

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROFESSOR DR. MED. U. BOGDAHN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

TEMOZOLOMID UND PEGYLIERTES LIPOSOMALES DOXORUBICIN IN
KOMBINATION MIT STRAHLENTHERAPIE IN DER ERSTTHERAPIE VON PATIENTEN
MIT GLIOBLASTOM WHO GRAD IV – EINE PHASE I/II – STUDIE (RNOP – 09)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christina Schmid

2011

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROFESSOR DR. MED. U. BOGDAHN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

TEMOZOLOMID UND PEGYLIERTES LIPOSOMALES DOXORUBICIN IN
KOMBINATION MIT STRAHLENTHERAPIE IN DER ERSTTHERAPIE VON PATIENTEN
MIT GLIOBLASTOM WHO GRAD IV – EINE PHASE I/II – STUDIE (RNOP – 09)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christina Schmid

2011

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter: PD Dr. Peter Hau
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Kölbl
Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2011

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Einleitung</u>	08
1.1	Einführung zum Thema Glioblastom	08
1.1.1	Definition, Epidemiologie und Prognose	08
1.1.2	Charakteristika: Makroskopie, Histologie, Immunhistochemie	10
1.1.3	Ätiopathogenese und genetische Heterogenität	10
1.1.4	Klinische Symptomatik und Diagnose	14
1.2	Standards in der Primärtherapie des Glioblastoms und deren Entwicklung	15
1.2.1	Die Rolle der neurochirurgischen Tumorresektion	15
1.2.2	Der Stellenwert der Strahlentherapie	16
1.2.3	Die Bedeutung von Chemotherapien	17
1.3	Motivation und Zielsetzung	18
<u>2</u>	<u>Patienten, Material und Methodik</u>	20
2.1	Studiendesign	20
2.1.1	Zielsetzungen und Aufbau der Studie	20
2.1.2	Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.1.3	Behandlungsplan und Dosierungsvorschriften	21
2.1.4	Begleit- und Supportivmedikation	24
2.1.5	Untersuchungen	25
2.1.6	Dokumentation	26
2.1.7	Therapiebewertung	27
2.1.8	Erfassung von Sicherheit/Toxizität	27
2.1.9	Vorzeitiges Studienende	28
2.1.10	Begleitprojekt zur Bestimmung des MGMT-Status	29
2.1.11	Monitoring und Qualitätskontrolle	29
2.2	Prüfsubstanz Temozolomid	30
2.2.1	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	30
2.2.2	Resistenzmechanismen gegenüber Temozolomid	31
2.2.3	Synergismus von Temozolomid und Radiatio	32
2.2.4	Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil	33
2.3	Prüfsubstanz PEG-liposomales Doxorubicin	35
2.3.1	Entwicklung, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	35
2.3.2	Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil	37
2.3.3	Indikationsbereiche und Erfahrungen	40
2.3.4	Potentielle Synergismen zwischen liposomalem Doxorubicin und Radiatio sowie PEG-liposomalem Doxorubicin und Temozolomid	41
2.4	Statistische Methoden und biometrischer Plan	42

<u>3</u>	<u>Ergebnisse</u>	44
3.1	Patienten	44
3.1.1	Charakteristika in RNOP-09 und Rationale eines historischen Vergleichs mit der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie	44
3.1.2	Tabellarische Gegenüberstellung beider Studienkollektive	45
3.2	Verträglichkeit und Toxizität der Kombinationstherapie	46
3.2.1	Ergebnisse der Phase I (Dosisescalation) sowie vergleichende Darstellung der Daten aus RNOP-09 und EORTC/NCI	46
3.2.2	Tabellarische Zusammenfassung aller in RNOP-09 erfasster unerwünschter schwerwiegender Arzneimittelwirkungen	49
3.2.3	Serious Adverse Events in RNOP-09	50
3.3	Wirksamkeit des Kombinationsregimes	51
3.3.1	Daten primärer und sekundärer Zielkriterien des Studienkollektivs verglichen mit Resultaten des EORTC26981/NCIC-CE.3-Kollektivs: - Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier für PFS und OS - Angepasste Hazard Ratios nach Cox-Regressionsanalyse	51
3.3.2	Ergebnisse zum Methylierungsstatus des MGMT-Promotors und ihre Auswirkungen auf das Outcome der Patienten: - Subgruppen-spezifische Aufschlüsselung der Resultate nach dem Methylierungsstatus; Vergleich mit EORTC26981/NCIC-CE.3 - Überlebensfunktionen der Subgruppen nach Kaplan-Meier - Angepasste Hazard Ratios nach Cox-Regressionsanalyse	55
<u>4</u>	<u>Diskussion</u>	61
4.1	Rationale einer Kombinationstherapie aus Radiatio, Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin	61
4.2	Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil	62
4.2.1	Mucokutane Nebenwirkungen	62
4.2.2	Myelotoxizität	62
4.2.3	Infektionen	63
4.2.4	Gastrointestinale Beschwerden	64
4.2.5	Kardiotoxizität	64
4.3	Wirksamkeit des Studienregimes - verglichen mit dem Standard-Therapieschema aus EORTC26981/NCIC-CE.3	65
4.3.1	Beurteilung des Studienkollektivs	65
4.3.2	Analyse der MGMT-Subgruppen	66
4.4	Mögliche Ursachen der negativen Studienresultate	67
4.4.1	Studiendesign	67
4.4.2	Unzureichende Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus PEG-liposomalem Doxorubicin und Temozolomid	67
4.4.3	Schlussfolgerung	68

<u>5 Zusammenfassung und Ausblick</u>	70
<u>6 Literaturverzeichnis</u>	74
<u>7 Anhang</u>	90
I. Glossar (alphabetisch)	
II. Studienprotokoll	
III. Fachinformation Temozolomid	
IV. Fachinformation Caelyx	
V. EORTC-Originaldaten	
VI. Publikation im Original	
VII. Lebenslauf	
VIII. Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema Glioblastom

Mit einer Inzidenz von etwa 3 auf 100.000 Einwohner in Deutschland pro Jahr stellt das Glioblastom den häufigsten malignen hirneigenen Tumor dar (Weller M, 2005). Trotz zahlreicher Bemühungen und Weiterentwicklungen in der Standardtherapie dieser Neoplasie – die auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeiten führten - konnte bisher keine Heilung erzielt werden, sodass die meisten Patienten weiterhin innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren nach Diagnosestellung versterben (Reardon DA, Wen PY, 2006). Somit bleibt das Glioblastom die größte Herausforderung im Spektrum der neuroonkologischen Erkrankungen und ist Gegenstand weltweiter, multimodaler sowie interdisziplinärer Forschungsansätze. Ziel der in dieser Arbeit aufgearbeiteten klinischen Studie ist es, die Daten in der aktuellen Standardtherapie in der Ersttherapie des Glioblastoms weiter zu verbessern. Das Konzept hierfür stützt sich auf eine Erweiterung des konventionellen Behandlungsregimes durch die Kombination mit einem vielversprechenden neuen Zytostatikum – PEG-liposomalem Doxorubicin. Zunächst sollen allerdings in einem Überblick grundlegende Informationen zur Entität des Glioblastoma multiforme sowie seiner Therapieentwicklung dargestellt werden, um im Anschluss die Rationale für das vorliegende Studienprotokoll zu erläutern.

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Prognose

Das Glioblastom ist ein Hirntumor neuroepithelialen Ursprungs, welcher zur Gruppe der astrozytären Gliome mit diffus infiltrierendem Wachstum gerechnet wird (Schlegel U et al., 2003). Datenerhebungen des Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) zufolge repräsentiert die Familie der Gliome mit 36% des Gesamtkollektivs und 81% der malignen Entitäten aller primären ZNS-Tumoren eine bedeutende Gruppe, innerhalb derer das Glioblastom mit einer Häufigkeit von 51,2% die Mehrheit darstellt; fast 20% aller primären ZNS-Tumoren entfallen auf diese Entität (CBTRUS 2007-2008). Weiße erkranken zweimal häufiger an einem Glioblastom als Schwarze; zwischen den Geschlechtern ist der Unterschied mit einer 1,7-fach höheren Inzidenz bei Männern etwas geringer ausgeprägt (CBTRUS 2007-2008). Prinzipiell können sich Glioblastome in jedem Lebensalter entwickeln (Schlegel U et al., 2003), jedoch handelt es sich dabei typischerweise um einen Tumor des Erwachsenen, dessen Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt und schließlich bei den 75-84 - Jährigen einen Häufigkeitsgipfel erreicht (CBTRUS 2007-2008).

Laut WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2007 ist das Glioblastom als Tumorentität der Kategorie IV einzustufen (Louis DN et al., 2007). Gliome werden in dieser Graduierung nach ihren histologischen Eigenschaften (Ausmaß der Zellentartung, Nekrosen, Gefäßproliferate und Wachstumsgeschwindigkeit) in vier Gruppen unterteilt, wobei Grad-IV-Tumoren die höchste Malignität und schlechteste Prognose aufweisen.

Dementsprechend niedrig sind in der Regel die Überlebensraten von Glioblastom-Patienten. Trotz moderner Diagnosemöglichkeiten und multimodaler Therapie beträgt die mediane Überlebenszeit selbst in Studien lediglich 14 Monate (Stupp R

et al., 2005) - in epidemiologischen Analysen ist von deutlich schlechteren Zahlen auszugehen, wie das Beispiel der „Zürcher Zahlen“ mit einer medianen Überlebenszeit von 0,4 Jahren für Glioblastom-Patienten zeigt (Ohgaki H, Kleihues P, 2005b). Die Mehrzahl der Betroffenen verstirbt innerhalb von zwei Jahren (Grossman SA et al., 2004) und weniger als 3% der Patienten überleben länger als fünf Jahre (Ohgaki H, Kleihues P, 2005a; CBTRUS 2007-2008).

Im Gesamt-Patientenkollektiv werden jedoch teils deutliche interindividuelle Unterschiede bezüglich des klinischen Verlaufs festgestellt. Eine zentrale Rolle (Gorlia T et al., 2008; Mirimanoff RO et al., 2005; Scott JN et al., 1999) spielen hierbei sowohl der Karnofsky Performance Status (KPS) als auch insbesondere das Alter (Ohgaki H, Kleihues P, 2005a, b). Dies wird unter anderem durch Studiendaten der Brain Tumor Cooperative Group (BTCG) verdeutlicht, wonach die 18-monatige Überlebensrate in der Gruppe der unter 40 Jährigen bei 50% liegt, während sie bei den über 60 Jährigen nur noch 10% beträgt; bezogen auf den KPS beläuft sich diese Rate bei Patienten mit einem Wert über 70 noch auf 34%, verglichen mit lediglich 13% aus dem Kollektiv mit einem KPS unter 70 (Grossman SA et al., 2004; Walker MD et al., 1980). Einen ebenfalls wichtigen Faktor stellt der mentale Status dar, welcher mit Hilfe der Mini-Mental Status Examination (MMSE) gemessen und graduiert wird und gemeinsam mit den Faktoren Alter und KPS Bestandteil der Recursive Partitioning Analysis (RPA)-Klassifikation ist. Als prognostisch günstig für Glioblastom-Patienten gilt ein MMSE-Wert von mindestens 27 aus 30 Punkten (Mirimanoff RO et al., 2006), was in kürzlich publizierten Nomogramm-Analysen zum erstmalig diagnostizierten Glioblastom von Gorlia et al. wieder zu finden ist (Gorlia T et al., 2008). In retrospektiven Analysen konnten darüber hinaus weitere unabhängige prädiktive Faktoren eruiert werden, welche v.a. in Kombination mit niedrigem Alter und hohem KPS mit einer günstigeren Überlebensprognose verbunden sind. Als mit hoher Wahrscheinlichkeit relevant erwiesen sich hierbei die Histologie, das Ausmaß der neurochirurgischen Resektion sowie der Grad an Nekrose, Kontrastmittelaufnahme und peritumoralem Ödem in einer präoperativ durchgeführten Magnetresonanztomographie (Sandberg-Wollheim M et al., 1991; Hammoud MA et al., 1996; Lacroix M et al., 2001; Brandes AA, 2003; Grossman SA et al., 2004; DeAngelis LM, 2005). Eine individuelle Prognose des Krankheitsverlaufs ist abgesehen von den aufgeführten Parametern derzeit nur sehr eingeschränkt möglich, doch arbeitet man dank der Forschungsergebnisse auf genetischer Ebene an der Etablierung molekularer Marker, die nicht nur Aussagen zur Prognose des einzelnen Patienten, sondern auch zu seinem Ansprechen auf entsprechende Therapien liefern sollen (Beier C et al., 2006). Der von der EORTC neuerdings zur Verfügung gestellte „Glioblastom-Kalkulator“ (<http://www.eortc.be/tools/gbmcaculator>) bietet eine vermeintlich exakte individualisierte Abschätzung der Prognose, birgt jedoch das Risiko von groben Fehlabschätzungen, da in einem großen Kollektiv ermittelte Faktoren zur Prognoseabschätzung im Einzelfall verwendet werden (Gorlia T et al., 2008). In diesem Zusammenhang wurden auch Ki-67 für den zellulären Proliferationsindex (Scott JN et al., 1999) oder der p53-Status (Chozick P et al., 1994) als prognostische Parameter beschrieben, konnten sich jedoch klinisch nicht durchsetzen. Während die prädiktive Aussagekraft dieser Parameter relativ unsicher ist, stellt die Analyse des Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) Promotors einen bedeutenden Fortschritt dar, der derzeit noch auf Studien beschränkt ist und in Zukunft Teil der pathologischen Standarddiagnostik sein wird (Esteller M, Herman JG, 2004; Hegi M et al., 2005). Dieser MGMT-Promotor ist für die Regulation des wichtigsten Resistenzfaktors gegenüber einer alkylierenden Chemotherapie zuständig und erwies sich in einer Studie von Hegi et al. aus dem Jahre 2005 in methyliertem Zustand nicht nur als

günstiger, unabhängiger **Prognosefaktor** ungeachtet jeglicher Therapie, sondern erbrachte für die Patienten auch einen deutlichen Überlebensvorteil nach kombinierter Radiochemotherapie mit Temozolomid, ist also auch **prädiktiv** verwertbar (Hegi ME et al., 2005; Esteller GF et al., 2000). Auf seine spezifische Bedeutung im Rahmen dieser Studie wird in späteren Abschnitten eingegangen.

1.1.2 Charakteristika: Makroskopie, Histologie, Immunhistochemie

Glioblastome entstehen bevorzugt in der Konvexität der Großhirnhemisphären, seltener findet man sie in tiefen Mittellinienstrukturen und in Form des sogenannten Schmetterlings-Glioblastoms, welches sich bei bifrontaler Lokalisation über den Balken ausbreitet (Schlegel U et al., 2003). Makroskopisch imponiert der Tumor meist als sehr bunt erscheinende Schnittfläche, welche durch ein Nebeneinander von vitalem Tumorgewebe, Nekrosen, Einblutungen, zystischen Veränderungen und narbigen Reaktionen zustande kommt und ihm seinen Namen *Glioblastoma multiforme* gegeben hat (Schlegel U et al., 2003). Peritumoral findet sich häufig ein ausgeprägtes Ödem, das von Massenverschiebungen begleitet sein kann; gewinnt der Tumor Anschluss an das Liquorkompartiment, kann er liquorigene Metastasen setzen (Schlegel U et al., 2003). Die Abgrenzung des Tumors gegenüber dem gesunden Gehirn erscheint intraoperativ meist relativ scharf, was jedoch mikroskopisch in der Regel nicht bestätigt werden kann (Schlegel U et al., 2003). Histopathologisch zeigen sich Glioblastome sehr vielgestaltig und variabel, wobei charakteristischerweise ein pleomorphes Zellbild sowie eine hohe Zelldichte mit vielen Mitosen, Kernatypien, Gefäßproliferationen und Nekrosen zu finden ist (Louis DN et al., 2007; Wen PY et al., 2008). Die Nekrosen können flächig oder strichförmig angeordnet sein, wobei letztere häufig von einem palisadenartigen Tumorzellsaum umgeben sind; bei den Zelltypen können jeweils fibrilläre, spindelzellige, kleinzellige, gemistozytäre oder riesenzellige Elemente und zum Teil auch aberrante Tumorzellklone dominieren (Schlegel U et al., 2003). Was die Gefäßversorgung des Tumors angeht sind Glioblastome aufgrund ihrer Sekretion von proangiogenetischen Faktoren durch eine sehr starke Neovaskularisation gekennzeichnet (Louis DN et al., 2007; Wen PY et al., 2008). Als histologisches Korrelat finden sich pathologische mikrovaskuläre Proliferate mit oftmals glomeruloïder oder girlandenartiger Kapillarkonfiguration, die in der Nähe von Nekrosen sowie an der Grenze zum vitalen Gewebe besonders auffällig sind und häufig zu ausgedehnter Thrombosierung neigen (Schlegel U et al., 2003). Auch immunhistochemische Merkmale lassen sich in unterschiedlicher Ausprägung nachweisen. So zeigen Glioblastome fast immer eine Expression von GFAP und S100, in mehr als der Hälfte der Fälle findet sich eine Überexpression des EGF-Rezeptorproteins (EGFR) und in 30-40% eine nukleäre Immunreaktivität für p53 (Schlegel U et al., 2003).

1.1.3 Ätiopathogenese und genetische Heterogenität

Auf der Suche nach Risiken und auslösenden Faktoren für den Ursprung und die Entwicklung des Glioblastoms stößt man auf bisher nur wenige, eindeutig nachweisbare Erklärungsmodelle.

Aus dem Spektrum der exogenen Erkrankungsrisiken stellt ionisierende Strahlung den einzigen sicher akzeptierten Faktor dar (Fisher JL et al., 2007; DeAngelis LM, 2001). So bergen kraniale Bestrahlungen, wie sie beispielsweise auch als

therapeutische Maßnahme bei anderweitigen Tumorerkrankungen (z.B. Leukämien) eingesetzt werden, nach Ergebnissen mehrerer Studien ein gesteigertes Risiko für die Entstehung von Meningeomen und Astrozytomen (Neglia JP et al., 1991; Nygaard R et al., 1991; Little MP et al., 1998; Walter AW et al., 1998; Salminen E et al., 1999; Relling MV et al., 1999). Im Falle von Gliomen kann die Inzidenzsteigerung einen Faktor von 3 bis 7 einnehmen (Pollak L et al., 1998; Walter AW et al., 1998) und die Latenzzeit bis zur Tumorentstehung umfasst dabei einen Zeitraum von durchschnittlich 8 bis 10 Jahren (Soffer D et al., 1985; Ghim TT et al., 1993; Chang SM et al., 1995). Allen anderen, als potentiell krankheitsauslösend gehandelten exogenen Faktoren konnte kein gesicherter Risikostatus nachgewiesen werden: weder Infektionen, Traumata, Epilepsie, Ernährungsgewohnheiten (z.B. gesteigerte Aufnahme von Nitrat- oder Nitritverbindungen), Nikotinabusus, Exposition gegenüber Blei noch elektromagnetische Felder von beispielsweise Mobilfunkanlagen (Lahkola A et al., 2007; Inskip PD et al., 2001) scheinen ein eindeutiges Gefahrenpotential zu bergen (Fisher JL et al., 2007).

Bei der Frage nach endogenen Risikofaktoren ist eine allgemeine genetische Prädisposition auszuschließen, da Hirntumore nicht generell vererbbar sind (Schlegel U et al., 2003). Etwa 5% der Glioblastom-Patienten weisen jedoch eine positive Familienanamnese für Gliomerkrankungen auf (Wen PY et al., 2008), wovon einige Fälle mit seltenen hereditären Tumorsyndromen assoziiert sind, wie der Neurofibromatose Typ I und II, der tuberösen Sklerose sowie dem Turcot- und Li-Fraumeni-Syndrom (Farrell CJ et al., 2007; Ohgaki H, Kleihues P, 2005a). Glioblastome finden sich bevorzugt bei den beiden letztgenannten, wobei dem Li-Fraumeni-Syndrom meist eine Keimbahnmutation von p53 zugrunde liegt und das Turcot-Syndrom durch Alterationen des DNA-(mismatch)-Reparatur-Systems gekennzeichnet ist. Neben diesen monogenetischen Erkrankungsrisiken existieren zudem einige polygenetische Faktoren, die zum Teil bereits bei der Darstellung der Epidemiologie des Glioblastoms angesprochen wurden. Zu nennen ist hier einerseits die Rassenzugehörigkeit, welche nach Ergebnissen des CBTRUS für Weiße ein zweifach höheres Erkrankungsrisiko birgt als für Schwarze und Asiaten (CBTRUS 2007-2008), andererseits scheint es einen Zusammenhang zwischen immunologischen Faktoren und Gliomen zu geben. Mehreren Studien zufolge sind Atopiker aufgrund einer womöglich ausgeprägteren Immunreaktion einem geringeren Erkrankungsrisiko ausgesetzt (Linos E et al., 2007; Schwartzbaum J, Ahlborn A, 2005; Schwartzbaum J, Jonsson F, 2003; Wiemels JL, Wiencke JK et al., 2002; Hochberg F, Toniolo P, 1990) und Glioblastom-Patienten mit erhöhten IgE-Spiegeln scheinen länger zu überleben als solche mit normalen IgE-Spiegeln (Wrensch M et al., 2006). Wirkliche Fortschritte für das Verständnis der Glioblastomentwicklung brachten diese Erkenntnisse jedoch nicht und ihre klinische Bedeutung ist mit Ausnahme der hereditären Tumorsyndrome von eher untergeordneter Natur.

Interessanter sind die ätiopathogenetischen Unterschiede, welche bezüglich der Entstehung verschiedener Glioblastome gefunden wurden und zu einer weiteren Einteilung dieser Entität beigetragen haben. So differenziert man heute primäre, *de novo* entstandene Glioblastome von sekundären Glioblastomen (Reardon DA, Wen PY, 2006). Während letztere aus einem bestehenden Astrozytom oder Oligoastrozytom der WHO-Grade II oder III hervorgehen, vornehmlich jüngere Patienten betreffen und lediglich für einen geringen Prozentsatz der Glioblastommanifestationen verantwortlich sind (ca. 5-10%), entwickelt sich die Mehrzahl der Glioblastome primär und spontan, ohne Nachweis eines präexistierenden, niedriggradigeren Glioms sowie mit einer meist kurzen Vorgeschichte von weniger als 6 Monaten und einem im Durchschnitt 10-15 Jahre späteren Auftreten als sekundäre Formen (Reardon DA, Wen PY, 2006). Während

eine histopathologisch zweifelsfreie Differenzierung der beiden Subtypen nicht möglich ist (Louis DN et al., 2007; Ohgaki H, Kleihues P, 2007), findet man auf molekularer Ebene große Unterschiede, welche mit charakteristischen Variationen im Mutationsmuster einhergehen (Kleihues P, Ohgaki H, 1999; Tso C-L, Freije WA et al., 2006). Sehr wahrscheinlich ist bei der Pathogenese des Glioblastoms von einem mehrstufigen Prozess auszugehen, in dessen Verlauf es durch die Akkumulation verschiedener genetischer Alterationen sowie die Deregulierung von Wachstumsfaktor-Signalwegen zur malignen Transformation und Entstehung der Tumorsubtypen kommt (Ohgaki H, Kleihues P, 2007; Reardon DA, Wen PY, 2006).

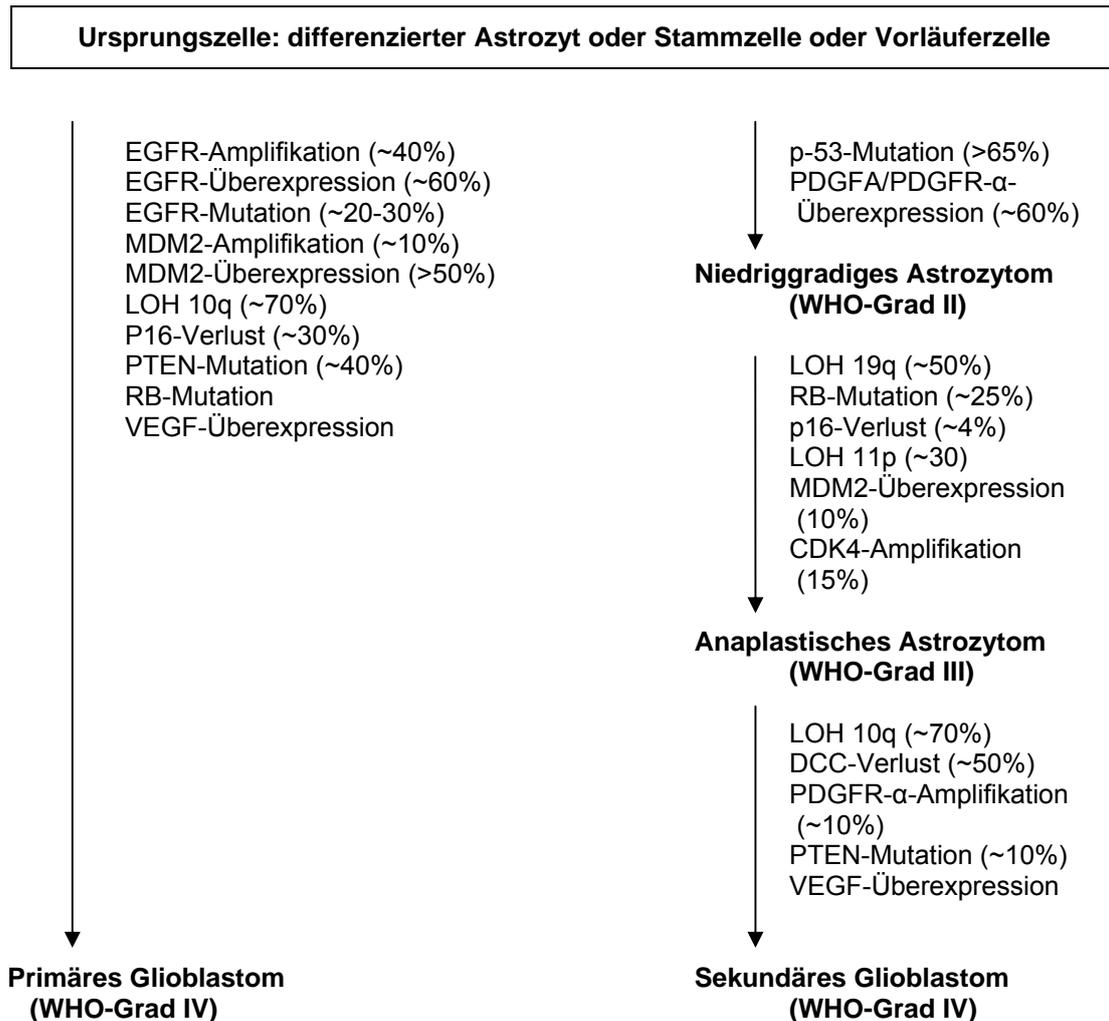


Abb. 1: molekulare Veränderungen bei der Entwicklung des Glioblastoms bzw. der primären und sekundären Form (modifiziert nach Wen PY et al., 2008).

Kennzeichnend für primäre Glioblastome sind Überexpressionen oder Amplifikationen des epidermal growth factor (EGF) Gens (Benjamin R et al., 2003; Kesari S et al., 2005; Ohgaki H, 2005) sowie des murine double minute 2 (MDM2), der Verlust der Heterozygotie auf Chromosom 10q, die Auslöschung oder Mutation des phosphatase and tensin homologue on chromosome 10 (PTEN) Gens sowie die

Deletion von p16 (Furnari FB et al., 2007; Ohgaki H, Kleihues P, 2007; Tysnes BB, 2001). Beim sekundären Glioblastom finden sich typischerweise eine Inaktivierung des Tumorsuppressor-Gens p53, Überexpressionen von platelet derived growth factor (PDGF) Liganden und Rezeptoren (Tysnes BB, 2001; Benjamin R, 2003; Ohgaki H, 2005) sowie der Verlust der Heterozygotie auf Chromosom 10q und Veränderungen bei p16 und Rb (Retinoblastom) (Furnari FB et al., 2007; Ueki K et al., 1996).

Dieses erweiterte Verständnis molekularer Mechanismen im Entstehungsprozess des Glioblastoms hat wegen der nur geringen bzw. fehlenden Unterschiede bzgl. Prognose und Therapieansprechen bisher keine klinische Bedeutung (Ohgaki H et al., 2004; Stupp R et al., 2005). In der jüngeren Vergangenheit wurde versucht, durch Ausschaltung spezifischer Signalwege („molecular targeted therapy“) die Therapie zu verbessern. Alle Daten aus diesen meist frühen Phase I/II-Studien sind negativ. Dies liegt wahrscheinlich einerseits daran, dass im gleichen Tumor verschiedene Läsionen auftreten, so dass die Ausschaltung eines Signalwegs nicht vielversprechend ist. Andererseits werden Signalwege, sofern sie tatsächlich ausschaltbar sind, durch alternative Signalwege mit ähnlichem funktionellem Effekt kompensiert. Ein in der klinischen Praxis noch nicht umgesetzter „multi-target“ approach liegt also nahe.

Ein molekularer Marker, der bereits jetzt von klinischer Bedeutung ist, ist der oben bereits erwähnte Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) Promotors. Er ist nicht nur ein Hinweis für die genetische Heterogenität des Glioblastoms, sondern zugleich ein Beispiel dafür, dass die Ausschaltung von Genen durch Methylierung spezifischer DNA-Sequenzen einen wichtigen Schritt in der frühen Entwicklungsphase dieses Tumors darstellt, da dadurch Tumorsuppressorgene inaktiviert werden (Hegi ME et al., 2005).

Angesichts der ausgeprägten Bandbreite im biologischen Verhalten von Glioblastomen mit entsprechend unterschiedlichen Wachstums- und Differenzierungseigenschaften bleibt jedoch die zentrale Frage nach der Ursprungszelle des Glioblastoms bzw. seiner einzelnen Subtypen. Welche Zellen aus dem heterogenen Spektrum dieser Neoplasie sind für die Initiierung und Aufrechterhaltung des Tumorwachstums verantwortlich? Immer wieder wurde dafür das Vorhandensein von sogenannten Tumorstammzellen postuliert und in den letzten Jahren gelang es, solche Zellen zu beschreiben und zu charakterisieren (Beier D et al., 2008; Beier D et al., 2007; Singh SK, Clarke ID et al, 2003; Ignatova TN, Kukekov VG, 2002). Tumorstammzellen haben in funktioneller Hinsicht große Ähnlichkeit mit entsprechenden physiologischen Stammzellen (Piccirillo SG, Vescovi AL, 2007). Sie stellen eine kleine Subpopulation von Tumorzellen dar, denen eine entscheidende Rolle im Bezug auf Wachstum und Proliferation eines Tumors zukommt, da nur sie zu unbegrenzter Teilung fähig sind und Tumorzelltypen verschiedenster „Differenzierungsgrade“ hervorbringen können (Beier D et al., 2007; Lasky JL, Liao LM, 2006; Reya T et al, 2001). Aufgrund ihrer ausgeprägten biologischen Ähnlichkeit mit neuronalen Stammzellen gibt es Vermutungen, dass darin möglicherweise der Ursprung der Glioblastome liegt (Dirks PB, 2008; Stiles CD, Rowitch DH, 2008; Sanai N et al., 2005; Singh SK et al., 2004; Reya T et al., 2001). Neuesten Untersuchungen von Beier et al. zufolge gibt es Hinweise dafür, dass im Falle primärer Glioblastome sogar mindestens zwei verschiedene Typen von Tumorstammzellen vorliegen könnten (Beier D et al, 2007). Während in dieser Versuchsreihe für Zellen aus sekundären Glioblastomen keine neuronalen Stammzellen gefunden werden konnten, gelang es bei Zellen aus primären Glioblastomen zwei unterschiedliche Stammzellpopulationen zu detektieren, die nicht nur in der Expression des Oberflächenmarkers CD133 differierten, sondern auch Unterschiede im molekularen Muster sowie bezüglich ihrer

Wachstumseigenschaften *in vitro* und *in vivo* aufwiesen (Beier D et al., 2007). Ein endgültiger Beweis für diese Thesen steht noch aus, doch wird es zukünftig mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Erkenntnisfortschritte im Bereich der Tumorstammzell-Forschung zu einer weiteren Subklassifikation des Glioblastoms kommen.

1.1.4 Klinische Symptomatik und Diagnose

Klinisch können sich Glioblastome durch Zeichen eines gesteigerten intrakraniellen Hirndrucks, durch fokale neurologische Symptome sowie durch epileptische Anfälle und organisch bedingte psychische und reaktive Störungen manifestieren (Wen PY et al., 2008; DeAngelis LM, 2001). Unspezifische Kopfschmerzen sind eines der führenden Symptome bei erhöhtem Hirndruck und kommen bei Patienten mit malignen Gliomen mit einer Häufigkeit von 50% vor (DeAngelis LM, 2001). Daneben klagen die Patienten häufig über Übelkeit und morgendliches Nüchternbrechen, Sehstörungen, Gangunsicherheit, Druckgefühl auf den Ohren oder Ohrensausen sowie teilweise Bewusstseinsstörungen (DeAngelis LM, 2001). Je nach Lokalisation des Tumorherdes und Größe des peritumoralem Ödems machen sich Glioblastome durch eine mehr oder weniger ausgeprägte neurologische Herdsymptomatik bemerkbar, die entweder aufgrund von Kompression und Druckschädigung, Infiltration neuronaler Strukturen oder (selten) auf dem Boden einer Ischämie entstehen kann (Beier C et al., 2006). Die Hemiparese beispielsweise ist bei Patienten mit malignem Gliom in ungefähr 30-50% der Fälle zu finden (DeAngelis LM, 2001). Als initiales Symptom finden sich auch oftmals neu auftretende fokale oder (sekundär) generalisierte zerebrale Krampfanfälle, welche im Verlauf der Erkrankung zunehmen können (Weller M, 2004) und sich bei malignen Gliomen in 15-25% ereignen (DeAngelis LM, 2001). So gibt es einige krankheits- und behandlungsbedingte Komplikationen wie beispielsweise ein zunehmendes peritumorales Ödem unter Bestrahlung oder Chemotherapie sowie eine Erhöhung der Anfallsbereitschaft durch bestimmte Medikamente (Antidepressiva, Neuroleptika, etc.) oder metabolische Entgleisungen und Elektrolytstörungen (Chozick BS et al., 1996; Flowers A, 1996). Besonders zu beachten sind schließlich primär uncharakteristische Symptome, die am ehesten von der Umwelt des Patienten bemerkt werden. Veränderungen von Persönlichkeit, Stimmung, Affekt, kognitiven Fähigkeiten und intellektuellen Funktionen sowie das Auftreten psychischer Symptome können ohne jegliche begleitende Fokalneurologie hinweisend sein (Beier C et al., 2006) und finden sich bei etwa 40-60% von Patienten mit malignen Gliomen (DeAngelis LM, 2001).

Die Anamnese und klinische Untersuchung zur Erfassung dieser Symptome mit begleitender neuropsychologischer Testung und Dokumentation des Karnofsky-Index gehören ebenso wie die neuroradiologische und morphologische Diagnostik zum Standardprogramm in der diagnostischen Abklärung einer Glioblastomerkrankung (Weller M, 2004). Die bildgebende Primärdiagnostik stützt sich auf die Magnetresonanztomografie (MRT), jeweils nativ und mit Kontrastmittel (KM) (DeAngelis LM, 2001). Charakteristika des Glioblastoms im kontrastmittelgestützten CT, das nur durchgeführt werden darf, wenn ein MRT nicht möglich ist, sind eine oft ringförmig KM-aufnehmende Struktur mit hypodensem, da nekrotischem Zentrum, sowie ein ausgeprägtes perifokales Ödem, dessen Ausdehnung teilweise fingerförmig ins Marklager reicht (Schlegel U et al., 2003). Zusätzlich kann mittels dieser Methode der Grad der tumorbedingten Angiogenese mit Perfusions-CT abgeschätzt werden (Beier C et al., 2006). Die native und

Gadolinium-DTPA gestützte MRT stellt mit ihren T1-, T2- und FLAIR-Sequenzen den wichtigsten Teil der neuroradiologischen Diagnostik des Glioblastoms dar (Weller M, 2004). Während das Tumorgewebe in Kontrastmittel gestützten T1-Sequenzen durch KM-Aufnahme hyperintens erscheint, zeigt es in der gleichen Sequenz ohne KM keine Hyperintensität. Ein meist deutlich größeres Areal kommt in FLAIR- oder T2-Sequenzen zur Darstellung, da diese nicht nur den Tumorkern, sondern auch seine Infiltrationszone sichtbar machen. Daneben gibt es eine Reihe weiterer, moderner bildgebender Verfahren wie beispielsweise die ¹H-Protonenmagnetresonanzspektroskopie, die Positronenemissionstomografie sowie die Perfusions- oder diffusionsgewichtete MRT, mit deren Hilfe sich ganz spezifische Fragestellungen klären lassen (Beier C et al., 2006), die sich aber noch nicht als Standardverfahren außerhalb klinischer Studien durchgesetzt haben. Unerlässlich ist zudem - auch im Hinblick auf eine differenzierte Therapieplanung - die Gewinnung einer neuropathologischen Diagnostik, die um immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen erweitert werden muss (Weller M, 2004). Die Gewinnung einer histologischen Diagnose wird in der Regel durch eine (zugleich therapeutische) neurochirurgische Resektion des Tumors angestrebt (Beier C et al., 2006). Nur in bestimmten Fällen beschränkt man sich hierfür auf die stereotaktische Biopsie des Herdes: bei inadäquatem Allgemeinzustand des Patienten, multiplen Glioblastomherden, diffusem Tumorbefall oder bei Lokalisation des Tumors in einer funktionell kritischen Region (Weller M, 2004). Obligat sind neben der HE-Färbung die Bestimmung von GFAP und ki67. Zunehmend werden auch molekulare Marker wie EGFR, p53 und vor allem der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors bestimmt. Da Glioblastome bei Anschluss an das Liquorsystem entsprechende Metastasen setzen können, ist das geschilderte Standardprogramm bei klinischem Verdacht durch eine diagnostische Liquorpunktion zu ergänzen (Beier C et al., 2006). Diese kann zudem hilfreich sein, wenn es um die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber singulären Metastasen, Abszessen oder primär zerebralen Lymphomen geht, wenngleich dies überwiegend bildgebend erfolgt (Schlegel U et al., 2003).

1.2 Standards in der Primärtherapie des Glioblastoms und deren Entwicklung

Bis zum Jahr 2004 bestand der Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms aus der neurochirurgischen Operation gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (Weller M, 2005). Die Bedeutung von Chemotherapien war lange Zeit umstritten und erfuhr erst durch die Ergebnisse einer großen EORTC-Studie aus dem Jahre 2005 einen deutlichen Wandel (Stupp R et al., 2005; Hegi ME et al., 2005).

1.2.1 Die Rolle der neurochirurgischen Tumorresektion

In diagnostischer Hinsicht besitzt der operative Eingriff bei Glioblastom-Patienten eine essentielle Bedeutung, da die Erarbeitung eines spezifischen neuroonkologischen Therapiekonzepts auf die histologische Diagnosesicherung angewiesen ist (Schlegel U et al., 2003). Der therapeutische Nutzen einer

neurochirurgischen Resektion und vor allem seiner Radikalität im Bezug auf die Prognose des Glioblastoms hingegen wurde lange Zeit kontrovers diskutiert (Weller M, 2004). Einhellig befürwortet wurde die Operation im Falle von Masseneffekten, da hier der Eingriff in der Regel zu einer Dekompression des intrakraniellen Drucks führt (Kreth FW et al., 1999). Ansonsten fehlte es jedoch über viele Jahre an adäquaten randomisierten Studien, die den Vorteil des zytoreduktiven Eingriffs eindeutig belegten. Lediglich eine Reihe pro- und retrospektiver Studien berichtete, dass das Operationsausmaß einen positiven Prädiktor für die Überlebenszeit darstellt (Lacroix M et al., 2001; Scott JN et al., 1999; Stupp R et al., 2002; Laws ER et al., 2003b). Gemäß deutscher Expertenmeinung in den NOA-Leitlinien (Weller M, 2004) hat man den Versuch einer makroskopisch kompletten Resektion dennoch befürwortet, wenngleich eine vollständige Entfernung des Glioblastoms per definitionem nicht möglich ist, weil es zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Mikroinvasionen von Tumorzellen in das umliegende Gewebe gibt, welche durch die neuroradiologische Bildgebung nicht erfasst werden können (Beier C et al., 2006). Mehr Licht in die Diskussion um den Stellenwert der neurochirurgischen Resektion bei malignen Gliomen brachte ein Review-Artikel von Sanai und Berger, worin wichtige Publikationen seit dem Jahre 1990 ausgewertet wurden und eine tendenziell größere Lebenserwartung zugunsten eines radikaleren Resektionsausmaßes beschrieben werden konnte (Sanai N, Berger MS, 2008). Zudem hatte bereits die ALA-Studie aus dem Jahre 2006 sowohl die Frage nach einer Optimierung des Resektionsausmaßes mit Hilfe des Fluoreszenzfarbstoffes 5-Aminolaevulinsäure, als auch Erwartungen bezüglich einer konsekutiven Verlängerung des progressionsfreien Überlebens positiv beantwortet: verglichen mit der Weißlichtmethode war es mittels der 5-ALA Technik nicht nur gelungen den Anteil von Patienten mit vollständiger Tumorentfernung zu steigern (Kontrolle durch ein postoperatives KM-MRT binnen 72 Stunden), sondern auch bei den komplett resezierten Patienten das progressionsfreie Überleben mit einem PFS 6 von 41% versus 21% zu verbessern (Stummer W et al., 2006).

1.2.2 Der Stellenwert der Strahlentherapie

Seit der BTSG-Studie 69-01 von Walker et al., 1978 ist die Wirksamkeit der externen fraktionierten Strahlentherapie bei der Behandlung des Glioblastoms belegt (Schlegel U et al., 2003) und bis zum Jahr 2005 galt sie als die einzige gesicherte Therapiemaßnahme (Beier C et al., 2006).

Der heutige Standard besteht in der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit einer Gesamtdosis von 54-60 Gy (Optimum 60 Gy), welche in Fraktionen von 1,8-2,0 Gy über einen Zeitraum von sechs Wochen verabreicht wird und dadurch zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von etwa sechs Monaten führt (Weller M, 2004). Alternativ kann dieses Schema bei älteren Patienten und solchen mit schlechten prognostischen Faktoren im Sinne einer palliativen Strategie dahingehend abgewandelt werden, dass eine akzelerierte und hypofraktionierte Radiatio mit einer Gesamtdosierung von 30-45 Gy in 3-Gy-Einzelfraktionen ohne Einbußen in der Überlebenszeit verabreicht wird (Schlegel U et al., 2003; Brada M et al., 1999a).

Obsolet ist die Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung, da hierdurch keine Verbesserung gegenüber der lokalen Radiatio erreicht wurde und das Toxizitätsprofil inadäquat hoch war (Weller M, 2004). Ebenso ergab eine weitere Dosisescalation über die Marke von 60 Gy hinaus keinen Vorteil im Bezug auf ein

verbessertes Überleben, doch steigt die Gefahr von Strahlenspätchäden wie vor allem einer Radionekrose oberhalb der Standarddosis an (Schlegel U et al., 2003).

1.2.3 Die Bedeutung von Chemotherapien

Die adjuvante chemotherapeutische Behandlung in der Primärtherapie des Glioblastoms war über die letzten Dekaden hinweg umstritten (Beier C et al., 2006). Dem Großteil der Studien, welche in den vergangenen 40 Jahren durchgeführt wurden, gelang es schon aus methodischen Gründen (kaum randomisierte Phase III-Daten) nicht, einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutungsvollen Überlebensvorteil für eine adjuvante Chemotherapie nachzuweisen (Mason WP, Cairncross JG, 2005). Ergebnisse der Brain Tumor Study Group von 1978 zeigten, dass die Verlängerung der Überlebenszeit bei hoch malignen astrozytären Gliomen durch Hinzunahme von BCNU zu Strahlentherapie und Resektion bei lediglich 2-3 Monaten lag (Walker MD et al., 1978).

Die am häufigsten eingesetzten Substanzen stammen aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU), wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen nitrosoharnstoffbasierten Therapien nachgewiesen wurden (Weller M, 2004). Aufgrund eines erhöhten Risikos der Lungenfibrose durch BCNU wurde diese Substanz in Westeuropa zunehmend durch ACNU ersetzt (Schlegel U et al., 2003). Basierend auf ermutigenden Ergebnissen der NOA-01-Studie bevorzugte man in Deutschland häufig die Kombination aus ACNU und VM26 oder ACNU und Ara-C, wenngleich diese Studie leider verfehlte, den Wert der Chemotherapie in der Primärbehandlung endgültig zu belegen, da sie keinen alleinigen Strahlentherapiearm mitführte (Weller M et al., 2003). CCNU als dritter Vertreter der Nitrosoharnstoff-Gruppe wurde in den USA und einigen Zentren Deutschlands häufig zusammen mit Procarbazin und Vincristin im Rahmen des sogenannten PCV-Schemas eingesetzt (Schlegel U et al., 2003). Doch auch für diese Kombinationstherapie konnte in einer großen randomisierten Studie des British Medical Research Council von 2001 kein Wirknachweis erbracht werden (Medical Research Council trial, 2001). Diese Studie weist allerdings trotz des Phase III-Designs zahlreiche methodische Mängel auf, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht gewertet werden müssen.

