenkollektivs kein Zusammenhang der Höhe der Dosis mit der Schwere der auftretenden Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Die Zahlen der Dosisreduktionen lassen vermuten, dass Sunitinib keine schlechtere Verträglichkeit im Dialysekollektiv aufweist. Dagegen sprechen die Daten zum toxizitätsbedingten Therapieabbruch.

In der Dialysegruppe erfolgte diesbezüglich in 33% (95%KI 26-70) ein Abbruch der Therapie. In der Vergleichsstudie nach Motzer et al in 19% der Fälle, bei Gore et al. brachen 8% die Therapie aufgrund von Toxizitäten ab. Abbrüche traten im Dialysekollektiv in vier Fällen unter 50 mg, in drei Fällen unter 37,5 mg auf. Es zeigt sich damit ein häufigerer toxizitätsbedingter Abbruch in der Dialysegruppe. Vorherige Dosisreduktionen waren im Dialysekollektiv jedoch in keinem Fall erfolgt.

Auffallend waren in der hier vorliegenden Analyse die frühen Abbrüche- bereits bei Grad 2 und 3 – Toxizitäten ohne vorherige Dosisreduktion. Zu diskutieren ist daher eine besondere Vorsicht der Behandler aufgrund fehlender Daten zu Dialysepatienten, die in der Konsequenz zu verfrühten Abbrüchen geführt haben könnte. In der Gruppe der Patienten bei

denen eine Dosisreduktion durchgeführt wurde, erfolgte im weiteren Verlauf in keinem Fall ein toxisitätsbedingter Abbruch. Daher ist anzunehmen, dass der Versuch einer Dosisreduktion eine Weiterführung der Therapie ermöglicht hätte. Es bleibt offen, warum die Toxizitäten in zwei Fällen nach Dosisreduktion trotz gleichen Fortbestehens vom Patienten toleriert wurden.

Insgesamt lässt sich aus den Daten für die Dialysegruppe unter Berücksichtigung der fehlenden Dosisreduktionen keine schlechtere Verträglichkeit von Sunitinib in dieser Population ableiten. Tabelle 16 gibt einen zusammenfassenden Überblick über den Sachverhalt.

Tabelle 16: Dosisreduktion/Therapieabbruch, Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Merkmal	Dialysegruppe (unselektiert) n=21	Motzer et al.[51] (selektiert)n=375	Ansari et al.[56] (unselektiert)n=56	Gore et al. [44] (unselektiert)n=4371
Behandlungsdauer	10 Monate	11 Monate	Unbekannt	11 Monate
Startdosis	25-50mg	50mg	25-50mg	50mg
	% aller Patienten (95%KI)	% aller Patienten	% aller Patienten	% aller Patienten
Dosisreduktionen	24 (8-47)	50	75	47
Therapieabbruch				
Progress	38 (18-62)	60	nicht bekannt	27
Toxizität	33 (15-57)	19	nicht bekannt	8

4.1.4 Ansprechen

Die Daten des besten Ansprechens (Tabelle 17) ergeben ein mit den Studien vergleichbares Bild.

In der Gruppe der Dialysepatienten zeigte sich in einem Fall auch unter einer Dosierung von 37,5 mg eine komplette Remission. Die hier untersuchte Gruppe zeigte damit insgesamt ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit Sunitinib.

In der fallzahlstärksten Studie von Gore et al. zeigt sich eine Verschiebung des Ansprechens zu Gunsten der stabilen Erkrankung bei weniger Remissionen. Das etwas schlechtere Ansprechen liegt am ehesten in der Involvierung der Patienten mit schlechterer Prognose begründet.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosis und dem progressionsfreien respektive Gesamtüberleben ist in einer pharmakologischen Metastudie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion belegt. [49] Ein besseres Ansprechen unter höherer Dosierung lässt sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht ableiten.

Tabelle 17: Ansprechen, Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Bestes Ansprechen	Dialysegruppe (95%KI)	Motzer et al.[51]	Ansari et al.[56]	Gore et al.[44]
	% aller Patienten(n=21)	% alle Patienten(n=375)	% aller Patienten(n=56)	% aller Patienten(n=3464)
Remission	52 (30-74)	47	41	17
Komplett	5 (0-24)	3	0	1
Partiell	47 (26-70)	44	41	16
Stabile Erkrankung	24 (8-47)	40	37	59
Progress	14 (3-36)	7	22	24
fehlende Daten	10 (1-30)	6	13	1

4.1.5 Überlebensdaten

Die vorliegende Analyse der Dialysegruppe ergab ein geschätztes progressionsfreies Überleben von 15 Monaten und ein Gesamtüberleben von 29 Monaten. Damit zeigen sich unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle, mit Nichtdialysepatienten vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 18).

Die hier untersuchte Gruppe der Dialysepatienten profitierte damit deutlich von der Therapie mit Sunitinib.

Tabelle 18: Gesamt-und Progressionsfreies Überleben,Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2010

Analysedaten	Dialysegruppe (95%KI) in Monaten	Motzer et al.[51] In Monaten	Ansari et al.[56] in Monaten	Gore et al.[44] in Monaten
<i>Progressionsfreies Überleben</i>	15 (11-19)	11	12	11
<i>Gesamtüberleben</i>	29 (12-47)	26	18	18

4. 2 Vergleich der Dialyседaten

Die aktuelle Datenlage zur Sunitinib-Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist unzureichend. Für Dialysepatienten liegen nur wenige, im Folgenden aufgeführte, Fallberichte vor.

In einer pharmakokinetischen Analyse bei zwei mit Sunitinib behandelten Dialysepatienten zeigte sich, dass keine Elimination des Wirkstoffs durch die Hämodialyse erfolgt.[64]

Dies wird durch Daten einer Studie nach Koshraivan et al bestätigt. [46] Diese zeigten jedoch in einer pharmakokinetischen Vergleichsanalyse zwischen jeweils acht nichtdialysepflichtigen Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 30 mL/min) und Dialysepatienten, bei letzteren einen bei Einmalgabe niedrigeren Plasmaspiegel von Sunitinib und seinem primären Metaboliten. Dieser Sachverhalt ist am wahrscheinlichsten auf eine allgemein geringere Resorption und damit oraler Bioverfügbarkeit von Medikamenten- auch primär hepatisch verstoffwechselter- in dieser Population zurückzuführen.[65] Es zeigten sich aber auch hier keine Unterschiede der Verträglichkeit in den einzelnen Subgruppen. Die Autoren halten daher eine Anfangsdosis von 50 mg auch bei dialysepflichtigen Patienten für vertretbar.

Dies deckt sich mit Ergebnissen der klinischen Einzelfallberichte.