Eine erste Trendwende brachte die von Stewart et al. veröffentlichte Metaanalyse von 12 Studien mit insgesamt über 3000 Patienten (Grad III und IV Gliome), welche Kombinationen aus Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie verglich: dabei fand sich für die begleitende Chemotherapie im 1-Jahres-Überleben ein Vorteil von 6% und im mittleren Überleben eine Zunahme von ungefähr 2 Monaten (Stewart LA et al., 2002). Darüber hinaus gelangte mit Temozolomid ein neuer und interessanter Wirkstoff ins Blickfeld, der bereits in präklinischen Versuchsreihen viel versprechende Ergebnisse geliefert hatte. Dabei war bei dieser alkylierenden Substanz nicht nur als „single agent“ Wirksamkeit nachgewiesen worden, beispielsweise in Form einer 1,8- bis 7,5-fachen Wachstumshemmung gegenüber Procarbazin in Tierversuchen zu ZNS-Tumoren (Friedman HS et al., 1995), sondern es hatten sich in Kombination mit Radiotherapie zudem additive und synergistische Effekte gezeigt (Wedge SR et al., 1997; van Rijn J et al., 2000; Wick W et al., 2002). Auf der Basis dieser Daten gewann Temozolomid zunächst in der Rezidivtherapie von Glioblastomen zunehmend an Bedeutung. In einer vergleichenden Phase-II-Studie von Temozolomid gegenüber Procarbazin bei Erstrezidiven verlängerte Temozolomid das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten in 21% der Patienten verglichen mit 8% der Procarbazin-

Gruppe und in der 6-Monats-Gesamtüberlebensrate erwies sich Temozolomid mit 60% versus 44% bei Procarbazin als ebenfalls überlegen (Yung WKA et al., 2000). In einer anderen Phase-II-Studie zum Einsatz von Temozolomid bei Erstrezidiven lagen das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten bei 18% und die mediane Überlebenszeit bei 5,4 Monaten (Brada M et al., 2001). Seit Veröffentlichung dieser Daten ist Temozolomid in der Rezidivtherapie des Glioblastoms zugelassen. Für die Ersttherapie gelang dies wenige Jahre später. Nachdem Stupp et al. in einer Phase-II-Studie 2002 ermutigende Ergebnisse zur begleitenden und adjuvanten Verabreichung von Temozolomid zusätzlich zur Strahlentherapie veröffentlichten konnten, gelang mit der europäischen Hirntumorstudie 2005 (EORTC 22981/26981) schließlich der Durchbruch. Diese Phase-III-Studie erbrachte den Beleg für die Wirksamkeit einer zusätzlich zur Operation und Strahlentherapie durchgeführten begleitenden und adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid bei Glioblastom-Patienten: verglichen mit dem reinen Strahlentherapiearm stieg die Zweijahres-Überlebensrate von 10 auf 27 Prozent und das mediane progressionsfreie Überleben von 5 auf 7 Monate (Stupp R et al., 2005). Noch bedeutender fiel der Unterschied unter Berücksichtigung des molekularen Markers der Methylierung des MGMT-Promotors aus, welcher als Prädiktor des individuellen Therapieansprechens validiert werden konnte (Hegi ME et al., 2005). Im Gegensatz zu Glioblastom-Patienten mit unmethyliertem Status kam es bei denen, deren Promotor methyliert war, beinahe zu einer Verdoppelung der Werte des medianen progressionsfreien Überlebens (5,3 versus 10,3 Monate) sowie des medianen Überlebens (12,7 versus 21,7 Monate) und in der Zweijahres-Überlebensquote wurde der Wert fast verdreifacht (13,8% versus 46%) (Hegi ME et al., 2005). Damit war die Frage nach dem Stellenwert der Chemotherapie in der Primärtherapie des Glioblastoms endgültig beantwortet und führte 2005 zur Zulassung von Temozolomid für diese Indikation. In der Folgezeit gab es eine ganze Reihe weiterer Studien zum kombinierten Einsatz von Temozolomid und Radiatio, wobei sowohl die ermutigenden Ergebnisse und gute Verträglichkeit aus der Stupp Studie reproduziert werden konnten, als auch nach alternativen Dosierungsschemata und erweiterten Einsatzmöglichkeiten gesucht wurde (Cohen MH et al., 2005; Athanassiou H et al., 2005; Eberlein KH et al., 2006; Jalali R et al., 2007; Minniti G et al., 2008).

1.3 Motivation und Zielsetzung

Wie bereits dargestellt, war durch die europäische Hirntumorstudie (Stupp R et al., 2005) endlich ein in der Primärtherapie des Glioblastoms wirksames Chemotherapeutikum gefunden, welches sich hinsichtlich der allgemeinen Toxizität und Verträglichkeit, der vom Patienten eingeschätzten Lebensqualität und vor allem hinsichtlich der verbesserten Überlebenszeit auszeichnet. Insgesamt betrachtet stellt dieser Fortschritt jedoch nicht sehr viel mehr als einen weiteren Baustein im Bemühen um eine tiefgreifende Behandlungs- und Überlebensverbesserung für Glioblastom-Patienten dar. Die Überwindung von Resistenzmechanismen und die Etablierung verschiedener Therapiemodalitäten für die stark heterogen zusammengesetzte Gruppe der Glioblastome sind die großen Herausforderungen, welche es in der neuroonkologischen Forschung zu überwinden gilt. Zudem wurde durch die EORTC-Daten der begleitenden MGMT-Untersuchung (Hegi M et al., 2005) auch deutlich, dass nicht alle Betroffenen von der neuen Standardtherapie im gleichen Ausmaß profitieren können, da sich bei unmethyliertem MGMT-Promotor-

Status lediglich ein kleiner und statistisch unsignifikanter Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Temozolomid ergab (durchschnittliche Zeit bis zum Progress 4,4 versus 5,3 Monate, medianes Gesamtüberleben 11,8 versus 12,7 Monate).

Daher bestand die Zielsetzung der hier dargestellten Studie darin, durch Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin (PEG-Dox), einem Zytostatikum mit einer neuartigen und vielversprechenden Formulierung, zur Standardtherapie eine signifikante Optimierung der bisherigen Behandlungsergebnisse zu erreichen. Bei der Auswahl des geeigneten Agens lag der Fokus auf einer altbewährten Substanz, die durch ihren weiterentwickelten Aufbau und den daraus resultierenden Wechsel im pharmakologischen Profil speziell für den Einsatz bei malignen Gliomen von besonderem Interesse ist: Caelyx®, eine PEG-liposomale Formulierung des ursprünglichen, freien Wirkstoffs Doxorubicin. Bei in vitro- und Tiermodell-Untersuchungen maligner Gliome rangiert freies Doxorubicin unter den wirksamsten Substanzen (Wolff JEA et al., 1999), war jedoch im neuroonkologischen Tumorspektrum durch den Nachteil einer sehr schlechten Blut-Hirn-Schrankengängigkeit (Fabel K et al., 2001) gekennzeichnet. Unter diesem Aspekt eröffnen sich mit der Entwicklung der PEG-liposomal verkapselten Form und deren vielschichtig veränderten Eigenschaften neue Perspektiven, welche dieses Zytostatikum für den klinischen Einsatz bei malignen Gliomen wieder sehr attraktiv machen.

Erste erfreuliche Resultate lieferte eine Studie von Fabel et al., in der Caelyx ® als Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem malignem Gliom getestet wurde (Fabel K et al., 2001). Bei guter Verträglichkeit, einer durchschnittlichen Zeitspanne bis zum Progress von 11 Wochen und einem Anteil progressionsfreier Patienten nach 12 Monaten von 15% war besonders die Tatsache von Interesse, dass es bei 54% des Studienkollektivs, darunter 4 der 7 Glioblastom-Patienten, zu einer längeren Stabilisierung des Zustandes (mehr als 11 Wochen) kam.

Daraufhin untersuchten Chua et al. in einer Phase-II-Studie an Glioblastom-Patienten mit Rezidiv die Kombination aus Temozolomid und PEG-liposomal verkapseltem Doxorubicin (Chua SL et al., 2004). Neben moderaten Ergebnissen im Bezug auf das mediane progressionsfreie Überleben (3,2 Monate) und mediane Gesamtüberleben (8,2 Monate), lag das Augenmerk wiederum auf einer Krankheit stabilisierenden Wirkung: so betrug das mediane progressionsfreie Überleben bei 6 Monaten 32% und der Anteil von Patienten mit „stable disease“ 50%. Berücksichtigt man neben den Patienten, die objektiv auf die Therapie angesprochen haben, auch jene Fälle mit stabilisiertem Zustand, ergibt sich eine erfreuliche Gesamt-Ansprechrage von 68%.

Auf der Grundlage dieser Daten war es das Ziel der dieser vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Studie, das etablierte Standardtherapieregime aus Strahlentherapie und begleitendem sowie adjuvantem Temozolomid durch die Kombination mit PEG-liposomalem Doxorubicin zu erweitern und dadurch potentiell synergistische und additive Effekte sowie daraus resultierende signifikante Veränderungen im Überleben der Patienten zu untersuchen.

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Studiendesign

2.1.1 Zielsetzungen und Aufbau der Studie

Bei der RNOP-09-Studie handelte es sich um eine kombinierte Dosisfindungs- und Wirksamkeitsstudie. Dementsprechend sollten zum einen Erkenntnisse zur Toxizität, zum anderen erste Hinweise zur Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin in der Primärbehandlung von Patienten mit malignen Gliomen WHO Grad IV gewonnen werden. Hierfür wurde die Untersuchung als eine einarmige, in der Phase A monozentrische Phase I-Studie, in der Phase B prospektive, oligozentrische, nicht-kontrollierte Phase II-Studie konzipiert. Die primären Zielsetzungen lagen erstens in der Ermittlung der maximal tolerierten Dosis (MTD) bzw. dosislimitierender Toxizitäten (DLT), wofür nach dem Dosiseskalationsschema der Phase A Temozolomid in stabiler Dosierung und PEG-liposomales Doxorubicin in aufsteigender Dosierung verabreicht wurden, sowie zweitens in der Berechnung des Anteils progressionsfreier Patienten 12 Monate nach Therapiebeginn (PFS-12), wofür in der Wirksamkeits-Phase B die Dosis verwendet wurde, welche sich aus der im ersten Teil als MTD ermittelten Dosis ergeben hatte. Als sekundäre Ziele wurden insgesamt fünf Parameter definiert, welche unter der gegebenen Kombinationstherapie untersucht werden sollten: hierzu zählten die Gesamtüberlebenszeit (mOS), das progressionsfreie Intervall (mTTP), die Ansprechraten (complete response, partial response) und Rate an Stabilisierungen (stable disease), das Nebenwirkungsprofil sowie die Einschätzung der Lebensqualität (QOL) nach dem standardisierten EORTC-Fragebogen QLQ-C30 mit Hirntumor-Addendum BCM-20.

Nach Findung der MTD in der ersten Phase der Studie sollte im zweiten Teil die Gesamtpopulation auf 60 Patienten plus einer Ausfallreserve von 5% aufgefüllt werden, welche im Hinblick auf den primären Zielparameter PFS-12 ausgewertet werden konnte. Die Nachbeobachtungszeit war pro Patient vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zum Erreichen des primären Studienendpunktes mit durchschnittlich 12 Monaten anberaumt.

2.1.2 Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie konnten Patienten rekrutiert werden, welche die folgenden Kriterien erfüllten:

- histologisch und referenzhistologisch gesichertes Glioblastom
- initiale Histologie der Gewebeprobe unter 4 Wochen vor Randomisierung
- Altersbeschränkung von mindestens 18 und maximal 70 Jahren
- Karnofsky-Index von mindestens 70% (siehe unten stehende Erläuterungen)
- stabile Kortison-Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen vor Einschluss
- keine früheren systemischen Chemotherapien
- keine früheren Strahlentherapien des Gehirns
- Blutbild: Leukozytenzahl $\geq 3000/\mu\text{l}$, Thrombozytenzahl $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ und Hämoglobin $\geq 10\ \text{g/dl}$
- Kreatinin-Wert unter dem 1,5-fachen des oberen Grenzwerts
- Bilirubin-Wert unter dem 1,5-fachen des oberen Grenzwerts

- GOT, GPT sowie AP unter dem 2,5-fachen des oberen Grenzwertes
- keine Infektionen mit HIV, Hepatitis B oder C
- keine anderen schweren Vorerkrankungen nach Ermessen des lokalen Prüfarztes
- keine anderen onkologischen Vorerkrankungen mit Ausnahme chirurgisch geheilter Carcinomata in situ der Zervix oder nicht-melanozytärer Hauttumoren
- Ausschluss einer bestehenden Schwangerschaft bei Patientinnen im gebärfähigen Alter
- doppelte Kontrazeption bei fertilen PatientInnen (sowohl weiblichen als auch männlichen)
- Abwesenheit familiärer, soziologischer, psychologischer oder geographischer Faktoren, welche eine adäquate Compliance mit dem Studienprotokoll und follow-up verhindern könnten
- schriftliche Einverständniserklärung nach ICH-GCP (siehe unten stehende Erläuterungen).

Der Karnofsky-Index (*Karnofsky performance status scale*) ist eine im Jahre 1949 von David A. Karnofsky entwickelte Skala, mit der symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen beurteilt werden können (Karnofsky DA, Burchenal JH, 1949). Bei einer Maximalstufe von 100% (keinerlei Einschränkung) reicht die Skala in Abstufungsintervallen von jeweils 10 Punkten bis zu einem Wert von 0% (Tod). Letztendlich stellt der Karnofsky-Index ein Instrumentarium dar, mit dessen Hilfe der abstrakte und schwer fassbare Begriff der Lebensqualität annäherungsweise standardisiert werden kann.

Der ICH-GCP ist eine international (Europa, USA, Japan) anerkannte Vereinbarung, welche die im Rahmen der „International Conference on Harmonisation“ (ICH) verabschiedeten Leitlinien zur „Good Clinical Practice“ (GCP) bei klinischen Studien enthält und den derzeitigen Standard bei der Durchführung klinischer Studien darstellt. Inhaltspunkte des GCP betreffen Ethikkommission, Aufklärung und Einverständniserklärung, Monitoring und Quelldatenkontrolle, Dokumentation, Audits, Archivierung, Meldung von AEs und SAEs sowie die Definition und Pflichten von Sponsor, Monitor und Prüfarzt (Bundesministerium für Gesundheit und Soziales).

Aus den oben angeführten Einschlusskriterien ergaben sich im Umkehrschluss folgende Ausschlusskriterien: Patienten mit einer anderen Tumorentität als der des Glioblastoms, mit einem Alter von unter 18 oder über 70 Jahren, einem Karnofsky-Index von unter 70% und einer positiven Anamnese für frühere systemische Chemotherapien oder Strahlentherapien des Gehirns durften an der Studie nicht partizipieren. Zudem war eine Rekrutierung bei Überempfindlichkeiten gegen eine der eingesetzten Prüfsubstanzen sowie bei Teilnahme an weiteren Therapiestudien ausgeschlossen.

2.1.3 Behandlungsplan und Dosierungsvorschriften

Phase I

Legende: ↓ Temozolomid-Verabreichung

↑ Caelyx-Applikation

Verträglichkeit, d.h. bei fehlender Toxizität NCI-CTC Grad 3 oder 4, konnte diese ab dem 2. Zyklus auf 200 mg/m² erhöht werden.

Hinsichtlich der Dosierung von Caelyx® war die Studie in zwei Teile gegliedert. In Phase A wurde über ein Dosiseskulationsschema die maximal tolerierte Dosis (MTD) für PEG-liposomales Doxorubicin ermittelt. Dieses Schema sah folgendermaßen aus:

Tab. 1:

Gruppe	Anzahl Pat.	TMZ-Dosierung begleitend	TMZ-Dosierung Erhaltung	Dosierung von PEG-lip. DOX
1	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	5 mg/m ²
2	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	10 mg/m ²
3	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	15 mg/m ²
4	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	20 mg/m ²

Das Patientenkollektiv der Phase A wurde in vier Gruppen zu je 3 oder 4 bis 6 oder 8 Patienten aufgeteilt. Beginnend mit einer Dosis von 5 mg/m², sollte PEG-liposomales Doxorubicin in jeder Gruppe um 5 mg/m² auf bis zu 20 mg/m² gesteigert werden. Wäre bei zwei Probanden einer Dreiergruppe eine dosislimitierende Toxizität (DLT) aufgetreten, so wäre die MTD erreicht gewesen, die Eskalation wäre abgebrochen und die letzte verträgliche Dosis für die Phase B der Studie (Wirksamkeit) übernommen. Die Erweiterung einer Dosisgruppe um zusätzliche 3 (oder 4) Patienten erfolgte, wenn in einer Dreiergruppe ein Patient eine DLT erfuhr. Wäre bei einem der neuen Patienten unter gleicher Dosierung ebenfalls eine DLT aufgetreten, wäre die MTD wiederum erreicht gewesen, die Eskalation wäre abgebrochen und die letzte verträgliche Dosis für den zweiten Teil der Studie verwendet worden. Unter dem Begriff der DLT wurden folgende Ereignisse zusammengefasst: Myelosuppression NCI-CTC Grad 3 oder 4, palmoplantares Erythem NCI-CTC Grad 3 oder 4, Leber- oder Nierentoxizität NCI-CTC Grad 3 oder 4, kardiale Toxizität NCI-CTC Grad 3 oder 4 sowie jedes weitere SAE wie später im Abschnitt „Sicherheit“ definiert, sofern dessen Zusammenhang mit der Prüfmedikation als mindestens „möglich“ angesehen wurde. Vor jeder Dosiseskulation mussten zunächst die Daten der vorangehenden Patientengruppe ausgewertet werden, was jeweils nach Beendigung des ersten Zyklus der Erhaltungstherapie beim dritten (oder vierten) Patienten einer jeden Gruppe erfolgte. Musste bei einem Patienten die Behandlung noch vor Initiierung des 2. Erhaltungszyklus abgebrochen werden, wurde der Proband bezüglich der Fragestellung nach Verträglichkeit als drop out gewertet und durch einen zusätzlichen Patienten ersetzt. Bezüglich der Fragestellung nach Wirksamkeit wurde er im Rahmen des Intent-to-treat (ITT) Designs ausgewertet und weiter verfolgt, da nach diesem Konzept alle Patienten in die Analyse der Wirksamkeit miteinfließen, die zumindest die erste Medikamenteneinnahme abgeschlossen hatten. Wurde die im zweiten Teil der Studie verwendete Standarddosis von einzelnen Patienten nicht ausreichend toleriert, konnte diese mit Hilfe eines festen Modifikationsschemas abgeändert werden:

Tab. 2:

	Toxizität nach NCI-CTC	Präparat	während des Zyklus	nächster Zyklus (% der Startdosis)
Myelosuppression	Grad 1	TMZ+CAE	Startdosis	Startdosis
	Grad 2	TMZ+CAE	Startdosis	Startdosis
	Grad 3			
	1. Auftreten	TMZ+CAE	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	75%
	2. Auftreten	TMZ+CAE	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	50%
	3. Auftreten	TMZ+CAE	Therapieabbruch	-
	Grad 4			
	1. Auftreten	TMZ+CAE	Therapieabbruch	-
Palmoplantares Erythem	Grad 1	CAE	Startdosis	Startdosis
	Grad 2	CAE	Startdosis	Startdosis
	Grad 3			
	1. Auftreten	CAE	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	75%
	2. Auftreten	CAE	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	50%
	3. Auftreten	CAE	Therapieabbruch	-
	Grad 4			
	1. Auftreten	CAE	Therapieabbruch	-
Kardiotoxizität	Grad 1-4	CAE	Therapieabbruch	-
Alle weiteren	analog Myelosuppression	TMZ+CAE		

Insgesamt wurde eine Behandlung mittels Erhaltungskemotherapie über zunächst 2 Zyklen durchgeführt und jeweils nach 2 Zyklen am Zyklusende per MRT-Bildgebung evaluiert. Die Therapie mit PEG-liposomalem Doxorubicin und Temozolomid wurde im Regelfall über 12 Zyklen oder bis der Patient einen Tumorprogress erlitt, anderweitige limitierende Nebenwirkungen auftraten oder der Patient aufgrund Therapiemüdigkeit ausscheiden wollte, fortgesetzt.

2.1.4 Begleit- und Supportivmedikation

Eine obligatorische Begleitmedikation während der strahlentherapeutischen Behandlung stellte die Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe mit

Trimethoprim/Sulfamethoxazol in einer Dosierung von 160/800 mg dreimal wöchentlich dar. Ebenso verpflichtend war eine dauerhafte Anwendung von gewichtsadaptiertem niedermolekularem Heparin in der Standarddosis einmal täglich s.c., falls eine positive Anamnese für Thrombosen vorlag. Im Falle von neutropenischem Fieber wurde die nach Klinikstandards übliche empirische antibiotische/antimykotische Therapie eingesetzt. Supportivmedikamente wie Thrombozyten-, Erythrozytenkonzentrate und Leukozytenstimulationsfaktoren (GM-CSF) wurden – falls erforderlich – entsprechend geltender Klinikstandards gegeben. Unzulässig war es, weitere Zytostatika oder andere potentiell zytostatische oder zytotoxische Substanzen zu verabreichen.

2.1.5 Untersuchungen

Vor Aufnahme eines Patienten in die Studie mussten nicht nur die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, sondern auch eine Reihe weiterer Untersuchungen durchgeführt werden, welche sich dann im Verlauf des gesamten Studienzeitraums in unterschiedlichen Wochen-Intervallen wiederholten. Zum Zeitpunkt des Einschlusses waren einmalig eine referenzhistologische Untersuchung des Tumorgewebes sowie ein Röntgen des Thorax anzufordern. Grundlegend war außerdem die Erhebung einer detaillierten Anamnese, in der besonders auf subjektive Symptome der Tumorerkrankung, wichtige Vor- und Begleiterkrankungen, eine frühere und aktuelle Medikation sowie etwaige supportive Therapien eingegangen werden musste. Daran schloss sich eine körperliche Untersuchung an, welche die Erhebung des neurologischen und internistischen Organstatus, von Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Größe und Gewicht, des Allgemeinzustandes nach der Karnofsky Performance Scale (KPS) sowie der geistigen Leistungsfähigkeit mittels Mini Mental Status Exam (MMSE) oder neuropsychologischer Testung umfasste. Sobald der Patient mit der Einnahme der Prüfmedikation begann, wurde die körperliche Untersuchung noch um die Abklärung toxischer Effekte erweitert. Für einen Studieneinschluss ebenfalls erforderlich war eine differenzierte Laboruntersuchung hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter, zu denen folgende Werte zählten: Differentialblutbild, BSG, CRP, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Kreatinin, Harnstoff-N, Leberwerte (Bilirubin, AP, GGT, GPT, GOT), CK, Glukose, INR, PTT und HIV-Serologie. Mit Hilfe einer kernspintomographischen Untersuchung des Schädels (T1 mit und ohne Kontrastmittel in 3 Ebenen, empfohlene Schichtdicke 4 mm, T2, FLAIR, Volumetrie des Tumorumfanges) musste darüber hinaus eine Ausgangsbildgebung erstellt werden, um die initialen Größenverhältnisse des messbaren Tumors (Anzahl, Ausdehnung und Lokalisation der Läsionen) festlegen zu können. Gleiches galt für die Anfertigung eines EKGs und TTEs vor Studienbeginn, auf deren Basis potentielle kardiale Nebenwirkungen des verwendeten PEG-liposomalen Doxorubicins detektiert werden sollten. Abgeschlossen wurde diese Untersuchungsreihe durch die Erfassung der Lebensqualität mittels eines standardisierten Fragebogens der EORTC (QLQ C-30 mit Brain Tumor Addendum BCM-20).

Im weiteren Studienverlauf wurden die einzelnen Teile des Untersuchungsplans in unterschiedlichen zeitlichen Intervallen wiederholt. Nach 3 und 6 Wochen sowie ab der 10. Studienwoche im 14-tägigen Abstand wurden die Daten zu Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG und Lebensqualität erhoben. Die hämatologischen und klinisch-chemischen Laboruntersuchungen mussten über die gesamte Studienzeit hinweg wöchentlich durchgeführt werden. Seltener, nämlich zunächst nach 10 und anschließend nach jeweils 6 Wochen, waren die Daten zu cMRT und

TTE zu erheben. Sobald ein Patient einen Progress erlitt, mussten sämtliche Untersuchungen nochmals durchgeführt werden.
Folgende Übersichtstabelle soll diesen Untersuchungsplan verdeutlichen:

Tab. 3:

Unter- suchungen	Einschluss	TMZ / CAE																	Progress
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Studienwoche																			
Ein-/Ausschl.- kriterien	X																		
Referenzhistol.	X																		
Rö-Thorax	X																		
Anamnese	X			X			X				X		X		X		X		X
Körperliche Untersuchung:																			
<i>neurologisch</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>Internistisch</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>Blutdruck</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>Puls</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>Temperatur</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>Größe</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>Gewicht</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>KPS</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>MMSE</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
<i>Toxizität</i>	X			X			X				X		X		X		X		X
Labortests:																			
<i>Hämatologie</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klin. Chemie</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
cMRT	X										X							X	X
EKG	X			X			X				X		X		X		X		X
TTE	X										X							X	X
Lebensqualität	X			X			X				X		X		X		X		X

(Hämatologie:

Differentialblutbild

Klin. Chemie:

BSG, CRP, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Kreatinin, Harnstoff-N, Leberwerte (Bilirubin, AP, GGT, GOT, GPT), CK, Glukose, INR, PTT)

2.1.6 Dokumentation

Studienspezifische Dokumentationsbögen, sogenannte CRF's (Case Record Forms), dienen der Sammlung sämtlicher relevanter Daten. Sie können im Anhang dieser Arbeit eingesehen werden. So gab es für die Dokumentation eines Großteils der oben genannten Untersuchungen Erfassungsmodule, in welche die erhobenen Daten einzutragen waren. Für die Auswertung aller anderen Daten, die nicht nach Erfassungsmodulen definiert waren, wurden die entsprechenden Originalunterlagen verwendet.

2.1.7 Therapiebewertung

Basis für die Beurteilung der Wirksamkeit des hier verwendeten Therapieschemas bildeten die klinische und cMRT-Untersuchung des Patienten in regelmäßigen Abständen. Die Einordnung der jeweiligen kernspintomographischen Ergebnisse erfolgte dabei unter Anwendung der Kriterien nach Macdonald (Macdonald DR et al., 1990). Darin werden anhand dreier Aspekte, nämlich dem Remissionsverhalten der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen, dem Bedarf des Patienten an Kortikosteroiden sowie dem Neurostatus, insgesamt vier verschiedene Gruppen unterschieden. Von einer kompletten Remission (CR) spricht man, wenn sich im MRT alle KM-aufnehmenden Läsionen zurückgebildet haben, der Patient keiner Steroidmedikation bedarf und sein Neurostatus über mindestens 8 Wochen stabil ist. Eine partielle Remission (PR) liegt vor, wenn sich mindestens 50% der KM-aufnehmenden Läsionen im MRT zurückgebildet haben, keine Steigerung der Steroiddosis notwendig war und der Neurostatus ebenfalls über mindestens 2 Monate stabil blieb. Bei einer sogenannten Stabilisierung (SD) gelten bezüglich Steroidmedikation und Neurostatus dieselben Kriterien wie für die PR und hinsichtlich des Tumorverhaltens muss entweder eine Rückbildung einer soliden Raumforderung bzw. aller KM-aufnehmenden Läsionen im MRT um weniger als 50% oder eine Zunahme dieser um weniger als 25% vorliegen. Zeigen die solide Raumforderung oder die KM-aufnehmenden Läsionen im MRT hingegen eine Größenzunahme um mehr als 25%, so deutet dies auf eine Progression (PD) hin. Um nun das progressionsfreie Intervall ("Progression-Free-Intervall", "Time to Progression") berechnen zu können, also die Zeitspanne, in der die Patienten entweder eine komplette oder partielle Remission oder auch eine Stabilisierung ihrer Erkrankung erfahren haben, stützte man sich auf die UICC-Kriterien (Union International contre le Cancer). Danach ist die Remissionsdauer definiert als Zeitspanne vom Beginn der Therapie bis zum Nachweis des Tumorprogresses.

2.1.8 Erfassung von Sicherheit / Toxizität

Um die Sicherheit bzw. Toxizität des Untersuchungsprotokolls zu erfassen, wurden alle unerwünschten Ereignisse während des gesamten Studienverlaufs registriert, durch den Prüfarzt dokumentiert, nach der Skala der Common Toxicity Criteria (CTC) Version 3 (siehe Anhang) graduiert und solange überwacht, bis die Beschwerden abgeklungen waren. Die Definition unerwünschter Ereignisse, sogenannter Adverse Events (AE), umfasst sämtliche klinischen, labordiagnostischen, instrumentell-diagnostischen etc. Veränderungen, welche im Rahmen einer klinischen Untersuchung an den Studienprobanden festgestellt werden – ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation ist hierbei nicht von Bedeutung. Ob und in welchem Ausmaß eine solche Korrelation besteht, wird anhand der Klassifikationsmerkmale der CTC beurteilt, welche fünf Gruppen unterscheidet und jeweils mit einer Nummer codiert:

Tab. 4:

Bezeichnung	Definition	Code
gesichert (definite)	klarer/deutlicher Zusammenhang zwischen AE und Prüfsubstanz (clearly related)	5

wahrscheinlich (probable)	wahrscheinlicher/glaubhafter Zusammenhang des AE mit der Prüfmedikation (likely related)	4
möglich (possible)	Zwischen AE und Prüfsubstanz könnte ein Zusammenhang bestehen (may be related)	3
unwahrscheinlich (unlikely)	Der Zusammenhang zwischen AE und Prüfmedikation ist zweifelhaft (doubtfully related)	2
kein (not related)	Es besteht klar/deutlich kein Zusammenhang des AE mit der Prüfsubstanz (not related)	1

Die Dokumentation nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erfolgte mit Hilfe der CRF's. Handelte es sich hingegen um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, ein Serious Adverse Event (SAE), so musste dieses innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden sowohl dem Studienleiter als auch dem Referat für Arzneimittelsicherheit der Herstellerfirma des mit dem SAE in Verbindung stehenden Prüfmedikaments gemeldet und in einem speziell dafür vorgesehenen Datenbogen dokumentiert werden (siehe Anhang). Laut GCP-Verordnung und deutschem Arzneimittelgesetz gelten all diejenigen unerwünschten Ereignisse als schwerwiegend, welche den Tod des Studienteilnehmers nach sich ziehen, die für ihn unmittelbar lebensbedrohlich sind, die eine stationäre Behandlung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erforderlich machen, aufgrund derer der Proband eine bleibende oder starke Behinderung oder Invalidität davonträgt und wodurch bei Nachkommen Geburtsfehler oder kongenitale Anomalien verursacht werden (Bundesministerium der Justiz, Gesetze und Verordnungen). Ebenso als schwerwiegend eingestuft werden bedeutende medizinische Ereignisse wie das Auftreten eines Zweittumors, einer gesicherten Schwangerschaft sowie Überdosierungen. Schließlich ist noch zu beachten, dass ein unerwünschtes Ereignis, welches bei einer normalen, als sicher angesehenen Dosierung der Prüfmedikation auftritt und für dessen Ursache die Studienmedikation in Verdacht kommt, als eine sogenannte Adverse Drug Reaction (ADR), also eine unerwünschte Arzneimittelwirkung betrachtet werden muss.

2.1.9 Vorzeitiges Studienende

Prinzipiell konnten die Probanden jederzeit, ohne Angabe von Gründen, aus der Studie ausscheiden, ohne dass ihnen dadurch ein Therapienachteil entstanden wäre. Darüber hinaus musste die Untersuchung für den einzelnen Patienten dann abgebrochen werden, wenn er - wie bereits oben angeführt - eine dosislimitierende Toxizität erreichte oder die Nebenwirkungen des Standarddosis-Regimes trotz Dosisreduktionen nach dem Modifikationsschema nicht zu beherrschen waren. Zwingend für einen Abbruch waren zudem eine Progression des Tumors um mehr als 25%, das Auftreten eines Zweittumors oder einer Schwangerschaft sowie allergische oder Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber der Prüfmedikation. Eine vorzeitige Beendigung der gesamten klinischen Studie hätte in zwei Fällen erfolgen müssen: wenn nach Ansicht des Studienleiters die Risiken, z.B. durch therapieassoziierte Nebenwirkungen, den Nutzen der Behandlung aufgewogen hätten, oder wenn bei 8 der ersten 10 eingeschlossenen Patienten in Phase B nach 10 Wochen eine signifikante Tumorprogression von mehr als 25% im MRT aufgetreten wäre.

2.1.10 Begleitprojekt zur Bestimmung des MGMT-Status

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, konnten in einem Begleitprojekt (Hegi M et al., 2005) der EORTC-Studie zur Ersttherapie des Glioblastoms (Stupp R et al., 2005) wichtige Erkenntnisse zur Bedeutung des Methylierungsstatus des MGMT-Promotors gewonnen werden. Hegi et al. gelang es dabei, den methylierten MGMT-Promotor als einen unabhängigen, prognostisch günstigen Faktor zu validieren. Um dieses Ergebnis auch für das vorliegende Therapieschema aus Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin nachweisen zu können, sollte in der zweiten Phase der Studie die Aktivität von MGMT bei den eingeschlossenen Probanden untersucht werden, wobei diese Bestimmung nicht zur Stratifizierung des Patientenkollektivs genutzt wurde. Als Material hierfür dienten die im Rahmen der histologischen Diagnosesicherung gewonnenen Paraffingewebeblöcke, woraus nach Isolierung und anschließender Amplifikation der DNS mit Hilfe einer methylierungsspezifischen PCR-Methode (two-step nested PCR) eine Differenzierung zwischen methyliertem und unmethyliertem MGMT-Promotor möglich wurde (Hegi M et al., 2005). Diese Bestimmung erfolgte in Kooperation mit der Autorin der Originalpublikation, Dr. Monika Hegi, PhD vom Universitätsklinikum in Lausanne.

2.1.11 Monitoring und Qualitätskontrolle

Der protokollgemäße Ablauf der klinischen Studie sowie die korrekte, vollständige und plausible Dokumentation der Daten in den CRF-Bögen wurde durch die Studienzentrale und ein externes Monitoring (CenTrial GmbH, Tübingen/Ulm) sichergestellt. Der Monitor hatte dafür uneingeschränkte Akteneinsicht sowie die Möglichkeit zur Überprüfung von Räumlichkeiten und Lagerbedingungen der Prüfpräparate. Das Monitoring umfasste eine Initiierungsvisite, regelmäßige Besuche in Abstimmung mit dem Auftraggeber (10-12 Visitertermine pro Jahr) sowie einen Abschlussbesuch in jedem Prüfzentrum. Während eines regelmäßigen Monitorbesuchs waren folgende Punkte zu überprüfen:

- Prüfartzordner / Investigator Site File (ISF)
- Screeningliste, Patientenidentifizierungsliste, Autorisierungsliste
- Demographische Daten
- Ein- / Ausschlusskriterien
- AE- / SAE-Dokumentation
- Vollständigkeit, Plausibilität und Lesbarkeit der Eintragungen in die CRF's
- Dokumentation zur Bilanzierung der Prüfmedikation
- Quelldatenvergleich / Source Data Verification (SDV).

Während sämtliche Daten im ersten Teil der Studie mit Hilfe von Excel-Tabellen dokumentiert, jedoch nicht in CRF-Bögen übertragen und gemonitort wurden, erfolgte im zweiten Teil der Studie nach Amendment im neuen AMG eine Datenerfassung mittels CRF-Bögen sowie ein abgestuftes Monitoring nach Vorgabe des Monitorhandbuches. Lediglich der Lebensqualitätsfragebogen wurde jeweils vom Patienten direkt ausgefüllt und das Original im CRF abgelegt – in der Patientenakte verblieb in diesem Fall nur eine Kopie. Der Umfang der Source Data Verification bestand beim ersten Patienten eines jeden Zentrums in einem vollständigen Monitoring, bei allen folgenden Patienten pro Zentrum sowie denjenigen Probanden, die in Regensburg bereits vor Initiierung eingeschlossen worden waren, wurden Laborwerte, Begleitmedikation und Textpassagen vom Monitoring ausgeschlossen.

2.2 Prüfsubstanz Temozolomid (Temodal®)

2.2.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Das von Stevens (Stevens M et al., 1984) erstmals synthetisierte Temozolomid ist ein Imidazotetrazinderivat (8-Carbomoyl-3-Methylimidazo (5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4), welches wie seine Vorgängersubstanz Mitozolomid alkylierende Eigenschaften bei geringerer myelosuppressiver Wirkung besitzt (Newlands ES et al., 1997). Die Hydrolyse von Temozolomid in seinen aktiven Metaboliten 5-(3-Methyltriazin-1-yl)-Imidazol-4-Carboxamid (MTIC) erfolgt spontan unter physiologischen pH-Verhältnissen und ist damit unabhängig von einer hepatischen Katalyse (Chakravarti A et al., 2006). Dank seiner Säurestabilität kann Temozolomid oral verabreicht werden und erreicht nach schneller sowie vollständiger Resorption bereits 20 Minuten nach Applikation Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten liegen zwischen 0,5 und 1,5 Stunden) (Newlands ES et al., 1997; emea, 2005). Es zeigt ein hohes Verteilungsvolumen im Gewebe und passiert zügig die Blut-Hirn-Schranke, sodass nach kurzer Zeit ungefähr 20-40% der AUC-Plasmakonzentration im Liquor nachweisbar sind (emea, 2005; Friedman HS et al., 2000; Ostermann S et al., 2004; Weller M, 2005). Während die Plasmakonzentration in Abhängigkeit von der Dosis ansteigt, verhalten sich Verteilungsvolumen, Plasma-Clearance und Halbwertszeit dosisunabhängig (emea, 2005). Aufgrund der Tatsache, dass die Plasma-Halbwertszeit von Temozolomid mit annähernd 1,8 Stunden relativ kurz ist, kann diese Substanz ohne kumulative Effekte wiederholt verabreicht werden (Chakravarti A et al., 2006). Auch sind keine Wechselwirkungen mit Stoffen zu erwarten, welche eine starke Eiweißbindung aufweisen, da Temozolomid nur in einer Größenordnung von 10-20% in proteingebundener Form vorliegt (Cohen MH et al., 2005; emea, 2005). Bezüglich Aktivität und zytotoxischer Wirkung zeigte sich, dass beide in großem Maße vom zeitlichen Verabreichungsschema abhängig sind, da die Effektivität mehrerer Einzeldosen größer ist als die einer singulären Bolusgabe (Newlands ES et al., 1997). Die Eliminierung von Temozolomid schließlich erfolgt überwiegend renal, wobei nach 24 Stunden ungefähr 5-10% der verabreichten Dosis unverändert im Urin nachgewiesen werden können. Der restliche Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sowie in Form unbekannter polarer Verbindungen ausgeschieden (emea, 2005).

Als alkylierendes Agens führt Temozolomid über Hydrolyse von MTIC und Ausbildung eines Methyldiazonium-Kations zu Methylierungen an verschiedenen Stellen der DNS- Purinbasen (Newlands ES et al., 1997). Obwohl die Alkylierung der O6-Position von Guanin (O6-mG) mit 5-7% den kleinsten Prozentsatz an Methyladdukten ausmacht (N7-Guanin 70%, N3-Adenin 9%), wird ihr im Bezug auf den Temozolomid-Effekt die größte Bedeutung zugeschrieben, da sie eine hohe mutagene und zytotoxische Wirkung besitzt (Zhang M et al., 2006; Danson SJ et al., 2001; Newlands ES et al., 1997; Friedmann HS et al., 2000; Nagasubramanian R et al., 2003; Weller M, 2005). Dieses O6-Guanin-Methyladdukt bewirkt eine Unterbrechung der Wasserstoffbrückbindung mit der gegenüberliegenden Cytosinbase, wodurch es in der darauffolgenden DNS-Synthese zu einer fehlerhaften Paarung zwischen O6-mG und Thymidin kommt (Pauly GT et al., 1994). Das zelluläre „mismatch repair“-System kann diesen Fehler nicht beheben, so dass es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNS sowie über Initiierung von p53, p21 und Caspase 3 letztlich zur Apoptose der betroffenen Zelle kommt (Gerson SL, 2002; Hickman MJ et al., 1999).

2.2.2 Resistenzmechanismen gegenüber Temozolomid

Die Zytotoxizität von Temozolomid wird im Wesentlichen durch zwei DNS-Reparatursysteme beeinflusst: einerseits durch das Reparaturprotein O6-Alkylguanin-Alkyltransferase (AGT) und andererseits durch das zelluläre „DNA-mismatch repair“-System.

In Folge der O6-Methylierung von Guanin wird die im Zytoplasma und Zellkern von sowohl gesundem als auch tumorösem Gewebe lokalisierte AGT aktiviert und repariert diesen Defekt durch Übertragung der Alkylgruppe auf einen Cystein-Rest in ihrem aktiven Zentrum (Pegg AE; 1990; Gerson SL, 2002; Weller M, 2005). Durch diesen Vorgang inaktiviert sich das AGT-Protein irreversibel, da es ubiquitiniert und anschließend abgebaut wird und nur durch eine de-novo Synthese ersetzt werden kann (Pegg AE; 1990; Gerson SL, 2002). Entscheidend für die Reparaturkapazität des AGT-Systems sind nicht nur ein optimaler pH-Wert von 7,8 bis 8,5, sondern vor allem die Anzahl verfügbarer AGT-Proteine, welche in den verschiedenen Gewebe- und Zelltypen sehr unterschiedlich ausgeprägt ist (Pegg AE; 1990). Während das gesunde Gehirn eine eher heterogene, im Durchschnitt niedrige Aktivität von AGT aufweist (Gerson SL, 2002), wurden im Falle von Gliomen mit zunehmender Malignität ansteigende AGT-Aktivitäten gemessen (Silber JR et al, 1999). Die entscheidende regulatorische Komponente hinsichtlich der Expression des MGMT-Gens und damit der AGT-Aktivität stellt der MGMT-Promotor dar. Liegt er in methyliertem Zustand vor, so sind die Transkription des Gens und damit die Expression des MGMT-Gens blockiert (Harris LC et al., 1991; Qian XC et al., 1997; Watts GS et al., 1997; Esteller M et al., 1999), was einem funktionellen Verlust dieses Reparaturproteins gleichkommt (Weller M, 2005). Im Gegensatz dazu fand man in gesunden Zellen eine Reihe von Stimuli, welche die Expression des MGMT-Gens steigern können, wie zum Beispiel die Exposition gegenüber Bestrahlung und Glukokortikoiden (Gerson SL, 2002). Welche Ursachen dem unterschiedlichen Alkylierungsstatus des MGMT-Promotors zugrunde liegen und für die variable Ausprägung bei Patienten mit Glioblastoma multiforme verantwortlich sind, bleibt bisher weitgehend ungeklärt. Anhand von Vorgängerstudien lassen sich jedoch erste Aussagen zur statistischen Häufigkeitsverteilung machen, wonach der MGMT-Promotor bei etwa 30-45% der erwachsenen GBM-Patienten methyliert ist (Hegi ME et al., 2005; Paz MF et al., 2004; Hegi ME et al., 2004; Esteller M et al., 2000).

Den zweiten wichtigen Resistenzmechanismus gegenüber der zytotoxischen Wirkung von Temozolomid repräsentiert das bereits erwähnte DNS „mismatch repair“-System. Dessen Aufgabe besteht physiologischerweise darin, Fehlpaarungen von Purinbasen sowie Schäden an der DNS zu detektieren und in der Folge sowohl Kontrollpunkte des Zellzyklus als auch die Apoptose-Kaskade zu aktivieren (Fink D et al., 1998). Liegen jedoch auf irgendeiner Ebene dieses DNS „mismatch repair“-Systems Mutationen oder anderweitige Defekte vor, wodurch dessen Funktionsfähigkeit verloren geht, kommt es zur Resistenzbildung gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika, welche einerseits direkt durch die fehlende Erkennung von DNS-Schäden und Apoptose-Initiierung, andererseits indirekt durch eine Steigerung der genomischen Mutationsrate vermittelt wird (Fink D et al., 1998). Im Falle von Temozolomid konnte anhand präklinischer Daten aus *in vivo* Tumormodellen gezeigt werden, dass die beschriebene Resistenzbildung dazu ausreicht, einen deutlichen Unterschied im klinischen Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie zu erzeugen (Liu L et al., 1996; D'Atri S et al., 1997; Friedman HS et al., 1997). Zwar macht die Methylierung der O6-Position von Guanin den ersten Schritt in der Wirkungsvermittlung von Temozolomid aus, doch bleibt diese Wirkung bei einem Defekt des DNS „mismatch-repair“-Systems auf – wenn

auch wahrscheinlich sehr potente – mutagene Effekte beschränkt (Fink D et al., 1998). Dies bedeutet, dass die letztendlich zytotoxische Wirkung von Temozolomid essentiell mit der Intaktheit des DNS „mismatch-repair“-Systems verbunden ist, da die Zytotoxizität auf der Erkennung von DNS-Veränderungen und konsekutiven Aktivierung der apoptotischen Kaskade durch das Reparatursystem beruht (Fink D et al., 1998; Friedman HS et al., 1998; Gerson SL, 2002; Newlands ES et al., 1997). Bei einem Defekt des DNS „mismatch-repair“-Systems kommt es somit zur Entwicklung eines Temozolomid-resistenten Phänotyps (Karran P et al., 1994; Koi M et al., 1994; Liu L et al., 1999), wie er zum Beispiel im Rahmen des hereditären, nicht-polypösen kolorektalen Karzinoms aufgrund einer Keimbahnmutation, einer Reihe von sporadischen Kolonkarzinomen (Newlands ES et al., 1997) oder einiger anderer Tumorentitäten zu finden ist.

Beide Reparatursysteme bilden durch ihr Zusammenspiel einen zentralen Resistenzfaktor gegenüber Temozolomid und wirken sich am stärksten negativ auf die alkylierende Chemotherapie aus, wenn der MGMT-Promotor in nicht-methyliertem Zustand vorliegt, das heißt die AGT-Aktivität hoch ist und/oder das „mismatch repair“-System defekt ist. Ein methylierter MGMT-Promotor hingegen ist mit einer sehr niedrigen bis fehlenden AGT-Aktivität verbunden und stellt – ein funktionsfähiges „mismatch repair“-System vorausgesetzt – einen positiven Prädiktor für das Ansprechen auf Temozolomid dar (Hegi ME et al., 2005).

2.2.3 Synergismus von Temozolomid und Radiatio

Inwieweit es bei der gleichzeitigen Applikation von Temozolomid und Strahlentherapie zu synergistischen Effekten kommt, wovon diese abhängen und worin deren mögliche Ursachen liegen, wurde von Chakravarti et al. 2006 sowohl *in vitro* an einer Reihe von primären Glioblastom-Zelllinien als auch *in vivo* an einem Tiermodell untersucht (Chakravarti A et al., 2006). Dabei zeigte sich, dass dieser Synergismus in Glioblastomen mit methyliertem MGMT-Promotor, d.h. nicht detektierbarer AGT-Aktivität, am stärksten ausgeprägt ist. Ursächlich scheinen mehrere Mechanismen zu sein, wozu einerseits ein erhöhtes Ausmaß an Strahlentherapie-induzierter Apoptose und andererseits eine gesteigerte Anzahl von DNS-Doppelstrangbrüchen zählen, welche wiederum einen wesentlichen Faktor für den durch Strahlentherapie induzierten Zelltod darstellen (Hall EJ, 2000). Während die Glioblastomzellen unter alleiniger Strahlentherapie nur einen, im zeitlichen Verlauf frühen Apoptose-Peak aufwiesen, fanden sich unter der kombinierten Verabreichung von Radiatio und Temozolomid zwei Apoptose-Peaks – ein früher sowie ein später. Somit scheint die Bestrahlung für den ersten, frühen und die alkylierende Wirkung von Temozolomid für den zweiten, verspäteten Zelltod-Gipfel ursächlich zu sein. Hinsichtlich der gesteigerten Rate an DNS-Doppelstrangschäden kommen zwei auslösende Faktoren in Frage: eine Verminderung der DNS-Reparaturkapazität und/oder eine erhöhte Frequenz an DNS-Brüchen. Obwohl Temozolomid normalerweise nicht das gleiche Ausmaß an DNS-Doppelstrangbrüchen verursacht wie eine Bestrahlung, finden sich häufig Temozolomid-induzierte Einzelstrangbrüche in der Nähe von Strahlentherapie-induzierten Einzelstrangbrüchen, welche zu Stabilitätsverlusten führen und die insgesamt erhöhte Zahl an DNS-Doppelstrangbrüchen erklären könnten (Chakravarti A et al., 2006). Eine alternative Theorie stützt sich auf die Beobachtung, dass trotz der verstärkten Rate an Doppelstrangbrüchen verminderte Konzentrationen des bei DNS-Reparaturvorgängen beteiligten Histons pH2ax gemessen wurden. Diese Tatsache könnte darauf hinweisen, dass es unter der

begleitenden Applikation von Temozolomid mit Strahlentherapie zu einer Unterdrückung von Reparaturen an geschädigten DNS-Doppelsträngen kommt (Chakravarti A et al., 2006). Diese Beobachtung wurde jedoch nur in Glioblastomen mit fehlender Expression des MGMT-Gens gemacht – in Glioblastomen mit intakter AGT-Aktivität kam es zu keiner signifikanten Reduktion der pH2ax-Konzentrationen.

2.2.4 Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil

Temozolomid wird weltweit als Standardtherapie zur Behandlung von erstmalig aufgetretenem Glioblastom und teilweise auch im Rezidiv eingesetzt. Verträglichkeit und Toxizität sind daher in klinischen Studien für beide Fälle gut beschrieben und bescheinigen Temozolomid ein im Allgemeinen günstiges Nebenwirkungsprofil, welches sich in einer vergleichenden Untersuchung von Yung et al. gegenüber Procarbazin als überlegen erwies (Yung WKA et al., 2000). Stupp et al. untersuchten zudem die begleitende Applikation von Temozolomid mit Radiatio - wie auch in dieser Studie durchgeführt - und konnten dafür eine ähnlich gute Verträglichkeit wie im reinen Strahlentherapiearm sowie in der anschließenden Temozolomid-Monotherapie nachweisen (Stupp R et al., 2002; Stupp R et al., 2005). Selbst bei älteren Glioblastom-Patienten (Alter > 70 Jahre), für die der Einsatz von Chemotherapien und Radiatio kontrovers diskutiert wird, hat sich Temozolomid in einer Studie zum konventionellen Therapieschema mit Radiatio bezüglich Sicherheit sowie Verträglichkeit bewährt - das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit Ergebnissen zu jüngeren Patientenkollektiven und zeigt kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Minniti G et al., 2008).

Nach Angaben des Herstellers (Essex Pharma, Fachinformation zu Temozolomid, 2004) zählen Nebenwirkungen im hämatologischen Bereich zu den häufigsten. Diese äußern sich in Form einer nicht-kumulativen und reversiblen Myelosuppression, deren Nadir typischerweise zwischen Tag 21 und 28 eines Zyklus auftritt, von der sich die Patienten in der Regel innerhalb eines kurzen Zeitraums von wenigen Tagen erholen und bei der Thrombozytopenien sowie Neutropenien und Lymphopenien aller Grade dominieren (Essex Pharma, Fachinformation zu Temozolomid, 2004). Oftmals sind diese Knochenmarks-Auswirkungen auch für Dosis limitierende Toxizitäten (DLT) ausschlaggebend (Stupp R et al., 2002). Schwerwiegende Anämien oder Panzytopenien sind dagegen weitaus seltener (Essex Pharma, Fachinformation zu Temozolomid, 2004). In einer Kontrollstudie der FDA zum konventionellen Schema aus Temozolomid und Strahlentherapie in der Primärbehandlung von Glioblastomen kam es bei 14% der Patienten zu Thrombozytenveränderungen vom Grad 3 oder 4 und bei 8% zu Neutrophilenveränderungen vom Grad 3 oder 4 (Cohen MH et al., 2005). Die Daten aus der europäischen Hirntumorstudie EORTC 22981/26981 zu hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades bewegen sich mit 12% bezüglich Thrombozytopenien und 7% hinsichtlich Neutropenien auf ähnlichem Niveau (Stupp R et al., 2005) und bestätigen damit auch die Ergebnisse von Vorgängerstudien (Yung WKA et al., 2000; Brada M et al., 2001; Stupp R et al., 2002).

Im Bereich der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen reicht der Ausprägungsgrad in der Regel von mild bis moderat. Zu den mitunter am häufigsten auftretenden Unverträglichkeiten gehören gastrointestinale Störungen 1. oder 2. Grades, darunter insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Obstipation, welche sich entweder von selbst limitieren oder mit herkömmlichen Antiemetika leicht zu beherrschen sind (Essex Pharma, Fachinformation zu Temozolomid, 2004). Weitere Nebenwirkungen sind mehrheitlich geringgradig ausgeprägte (Grad 1 und 2) Alopezie, Anorexie,

Kopfschmerzen und Müdigkeit (Essex Pharma, Fachinformation zu Temozolomid, 2004). Die Zahl hochgradiger Infektionen und parasitärer Erkrankungen hält sich trotz der weit verbreiteten Lymphopenien in Grenzen, was unter anderem auf die *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe zurückzuführen ist. Neben vereinzelt schweren Infektionen liegt der Schwerpunkt daher auf oralen Candidosen, Herpes simplex-Infektionen, Pharyngitiden, Wundinfekten sowie Grippe-ähnlichen Symptomen (emea, 2005). Alle anderen Nebenwirkungen sind nach Daten der European Medicines Agency in folgender Tabelle nach Organsystemen und Häufigkeiten geordnet zusammengefasst (emea, 2005):

Tab. 5:

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Temozolomid, begleitend und adjuvant zur Strahlentherapie, in der Primärtherapie des Glioblastoma multiforme (emea, 2005)	
(Sehr häufig > 1/10; Häufig > 1/100 und < 1/10; Gelegentlich > 1/1000 und < 1/100)	
Infektionen	
Häufig:	Orale Candidose, Herpes simplex, Pharyngitis, Wundinfektion
Gelegentlich:	Grippe-ähnliche Symptome, Herpes zoster
Blut- und Lymphsystem	
Häufig:	Thrombozyto-, Leuko-, Lympho-, (febrile) Neutropenie, Anämie
Gelegentlich:	Petechien
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich:	Cushingoid
Stoffwechsel, Ernährung	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Gewichtsverlust, Hyperglykämie
Gelegentlich:	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, erhöhte alkalische Phosphatase
Psychiatr. Erkrankungen	
Häufig:	Angst, emotionale Labilität, Depression, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Agitiertheit, Apathie, Verhaltensstörungen, Halluzination, Amnesie
Nervensystem	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Konvulsionen
Häufig:	Schwindel, Verwirrtheit, verringertes Bewusstsein, Gleichgewichts-, Konzentrations-, Gedächtnis-, Sprachstörungen, Dysphasie, Aphasie, Hemiparese, (periphere) Neuropathie, Parästhesie, Somnolenz, Zittern, neurologische Erkr. (nicht spez.)
Gelegentlich:	Ataxie, anormale Koordination, anormaler Gang, Hemiplegie, extrapyramidale Störungen, Hyperästhesie, Hypästhesie, Wahrnehmungs-, sensorische Störungen, Status epilepticus
Augenerkrankungen	
Häufig:	Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Gesichtsfeldausfall
Gelegentlich:	Augenschmerzen, trockenen Augen, reduzierte Sehschärfe, Halbseitenblindheit
Erkr. von Ohr u. Labyrinth	
Häufig:	Hörstörungen, Tinnitus
Gelegentlich:	Ohrenschmerzen, Vertigo, Taubheit, Hyperakusis, Otitis media
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Ödeme, geschwollene Beine, Hämorrhagie, venöse Thrombose
Gelegentlich:	Bluthochdruck, zerebrale Blutung, pulmonale Embolie
Atemwege, Brustraum und Mediastinum	
Häufig:	Husten, Dyspnoe
Gelegentlich:	Pneumonie, Infektion der oberen Luftwege, Bronchitis, Sinusitis

Gastrointestinaltrakt	
Sehr häufig:	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Diarrhö, Dyspepsie, Dysphagie, trockener Mund, Stomatitis, Abdominalschmerz
Gelegentlich:	Blähungen, Stuhlinkontinenz, Gastroenteritis, Hämorrhoiden
Haut u. Unterhautgewebe	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Trockene Haut, Pruritus, Dermatitis, Erythem
Gelegentlich:	Anormale Pigmentierung, Hautabschuppung, verstärktes Schwitzen, Photosensitivitätsreaktionen
Skelettmuskulatur, Knochen u. Bindegewebe	
Häufig:	Gelenk-, Muskel-, Skelettschmerzen, Myalgie, Muskelschwäche
Gelegentlich:	Rückenschmerzen, Myopathie
Nieren und Harnwege	
Häufig:	Häufige Miktion, Harninkontinenz
Gelegentlich:	Miktionsbeschwerden
Geschlechtsorgane, Brust	
Gelegentlich:	Impotenz, Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Vaginalblutungen, Scheidenentzündungen
Allg. Erkr. u. Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit
Häufig:	Fieber, Schmerzen, allergische Reaktionen, Strahlenschädigung, Gesichtsoedeme, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Asthenie, Rigor, verschlechterter Allgemeinzustand, Flushing, Hitzewallungen, Durst, Parosmie, Verfärbungen der Zunge, Zahnerkrankungen
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte ALT
Gelegentlich:	Erhöhte Gamma-GT, erhöhte Leberwerte, erhöhte AST

2.3 Prüfsubstanz PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx®)

2.3.1 Entwicklung, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Doxorubicinhydrochlorid (DOX-HCl) ist ein Anthrazyklinderivat, genauer ein Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces peucetius* var. *caesius* gewonnen wird (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2003) und seine zytotoxische Wirkung über mehrere Mechanismen entfaltet. Einerseits führt es über Interkalierung zwischen benachbarten Basenpaaren der DNS zu einer Hemmung der Replikation und inhibiert damit Proteinsynthese und Zellwachstum proliferierender Gewebe (Balbi G et al., 2007; Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Andererseits bindet DOX-HCl an das Enzym Topoisomerase II, welches die im Rahmen der Transkription essentielle Entfaltung und Ligatur der DNS-Doppelhelix vollzieht, und verursacht dadurch DNS-Strangbrüche (NCI Drug Dictionary; Balbi G et al., 2007). Zusätzlich kommt es über eine Biotransformation des Wirkstoffs zur Ausbildung freier Sauerstoff-Radikale, die sowohl zum zytotoxischen Effekt von DOX-HCl durch Peroxidation von Membranlipiden beitragen als auch mit DNS-Strangbrüchen in Verbindung gebracht werden (NCI Drug Dicitonary).

Neben dem ursprünglichen Doxorubicin wurden in den letzten drei Jahrzehnten verschiedene liposomale Formulierungen entwickelt, um sowohl die Wirksamkeit zu optimieren als auch das Nebenwirkungsprofil, v.a. hinsichtlich der Kardiotoxizität, zu verbessern. Die Effektivität konventioneller Liposomen-Präparate (1. Generation) war allerdings durch eine schnelle Aufnahme der Liposomen durch Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) limitiert, wodurch die tatsächlich im Tumorgewebe erreichbare Wirkstoffmenge reduziert wurde (Hwang KJ et al., 1980; Gabizon A et al., 1991). Den Durchbruch brachte die sogenannte „Stealth“-Technologie, bei der hydrophile, lineare Methoxypolyethylenglykol (MPEG)-Ketten kovalent an die Liposomenoberfläche gebunden werden (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2003). Diese Ketten ragen aus der Oberfläche heraus und bilden eine Art Schutzschicht, indem sie hydrophobe Wechselwirkungen zwischen der Oberfläche der sterisch stabilisierten Vesikel und Plasmaproteinen verhindern (Gabizon A et al., 1997; Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Dadurch werden die polyethylenglykolisierten (PEG)-Liposomen erstens vor einer Oponisierung durch Plasmaproteine geschützt und in der Folge in vermindertem Ausmaß ins RES aufgenommen, zweitens erhöht sich dadurch ihre Zirkulationszeit um ein Vielfaches und drittens ergibt sich eine weitaus langsamere Clearance von Doxorubicin aus dem Plasma sowie eine deutlich gesteigerte Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Plasma-AUC = Area Under the Curve) (Gabizon A et al., 1997; Cabanes A et al., 1998; Hofheinz RD et al., 2005). Um eine möglichst geringe Permeabilität von DOX-HCl aus den Liposomen während der Zirkulation zu gewährleisten, ist Caelyx® aus einer Phosphatidylcholin- und Cholesterol-Lipiddoppelschicht aufgebaut, innerhalb derer der ionisierte Wirkstoff in einem wässrigen Puffersystem zurückgehalten wird (Gabizon A et al., 1997; Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Tatsächlich liegen 90-95% des im Blut gemessenen Doxorubicins liposomal verkapselt vor und der Großteil der Wirksubstanz wird erst im Tumorgewebe freigesetzt (Lyass O et al., 2000; Gabizon A et al., 1994). Dank der ausgesprochenen Stabilität und langen Zirkulationszeit von PEG-liposomalem DOX, dem mit ca. 100 nm kleinem Durchmesser der Vesikel und dem pathologischen Gefäßaufbau vieler maligner Tumoren ist es möglich, dass sich Caelyx® selektiv im Bereich solcher Neoplasien ansammeln kann (Gabizon A et al., 1996; Schüller J, 2000; Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Wie auch das Glioblastom, zeichnen sich viele andere Tumoren mit aktiver Neoangiogenese dadurch aus, dass ihre neu gebildeten Kapillaren durch die starke Fenestrierung des Endothels (Lücken bis zu 400 nm Größe) eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität besitzen (Wu NZ et al., 1993; Yuan F et al., 1994), was speziell für Hirntumoren auch mit partiellen Störungen der Blut-Hirn-Schranke an diesen Stellen verbunden ist (Gabizon A et al., 1997; Blasberg RG et al., 1981; Yuan F et al., 1994). Begünstigt durch diese Tatsache extravasieren PEG-Liposomen und akkumulieren im Tumorbett, wofür wahrscheinlich ein passiver, konvektiver Transport durch das lückenhafte Endothel ausschlaggebend ist (Siegal T et al., 1995) – der dominierende transvesikuläre Transportmechanismus für Makromoleküle und Nanopartikel (Jain RK, 1989). Diese Technik des passiven „targeting“ im Mikromilieu von Tumoren wird auch als „enhanced permeability and retention“-Effekt bezeichnet (Hofheinz RD et al., 2005). Im Falle von Hirntumoren wirken sich jedoch oftmals Faktoren wie ein gesteigerter interstitieller Druck im Tumorgewebe, eine verminderte lymphatische Drainage sowie ein insgesamt erhöhter intrakranieller Druck hinderlich auf Durchblutung und Extravasation der Liposomen aus, doch konnten Siegal et al. in einem Tiermodell zu Hirntumoren nachweisen, dass diese negativen Parameter durch die lange Zirkulationszeit und damit vielfach wiederholte Passage der PEG-Liposomen durch das Tumorgefäßbett ausgeglichen werden können (Siegal T et al.,

1995). Die Freisetzung von DOX-HCl erfolgt nach Penetration der Liposomen ins interstitielle Tumorgewebe aufgrund des durch den hypoxischen Metabolismus der Tumorzellen erniedrigten pH-Werts (Hofheinz RD et al., 2005; Stubbs M et al., 1992) über enzymatische Mechanismen der aus absterbenden Tumorzellen stammenden Lipase (Sakayama K et al., 1994) sowie mittels phagozytärem Verdau der Liposomenmembran (Cobbs CS et al., 1995). Messungen zufolge verweilen PEG-Liposomen längere Zeit im Tumorinterstitium, sodass DOX-HCl langsam und protrahiert über etwa eine Woche ins Tumorgewebe abgegeben wird (Vaage J et al., 1997).

Verglichen mit der unverkapselten Substanz ergeben sich für PEG-liposomales DOX somit hinsichtlich Pharmakodynamik und –kinetik große quantitative und qualitative Unterschiede, welche für den Einsatz bei zerebralen Neoplasien vielversprechend sind. Während konventionelles DOX mit einem Verteilungsvolumen zwischen 700 und 1100 l/m² eine ausgeprägte Gewebeverteilung zeigt, die fast dem Körpergesamtvolumen entspricht (Greene RF et al., 1983), bleibt PEG-liposomales Doxorubicin hauptsächlich auf das vaskuläre Kompartiment beschränkt und umfasst dabei mit einem ungefähr 250-fach kleineren Verteilungsvolumen von 0,96 bis 3,85 l/m² (mittlerer zentraler Wert 1,93 l/m²) annähernd das Plasmavolumen (Northfelt DW et al., 1996; Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Nach Applikation vergleichbarer Dosen erzielt Caelyx® gegenüber unverkapseltem DOX bedeutend höhere Werte hinsichtlich Plasmakonzentration und AUC (Gabizon A et al., 1997). So lieferte PEG-liposomales DOX in Tier- und Menschenstudien eine mindestens 60-fach höhere AUC als freies Doxorubicin und in einer pharmakokinetischen Langzeituntersuchung einer vergleichenden Studie zu Mamma-Carcinom Patientinnen waren die für Caelyx® gemessenen Plasmakonzentrationen eine Woche nach Applikation noch annähernd so hoch wie die kurz nach Infusion detektierbare Maximalkonzentration von unverkapseltem Doxorubicin (Gabizon, A et al., 2003; Schüller J, 2000). Dessen enorme Gewebeverteilung und hohe Clearance von 24 bis 73 l/h/m² sind verantwortlich für den rapiden Abfall seiner Plasma-Maximalkonzentration (Northfelt DW et al., 1996; Schüller J, 2000; Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Pegyliertes DOX hingegen zeigt – in Abhängigkeit vom Trägersystem – eine mittlere Clearance von 0,03 l/h/m² (0,008-0,152 l/h/m²) sowie eine Plasma-Halbwertszeit von 73,9 h (24-231 h) (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Diese deutlich verminderte renale Clearance beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, dass PEG-liposomales Doxorubicin aufgrund seiner Partikelgröße nicht von den Glomeruli gefiltert werden kann (Gabizon A et al., 1994). Im Bezug auf Metabolisierung und Elimination verhalten sich beide Formulierungen gleich: Doxorubicin wird zu einem Teil metabolisiert, was sowohl in der Leber als auch extrahepatisch durch eine NADPH-abhängige Aldoketoreduktase erfolgt und die Bildung des aktiven Doxorubicinols (= Adriamycinol = 13-OH-Doxorubicin) als Hauptmetaboliten nach sich zieht (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Eliminiert wird Doxorubicin hauptsächlich über Galle und Faeces, wobei es sowohl unverändert als auch in Form seiner Metaboliten (Doxorubicinol und andere) ausgeschieden wird (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007).

2.3.2 Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil

Basierend auf diesen pharmakologischen Differenzen unterscheidet sich PEG-liposomales Doxorubicin auch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von der unverkapselten Formulierung. So konzentrieren sich die Haupttoxizitäten der pegylierten Substanz auf Haut und Schleimhäute und äußern sich in Form einer

palmar-plantaren Erythrodyssästhesie (PPED) sowie von Stomatitis und Mucositis (Hofheinz RD et al., 2005). Verglichen mit äquivalenten Dosierungen unverkapselten Doxorubicins zeichnet sich PEG-liposomales DOX durch eine verminderte myelosuppressive Wirkung, eine geringere Rate an Alopezie, Übelkeit und Erbrechen sowie insbesondere eine deutlich reduzierte Rate kardiotoxischer Nebenwirkungen aus (Hofheinz RD et al., 2005).

Unter der PPED, auch Hand-Fuß-Syndrom genannt, versteht man schmerzhaftes, gerötetes makuläres Hauteruptionen, die gewöhnlich nach 2 oder mehr Behandlungszyklen auftreten und sich nach Therapiepause innerhalb von 1 bis 2 Wochen, in einigen Fällen erst nach 4 Wochen oder länger, zurückbilden (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2003). Neben Kühlen von Händen und Füßen werden zu ihrer Prophylaxe sowie Behandlung Kortikosteroide und Pyridoxin (50-150 mg/Tag) eingesetzt (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2003). Ebenso wie Stomatitis und Mucositis tritt die PPED in Folge einer vermehrten Akkumulation von Stealth-Liposomen im mukokutanen Gewebe auf und stellt gemeinsam mit den schleimhautassoziierten Nebenwirkungen den dominierenden und Dosis limitierenden Toxizitätsaspekt dar (Lyass O et al., 2000). Während Inzidenz und Schweregrad von Stomatitis/Mucositis in großem Maße von der Caelyx®-Dosis und damit –Maximalkonzentration abhängen, korreliert die PPED sehr stark mit dem Verabreichungsschema: je kürzer die Dosierungsintervalle, desto höher sind Frequenz und Ausprägungsgrad der Hautmanifestation (Gabizon A et al., 2003; Lyass O et al., 2000). Dieser Zusammenhang zwischen Dosisintervallen und kutanen Nebenwirkungen von PEG-liposomalem Doxorubicin beruht möglicherweise auf der 3- bis 4-wöchigen Zeitspanne, welche der Turnover der Keratinozyten sowie die Erneuerung der Epidermis einnimmt (Dover R et al., 1993). So kann ein Wiederauftreten der PPED am ehesten durch eine Streckung der Applikationsintervalle von 3 auf 4 oder 5 Wochen verhindert werden (Lyass O et al., 2000). Ebenfalls dosisabhängig sind die myelosuppressiven Nebenwirkungen, welche in der Regel mild und unkompliziert ausfallen und sich hauptsächlich durch Leukopenien und Neutropenien äußern (Lyass O et al., 2000). Die eigentlich wichtigste Änderung im Toxizitätsprofil betrifft die kardialen Nebenwirkungen – Kardiomyopathie und konsekutive Herzinsuffizienz -, welche bei unverkapseltem Doxorubicin das größte Problem darstellen. Daher wird für die freie Formulierung eine Begrenzung der maximalen kumulativen Dosis auf 450 bis 500 mg/m² empfohlen (Gottlieb JA et al., 1973). PEG-liposomales DOX hingegen lieferte sowohl in präklinischen als auch klinischen Versuchsreihen deutliche Hinweise auf ein signifikant niedrigeres kardiotoxisches Risiko bei gleichen und höheren kumulativen Dosen als unverkapseltes Doxorubicin (Working PK et al., 1999; Safra T et al., 2000). Dies kann sowohl über Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie oder MUGA-Scan (Multi Gated Acquisition Scan) als auch durch die morphologische Diagnostik einer Myokard-Biopsie nachvollzogen werden, bei der v.a. der Vakuolisierungsgrad der Myozyten und der myofibrilläre Verlust nach dem Billingham-Score (Billingham M et al., 1984) beurteilt werden (Hofheinz RD et al., 2005). Unter dem MUGA-Scan oder Nuclear Ventriculogram versteht man eine Untersuchungsmethode, bei der mit Hilfe einer intravenös applizierten radioaktiven Substanz (Technetium) und anschließender Begutachtung der Herzleistung unter einer Gamma-Kamera die Funktionsfähigkeit der Ventrikel einschließlich LVEF beurteilt werden kann. Ursächlich für das unter Caelyx® günstigere kardiale Risikoprofil scheinen einerseits das kontinuierliche Kapillarendothel des Myokards mit seiner geringen Passagemöglichkeit für PEG-Liposomen zu sein, andererseits die reduzierten Plasma-Spitzenpiegel der pegylierten Doxorubicin-Formulierung (Gabizon A et al., 1997; Working PK et al., 1999).

Alle weiteren, in Studien zu Patientinnen mit Mamma- und Ovarialcarcinom erfassten Nebenwirkungen, sind nach Daten des Herstellers in folgender Übersicht nach Häufigkeiten und Organsystemen gestaffelt zusammengefasst (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007):

Tab. 6:

Unerwünschte Wirkungen von PEG-liposomalem Doxorubicin in Studien bei Patientinnen mit Mamma- und Ovarialcarcinom (Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007)	
(Sehr häufig > 1/10; Häufig > 1/100 und < 1/10; Gelegentlich > 1/1000 und < 1/100)	
Infektionen	
Häufig:	Pharyngitis, Follikulitis, orale Candidose, Herpes zoster, Harnwegsinfektionen
Gelegentlich:	Infektionen der Atemwege, Hautinfekt., Pilzkrankungen, Herpes simplex, Sepsis
Blut- und Lymphsystem	
Sehr häufig:	Leukopenie (22,9%, Grad III/IV 6,1%), Neutropenie (22,5%, Grad III/IV 8,5%), Anämie (23,1%, Grad III/IV 4,3%)
Häufig:	Thrombozytopenie, hypochrome Anämie
Erkr. des Immunsystems	
Sehr häufig:	Infusionsbedingte Reaktionen (12%)
Häufig:	Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen
Gelegentlich:	Anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel, Ernährung	
Sehr häufig:	Anorexie (11,6%, Grad III/IV 0,8%)
Häufig:	Dehydrierung
Gelegentlich:	Kachexie
Psychiatr. Erkrankungen	
Häufig:	Angstgefühl, Schlafstörung
Gelegentlich:	Depression
Nervensystem	
Häufig:	Parästhesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfsz., periph. Neuropathie, Hypertonie Schwindel, Verwirrtheit, verringertes Bewusstsein, Gleichgewichts-, Konzentrations-, Gedächtnis-, Sprachstörungen, , Dysphasie, Aphasie, Hemiparese, (periphere)
Gelegentlich:	Verwirrung, veränderter Gang
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Tränenfluss, gereizte, trockene oder schmerzende Augen, Sehstörungen
Erkrankungen der Leber	
Häufig:	Erhöhtes Gesamtblirubin, erhöhte AST
Gelegentlich:	Erhöhte ALT
Herzerkrankungen	
Häufig:	Ventrikuläre Arrhythmien, Herz-Kreislauf-Störungen
Gefäßkrankungen	
Häufig:	Vasodilatation
Gelegentlich:	Epistaxis
Atemwege, Brustraum und Mediastinum	
Häufig:	Dyspnoe, verstärkter Husten

Gastrointestinaltrakt	
Sehr häufig:	Übelkeit (37,7%, Grad III/IV 3,9%), Stomatitis (33,1%, Grad III/IV 7,4%), Erbrechen (22,6%, Grad III/IV 3,5%), Obstipation (11,4%, Grad III/IV 0,5%), Diarrhö (10,2%, Grad III/IV 1,4%)
Häufig:	Dyspepsie, Dysphagie, Mundulzera, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Gingivitis, veränderter Geschmack, Oesophagitis, Gastritis
Gelegentlich:	Flatulenz, orale Schmerzen
Haut u. Unterhautgewebe	
Sehr häufig:	PPE (46,9%, Grad III 19%, Grad IV < 1%), Alopezie (18,2%, Grad III/IV 0,8%), Hautausschlag (20%, Grad III/IV 3,1%), Erkrankungen der Schleimhäute (14,5%, Grad III/IV 3,1%)
Häufig:	Hauttrockenheit, -verfärbungen, abnorme Pigmentierung, Erythem, Pruritus, vesikobullöser, makulopapulöser, erythematöser Hautausschlag, (exfoliative) Dermatitis, Störung des Nagels, Hautabschuppung, Hautgeschwür
Gelegentlich:	Schwitzen, Akne, Urtikaria, Ekchymose
Skelettmuskulatur, Knochen u. Bindegewebe	
Häufig:	Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Myalgie, Skelett- und Muskelschmerzen
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen
Nieren und Harnwege	
Häufig:	Erhöhtes Serumkreatinin
Gelegentlich:	Dysurie
Geschlechtsorgane, Brust	
Häufig:	Schmerzen in der Brust (nur Brustkrebs-Pat.)
Gelegentlich:	Vaginitis
Allg. Erkr. u. Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Asthenie (26,1%, Grad III/IV 4,8%), Mukositis n.n.spez. (23%, Grad III/IV 4%)
Häufig:	Störung der Schleimhaut, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen, Schüttelfrost, Brustschmerzen, Malaise, periphere Ödeme, Gewichtsverlust

2.3.3 Indikationsbereiche und Erfahrungen

Derzeit etablierte Indikationen für die Verabreichung von PEG-liposomalem Doxorubicin sind die Monotherapie von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko, die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bei Versagen/Rezidiv nach einer Paclitaxel- und/oder Platin-haltigen Chemotherapie sowie die Behandlung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms bei Patienten mit niedrigen CD4-Werten (< 200 CD4-Lymphozyten/ μ l) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall (emea, 2005; Essex pharma, Fachinformation Caelyx, 2007). Nicht nur für diese Indikationen, sondern auch für den erweiterten Einsatz bei anderen Tumorentitäten zeigte pegyliertes DOX einen im Allgemeinen gesteigerten therapeutischen Effekt bei guter Verträglichkeit. Eine vergleichende Tiermodell-Studie zum Prostatakarzinom beispielsweise konnte für PEG-liposomales DOX gegenüber freiem DOX eine um den Faktor 25 gesteigerte Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe sowie eine signifikant höhere Wirkeffektivität bei geringen und passageren Nebenwirkungen nachweisen (Vaage J et al., 1994). Auch in klinischen Untersuchungen zum Einsatz beim klassischen Kaposi-Sarkom und disseminierten Endometriumkarzinom fand sich eine Optimierung von sowohl therapeutischem Nutzen als auch Toxizitätsprofil (Di Lorenzo G et al., 2008a, b; Balbi G et al., 2007).

Was den Einsatz von Doxorubicin bei Hirntumoren betrifft, hat sich die unverkapselte Formulierung in diversen in vitro-Studien zu Gliomzelllinien als erfolgreiches Agens erwiesen. In einer Metaanalyse von Wolff et al. gehörte es mit zu den wirksamsten Chemotherapeutika (Wolff JEA et al., 1999). Allerdings war seine in vivo-Wirkung stets durch die schlechte Penetration der Blut-Hirn-Schranke limitiert. Verglichen mit der Injektion freien Doxorubicins, konnten in einem Hirntumor-Modell durch die Verwendung sterisch stabilisierter Liposomen weitaus höhere DOX-Konzentrationen im Tumor (Faktor 15) sowie Liquor (Faktor 10-30) erzielt werden, was auf eine signifikante Verbesserung der Blut-Hirn-Schrankengängigkeit hindeutet und die selektive Akkumulation der Wirksubstanz im Tumorbett war mit einem der unverkapselten Substanz überlegenen therapeutischen Effekt verbunden (Siegal T et al., 1995). In zwei Studien zum Einsatz von Caelyx® bei Patienten mit rezidiviertem malignen Gliom (WHO-Grad III und IV) konnte der PEG-liposomalen DOX-Formulierung eine moderate Wirksamkeit bei gutem Nebenwirkungsprofil nachgewiesen werden (Hau P et al., 2004), wobei dies in einer der beiden Studien mit verlängerten medianen Überlebenswerten und einer gesteigerten Rate an Stabilisierungen verbunden war (Fabel Dietrich et al., 2001).

Eine Kombinationstherapie unter Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin als einem vielversprechenden Monotherapeutikum könnte daher den erhofften Fortschritt in der Behandlung von Glioblastom-Patienten erbringen.

2.3.4 Potentielle Synergismen zwischen liposomalem Doxorubicin und Radiatio sowie PEG-liposomalem Doxorubicin und Temozolomid

Nachdem Bonner und Lawrence 1990 nachweisen konnten, dass unverkapseltes Doxorubicin Tumorzellen gegenüber Bestrahlung sensibilisiert (Bonner JA, Lawrence TS, 1990), gelang ein ähnlicher Nachweis einige Jahre später auch für PEG-liposomal verkapseltes Doxorubicin bei Osteosarkomen (Davies Cde L et al., 2004) sowie Kopf- und Halstumoren (Harrington KI et al., 2000). In einer kürzlich publizierten präklinischen Studie gingen Labussière et al. der Frage nach, ob diese synergistischen Effekte zwischen Radiatio und liposomal verkapseltem Doxorubicin auch bei malignen Gliomzellen beobachtet werden können (Labussière M et al., 2008). In ihrer Untersuchung griffen sie auf ein intrakraniell und zwei subkutan implantierte Tumormodelle maligner Gliome in Mäusen zurück. Bei der Prüfsubstanz handelte es sich um nicht-pegyliertes liposomales Doxorubicin (Myocel®), also eine liposomale Formulierung der ersten Generation. Im Falle der beiden subkutanen Tumormodelle maligner Gliome führte liposomales Doxorubicin zu einer Potenzierung der strahlentherapeutischen Wirkung, was sich in eindeutig verlängerten Überlebensparametern äußerte. Beim intrakraniell lokalisierten Tumormodell jedoch konnten abgesehen von einer tendenziellen Verzögerung des Tumorwachstums weder synergistische Effekte nachgewiesen noch eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Zum Teil lassen sich die Differenzen in den Ergebnissen darauf zurück führen, dass liposomal verkapseltes Doxorubicin unterschiedlich hohe Konzentrationen in den Tumormodellen erreichte, wobei für das intrakranielle Modell die niedrigsten Werte gemessen wurden. Inwieweit sich das eingesetzte Dosierungsschema und die Verwendung einer nicht-pegylierten Doxorubicin-Formulierung auf die Ergebnisse auswirkten, sollte in zukünftigen Studien weiter abgeklärt werden.

Was potentielle synergistische oder additive Effekte einer Kombinationstherapie aus PEG-liposomalem Doxorubicin und Temozolomid betrifft, so gibt es Untersuchungen

zu zerebralen Metastasen solider Tumoren mit teils vielversprechenden Ergebnissen. In einer prospektiven Phase-II Studie gingen Caraglia et al. dieser Fragestellung bei der Behandlung zerebraler Metastasen von Mamma- und kolorektalen Karzinomen nach (Caraglia M et al., 2006). Das Dosierungsschema dieser Studie sah eine Applikation von 1000 mg/m² Temozolomid sowie 35 mg/m² PEG-liposomalem Doxorubicin, jeweils alle 4 Wochen, vor. Die Zielvorgaben hinsichtlich der response rates (RR) wurden mit einer erfreulichen Gesamt-Ansprechrates (CR+PR) von 36.8% (95% KI: 19.1-59.2) sowie 42.1% Krankheits-Stabilisierungen übertroffen. Darüber hinaus lag das mPFS bei 5.5 Monaten (95% KI: 2.7-8.2) und das mOS bei 10.0 Monaten (95% KI: 6.3-13.7). In einer anderen Studie von Awada et al. wurde der Einsatz des Kombinationsregimes zur Therapie fortgeschrittener solider Karzinome untersucht, wobei ein modifiziertes Verabreichungsschema (Temozolomid an Tag 1-7 und 15-21, PEG-liposomales Doxorubicin an Tag 1 von 28) Anwendung fand (Awada A et al., 2004). Unter den Probanden waren auch zwei Melanom-Patienten mit zerebralen Metastasen, die unter dem genannten Studienregime (keine Radiatio) eine Stabilisierung dieser Filiae von über 6 Monaten - ohne Auftreten weiterer Herde - erreichten. Obwohl in beiden Studien keine randomisierten Vergleichsarms zum singulären Einsatz von Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin mitgeführt wurden, lassen die jeweils positiven Ergebnisse auf synergistische und womöglich auch additive Effekte des Kombinationsregimes schließen. Ob und in welchem Ausmaß diese Beobachtungen auf die Behandlung von Glioblastomen übertragbar sind, wird die Auswertung der vorliegenden Studie zeigen.

2.4 Statistische Methoden und biometrischer Plan

Entworfen wurde die Studie auf der Basis eines geeigneten Intent-to-Treat-Designs, als dessen primäre Endpunkte die Toxizität (DLT und MTD) nach NCI-CTC 3.0 in Phase I sowie das progressionsfreie Überleben 12 Monate nach Therapiebeginn (PFS-12) in Phase I und II festgelegt wurden. Sekundäre Endpunkte bildeten das PFS-24, das mediane Gesamtüberleben (mOS), das Gesamtüberleben nach 1 und 2 Jahren (mOS 12, mOS 24), die mittlere Zeit bis zum Progress (mTTP), die Rate an vollständigen und partiellen Remissionen (response rate (RR) = CR+PR) sowie die Rate an Stabilisierungen (SD) und das Toxizitätsprofil.

Während die statistische Auswertung der Toxizität aller eingeschlossenen Patienten bis zum Abbruch der Studie deskriptiv erfolgte, wurde das Patientenkollektiv zur statistischen Analyse der Wirksamkeit zusätzlich in zwei Auswertungsgruppen unterteilt, so dass eine Intent-to-Treat Stichprobe (ITT) und daraus eine Per-protocol Stichprobe gebildet wurden. Für die Per-protocol Auswertung ausgeschlossen wurden Probanden, die grobe Verstöße gegen die Ein- und Ausschlusskriterien („non-eligible“) aufwiesen und über die daher nur in Form von Kasuistiken berichtet werden soll. In der Intent-to-Treat (ITT) Stichprobe finden sich alle Patienten, bei denen zumindest mit der Therapie begonnen wurde, d.h. die erste Medikamenteneinnahme abgeschlossen wurde. Im Falle von Probanden, bei denen die primären Zielkriterien nicht beurteilt werden konnten, weil sie beispielsweise verfrüht verstarben (early death) oder in der Verlaufsbeobachtung fehlten (lost to follow up), wurden diese im Rahmen eines statistischen „worst case“ Szenarios als Non-Responder gewertet. Aus dieser ITT-Stichprobe wiederum wurde eine Stichprobe abgegrenzt, in der alle Patienten zusammengefasst wurden, die einer

nicht protokollgerechten Behandlung unterzogen und damit aus der Betrachtung ausgeschlossen wurden (progressionsfrei und gesamt). Eine Zwischenauswertung erfolgte nach Abschluss jeder Eskalationsgruppe der Phase I sowie nach Einschluss von 10 Patienten in die Phase II. Wären dabei in Phase I nicht tragbare Toxizitäten festgestellt worden oder hätten in Phase II 8 der 10 Probanden innerhalb der ersten 10 Wochen einen Tumorprogress gezeigt, wäre die Studie abgebrochen worden.

Die Beurteilung des Studienerfolgs orientierte sich an den bereits publizierten Daten eines vergleichbaren Patientenkollektivs aus der Zulassungsstudie für Temozolomid EORTC26981/NCIC-CE.3 (Stupp R et al., 2005), welche für das PFS-12 einen Wert von 26,9% ergeben hatte. So wurde für die Bewertung der Wirksamkeit des neuen Studienregimes in RNOP-09 der Parameter $p = 0,27$ als Wahrscheinlichkeit, mindestens 12 Monate Progressionfreiheit zu erreichen, auf Basis der Stupp-Studie definiert und darauf aufbauend die Null- und Alternativhypothesen formuliert.

Das Studienprotokoll sah dafür eine Rekrutierung von insgesamt 60 Glioblastom-Patienten (mit einer zusätzlichen Ausfall-Reserve von 5%) vor, um eine Verbesserung des primären Zielkriteriums PFS-12 von 15,6% gegenüber den Ergebnissen aus dem kombinierten Strahlen- und Chemotherapiearm der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie (PFS-12 von 26,9%) (Stupp R et al., 2005) zu detektieren. Dabei wurden der Fehler $\alpha = 0,10$, der Fehler $\beta = 10\%$ und das Signifikanzniveau $\alpha = 0,06$ festgelegt. Auf der Grundlage eines Fleming Designs (Interimanalysen nach O'Brien and Fleming, 1979) lauteten die zu testenden Hypothesen:

Nullhypothese H_0 : p (PFS-12) $\leq 26,9\%$

Alternativhypothese H_1 : p (PFS-12) $\geq 42,5\%$.

Um die vorliegende Studie als erfolgreich bzw. positiv beurteilen zu können, musste bei einem Studienkollektiv von 60 Patienten und einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,06$ für den primären Endpunkt PFS-12 ein Mindestwert von 36,7% erreicht werden. Anders ausgedrückt, um die Nullhypothese unter den genannten Voraussetzungen als statistisch signifikant verwerfen zu können, musste der PFS-12-Wert mindestens 0,367 betragen, d.h. mindestens 22 der 60 Patienten mussten mindestens 12 Monate progressionsfrei bleiben. Der kritische Wert c wurde dabei in Abstimmung mit dem Signifikanzniveau α und dem Fehler β mit $c = 22$ festgelegt.

Aufgrund der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie keine Randomisierung der Patienten erfolgt war, wurden die Daten aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie im Rahmen eines historischen Vergleichs verwendet und das proportionale Hazard („Risiko für Therapieversagen“) Cox-Modell so angepasst, dass sowohl Verzerrungen im Auswahlverfahren korrigiert als auch eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts des neuen Behandlungsregimes über die Berechnung der Hazard Ratios (HR) möglich wurden. Zudem wurden die HR, das PFS 12, das OS 12 und OS 24 in den nach dem MGMT-Methylierungsstatus unterteilten Subgruppen untersucht. Das Begleitprojekt zur Bestimmung des MGMT-Status zielte außerdem darauf ab, die prognostische Wertigkeit der Methylierung des MGMT-Promotors im Zusammenhang mit den Behandlungsmodalitäten des Studienprotokolls über das proportionale Hazard („Risiko für Therapieversagen“) Cox-Modell zu erfassen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Charakteristika in RNOP-09 und Rationale eines historischen Vergleichs mit der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie

Von Juni 2002 bis November 2007 wurden insgesamt 63 Patienten in zwei neuroonkologischen Zentren (Universität Regensburg, Deutschland und Universität Innsbruck, Österreich), darunter 40 männliche (63.5%) und 23 weibliche (36.5%), mit neu diagnostiziertem Glioblastom in die Studie eingeschlossen und gemäß dem Intent-to-treat Design ausgewertet. Ein drittes Studienzentrum (Klinikum Ludwigsburg, Deutschland) rekrutierte keine Patienten. Bei einer Altersbandbreite von 30 bis 73 Jahren betrug der Altersmedian zu Studienbeginn 54 Jahre. Während der prozentuale Probandenanteil in der Altersgruppe der maximal 50-Jährigen sowie 51- bis 60-Jährigen bei jeweils 30.2% lag, war dieser bei den über 60-Jährigen mit 39.7% umfangreicher. Bezüglich des Aktivitätsindex nach Karnofsky (KPI oder KPS) ergab sich für das Studienkollektiv ein Median von 90%, die Bandbreite betrug 50% bis 100%. So zeigten über die Hälfte der Studienteilnehmer (52.4%) einen KPI von 70-80%, gut ein Drittel (34.9%) eine KPS von 90-100% und für 12.7% konnte ein KPI von 50-60% ermittelt werden. Dies ist dadurch zu erklären, dass es Probanden gab, welche zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine auf die Grunderkrankung zurück zu führende neurologische Einschränkung im Sinner einer Hemiparese aufwiesen. Eine daher erforderliche pflegerische Unterstützung führte zu einer KPS-Einordnung unter das für den Studieneinschluss eigentlich festgelegte Mindestmaß von 70%, was jedoch eine Studienteilnahme aufgrund fehlender weiterer Einschränkungen nicht ausschloss. Einer offenen neurochirurgischen Resektion hatten sich 51 Patienten (81%) unterzogen, wovon nach Auswertung postoperativer KM-MRTs 28 Eingriffe (44%) als makroskopisch komplette sowie 23 (37%) als partielle Tumorentfernungen gewertet werden konnten. Eine bioptische Abklärung des Befundes war bei 9 Patienten (14%) durchgeführt worden. Zu Studienbeginn bedurften 18 Probanden (28.6%) einer supportiven Medikation mit Kortikosteroiden; der Anteil Steroid-freier Patienten war mit 39 (61.9%) mehr als doppelt so groß.