Vickers et al. beschreiben die Behandlung von zwei Patienten mit 25 mg respektive 50 mg Sunitinib. Beide sprachen auf die Therapie an (partielle Remission bzw. stabile Erkrankung) und zeigten mit Fatigue, Hypertonus respektive einer Hypothyreose insgesamt moderate Toxizitäten.[66]

Auch nach Zastrow et al. zeigten sich bei zwei mit Sunitinib behandelten Dialysepatienten unter niedriger Anfangsdosis nur milde Unverträglichkeiten bei gutem Ansprechen. Es erfolgte eine Dosisescalation auf 50 mg respektive 37,5 mg, welche ebenso gut vertragen wurde.[67]

Das bestätigen auch die durch die vorliegende Arbeit erhobenen Daten zur Eskalation.

Chi Young Park et al. beschreiben die Behandlung eines Dialysepatienten mit 50 mg über 20 Monate mit kompletter Remission. Die Toxizitäten waren auf milde Fatigue und Thrombopenie beschränkt. [68]

Khan et al. untersuchten Ansprechen und Verträglichkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren bei Patienten mit vor Therapie bestehender (n= 21) oder im Verlauf der Therapie entstandener renaler Insuffizienz (n=18). Im Kollektiv befanden sich auch zwei Dialysepatienten. Es ergab sich auch hier kein Hinweis auf eine schlechtere Verträglichkeit von Sunitinib in dieser Population. [54]

Josephs et al. veröffentlichten Daten von zehn dialysepflichtigen Patienten an insgesamt sieben internationalen Instituten, die mit Sunitinib behandelt wurden. Drei von 10 (33%) erhielten dabei initial die Höchstdosis von 50 mg. Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Neutropenie wurden diskret häufiger als bei Nichtdialysepatienten registriert. Ansonsten zeigten sich bezüglich

Ansprechen und V erträglichkeit vergleichbare Daten mit Patienten mit normaler Nierenfunktion.[69]

Reckova et al. publizierten den Fall eines 61 jährigen Patienten der unter der Therapie mit Sunitinib eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion entwickelte. [70] Auch im hier untersuchten Dialysekollektiv kann ein diskret häufigeres Auftreten linksventrikulärer Dysfunktionen vermutet werden. Die Fallzahl lässt jedoch keine verwertbare Aussage zu.

Insgesamt bestätigen die Literaturdaten die Ergebnisse der hier vorliegenden Analyse der Dialysepatienten zu Ansprechen und Verträglichkeit.

4.3. Schlussfolgerung

Diese Datenerhebung bestätigt die Annahme, dass keine subgruppenabhängigen Unterschiede in der Verträglichkeit und dem Ansprechen von Dialysepatienten auf die Behandlung mit Sunitinib bestehen. Insgesamt zeigen sich die hier vorliegenden Toxizitätsdaten vergleichbar mit Daten von nichtdialysepflichtigen Patienten. Ein diskret häufigeres Auftreten einer Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, und linksventrikulärer Dysfunktionen höheren Grades ist aus den Ergebnissen ersichtlich aber aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant und wahrscheinlich auch durch diesbezüglich bestehende Vorerkrankungen begründet. Es traten keine neuen oder unerwarteten Toxizitäten auf. Insgesamt ist aus den Ergebnissen nicht abzuleiten, dass dialysepflichtige Patienten ein höheres Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen haben. Zu diskutieren bleiben auch hier auf genetischen Polymorphismen basierende interindividuelle Unterschiede in Ansprechen und Verträglichkeit.[53] [52] Die Daten zeigen im Vergleich zu nichtdialysepflichtigen Patienten häufigere Therapieabbrüche, zumeist im frühen Therapiestadium, auch bereits aufgrund geringgradiger Toxizitäten und ohne vorherige Dosisreduktion. Diese statistischen Unterschiede sind am ehesten auf eine erhöhte Vorsicht der Behandler wegen mangelnder Studiendaten in dieser Population zurückzuführen. Es ist daher zu erwarten, dass mit wachsender Erfahrung des Einsatzes von Sunitinib bei Dialysepatienten, die Rate an verfrühten Therapieabbrüchen sinken kann.

Die Daten zum Ansprechen und Überleben machen deutlich, dass Dialysepatienten von der Behandlung mit Sunitinib in gleichem Maße profitieren wie Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Insgesamt scheint in der Zusammenschau der Datenlage bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine initiale Dosierung von 50 mg vertretbar. Dosisanpassungen sollten nach individuellem Toxizitätsprofil erfolgen. Bei geringeren Anfangsdosen ist bei guter Verträglichkeit eine Dosisescalation möglich. Ein Monitoring des TSH, der Nierenfunktion und der Leberwerte ist durchzuführen. Eine engmaschige Kontrolle der Blutdruckwerte ist obligat. Die Anpassung der Blutdruckmedikation in der Therapiepause bei Wegfall der Hypertonie erzeugenden Wirkung von Sunitinib, sollte unter Berücksichtigung möglicher schwerer Hypotonien unter Dialyse erfolgen.

Zudem ist eine regelmäßige Echokardiographie in dieser Population in jedem Fall anzuraten.[70]

Diese Erhebung ist limitiert durch ihren retrospektiven Charakter und damit verbundenen fehlenden Daten sowie die geringen Fallzahlen. Eventuelle Fehler in der Dokumentation der einzelnen Instanzen können nicht ausgeschlossen werden. Weitere Studien mit prospektivem Charakter und größeren Fallzahlen sollten folgen, um die Anwendbarkeit von Sunitinib noch sicherer zu machen.

5. Zusammenfassung/ Abstract

Einführung: Sunitinib gehört zurzeit zu den effektivsten Standardtherapien des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Dialysepatienten wurden bisher aus klinischen Studien zu Sunitinib ausgeschlossen. Nur einzelne Anwendungsbeobachtungen sind derzeit publiziert **Methoden:** zwischen November 2006 und Juli 2010 wurden deutschlandweit in rund 150 Dialysezentren 28 mit Sunitinib behandelte Patienten (Pat.) ausfindig gemacht. 21 Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren (47-82) und einem medianen ECOG von 1 (0-2) gingen in die retrospektive Erhebung der Daten zu Toxizität und Ansprechen ein. Die Maximaldosierungen betragen 25mg (3 Pat.), 37,5mg (8 Pat.) und 50 mg (9 Pat.) im 4/2 – Schema. Ein Patient erhielt 50 mg kontinuierlich. Im Median wurden 9 Kurse (1-18) verabreicht. **Ergebnisse:** Das ermittelte progressionsfreie Überleben betrug 15 Monate (95%KI 11-19), das mediane Gesamtüberleben 29 Monate (95%KI 12-47). 1 von 21 Patienten (5%) erzielte eine komplette Remission, 10 Patienten (47%) eine partielle Remission, 5 Patienten (24%) eine stabile Erkrankung, 3 Patienten (14%) einen Progress. Bei 2 Patienten wurden wegen frühem Abbruch keine Daten zum Ansprechen erhoben. Unerwartete oder neue unerwünschte Wirkungen traten nicht auf. Die Häufigkeiten der aufgetretenen Toxizitäten waren vergleichbar mit Studiendaten. Allenfalls für Übelkeit (4 Pat., 19%), Erbrechen (3 Pat., 14%), Hypertonie (4 Pat., 19%) und Herzinsuffizienz (2 Pat., 10%) höheren Grades (3-4) könnte ein grenzwertig höheres Auftreten vermutet werden. Die Unterschiede sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant. Dosisreduktionen wurden bei 5 von 10 Patienten unter 50mg durchgeführt. Ein toxisitätsbedingter Abbruch erfolgte bei 7 von 21 Patienten (3 von 8 Pat. unter 37,5mg, 4 von 10 Pat. unter 50 mg) ohne vorherige Dosisreduktion. **Schlussfolgerung:** Die Therapie von Dialysepatienten mit Sunitinib scheint vertretbar und wird insgesamt gut toleriert. Möglich ist ein häufigeres Auftreten einer Hypertonie, Erbrechen, Übelkeit und Herzinsuffizienz. Bei gutem Allgemeinzustand scheint eine initiale Dosis von 50 mg tolerabel. Dosisanpassungen sollten häufiger erfolgen. Ansprechen und Überlebensdaten zeigen, dass Dialysepatienten in gleichem Maße von der Therapie profitieren wie Patienten mit normaler Nierenfunktion.