Alle Patienten erhielten initial 20 mg/m² PEG-liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]) sowie nach frühestens einer Woche eine daran anschließende, optimierte Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion mit einer Gesamtdosis von 60 Gy und einer begleitenden Applikation von Temozolomid (Temodal[®]) in einer Dosierung von 75 mg/m² täglich (7 Tage pro Woche). Drei Probanden schlossen die kombinierte Radiochemotherapie nicht ab, weil sie entweder einen Progress erlitten oder in der Verlaufsbeobachtung fehlten. Im Rahmen des Intent-to-treat Designs konnten ihre Daten jedoch in die Auswertung miteinfließen.

Die EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie zur first-line Therapie von Glioblastomen, in welcher die alleinige Strahlentherapie mit einer zur Radiatio begleitenden und adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid verglichen worden war, hatte zur Etablierung dieses kombinierten Regimes aus Radio- und Chemotherapie als Standardtherapie für neu diagnostizierte Glioblastom-Patienten geführt (Stupp R et al., 2005). Ziel unserer Auswertung war es, die Resultate des RNOP-09-Protokolls mit den Ergebnissen der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie zu vergleichen und eine potentielle Verbesserung des Therapieerfolgs durch Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin nachzuweisen. Wie nachfolgender Tabelle zu den Basis-

Daten der beiden Studienkollektive zu entnehmen ist, finden sich hinsichtlich der wichtigsten Prognosefaktoren – Alter, KPI, Resektionsausmaß und Kortikosteroid-Medikation – nur moderate Unterschiede zwischen den Daten von RNOP-09 und jenen der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie. Nennenswerte Differenzen bilden lediglich der im RNOP-09-Kollektiv erhöhte Anteil alter, also über 60-Jähriger (39.7% versus 28.9%) sowie vollständig resezierter Patienten (44.4% versus 39.4%) und der zu Studienbeginn verminderte Bedarf an Kortikosteroiden (28.6% unter Steroidmedikation versus 67.2%).

Auf der Basis dieses lediglich geringfügig differierenden Risikoprofils sowie einer ausreichenden Patientenzahl im RNOP-09 Kollektiv entschlossen wird uns daher zu einem historischen Vergleich der beiden Studien.

3.1.2 Tabellarische Gegenüberstellung beider Studienkollektive

Tab. 7:

Basis-Daten zu den Patientencharakteristika aus dem RNOP-09- sowie EORTC26981/NCIC-CE.3-Studienkollektiv		
	Studiengruppe RNOP-09 (N=63) N (%)	Studiengruppe EORTC / NCI (N=287) N (%)
Geschlecht		
Weiblich	23 (36.5)	102 (35.5)
Männlich	40 (63.5)	185 (64.5)
Alter (in Gruppen)		
<=50	19 (30.2)	95 (33.1)
51-60	19 (30.2)	109 (38.0)
>60	25 (39.7)	83 (28.9)
Aktivitätsindex nach WHO		
0	22 (34.9)	113 (39.4)
1	33 (52.4)	136 (47.4)
2	8 (12.7)	38 (13.2)
Ausmaß der chirurgischen Resektion		
Vollständig	28 (44.4)	113 (39.4)
Partiell	23 (36.5)	126 (43.9)
Biopsie	9 (14.3)	48 (16.7)
Unbekannt	3 (4.8)	0 (0.0)
Kortikosteroide zu Studienbeginn		
Nein	39 (61.9)	94 (32.8)
Ja	18 (28.6)	193 (67.2)
Unbekannt	6 (9.5)	0 (0.0)
MGMT-Promotor		
Methyliert	16 (25.4)	46 (16.0)
Nicht methyliert	17 (27.0)	60 (20.9)
Unbekannt	30 (47.6)	181 (63.1)

Basis-Daten zu den Patientencharakteristika aus dem RNOP-09- sowie EORTC26981/NCIC-CE.3-Studienkollektiv		
	Studiengruppe RNOP-09 (N=63) N (%)	Studiengruppe EORTC / NCI (N=287) N (%)
Überleben bei Auswertung		
Lebend	22 (34.9)	33 (11.5)
Verstorben	41 (65.1)	254 (88.5)
Progressionsfreies Überleben bei Analyse		
Progressionsfrei und lebend	7 (11.1)	15 (5.2)
Progress oder verstorben	56 (88.9)	272 (94.8)

3.2 Verträglichkeit und Toxizität der Kombinationstherapie

3.2.1 Ergebnisse der Phase I (Dosisescalation) sowie vergleichende Darstellung der Daten aus RNOP-09 und EORTC/NCI-CE3

Zur Ermittlung Dosis limitierender Toxizitäten (DLT) sowie einer maximal verträglichen Dosis (MTD) von PEG-liposomalem Doxorubicin wurde im ersten Teil der Studie (Phase I) eine Dosisescalations-Untersuchung durchgeführt. Beginnend mit einer Initialdosis von 5 mg/m², wurde Caelyx[®] in einem 3 (+3) – Eskalationsdesign um jeweils 5 mg/m² pro Dosisstufe schrittweise auf maximal 20 mg/m² gesteigert. Statt 3 konnten auch 4 Patienten pro Gruppe rekrutiert werden. Aufgrund einer DLT in der ersten Eskalationsgruppe (5 mg/m²) – in Form einer Leukopenie und Neutropenie vom Grad 4 - musste diese um 3 Patienten von 4 auf 7 Probanden erweitert werden. In den übrigen Dosisstufen, welche in der 2. Gruppe (10 mg/m²) aus 4, in der 3. Gruppe (15 mg/m²) aus 3 und in der 4. Gruppe (20 mg/m²) aus 4 Patienten bestanden, traten keine weiteren DLT mehr auf. Da die finale Eskalationsdosis von 20 mg/m² in der letzten Gruppe keine DLT hervorgerufen hatte, wurde eine MTD nicht erreicht. Daraufhin ging die Studie in die Wirksamkeitsphase (Phase II) über, in der für PEG-liposomales Doxorubicin eine Standarddosis von 20 mg/m² festgelegt wurde. In der nachfolgenden Tabelle sind diejenigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen 3. und 4. Grades aus Phase I sowie II aufgeführt, für die Vergleichsdaten aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie verfügbar waren. Alle Daten aus der Gegenüberstellung beziehen sich auf die Patienten- und nicht die Zyklenzahl, um sie trotz der unterschiedlichen Anzahl an Zyklen vergleichbar zu machen.

Im Zusammenhang mit PEG-liposomalem Doxorubicin trat als häufigste Nebenwirkung die palmar-plantare Erythrodyästhesie (PPED) auf. Zumindest in leichter Ausprägung (Grad 1 und 2) war sie bei nahezu allen Patienten zu finden (Daten nicht aufgeführt). Zu hochgradigen kutanen Manifestationen in Form einer PPED 3. Grades, auch als bullöses Exanthem definiert, kam es insgesamt bei 4 Patienten (6.3%). In der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie betrug die Häufigkeit hochgradiger kutaner Nebenwirkungen (Grad 3+4) insgesamt 3%. Schwere Mucosa-assoziierte Komplikationen in Form einer Stomatitis überschritten nicht den

NCI-CTC-Grad 3 und betrafen 2 Patienten (3.2%). Mit einer Häufigkeit von ebenfalls 3.2% traten drittgradige Ödeme bei 2 Studienteilnehmern auf und bei einem Patienten (1,6%) kam es im Rahmen der Infusion zu einer anaphylaktischen Reaktion vom Grad 4.

Tab. 8:

Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil (Grad 3+4) des RNOP-09 - sowie EORTC26981/NCIC CE.3–Studienkollektivs, bezogen auf die Patientenzahl			
	Common toxicity criteria (NCI-CTC-Version 3.0)		
	RNOP-09 Grad 3 N (%)	RNOP-09 Grad 4 N (%)	EORTC / NCIC Grad 3+4 N (%)
Gastrointestinal Übelkeit/Erbrechen	4 (6.3)	0 (0.0)	6 (2)
Haut PPED	4 (6.3)	0 (0.0)	9 (3)
Infektionen Nicht spezifiziert	18 (28.6)	1 (1.6)	20 (7)
Blut/Knochenmark Leukopenie Thrombopenie Anämie	9 (14.3) 4 (6.3) 0 (0.0)	3 (4.7) 3 (4.7) 2 (3.2)	20 (7.0) 33 (12.0) 4 (1.0)

Bezogen auf toxische Effekte des Kombinationsregimes aus Temozolomid und PEG-liposomalem DOX waren myelosuppressive Nebenwirkungen am häufigsten festzustellen. Schwerwiegende (Grad 3 und 4) Leukozytopenien traten bei 12 Patienten auf (19% versus 7% in EORTC26981/NCIC-CE.3), Thrombozytopenien gleicher Grade fanden sich bei 7 Probanden (11% versus 12% in EORTC26981/NCIC-CE.3) und schwere Anämien ereigneten sich in 2 Fällen (3.2% versus 1% in EORTC26981/NCIC-CE.3). Die mit Abstand am häufigsten diagnostizierte hämatologische Komplikation, für die keine Vergleichsdaten aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie vorliegen, stellten hochgradige Lymphozytopenien dar, von denen 6 Patienten (9.5%) Manifestationen vom Grad 3 und 27 Studienteilnehmer (42.9%) Ausprägungen vom Grad 4 aufwiesen. Somit kam es bei insgesamt 33 Patienten (52,3%) zu Lymphozytopenien schweren Ausmaßes. Den größten Teil dadurch bedingter Infektionen machten 8 ambulant erworbene Pneumonien (12.6%) höheren Grades (Grad 3 und 4) aus, welche jeweils eine mögliche Korrelation mit dem neu eingesetzten Chemotherapeutikum sowie in 7 Fällen eine Ausprägung 3. Grades aufwiesen. Einen ebenfalls möglichen Zusammenhang mit der Prüfsubstanz PEG-liposomales Doxorubicin zeigten die weiteren infektiösen Komplikationen jeweils 3. Grades, unter denen Gastroenteritiden, labiale Herpes simplex-Infektionen sowie Harnwegsinfekte bei jeweils 2 Patienten (3,2%), grippale Infekte bei insgesamt 3 Patienten (4,8%) und jeweils ein Wundinfekt sowie ein Herpes zoster ophthalmicus (1,6%) zu finden waren. Aus dem Spektrum gastrointestinaler Auswirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, jeweils vom Grad 3, mit einer Rate von insgesamt 6,3% zu erwähnen; höhergradige Ausprägungen wurden nicht diagnostiziert. In der

EORTC26981/NCIC-CE.3 Vergleichsstudie lag die Häufigkeit solcher schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungsformen, also von Übelkeit und Erbrechen (Grad 3 und 4) mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitssubstitution (CTCAE, Version 3.0), bei insgesamt 2%. Weitere gastrointestinale Nebenwirkungen 3. Grades traten in der vorliegenden Studie zudem in Form von Appetitlosigkeit bei einem Patienten (1,6%) sowie als Diarrhö bei 3 Probanden (4,8%) auf. Eine von Patienten häufig geschilderte Nebenwirkung stellten Kopfschmerzen dar, welche in hochgradiger Ausprägung (Grad 3 und 4) insgesamt 36,2% ausmachten: 21 Patienten (33%) beklagten drittgradige, 2 Patienten (3,2%) viertgradige Kopfschmerzen. Schwere neurologische Komplikationen beschränkten sich auf den Maximalgrad 3 und äußerten sich bei 7 Patienten (11%) mit Neuropathien, bei jeweils 2 Probanden (3,2%) mit Somnolenz, Schwindel, Depression oder kognitiven Störungen sowie im Falle eines Probanden (1,6%) mit ataktischen Problemen. Kardiotoxische Nebenwirkungen in Form ventrikulärer Arrhythmien, Herz-Kreislaufstörungen oder gar Kardiomyopathien mit konsekutiver Herzinsuffizienz wurden bei keinem der Studienteilnehmer festgestellt. Vaskuläre Komplikationen ereigneten sich in Form zweier tiefer Beinvenenthrombosen (3,2%), jeweils vom Grad 3, sowie einer (1,6%) Lungenembolie 4. Grades.

3.2.2 Tabellarische Zusammenfassung aller in RNOP-09 erfasster schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen 3. und 4. Grades, welche im Verlauf der RNOP-09-Studie erfasst wurden, sind in der folgenden Tabelle nochmals, diesmal im Bezug auf die Gesamt-Zyklenzahl (230.5), zusammengefasst.

Tab. 9:

Sämtliche Adverse Events (AE) 3. und 4. Grades (NCI-CTC-Vers. 3) aus der RNOP-09-Studie bezogen auf die Gesamtzahl der Zyklen von 230,5		
	Grad 3 N (%)	Grad 4 N (%)
Gastrointestinal		
Übelkeit	1 (0.4)	0 (0.0)
Erbrechen	3 (1.3)	0 (0.0)
Diarrhö	3 (1.3)	0 (0.0)
Appetitlosigkeit	1 (0.4)	0 (0.0)
Stomatitis	2 (0.9)	0 (0.0)
Myelosuppression		
Thrombopenie	5 (2.2)	5 (2.2)
Neutropenie	33 (14.3)	11 (4.8)
Lymphopenie	104 (45.1)	3 (1.3)
Anämie	4 (1.7)	2 (0.9)
Haut		
PPED	4 (1.7)	0 (0.0)
Ödem	2 (0.9)	0 (0.0)
Anaphylaxie	0 (0.0)	1 (0.4)
Infektionen		
Pneumonie, ambulant erworben	7 (3.0)	1 (0.4)
Grippaler Infekt	3 (1.3)	0 (0.0)
Gastroenteritis	2 (0.9)	0 (0.0)
Herpes simplex, labial	2 (0.9)	0 (0.0)
Herpes zoster, ophthalmicus	1 (0.4)	0 (0.0)
Harnwegsinfekt	2 (0.9)	0 (0.0)
Wundinfekt	1 (0.4)	0 (0.0)
Herz und Gefäße		
Kardiotoxizität	0 (0.0)	0 (0.0)
Schmerzen		
Kopfschmerzen	21 (9.1)	2 (0.9)
Neurologie		
Neuropathie	7 (3.0)	0 (0.0)
Somnolenz	2 (0.9)	0 (0.0)
Ataxie	1 (0.4)	0 (0.0)
Schwindel	2 (0.9)	0 (0.0)
Kognition	2 (0.9)	0 (0.0)
Depression	2 (0.9)	0 (0.0)

3.2.3 Serious Adverse Events in RNOP-09

Neben den aufgeführten Adverse Events kam es im Studienverlauf zu insgesamt 58 schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sogenannten Serious Adverse Events (SAE), wovon 10 Ereignisse eine mögliche oder höhere Korrelation mit der Prüfsubstanz PEG-liposomales Doxorubicin aufwiesen und jeweils mit einer Ausprägung (NCI-CTC-Vers. 3.0) 3. oder 4. Grades auftraten. Eine Übersicht findet sich in unten stehender Tabelle.

Tab. 10:

Serious Adverse Events (SAE) aus RNOP-09 mit mindestens möglicher Korrelation zu PEG-liposomalem Doxorubicin, bezogen auf die Patientenzahl				
	NCI-CTC-Version 3.0		Korrelation	
	Grad 3 N (%)	Grad 4 N (%)	PEG-liposomales Doxorubicin	Temozolomid
Exanthem		1 (1.6)	möglich	möglich
Allergische Reaktion		1 (1.6)	eindeutig	keine
Anämie	1 (1.6)		eindeutig	möglich
		1 (1.6)	möglich	möglich
		1 (1.6)	wahrscheinlich	wahrscheinlich
Leukozytopenie		1 (1.6)	eindeutig	möglich
Thrombozytopenie	1 (1.6)		möglich	möglich
		1 (1.6)	eindeutig	möglich
<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie	2 (3.2)		möglich	möglich
Schwindel	1 (1.6)		möglich	möglich

So kam es bei 2 Patienten (3.2%) zu einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie 3. Grades, insgesamt 6 Patienten (9.5%) erlitten hochgradige myelosuppressive Nebenwirkungen (Grad 3 und 4), eine allergische Reaktion sowie ein generalisiertes Exanthem an Stamm und Extremitäten fanden sich bei jeweils einem Studienteilnehmer (1.6%) in viertgradiger Ausprägung und ebenfalls ein Proband (1.6%) wurde durch Schwindel 3. Grades auffällig. Zu erwähnen sind zudem 2 thrombembolische Komplikationen, die in einem Fall in Form einer tiefen Beinvenenthrombose 3. Grades und bei einem anderen Patienten in Form einer beidseitigen Lungenembolie 4. Grades auftraten. Ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde jedoch für beide Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen. Insgesamt ereigneten sich im Studienzeitraum 5 Serious Adverse Events mit jeweils letaler Folge, deren Korrelationen mit beiden Prüfsubstanzen bei 4 Patienten unwahrscheinlich sowie in einem Fall nicht gegeben waren. Bei den tödlich endenden Zwischefällen handelte es sich im Einzelnen um zwei schwerwiegende Infektionen bei normaler absoluter Neutrophilen-Zahl, einen Patienten mit rapidem

Verfall des Allgemeinzustandes, einen anderen mit massiver kognitiver Beeinträchtigung sowie einen Fall mit einem KPS von weniger als 20%.

3.3 Wirksamkeit des Kombinationsregimes

3.3.1 Ergebnisse zu den primären und sekundären Zielkriterien für das gesamte Studienkollektiv

Alle Studienteilnehmer wurden nach Studienbeginn mindestens bis zum Auftreten eines Progress beobachtet. Während dieser Verlaufsbeobachtung war ein Patient bezüglich des follow-up nicht mehr erreichbar, weshalb seine Daten mit Stichtag des Abschlusses der letzten Kontrolluntersuchung in die Auswertung eingingen. Hinsichtlich des primären Zielkriteriums PFS-12 ergab sich für das Gesamtkollektiv der RNOP-09-Studie ein Wert von 30.2% [95%-Konfidenzintervall 19.4-41.6] verglichen mit 26.9% [95%-Konfidenzintervall 21.9-32.2] in der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie. Eine Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für sowohl RNOP-09 als auch EORTC26981/NCIC-CE.3 findet sich in folgender Tabelle:

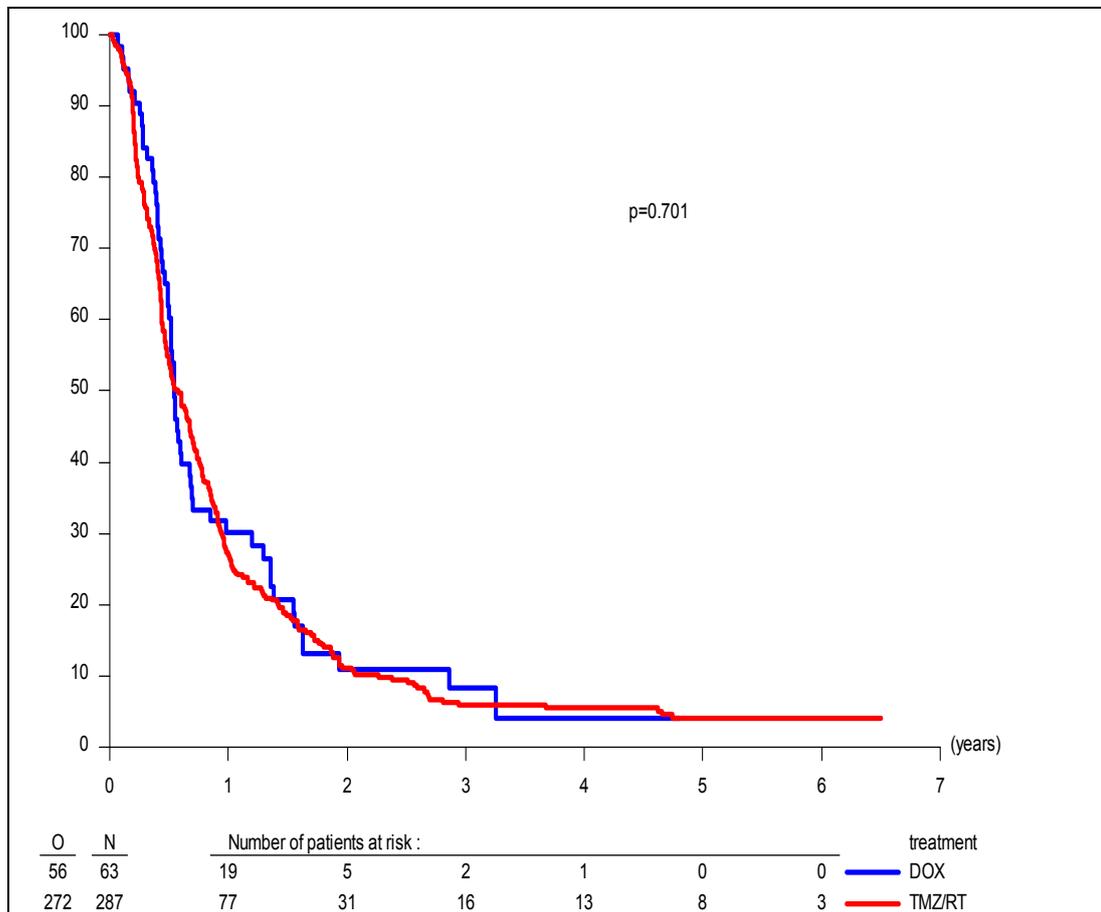
Tab. 11:

Primäre und sekundäre Zielkriterien mit 95%-Konfidenzintervallen für das gesamte Studienkollektiv in RNOP-09 und EORTC26981/NCIC-CE.3		
	RNOP-09 (N = 63)	EORTC / NCI (N = 287)
Primärer Endpunkt PFS-12	30.2% [19.4-41.4]	26.9% [21.9-32.2]
Sekundäre Endpunkte		
PFS-24	11.0% [4.4-20.9]	11.2% [7.9-15.1]
mPFS (Monate)	6.5 [6.0-8.3]	6.9 [5.8-8.2]
mOS (Monate)	17.6 [12.2-22.7]	14.6 [13.2-16.8]
OS-12	60.3% [47.2-71.2]	61.2% [55.3-66.6]
OS-24	35.3% [22.1-48.7]	27.2% [22.2-32.5]

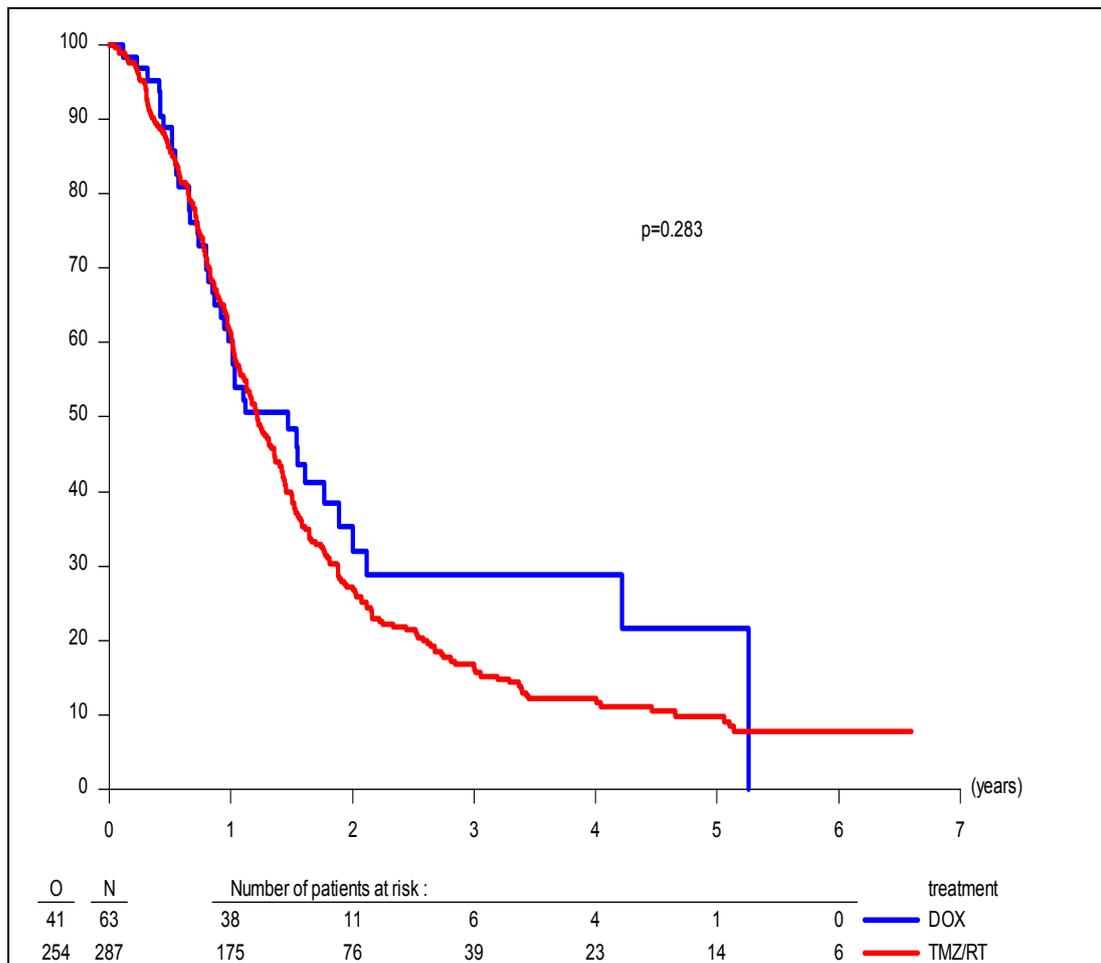
Bei den sekundären Endpunkten betrug das PFS-24 11.0% [95%-Konfidenzintervall 4.4-20.9], verglichen mit 11.2% [95%-Konfidenzintervall 7.9-15.1] in EORTC/NCI und das mPFS 6.5 Monate [95%-Konfidenzintervall 6.0-8.3] gegenüber 6.9 Monaten [95%-Konfidenzintervall 5.8-8.2]. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) war mit 17.6 Monaten [95%-Konfidenzintervall 12.2-22.7] versus 14.6 Monate [95%-Konfidenzintervall 13.2-16.8] zu beziffern. Hinsichtlich des OS-12 ergab sich nach dem RNOP-09-Protokoll ein Wert von 60.3% [95%-Konfidenzintervall 47.2-71.2] und im EORTC/NCI-Versuch von 61.2% [95%-Konfidenzintervall 55.3-66.6]. Der Anteil an Patienten, die länger als zwei Jahre überlebten (OS-24), lag in der vorliegenden Studie bei 35.3% [95%-Konfidenzintervall 22.1-48.7], in der Vergleichsstudie bei 27.2% [95%-Konfidenzintervall 22.2-32.5]. Acht Wochen nach Diagnosestellung zeigten 2 Patienten (3.2%) eine komplette Remission (CR), 3 Patienten (4.8%) eine partielle Remission und 41 Studienprobanden (65.1%) Zeichen einer

Krankheitsstabilisierung (SD). Gegenüber dieser Summe von initial 73% progressionsfreier Patienten (CR+PR+SD) lag deren Anteil 2 Monate nach Initiierung der Erhaltungstherapie, d.h. 20 Wochen nach Resektion des Glioblastoms, bei insgesamt noch 53%, was 34 Patienten entspricht.

Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS in RNOP-09 versus EORTC/NCI - RT+TMZ

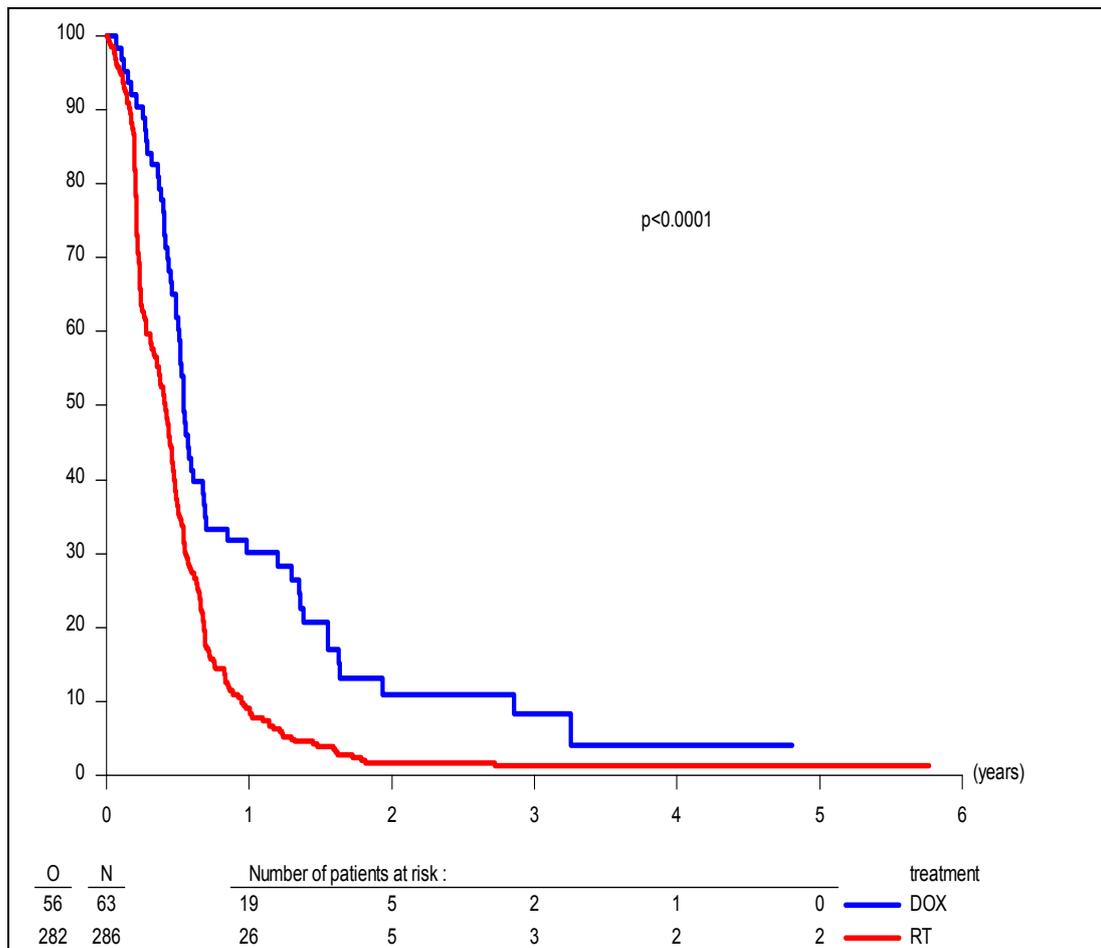


In der vorangegangenen sowie folgenden Graphik sind die Survivalfunktionen nach Kaplan-Meier dargestellt, in denen sowohl das PFS als auch das OS aus dem RNOP-09-Schema gegen die entsprechenden Werte aus dem kombinierten Strahlentherapie- und Chemotherapiearm (Temozolomid) der EORTC26981/NCI-CE.3-Studie aufgetragen sind. Der durch Signifikanztestung errechnete p-Wert betrug im Bezug auf das progressionsfreie Überleben p (PFS) = 0.701 und hinsichtlich des Gesamtüberlebens p (OS) = 0.283.

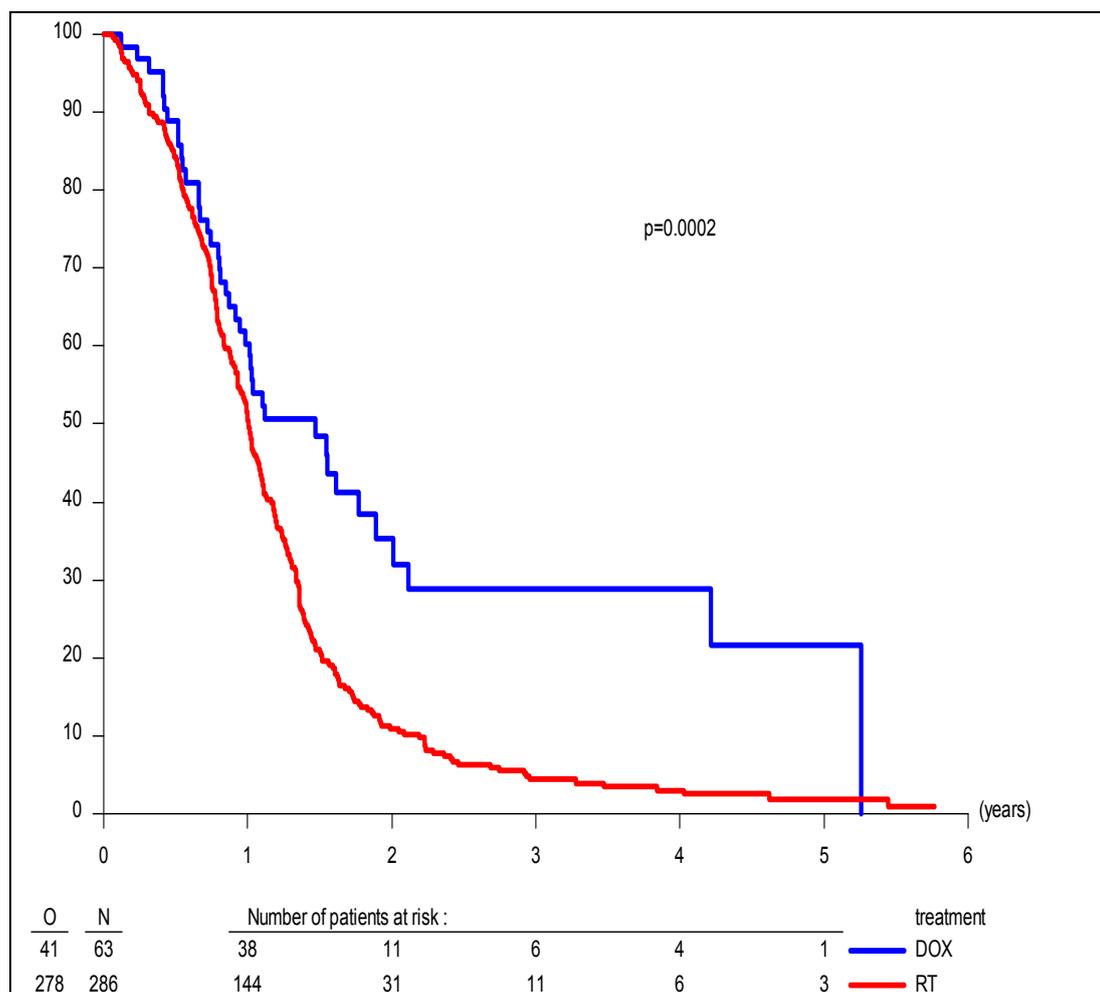
Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve für OS in RNOP-09 versus EORTC/NCI – RT+TMZ

Unter Berücksichtigung der wichtigsten Einflussfaktoren, also Resektionsausmaß, Alter in Klassen (< 50 Jahre, 51 -60 Jahre, > 60 Jahre), Aktivitätsindex (nach Karnofsky bzw. WHO) und Kortikosteroidmedikation, wurden mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse die angepassten Hazard Ratios (HR) für die Zielkriterien PFS und OS berechnet. Dabei resultierte im Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) für Patienten im RNOP-09-Therapieregime eine Risikoreduktion von 9% - bei einem Progressrisiko von HR=0.91 [95%-Konfidenzintervall 0.67-1.26; p=0.58] – gegenüber Patienten, welche mit der Standardtherapie aus Radiatio und Temozolomid in der EORTC/NCI-Studie behandelt worden waren. Für das Gesamtüberleben (OS) lag diese Risikoverminderung durch Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin bei 21% (Sterberisiko HR=0.79 [95%-Konfidenzintervall 0.55-1.14; p=0.21]). Dieser Wert ist zwar nicht von statistischer Signifikanz, aber er zeigt einen positiven Trend mit womöglich klinischer Bedeutung, was in einem größeren Kollektiv weiter zu untersuchen wäre.

Ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich PFS und OS fand sich beim Vergleich des vorliegenden Studienregimes gegenüber dem alleinigen Strahlentherapiearm der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie.

Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für PFS in RNOP-09 versus EORTC/NCI – RT

Dies wird durch die beiden abgebildeten Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier und die entsprechenden p-Werte veranschaulicht, welche im Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei $p < 0.0001$ und für das Gesamtüberleben bei $p < 0.0002$ lagen. Für das PFS-12 als dem primären Zielkriterium äußerte sich dies in einem Wert von 30.2% [95%-Konfidenzintervall 19.4-41.6] in der RNOP-09-Studie gegenüber 9.1% [95%-Konfidenzintervall 6.1-12.8] in der Radiatio-Gruppe der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie. Für das Gesamtüberleben nach 2 Jahren, also dem OS-24, betrug der Unterschied 35.3% [95%-Konfidenzintervall 22.1-48.7] versus 10.9% [95%-Konfidenzintervall 7.6-14.8]. Bezogen auf die angepassten Hazard Ratios (HR) aus den Cox-Regressionsanalysen bedeutete die Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin eine Risikoreduktion für die Progression eines Glioblastom-Patienten von 45% (HR=0.55 [95%-Konfidenzintervall 0.39-0.75]) und für das OS ein um 44% vermindertes Sterberisiko bei HR=0.56 [95%-Konfidenzintervall 0.39-0.80], jeweils verglichen mit dem reinen Strahlentherapiearm aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie.

Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS in RNOP-09 versus EORTC/NCI – RT

3.3.2 Ergebnisse zum Methylierungsstatus des MGMT-Promotors und ihre Auswirkungen auf das Outcome der Patienten

Unter den 63 Patienten des RNOP-09-Studienkollektivs konnte der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors in mehr als der Hälfte der Fälle, nämlich bei 33 Probanden (52%), mit Hilfe einer methylierungsspezifischen PCR bestimmt werden. Was Prognosefaktoren und Outcome anbelangt, so war dieses Subkollektiv an Patienten, für die der Methylierungsstatus definiert werden konnte, repräsentativ für die gesamte Studiengruppe. Lediglich im Hinblick auf das Resektionsausmaß ließ sich ein gewisses Missverhältnis feststellen, da in der Gruppe der untersuchten Patienten offene chirurgische Eingriffe und damit partielle oder vollständige Tumorsektionen überwogen. Von den analysierten 33 Proben war bei 16 Patienten (48%) eine Methylierung des MGMT-Promotors festzustellen, hingegen bei 17 Probanden (52%) nicht. Das Verhältnis von unmethyliertem zu methyliertem MGMT-Promotor lag somit im Bereich früherer Studienergebnisse (Hegi ME et al., 2005).

Um die Auswirkungen dieses Einflussfaktors auf die Progressions- und Überlebenszeiten der Studienteilnehmer unter dem kombinierten Therapieregime aus Strahlentherapie, Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin beurteilen zu können, wurden alle Zielkriterien nochmals gesondert für die Subgruppe der 33 analysierten Probanden berechnet und nach dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors aufgeschlüsselt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst und den Daten der entsprechenden Subgruppen-Analyse aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie gegenübergestellt.

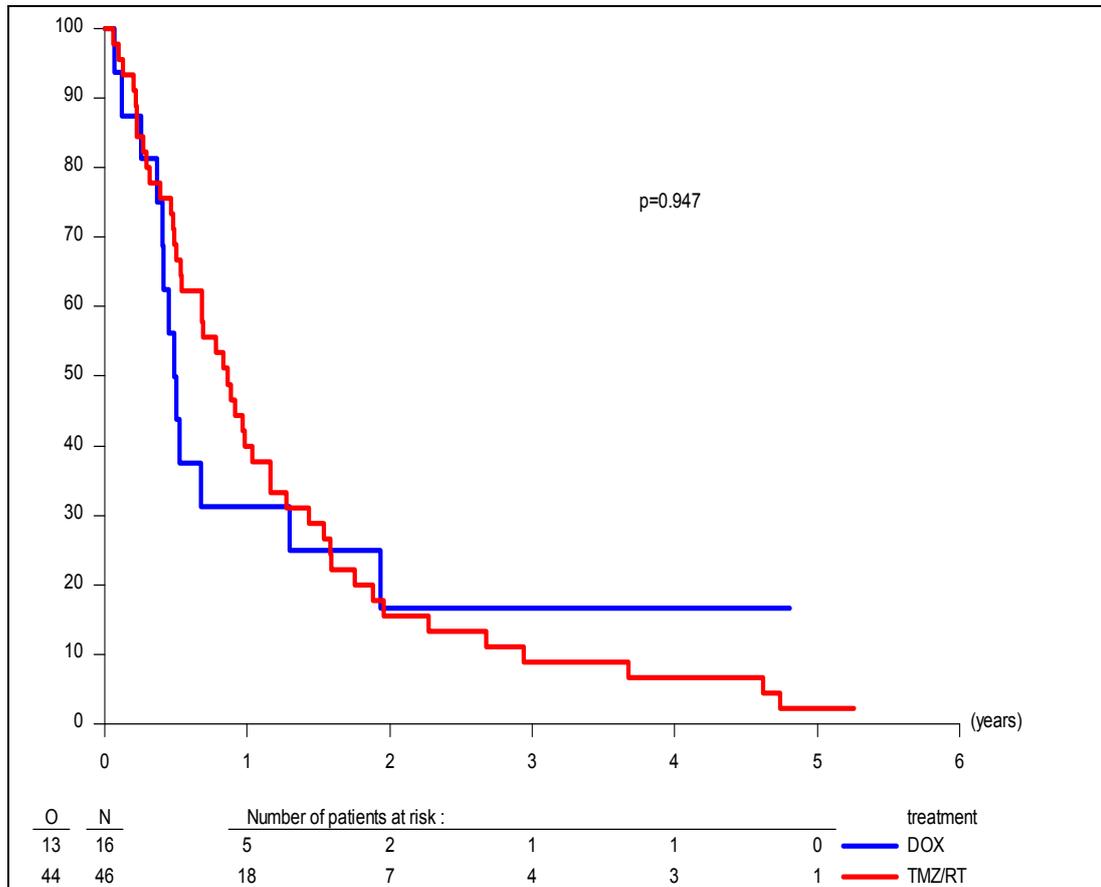
Tab. 12:

Primäre und sekundäre Zielkriterien mit 95%-Konfidenzintervallen in Abhängigkeit vom Methylierungsstatus des MGMT-Promotors in den jeweiligen Subgruppen von RNOP-09 und EORTC26981/NCIC-CE.3		
	RNOP-09 (N = 63)	EORTC / NCI (N = 287)
Primärer Endpunkt <u>PFS-12:</u> methylierter Promotor unmethylierter Promotor	31.3% [11.4-53.7] 25.5% [7.3-44.9]	40.0% [25.8-53.8] 13.3% [6.2-23.2]
Sekundäre Endpunkte <u>PFS-24:</u> methylierter Promotor unmethylierter Promotor <u>mPFS (Monate):</u> methylierter Promotor unmethylierter Promotor <u>mOS (Monate):</u> methylierter Promotor unmethylierter Promotor <u>OS-12:</u> methylierter Promotor unmethylierter Promotor <u>OS-24:</u> methylierter Promotor unmethylierter Promotor	16.7% [3.2-39.3] 0.0% [0.0-0.0] 6.0 [5.0-23.2] 6.5 [4.9-16.2] 13.4 [12.4-N] 10.4 [8.7-21.3] 68.8% [40.5-85.6] 41.2% [18.6-62.6] 37.5% [15.4-59.8] 16.5% [2.9-39.9]	15.6% [6.8-27.5] 13.3% [6.2-23.2] 10.3 [6.5-14.0] 5.3 [5.0-7.6] 23.4 [18.6-32.8] 12.7 [11.6-14.4] 77.8% [62.6-87.4] 56.7% [43.2-68.1] 48.9% [33.7-62.4] 14.8% [7.2-25.0]

Von besonderem Interesse war dabei die Frage nach einer therapeutischen Verbesserung für solche Patienten, die im Falle eines nicht methylierten MGMT-Promotors bisher weitaus schlechtere Überlebenschancen hatten als Glioblastom-Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor.