ABSTRACT

Background: Sunitinib treatment is currently a standard of care for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Patients (pts) on hemodialysis however were excluded from studies and only few cases of pts on hemodialysis have been reported. **Methods:** We have performed a retrospective study by contacting over 150 hemodialysis Institutions in Germany. 28 pts have been treated between November 2006 and July 2010. 21 pts, with a median age of 64 years (range 47 - 82) and a median ECOG of 1 (range 0-2) were evaluable. 16 pts had an intermediate risk, 2 pts a low risk and 3 pts a poor risk according to MKSCC criteria. Sunitinib doses applied were 25 mg (3 pts), 37.5 mg (8 pts) and 50 mg (9 pts) in the 4 week treatment and 2 weeks off schedule. 1 pat received 50 mg continuously. In median 9 courses were given (range 1 – 18). **Results:** The estimated median progression free survival of this cohort is 15 months (95% CI 11-19) and the median overall survival 29 months (95% CI 12-47). 1 of 21 pts (5%) reached a complete remission, 10 pts (47%) a partial remission, 5 pts (24%) had stable disease, 3 (14%) had progressive disease and 2 pts. (10%) were not evaluable because of insufficient data. Most side effects were comparable to those commonly reported. However hypertension (4 pts, 19%), nausea (4 pts, 19%), vomiting (3 pts, 14%), and cardiac failure (2 pts, 10%) of higher grading may have had a higher incidence. In 5 of 10 pts receiving 50 mg sunitinib dose reductions were performed. Therapy was discontinued due to side effects in 7 of 21 pts (3 of 8 with 37.5 mg, 4 of 10 with 50 mg sunitinib) without prior dose reduction. **Conclusions:** Therapy with sunitinib in pts on hemodialysis is feasible and well tolerated. Hypertension, nausea and vomiting as well as cardiac failure may be more frequent. With good general state a dose of 50 mg seems possible. Dose adjustments may be necessary more frequently. Despite this response rates as well as progression free and overall survival compare well with pts with normal kidney function.

6. Literatur

1. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma*. J Urol, 2007. **178**(5): p. 1883-7.
2. Kojima, Y., et al., *Renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience*. Int J Urol, 2006. **13**(8): p. 1045-8.
3. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2516-24.
4. Motzer, R.J., N.H. Bander, and D.M. Nanus, *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 1996. **335**(12): p. 865-75.
5. Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer. **46**(4): p. 765-81.
6. Levi, F., et al., *The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe*. BJU Int, 2008. **101**(8): p. 949-58.
7. Lilleby, W. and S.D. Fossa, *Chemotherapy in metastatic renal cell cancer*. World J Urol, 2005. **23**(3): p. 175-9.
8. de Reijke, T.M., et al., *EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer*. Eur J Cancer, 2009. **45**(5): p. 765-73.
9. Zbar, B., *Von Hippel-Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma*. Cancer Surv, 1995. **25**: p. 219-32.
10. Linehan, W.M., et al., *Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(2 Pt 2): p. 671s-679s.
11. Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. Int J Cancer, 2005. **114**(1): p. 101-8.
12. van Dijk, B.A., et al., *Cigarette smoking, von Hippel-Lindau gene mutations and sporadic renal cell carcinoma*. Br J Cancer, 2006. **95**(3): p. 374-7.
13. Setiawan, V.W., et al., *Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(8): p. 932-40.
14. Lee, J.E., S.E. Hankinson, and E. Cho, *Reproductive factors and risk of renal cell cancer: the Nurses' Health Study*. Am J Epidemiol, 2009. **169**(10): p. 1243-50.
15. Pesch, B., et al., *Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(6): p. 1014-24.
16. Mandel, J.S., et al., *International renal-cell cancer study. IV. Occupation*. Int J Cancer, 1995. **61**(5): p. 601-5.
17. Scott, C.S. and W.A. Chiu, *Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(9): p. 1471-8.
18. Gago-Dominguez, M., et al., *Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma*. Br J Cancer, 1999. **81**(3): p. 542-8.

19. Storkel, S., et al., *Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Cancer, 1997. **80**(5): p. 987-9.
20. Latif, F., et al., *Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene*. Science, 1993. **260**(5112): p. 1317-20.
21. Ficarra, V., et al., *TNM staging system for renal-cell carcinoma: current status and future perspectives*. Lancet Oncol, 2007. **8**(6): p. 554-8.
22. Wittekind, C. and B. Oberschmid, *[TNM classification of malignant tumors 2010: General aspects and amendments in the general section]*. Pathologie, 2010. **31**(5): p. 333-4, 336-8.
23. Filipas, D., et al., *[Ultrasound screening of renal cell carcinomas]*. Radiologe, 2002. **42**(8): p. 612-6.
24. Ljungberg, B., et al., *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update*. Eur Urol.
25. Pomer, S., et al., *[Brain metastases in renal cell carcinoma. Results of treatment and prognosis]*. Urologe A, 1997. **36**(2): p. 117-25.
26. Escudier, B., et al., *Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941*. J Urol, 2007. **178**(5): p. 1901-5.
27. Downs, T.M., et al., *Renal cell carcinoma: risk assessment and prognostic factors for newly diagnosed patients*. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **70**(1): p. 59-70.
28. Patil, S., et al., *Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Ann Oncol. 2010 **22**(2): p. 295-300.
29. Motzer, R.J., et al., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 289-96.
30. Motzer, R.J., et al., *Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 2008. **113**(7): p. 1552-8.
31. Grassmann, A., et al., *ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(12): p. 2587-93.
32. Ishikawa, I., *Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002*. Nephron Clin Pract, 2004. **97**(1): p. c11-6.
33. Ishikawa, I., *Renal cell carcinoma in chronic hemodialysis patients--a 1990 questionnaire study in Japan*. Kidney Int Suppl, 1993. **41**: p. S167-9.
34. Rini, B.I., *Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 2009. **115**(10 Suppl): p. 2306-12.
35. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet, 2007. **370**(9605): p. 2103-11.
36. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 115-24.
37. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet, 2008. **372**(9637): p. 449-56.

38. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.
39. Agarwala, S.S. and S. Case, *Everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma: a review*. Oncologist, 2010. **15**(3): p. 236-45.
40. Ruppin, S., et al., *Successful sorafenib treatment for metastatic renal cell carcinoma in a case with chronic renal failure*. Eur Urol, 2009. **55**(4): p. 986-8; quiz 988.
41. Ferraris, E., et al., *Use of sorafenib in two metastatic renal cell cancer patients with end-stage renal impairment undergoing replacement hemodialysis*. Tumori, 2009. **95**(4): p. 542-4.
42. Rey, P.M. and H. Villavicencio, *Sorafenib: tolerance in patients on chronic hemodialysis: a single-center experience*. Oncology, 2008. **74**(3-4): p. 245-6.
43. Lunardi, G., et al., *Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: a case series*. Clin Ther, 2009. **31**(8): p. 1812-9.
44. Gore, M.E., et al., *Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(8): p. 757-63.
45. Pfizer, *Prescribing information sunitinib (SUTENT)*. 2006 (update 2010): p. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_sutent.pdf.
46. Khosravan, R., et al., *Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function*. J Clin Pharmacol, 2009. **50**(4): p. 472-81.
47. Bello, C.L., et al., *Pharmacokinetics of sunitinib malate in subjects with hepatic impairment*. Cancer Chemother Pharmacol, 2010. **66**(4): p. 699-707.
48. Escudier, B., et al., *Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(25): p. 4068-75.
49. Houk, B.E., et al., *Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis*. Cancer Chemother Pharmacol, 2009. **66**(2): p. 357-71.
50. Zhu, X., K. Stergiopoulos, and S. Wu, *Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis*. Acta Oncol, 2009. **48**(1): p. 9-17.
51. Motzer, R.J., et al., *Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3584-90.
52. van der Veldt, A.A., et al., *Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib*. Clin Cancer Res, 2010. **17**(3): p. 620-9.
53. van Erp, N.P., et al., *Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity*. J Clin Oncol, 2009. **27**(26): p. 4406-12.
54. Khan, G., et al., *Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency*. Ann Oncol, 2010. **21**(8): p. 1618-22.

55. Cozzolino, M., et al., *Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease*. *Kidney Int*, 2005. **68**(2): p. 429-36.
56. Ansari, J., et al., *Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Birmingham experience*. *Oncol Rep*, 2010. **24**(2): p. 507-10.
57. Jhamb, M., et al., *Fatigue in patients receiving maintenance dialysis: a review of definitions, measures, and contributing factors*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **52**(2): p. 353-65.
58. Kutlay, S., et al., *Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community*. *Artif Organs*, 2005. **29**(4): p. 329-32.
59. *Common Terminology Criteria for Adverse Events V 3.0*. http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, 2006.
60. Porta, C., et al., *Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib*. *Clin Exp Med*, 2007. **7**(4): p. 127-34.
61. Agarwal, R., et al., *Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States*. *Am J Med*, 2003. **115**(4): p. 291-7.
62. Shoji, T., et al., *Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients*. *Kidney Int*, 2004. **66**(3): p. 1212-20.
63. Soffritti, S., et al., *Maintaining over time clinical performance targets on anaemia correction in unselected population on chronic dialysis at 20 Italian centres. Data from a retrospective study for a clinical audit*. *BMC Nephrol*, 2009. **10**: p. 33.
64. Izzedine, H., et al., *Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(1): p. 190-2.
65. Pichette, V. and F.A. Leblond, *Drug metabolism in chronic renal failure*. *Curr Drug Metab*, 2003. **4**(2): p. 91-103.
66. Vickers, M.M., et al., *Tolerance of sunitinib in dialyzed patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Clin Genitourin Cancer*, 2009. **7**(3): p. E104-6.
67. Zastrow, S., et al., *Treatment of metastatic renal cell cancer with sunitinib during chronic hemodialysis*. *Urology*, 2009. **73**(4): p. 868-70.
68. Park, C.Y., *Successful sunitinib treatment of metastatic renal cell carcinoma in a patient with end stage renal disease on hemodialysis*. *Anticancer Drugs*, 2009. **20**(9): p. 848-9.
69. Josephs, D., et al., *Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis*. *BJU Int*, 2011.
70. Schmidinger, M., et al., *Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice*. *Cancer Invest*, 2010. **28**(8): p. 856-64.

7. Anhang

7.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: häufigste Lokalisationen von Fernmetastasen des NZK , Motzer et al.1996
- Abbildung 2: Strukturformel Sunitinib, Pfizer
- Abbildung 3: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv
- Abbildung 4: Altersverteilung zu Beginn der Therapie mit Sunitinib
- Abbildung 5: Verteilung des ECOG- Performance- Status vor Beginn der Therapie
- Abbildung 6: ECOG-Status-Entwicklung im Verlauf der ersten 3 Kurse
- Abbildung 7: Anzahl der Begleitmedikationen zu Beginn der Sunitinibtherapie
- Abbildung 8: Häufigkeiten relevanter Vorerkrankungen unterteilt nach Schweregrad
- Abbildung 9: Risikogruppenverteilung der analysierten Population
- Abbildung 10: Häufigkeit der Tumorhistologie im analysierten Kollektiv
- Abbildung 11: Häufigkeit des Tumor-Differenzierungsgrades im analysierten Kollektiv
- Abbildung 12: Häufigkeit des Tumorstadiums in der analysierten Population
- Abbildung 13: Häufigkeit des Lymphknotenbefalls in der analysierten Population
- Abbildung 14: Häufigkeit der Metastasierung bei Erstdiagnose in der analysierten Population
- Abbildung 15: Häufigkeit und Art der Vortherapien in der analysierten Population
- Abbildung 16: Anzahl von Metastasen betroffener Organe in der analysierten Population
- Abbildung 17: Lokalisation der Metastasen in der analysierten Population
- Abbildung 18: Hämoglobin vor Sunitinibtherapie und im Verlauf der ersten 3 Kurse
- Abbildung 19: Thrombozytenzahl vor Sunitinibtherapie und im Verlauf der ersten 3 Kurse
- Abbildung 20: Leukozytenzahl vor Sunitinibtherapie und im Verlauf der ersten 3 Kurse
- Abbildung 21: Häufigkeit der Dialysefrequenz/ Woche in der analysierten Population
- Abbildung 22: Auftreten häufiger Toxizitäten nach Kursnummer
- Abbildung 23: Auftreten sonstiger Toxizitäten Grad3/4 nach Kursnummer
- Abbildung 24: Behandlungsdosen und Anteil durchgeführter Reduktionen
- Abbildung 25: toxizitätsbedingte Abbrüche ohne Reduktionsversuch
- Abbildung 26: Ursachen und Zeitpunkt des Therapieabbruchs
- Abbildung 27: Folgetherapiestatus nach Sunitinibabbruch
- Abbildung 28: progressionsfreies Überleben unter Sunitinib
- Abbildung 29: Gesamtüberleben der analysierten Population

7.2 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation des NZK nach UICC, Störkel et al. 1997

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC ,Wittekind et al. 2009

Tabelle 3: Patienten-Risikogruppen beim metastasierten NZK, Motzer et al. 2002

Tabelle 4: Zustand des Patienten nach ECOG

Tabelle 5: Patientendaten vor Beginn der Therapie, Übersicht der erfassten Häufigkeiten

Tabelle 6: Übersicht der erfassten Häufigkeiten zur Krankengeschichte

Tabelle 7: Übersicht erfasster unerwünschter Wirkungen milderer Ausprägung unter Sunitinibtherapie

Tabelle 8: Übersicht aller erfasster unerwünschter Wirkungen unter Sunitinibtherapie

Tabelle 8: Ansprechen unter Sunitinibtherapie

Tabelle 9: Übersicht Dosis und jeweiliges Ansprechen

Tabelle 10: Basisdaten,Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Tabelle 11: ausgewählte Toxizitäten aller CTC-Grade, Vgl. mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Tabelle 12: ausgewählte Toxizitäten CTC-Grad 3/4, Vgl.mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Tabelle 13 :Dosisreduktion/Therapieabbruch, Vgl. mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Tabelle 14: Ansprechen,Vergleich mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2009

Tabelle 15: Gesamt-und Progressionsfreies Überleben, Vgl. mit Motzer 2009, Ansari 2010, Gore 2010

7.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AUC	area under the curve
BMI	body mass index
ED	Erstdiagnose
EAU	European Association of Urology
HIF alpha	Hypoxie-induzierter Faktor alpha
IFN-alpha	Interferon alpha
MET	Metastasen/Metastasierung
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NZK	Nierenzellkarzinom
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UICC	Union internationale contre le cancer
VHL	von-Hippel-Lindau
Vgl.	Vergleich

7.4 ANLAGEN A- E

Anlage A Dokumentationsbogen der Datenerhebung

**„Retrospektive Datenerhebung zur Behandlung
dialysepflichtiger Patienten mit Sunitinib bei
metastasiertem Nierenzellkarzinom“**

PATIENTENIDENTIFIKATION

Initialen (Vor-/ Nachname)

Geburtsdatum (TTMMJJ)

Geschlecht männlich weiblich

Behandler

Der Patient erfüllt alle im Protokoll aufgeführten Einschlusskriterien ja nein

Wenn nein, bitte nachfolgend erläutern:

Hiermit bestätige ich die Vollständigkeit und medizinische Richtigkeit der Angaben der nachfolgenden Seiten.

Datum:

Unterschrift des Prüfarztes: _____

Krankenhaus-/Praxisstempel

ECOG laut Protokoll:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4					
Dialyse Ausgangssituation vor Sutent-Therapie					<table border="1" style="width: 100px; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table> Initialen					
Beginn der Dialysepflicht (TTMMJJ) <table border="1" style="display: inline-table; width: 100px; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>										
Transfusionsfrequenz / Woche		Zutreffendes bitte ankreuzen								
INR										
Bilirubin gesamt i. S.		<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> µmol/l							
Kreatinin i. S.		<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> µmol/l							
Dialyseeffektivität		<input type="checkbox"/> kt/V								
Hb		<input type="checkbox"/> g/dl	<input type="checkbox"/> mmol/l							
Thrombozyten		<input type="checkbox"/> /µl	<input type="checkbox"/> /l							
Leukozyten		<input type="checkbox"/> /µl	<input type="checkbox"/> /l							
Epobedarf		<input type="checkbox"/> IE/Woche								
Eisenbedarf		<input type="checkbox"/> mg/Tag								
Serumalbumin		<input type="checkbox"/> g/dl	<input type="checkbox"/> g/l							
Calcium i. S.		<input type="checkbox"/> mmol/l								
Phosphat i. S.		<input type="checkbox"/> mmol/l								
LDH i. S.		<input type="checkbox"/> U/l								

Tumorstatus vor 1. Sutentgabe

Nierencarcinom mit synchronen Metastasen	
ohne nachgewiesenem Progress	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
mit nachgewiesenem Progress	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Nierencarcinom mit neu aufgetretenen Metastasen	
unter Behandlung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
ohne Behandlung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Nierencarcinom mit Unverträglichkeit der bisherigen Therapie	
ohne Progress	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Progress nachgewiesen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	Wo/welche:

SUTENT KURS NUMMER <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> BITTE ALLE DURCHGEFÜHRTEN KURSE FORTLAUFEND DOKUMENTIEREN NACH LETZTEM KURS WEITER MIT C4	C3
---	-----------

Initialen (Vor-/Nachname) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Probandennummer
---	------------------------

Beginn des Kurses (TTMMJJ) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Dosismodifikation im Vergleich zum Vorkurs (außer Kurs 1)? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, bitte spezifizieren:
--

Sutent-Dosierung in diesem Kurs:	<input type="checkbox"/> 25 mg <input type="checkbox"/> 37,5mg <input type="checkbox"/> 50 mg
---	---

Dauer der Therapie:	<input type="checkbox"/> 4 Wochen <input type="checkbox"/> kontinuierlich <input type="checkbox"/> andere(in Tagen) _____
----------------------------	---

Auftreten von Nebenwirkungen, klinisch relevanten Auffälligkeiten und/oder Laborwerten in diesem Kurs? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, bitte unten spezifizieren:
--

Wenn in CTC nicht aufgeführt, Grad 1=leicht 2=mäßig 3=schwer 4=lebensbedrohlich 5=Tod durch SUE	Outcome 1=wetter bestehend 2=behoben 3=behoben mit Residuen 4=tödlich 5=unbekannt
---	---

Klinisch relevante Toxizitäten, Auffälligkeiten, Laborwerte	Datum des Auftretens (TTMMJJ)	SUE	CTC Grad	Zusammenhang mit der Therapie	Outcome	Maßnahmen
<input type="checkbox"/> Diarrhoe	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="text"/>	<input type="text"/> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes _____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere _____
<input type="checkbox"/> Übelkeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="text"/>	<input type="text"/> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes _____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere _____
<input type="checkbox"/> Erbrechen	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="text"/>	<input type="text"/> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes _____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere _____