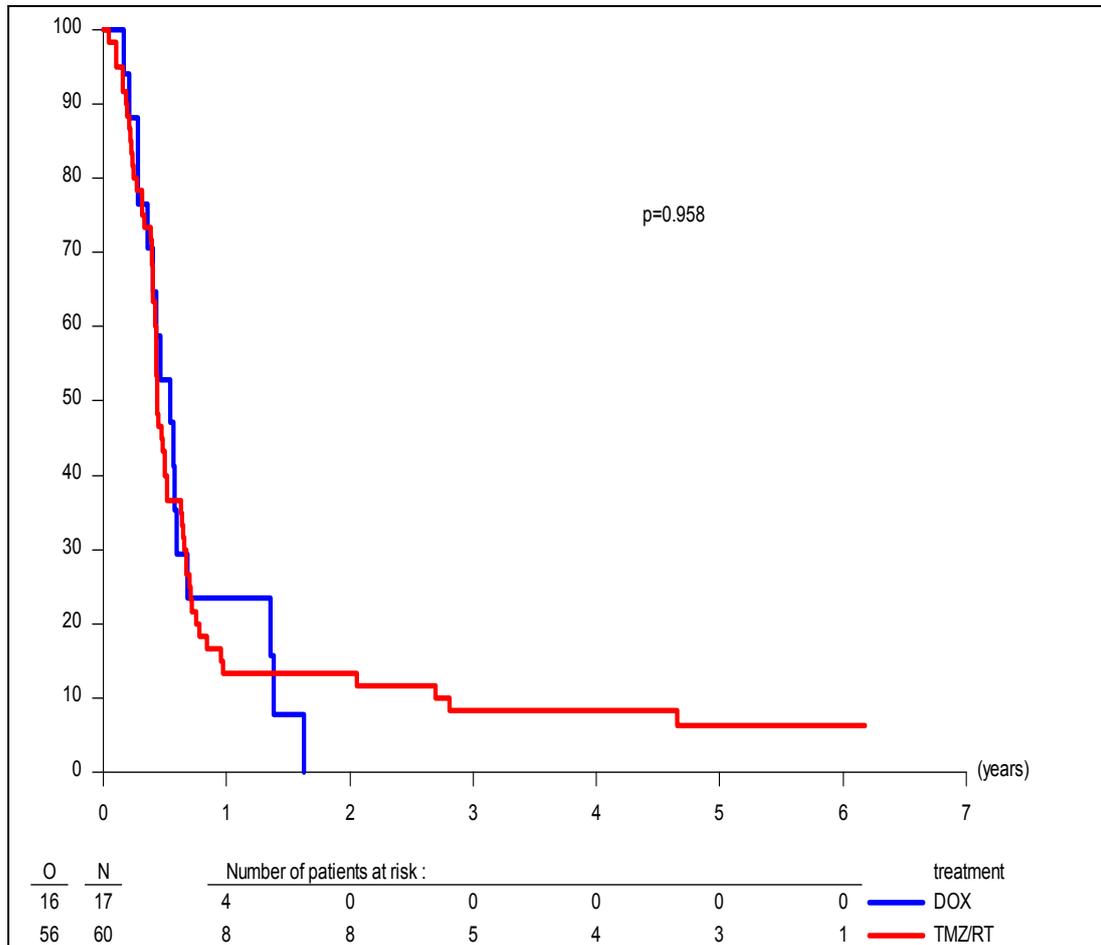
Während hinsichtlich des primären Zielkriteriums PFS-12 bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor in RNOP-09 ein Wert von 31.3% [95%-Konfidenzintervall 11.4-53.7] versus 40.0% [95%-Konfidenzintervall 25.8-53.8] in EORTC/NCI erreicht wurde, fanden sich in der Gruppe der Patienten mit nicht methyliertem Promotor 25.5% [95%-Konfidenzintervall 7.3-44.9] in unserer Studie gegenüber 13.3% [95%-Konfidenzintervall 6.2-23.2] in der Vergleichsstudie.

Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bei methyliertem MGMT-Promotorstatus in RNOP-09 versus EORTC/NCI – RT+TMZ



In den dargestellten Survival-Funktionen nach Kaplan-Meier sind sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in den nach dem Methylierungsstatus unterteilten Subgruppen aus der RNOP-09- sowie vergleichend angeführten EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie aufgetragen. Daraus ergibt sich nach Durchführung der Cox-Regressionsanalysen, dass Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor im RNOP-09-Schema ein um 21% geringeres Risiko für einen Progress ihres Tumors hatten (Sterberisiko HR=0.79 [0.39-1.61], p=0.52) als Patienten unter der Standardtherapie in der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie. Für Patienten mit unmethyliertem Promotor hingegen ergab sich keine Veränderung gegenüber dem Standardregime aus EORTC/NCI – hier war das Risiko für einen Progress mit einer angepassten HR=1.03 [0.47-2.26] bei p=0.94 zu beziffern.

Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bei unmethyliertem MGMT-Promotorstatus in RNOP-09 versus EORTC/NCI – RT+TMZ



Mit Blick auf das Gesamtüberleben lagen sowohl die Ergebnisse für Patienten mit methyliertem als auch für Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor nur knapp unter dem Äquivalenzniveau: so betrug die angepasste Hazard Ratio nach Regressionsanalyse für Patienten mit methyliertem Promotor $HR=0.98$ [95%-Konfidenzintervall 0.46-2.11] bei einem p-Wert von $p=0.97$ und die Reduktion des Sterberisikos lag für Patienten mit unmethyliertem Promotor bei lediglich 7% ($HR=0.93$ [95%-Konfidenzintervall 0.44-1.95]), wobei der p-Wert $p=0.84$ betrug.

Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve für OS bei methyliertem MGMT-Promotorstatus in RNOP-09 versus EORTC/NCI – RT+TMZ

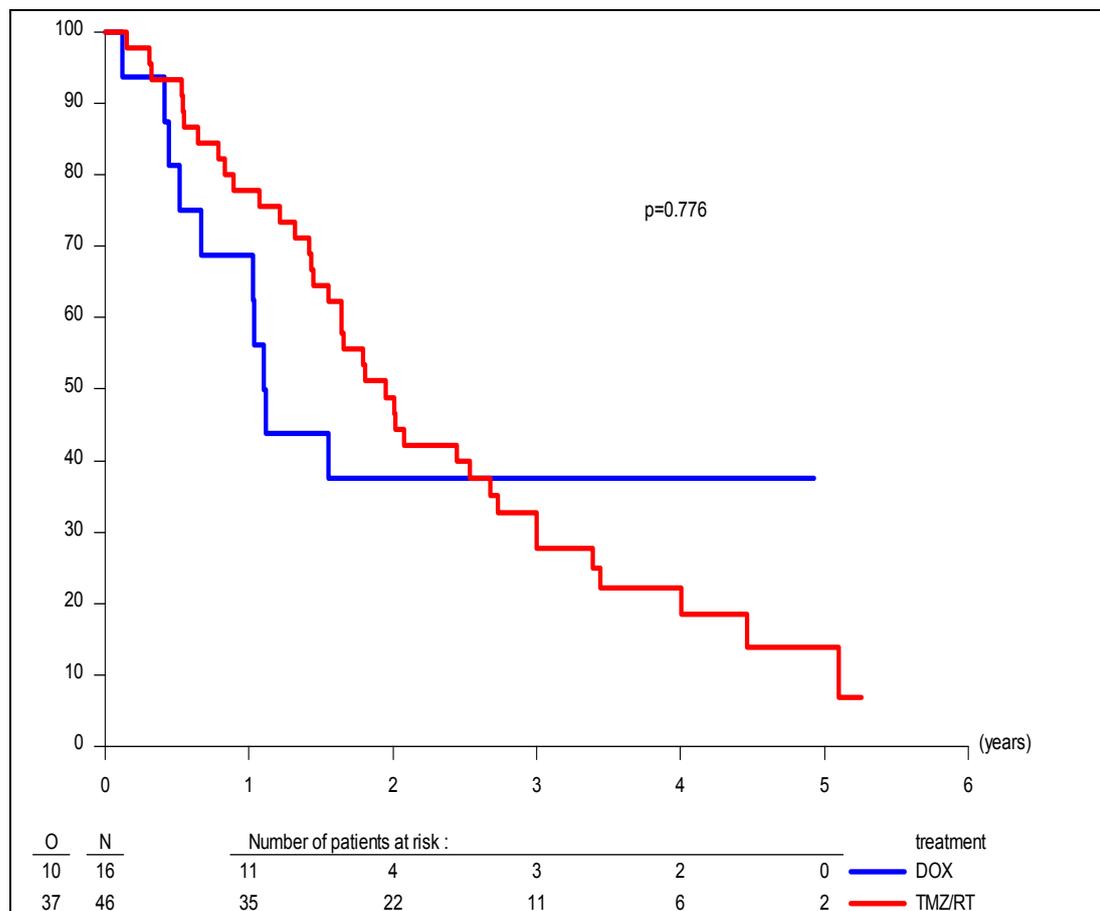
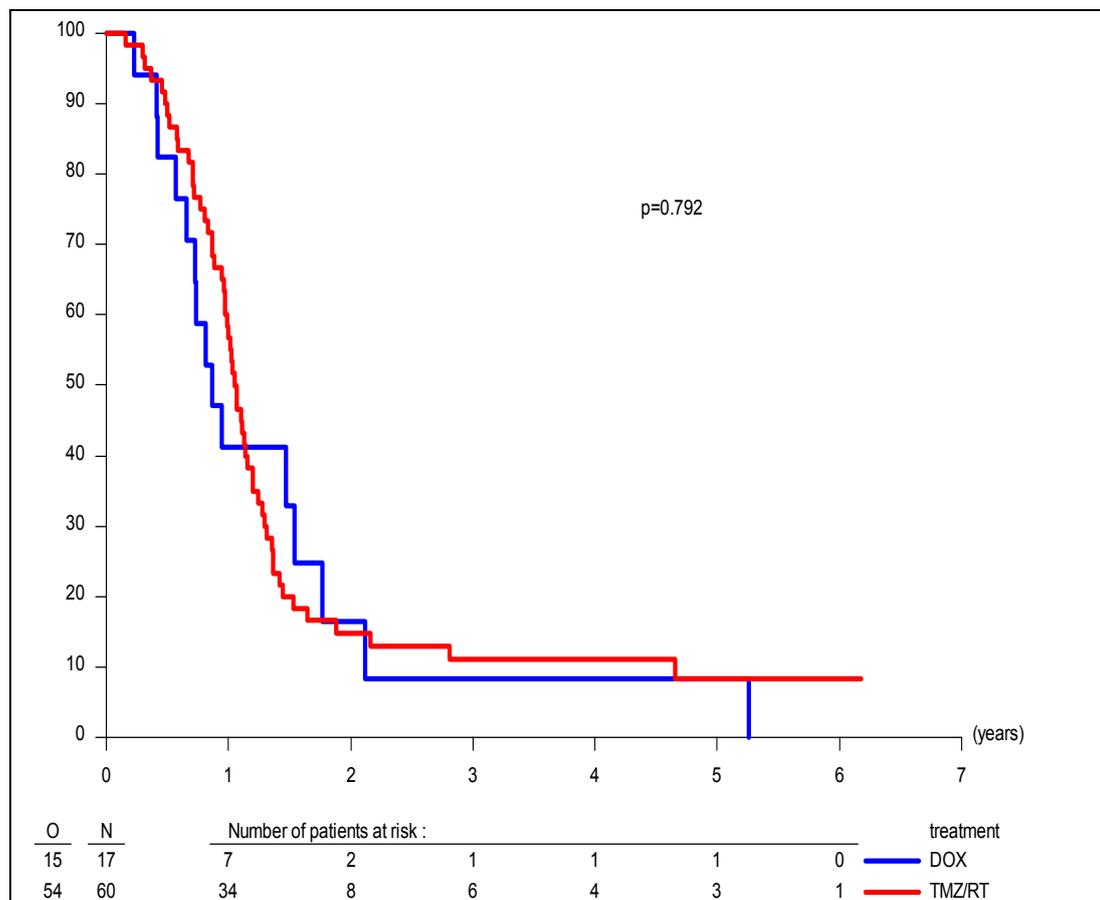


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve für OS bei unmethyliertem MGMT-Promotorstatus in RNOP-09 versus EORTC/NCI – RT+TMZ



4 Diskussion

4.1 Rationale einer Kombinationstherapie aus Radiatio, Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin

Die Zulassungsstudie EORTC26981/NCIC-CE.3 (Stupp R et al., 2005) hatte zur Etablierung des Therapieschemas aus Strahlentherapie und begleitend sowie adjuvant appliziertem Temozolomid als Standardregime in der Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastom geführt. Eine Weiterentwicklung dieser zwar fortschrittlichen, aber in der Gänze weiterhin begrenzten Behandlungsmöglichkeit zu erreichen, welche für die Patienten mit einer tiefgreifenden und langfristigen Verbesserung ihrer Überlebenschancen verbunden ist, war und bleibt eine der führenden Zielvorgaben der neuroonkologischen Forschung. Besonders im Hinblick auf Patienten, welche einen unmethylierten MGMT-Promotor aufweisen und von den bisherigen Behandlungsfortschritten nahezu überhaupt nicht profitieren, wird nach erfolgreichen Therapieansätzen gefahndet. Auf der Suche nach geeigneten Substanzen gilt es Medikamente zu finden, die sowohl eine adäquate Penetration der Blut-Hirn-Schranke und ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen als auch die Überwindung von Resistenzmechanismen – einem zentralen Problem der Glioblastom-Therapie – in Aussicht stellen. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wählte man für die vorliegende Studie eine neue Formulierung des Chemotherapeutikums Doxorubicin, genannt PEG-liposomales Doxorubicin. Während die ursprüngliche Substanz aufgrund einer sehr geringen Blut-Hirn-Schrankengängigkeit im Bereich der Glioblastom-Therapie nicht anwendbar ist und zudem ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, u.a. hinsichtlich kardiotoxischer Nebenwirkungen, aufweist, eröffnete die Entwicklung der pegylierten Formulierung neue Möglichkeiten. Einerseits hatte sie in präklinischen Studien zu malignen Gliomen sowohl im Bezug auf Pharmakologie als auch Wirksamkeit vielversprechende Ergebnisse geliefert, andererseits wurde das Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil durch die PEG-liposomale Verkapselung deutlich verbessert. Vor diesem Hintergrund zielte das vorliegende Studienprotokoll darauf ab, durch eine Erweiterung der etablierten Standardtherapie mit Hilfe dieses neuen und im Wirkmechanismus unterschiedlichen Chemotherapeutikums bestehende Resistenzmechanismen zu umgehen und insbesondere Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor zukünftig erfolgversprechender behandeln zu können. Außerdem ließen die Toxizitätsprofile der Einzelsubstanzen vermuten, dass eine Kombination der beiden Chemotherapeutika für Patienten gut verträglich sein könnte. Zielkriterien waren daher sowohl das Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil als auch Parameter des progressionsfreien sowie Gesamtüberlebens unter der Kombinationsbehandlung. Zur Validierung der Ergebnisse wurden diese im Rahmen eines historischen Vergleichs mit den entsprechenden Daten der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie (Stupp R et al., 2005) gemessen, sodass eine potentielle, statistisch signifikante Therapie- und Überlebensverbesserung gegenüber dem Standardregime detektiert werden könnte.

4.2 Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil

Die Gesamtheit unerwünschter Arzneimittelwirkungen im RNOP-09-Protokoll, einschließlich schwerwiegender Ereignisse (SAE), ergab ein insgesamt akzeptables, wenn auch gesteigertes Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil.

4.2.1 Mucokutane Nebenwirkungen

Die mit Abstand häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung unter PEG-liposomalem Doxorubicin, welche dieser Prüfsubstanz eindeutig zuzuordnen ist, war die palmar-plantare Erythrodyästhesie (PPED). In drittgradiger Ausprägung war sie bei 6,3% der Patienten zu diagnostizieren, schwerere Verlaufsformen waren nicht zu beobachten. Diese erhöhte Inzidenzrate hochgradiger PPED-Manifestationen wird auch im Vergleich mit der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie deutlich, wo palmar-plantare Erythrodyästhesien vom Grad 3 und 4 in nur 3% der Fälle zu finden waren (Stupp R et al., 2005). Vermutlich beruht die gesteigerte PPED-Häufigkeit darauf, dass PEG-liposomales Doxorubicin in den kleinen Kapillaren der Haut akkumuliert (Lyass O et al., 2000; Remlinger KA, 2003). Berücksichtigt man zudem die Turnover-Zeit der Epidermalzellen von durchschnittlich 3 bis 4 Wochen, könnte sich die Haut bei kürzeren Dosierungsintervallen – 2 Wochen im vorliegenden Studienprotokoll – nicht ausreichend regenerieren und die folgende Caelyx®-Applikation würde in eine vulnerable Phase treffen (Lyass O et al., 2000). Eine Verminderung der PPED-Frequenz sowie Vermeidung viertgradiger PPED-Formen im weiteren RNOP-09-Studienzeitraum ist wahrscheinlich auf die im Untersuchungsverlauf täglich durchgeführte orale Applikation von Pyridoxin 3x100 mg sowie niedrig dosierter Kortikosteroide und auf den Einsatz von Kühlkissen während der Infusionszeit zurück zu führen (Vail DM et al., 1998). Außerdem wird aufgrund früherer Studienergebnisse vermutet, dass toxische Auswirkungen auf die Haut seltener und in schwächerem Maße auftreten, wenn die monatliche Gesamtdosis von PEG-liposomalem Doxorubicin 60 mg/m² nicht überschreitet (Lyass O et al., 2000), was auf das vorliegende Protokoll zutrif. Eine weitere kutane Manifestation, die jedoch nicht so eindeutig wie die PPED auf PEG-liposomales Doxorubicin zurück zu führen ist (Korrelation mit beiden Prüfsubstanzen jeweils möglich) präsentierte ein Patient in Form eines viertgradigen, ausgedehnten Exanthems an Stamm und Extremitäten. Schwere Mucosa-assoziierte Komplikationen waren gegenüber den in der Fachinformation angegebenen Daten (Essex Pharma, Fachinformation Caelyx, 2007) mit 3,2% relativ selten. Nennenswert ist noch das rare Auftreten schwerer infusionsbedingter Unverträglichkeitsreaktionen unter PEG-liposomalem Doxorubicin, von denen lediglich eine anaphylaktische Reaktion vierten Grades fest zu stellen war. Vergleichsdaten aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie sind für die letzt genannten Fälle nicht verfügbar.

4.2.2 Myelotoxizität

Myelosuppressive Effekte zeigten sich im RNOP-09-Protokoll insgesamt häufiger sowie in stärkerer Ausprägung als im EORTC26981/NCIC-CE.3-Protokoll. Obwohl ein direkter Vergleich der beiden Studien aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen nicht zulässig ist, scheint die Zunahme von PEG-

liposomalem Doxorubicin zu einer Steigerung der myelotoxischen Auswirkungen von Temozolomid zu führen.

Während schwere (Grad 3 und 4) Thrombopenien mit 11% versus 12% und Anämien mit 3,2% versus 1% in EORTC26981/NCIC-CE.3 (Stupp R et al., 2005) in beiden Studien mit annähernd gleicher Häufigkeit auftraten, differierten die Zahlen im Bezug auf schwere Leukopenien (Grad 3 und 4) deutlich. So ereigneten sich diese in RNOP-09 mit 19% annähernd dreifach so häufig wie in EORTC26981/NCIC-CE.3, wo sie mit 7% beziffert wurden (Stupp R et al., 2005).

Besonders ausgeprägt war die myelotoxische Wirkung des Kombinationsregimes hinsichtlich Lymphopenien. Zwar sind hierzu keine Daten aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie verfügbar, doch macht auch ein Vergleich mit entsprechenden Angaben in den Fachinformationen der Prüfsubstanzen (Essex Pharma, Fachinformation Caelyx, 2007; Essex Pharma, Fachinformation Temozolomid, 2004) deutlich, dass es in RNOP-09 zu additiven Nebenwirkungen im Bereich der Leukopoese und insbesondere der Lymphopoese gekommen ist. Bezogen auf die Patientenzahl des RNOP-09-Studienkollektivs (63) wurden in 9,5% drittgradige und in 42,9% viertgradige Lymphopenien diagnostiziert. Hochgradige (Grad 3 und 4) Ausprägungen waren somit in insgesamt 52,4% des Studienkollektivs zu finden – ein hoher Prozentsatz, der vermutlich auch mit der vermehrten Inzidenz infektiöser Komplikationen in Zusammenhang steht.

4.2.3 Infektionen

Verglichen mit der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie, wo es im kombinierten Strahlentherapie- und Temozolomid-Arm (287 Patienten) über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg zu insgesamt 20 (7,0%) hochgradigen (Grad 3 und 4) Infektionen kam (Stupp R et al., 2005), belief sich die Summe im RNOP-09-Studienkollektiv auf 19, i.e. 30,2% Infektionen schweren Ausmaßes (Grad 3 und 4) – eine Steigerung um den Faktor 4. Deutlich führend waren hierbei 8 (12,7%) hochgradige (Grad 3 und 4) pneumonische Komplikationen, die abgesehen von einem Fall jeweils als drittgradige Ereignisse eingestuft wurden. In der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie werden in diesem Zusammenhang 3 Pneumonien (1,0%) aufgeführt (Stupp R et al., 2005). Das übrige Infektionsspektrum stellt sich in RNOP-09 mit grippalen Infekten, Gastroenteritiden, Herpes simplex-Infektionen, Harnwegsinfekten sowie jeweils einem Herpes Zoster und Wundinfekt sehr heterogen dar. In EORTC26981/NCIC-CE.3 findet sich hierzu keine weitere Aufschlüsselung. Diese insgesamt erhöhte Inzidenz schwerwiegender infektiöser Komplikationen im vorliegenden Studienprotokoll legt nahe, dass das Kombinationsregime aus Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin für Patienten mit einem gesteigerten Risiko verbunden ist, an einem komplizierten Infekt zu erkranken.

Das wird außerdem durch die Tatsache unterstrichen, dass trotz der (während Strahlentherapie) obligaten Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol zwei Patienten (3,2%) eine opportunistische Infektion mit *Pneumocystis jierovicii* erlitten, welche jeweils als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung dritten Grades mit möglicher Korrelation zu den beiden Prüfsubstanzen klassifiziert wurden. In der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie wird von lediglich einer (0,35%) opportunistischen Infektion in Form einer gesicherten bakteriellen und Candida-Pneumonie berichtet (Stupp R et al., 2005). Vor dem Hintergrund eines eher kleinen Patientenkollektivs in RNOP-09 muss angesichts dieser Inzidenzen von einem

erhöhten Risiko für schwere Infekte unter der getesteten Kombinationstherapie ausgegangen werden.

4.2.4 Gastrointestinale Beschwerden

Ebenfalls von den kombinierten toxischen Effekten PEG-liposomalen Doxorubicins und Temozolomids gekennzeichnet zeigt sich der Bereich gastrointestinaler Unverträglichkeiten. Während die jeweils singuläre Verabreichung von Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin in der Regel von moderater, durch antiemetische Behandlung gut kontrollierbarer Übelkeit und konsekutivem Erbrechen begleitet ist (Essex Pharma, Fachinformation Temozolomid, 2004; Essex Pharma, Fachinformation Caelyx, 2007; Gabizon A, Martin F, 1997b), scheint die Kombination der beiden Wirkstoffe mit einer vermehrten Inzidenz und etwas schwereren Verlaufsformen von Übelkeit und Erbrechen einher zu gehen. Zwar blieben viertgradige Ausprägungen aus, doch kam es in RNOP-09 zu insgesamt 6,3% Fällen von Übelkeit und Erbrechen 3. Grades – in der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie lag die Häufigkeit schwerer Manifestationen bei lediglich 2,0% (Stupp R et al., 2005). Somit liegt wiederum die Vermutung nahe, dass das Kombinationsregime der RNOP-09-Studie hierbei additive Nebenwirkungen verursacht, welche für die Patienten mit einer zusätzlichen Belastung verbunden sind.

4.2.5 Kardiotoxizität

In Übereinstimmung mit Untersuchungen zum pharmakologischen Verhalten PEG-liposomalen Doxorubicins sowie Ergebnissen früherer klinischer Studien (Gabizon A, Martin F, 1997b; Fabel K et al., 2001; Gabizon A et al., 2003; Hau P et al., 2004), waren unter dem RNOP-09-Protokoll keine kardiotoxischen Auswirkungen fest zu stellen - selbst wenn die kumulativen Dosen teilweise bis zu 550 mg/m² betragen und damit im Bereich einer „black box“-Warnung der FDA zur kumulativen Anthrazyklin-Gesamtdosis lagen, wonach das Kardiotoxizitätsrisiko unter einer Therapie mit PEG-liposomalem Doxorubicin bei Kumulativdosen von 450-500 mg/m² ungefähr 11% betrage (Alza Pharmaceuticals, 1999). Dass die hinsichtlich kardiotoxischer Auswirkungen tolerierbaren Kumulativdosen unter pegyliertem Doxorubicin wahrscheinlich deutlich höher anzusetzen sind als bei der freien, unverkapselten Formulierung, zeigt auch eine retrospektive Analyse von Safra et al. zu Patienten mit kumulativen Dosen von 500 bis zu 1500 mg/m² (Safra T et al., 2000). Darin wurde bei keinem der untersuchten Patienten eine klinisch manifeste Kardiomyopathie oder kongestive Herzinsuffizienz nachgewiesen (Safra T et al., 2000). Eine Erklärung für diese Ergebnisse findet man in zweierlei Hinsicht. Erstens spielt das kontinuierliche Kapillarendothel der myokardialen Gefäße eine große Rolle, weil es für die PEG-Liposomen kaum passierbar ist (Gabizon A, Martin F, 1997b). Zweitens kommt der langsamen, protrahierten Freisetzung von Doxorubicin aus den PEG-Liposomen sowie den dadurch verminderten Plasma-Spitzenkonzentrationen große Bedeutung im reduzierten kardialen Risikoprofil dieser Substanz zu (Working PK et al., 1999).

4.3 Wirksamkeit des Studienregimes - verglichen mit dem Standard-Therapieschema aus EORTC26981/NCIC-CE.3

4.3.1 Beurteilung des Studienkollektivs

Primäres Zielkriterium der RNOP-09-Studie bildete das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten (PFS-12). Allerdings konnte diesbezüglich durch die Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin keinerlei Verbesserung gegenüber dem Standardtherapieregime aus der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie nachgewiesen werden. Mit einem Wert von 30.2% [95%-Konfidenzintervall 19.4-41.4] versus 26.9% [95%-Konfidenzintervall 21.9-32.2] in der Vergleichsstudie (Stupp R et al., 2005) gelang es dem vorliegenden Studienprotokoll nicht, eine signifikante Verbesserung des PFS-12 hervor zu rufen. Die Zielvorgabe einer Optimierung um mindestens 15,6% wurde somit deutlich verfehlt; die Alternativhypothese H_1 : PFS-12 \geq 42,5% muss daher abgelehnt werden. Dies wird in den Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier anhand des vielfach kreuzenden Verlaufs der jeweiligen Kurven verdeutlicht. Mit Hilfe der nach Signifikanztestung erhaltenen p-Werte sowie der angepassten Hazard Ratios aus der Regressionsanalyse nach Cox lässt sich unter Berücksichtigung der wichtigsten Einflussfaktoren ein direkter Vergleich zwischen den Endpunkten der beiden Studien ziehen. So lagen die Werte der entsprechenden Hazard Ratios sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als auch im Bezug auf das Gesamtüberleben mit 0.91 [95%-Konfidenzintervall 0.67-1.26] beziehungsweise 0.79 [95%-Konfidenzintervall 0.55-1.14] jeweils fernab einer statistisch signifikanten Veränderung, was ebenso anhand der jeweiligen p-Werte veranschaulicht wird: mit $p(\text{PFS}) = 0.701$ und $p(\text{OS}) = 0.283$ ergaben sich in beiden Kategorien Ergebnisse, die weit über dem Signifikanzniveau $\alpha = 0.10$ rangieren und im Falle des Gesamtüberlebens eher als Trend zu werten sind.

Ähnlich verhielt es sich im Bezug auf die sekundären Endpunkte. Während sich für das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren (PFS-24), das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) sowie das Gesamtüberleben nach 1 Jahr (OS-12) keinerlei Verlängerungen gegenüber der Standardtherapie aus Radiotherapie und Temozolomid ergaben, resultierten hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (mOS) und des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren (OS-24) zwar Fortschritte, doch sind diese eher als klinischer Trend einzustufen. Bei Ergebnissen von 17.6 [95%-Konfidenzintervall 12.2-22.7] versus 14.6 [95%-Konfidenzintervall 13.2-16.8] für das mOS (in Monaten) und 35.3% [95%-Konfidenzintervall 22.1-48.7] versus 27.2% [95%-Konfidenzintervall 22.2-32.5] für das OS-24 (Stupp R et al., 2005) sind die Differenzen in beiden Fällen weit unter dem cut-off Niveau einer statistischen Signifikanz.

Möglicherweise lassen sich die marginalen Verbesserungen sowohl im Falle des primären Endpunktes PFS-12 als auch der sekundären Parameter mOS und OS-24 auf die Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin und / oder den erweiterten Chemotherapie-Zeitraum von mindestens 12 Monaten bei Progress-freien Patienten zurück führen, doch sind diese minimalen Veränderungen auch nicht als klinisch relevant einzustufen. Es gelang der vorliegenden Studie somit weder mit Blick auf den primären Endpunkt noch auf die sekundären Zielkriterien, eine eindeutige Verbesserung in der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Glioblastom-Patienten gegenüber der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie nachzuweisen.

4.3.2 Analyse der MGMT-Subgruppen

Besonderes Interesse bei der Beurteilung der nach dem MGMT-Promotor-Status unterteilten Subgruppen galt den Resultaten von Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor, da diese trotz der Fortschritte in der Standardtherapie mit einer außerordentlich schlechten Prognose konfrontiert sind. Obwohl Daten zu PEG-liposomalem Doxorubicin aus präklinischen und klinischen Versuchsreihen sehr vielversprechend waren, konnten sie in der vorliegenden Studie nicht in eine Verbesserung der Überlebensparameter für die betroffene Patientengruppe umgesetzt werden. Dies veranschaulicht wiederum der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Survival-Funktionen, in denen die jeweiligen Graphen nicht getrennt voneinander, sondern mit zahlreichen Überschneidungen verlaufen. Zwar ergab sich unter PEG-liposomalem Doxorubicin für das primäre Zielkriterium PFS-12 in der Subgruppe von Patienten mit unmethyliertem Promotor ein Wert von 25.5% [95%-Konfidenzintervall 7.3-44.9] gegenüber 13.3% [95%-Konfidenzintervall 6.2-23.2] in der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie (Stupp R et al., 2005), doch bewegten sich die angepassten Hazard Ratios in der Regressionsanalyse sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben mit 1.03 [95%-Konfidenzintervall 0.47-2.26] und 0.93 [95%-Konfidenzintervall 0.94-1.44] jeweils annähernd auf Höhe des Äquivalenzniveaus, sodass sie außerhalb einer statistischen Signifikanz und vom praktischen Gesichtspunkt ebenfalls klinischen Relevanz lagen. Hier ist die Studie in guter Gesellschaft mit anderen publizierten Kombinationsprotokollen (Herrlinger U et al., 2006; Glas M et al., 2009; Weiler M et al., 2010; Weiler M et al., 2010; Stupp R et al., 2010), die sämtlich das Ziel einer Therapieverbesserung bei Patienten mit nicht methyliertem MGMT-Promotor verfehlten.

Aber auch in der Subgruppe von Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor scheint die Ergänzung des Standardregimes mit PEG-liposomalem Doxorubicin keine grundlegenden Effekte auf das Therapieansprechen hervorgerufen zu haben. Verglichen mit der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie fielen nicht nur die Resultate bezüglich sämtlicher Zielkriterien negativ aus, sondern auch den angepassten Hazard Ratios hinsichtlich progressionsfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben fehlte es bei Werten von 0.79 [95%-Konfidenzintervall 0.40-1.61] und 0.98 [95%-Konfidenzintervall 0.46-2.11] gänzlich an einem signifikanten Unterschied gegenüber den Resultaten der Vergleichsstudie. In diesem Kollektiv haben die oben zitierten Studien durchaus Verbesserungen gebracht, so dass PEG-liposomales Doxorubicin auch in Hinblick auf diese Vergleichsdaten als nicht wirksames Adjuvans betrachtet werden muß.

Zusammenfassend muss die RNOP-09-Studie sowohl für das gesamte Studienkollektiv der 63 Glioblastom-Patienten als auch für die beiden Subgruppen der MGMT-Promotor-Untersuchung als eindeutig negativ gewertet werden.

4.4 Potentielle Ursachen der negativen Studienresultate

4.4.1 Studiendesign

Die primäre Zielsetzung von Phase II-Studien besteht darin, ein neues Behandlungskonzept auf dessen mögliche gesteigerte Wirksamkeit gegenüber einer etablierten Standardtherapie hin zu untersuchen und damit dessen Relevanz für eine Phase III-Testung zu überprüfen. Zwar waren historische Vergleiche zur Bewertung neuer Therapiekonzepte in der klinisch-neuroonkologischen Forschung bis vor wenigen Jahren noch gängige Praxis, doch bergen diese Vergleiche immer ein gewisses Verzerrungspotential, da unbekannte, unkontrollierbare Einflussfaktoren - wie z.B. Veränderungen der Diagnosestandards und nicht erfasste oder bekannte prognostische Faktoren – die Gegenüberstellung zweier Studienkollektive verfälschen und klinisch relevante Ergebnisse verbergen können. Dieser Tatsache konnte auch die in der vorliegenden Studie angestrebte Ausrichtung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien an der EORTC26981/NCIC-CE.3-Studie zur Schaffung vergleichbarer Studienkollektive nicht ausreichend genug vorbeugen, da dies nur durch Randomisierung erreicht werden kann. Es ist daher essentiell, neue Therapieansätze in randomisierten Phase II-Studien zu testen und dadurch den Einfluss von nicht kontrollierbaren Störeinflüssen, das heißt die unterschiedliche Ausprägung prognostisch relevanter Faktoren, zu reduzieren (Hudec M, 2008). Da durch Randomisierung allein jedoch eine Ausbalancierung hinsichtlich eines bestimmten prognostischen Faktors nicht garantiert ist, kann man zur sicheren Kontrolle bekannter prognostischer Faktoren zusätzlich zur Randomisierung eine Stratifizierung (Schichtbildung) durchführen, also eine Randomisierung innerhalb der einzelnen Schichten (Hudec M, 2008). Selbst wenn es mit Hilfe einer Randomisierung nicht gelingen sollte, statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, so liegt der Vorteil dieser Methode darin, dass klinisch relevante Fortschritte leichter zu detektieren sind als unter den potentiell verzerrenden Effekten unkontrollierbarer Einflussfaktoren. Diese Tatsache könnte im vorliegenden Studienprotokoll ebenfalls von Bedeutung gewesen sein.

4.4.2 Unzureichende Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus PEG-liposomalem Doxorubicin und Temozolomid

Weshalb der Einsatz klassischer Chemotherapeutika in der Erst- oder Rezidivtherapie von Glioblastom-Patienten selbst in Form von Substanz-Kombinationen mit differierenden Wirkmechanismen wie dem vorliegenden Prüfregime nicht erfolgreicher ist, bleibt noch immer weitgehend ungeklärt.

Eine weiterhin dominierende Problematik für die Applikation von Zytostatika stellt die häufige Ausbildung von Resistenzen dar. Wie bereits für Temozolomid erläutert, spielt die Intaktheit des DNS „mismatch-repair“-Systems eine zentrale Rolle für das Ansprechen auf eine zytostatische Therapie mit Alkylanzien (Fink D et al., 1998; Friedman HS et al., 1998; Gerson SL, 2002; Newlands ES et al., 1997). Im Falle von Temozolomid reicht ein Defekt dieses Reparatursystems aus, um durch die konsekutive Resistenzbildung einen deutlichen Unterschied im klinischen Ansprechen auf das Chemotherapeutikum hervor zu rufen (D’Atri S et al., 1997; Friedman HS et al., 1997; Liu L et al., 1996).

In geringerem, aber dennoch detektierbarem Ausmaß wurde diese Tatsache auch in präklinischen Experimenten zum Einsatz von Doxorubicin beobachtet, wonach ein

Funktionsverlust des DNS „mismatch-repair“-Systems mit einer niedriggradigen Resistenzbildung gegenüber Doxorubicin einherging (Drummond JT et al., 1996). Außerdem wurde beschrieben, dass Doxorubicin die Expression von Transportproteinen der ABC-Familie (Membranproteine mit ATP-bindender Kasette) induziert, wovon dem multidrug resistance protein 1 (MDR-1) (Twentyman PR, 1992) und dem multiple resistance protein (MRP) (Cole SP, Deeley RG, 1998) große Bedeutung in der Entwicklung zellulärer Resistenz gegenüber Chemotherapeutika zukommt (Bredel M, Zentner J, 2002). Was den Methylierungszustand des MGMT-Promotors betrifft, so konnte dieser als unabhängiger prädiktiver Faktor für Glioblastom-Patienten validiert werden (Hegi ME et al., 2005). Von den Fortschritten der aktuellen Standardtherapie profitieren demnach fast ausschließlich Patienten mit methyliertem Promotor, da dadurch ein wichtiger Resistenzmechanismus gegenüber alkylierenden Substanzen beeinflusst wird. Allerdings kann die Methylierung der MGMT-Promotorregion auch mit einer gesteigerten Mutationsrate und malignen Transformation des Tumors einher gehen (Esteller M, Herman JG, 2004; Gerson SL, 2002). Wenn zudem noch andere Gene, wie z.B. Tumorsuppressorgene, von der Methylierung betroffen sind, kann dies zu einer erhöhten Aggressivität des Glioblastoms führen, obwohl der Tumor aufgrund seines methylierten MGMT-Promotorstatus an und für sich als prognostisch günstiger eingestuft wird (Parkinson JF et al., 2008).

Tumorstammzellen repräsentieren einen weiteren Faktor, der wahrscheinlich in hochgradigem Maße zur Limitierung herkömmlicher Glioblastom-Therapien beiträgt. Während die Strahlenresistenz von Stammzellen auf eine spezifische Aktivierung von DNS-Reparaturmechanismen zurück zu führen ist (Bao S et al., 2006), beruht die Chemoresistenz sowohl auf einer Überexpression von MGMT, einer Hochregulierung von „multidrug“-Resistenz-Genen als auch einer Hemmung der Apoptose (Liu G et al., 2006; Salmaggi A et al., 2006; Dean M et al., 2005). Dadurch erklärt sich, warum Tumorstammzellen in malignen Gliomen trotz ihres kleinen Anteils an der Gesamt-Zellzahl eine entscheidende Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Tumoren haben (Dirks PB, 2008; Vescovi AL et al., 2008). Aktuelle Studien zufolge scheinen Tumorstammzellen maligner Gliome VEGF zu produzieren und die Angiogenese im Mikromilieu des jeweiligen Tumors zu fördern (Bao S et al., 2006). Außerdem wird vermutet, dass Tumorstammzellen maligner Gliome eine Art „vaskuläre Nische“ benötigen, um sich optimal entwickeln zu können (Calabrese C et al., 2007). Diese Beobachtungen sind einerseits eine Erklärung dafür, dass klassische Therapien wie Radiatio und Chemotherapien nur kurzfristig und ungenügend wirken, andererseits stellen sie in Aussicht, dass antiangiogenetische Behandlungsansätze zukünftig mehr Effizienz und Erfolg in der Therapie von Glioblastom-Patienten zeigen könnten als dies mit den bisherigen Standardtherapien der Fall war.

4.4.3 Schlussfolgerung

Dem Kombinationsregime des vorliegenden Studienprotokolls misslang es durch die Hinzunahme von PEG-liposomalem Doxorubicin – einer in präklinischen und klinischen Versuchsreihen vielversprechenden Substanz – eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Behandlungsergebnisse für Glioblastom-Patienten zu erreichen. So eröffnete sich weder im Hinblick auf die prognostisch sehr schlecht gestellte Subgruppe von Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor eine Verbesserung von Therapieoptionen noch konnten im Falle von Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor - nach ersten erfreulichen

Ergebnissen zum Ansprechen auf Temozolomid (Stupp R et al., 2005) - weitere Fortschritte in der Bekämpfung von Resistenzmechanismen und anderen Behandlungslimitierungen erzielt werden. Das Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil ist zwar insgesamt als akzeptabel einzustufen, doch verursacht PEG-liposomales Doxorubicin zu einem nicht unmaßgeblichen Grad unerwünschte mucokutane Auswirkungen und führt in Kombination mit Temozolomid zu einer Steigerung von insbesondere myelosuppressiven und infektiösen Komplikationen, welche für die Patienten mit einem erhöhten Risiko verbunden sind.

Deshalb ist PEG-liposomales Doxorubicin als Erweiterung des konventionellen Standardregimes aus Strahlentherapie und Temozolomid eindeutig nicht zu empfehlen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Gabe von zusätzlichen klassischen Zytostatika führt aus noch nicht ganz geklärten Gründen nur bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promoter zu einer weiteren Prognoseverbesserung; im vorliegenden Protokoll hatte PEG-liposomales Doxorubicin überhaupt keinen statistisch nachweisbaren Effekt zusätzlich zur Chemotherapie. Dies zeigt die dringende Notwendigkeit zur Implementierung neuer Substanzen und Applikationswege in die Gliomtherapie; einige Ansätze sollen abschließend im Ausblick kurz dargestellt werden.

Lokoregionale Therapien zielen darauf ab, die Bluthirnschranke als eines der größten Hindernisse in der systemischen Behandlung von Glioblastomen zu umgehen, indem mittels verschiedener Methoden Substanzen direkt in das Tumorgewebe eingebracht werden. Dadurch können nicht nur die zum Teil erheblichen systemischen Nebenwirkungen reduziert, sondern auch intratumoral höhere Chemotherapiedosen eingesetzt werden (Tanner PG et al., 2007; Beier C et al., 2006). Ein vielfach verwendetes Verfahren der lokoregionalen Therapie stellt die „convection enhanced delivery“ (CED) dar, bei der mittels eines stereotaktisch platzierten Katheters kontinuierlich und druckunterstützt Medikamente ins Tumorbett infundiert werden können (Mrugala MM et al., 2004; Cohen KA et al., 2003). In einer Phase I/II-Studie zur CED-vermittelten Applikation von Paclitaxel[®] bei 15 Patienten mit rezidiviertem malignen Gliom (Grad III und IV) beispielsweise wurde durch dieses Verfahren eine response rate (complete response+partial response) von insgesamt 73% erreicht, wenngleich das Ausmaß toxischer Nebenwirkungen (vorübergehende chemisch-induzierte Meningitiden und Verschlechterungen des neurologischen Status, Wundinfektionen) nicht zu unterschätzen war (Lidar Z et al., 2004). Tanner et al. setzten die CED-Methode ebenfalls in einer Phase I/II-Studie zur Paclitaxel[®]-Therapie von Patienten mit rezidiviertem Glioblastom ein, jedoch gelang es dabei durch Veränderungen im Verabreichungsverfahren die Rate toxischer Auswirkungen zu reduzieren (Tanner PG et al., 2007). So konnten schwere, Rückfluss-bedingte kraniale Hautnekrosen durch eine Abdichtung des Trepanationsloches mittels Knochenwachs verhindert und eine Steigerung des Verteilungsvolumens ohne begleitende, schwerwiegende Nebenwirkungen durch eine Reduktion der Paclitaxel[®]-Dosierung erreicht werden (Tanner PG et al., 2007). Ein weiteres Beispiel lokoregionaler Therapieansätze ist Gliadel[®], ein mit BCNU gekoppelter resorbierbarer Polymerträger, welcher im Rahmen der neurochirurgischen Resektion in die entstehende Tumorphöhle eingebracht wird. In einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Phase III-Studie von Westphal et al. fand man unter Therapie mit Gliadel[®] sowie postoperativer Radiatio für die Subgruppe der Glioblastom-Patienten eine Verlängerung der Überlebenszeit um 2,1 Monate und eine deutliche Zunahme der Langzeitüberleber (Westphal M et al., 2003). Dies konnte durch ein dreijähriges follow-up des genannten Studienkollektivs bestätigt werden, da sich selbst noch nach 3 Jahren ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil in dem mit Gliadel[®] behandelten Studienarm ergab (Westphal M et al., 2006). Weitere Ansätze sind der in die Resektionshöhle implantierte Ballonkatheter GliaSite[®], welcher vorübergehend mit einer radioaktiven ¹²⁵I-Lösung gefüllt wird (Chan TA et al., 2005; Tatter SB et al., 2003) sowie die Radioimmuntherapie, bei der man radioaktiv-markierte monoklonale Antikörper gegen tumorassoziierte Antigene verwendet (Beier C et al., 2006). Basierend auf der Erkenntnis, dass Tumorzellen häufig eine andere Expression von Oberflächenproteinen aufweisen als gesunde Zellen (Mischel PS, Cloughesy TF, 2003), konnte man in Studien mit radioaktiv-markierten monoklonalen Antikörpern

gegen das Antigen Tenascin oder den epithelial growth factor receptor (EGFR) vorläufig erfolgversprechende Ergebnisse erzielen (Kesari S et al., 2005; Quang TS, Brady LW, 2004). Das bereits genannte Verfahren der „convection enhanced delivery“ findet außerdem bei der lokalen Infusion von Toxin-gekoppelten Substanzen (v.a. an Diphtherie-Toxin und Pseudomonas-Exotoxin) und Genvektoren Anwendung (Reardon DA, Wen PY, 2006). Für letztere verwendet man im Rahmen gentherapeutischer Strategien vor allem adenovirale und retrovirale Vektoren, mit deren Hilfe man therapeutische Gene zu den entarteten Zellen bringen möchte (Beier C et al., 2006). Ein Beispiel hierfür ist die retroviral vermittelte Transduktion von Glioblastomzellen mit dem Herpes simplex Thymidinkinasegen (HSVtk) und anschließende systemische Ganciclovirgabe, wofür jedoch in Studien noch keine zuverlässigen Wirksamkeitsnachweise erbracht werden konnten (Beier C et al., 2006).

Einen anderen und vielversprechenden Behandlungsansatz gentherapeutischer Methoden stellt das aus dem Bereich der Immuntherapien stammende Antisense-Verfahren mit dem Oligodeoxynukleotid AP 12009 dar (Schlingensiepen KH et al., 2006; Hau P et al., 2007). Man weiß, dass Glioblastome eine große Zahl immunsupprimierender Moleküle exprimieren, mit deren Hilfe sie dem Immunsystem entkommen (Beier C et al., 2006). Eine wichtige Rolle spielt in diesem Kontext das Zytokin TGF- β mit seiner Isoform TGF- β 2, an dessen Antagonisierung mit dem Antisense-Oligonukleotid AP12009, einem synthetischen Oligodeoxynukleotid mit der komplementären Sequenz zur mRNA-Region des TGF- β 2-Gens, seit vielen Jahren intensiv geforscht wird. Neben der genannten immunsuppressiven Potenz steuert TGF- β 2 weitere zentrale Eigenschaften maligner Tumoren, welche für deren Progression elementar sind. Hierzu zählen Angiogenese, Tumorzell-Proliferation, Metastasierung, Invasivität und die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) (Akhurst RJ, Derynck R, 2001). Nach positiven Resultaten auf präklinischem Niveau (Schlingensiepen R et al., 2005), lieferten drei Phase I/II-Studien zur intratumoralen (CED-) Applikation von AP12009 bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem malignem Gliom (Grad III und IV) Resultate, welche die bisher in der Literatur bekannten Zahlen übertrafen (Schlingensiepen R et al., 2006; Hau P et al., 2007). Bei einem insgesamt günstigen Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil betrug das mediane Gesamtüberleben in der Subgruppe der Glioblastom-Patienten 44 Wochen, verglichen mit 32 Wochen in einer Studie zur Rezidiv-Therapie mit Temozolomid (Yung WKA et al., 2000). Außerdem kam es im Kollektiv der drei Studien zu zwei lang anhaltenden vollständigen Remissionen, was bis dato noch nicht in der Literatur beschrieben worden war (Schlingensiepen R et al., 2006; Hau P et al., 2007). Ein weiterer Ansatz aus dem Spektrum der Immuntherapien beschäftigt sich mit dem Einsatz von IL-4 Zytotoxin, also einem an das bereits oben genannte Pseudomonas Exotoxin gekoppelte IL-4, bei denen es u.a. in Vorversuchen zu einer Tumornekrose ohne Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes kam (Prasad G et al., 2004). Vielversprechend ist zudem der Versuch einer tumorspezifischen Vakzinierung, bei der vom Patienten gewonnene dendritische Zellen (DC) als antigenpräsentierende Zellen dienen und schließlich zu einer Stimulation zytotoxischer T- und T-Helfer-Zellen führen sollen, welche dann das Tumoragebiet infiltrieren (Matsuno A, Nagashima T, 2004; Wheeler CJ, Black KL, 2005).

Aufgrund großer Erkenntnisfortschritte im Bereich molekularbiologischer und genetischer Veränderungen von Glioblastomen haben sich in den letzten Jahren Behandlungskonzepte entwickelt, welche unter dem Begriff der „molecular targeted“ Therapie zusammengefasst werden. Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass Tumorzellen eine Fülle von Signaltransduktionskaskaden und Molekülen einsetzen, um ihre elementaren Prozesse der Proliferation, Invasion und Angiogenese zu

regulieren (Adjei AA et al., 2005; Krause DS et al., 2005). Auf die gezielte Hemmung dieser Vorgänge stützt sich die „molecular targeted“ Therapie.

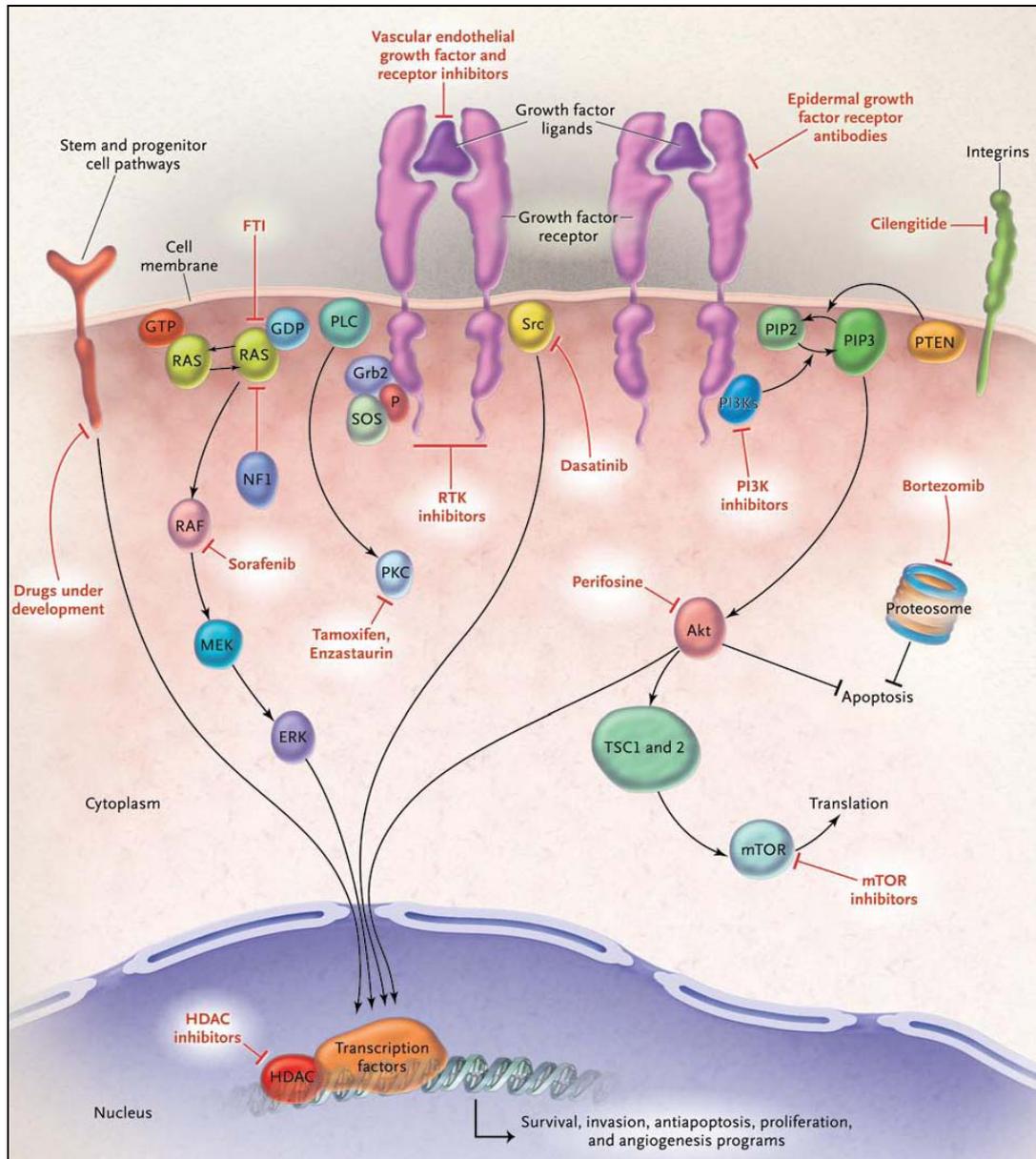


Abb. 11: Major signaling pathways in malignant gliomas and the corresponding targeted agents in development for glioblastoma (aus Wen PY, Kesari S, 2008)

Die Tumorneovaskularisation beispielsweise wird durch ein komplexes Zusammenspiel diverser angiogenetischer Faktoren wie dem VEGF, PDGF und basic fibroblast growth factor (bFGF) gesteuert (Kesari S et al., 2005). In Glioblastomen scheint VEGF der dominierende angiogenetische Faktor zu sein, weshalb einer Hemmung von VEGF (z.B. durch Bevacizumab, einem rekombinanten monoklonalen IgG1-Antikörper gegen VEGF) oder der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase (z.B. durch Sorafenib, Valatanib, ZD6474) große Bedeutung

zukommt (Reardon DA, Wen PY, 2006). Vredenburgh et al. untersuchten in einer Phase II-Studie die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Bevacizumab und Irinotecan (Hemmstoff der Topoisomerase I) bei Patienten mit rezidiviertem malignen Gliom (Grad III und IV) (Vredenburgh JJ et al., 2007a). Dabei gelang es, der Wirkstoffkombination eine signifikante antitumorale Aktivität nachzuweisen, welche sich für die Subgruppe der Glioblastom-Patienten in einer Ansprechrate von 61%, einem PFS-6 von 30% sowie einem mPFS von 20 Wochen äußerte (Vredenburgh JJ et al., 2007a). In einer weiteren Phase II-Studie (2-stufig) zur Kombination von Bevacizumab und Irinotecan bei Patienten mit rezidiviertem Glioblastom konnten diese Ergebnisse durch Modifikationen im Dosierungsschema weiter verbessert werden: das PFS-6 betrug 46% und das OS-6 77% (Vredenburgh JJ et al., 2007b). Aus dem Spektrum der Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren gibt es mit dem EGF(R) und PDGF(R) zwei weitere, vielfach untersuchte Ziele der „molecular targeted“ Therapie. EGF wird eine wichtige Rolle in der Onkogenese und Progression solider Tumoren zugeschrieben (Kuan CT et al., 2001). In Glioblastomen zeigt der zugehörige Rezeptor (EGFR) nicht nur eine starke Amplifikation und Überexpression (Benjamin R et al., 2003; Kesari S et al., 2005), was wiederum positiv mit der Malignität dieses Tumors korreliert, sondern er könnte möglicherweise auch eine der Ursachen für die Strahlenresistenz des Glioblastoms sein (Jendrossek V et al., 2003). Zahlreiche Inhibitoren des EGFR (z.B. Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib) sowie des PDGF-Rezeptors (z.B. Imatinib Mesylat, PTK787, Sorafenib) wurden in der vergangenen Zeit in Studien ausgetestet, lieferten in größeren Serien aber durchgehend negative Ergebnisse. Erklärbar ist dies am ehesten durch die Tatsache, dass das „targeting“ lediglich einer molekularen Veränderung zu kurz greift, da weitere Veränderungen den Ausfall kompensieren und ähnliche Effekte hervorrufen können.

Prominentester Beleg hierfür ist die Hemmung von PDGFR durch Glivec[®], welche bei der chronisch myeloischen Leukämie herausragende Ergebnisse erzielt (Quintás-Cardama A, Cortes J, 2008), beim Gliom aber versagt. Hintergrund ist, dass dieser Leukämie-Form eine singuläre molekulare Veränderung (Philadelphia-Chromosom) zugrunde liegt, bei der es durch die reziproke Translokation t(9;22)(q34;q11) zur Entstehung des BCR-ABL1-Onkogens mit kontinuierlicher Aktivierung einer Proteinkinase kommt (Quintás-Cardama A, Cortes J, 2006). Beim malignen Gliom hingegen bedingen multimodale Veränderungen - z.B. die Koaktivierung multipler Tyrosinkinasen (Stommel JM et al., 2007) - die Pathophysiologie (Wen PY, Kesari S, 2008). Wie erwähnt gibt es neben pharmakodynamischen und -kinetischen Problemen wie der mangelnden Blut-Hirn-Schrankengängigkeit und Beeinflussung des Substratmetabolismus durch andere Medikamente eine große Schwierigkeit in der Anwendung dieser Substanzen, die in der Vielfältigkeit der molekulargenetischen Veränderungen und Quervernetzungen der verschiedenen Signalwege liegt (Beier C et al., 2006). Kernpunkt der „molecular targeted“ Therapie wird daher sein, die jeweiligen Substanzen nicht als Monotherapeutika einzusetzen, sondern Wirkstoffkombinationen und Substanzen mit mehrfachen Angriffspunkten auszuwählen, welche den mannigfaltigen molekularen Defekten sowie Verschaltungen der verschiedenen Signaltransduktionskaskaden gerecht werden (Wen PY, Kesari S, 2008; Reardon DA, Wen PY, 2006).

Viele dieser neuen Therapiestrategien bewegen sich derzeit aber noch auf einem mehr oder weniger ausgeprägten experimentellen Niveau, sodass es noch einiger Zeit sowie ausgiebiger klinischer Studien bedarf, bis diese Medikamente tatsächlich für Glioblastom-Patienten verfügbar sein können.

6 Literaturverzeichnis

Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23:5386-5403

Akhurst RJ, Derynck R. TGF-beta signaling in cancer – a double-edged sword. *Trends Cell Biol.* 2001; 11:44-51 *aus Hau P et al., 2007*

Alza Pharmaceuticals, Inc. Doxil (doxorubicin) product monograph. Mountain View, CA; July 1999 *aus DiLorenzo G et al., 2008b*

Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, Antonadou D, Saris G, Beroukas K, Karageorgis P. Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy compared with Radiotherapy alone in newly diagnosed Glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2372-2377

D'Atri S, Graziani G, Lacal P, Tentori L, Bonmassar E, Pagani E, Jiricny J. Role of mismatch repair in apoptosis induced by methyltriazenes. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1997; 38:1 *aus Fink D et al., 1998*

Awada A, Gil T, Sales F, Dubuisson M, Vereecken P, Klastersky J, Moerman C, de Valeriola D, Piccart MJ. Prolonged schedule of temozolomide (Temodal) plus liposomal doxorubicin (Caelyx) in advanced solid cancers. *Anti-Cancer Drugs* 2004; 15:499-502

Balbi G, Visconti S, Monteverde A, Manganaro M-A, Cardone A. Liposomal doxorubicin: a phase II trial. *Acta Biomed.* 2007; 78:210-213

Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2006; 66: 7843-7848 *aus Wen P, Kesari S, 2008*

Bao S, Wu Q, McLendon RE et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444:756-60 *aus Wen P, Kesari S, 2008*

Beier C, Gaenssbauer S, Glas M, Hau P, Bogdahn U. Maligne Gliome. In: Zeller WJ, zur Hausen H. *Ecomed Onkologie*, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm, in press, 2006

Beier D, Röhrl S, Pillai DR, Schwarz S, Kunz-Schughart LA, Leukel P, Proescholdt M, Brawanski A, Bogdahn U, Trampe-Kieslich A, Giebel B, Wischhusen J, Reifenberger G, Hau P, Beier CP. Temozolomide preferentially depletes Cancer Stem Cells in Glioblastoma. *Cancer Res.* 2008; 68:5706-5715

Beier D, Hau P, Proescholdt M, Lohmeier A, Wischhusen J, Oefner PJ, Aigner L, Brawanski A, Bogdahn U, Beier CP. CD133+ and CD133- Glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res.* 2007; 67:4010-4015

Benjamin R, Capparella J, Brown A. Classification of glioblastoma multiforme in adults by molecular genetics. *Cancer J.* 2003; 9:82-90 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*

Bhakat KK, Mitra S. CpG methylation-dependent repression of the human O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene linked to chromatin structure alteration. *Carcinogenesis* 2003; 24:1337-1345

Billingham M, Bristow M. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp.* 1984; 3:71-76 *aus Hofheinz RD et al., 2005*

Blasberg RG, Groothuis DR, Molnar P. Application of quantitative autoradiographic measurements in experimental brain tumor models. *Semin Neurol.* 1981; 1:203–221 *aus Siegal T et al., 1995*

Bonner JA, Lawrence TS. Doxorubicin decreases the repair of radiation-induced DNA damage. *Int J Radiat Biol.* 1990; 57:55–64

Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero J. Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43:287-292

Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich P-Y, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J, Dugan M, Rao S, Zaknoen S. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Annals of Oncology* 2001; 12:259-266

Brandes, AA. State-of-the-art treatment of high-grade brain-tumors. *Semin Oncol.* 2003; 30 (suppl 19):4-9 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*

Bredel M, Zentner J. Brain-tumour drug resistance: the bare essentials. *Lancet Oncol.* 2002; 3:397– 406 *aus Hau P, 2004*

Bundesministerium für Gesundheit und Soziales: <http://www.bmgs.bund.de>

Cabanes A, Tzemach D, Goren D, Horowitz AT, Gabizon A. Comparative study of the antitumor activity of free doxorubicin and polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin in a mouse lymphoma model. *Clin Cancer Res.* 1998; 4:499-505

Calabrese C, Poppleton H, Kocak M et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 2007; 11:69-82 *aus Wen P, Kesari S, 2008*

Caraglia M, Addeo R, Costanzo R, Montella L, Faiola V, Marra M, Abbruzzese A, Palmieri G, Budillon A, Grillone F, Venuta S, Tagliaferri P, del Prete S. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 57:34-39

CBTRUS 2005-2006. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States

CBTRUS 2007-2008. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000–2004. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States

Chan TA, Weingart JD, Parisi M. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1133-1139

- Chang SM**, Barker FG, Larson DA. Sarcomas subsequent to cranial irradiation. *Neurosurgery* 1995; 36:591-594
- Chakravarti A**, Erkinen MG, Nestler U, Stupp R, Mehta M, Aldape K, Gilbert MR, McL. Black P, Loeffler JS. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(15):4738-4746
- Chozick BS**, Pezzullo JC. Prognostic implications of p53 overexpression in supratentorial astrocytic tumors. *Neurosurgery* 1994; 35(5): 831-837
- Chozick BS**, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *J Neurosurg.* 1996; 84:382-386
- Chua SL**, Rosenthal MA, Wong SS, Ashley DM, Woods A-M, Dowling A, Cher LM. Phase 2 study of temozolomide and Caelyx in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncology* 2004; 6:38-43
- Cobbs CS**, Brenman JE, Aldape KD, Bredt DS, Israel MA. Expression of nitric oxide synthase in human central nervous system tumors. *Cancer Res.* 1995; 55:727-730
- Cohen MH**, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(19):6767-6771
- Cohen KA**, Liu T, Bissonette R. DAB389EGF fusion protein therapy of refractory glioblastoma multiforme. *Curr Pharm Biotechnol.* 2003; 4:39–49 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*
- Cole SP, Deeley RG.** Multidrug resistance mediated by the ATP-binding cassette transporter protein MRP. *Bioessays* 1998; 20:931–940 *aus Hau P, 2004*
- CTCAE** - Cancer therapy evaluation program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0; Publish Date: August 9, 2006 (<http://ctep.cancer.gov>)
- Danson SJ**, Middleton MR. Temozolomide: a novel oral alkylating agent. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001; 1:13-19 *aus Chakravarti A et al., 2006*
- Davies Cde L**, Lundstrom LM, Frengen J, Eikenes L, Bruland SO, Kaalhus O. Radiation improves the distribution and uptake of liposomal doxorubicin (caelyx) in human osteosarcoma xenografts. *Cancer Res.* 2004; 64:547–553
- Dean M**, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:275-84 *aus Wen P, Kesari S, 2008*
- DeAngelis, LM.** Medical progress - brain tumors. *N Engl J Med.* 2001; 344:115-123
- DeAngelis, LM.** Chemotherapy for brain tumors – a new beginning. *N Engl J Med.* 2005; 352:1036-1038
- Di Lorenzo, G** et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's Sarcoma: a multicenter study. *J of Investigative Dermatology* 2008a; 128:1578-1580

DiLorenzo G, DiTrolino R, Montesarchio V, Palmiere G, Nappa P, Delfino M, DePlacido S, Dezube BJ. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi Sarcoma – a retrospective study. *Cancer* 2008b; 112: 1147-1152

Dirks, PB. Brain tumor stem cells: bringing order to the chaos of brain cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2916-2942

Donson AM, Addo-Yobo SO, Handler MH, Gore L, Foreman NK. MGMT promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:403-407

Dover R, Wright NA. Epidermal cell kinetics. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. 4th ed, vol. I. New York: McGraw-Hill, 1993:159–171 *aus Lyass O et al., 2000*

Drummond JT, Anthony A, Brown R, Modrich P. Cisplatin and Adriamycin resistance are associated with MutL α and mismatch repair deficiency in an ovarian tumor cell line. *J of Biol. Chem.*, 1996; 271:19645-19648

Eberlein KH, Nagel B, Franz K, Imhoff D, Seifert V, Boettcher HD, Mose S. Concomitant radiochemotherapy with temozolomide in non-selected patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Anticancer Res*. 2006; 26:4959-4964

Essex pharma. Fachinformation Caelyx. Januar 2003

Essex pharma. Fachinformation Temodal. Februar 2004

Essex pharma. Fachinformation Caelyx des Arzneimittelkompendiums der Schweiz. September 2007

Esteller M, Hamilton SR, Burger PC, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Res* 1999; 59:793-797

Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000; 343:1350-1354

Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. Review. *Oncogene* 2004; 23:1-8

European Medicines Agency (emea), Ausschuss für Humanarzneimittel, Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Temodal. 2005 (<http://www.emea.europa.eu/>)

European Medicines Agency (emea), Ausschuss für Humanarzneimittel, Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Caelyx. 2005 (<http://www.emea.europa.eu/>)

Fabel K, Dietrich J, Hau P, Wismeth C, Winner B, Przywara S, Steinbrecher A, Ullrich W, Bogdahn U. Long-term stabilization in patients with malignant glioma after treatment with liposomal doxorubicin. *Cancer* 2001; 92:1936-1942

Farrell CJ, Plotkin CR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin.* 2007; 25:925-946 *aus Wen PY, Kesari S, 2008*

Fink D, Aebi S, Howell SB. The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 1-6

Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007; 25:867-890 *aus Wen PY, Kesari S, 2008*

Flowers, A. Seizures and syncope. Levin VA. *Cancer in the nervous system.* New York: Churchill Livingstone, 1996: 314-324 *aus Beier C et al., 2006*

Friedman HS, Dolan ME, Pegg AE, Marcelli S, Keir S, Catino JJ, Bigner DD, Schold SC. Activity of temozolomide in the treatment of central nervous system tumor xenografts. *Cancer Res.* 1995; 55:2853-2857

Friedman HS, Johnson SP, Dong Q, Schold SC, Rasheed BKA, Bigner SH, Ali-Osman F, Dolan E, Colvin OM, Houghton P, Germain G, Drummond JT, Keir S, Marcelli S, Bigner DD, Modrich P. Methylator resistance mediated by mismatch repair deficiency in a glioblastoma multiforme xenograft. *Cancer Res.*, 1997; 57:2933-2936 *aus Fink D et al., 1998*

Friedman HS, McLendon RE, Kerby T. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1998; 16:3851-3857 *aus Chakravarti A et al., 2006*

Friedman HS, Kerby T, Calvert HA. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2000; 6:2585-2597

Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007; 21:2683-2710

Gabizon A, Chisin R, Amselem S, Druckmann S, Cohen R, Goren D. Pharmacokinetic and imaging studies in patients receiving a formulation of liposome-associated adriamycin. *Br J Cancer* 1991; 64:1125-1132 *aus Vaage J et al., 1994*

Gabizon A, Catane R, Uziely B, Kaufman B, Safra T, Cohen R, Martin R, Huang A, Barenholz Y. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res.* 1994; 54: 987-992

Gabizon A, Chemla M, Tzemach D, Horowitz AT, Goren D. Liposome longevity and stability in circulation: effects on the in vivo delivery to tumors and therapeutic efficacy of encapsulated anthracyclines. *J Drug Target.* 1996; 3(5): 391-39

Gabizon A, Goren D, Horowitz AT, Tzemach D, Lossos A, Siegal T. Long-circulating liposomes for drug delivery in cancer therapy: a review of biodistribution studies in tumor-bearing animals. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997; 24: 337-344

Gabizon A, Martin F. Polyethylene-glycol coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumors. *Drugs* 1997; 54(4):15-21

- Gabizon A**, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of human and animal studies. *Clin Pharmacokinetics* 2003; 42:419-436
- Gerson, SL**. Biology of neoplasia - clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2388-2399
- Ghim TT**, Seo JJ, OBrian M. Childhood intracranial meningiomas after high-dose irradiation. *Cancer* 1993; 71:4091-4095
- Glas M**, Happold C, Rieger J, Wiewrodt D, Bähr O, Steinbach JP, Wick W, Kortmann R-D, Reifenberger G, Weller M, Herrlinger U. Long-term survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1257-1261
- Gorlia T**, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, Eisenhauer E, Belanger K, Brandes AA, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnose glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol*. 2008; 9(1):29-38
- Gottlieb JA**, Lefrak EA, O'Brien PM, Burgess MA. Fatal adriamycin cardiomyopathy: prevention by dose limitation. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1973; 14:88 *aus Working PK, 1999*
- Greene RF**, Collins JM, Jenkins JF, Speyer JL, Myers CE. Plasma pharmacokinetics of adriamycin and adriamycinol: Implications for the design of in vitro experiments and treatment protocols. *Cancer Res*. 1983;.43:3417–3421
- Grossman SA, Batara JF**. Current management of glioblastoma multiforme. *Semin Oncol*. 2004; 31:635–644 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*
- Hall, EJ**. Radiobiology for the radiologist. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 361-376 *aus Chakravarti A et al., 2006*
- Hammoud MA**, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neuro-Oncology* 1996; 27:65-73
- Harrington KI**, Lewanski CR, Stewart JS. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part 1: preclinical development. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12:2–15
- Harris LC**, Potter PM, Tano K, et al. Characterization of the promoter region of the human O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene. *Nucleic Acids Res*.1991; 19:6163-6167
- Hau P**, Fabel K, Baumgart U, Rümmele P, Grauer O, Bock A, Dietmaier C, Dietmaier W, Dietrich J, Dudel C, Hübner F, Jauch T, Drechsel E, Kleiter I, Wismeth C, Zellner A, Brawanski A, Steinbrecher A, Marienhagen J, Bogdahn U. Pegylated liposomal doxorubicin-efficacy in patients with recurrent high-grade glioma. *Cancer* 2004; 100:1199-1207
- Hau P**, Jachimczak P, Schlingensiepen R, Schulmeyer F, Jauch T, Steinbrecher A, Brawanski a, Proescholdt M, Schlaier J, Buchroithner J, Pichler J, Wurm G, Mehdorn M, Strege R, Schuierer G, Villarrubia V, Fellner F, Jansen O, Straube T, Nohria V, Goldbrunner M, Kunst M, Schmaus S, Stauder G, Bogdahn U, Schlingensiepen K-H.

Inhibition of TGF- β 2 with AP 12009 in recurrent malignant gliomas: from preclinical to phase I/II studies. *Oligonucleotides* 2007; 17:201–212

Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou MF, deTribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JEC, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross G, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352:997-1003

Hegi ME, Diserens A-C, Godard S. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:1871–1874

Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann R-D, Steinbach JP, Hundsberger T, Wick W, Meyermann R, Tan T-C, Sommer C, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4412-4417

Hickman MJ, Samson LD. Role of DNA mismatch repair and p53 in signaling induction of apoptosis by alkylating agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:10764-10769

Hochberg F, Toniolo P. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *J Neurooncol.* 1990; 8(1):55-60

Hofheinz RD, Gnad-Vogt SU, Beyer U, Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs. *Anti-Cancer drugs* 2005; 16:691-707

Hudec, M. Biostatistische Grundlagen. *Onkologie* 2008; 31(Suppl 2):14-20

Hwang KJ, Luk KK, Beaumier PL. Hepatic uptake and degradation of unilamellar sphingomyelin/cholesterol liposomes: a kinetic study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:4030-4034

Ignatova TN, Kukekov VG. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro. *Glia* 2002; 39(3):193-206

Inskip PD, Tarone RE, Hitch EE. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med.* 2001; 344:79-86

Jain, RK. Delivery of novel therapeutic agents in tumors: physiological barriers and strategies. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:570–576

Jalali R, Basu A, Gupta T, Munshi A, Menon H, Sarin R, Goel A. Encouraging experience of concomitant temozolomide with radiotherapy followed by adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme: single institution experience. *Br J Neurosurg.* 2007; 21(6):583-587

Jendrossek V, Belka C, Bamberg M. Novel chemotherapeutic agents for the treatment of glioblastoma multiforme. *Expert Opin Invest Drugs* 2003; 12:1899-1924 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*

Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* Columbia Univ Press 1949:196

- Karran, P.** Microsatellite instability and DNA mismatch repair in human cancer. *Semin Cancer Biol.* 1996; 7:15-24
- Kesari S,** Ramakrishna N, Sauvageot C. Targeted molecular therapy of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005; 5:186–197 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*
- Kleihues P, Ohgaki H.** Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncol.* 1999; 1(1):44-51
- Koi M,** Umar A, Chauhan DP. Human chromosome 3 corrects mismatch repair deficiency and microsatellite instability and reduces N-methyl-N'-nitrosoguanidine tolerance in colon tumor cells with homozygous *hMLH1* mutation. *Cancer Res.* 1994; 54:4308-4012
- Krause DS,** van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med.* 2005; 353:172-187
- Kreth FW,** Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 1999; 86:2117-2123
- Kuan CT,** Wikstrand CJ, Bigner DD. EGF mutant receptor vIII as a molecular target in cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8:83–96
- Labussière M,** Aarnink A, Pinel S, Taillandier L, Escanyé J-M, Barberi-Heyob M, Bernier-Chastagner V, Plénat F, Chastagner P. Interest of liposomal doxorubicin as radiosensitizer in malignant glioma xenografts. *Anti-Cancer Drugs* 2008; 19:991-998
- Lacroix M,** Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. *J Neurosurg.* 2001; 95(2):190-198
- Lahkola A,** Auvinen A, Raitanen J. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer* 2007; 120:1769-1775
- Lasky JL, Liu LM.** Targeting stem cells in brain tumors. *Technol Cancer Res Treat.* 2006; 5(3):251-260
- Laws ER,** Shaffrey ME, Morris A, Anderson Jr FA. Surgical management of intracranial gliomas – does radical resection improve outcome? *Acta Neurochir Suppl.* 2003; 85:47-53 *aus Beier C et al., 2006*
- Lidar Z,** Mardor Y, Jonas T, Pfeffer R, Faibel M, Nass D, Hadani M, Ram Z. Convection-enhanced delivery of paclitaxel for the treatment of recurrent malignant glioma: a phase I/II clinical study. *J Neurosurg.* 2004; 100:472–479
- Linós E,** Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a metaanalysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1544-50
- Little MP,** De Vathaire F, Shamsaldin A, Oberlin O, Campbell S, Grimaud E, Chavaudra J, Haylock RG, Muirhead CR. Risks of brain tumour following treatment for cancer in

childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. *Int J Cancer* 1998; 78:269–275

Liu G, Yuan X, Zeng Z et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 2006; 5:67

Liu L, Markowitz S, Gerson SL. Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis(2-chloroethyl)nitrosourea. *Cancer Res.*, 1996; 56:5375-5379 *aus Fink D et al., 1998*

Liu L, Taverna P, Whitacre CM, et al. Pharmacologic disruption of base excision repair sensitizes mismatch repair-deficient and –proficient colon cancer cells to methylating agents. *Clin Cancer Res.* 1999; 5:2908-2917

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO Classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114:97-109

Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, Brufman G, Gabizon A. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1037-1047

Macdonald DR, Cascino TL, Schold Jr SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990; 8:1277-1280

Mason WP, Cairncross JG. Drug insight: temozolomide as a treatment for malignant glioma – impact of a recent trial. *Nat Clin Pract Neurol.* 2005; 1(2):88-95

Matsuno A, Nagashima T. Specific gene suppression using antisense strategy for growth suppression of glioma. *Med Electron Microsc.* 2004; 37:158–161

Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19:509-518

Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, Osti MF, de Paula U, Lanzetta G, Tombolini V, Enrici RM. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol.* 2008; 88:97-103

Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent J, Kortmann R-D, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006; 24:2563-2569

Mischel PS, Cloughesy TF. Targeted molecular therapy of GBM. *Brain Pathol.* 2003; 13:52–61

Mrugala MM, Kesari S, Ramakrishna N. Therapy for recurrent malignant glioma in adults. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004; 4:759–782 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*

Nagasubramanian R, Dolan ME. Temozolomide: realizing the promise and potential. *Curr Opin Oncol.* 2003; 15:412-418

National Cancer Institute (NCI). Drug Dictionary: Doxorubicin hydrochloride. U.S National Institutes of Health, [www. cancer.gov](http://www.cancer.gov)

Neglia JP, Meadows AT, Robinson LL. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991; 325:1330-1336 *aus Schlegel U et al., 2003*

Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21:3276-3284

Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treatment Reviews* 1997; 23:35-61

Northfelt DW, Martin FJ, Working P, Volberding PA, Russell J, Newman M, Amantea MA, Kaplan LD. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36:55-63

Nygaard R, Garwicz S, Haldorsen T, Hertz H, Jonmundsson GK, Lanning M, Moe PJ. Second malignant neoplasms in patients treated for childhood leukemia. A population-based cohort study from the Nordic countries. The Nordic Society of Pediatric Oncology and Hematology (NOPHO). *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80:1220–1228 *aus Ohgaki H, Kleihues P, 2005a*

O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics.* 1979; 35(3):549-556

Ohgaki H, Dessen P et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004, 64(19):6892-9.

Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2005a; 109:93-108

Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005b; 64:479-489

Ohgaki H. Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology* 2005; 25:1–7 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*

Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007; 170:1445-53

Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:3728-3736

Parkinson JF, Wheeler HR, Clarkson A, McKenzie CA, Biggs MT, Little NS, Cook RJ, Messina M, Robinson BG, McDonald KL. Variation of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation in serial samples in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2008; 87:71-78

Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Reynes G. CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:4933–4938

Pauly GT, Hughes SH, Moschel RC. Response of repair-competent and repair-deficient *Escherichia coli* to three O6-substituted guanines and involvement of methyl-directed mismatch repair in the processing of O6-methylguanine residues. *Biochemistry* 1994; 33:9169-9177 *aus Gerson SL, 2002*

Pegg, AE. Mammalian O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase: regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res.* 1990; 50:6119-6129

Piccirillo SG, Vescovi AL. Brain tumor stem cells: possibilities of new therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther.* 2007; 7(8):1129-1135

Pollak L, Walach N, Gur R, Schiffer J. Meningiomas after radiotherapy for tinea capitis — still no history. *Tumori* 1998; 84:65-68 *aus DeAngelis LM, 2001*

Prasad G, Wang H, Hill DL. Recent advances in experimental molecular therapeutics for malignant gliomas. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2004; 4:347–361 *aus Reardon DA, Wen PY, 2006*

Qian XC, Brent TP. Methylation hot spots in the 5' flanking region denote silencing of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene. *Cancer Res.* 1997; 57:3672-3677

Quintás-Cardama A, Cortes J. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:973-88 *aus Quintás-Cardama A, Cortes J, 2008*

Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of *BCR-ABL1*-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008-03-144790, published by the American Society of Hematology

Quang TS, Brady LW. Radioimmunotherapy as a novel treatment regimen: 125I-labeled monoclonal antibody 425 in the treatment of high-grade brain gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58:972–975

Reardon DA, Wen PY. Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. *Oncologist* 2006; 11:152-164

Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, Kun LE, Walter AW, Evans WE, Pui CH. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354:34–39

Remlinger, KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs – the art of consultation. *Arch Dermatol.* 2003; 139:77-81

Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105–11

Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, Henderson R, Berry G, Gabizon A. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in

patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Annals of Oncol.* 2000; 11:1029-1033

Sakayama K, Masuno H, Miyazaki T, Okumura H, Shibata T, Okuda H. Existence of lipoprotein lipase in human sarcomas and carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 1994; 85:515-521

Salmaggi A, Boiardi A, Gelati M et al. Glioblastoma-derived tumorspheres identify a population of tumor stem-like cells with angiogenic potential and enhanced multidrug resistance phenotype. *Glia* 2006; 54:850-60 *aus Wen P, Kesari S, 2008*

Salminen E, Pukkala E, Teppo L. Second cancers in patients with brain tumors – impact of treatment. *Eur J Cancer* 1999; 35:102-105

Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62:753-766

Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med.* 2005; 353:811-822

Sandberg-Wollheim M, Malmstrom P, Stromblad LG. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer* 1991; 68:22–29

Schering Corporation. Product information Temodar (Temozolomide). Rev. 03/2008

Schlegel U, Weller M, Westphal M et al. Neuroonkologie – Referenz-Reihe Neurologie-klinische Neurologie (RRN). Thieme Verlagsgruppe Stuttgart, 2. Auflage, 2003

Schlingensiepen R, Goldbrunner M, Szyrach MNI, Stauder G, Jachimczak P, Bogdahn U, Schulmeyer F, Hau P, Schlingensiepen K-H. Intracerebral and intrathecal infusion of the TGF-β2-specific antisense phosphorothioate oligonucleotide AP 12009 in rabbits and primates: toxicology and safety. *Oligonucleotides* 2005; 15:94–104

Schlingensiepen KH, Schlingensiepen R, Steinbrecher A, Hau P, Bogdahn U, Fischer-Blass B, Jachimczak P. Targeted tumor therapy with the TGF-beta2 antisense compound AP 12009. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17(1-2):129-139

Schüller, J. Wirkprinzip sowie Serum- und Gewebepharmakokinetik von Caelyx® bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom. *Onkologie* 2000; 23(Suppl 2):3-6

Schwartzbaum J, Jonsson F. Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk. *Int J Cancer* 2003; 106(3):423-428

Schwartzbaum J, Ahlborn A. Polymorphisms associated with asthma are inversely related to glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 2005; 65(14):6459-6465

Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, Cairncross JG, Forsyth P. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol.* 1999; 46(2):183-188

- Siegal T**, Horowitz A, Gabizon A. Doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes for the treatment of a brain tumor model: biodistribution and therapeutic efficacy. *J Neurosurg.* 1995; 83:1029-1037
- Silber JR**, Blank A, Bobola MS, et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase-deficient phenotype in human gliomas: Frequency and time to tumor progression after alkylating agent-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1999; 5:807-814
- Singh SK**, Clarke ID et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.* 2003; 63(18):5821-5828
- Soffer D**, Pittaluga S, Feiner M, et al. Intracranial meningiomas following low-dose irradiation to the head. *J Neurosurg.* 1985; 17:436-445 *aus Schlegel U et al., 2003*
- Stevens MFG**, Hickman JA, Stone R, et al. Antitumor Imidazotetrazines: synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5, 1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one(mitozolomide), a novel broad-spectrum agent. *J Medicin Chem.* 1984; 27:196-201
- Stewart, LA.** Chemotherapy in adult highgrade glioma: A systematic review and metaanalysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002; 359:1011-1018
- Stiles CD, Rowitch DH.** Glioma stem cells: a midterm exam. *Neuron* 2008; 58:832-846 *aus Wen PY, Kesari S, 2008*
- Stommel JM**, Kimmelman AC, Ying H et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science* 2007; 318:287-90 *aus Wen PY, Kesari S, 2008*
- Stubbs M**, Bhujwala ZM, Tozer GM, Rodrigues LM, Maxwell RJ, Morgan R, Howe FA, Griffiths JR. An assessment of ³¹P MRS as a method of measuring pH in rat tumors. *NMR in biomedicine* 1992; 5:351-359
- Stummer W**, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomise controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7:392-401
- Stupp R**, Dietrich P-Y, Ostermann-Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de Tribolet N, Mirimanoff RO, Leyvraz S. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20:1375-1382
- Stupp R**, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352:987-996
- Stupp R**, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PMI, Grabenbauer GG, Ochsenbein AF, Simon M, Dietrich P-Y, Pietsch T, Hicking C, Tonn J-C, Diserens A-C, Pica A, Hermisson M, Krueger S, Picard M, Weller M. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and

temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2712-2718

Tanner PG, Holtmannspötter M, Tonn JC, Goldbrunner R. Effects of drug efflux on convection-enhanced paclitaxel delivery to malignant gliomas: technical note. *Neurosurgery* 2007; 61:E880-E882

Tatter SB, Shaw EG, Rosenblum ML, et al. An inflatable balloon catheter and liquid 125I radiation source (GliaSite Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: multicenter safety and feasibility trial. *J Neurosurg.* 2003; 99:297-303

Tso C-L, Freije WA, et al. Distinct transcription profiles of primary and secondary glioblastoma subgroups. *Cancer Res.* 2006; 66(1):159-167

Twentyman, PR. MDR1 (P-glycoprotein) gene expression—implications for resistance modifier trials. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84:1458–1460

Tysnes BB, Mahesparan R. Biological mechanisms of glioma invasion and potential therapeutic targets. *J Neurooncol.* 2001; 53:129–147

Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efirid JT, von Deimling A, Louis DN. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res.* 1996; 56:150-3

Vaage J, Barbéra-Guillem E, Abra R, Huang A, Working P. Tissue distribution and therapeutic effect of intravenous free or encapsulated liposomal doxorubicin on human prostate carcinoma xenografts. *Cancer* 1994; 73:1478-1484

Vaage J, Donovan D, Uster P, Working P. Tumour uptake of doxorubicin in polyethylene glycol-coated liposomes and therapeutic effect against a xenografted human pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75:482–486 *aus Schüller J, 2000*

Vail DM, Chun R, Thamm DH, Garrett LD, Cooley AJ, Obradovich JE. Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (stealth) liposomes: a randomized, double-blind clinical trial using a canine model. *Clin Cancer Res.* 1998; 4:1567-1571

Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47:779-784

Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA. Brain tumour stem cells. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:425-36 *aus Wen P, Kesari S, 2008*

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007a; 13(4):1253-1259

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007b; 25:4722-4729

Walker MD, Alexander Jr. E et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978; 49(3):333-343 *aus* Beier, C et al., 2006

Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303:1323–1329 *aus* *Reardon DA, Wen PY, 2006*

Walter AW, Hancock ML, Pui CH, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, Pratt CB, Boyett JM, Kun LE. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children’s Research Hospital. *J Clin Oncol.* 1998; 16:3761–3767 *aus* *Ohgaki H, Kleihues P, 2005a*

Watts GS, Pieper RO, Costello JF, Peng YM, Dalton WS, Futscher BW. Methylation of discrete regions of the O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) CpG island is associated with heterochromatinization of the MGMT transcription start site and silencing of the gene. *Mol Cell Biol.* 1997; 17:5612-5619 *aus* *Hegi ME et al., 2005*

Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, Marcus K, Newlands ES. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs* 1997; 8:92-97 *aus* *Stupp R et al., 2005*

Weiler M, Hartmann C, Wiewrodt D, Herrlinger U, Gorlia T, Bähr O, Meyermann R, Bamberg M, Tatagiba M, von Deimling A, Weller M, Wick W. Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolomide. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 77:670–676

Weller, M. Standards und neue Entwicklungen bei der Chemotherapie des Glioblastoms. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005; 130:2270-2274

Weller, M – Sprecher der neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA). Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), deutsche Krebsgesellschaft e.V. in: W. Zucherschwerdt Verlag München, 2004

Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults – medical progress. *N Engl J Med.* 2008; 359:492-507

Westphal M, Hilt D, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine ((BCNU) wafers (Gliadel® wafers)) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol.* 2003; 5:6-15

Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E et al. Gliadel® wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 269–275

Wheeler CJ, Black KL. Dendritic cell vaccines and obstacles to beneficial immunity in glioma patients. *Curr Opin Mol Ther.* 2005; 7:35–47 *aus* *Reardon DA, Wen PY, 2006*

Wick W, Wick A, Schulz JB, Dichgans J, Rodemann HP, Weller M. Prevention of irradiation-induced glioma cell invasion by temozolomide involves caspase 3 activity and cleavage of focal adhesion kinase. *Cancer Res.* 2002; 62:1915-1919

Wiemels JL, Wiencke JK et al. History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer* 2002; 98(4):609-615

Wolff JEA, Trilling T, Mölenkamp G, Egeler RM, Jürgens H. Chemosensitivity of glioma cells in vitro: a meta analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999; 125:481-486

Working PK, Newman MS, Sullivan T, Yarrington J. Reduction of the cardiotoxicity of doxorubicin in rabbits and dogs by encapsulation in long-circulating, pegylated liposomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289:1128-1133

Wrensch M, Wiencke JK, Wiemels J, et al. Serum IgE, tumor epidermal growth factor receptor expression, and inherited polymorphisms associated with glioma survival. *Cancer Res.* 2006; 66:4531-4541

Wu NZ, Da D, Rudoll TL, Needham D, Whorton AR, Dewhirst MW. Increased microvascular permeability contributes to preferential accumulation of Stealth liposomes in tumor tissue. *Cancer Res.* 1993; 53:3765–3770

Yuan F, Leunig M, Huang SK, Berk DA, Papahadjopoulos D, Jain RK. Microvascular permeability and interstitial penetration of sterically stabilized (stealth) liposomes in a human tumor xenograft. *Cancer Res.* 1994; 54:3352–3356

Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen , Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83(5):588-593

Zhang M, Chakravarti A. Novel radiation-enhancing agents in malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol.* 2006; 16:29-37

7 Anhang

I. Glossar (alphabetisch)

Akt	murine thymoma viral oncogene homologue / protein kinase B
CAE	Caelyx
CDK	cycline dependent kinase
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CR	Complete Remission
CTCAE v3.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0
DCC	deleted in colorectal carcinoma
EGFR	epithelial growth factor receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research an Treatment of Cancer
ERK	extracellular signal-regulated kinase
FTI	farnesyl transferase inhibitors
GDP	guanine diphosphate
Grb2	growth factor receptor-bound protein 2
GTP	guanine triphosphate
HDAC	histone deacetylase
KPS	Karnofsky Performance Status
KPI	Karnofsky Performance Index
LOH	loss of heterozygosity
MDM2	murine double minute 2
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase
MMSE	Mini Mental Status Exam
mOS	median Overall Survival
mPFS	median Progression Free Survival
mTOR	mammalian target of rapamycin
NCI-CTC	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
NCIC	National Caner Institute of Canada -
NF1	neurofibromin 1
OS-12	Overall Survival at 12 months
OS-24	Overall Survival at 24 months
PDGF	platelet-derived growth factor
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEG-lip. DOX	PEG-liposomales Doxorubicin
PFS-12	Progression Free Survival at 12 months
PFS-24	Progression Free Survival at 24 months
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
PIP2	phosphatidylinositol (4,5) biphosphate
PIP3	phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate
PKC	protein kinase C
PLC	phospholipase C
PPED	Palmaroplantare Erythrodsästhesie
PR	Partial Remission
PTEN	phosphatase and tensine homologue
RAF	v-raf 1 murine leukemia viral oncogene homologue 1
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue
RB	retinoblastoma
RT	Radiotherapy
RTK	receptor tyrosine kinase inhibitor
SD	Stable Disease
SOS	son of sevenless
Src	sarcoma (Schmidt-Ruppin A-2) viral oncogene homologue
TMZ	Temozolmide
TSC1 / TSC2	tuberous sclerosis gene 1 / 2

TTE
VEGF

Transthorakale Echokardiografie
vascular endothelial growth factor

II. Studienprotokoll

Temozolomid und pegyliertes (PEG)-liposomales Doxorubicin in der Ersttherapie von Patienten mit Glioblastom WHO Grad IV - Phase I/II-Studie -

Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. U. Bogdahn

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

Studienkoordination:

Dr. med. P. Hau
T. Jauch

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

Tel.: 0941 / 9 41 3258

Fax: 0941 / 9 41 3255

e-mail: neuroonkologie@medbo.de

Referenzhistologie:

Prof. Dr. med. T. Pietsch

Institut für Neuropathologie der Universitätskliniken Bonn
Sigmund-Freud-Str. 3
53105 Bonn

Biometrie:

Prof. Dr. rer. nat. C. Dietmaier
Dr. Dr. med. H. Koch

Fachhochschule Weiden/Amberg und
Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

Wichtiger Hinweis: Dieser Prüfplan enthält vertrauliche Daten, die ausschliesslich den Mitgliedern des Protokoll-Komitees, der Ethikkommission sowie im Bedarfsfall Vertretern befugter Behörden zugänglich gemacht werden dürfen. Der Prüfplan dient der Durchführung und Auswertung der klinischen Studie und darf nicht ohne schriftliche Genehmigung des Protokoll-Komitees weitergegeben werden.