						Initialen
Klinisch relevante Toxizitäten, Auffälligkeiten, Laborwerte	Datum des Auftretens (TTMMJJ)	SUE	CTC Grad	Zusammenhang mit der Therapie	Outcome	Maßnahmen
<input type="checkbox"/> Dysgeusie	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Mukositis	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Stomatitis	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Fatigue	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Anorexie	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Leukozytopenie	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Thrombopenie	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere

<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></div> Initialien						
Klinisch relevante Toxizitäten, Auffälligkeiten, Laborwerte	Datum des Auftretens (TTMMJJ)	SUE	CTC Grad	Zusammenhang mit der Therapie	Outcome	Maßnahmen
<input type="checkbox"/> Dyspepsie	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes <hr style="width: 100%;"/>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere <hr style="width: 100%;"/>
<input type="checkbox"/> Hypertonie	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes <hr style="width: 100%;"/>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere <hr style="width: 100%;"/>
<input type="checkbox"/> Asthenie (Schwäche)	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes <hr style="width: 100%;"/>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere <hr style="width: 100%;"/>
<input type="checkbox"/> Hautausschlag	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes <hr style="width: 100%;"/>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere <hr style="width: 100%;"/>
<input type="checkbox"/> Obstipation	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes <hr style="width: 100%;"/>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere <hr style="width: 100%;"/>
<input type="checkbox"/> Epistaxis	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes <hr style="width: 100%;"/>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere <hr style="width: 100%;"/>
<input type="checkbox"/> Hypothyreose	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes <hr style="width: 100%;"/>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere <hr style="width: 100%;"/>

						Initialen
Klinisch relevante Toxizitäten, Auffälligkeiten, Laborwerte	Datum des Auftretens (TTMMJJ)	SUE	CTC Grad	Zusammenhang mit der Therapie	Outcome	Maßnahmen
<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Kopfschmerzen	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> Hand- Fuß-Syndrom	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> andere	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> andere	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> andere	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere
<input type="checkbox"/> andere	_____	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____	_____ ab 4 bitte spezifizieren <input type="checkbox"/> Dialysebedingt <input type="checkbox"/> Begleiterkrankung <input type="checkbox"/> anderes	_____	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Medikation <input type="checkbox"/> Dosismodifikation <input type="checkbox"/> Kursabbruch <input type="checkbox"/> andere

Änderung der Begleit-Medikation in diesem Kurs?		_ _ Initialen
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, bitte spezifizieren:		
<u>Medikament:</u>	<u>Dosierung (Schema 0-1-0):</u>	

Dialyseparameter
Klinisch relevante Änderungen der Dialyseparameter in diesem Kurs?
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, bitte unten spezifizieren:

ECOG:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Transfusionsfrequenz / Woche	Zutreffendes bitte ankreuzen
INR	
Bilirubin gesamt i. S.	<input type="checkbox"/> mg/dl <input type="checkbox"/> µmol/l
Kreatinin i. S.	<input type="checkbox"/> mg/dl <input type="checkbox"/> µmol/l
Dialyseeffektivität	<input type="checkbox"/> kt/V
Hb	<input type="checkbox"/> g/dl <input type="checkbox"/> mmol/l
Thrombozyten	<input type="checkbox"/> /µl <input type="checkbox"/> /l
Leukozyten	<input type="checkbox"/> /µl <input type="checkbox"/> /l
Epobedarf	<input type="checkbox"/> IE/Woche
Eisenbedarf	<input type="checkbox"/> mg/Tag
Serumalbumin	<input type="checkbox"/> g/dl <input type="checkbox"/> g/l
Calcium i. S.	<input type="checkbox"/> mmol/l
Phosphat i. S.	<input type="checkbox"/> mmol/l
LDH i. S.	<input type="checkbox"/> U/l

Andere Komplikationen im Zusammenhang mit der Dialyse unter Sutent-Therapie?

nein ja, bitte spezifizieren:

VERLAUFSKONTROLLE STAGING		C4
Initialen (Vor-/Nachname)	<input type="text"/>	Probandennummer
Staging nach Kurs Nr.	<input type="text"/>	
Datum	<input type="text"/>	
<u>komplette Remission (CR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
<u>partielle Remission (PR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
<u>Stabile Erkrankung (SD)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
<u>Progress (PD). bitte spezifizieren</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
	Wo/welche: _____ _____ _____	
<u>Therapie fortgesetzt?</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Staging nach Kurs	<input type="text"/>	
Datum	<input type="text"/>	
<u>komplette Remission (CR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
<u>partielle Remission (PR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
<u>Stabile Erkrankung (SD)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
<u>Progress (PD). bitte spezifizieren</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch <input type="checkbox"/> RECIST
	Wo/welche: _____ _____ _____	
<u>Therapie fortgesetzt?</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Staging nach Kurs	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Initialen
<u>komplette Remission (CR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
<u>partielle Remission (PR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
<u>Stabile Erkrankung (SD)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
<u>Progress (PD), bitte spezifizieren</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
	Wo/welche: _____ _____ _____		
<u>Therapie fortgesetzt?</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	

Staging nach Kurs	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<u>komplette Remission (CR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
<u>partielle Remission (PR)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
<u>Stabile Erkrankung (SD)</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
<u>Progress (PD), bitte spezifizieren</u>	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
	Wo/welche: _____ _____ _____		
<u>Therapie fortgesetzt?</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	

THERAPIEENDE UND WEITERER VERLAUF		C5
Initialen (Vor-/Nachname) <input type="text"/>	Probandennummer	

<u>Sitent- Therapieende am</u>	<input type="text"/>
<u>Kursanzahl</u>	<input type="text"/>
<u>Grund des Abbruchs</u>	<input type="checkbox"/> Progress, wo?
	<hr/> <hr/> <hr/>
	<input type="checkbox"/> Nebenwirkungen, welche?
	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
	<input type="checkbox"/> andere, bitte spezifizieren
	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

Dialyseparameter	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; font-size: small;">Initialen</td> </tr> </table>				Initialen		
Initialen							
Klinisch relevante Änderungen der Dialyseparameter nach Abbruch der Sudentherapie? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, bitte spezifizieren:							

ECOG:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
Transfusionsfrequenz / Woche		Zutreffendes bitte ankreuzen
INR		
Bilirubin gesamt i. S.		<input type="checkbox"/> mg/dl <input type="checkbox"/> µmol/l
Kreatinin i. S.		<input type="checkbox"/> mg/dl <input type="checkbox"/> µmol/l
Dialyseeffektivität		<input type="checkbox"/> kt/V
Hb		<input type="checkbox"/> g/dl <input type="checkbox"/> mmol/l
Thrombozyten		<input type="checkbox"/> /µl <input type="checkbox"/> /l
Leukozyten		<input type="checkbox"/> /µl <input type="checkbox"/> /l
Epobedarf		<input type="checkbox"/> IE/Woche
Eisenbedarf		<input type="checkbox"/> mg/Tag
Serumalbumin		<input type="checkbox"/> g/dl <input type="checkbox"/> g/l
Calcium i. S.		<input type="checkbox"/> mmol/l
Phosphat i. S.		<input type="checkbox"/> mmol/l
LDH i. S.		<input type="checkbox"/> U/l

Andere Komplikationen im Zusammenhang mit der Dialyse nach Abbruch der Sudentherapie?

nein ja, bitte spezifizieren:

Überlebensstatus des Patienten		_ _ _ Initialen
Datum		_ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> Patient verstorben		
Todesdatum	_ _ _ _ _	
Todesursache:	<input type="checkbox"/> Tumorbedingt	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
	<input type="checkbox"/> anderes, _____	

<input type="checkbox"/> Patient nicht verstorben		_ _ _ _ _
Letzter Patientenkontakt		
Weitere Therapieregime seit Sutentherapie?		
<input type="checkbox"/> nein		
<input type="checkbox"/> ja, welche		
<input type="checkbox"/>	Zytokin	
<input type="checkbox"/>	Radiatio	
<input type="checkbox"/>	Tyrosinkinaseinhibitor, _____	
<input type="checkbox"/>	Antikörper, _____	
<input type="checkbox"/>	mTOR Inhibitor, _____	
<input type="checkbox"/>	Operation	
<input type="checkbox"/>	Tumorephrektomie	
<input type="checkbox"/>	andere, bitte spezifizieren _____	

Aktueller Tumorstatus			
<input type="checkbox"/> nicht bekannt		<input type="checkbox"/> bekannt, bitte näher spezifizieren (siehe unten)	
komplette Remission (CR)	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
partielle Remission (PR)	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
Stabile Erkrankung (SD)	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
Progress (PD), bitte spezifizieren	<input type="checkbox"/> klinisch	<input type="checkbox"/> radiologisch	<input type="checkbox"/> RECIST
	Wo/welche: _____		

Anlage B Patienteninformation

ANLAGE A

Leiter der retrospektiven Analyse
Prof. Dr. med. J. Casper
Klinikum Oldenburg gGmbH
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg
Tel.: 0441/403-3511
E-mail: casper.jochen@klinikum-oldenburg.de

Patienteninformation

„Rückschauende Datenerhebung zur Behandlung dialysepflichtiger Patienten mit Suted® (Wirkstoff: Sunitinib) bei metastasiertem Nierenzellkarzinom“

Sehr geehrte / r Frau / Herr: _____

Wir freuen uns, dass Sie es in Erwägung ziehen, uns bei dieser Datenerhebung zu unterstützen und so mithelfen die Anwendung des Medikaments Sunitinib (Suted®) noch sicherer zu machen.

Ziel der Datenerhebung

Sie / Ihr(e) Angehörige(r) werden/wurden mit Suted® behandelt. Erfahrungen mit Dialyse wurden im Vorfeld der Zulassung von Suted® nicht erhoben. Der Abbauweg des Medikaments lässt vermuten, dass bei Dialysepatienten Suted® gegeben werden kann, eventuell ist dabei aber eine Dosisreduktion notwendig. Um hier mehr Erfahrungen zu sammeln und die Behandlung sicherer und effektiver gestalten zu können, wollen wir die im Verlauf Ihrer Behandlung aufgetretenen positiven Wirkungen (Ansprechen der Erkrankung), aber auch die unerwünschten Nebenwirkungen der Behandlung erfassen.

Sollte es rückblickend unter der Therapie zu einem schweren unerwünschten Ereignis (besonders schwere Nebenwirkung) gekommen sein, werden wir dies dem herstellenden Pharmaunternehmen Pfizer (bzw. der von ihm beauftragten Gesellschaft für Therapieforschung GKM) melden, um so die Anwendung des Medikaments noch sicherer zu machen.

Durchführung

Für die Durchführung der Datenerhebung benötigen wir einen Einblick in den Verlauf Ihrer Erkrankung, das Ansprechen des Tumors und das Auftreten unerwünschter Wirkungen unter der Therapie.

Dazu erfolgt nach Ihrer Einwilligung eine Einsicht in Ihre Patientenakte bei Ihrem behandelnden Arzt.

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) und ausgewertet. Für Sie entsteht dabei kein zeitlicher oder finanzieller Aufwand.

Risiken und Nebenwirkungen

Da es sich lediglich um eine retrospektive (rückschauende) Datenerhebung handelt, bestehen keinerlei Risiken und Nebenwirkungen.

Hinweis auf Versicherung

Da es sich um eine rückschauende Datenerhebung handelt, bei der für den Patienten keinerlei Risiken bestehen, wird auf eine Versicherung verzichtet.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der Datenerhebung ist freiwillig. Sie haben jederzeit die Möglichkeit, Ihre Zustimmung ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass für Sie Nachteile entstehen. Die bis dahin dokumentierten Daten werden aber weiterhin in die Auswertung eingehen. Ab dem Zeitpunkt des Widerrufs wird allerdings kein anderer von der Studienleitung beauftragter Mitarbeiter als Ihr behandelnder Arzt, Zugang zu Ihren Akten haben, unpseudonymisiert dokumentieren oder anderweitig auswerten.

Datenschutz

Wir versichern Ihnen, dass bei der gesamten Analyse die gesetzlichen Vorgaben zum Datenschutz streng eingehalten, die Daten vertraulich behandelt sowie nur zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt und nicht an Unbefugte weitergegeben werden.

Ort, Datum

Unterschrift des Prüfarztes

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten/Vertreters

Anlage C Patienteneinwilligung

ANLAGE B
Studienleitung
Prof. Dr. med. J. Casper
Klinikum Oldenburg gGmbH
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Dr.-Eden-Str.10
26133 Oldenburg
Tel.: 0441/403-2511
E-mail: casper.jochen@klinikum-oldenburg.de

Patienteneinwilligung

„Rückwirkende Datenerhebung zur Behandlung dialysepflichtiger Patienten mit Sutent® (Sunitinib) bei metastasiertem Nierenzellkarzinom“

Ich,, wurde von meinem Arzt vollständig über die Datenerhebung mit dem o. g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Analyse verbundenen Vorgänge und dem möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Erhebung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an selbiger freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine spätere Behandlung auswirken wird.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten/ Vertreters

Einwilligungserklärung zum Datenschutz (12. AMG-Novelle)

Bei klinischen Prüfungen werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Angaben über Ihre Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen, d. h. ohne die nachfolgende Einwilligung können Sie nicht an der Datenerhebung teilnehmen.

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Analyse erhobene Daten / Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) an das Klinikum Oldenburg weitergegeben werden.
- 2) Außerdem erkläre ich mich einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Klinikums Oldenburg oder dessen Beauftragter in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Durchführung der Analyse notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- 3) Ich erkläre mich einverstanden, dass jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SUE) darüber hinaus an die Herstellerfirma von Sutent® (Fa. Pfizer) bzw. deren beauftragte Firma GKM (Gesellschaft für Therapieforchung), die für PFIZER die SUE- Bearbeitung übernimmt, weitergeleitet wird.