Protokoll-Komitee:

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg

Dr. med. U. Baumgart
Prof. Dr. med. U. Bogdahn
Dr. med. O. Grauer
Dr. med. P. Hau
B. Hirschmann
T. Jauch
Dr. med. L. Drechsel
Dr. med. A. Steinbrecher
Dr. med. C. Wismeth

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Regensburg

Prof. Dr. med. A. Brawanski
Dr. med. M. Proescholdt
Dr. med. H. Bloß
Dr. med. W. Ulrich

Abteilung für Neurochirurgie des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Regensburg

Dr. med. A. Müller
Dr. med. Ch. Bauhuf

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg

Prof. Dr. med. O. Kölbl

Abteilung für Strahlentherapie des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Regensburg

Dr. med. M. Allgäuer

Institut für Neuroradiologie im Bezirksklinikum Regensburg

PD Dr. med. G. Schuierer

Institut für Pathologie der Universität Regensburg

Prof. Dr. med. F. Hofstädter

Protokoll-Versionen:

Protokoll-Version 2.0 mit positivem Ethikvotum vom 12.06.2002

Protokoll-Version 3.0 mit formellen Änderungen zur Version 2.0 (nicht zur Begutachtung vorgelegt) vom 09.11.2002

Protokoll-Version 4.0 vom 25.11.2005 (Amendment 1) mit positivem Ethikvotum vom 27.06.2006 (**im vorliegenden Protokoll sind die Stellen aus dem Amendment 1 rot markiert**)

Teilnehmende Kliniken und Prüfarztverzeichnis:

Phase I (Dosisescalation / Toxizität): monozentrisch an folgender Institution:

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

Lokale Studienleitung: Prof. Dr. med. U. Bogdahn

Tel.: 0941 / 9 41 3258

Fax: 0941 / 9 41 3205

e-mail: neuroonkologie@medbo.de

Phase II (MTD / Wirksamkeit): oligozentrisch an folgenden Institutionen:

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

Lokale Studienleitung: Prof. Dr. med. U. Bogdahn

Tel.: 0941 / 9 41 3258

Fax: 0941 / 9 41 3205

e-mail: neuroonkologie@medbo.de

Neurologische Klinik des Klinikums Ludwigsburg
Posilipostraße 4
71640 Ludwigsburg

Lokale Studienleitung: Prof. Dr. med. Martin Schabet

Tel.: ++49-(0)7141-99-7180

Fax: ++49-(0)7141-99-7464

E-Mail: martin.schabet@kliniken-lb.de

Universitätsklinik für Neurologie der Universität Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck

Lokale Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. med. Günther Stockhammer

Tel.: ++43-(0)512-504-23850

Fax: ++43-(0)512-504-23852

E-Mail: guenther.stockhammer@uibk.ac.at

Studiensynopsis 1/2

Titel	Temozolomid und pegyliertes (PEG)-liposomales Doxorubicin in der Ersttherapie von Patienten mit Glioblastom WHO Grad IV – Phase I/II-Studie
Kurztitel	RNOP-09
Studiendesign	einarmige monozentrische (Toxizität; Phase A) Phase I-Studie / oligozentrische (Wirksamkeit; Phase B) Phase II-Studie
Patientenzahl	Dosiseskalation in Gruppen zu 3 Patienten (Phase A) / 50 Patienten (Phase B)
Therapiedauer	bis zum Erreichen von DLT / MTD (Phase A) / bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten anderer Abbruchkriterien (Phase B)
Studiendauer	Rekrutierungszeitraum: 24 Monate (Phase A) / 12 Monate (Phase B) Beobachtungsdauer: 12 Monate nach Therapiebeginn oder bis zum Tumorprogress
Studienziele	<p>Primäre Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> Ermittlung der maximal tolerierten Dosis (MTD) bzw. dosislimitierenden Toxizität (DLT) unter Gabe von TMZ in stabiler Dosierung und L-DOX in eskalierter Dosierung (Phase A), anschliessend Anteil progressionsfreier Patienten 12 Monate nach Therapiebeginn (PFS-12; Phase B) <p>Sekundäre Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Intervall (mTTP) unter Kombinationstherapie mit TMZ und L-DOX in der MTD Gesamtüberlebenszeit (mOS) unter Kombinationstherapie Ansprechrate (complete response, partial response) und Rate der Stabilisierungen (stable disease) unter Kombinationstherapie Nebenwirkungsprofil unter Kombinationstherapie Einschätzung der Lebensqualität (QOL) unter Kombinationstherapie
Studienmedikation und Behandlungsplan	<ul style="list-style-type: none"> Temozolomid (Temodal®) in Kapseln zu 5, 20, 100 und 250 mg in einer Dosierung von 75 mg/m² täglich als Dauertherapie während der Strahlentherapie und 150/200 mg/m² täglich für jeweils 5 Tage, gefolgt von einer 23-tägigen Einnahmepause (1 Zyklus), als Erhaltungstherapie. PEG-liposomal verkapseltes DOX (Caelyx®) einmalig vor der Strahlentherapie und an den Tagen 1 und 14 pro Zyklus in einer Dosierung von 5, 10, 15 und 20mg/m² (Eskalationsdesign) bis zum Erreichen der MTD (Phase A), dann weiter mit der ermittelten Dosis aus Phase A (Phase B).
Untersuchungszeitpunkte	siehe Punkt 12 im Protokoll
Zwischenauswertung	Eine formale statistische Zwischenauswertung erfolgt in der Phase B (Wirksamkeit) nach 10 Patienten. Sollten von diesen mindestens 8 innerhalb der ersten 10 Wochen eine Tumorprogress zeigen, wird die Studie abgebrochen.
Endauswertung	<p>Die Studienergebnisse werden fortlaufend durch kontinuierliche Erfassung von klinischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern ausgewertet (s.o.). Die Datenerfassung erfolgt anhand der vorliegenden CRF's.</p> <p>Eine statistische Endanalyse erfolgt nach unten dargelegtem biometrischen Plan, wenn alle eingeschlossenen Patienten bezüglich der primären Studienendpunkte auswertbar sind.</p>

Studiensynopsis 2/2

<p>Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch gesichertes Glioblastom (Referenzhistologie beantragt) • Initiale Histologie < 4 Wochen vor Randomisierung • Alter \geq 18 Jahre und \leq 70 Jahre • Karnofsky-Index \geq 70% • Stabile Cortisondosis über 2 Wochen vor Randomisierung • keine frühere systemische Chemotherapie • keine frühere Strahlentherapie des Gehirns • Leukozytenzahl \geq 3000/μl, Thrombozytenzahl \geq 100 000/μl, Hämoglobin \geq 10 g/dl • Kreatinin < 1,5 x oberer Grenzwert • Bilirubin < 1,5 x oberer Grenzwert • GOT oder GPT < 2,5 x oberer Grenzwert • AP < 2,5 x oberer Grenzwert • keine Infektion mit HIV, Hepatitis B oder C • keine anderen schweren Vorerkrankungen nach Ermessen des lokalen Prüfarztes • keine anderen onkologischen Vorerkrankungen außer chirurgisch geheilte Carcinoma in situ der Zervix oder nicht-melanozytäre Hauttumoren • Kontrazeption bei fertilen Patienten (weiblich und männlich) • negativer Schwangerschaftstest bei Frauen in gebärfähigem Alter • Abwesenheit familiärer, soziologischer, psychologischer oder geographischer Faktoren, die eine adäquate Compliance mit Studienprotokoll und follow-up verhindern könnten • schriftliche Einverständniserklärung nach ICH GCP
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • alle anderen Tumoren als Glioblastom • Alter < 18 Jahre oder >70 Jahre • Karnofsky-Index < 70% • frühere systemische Chemotherapie • frühere Strahlentherapie des Gehirns • Überempfindlichkeit gegen eine der eingesetzten Substanzen • Teilnahme an anderen Therapiestudien
<p>Ansprechkriterien</p>	<p>MRT-bildgebende Kriterien nach McDonald (1990)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression (PD): Tumorvergrößerung um \geq 25% • Stabiler Befund (SD): Progression um < 25% oder Remission um < 50 % über > 8 Wochen • Partielles Ansprechen: Remission um \geq 50% über > 8 Wochen • Komplettes Ansprechen: komplette makroskopische Remission über > 8 Wochen
<p>Abbruchkriterien</p>	<p>Der Abbruch der Therapie für den einzelnen Patienten erfolgt ausser unter den in 7.2. und 7.3. definierten Umständen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression des Tumors um mehr als 25% • Auftreten eines Zweittumors • Erreichen der DLT (7.2) oder der Abbruchkriterien wie unter 7.3. definiert • Allergie- und Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber den verwendeten Substanzen • gesicherter Schwangerschaft • Wunsch des Patienten, die Studie abubrechen

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	8
1.1.	Studienrational	8
1.2.	Verwendete Wirkmechanismen und Präparate	9
1.2.1.	Grundlagen	9
1.2.2.	Rational und Durchführung einer Kombinationstherapie	12
1.2.3.	Ergebnisse der Phase A (Dosisescalation / Toxizität)	13
1.2.4.	Nebenwirkungen	16
1.3.	Lebensqualität	17
2.	STUDIENZIELE	18
2.1.	Primäre Zielsetzung	18
2.2.	Sekundäre Zielsetzung	18
3.	STUDIENDESIGN	19
3.1.	Art der Studie	19
3.2.	Patientenzahl	19
3.3.	Zeitplan	19
4.	PATIENTENAUSWAHL	20
4.1.	Einschlusskriterien	20
4.2.	Ausschlusskriterien	20
4.3.	Patientenaufnahmeverfahren/Protokollfragen	21
5.	PRÜFMEDIKATION	22
5.1.	Chemotherapie	20
5.2.	Strahlentherapie	21
6.	BEGLEIT- UND SUPPORTIVMEDIKATION	24
7.	BEHANDLUNGSPLAN UND DOSIERUNGSVORSCHRIFTEN	25
7.1.	Übersicht über den Therapieplan	25
8.	UNTERSUCHUNGEN	29
8.2.	Untersuchungsplan	29
8.3.	Umfang der Untersuchungen	30
9.	THERAPIEBEWERTUNG	31
10.	SICHERHEIT (TOXIZITÄT)	32
10.1.	Erfassung und Dokumentation von AE´s, SAE´s und ADR´s	32
10.2.2.	Meldung von AE´s	32
10.3.2.	Meldung von SAE´s	33
10.4.2.	Meldung von ADR´s	34
11.	VORZEITIGES STUDIENENDE	35
11.1.	Für den Patienten	35

11.2.	Für die gesamte Studie	35
12.	DOKUMENTATION	36
12.1.	Vor Beginn der Studie (Baseline)	36
12.3.	Nach 3, 6, 10 Wochen, dann alle 6 Wochen, bei Studienabbruch	37
12.4.	Nach 10 Wochen, dann alle 6 Wochen, bei Studienabbruch	37
13.	DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE ASPEKTE	38
13.1.	Datenerhebung	38
13.2.	Statistische Methoden und Fallzahlkalkulation	38
13.3.	Auswertbarkeit und Auswertung	38
14.	MONITORING UND QUALITÄTSKONTROLLE	41
15.	ETHISCHE UND REGULATORISCHE BELANGE	42
16.	VEREINBARUNGEN UND ORGANISATORISCHE ABLÄUFE	45
17.	BEGLEITPROJEKT ZUR BESTIMMUNG VON MGMT	46
18.	LITERATURVERZEICHNIS	47
19.	ANHÄNGE	50

1. Einleitung

Trotz umfangreicher Therapiestrategien ist die Behandlung maligner Gliome im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten wenig ermutigend. Etwa 95% aller Patienten mit malignen Gliomen versterben innerhalb der ersten 24 Monate nach Diagnosestellung (Davis FG et al., 1998). Ungeachtet der schlechten Prognose gibt es einen Anteil an Patienten, der nach multimodaler Therapie länger als fünf Jahre überlebt (Salvati M et al., 1998).

Im vorliegenden Studienkonzept soll geprüft werden, ob eine Therapiestrategie, die ein in der Ersttherapie maligner Gliome wirksames Agens (Temozolomid, Temodal®; TMZ) in Kombination mit einem bisher nur in der Rezidivtherapie eingesetztem Agens (PEG-liposomales Doxorubicin; Caelyx®; CAE) verwendet, verträglich ist und ob in einem signifikanten Prozentsatz von Patienten mit WHO Grad IV-Tumoren eine Tumorstabilisierung oder -rückbildung zu erreichen ist.

1.1. Studienrational

Gründe für das schlechte Ansprechen hochmaligner Gliome liegen unter anderem in der ungenügenden Penetration vieler *in vitro* wirksamer Chemotherapeutika durch die Blut-Hirn-Schranke und in ihrer relativen Resistenz gegenüber Radio- und Chemotherapie. Dabei spielt die Überexpression von Resistenzgenen eine entscheidende Rolle (Übersicht bei Black P et al., 1991).

Mit Temozolomid (TMZ) kam ein interessanter Wirkstoff in den klinischen Einsatz für die Chemotherapie von Gliomen. TMZ ist in malignen Gliomen gut wirksam und zeigt sich hinsichtlich der allgemeinen Toxizität und Verträglichkeit sowie in der Einschätzung der Lebensqualität gegenüber dem PCV-Schema (Procarbazin, CCNU und Vincristin) überlegen (s.u.). Das Präparat wurde kürzlich in einer publizierten Phase II-Studie in der Ersttherapie von Patienten mit Glioblastom mit gutem Erfolg eingesetzt (Stupp R et al., 2002) und in einer randomisierten Phase III-Studie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie untersucht ([EORTC-Studie 26981/22981, Stupp R et al., 2005](#)).

Doxorubicin (DOX) hat sich in diversen *in vitro* Studien als wirksames Agens zur Proliferationshemmung bei humanen Gliomzelllinien erwiesen. In einer Metaanalyse gehört es mit zu den wirksamsten Substanzen (Wolff JE et al., 1999). Allerdings war eine klinische Anwendung bislang durch eine ungenügende Penetration der Blut-Hirn-Schranke nicht möglich. Mit der Entwicklung von liposomal verkapseltem DOX (L-DOX) stand somit eine interessante Substanz für den klinischen Einsatz zur Verfügung. In einer eigenen Phase II-Rezidivstudie konnten wir durch den Einsatz von L-DOX bei guter Verträglichkeit ein Ansprechen von 40% der Patienten mit erstem oder späterem Rezidiv maligner Gliome erzielen ([Hau P. et al, 2004](#)).

Vor diesem Hintergrund soll TMZ in vorliegendem Protokoll während der Strahlentherapie als begleitende Therapie und anschliessend als Erhaltungstherapie bei Patienten mit WHO Grad IV-

Tumoren eingesetzt werden. L-DOX soll dosiseskaliert einmalig vor der Strahlentherapie und weiter nach der Strahlentherapie als Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Durch eine Kombinationsbehandlung von TMZ mit L-DOX sollen die potentiell synergistischen, zytotoxischen Effekte auf die Tumorzellen genutzt werden. Die Therapie wird bei guter Verträglichkeit unter engmaschigen bildgebenden Kontrollen über mindestens 6 Zyklen oder bis zum Auftreten einer Tumorprogression durchgeführt. Bei Auftreten einer Tumorprogression erfolgt nach Möglichkeit die Durchführung einer erneuten Resektion und eine Rezidiv-Chemotherapie.

1.2. Verwendete Wirkmechanismen und Präparate

1.2.1. Grundlagen

Temozolomid

Wirkungsmechanismus und Pharmakologie von Temozolomid

Bei dem von Stevens (Stevens M et al., 1984) synthetisierten Temozolomid (TMZ) handelt es sich um ein Imidazotetrazinderivat (8-Carbomoyl-3-Methylimidazo (5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4) mit alkylierender Wirkung. Durch den spontanen Zerfall des TMZ bei physiologischem pH entsteht 5-(3-Methyltriazin-1-yl)-imidazol-4-Carboxamid (MTIC), die gleiche aktive Komponente wie bei der Metabolisierung von Dacarbazin (DTIC). Temozolomid ist bei sauren pH-Werten stabil und erlaubt somit eine orale Applikation.

In präklinischen Studien zeigte sich eine starke Abhängigkeit der zytotoxischen Wirkung vom zeitlichen Verabreichungsschema. Es ließ sich ein hohes Verteilungsvolumen im Gewebe und eine gute Blut-Hirn-Schrankengängigkeit nachweisen (Brindley CJ et al. 1986). Eine metabolische Aktivierung in der Leber, wie bei dem in der Therapie des malignen Melanoms eingesetzten DTIC, ist nicht notwendig. Es besteht ein einphasiger, dosislinearer Metabolismus.

Die zytotoxische Wirkung des TMZ beruht hauptsächlich auf einer Methylierung von Purinbasen, hier insbesondere der O6-Position des Guanins. Da DNA-Reparaturenzyme keine komplementäre Base für diese methylierte Guanine finden, kommt es zu DNA-Strangbrüchen, die durch die zellulären "mismatch repair"-Proteine nicht repariert werden können und damit zum Zelltod führen (Denny BJ et al. 1994). Zusätzlich kann die TMZ-induzierte DNA-Methylierung zu einer veränderten Genexpression von zahlreichen Genen führen, die eine Differenzierung der Tumorzellen initiiert.

Die Aktivierung des Enzyms O6-Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase (AGT) stellt einen der Resistenzmechanismen gegen den zytotoxischen Effekt des TMZ dar. AGT entfernt die für den zytotoxischen Effekt wesentliche Methylgruppe an der O6-Position des Guanins, wird dabei jedoch selbst inaktiviert (Pegg AE et al. 1990). Friedman untersuchte (Friedman H et al., 1995) die Effektivität von TMZ bei einer Reihe von AGT-positiven ZNS-Tumoren im Tierversuch. TMZ zeigte im Vergleich zu Procarbazin eine 2.5 bis 7.5-fache und im Vergleich zu BCNU eine 6.3 bis 19-fache Tumorwachstumshemmung (Plowman J et al. 1994).

Das in dieser Studie verwendete Temodal® ist in Deutschland derzeit zur Rezidivtherapie bei Patienten mit hoch malignen Gliomen WHO Grad III/IV zugelassen. **Eine Zulassung zur Ersttherapie beim Glioblastom ist nach den Ergebnissen der EORTC-Studie im Juni 2005 erfolgt (Stupp R. et al., 2005).**

Erfahrungen mit Temozolomid in der Behandlung von Gliomen

Der Einsatz von TMZ in der Therapie hochmaligner Gliome wurde seit 1992 im Rahmen mehrerer Studien untersucht. In einer einarmigen multizentrischen Phase II-Studie an 138 Patienten mit Rezidiven eines Glioblastom (Brada M et al., 2001), betrug das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten (PFS-6) 18%, die mediane Zeit bis zur Progression (mTTP) und die mediane Überlebenszeit (mOS) waren 2.1 Monate und 5.4 Monate. Stabilisierungen eingeschlossen repondierten 51% der Patienten auf die Therapie. In einer der bisher größten Phase-II-Studien wurde die Effektivität von TMZ gegenüber Procarbazin (PCB) beim ersten Rezidiv eines Glioblastom (WHO Grad IV) verglichen (Yung WKA et al., 2000). Dabei wurden 223 Patienten mit Rezidiv oder Tumorprogression nach Strahlenbehandlung und maximal einer Chemotherapie randomisiert in die Studie eingeschlossen. Die Behandlung mit TMZ verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 6 Monaten in 21% der Fälle gegenüber 8% bei der Behandlung mit PCB. Die Gesamtüberlebensrate war bei der Behandlung mit TMZ 7.3 Monate im Gegensatz zu 5.8 Monaten bei PCB. TMZ führte zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der klinischen Symptome und der Lebensqualität. Seit Publikation dieser Ergebnisse ist TMZ in Deutschland zur Rezidivtherapie des Glioblastom zugelassen.

Die in der geplanten Studie vorgesehene adjuvante Anwendung in der Ersttherapie von Glioblastomen wurde kürzlich im Rahmen einer zweiarmigen randomisierten Phase III-Studie der EORTC untersucht (Stupp R et al., 2005). Dabei wurde im experimentellen Arm TMZ begleitend zur konventionell durchgeführten Strahlentherapie (56-60 Gray Gesamtdosis in Fraktionen zu 2 Gray einmal täglich) täglich (auch an den Wochenenden) in einer Dosierung von 75 mg/m² appliziert. Vier Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie wurde die Therapie als Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 150 mg/m² an den Tagen 1-5 von 28tägigen Zyklen über maximal 6 Zyklen oder bis zum Auftreten von Abbruchkriterien (Tumorprogress, Toxizität NCI-CTC Grad 3 oder 4) fortgeführt. Bei guter Verträglichkeit erfolgte ab dem 2. Zyklus der Erhaltungstherapie eine Dosisescalation auf 200 mg/m². Patienten im Kontrollarm wurden lediglich bestrahlt. Nach Einschluss von 573 Patienten betrug die mOS 14,6 Monate für Patienten mit kombinierter Strahlenchemotherapie und 12,1 Monate für Patienten mit alleiniger Strahlentherapie. Das 2-Jahres-Überleben betrug 26,5% im experimentellen Arm und 10,4% im Kontrollarm. Die Verträglichkeit der Kombinationstherapie war gut. Zusätzlich konnte in einer Begleitstudie (Hegi M et al., 2005) die Methylierung des MGMT (O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase)-Promotors (die die Ablesung des durch MGMT kodierten Reparaturenzyms verhindert) als unabhängiger

prognostisch günstiger Faktor gesichert werden. Patienten mit methyliertem Promotor, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, überlebten im Median 21,7 Monate im Vergleich zu 15,3 Monaten bei Patienten, die nur mit Strahlentherapie behandelt wurden. Ohne MGMT-Methylierung war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr signifikant.

PEG-liposomales Doxorubicin

Wirkungsmechanismus und Pharmakologie von PEG-liposomalem Doxorubicin

Doxorubicin (DOX) ist ein zytostatisch wirksames Anthrazyklinderivat. Es führt zur Interkalierung von DNA-Strängen, wodurch die RNA-Polymerase inhibiert und als Folge davon das Zellwachstum im proliferierenden Gewebe gehemmt wird. Darüber hinaus wird der zelluläre Stoffwechsel beeinflusst. Durch mikrosomale Cytochrom-P-450-Reduktase und NADPH werden Radikalreaktionen ausgelöst. Das Auftreten von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen wird damit in Zusammenhang gebracht (Martin FJ et al., 1997).

Bei Caelyx® handelt es sich um PEG-liposomal verkapseltes DOX. Die Pharmakokinetik und -dynamik von L-DOX unterscheidet sich erheblich von der der unverkapselten Substanz (Überblick bei Martin FJ et al., 1997). Zirkulierende Liposomen erreichen das Tumorgewebe, in dem sie das Gefäßbett des Tumors verlassen und in das Interstitium penetrieren (Gabizon A et al., 1997). Die Freisetzung von DOX erfolgt aufgrund (1) des niedrigen pH-Werts des Interstitiums im Tumorgewebe (Stubbs M et al., 1992), (2) der Lipase-Freisetzung aus absterbenden Tumorzellen (Sakayama K et al., 1994) und (3) des Verdauens der Liposomenmembran durch Phagozyten im Tumor (Cobbs CS et al., 1995; Pupa AM et al., 1996). Die Freisetzung aus den Liposomen erfolgt dabei mit einem Serum-Spitzenpiegel am ersten und zweiten Tag und hält für ca. 1 Woche an (Vaage J et al., 1997). Studien, bei denen verkapseltes mit unverkapseltem DOX verglichen wurde, zeigten neben einer stärkeren Anreicherung der liposomal verkapselten Substanz im Tumorgewebe (Vaage J et al., 1996) auch eine verlängerte Halbwertszeit (Goren D et al., 1996). Tierexperimentelle Daten weisen daraufhin, dass PEG-Liposomen im Vergleich zu konventionellen Liposomen eine nochmals 2-3-fach stärkere Anreicherung im Tumorgewebe bewirken (Gabizon A et al., 1997). Die Beschichtung der Liposomen bewirkt zudem, dass das Liposom nur in geringem Maße vom mononukleären Phagozytensystem aufgenommen wird, was eine längere Plasmahalbwertszeit von 50-55 Stunden zur Folge hat (Martin FJ et al., 1997).

Das in dieser Studie verwendete Caelyx® ist in Deutschland derzeit zur Erst- oder Zweittherapie bei Patienten mit einem AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkom und Ovarial-Ca zugelassen.

Erfahrungen mit PEG-liposomalem Doxorubicin in der Behandlung von Gliomen

Die Verwendung von L-DOX in der Behandlung von Patienten mit malignen Hirntumoren lässt aus pharmakokinetischen Gesichtspunkten wesentliche Vorteile erwarten. Eine Verkapselung führt zu

einer besseren Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke, einer längeren Verweildauer in der Zirkulation, einem höheren Wirkspiegel im Tumor und einer geringeren systemischen Toxizität. Bei einer nur einmaligen systemischen Gabe im Abstand von zwei Wochen kann ein hoher Wirkspiegel im Tumorgewebe über diesen Zeitraum erreicht werden. Daraus lässt sich im Hinblick auf den geringen Anteil der sich in Teilung befindlichen Tumorzellen ein günstiger zytostatischer Effekt erwarten.

DOX hat sich in diversen *in vitro*-Studien als wirksames Agens in der Behandlung humaner Gliomzelllinien erwiesen. In einer Metaanalyse gehörte es mit zu den wirksamsten Substanzen (Wolff JE et al., 1999). Nach Einführung von L-DOX konnten wir einer eigenen Phase II-Studie an 40 Patienten mit Rezidiven hoch maligner Gliome (Grad IV, n=28, Grad III, n=12) eine moderate Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zeigen (Hau P et al., 2004). Im ersten Teil der Studie wurde Caelyx® in einer Dosierung von 20 mg/m² an Tag 1 von 14tägigen Zyklen appliziert. Im zweiten Teil wurde unter der Vorstellung einer Modulation von Resistenzmechanismen zusätzlich Tamoxifen in einer Dosierung von bis zu 480 mg täglich als Dauertherapie verabreicht. Wirksamkeit und Verträglichkeit in beiden Teilen der Studie unterschieden sich nicht signifikant. In der Gesamtauswertung stellten die auch in anderen Studien beschriebene palmaroplantare Erythrodyssästhesie (NCI-CTC Grad III, n=17) und Myelosuppression (NCI-CTC Grad III, n=10) die relevantesten Nebenwirkungen dar. Kardiale Toxizität trat nicht auf. Bei einem der Patienten aus dem zweiten Teil der Studie trat unter hochdosiertem Tamoxifen eine tiefe Beinvenenthrombose mit pulmonaler Embolie auf, die aber klinisch ohne Residuen sistierten. Beide Therapieregime konnten ohne Verschlechterung der Lebensqualität (formale Auswertung unter Verwendung des Selbsteinschätzungsbogens QLQ C-30 der EORTC) verabreicht werden. In 16/40 Patienten (40%; Grad IV, 39%; Grad III, 42%) konnte Ansprechen beobachtet werden mit je 1 kompletten und partiellen Tumorrückbildung (beide Grad IV-Tumoren) und 14 Stabilisierungen (davon 9 Grad IV-Tumoren) über mindestens 8 Wochen. Bei den Patienten mit Grad IV-Tumoren betrug die mediane Zeit bis zur Progression 14 Wochen, das mediane Überleben nach Beginn des Studienprotokolls 28 Wochen und die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung 67 Wochen. Diese Resultate entsprechen in etwa den Ergebnissen anderer erfolgreicher Rezidiv-Chemotherapiestudien an malignen Gliomen aus der Literatur (Wong ET et al., 1999).

1.2.2. Rational und Durchführung einer Kombinationstherapie

TMZ ist aufgrund oben zitierter Rezidivstudien als wirksames Agens in der Behandlung von Grad IV-Gliomen etabliert (Brada M et al., 2001; WKA et al. 2000) und **ist nach der kürzlich publizierten Studie die einzige Substanz mit bewiesener Wirksamkeit in der Ersttherapie dieser Tumoren (Stupp R et al., 2005)**. TMZ wird in einer Vielzahl von Zentren in der Ersttherapie des Glioblastom eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil sowohl im First-Line- als auch im Rezidivsetting ist gut beschrieben.

L-DOX hat bisher nur in der Rezidivtherapie hoch maligner Gliome moderate Wirksamkeit gezeigt (Hau P et al., 2004). Aufgrund der *in vitro*-Vordaten und aufgrund grundsätzlicher Überlegungen sollte die Wirksamkeit im First-Line-Setting eher höher sein als im Rezidivsetting. Das Nebenwirkungsprofil ist im Rezidivsetting maligner Gliome beschrieben (Fabel K et al., 2001; Hau P et al., 2004) und im First-Line-Setting aus Studien an anderen Entitäten gut bekannt.

Auf der Basis historischer Daten profitieren etwa 30-40% der Patienten mit Glioblastom von einer Chemotherapie, teils mit erheblichen Verlängerungen der Zeit bis zur Tumorprogression (Salvati M et al. 1998). Eine Kombinationstherapie aus beiden erwähnten Präparaten lässt aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen eine additive oder superadditive Wirksamkeit erwarten. Dies konnte in ersten *in vitro*-Kombinationsstudien an Tumorzelllinien anderer Entitäten untermauert werden (persönliche Mitteilung Studientreffen Schering-Plough, nicht publiziert). Dadurch ist, insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass TMZ-Non-Responder auf L-DOX ansprechen können (Hau P et al., 2004; Fabel K et al., 2001), ein Ansprechen einer grösseren Anzahl von Patienten mit Grad IV-Gliomen zu erwarten. Die zusätzliche Kombination mit einer standardisierten Strahlentherapie lässt eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse erwarten.

Allerdings wird die Kombinationstherapie aus TMZ und L-DOX zusammen mit Strahlentherapie erstmals im Rahmen dieser klinischen Studie evaluiert. Im ersten Teil der Studie (Dosisfindung; Phase A) wurde L-DOX einmalig vor der Strahlentherapie und nach der Strahlentherapie nach einem 4wöchigen Intervall in 14tägigen Abständen appliziert. Dabei erhielten nach unten spezifiziertem Eskalationsschema die ersten 3 (oder 6) Patienten (Gruppe 1) 5 mg/m² L-DOX. Anschliessend wurde L-DOX in Schritten von 5 mg/m² auf bis zu 20 mg/m² eskaliert (Gruppen 2, 3, 4). Dabei wurde in keiner der Gruppen eine dosislimitierende Toxizität (DLT) erreicht (Definition und Details siehe unten). L-DOX wurde daraufhin nicht weiter eskaliert, da aus der eigenen Vorstudie (Fabel K et al., 2001) und Studien an anderen Entitäten bekannt ist, dass die Inzidenz an palmaroplantarer Erythrodyästhesie ab einer Dosierung von 20 mg/m² alle 14 Tage signifikant ansteigt. Im zweiten Teil der Studie (Wirksamkeit; Phase B) wird die Gruppe mit der verträglichen Dosis zur Evaluation der Zeit bis zur Progression und der Ansprechraten auf 50 auswertbare Patienten aufgefüllt.

1.2.3. Ergebnisse der Phase A (Dosisescalation / Toxizität)

Zunächst wurden im Rahmen eines Dosisescalations-Designs die dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) / maximal tolerierte Dosis (MTD) ermittelt. In der ersten Behandlungsgruppe (5 mg/m² of L-Dox) erreichte einer der Patienten eine DLT (siehe Tabelle 1). Deshalb wurden weitere 4 Patienten in der gleichen Dosierung behandelt, von denen keiner eine DLT durchmachte. In der zweiten, dritten und vierten Behandlungsgruppe mit 10, 15 und 20 mg/m² L-Dox wurde die Therapie ohne DLT vertragen.

Patient	Alter	Histologie	Art der Resektion	Diagnose	Einschluß	Beginn Strahlenth.	Zyklen Erhaltung
Gruppe 1							
EBR-120434	68	GBM	Teilresektion	25.06.2002	11.07.2002	drop out	drop out
JEC-240870	32	GBM	komplett	07.05.2002	26.06.2002	00.07.2002	26+
DKU-041072	30	GBM	Teilresektion	20.06.2002	20.07.2002	00.08.2002	5
RRO-241049	53	GBM	Biopsie	uk.08.2002	13.08.2002	00.08.2002	1
ASI-130154	48	GBM	Teilresektion	10.10.2002	17.10.2002	04.11.2002	16
EZI-120541	62	GBM	Teilresektion	13.01.2003	00.01.2003	27.01.2003	2
MDA-250863	60	GBM	komplett	21.01.2003	26.02.2003	03.03.2003	4
Gruppe 2							
MWA-240654	48	GBM	komplett	14.04.2003	26.05.2003	12.06.2003	16+
FOS-240546	57	GBM	komplett	06.06.2003	25.06.2003	14.07.2003	0
MHU 210649	54	GBM	Teilresektion	15.06.2003	03.07.2003	23.07.2003	15+
EMA-130466	37	GBM	komplett	27.06.2003	19.07.2003	04.08.2003	1
Gruppe 3							
ERO-290659	44	GBM	komplett	01.10.2003	17.10.2003	12.11.2003	4
JWI-141158	45	GBM	komplett	17.11.2003	02.12.2003	17.12.2003	2
AFL-280944	60	GBM	Biopsie	04.03.2004	19.03.2004	29.03.2004	2
Gruppe 4							
EWO-040548	56	GBM	Teilresektion	24.05.2004	11.06.2004	28.06.2004	2
KBL-250943	61	GBM	Teilresektion	17.05.2004	25.05.2004	28.06.2004	0
SLE-280943	61	GBM	komplett	07.07.2004	02.08.2004	16.08.2004	2
IHI-261246	58	GBM	Teilresektion	14.06.2004	02.07.2004	22.07.2004	2

Tabelle 1: demografische Daten und Behandlungsdaten aller eingeschlossenen Patienten (Phase A). GBM = Glioblastom.

Die Verträglichkeit der Wirkstoffkombination war gut. Die Verträglichkeits- und vorläufigen Wirksamkeitsdaten werden im Detail in Tabelle 2 dargestellt. Dabei sind der Übersichtlichkeit halber nur signifikante AE's der Grade 2 und 4 nach NCI-CTC berücksichtigt.

Von 18 nach der „treated patients“ Analyse auswertbaren Patienten hatte einer eine partielle Tumorrückbildung, 12 Patienten waren 4 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie progressionsfrei. Eine Reihe von Patienten hatte progressionsfreie Zeiten weit über den nach Literaturdaten zu erwartenden 26 Wochen. Nur 5 der Patienten zeigten eine rasche Tumorprogression. Bei den 12 Patienten mit „stable disease“ lagen die progressionsfreien Intervalle zwischen 13 und 76 Wochen. Einer der Patienten ist nach 120 Wochen immer noch progressionsfrei.

Patient	AE (NCI-CTC)	SAE (NCI-CTC)	SAE korreliert zu Behandlung / DLT	Ansprech en	PFS (/w)	Status (Datum)
Gruppe 1						
EBR-120434	keine	Verwirrtheit (°4)	unwahrscheinlich / nein	PD	n.a.	Drop Out (26.07.2002)
JEC-240870	keine	Krampfanfall (°4)	unwahrscheinlich / nein	SD	120+	in Study
DKU-041072	keine	keine	- / nein	PR	30	Progression (22.01.2003)
RRO-241049	keine	Leukopenie (°4) Febr. Neutrop. (°3) ANC-Abfall (°4)	wahrscheinlich / ja	PD	n.a.	Progression (21.11.2002)
ASI-130154	keine	keine	- / nein	SD	76	Progression (06.05.2004)
EZI-120541	Aphasie (°3)	Neuropathie (°4)	nein / nein	SD	15	Progression (19.05.2003)
MDA-250863	Neuropathie (°3)	keine	- / nein	SD	24	Progression (12.08.2003)
Gruppe 2						
MWA-240654	keine	keine	- / nein	SD	76+	in Study
FOS-240546	keine	keine	- / nein	PD	13	Drop out (29.09.2003)
MHU 210649	keine	keine	- / nein	SD	68+	in Study
EMA-130466	keine	keine	- / nein	PD	15	Progression (16.10.2003)
Gruppe 3						
ERO-290659	keine	keine	- / nein	SD	32.5	Progression (04.06.2004)
JWI-141158	keine	Hirndruck (°4)	unwahrscheinlich / nein	SD	26	Progression (02.06.2004)
AFL-280944	keine	Infektion (°3)	unwahrscheinlich / nein	SD	40	Progression (13.08.2004)
Gruppe 4						
EWO-040548	keine	keine	- / nein	SD	24+	in Study
KBL-250943	Ataxie (°3)	Tiefe Venethr. (°4)	unwahrscheinlich / nein	PD	17	Progression (21.09.2004)
SLE-280943	keine	keine	- / nein	SD	19+	in Study
IHI-261246	keine	keine	- / nein	SD	21+	in Study

Tabelle 2: Toxizität und vorläufige Wirksamkeit aller eingeschlossenen Patienten. Es werden nur AE's Grad 3 oder höher nach NCI-CTC gezeigt. GBM = Glioblastom; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; n.a. = nicht zutreffend. + = keine Tumorprogression.

Nach den dargestellten Daten der Phase A der Studie ist das Therapieregime mit akzeptabler Toxizität durchführbar und induziert bei einem signifikanten Anteil der Patienten objektives Ansprechen oder Stabilisierungen. Da in keiner der Dosisgruppen eine DLT beobachtet wurde, wurde die MTD nicht erreicht. Somit begannen wir die Wirksamkeitsphase der Studie (Phase B) mit einer Dosierung von TMZ von 150-200 mg/m² an den Tagen 1 bis 5 und L-DOX in einer Dosierung von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 14 28tägiger Zyklen.

1.2.4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Temozolomid

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachtete Nebenwirkung einer Behandlung mit Temozolomid betrifft das Gastrointestinalsystem. Übelkeit und Erbrechen traten in 42% bzw. 35% der Fälle auf, überschritten aber in der Regel nicht WHO Grad I/II (definiert als 0 bis 5-maliges Erbrechen in 24 Stunden) und waren entweder selbstlimitierend oder mit gebräuchlichen Antiemetika beherrschbar. Thrombopenie und Neutropenie vom WHO Grad III/IV traten in 19% bzw. 17% der Fälle auf und führten bei 8% bzw. 4% der Patienten zu einer Hospitalisierung und/oder zum Abbruch der Behandlung. Die Myelosuppression zeigt einen Nadir am 21.-28. Behandlungstag mit einer Rekonvaleszenz innerhalb von 1-2 Wochen. Anzeichen einer kumulativen Myelosuppression wurden bisher nicht beobachtet. Als weitere häufige Nebenwirkungen wurden nach abnehmender Wahrscheinlichkeit (in %) beobachtet: Müdigkeit, 21%; Obstipation, 15%; Kopfschmerzen, 13%; Anorexie, 11%; Diarrhoe, 8%; Exanthem, 6%; febrile Temperaturen, 6%; Somnolenz, 6%. Als seltenere Nebenwirkungen (2-5%) traten in abnehmender Häufigkeit auf: Asthenie, Schmerzen, Schwindel, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Dyspepsie, Alopezie, Schüttelfrost, Pruritus, Unwohlsein, Geschmacksanomalie und Parästhesien (Brock CS et al. 1998). In den Kombinationsstudien wurde bei einem geringen Prozentsatz von Patienten eine Pneumozystis carinii-Pneumonie beobachtet, weshalb während der Strahlentherapie eine Prophylaxe durchgeführt werden muss.

Nebenwirkungen bei der Behandlung mit PEG-liposomalem Doxorubicin

Dosisabhängig kann es in Einzelfällen zur Ausbildung einer Mukositis kommen. Die Haut ist in etwa 30% der Patienten durch ein Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodyssäthesie) betroffen, das dosisabhängig typischerweise ab einer Gesamtdosis von ca. 60 mg/m² im Monat auftritt. Bei hohen Dosen kommt es zur Ausprägung eines generalisierten bullösen Exanthems v.a. in Gegenden erhöhter mechanischer Belastung. Die Behandlung dieser Nebenwirkung besteht neben einer Dosisreduktion in der Gabe von Vitamin B6 und Dexamethason. Wie die Dosisfindungsstudien ergaben, ist die Myelotoxizität bei Verwendung von Caelyx® als mild einzustufen. Ein im aller Regel milder Nadir tritt im Median bei 21 Tagen auf, Neutropenien NCI-CTC Grad 3 und 4 treten bei 13% der Patienten auf.

Unverkapseltes DOX ist kardiotoxisch, besonders ab einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m². Unabhängig davon gibt es eine Schädigung des Herzens vom Soforttyp, die sich durch unspezifische EKG-Veränderungen präsentiert. Im allgemeinen sind diese Veränderungen vorübergehend und die Therapie kann fortgesetzt werden. Der Spättyp ist dosisabhängig und manifestiert sich in Form einer zunehmenden Herzmuskelschädigung (Kardiomyopathie), prinzipiell bis hin zu einem mitunter tödlich verlaufenden Herzversagen. Bei nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patienten werden schwerwiegende Nebenwirkungen auf das Herz bei einer

Gesamtdosis unter 550 mg DOX/m² selten beobachtet. Während der Behandlung mit DOX sollte die Herzfunktion mittels Echokardiographie und Bestimmung der Auswurfraction sorgfältig überwacht werden. Da die Nebenwirkungen von DOX, darunter auch die Kardiotoxizität, auf die Dosisspitzen im Plasma zurückzuführen sind, ist bei der Verwendung von L-DOX mit einem besseren Nebenwirkungsprofil zu rechnen, da die Konzentration von freiem DOX mit potentiell gewebstoxischen Effekt geringer ist. In sämtlichen Vorstudien wurden entsprechend diesen Überlegungen kein kardiotoxischen Effekte beobachtet (Hau P et al., 2004).

An weiteren Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit über 5% waren lediglich Nausea, Alopezie, Erbrechen, Fieber, Diarrhoe und Stomatitis zu beobachten. Eine seltene pseudoallergische Reaktion ist konservativ gut zu beherrschen.

Nebenwirkungen der Kombinationstherapie

Das teilweise unterschiedliche Nebenwirkungsprofil beider Substanzen (TMZ: hauptsächlich milde Myelosuppression, Nausea; L-DOX: hauptsächlich milde Myelosuppression, palamaroplastare Erythrodyästhesie) lässt eine gute Verträglichkeit als Kombinationsregime erwarten. Die Einflüsse der Strahlentherapie auf das Toxizitätsprofil sind, obwohl für TMZ bekannt, schwer abschätzbar. Tatsächlich zeigte sich in der inzwischen ausgewerteten Toxizitätsphase der Studie (siehe oben; Phase A), dass die Substanzkombination ohne signifikante Nebenwirkungen vertragen wird.

1.3. Lebensqualität

Die Untersuchung der Lebensqualität ist integraler Bestandteil dieser Studie und erfolgt mit einem standardisierten Fragebogen der EORTC (QLQ-C30) mit Hirntumor-Addendum BCM-20. Dabei müssen 30 Fragen, die sich auf das Befinden des Patienten und die Alltagsbewältigung beziehen, beantwortet werden. Das Ergebnis wird mit einem Zahlenwert ausgedrückt, der die einfache Vergleichbarkeit und Beurteilung des Verlaufes gestattet (siehe Anhang).

2. Studienziele

In der vorliegende Untersuchung sollen im Rahmen einer kombinierten Dosisfindungs- und Wirksamkeitsstudie die Toxizität einer Kombinationstherapie aus Temozolomid und PEG-liposomalem Doxorubicin in der Ersttherapie von Patienten mit malignen Gliomen WHO Grad IV untersucht und erste Hinweise zur Wirksamkeit gewonnen werden.