Name, Datum, Unterschrift

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser rückblickenden Datenerhebung.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten/Vertreters

Anlage D Dokumentationsbogen schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bericht über (ein) schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (SUE) <small>an GKM, Gesellschaft für Therapieforschung mbH, Lessingstr. 14, 80336 München, Telefon (089) 2091 200-Telefax (089) 2091 2030</small>							
Firmen-Reg.nr.	Pat.-Infl.	Geburtsdatum	Geschlecht	Größe cm	Gewicht kg	Tätigkeit	Schwangerschaftsmonat
Kurzbeschreibung des beobachteten unerwünschten Ereignisses mit Datum des Beginns, der Dauer, Verlauf und Therapie 							
Beobachtete(s) schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (SUE)	Bitte zu jedem Ereignis Zahlen entsprechend eintragen						
	Schwerwiegendkriterium 0 Nicht schwerwiegend 1 Tödlich 2 Stationärer Krankenhausaufenthalt 3 Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthaltes 4 Med. oder chir. Akutmaßnahme erf. 5 Lebensbedrohlich 6 Angeb. Missbildung/ Geburtsfehler 7 Bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität	Arzneimittel 1 keine Änderung * 2 abgesetzt * 3 Pausierung * 4 Dosis reduziert * 5 Dosis gesteigert * 6 Ereignis nach Therapieende 7 unbekannt * aufgrund des SUEs	Ursache 1 Studienmedikation 2 Grund/ Begleiterkrankung 3 Begleitmedikation 4 Andere	Ausgang 1 wiederhergestellt 2 noch nicht wiederhergestellt 3 bleibender Schaden 4 Exitus, gfs. Todesursache			
Arzneimittel / Darreichungsform	Tagesdosis	Applikation	gegeben von/bis	wegen (Indikation)			
1.							
2.							
3.							
4.							
Grunderkrankung:			Begleiterkrankungen:				
Anamn. Besonderheiten: <input type="checkbox"/> Nikotin <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> Schrittmacher <input type="checkbox"/> Implantate <input type="checkbox"/> Strahlentherapie <input type="checkbox"/> physikal. Therapie <input type="checkbox"/> Diät <input type="checkbox"/> Allergien* <input type="checkbox"/> Stoffwechselfekte* <input type="checkbox"/> Arzneimittelabusus* <input type="checkbox"/> Sonstige: * Weitere Erläuterungen:							
Laborparameter / Diagnostik in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW): (ggf. Befund beifügen) 							
Wer wurde informiert: <input type="checkbox"/> BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> Arznm.-Komm.-Ärzte <input type="checkbox"/> Sonstige:							
Name des Arztes: Fachrichtung: PLZ: Klinik <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein (ggf. Stempel)					Datum: Unterschrift:		

Version 051006

Anlage E Votum der Ethikkommission

ÄKN ÄRZTEKAMMER
NIEDERSACHSEN
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Geschäftsstelle der Ethikkommission

Ärztekammer Niedersachsen Postfach 3 07 30003 Hannover

Klinikum Oldenburg gGmbH
Klinik für Innere Medizin II
Herrn Prof. Dr. med. J. Casper
Rahel-Straus-Straße 10
26133 Oldenburg

Geschäftsstelle
Berliner Allee 20
30175 Hannover

Tel.: (05 11) 380 22 08
Fax: (05 11) 380 21 19
E-Mail: ethikkommission@aknr.de

Anrede: Herr
Kar Boge

Ihr Zeichen, Ihr Schreiben vom
WD/ 13. Oktober 2008

Bitte in der Antwort angeben
Linie-Zeichen
Bo/08/2008

Datum
23. Oktober 2008

Ihr Antrag an die Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen;
Retrospektive Datenerhebung zur Behandlung dialysepflichtiger Patienten mit Sunitinib
bei metastasiertem Nierenzellkarzinom
(Protokoll, Patienteninformation, Einverständniserklärung, Dokumentationsbogen
schwere unerwünschte Ereignisse (SUE), FAX-Meldebogen SUE, Anleitung zur
Meldung von SUE, Dokumentationsbogen)

Sehr geehrter Herr Professor Casper,

wir bestätigen den Eingang der geänderten Unterlagen zur oben genannten Studie.
Nach Durchsicht der Unterlagen teilen wir Ihnen mit, dass seitens der Unterkommission
zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen der Ethikkommission bei der
Ärztekammer Niedersachsen nunmehr keine Bedenken gegen die Durchführung der
Studie bestehen.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

Dipl.-Ök. Kar Boge

Kontext: Deutsche Apotheken- und Ärztevereinigungen
KdV-Nr.: 502 1192124 (30.2.2009 005 26)

Einwohner: 2018
KdV-Nr.: 7 365 540 00 (BELZ 250 850 20)

7.7 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, folgende Personen mich bei der Auswertung der Daten und bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. J. Casper, Herr Dr. rer. nat. T. Schuster, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und die Arbeit durch mich noch bei keiner anderen Hochschule als Dissertation eingereicht wurde.

7.8 THESEN ZUR DISSERTATION

1. Die Datenerhebung untersucht deutschlandweit, retrospektiv und multizentrisch an 21 Dialysepatienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom Verträglichkeit und Ansprechen der Behandlung mit Sunitinib.
2. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in Ansprechen und Verträglichkeit von Sunitinib zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Dialysepatienten.
3. Ein diskret häufigeres Auftreten einer Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, und linksventrikulärer Dysfunktionen höheren Grades ist statistisch nicht signifikant und zum Teil auch durch diesbezüglich bestehende Vorerkrankungen begründet.
4. Dialysepatienten profitieren bezüglich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens in gleichem Maße wie Patienten mit normaler Nierenfunktion von der Therapie mit Sunitinib.
5. Bei gutem Allgemeinzustand und engmaschigem Monitoring ist die Gabe von 50 mg Sunitinib als Einstiegsdosis vertretbar.
6. Häufigere Therapieabbrüche in der Dialysegruppe, zumeist im frühen Therapiestadium, auch bereits aufgrund geringgradiger Toxizitäten und ohne vorherige Dosisreduktion, sind am ehesten auf eine erhöhte Vorsicht der Behandler wegen mangelnder Studiendaten in dieser Population zurückzuführen.
7. Es ist zu erwarten, dass mit wachsender Erfahrung des Einsatzes von Sunitinib bei Dialysepatienten, die Rate an verfrühten Therapieabbrüchen sinken kann.
8. Die Anpassung der Blutdruckmedikation in der Therapiepause sollte unter Berücksichtigung möglicher schwerer Hypotonien unter Dialyse erfolgen.