2.1. Primäre Zielsetzung

- Ermittlung der maximal tolerierten Dosis (MTD) bzw. dosislimitierenden Toxizität (DLT) unter Gabe von TMZ in stabiler Dosierung und L-DOX in eskalierter Dosierung (**Dosiseskalation / Toxizität; Phase A**), anschliessend
- Anteil progressionsfreier Patienten 12 Monate nach Therapiebeginn (**Wirksamkeit; Phase B; PFS-12**)

2.2. Sekundäre Zielsetzung

- Progressionsfreies Intervall (mTTP) unter Kombinationstherapie mit TMZ und L-DOX in der MTD
- Gesamtüberlebenszeit (mOS) unter Kombinationstherapie
- Ansprechrate (complete response, partial response) und Rate der Stabilisierungen (stable disease) unter Kombinationstherapie
- Nebenwirkungsprofil unter Kombinationstherapie
- Einschätzung der Lebensqualität (QOL) unter Kombinationstherapie

3. Studiendesign

3.1. Art der Studie

Es handelt sich um eine einarmige, in der Phase A (Dosisescalation, Toxizität) monozentrische Phase I-Studie, in der Phase B (Fortführung der MTD, Wirksamkeit) oligozentrische, nicht-kontrollierte, prospektive Phase II-Studie.

3.2. Patientenzahl

Im Rahmen dieser Studie sollen nach Findung der MTD (Phase A) insgesamt 50 bezüglich des primären Zielparameters auswertbare Patienten (Phase B) mit der MTD behandelt werden.

3.3. Zeitplan

Die Patientenrekrutierung soll nach Erhalt des Ethikvotums innerhalb von 24 Monaten (Phase A) bzw. 12 Monaten (Phase B) erfolgen. Bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 12 Monaten pro Patient nach Studieneinschluss bis zum Erreichen des primären Studienendpunkts ist die gesamte Studie voraussichtlich nach etwa 48 Monaten beendet.

4. Patientenauswahl

4.1. Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes Glioblastom (Referenzhistologie beantragt)
- Initiale Histologie < 4 Wochen vor Randomisierung
- Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 70 Jahre
- Karnofsky-Index $\geq 70\%$
- Stabile Cortisondosis über 2 Wochen vor Randomisierung
- keine frühere systemische Chemotherapie
- keine frühere Strahlentherapie des Gehirns
- Leukozytenzahl $\geq 3000/\mu\text{l}$, Thrombozytenzahl $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, Hämoglobin ≥ 10 g/dl
- Kreatinin < 1,5 x oberer Grenzwert
- Bilirubin < 1,5 x oberer Grenzwert
- GOT oder GPT < 2,5 x oberer Grenzwert
- AP < 2,5 x oberer Grenzwert
- keine Infektion mit HIV, Hepatitis B oder C
- keine anderen schweren Vorerkrankungen nach Ermessen des lokalen Prüfarztes
- keine anderen onkologischen Vorerkrankungen ausser chirurgisch geheilte Carcinoma in situ der Zervix oder nicht-melanozytäre Hauttumoren
- Kontrazeption bei fertilen Patienten (weiblich und männlich)
- negativer Schwangerschaftstest bei Frauen in gebärfähigem Alter
- Abwesenheit familiärer, soziologischer, psychologischer oder geographischer Faktoren, die eine adäquate Compliance mit Studienprotokoll und follow-up verhindern könnten
- schriftliche Einverständniserklärung nach ICH GCP

4.2. Ausschlusskriterien

- alle anderen Tumoren als Glioblastom
- Alter < 18 Jahre oder >70 Jahre
- Karnofsky-Index < 70%
- frühere systemische Chemotherapie
- frühere Strahlentherapie des Gehirns
- Überempfindlichkeit gegen eine der eingesetzten Substanzen
- Teilnahme an anderen Therapiestudien

4.3. Patientenaufnahmeverfahren/Protokollfragen

Vor Aufnahme eines Patienten in die Studie führt der verantwortliche Arzt eine Überprüfung der Patientendaten bzgl. der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien des Untersuchungsplans durch.

5. Prüfmedikation

5.1. Chemotherapie

Das vorliegende Protokoll einer klinischen Therapieoptimierung der Phase II wird mit Handelsware durchgeführt. Dabei wird in der Phase B die Prüfsubstanz Caelyx® von der Firma Essex Pharma gestellt. Die Prüfsubstanz Temodal® ist zu diesem Zeitpunkt als Standardtherapie beim Glioblastom zu betrachten und wird deshalb aus Mitteln der Standardversorgung finanziert.

Angewandt wird Temozolomid (Temodal®) in Kapseln zu 5, 20, 100 und 250 mg in einer Dosierung von 75 mg/m² täglich als Dauertherapie während der Strahlentherapie und anschliessend 150/200 mg/m² täglich für jeweils 5 Tage, gefolgt von einer 23-tägigen Einnahmepause (1 Zyklus), als Erhaltungstherapie. Im 1. Zyklus der Erhaltungstherapie wird eine Dosis von 150 mg/m² verwendet. Tritt keine Toxizität NCI-CTC Grad 3 oder 4 auf, wird ab dem 2. Zyklus der Erhaltungstherapie 200 mg/m² verabreicht.

Angewendet wird zusätzlich PEG-liposomal verkapseltes DOX (L-DOX), wobei Methoxypolyethylenglykol-Derivat beschichtete Liposomen verwendet werden (Caelyx®). Die Dosierung des einmalig vor der Strahlentherapie und dann an den Tagen 1 und 14 pro Zyklus verabreichten Präparates (Caelyx®) beträgt im Zuge eines Eskalationsdesigns 5, 10, 15 und 20mg/m² bis zum Erreichen der MTD und anschliessend die MTD.

Hinweise zur Anwendung und zu möglichen Nebenwirkungen befinden sich in den jeweils gültigen Fachinformationen (Appendix).

5.2. Strahlentherapie

Möglichst zeitnah nach Operation oder Biopsie erfolgt nach der ersten Gabe von liposomalem Doxorubicin die Strahlentherapie. Die Tumorregion wird je nach Lokalisation mit einer optimierten Bestrahlungstechnik bestrahlt. Die Zielvolumenbestimmung orientiert sich an den prätherapeutischen diagnostischen Computertomographien bzw. Kernspintomographien. Basis bilden kontrastangehobene Computertomographien oder T1-gewichtete Kernspintomographien in axialer Schichtung. Das Zielvolumen umfaßt den kontrastmittelanreichernden Tumor mit einer 2-3 cm breiten Sicherheitszone. Um das umliegende gesunde Hirngewebe zu schonen, ist in den meisten Fällen eine computergestützte Bestrahlungsplanung erforderlich. Das Isozentrum wird nach Übertragung des Isodosenplanes mit zwei Simulationsaufnahmen (0° sowie 90° bzw. 270°) dokumentiert. Bei isozentrischen Gegenfeldern reicht eine Simulationsaufnahme aus.

Die Strahlentherapie erfolgt nach konventionellem Fraktionierungsschema, d.h., es werden in 5 Einzelfractionen pro Woche mit jeweils 2,0 Gy (ICRU-Referenzpunkt) bis insgesamt 60,0 Gy

Zielvolumendosis über einen Zeitraum von 6 Wochen appliziert. Liegen Anteile des Hirnstammes oder das Chiasma opticum im Bestrahlungsfeld, wird die Einzeldosis auf 1,8 Gy reduziert und die Risikoorgane ab einer Gesamtdosis von 54 Gy ausgespart. Die Gesamtdosis im Tumorgebiet beträgt in diesem Fall 59,4 Gy.

Besondere Sorgfalt gilt der Lagerung des Patienten, die eine exakte und reproduzierbare Einstellung garantieren soll. Die Bestrahlung erfolgt in Rückenlage. Es ist hierbei auf eine ausreichende Fixierung des Kopfes, z.B. durch eine Gesichtsmaske, zu achten, um eine reproduzierbare Durchführung der Bestrahlung zu gewährleisten.

Die Bestrahlung erfolgt unter dem Schutz von Kortikosteroiden nach Maßgabe der behandelnden Ärzte. Die Strahlentherapie wird bei Granulozytenzahlen unter 500/ μ l oder Thrombozytenzahlen unter 20000/ μ l unterbrochen und bei Überschreiten dieser Grenzwerte fortgesetzt. Bei Verschlechterung der neurologischen Symptomatik unter der Bestrahlung wird die Dexamethason-Dosis erhöht.

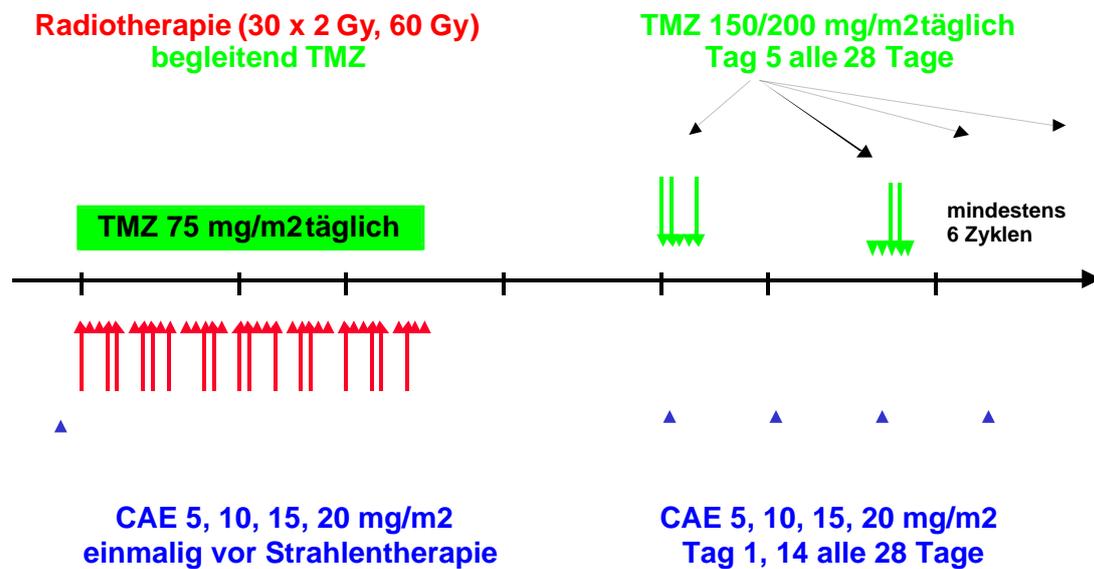
Die Patienten müssen über die Wirkungen und Nebenwirkungen der Strahlentherapie aufgeklärt werden. Das Einverständnis zur Strahlentherapie muß durch einen Radioonkologen gesondert eingeholt werden.

6. Begleit- und Supportivmedikation

- Während der Strahlentherapie ist eine Pneumocystis carinii-Prophylaxe mit Trimethoprim / Sulfamethoxazol 160/800 mg 3x wöchentlich vorgeschrieben.
- Wenn eine Thromboseanamnese vorliegt, ist eine Begleitmedikation mit nieder molekularem Heparin in Standarddosis 1 x tgl. s.c. über den gesamten Studienzeitraum verpflichtend vorgesehen.
- Bei neutropenischem Fieber kommt die übliche empirische antibiotische / antimykotische Therapie zur Anwendung (Klinikstandard).
- Leukozytenstimulationsfaktoren (GM-CSF), Erythrozytenkonzentrate bzw. Thrombozytenpräparate werden - falls erforderlich - entsprechend des Klinikstandards verabreicht.
- Nicht gestattet sind die Verabreichung von zusätzlichen Zytostatika oder anderer potentiell zytostatisch/zytotoxisch wirksamer Substanzen.

7. Behandlungsplan und Dosierungsvorschriften

7.1. Übersicht über den Therapieplan



TMZ 150 mg/m² im 1. Zyklus Erhaltungstherapie, bei fehlender Toxizität NCI-CTC 3 oder 4 ab dem 2. Zyklus 200 mg/m².

Zur Dosierung von L-DOX siehe 7.2.. Da L-DOX in Zusammenhang mit Radiatio möglicherweise toxischer auf das Parenchym wirkt als ohne Radiatio, sollte der Zyklus L-DOX prä Radiatio möglichst im Abstand von mindestens 1 Woche verabreicht werden (also vor dem Planungstermin).

Trimethoprim / Sulfamethoxazol 160/800mg 3x wöchentlich verpflichtend begleitend zur Strahlentherapie.

Primäres Studienziel ist neben der Findung einer MTD die Ermittlung des PFS-12 (progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten). Aus diesem Grunde wird die Erhaltungstherapie solange fortgeführt bis entweder eine Tumorprogression (definiert nach den McDonald Kriterien) erreicht wird oder andere therapielimitierenden Nebenwirkungen auftreten, die eine Fortsetzung der Erhaltungstherapie unmöglich machen. Jede weitere nachfolgende Behandlung findet nach Ermessen des jeweils behandelnden Arztes statt. Erlaubt ist:

- Bei therapielimitierenden Nebenwirkungen oder Therapiemüdigkeit des Patienten ein Abbruch der Therapie sowie eine engmaschige klinische und bildgebende Nachbeobachtung ohne Therapie.
- Bei Tumorprogress die Durchführung einer experimentellen Erhaltungstherapie mit anderen Substanzen.

7.2. Dosislimitierende Toxizität (DLT) bzw. maximal tolerierte Dosis (MTD)

Im ersten Teil der Studie (Dosisfindung; Phase A) wird die MTD ermittelt. Die dabei festgestellte Dosis wird im zweiten Teil der Studie (Wirksamkeit; Phase B) als Standarddosis verwendet. Deshalb findet Punkt 7.2. des Studienprotokolls nur im ersten Teil der Studie Verwendung. Die Dosisescalation erfolgt in folgenden Schritten:

Gruppe	Anzahl Patienten	Dosierung TMZ begleitend	Dosierung TMZ Erhaltung	Dosierung L-DOX
1	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	5 mg/m ²
2	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	10 mg/m ²
3	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	15 mg/m ²
4	3 (6)	75 mg/m ²	150/200 mg/m ²	20 mg/m ²

Tritt bei **zwei Patienten der Dreiergruppe** eine DLT auf, ist die MTD erreicht, die Eskalation wird abgebrochen und die letzte verträgliche Dosis wird für den zweiten Teil der Studie (Wirksamkeit; Phase B) verwendet. Tritt **bei einem Patienten** der Dreiergruppe eine DLT auf, werden weitere 3 Patienten in der gleichen Dosisgruppe behandelt. Tritt bei **einem weiteren Patienten** eine DLT auf, ist die MTD erreicht, die Eskalation wird abgebrochen und die letzte verträgliche Dosis wird für den zweiten Teil der Studie (Wirksamkeit; Phase B) verwendet.

Als dosislimitierende Toxizitäten (DLT) werden definiert:

- Myelosuppression NCI-CTC Grad 3 oder Grad 4
- Palmaroplantares Erythem NCI-CTC Grad 3 oder 4
- Leber- oder Nierentoxizität NCI-CTC Grad 3 oder 4
- Kardiale Toxizität NCI-CTC Grad 3 oder 4
- Jedes weitere SAE wie unten definiert, soweit eine Korrelation zur Prüfmedikation zumindest als „möglich“ (siehe 10.1., Code 3, 4, oder 5) eingeschätzt wird.

Die nächste Dosisescalation kann erst nach einer Auswertung der vorangehenden Behandlungsgruppe erfolgen. Da DLT's am ehesten während der Radiotherapie zu erwarten sind und weder TMZ noch L-DOX eine signifikante kumulative Toxizität aufweisen, erfolgt diese Zwischenauswertung und die Entscheidung zur Dosisescalation bereits **nach Ablauf des ersten**

Zyklus der Erhaltungstherapie beim letzten Patienten der Gruppe, also vor Beginn des 2. Zyklus der Erhaltungstherapie beim 3. oder 6. Patienten der jeweiligen Dosisgruppe. Die Entscheidung über eine Dosisescalation erfolgt nach Vorliegen aller relevanten Daten ausschliesslich durch den Studienleiter (LKP) oder seinen Vertreter.

Muss bei einem Patienten die **Therapie vor Gabe des 2. Zyklus abgebrochen** werden, tritt folgende Regelung ein: der Patient wird im Rahmen des intent to treat designs bzgl. der **sekundären Fragestellung (Wirksamkeit)** ausgewertet und weiter verfolgt. Der Patient wird bzgl. der **primären Fragestellung (Verträglichkeit)** als drop out gewertet, da der 2. Zyklus Caelyx noch nicht appliziert wurde und wird durch einen weiteren Patienten ersetzt.

7.3. Therapiemodifikationen

Im zweiten Teil der Studie (Wirksamkeit, Phase B) wird die im ersten Teil als MTD festgestellte Dosis als Standarddosis verwendet. Sollte diese von einzelnen Patienten nicht ausreichend vertragen werden, kommen folgende Dosismodifikationen zur Anwendung. Deshalb findet Punkt 7.3. des Studienprotokolls nur im zweiten Teil der Studie Verwendung.

Die Therapie wird im zweiten Teil grundsätzlich mit den unten beschriebenen Modifikationen durchgeführt. Prinzipiell gelten die weiter unten und in der Studiensynopsis beschriebenen Abbruchkriterien für den einzelnen Patienten.

	Toxizität nach NCI	Präparat	während des Zyklus	im nächsten Zyklus (% der Anfangsdosis)
Myelosuppression	Grad 1	TMZ + L-DOX	weiter mit Anfangsdosis	Anfangsdosis
	Grad 2	TMZ + L-DOX	weiter mit Anfangsdosis	Anfangsdosis
	Grad 3	TMZ + L-DOX		
	erstes Auftreten	TMZ + L-DOX	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	75 %
	zweites Auftreten	TMZ + L-DOX	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	50 %
	drittes Auftreten	TMZ + L-DOX	Therapieabbruch	-
	Grad 4			
	erstes Auftreten	TMZ + L-DOX	Therapieabbruch	-
palmaroplantares Erythem	Grad 1	L-DOX	weiter mit Anfangsdosis	Anfangsdosis
	Grad 2	L-DOX	weiter mit Anfangsdosis	Anfangsdosis
	Grad 3			
	erstes Auftreten	L-DOX	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	75 %
	zweites Auftreten	L-DOX	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0-1	50 %

	drittes Auftreten	L-DOX	Therapieabbruch	-
	Grad 4			
	erstes Auftreten	L-DOX	Therapieabbruch	-
Kardiotoxizität	Grad 1-4		Therapieabbruch	Therapieabbruch
alle weiteren	analog Myelosuppression	TMZ + L-DOX		

Der Patient verbleibt beim Erreichen von Abbruchkriterien in der Studie und wird nach unten ausgeführtem statistischem Plan ausgewertet.

8. Untersuchungen

8.2. Untersuchungsplan

Untersuchung	Einschluss		TMZ/L-DOX															Progress		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		17	
Woche der Therapie	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
Ein-/Ausschlusskriterien	+																			
Referenzhistologie	+																			
Röntgen-Thorax	+																			
Klinische Untersuchung																				
Anamnese	+			+			+				+		+		+		+		+	
neurolog. / internistisch	+			+			+				+		+		+		+		+	
Gewicht	+			+			+				+		+		+		+		+	
Toxizität	+			+			+				+		+		+		+		+	
Medikation	+			+			+				+		+		+		+		+	
Laboruntersuchungen																				
hämatologisch**	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
klinisch-chemisch****	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
cMRT	+										+								+	
EKG	+			+			+				+		+		+		+		+	
TTE	+										+								+	
Lebensqualität	+			+			+				+		+		+		+		+	
KPS	+			+			+				+		+		+		+		+	
MMSE	+			+			+				+		+		+		+		+	

* bei Progredienz Woche 10: Abbruch der Therapie

** Differentialblutbild

*** weiterhin wöchentlich

**** BSG, CRP, Elektrolyte (Na+, K+, Ca++), Kreatinin, Harnstoff-N, Leberwerte (Bilirubin, AP, GGT, GPT, GOT), CK, Glukose, INR, PTT; bei Frauen < 50 Jahren Schwangerschaftstest bei Erstuntersuchung

8.3. Umfang der Untersuchungen

Die in der Studiensynopsis aufgelisteten Untersuchungen sind im folgenden näher spezifiziert.

- **Ein-/Ausschlusskriterien**
Entsprechend Prüfplan

- **Anamnese**
subjektive Beschwerden
relevante Vor- und Begleiterkrankungen
Vor- und Begleitmedikation
supportive Therapie

- **Körperliche Untersuchung**
untergliedert nach Organsystemen (neurologisch und internistisch)
Mini Mental Status Exam (MMSE) oder neuropsychologische Testung
Größe und Gewicht
Blutdruck, Puls
Körpertemperatur
Allgemeinzustand nach Karnofsky Performance Scale (KPS)

- **Laborparameter**
Initial: Differentialblutbild, BSG, CRP, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Kreatinin, Harnstoff-N, Leberwerte (Bilirubin, AP, GGT, GPT, GOT), CK, Glukose, INR, PTT, und HIV-Serologie
Follow up: Differentialblutbild, BSG, CRP, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Kreatinin, Harnstoff-N, Leberwerte (Bilirubin, AP, GGT, GPT, GOT), CK, Glukose, INR, PTT

- **Tumorausbreitung**
Quantifizierung messbarer Tumorerläsionen mittels MRT des Schädels (T1 mit und ohne Kontrastmittel in 3 Ebenen, empfohlene Schichtdicke 4 mm, T2, FLAIR, Volumetrie zur Bestimmung des Tumolvolumens)

- **Erfassung der Lebensqualität (siehe Appendix)**
Lebensqualitätsfragebogen der EORTC (QLQ C-30 und Brain Tumor Addendum)

9. Therapiebewertung

Die Wirksamkeit der kombinierten zytostatischen Therapie wird durch klinische Untersuchung und MRT des Schädels überprüft. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt anhand der unten aufgeführten Macdonald-Kriterien (Macdonald et al., 1990), während zur Definition der Remissionsdauer die UICC-Kriterien herangezogen werden.

9.1. Remissionskriterien

- komplette Remission (CR): Rückbildung aller Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT, ohne Steroidmedikation, ohne Verschlechterung des Neurostatus über mindestens 8 Wochen.
- partielle Remission (PR): mindestens 50%ige Rückbildung aller Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT, ohne Steigerung der Steroidmedikation, ohne Verschlechterung des Neurostatus über mindestens 8 Wochen.
- Stabilisierung (SD): Rückbildung einer soliden Raumforderung bzw. aller Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT um weniger als 50% oder Zunahme um weniger als 25%, ohne Steigerung der Steroidmedikation, ohne Verschlechterung des Neurostatus über mindestens 8 Wochen.
- Progression (PD): Zunahme einer soliden Raumforderung oder der Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT um mindestens 25%.

9.2. Definition des progressionsfreien Intervalls nach UICC

Als progressionsfreies Intervall ("Progression-Free-Intervall", "Time to Progression") wird die Zeitdauer vom Therapiebeginn bis zum Nachweis der Progression gewertet. Hierzu zählen Patienten mit complete response (CR), partial response (PR) und stable disease (SD).

10. Sicherheit (Toxizität)

10.1. Erfassung und Dokumentation von AE's, SAE's und ADR's

- (1) Alle unerwünschten Ereignisse werden kontinuierlich während der Verlaufsbeobachtung und bei jeder Kontrollvisite registriert und entsprechend der CTC Skala Version 2.0 bewertet.
- (2) Der Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Applikation des Prüfmedikamentes sollte entsprechend den Klassifikationsmerkmalen der CTC beurteilt werden:

Code	Bezeichnung	Definition
5	gesichert (definite)	Das UE hat einen klaren/deutlichen Zusammenhang (clearly related) mit der Prüfsubstanz.
4	wahrscheinlich (probable)	Das UE hat einen wahrscheinlichen/ glaubhaften Zusammenhang (likely related) mit der Prüfmedikation.
3	möglich (possible)	Das UE könnte einen Zusammenhang (may be related) mit der Prüfsubstanz haben.
2	unwahrscheinlich (unlikely)	Der Zusammenhang zwischen UE und Prüfsubstanz ist zweifelhaft (doubtfully related)
1	kein (not related)	Das UE hat klar/deutlich keinen Zusammenhang (not related) mit der Prüfsubstanz.

Jedes unerwünschte Ereignis sollte genau überwacht werden, bis die Beschwerden abgeklungen sind.

10.2.1. Unerwünschte Ereignisse – Adverse Events (AE)

Unerwünschte Ereignisse sind alle während einer klinischen Prüfung bei einer Versuchsperson beobachteten klinischen, labordiagnostischen, instrumentell-diagnostischen etc. Veränderungen, unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung der Prüfsubstanz. Der Prüfarzt muss daher alle unerwünschten Ereignisse in einen Prüfbogen eintragen, auch wenn sie nicht arzneimittelbezogen sind, einschließlich der bekannten Nebenwirkungen handelsüblicher Produkte.

10.2.2. Meldung von AE's

Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden im CRF dokumentiert.

10.3.1. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Serious Adverse Events (SAE)

Im folgenden eine typische Klassifizierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen: das Ereignis wird als schwerwiegend eingestuft, wenn die Versuchsperson: verstirbt, in eine lebensbedrohliche Situation gerät, stationär behandelt werden oder längere Zeit im Krankenhaus verbleiben muss, durch anhaltende oder starke Körperbehinderung oder Individualität geschädigt wird, Nachkommen mit angeborener Anomalie oder Missbildungen bekommt oder ein bedeutendes medizinisches Ereignis (wie im Prüfplan definiert) eintritt, wie z.B. Überdosierung, Schwangerschaft oder Krebs.

Beim Ereignis "Tod" sollte immer die Todesursache ermittelt (möglichst Sektion) und dokumentiert werden. Falls die Todesursache unbekannt ist und trotz sorgfältiger Recherche unbekannt bleibt, kann der Ausdruck "unerklärbarer Tod" ("unexplained death") verwendet werden, um die Reaktion zu beschreiben.

10.3.2. Meldung von SAE's

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) müssen durch den jeweils verantwortlichen Arzt innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden dem Studienleiter und dem Referat Arzneimittelsicherheit der Herstellerfirma des mit dem SAE in Zusammenhang stehenden Arzneimittels gemeldet werden.

Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. U. Bogdahn

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

Tel.: 0941 / 9 41 3215

Fax: 0941 / 9 41 3205

e-mail: neuroonkologie@medbo.de

Wichtig: Bitte melden Sie jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis - unabhängig davon, ob Sie einen Zusammenhang mit der Medikation vermuten oder nicht!

Folgende Minimalkriterien müssen bei schwerwiegenden Nebenwirkungen in jedem Fall dokumentiert werden:

- Patient: Mindestens zwei Angaben zur Identifikation (Patientennummer, Geburtsdatum, Initialen, Geschlecht), z. B. "Patientennummer 56, *27.05.40, A.B., weiblich"
- Arzneimittel: Präparat oder Wirkstoff; z. B. "Präparat X"
- Reaktion: Symptom; z. B. "Pankreatitis"
- Datenquelle: Studiennummer, Studienzentrum, Arzt; z. B. CF456, Zentrum Y, Arzt W (Telefonnummer)

Die zuständige Ethikkommission muss über alle Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, informiert werden. Sie bewertet, ob eine erneute Prüfung der ethischen Aspekte notwendig erscheint. Die Meldung an die Ethikkommission erfolgt durch den Leiter der klinischen Prüfung.

Sofern erforderlich, werden Arzneimittelbehörden informiert.

Der Name der Berichtenden und anderer Beteiligter wird nur mit schriftlichem Einverständnis des Berichtenden bekannt gegeben. Die Anonymität der Patientenidentität wird gewährleistet.

10.4.1. Unerwünschte Arzneimittelwirkung - Adverse Drug Reaction (ADR)

Wenn bei einem unerwünschten Ereignis der Verdacht besteht, dass die Studienmedikation die Ursache hierfür ist, muss dieses Ereignis als ADR betrachtet werden. Ein ADR ist schädlich und unbeabsichtigt. Sie tritt auf bei normaler Dosierung, die als sicher angenommen wird.

Eine Überschreitung der lt. Protokoll vorgeschriebenen Dosierung sowie Überdosierung, Missbrauch, Abhängigkeit und Wechselwirkung mit anderen medizinischen Produkten müssen als unerwünschte Arzneimittelwirkung betrachtet werden.

10.4.2. Meldung von ADR's

Nicht-schwerwiegende ADR's werden im CRF dokumentiert.

11. Vorzeitiges Studienende

11.1. Für den Patienten

Der Patient kann zu jeder Zeit, ohne Angabe von Gründen, aus der Untersuchung ausscheiden. Ein Behandlungsnachteil darf ihm hieraus nicht entstehen.

Der Abbruch der Therapie für den **einzelnen Patienten** erfolgt ausser unter den in 7.2. und 7.3. definierten Umständen bei:

- Progression des Tumors um mehr als 25%
- Auftreten eines Zweittumors
- Erreichen der DLT (7.2) oder der Abbruchkriterien wie unter 7.3. definiert
- Allergie- und Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber den verwendeten Substanzen
- gesicherter Schwangerschaft
- Wunsch des Patienten, die Studie abubrechen

Patienten, bei denen ein vorzeitiges Untersuchungsende vorauszusehen ist oder bei denen die Untersuchung abgebrochen wurde, sollen möglichst der Abschlussuntersuchung unterzogen und entsprechend dokumentiert werden.

11.2. Für die gesamte Studie

Die **gesamte Prüfung** kann vom Leiter der klinischen Prüfung unter Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden. Die Studie kann z.B. dann abgebrochen, wenn eindeutig therapieassoziierte schwerwiegende Toxizitäten auftreten, die den Nutzen der Therapie aufwiegen.

Ein Abbruch der Gesamtstudie erfolgt ausserdem, wenn im Teil 2 der Studie (Wirksamkeit; Phase B) bei 8 der ersten 10 eingeschlossenen Patienten nach 10 Wochen eine signifikante Tumorprogression (> 25% im MRT) auftritt.

12. Dokumentation

Alle während der Studie erhobenen relevanten Daten von allen in die Studie eingebrachten Patienten sind vom verantwortlichen Studienarzt oder einer von ihm beauftragten Person in die für diese Studie erstellten Dokumentationsbögen (CRF's) einzutragen und mit Unterschrift und Datum abzuzeichnen. Die Daten müssen vollständig und plausibel sein. Die Eintragungen müssen eindeutig und leserlich vorgenommen werden.

Korrekturen auf den Originalbögen werden so durchgeführt, dass die ursprüngliche Eintragung sichtbar bleibt. Ergänzungen und Korrekturen werden vom verantwortlichen Arzt oder einer autorisierten Person datiert und signiert. Nicht selbsterklärende Korrekturen sind zu begründen.

Die Dokumentation wird im einzelnen wie folgt durchgeführt. Für Erhebungen, für die keine Erfassungsmodule definiert sind, werden die Originalunterlagen zur Auswertung herangezogen.

12.1. Vor Beginn der Studie (Baseline)

- histologischer Befund und Referenzhistologie des Rezidivtumors
- vollständige Anamnese – *Modul 2 / 3.1 / 3.2*
- klinische und neurologische Untersuchung – *Modul 4*
- Karnofsky Performance Scale (KPS)
- Mini-Mental-Test (MMSE) oder neuropsychologische Testung
- Erfassung der Lebensqualität nach EORTC (QLQ-C 30) - *Modul 5.7*
- Laborparameter: Differentialblutbild, BSG, CRP, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Kreatinin, Harnstoff-N, Leberwerte (Bilirubin, AP, GGT, GPT, GOT), CK, Glukose, INR, PTT, Antiepileptika-Spiegel und HIV-Serologie
- bei Frauen < 50 Jahren Schwangerschaftstest
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- EKG
- TTE
- MRT des Schädels (T1 mit und ohne Kontrastmittel in 3 Ebenen, empfohlene Schichtdicke 4 mm, T2, FLAIR; Volumetrie zur Bestimmung des Tumolvolumens)

12.2. jede Woche (follow up)

- Laborparameter: Differentialblutbild, BSG, CRP, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Kreatinin, Harnstoff-N, Leberwerte (Bilirubin, AP, GGT, GPT, GOT), CK, Glukose, INR, PTT

12.3. Nach 3, 6, 10 Wochen, dann alle 6 Wochen zusätzlich (follow up) und bei Studienabbruch (Endpunkt)

- Vollständige Zwischenanamnese – *Modul 12*
- klinische und neurologische Untersuchung – *Modul 4*
- Karnofsky Performance Scale (KPS)
- Mini-Mental-Test (MMSE) oder neuropsychologische Testung
- Erfassung der Lebensqualität nach EORTC (QLQ-C 30) - *Modul 5.7*
- Antiepileptika-Spiegel
- EKG

12.4. Nach 10 Wochen, dann alle 6 Wochen zusätzlich (follow up) und bei Studienabbruch (Endpunkt)

- MRT des Schädels (T1 mit und ohne Kontrastmittel in 3 Ebenen, empfohlene Schichtdicke 4 mm, T2, FLAIR, Volumetrie zur Bestimmung des Tumolvolumens)
- TTE

13. Datenmanagement und statistische Aspekte

13.1. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt in den dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen (CRF's) wie oben definiert. Nach Abschluss der Verlaufsbeobachtung beim jeweiligen Patienten wird der Dokumentationsbogen dem Leiter der klinische Prüfung bzw. seinem Beauftragten zugestellt. Nach Überprüfung und Durchführung erforderlicher Korrekturen und Ergänzungen erfolgt die Datenverarbeitung.

Die Daten der CRF's werden per Doppelerhebung in die Datenbank der neuroonkologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgt nach unten definiertem biometrischen Plan durch die dafür verantwortlichen Biometriker.

13.2. Statistische Methoden und Fallzahlkalkulation

Es sollen 50 Patienten im Rahmen dieses Phase I/II-Studienprotokolls (Wirksamkeit; Phase B) behandelt werden. Die statistische Auswertung der Toxizität erfolgt deskriptiv bei allen eingeschlossenen Patienten bis zum Abbruch der Studie. Die statistische Auswertung der Wirksamkeit erfolgt wie unten dargelegt im Rahmen eines intent-to-treat Designs unter zusätzlicher Auswertung einer pre-protocol Stichprobe. Dabei erfolgt die Beurteilung des Erfolgs der Studie in Anlehnung an publizierte Parameter beim gleichen Patientenkollektiv (Stupp R et al., 2002)

13.3. Auswertbarkeit und Auswertung

PatientInnen, bei denen grobe Verstöße gegen die Ein- und Ausschlusskriterien („non-eligible“) vorliegen, werden von der statistischen Analyse bezüglich der Wirksamkeit ausgeschlossen. Über diese Fälle wird lediglich kasuistisch berichtet.

Alle übrigen Patienten fließen in die Bewertung des primären Zielkriteriums ein (siehe dazu auch Abbruchkriterien und Dosismodifikationen). Es werden zwei Auswertungskollektive gebildet:

- Die Intent-to-treat Stichprobe (ITT) umfaßt alle Patienten, bei denen zumindest mit der Therapie begonnen wurde (erste Medikamenteneinnahme). Sollte diese Stichprobe Patienten beinhalten, bei denen die primären Zielkriterien nicht beurteilt werden können (early death, lost to follow-up etc.), so werden diese im Rahmen eines statistischen "Worst Case" Szenarios als Non-Responder gewertet.

- Aus der ITT-Stichprobe wird im weiteren die Per-Protocol Stichprobe abgegrenzt: Patienten, die einer nicht protokollgerechten Behandlung unterzogen wurden, werden dabei aus der Betrachtung ausgeschlossen (progressionsfrei und gesamt).

Über die Auswertbarkeit von einzelnen Patienten bezüglich Ansprechen oder Toxizität ist nach Vorlage der vollständigen Dokumentation durch den Leiter der klinischen Prüfung im Einvernehmen mit dem Prüfarzt zu entscheiden. Zur Auswertung der Toxizitäten werden Toxizitätsraten, aufgeschlüsselt nach Schweregrad, ermittelt.

13.4. Biometrischer Plan

Eine Zwischenauswertung erfolgt nach Einschluss von 10 Patienten in die Dosisstufe der MTD. Sollten dabei 8 der 10 Patienten innerhalb der ersten 10 Wochen eine Tumorprogress zeigen, wird die Studie abgebrochen. Die Studie wird als erfolgreich bewertet, wenn eine mOS von 16 Monaten analog der Vergleichsstudie (Stupp R et al., 2002) erreicht wird.

A. Zielgrößen

TTP (Time to Progression)	PFS12	Anteil progressionsfrei nach 12 Monaten	Primäre Zielgröße
	PFS6	Anteil progressionsfrei nach 6 Monaten	
	mTTP	Median Time to Progress	Sekundäre Zielgrößen
OS (Overall Survival)	OS2	2-Jahre Overall Survival-Anteil	
	mOS	Median Overall Survival	

B. Auswertungen

TTP (Time to Progress)	PFS12	Wert PFS12
		Konfidenzintervall PFS12
		Vergleichstest zu Wert der Vergleichsstudie
	PFS6	Wert PFS6
		Konfidenzintervall PFS6
	mTTP	Wert mTTP
		Konfidenzintervall mTTP
TTP	Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleichskurve ¹ aus Vergleichsstudie	
	Vergleichstest für Survivalfunktion ²	
	Wert Hazard Ratio ²	
OS (Overall Survival)	OS2	Wert OS2
		Konfidenzintervall OS2
		Vergleichstest zu Wert der Vergleichsstudie
	mOS	Wert mOS
		Konfidenzintervall mOS
	OS	Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleichskurve ² aus Vergleichsstudie
		Vergleichstest für Survivalfunktion ²
		Wert Hazard Ratio ²
		Konfidenzintervall Hazard Ratio ²

C. Patientenzahl

¹ Falls Daten aus Vergleichsstudie verfügbar sind.

Die Patientenzahl n wird so gewählt, dass man bei dem Vergleichstest für PFS12 mit $\alpha=0,04$ für PFS12=0,46 eine Wahrscheinlichkeit $\beta=0,21$ hat.

Nullhypothese für p =PFS12: $H_0 : p \leq p_0$ mit $p_0 = 0,27$ bzw. $p_0 = 27\%$

Daraus folgt eine Patientenanzahl von $n=39$ und eine Ablehnung der Nullhypothese ab 16 progressionsfreier Patienten (41%).

$$\beta = \sum_{k=0}^{c-1} \binom{n}{k} p_1^k (1-p_1)^{n-k} = 0,21 \quad \text{mit } p_1 = 0,46 \text{ bzw. } p_1 = 46\% \text{ und } c=16$$

$$\alpha = \sum_{k=c}^n \binom{n}{k} p_0^k (1-p_0)^{n-k} = 0,04 \quad \text{mit } p_0 = 0,27 \text{ bzw. } p_0 = 27\% \text{ und } c=16$$

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 79% wird eine PFS12-Differenz von 19% (=46%-27%) erkannt. **Da mit einem Anteil an nicht auswertbaren Patienten von etwa 20% gerechnet werden muß, werden in das Studienprotokoll insgesamt 50 für die Phase B (Wirksamkeit) auswertbare Patienten rekrutiert.**

14. Monitoring und Qualitätskontrolle

Der protokollgemäße Ablauf der klinischen Prüfung sowie die Vollständigkeit, Korrektheit und Plausibilität der ausgefüllten Dokumentationsbögen (CRF) wird durch die Studienzentrale sowie ein extern durchgeführtes Monitoring sichergestellt. Das Studien-Monitoring erfolgt durch das KKS des Universitätsklinikums Tübingen (siehe Vorvertrag im Anhang). In regelmäßigen Abständen wird in den Prüfzentren ein Quelldatenvergleich durchgeführt. Dieser erfolgt pro Zentrum nach dem ersten eingeschlossenen Studienpatienten und dann in regelmäßigen Abständen sowie am Ende nach Einschluß sämtlicher Studienpatienten. Das Monitoring entspricht den Richtlinien der GCP.

Der Prüfarzt verpflichtet sich, dem Monitor direkte Akteneinsicht zu ermöglichen und ihm die Möglichkeit zur Besichtigung von Einrichtungen des Labors, der Aufbewahrung des Prüfpräparates etc. einzuräumen.

Zusätzlich können im Verlauf der Durchführung der klinischen Prüfung umfangreichere Qualitätskontroll-Maßnahmen in Form von Audits durch die zuständigen Überwachungsbehörden initiiert werden.

15. Ethische und regulatorische Belange

15.1. Ethikkommission

Über das Prüfvorhaben, insbesondere den Prüfplan, die Patienteneinverständniserklärung und -aufklärung, wird die für den Leiter der Studie zuständige Ethikkommission beraten. Nach Vorlage eines positiven Votum kann mit der klinischen Prüfung begonnen werden.

15.2. Patienteninformation und Datenschutz

Jeder Patient wird über die Modalitäten der Verlaufsbeobachtung entsprechend der beiliegenden Patienteninformation unterrichtet. Die Aufklärung des Patienten erfolgt sowohl schriftlich als auch mündlich durch den behandelnden Arzt. Dem Patienten muss ausreichend Gelegenheit gegeben werden, sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und hierzu Fragen zu formulieren. Er ist ferner darauf hinzuweisen, dass er jederzeit die Möglichkeit hat, die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen zu beenden und ihm dadurch keine Nachteile entstehen. Die Aufklärung umfasst folgende Punkte:

- die Art der Erkrankung
- die Prognose allgemein
- die zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten
- Art und Ziele der Verlaufsbeobachtung
- Vorkenntnisse über die eingesetzten Medikamente nach dem Stand der Wissenschaft
- die zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie
- durchzuführende Kontrolluntersuchungen
- Versicherungsschutz für den Fall einer Schädigung
- die Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz
- die Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch die Behörden oder ordnungsgemäß autorisierte Personen
- Speicherung der Daten in anonymer Form.
- Verpflichtungen des Patienten (keine anderen Therapien etc.).

Die hier angegebenen Punkte sollen dem Patienten in einer für ihn verständlichen Sprache erläutert werden. Der aufklärende Arzt und der Patient datieren und unterzeichnen hierzu eine Einverständniserklärung (s. Anlage). Eine Kopie der Aufklärung und Einverständnis verbleibt beim Patienten, die originalen Einverständniserklärungen sind Bestandteil der Patientenakte und werden mit dieser archiviert.

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz werden gewahrt. Sollte die Datenüberprüfung eine direkte Einsichtnahme in die Patientenakte erforderlich machen, ist dies ebenfalls vom Patienten schriftlich zu genehmigen.

15.3. Patientenversicherung

Entsprechend der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen wird für alle an der Studie teilnehmenden Patienten eine Versicherung, wie im Ethikantrag näher definiert, abgeschlossen.

15.4. Studienfinanzierung

Die Studienmedikation wird über Drittmittel der Firma Essex Pharma finanziert. Dabei wird die Studienmedikation aus Caelyx® für alle Studienpatienten zur Verfügung gestellt. Zusätzlich erfolgt eine pauschalierte finanzielle Zuwendung, die gesondert vertraglich geregelt wurde.

15.5. Prüfplanergänzungen (Amendments)

Relevante Ergänzungen und Änderungen des Prüfplans nach Erteilung des Ethikvotums müssen schriftlich formuliert (Amendment) und der Ethikkommission zur Kenntnis gegeben werden.

Änderungen, die das Gesundheitsinteresse des Patienten berühren, erfordern ein neues Votum der Ethikkommission und eine erneute schriftliche Einwilligung der Patienten, die es betrifft. Alle Amendments bedürfen der schriftlichen Zustimmung des Studienleiters.

Ergänzungen und Änderungen des Prüfplans nach Studienbeginn werden allen Prüfärzten unmittelbar schriftlich mit dem vereinbarten Termin der Änderung mitgeteilt. Die Kenntnisnahme muss schriftlich bestätigt werden.

15.6. Gesetzliche Bestimmungen und Richtlinien

Die klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG, in der jeweils gültigen Fassung), der „Deklaration von Helsinki“ sowie den Grundsätzen für Standards der guten klinischen Praxis (ICH-GCP) durchgeführt.

15.7. Allgemeine Anzeigepflicht

Entsprechend dem Arzneimittelgesetz wird die klinische Prüfung bei den zuständigen Behörden des Studienleiters sowie ggf. weiterer Studienteilnehmer vorgelegt bzw. gemeldet. Der Studienleiter übernimmt diese Meldung mit Zustimmung der Studienteilnehmer und informiert diese über den Vollzug der Anzeige durch eine Kopie.

15.8. Prüfarztinformation

Der Prüfarzt wird durch den Leiter der klinischen Prüfung ständig über relevante, neue Erkenntnisse über die eingesetzten Präparate (Temozolomid, pegyliertes liposomales Doxorubicin) informiert.

16. Vereinbarungen und organisatorische Abläufe

Der Leiter der klinischen Prüfung verfügt über eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln/Medizinprodukten.

16.1. Leiter der klinischen Prüfung und Studienzentrale:

Prof. Dr. med. U. Bogdahn

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

16.2. Studienkoordination, medizinische Dokumentation und Datenmangement:

Dr. med. P. Hau

T. Jauch

Tel.: 0941 / 9 41 3215

Fax: 0941 / 9 41 3205

e-mail: neuroonkologie@medbo.de

16.3. Biometrie

Prof. Dr. rer. nat. C. Dietmaier

Dr. Dr. med. H. Koch

Fachhochschule Weiden/Amberg und
Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum
Universitätsstrasse 84
93053 Regensburg

16.4. Publikationsstrategie

Nach Beendigung der Studie wird die Auswertbarkeit der primären Studienendpunkte abgewartet. Anschliessend werden die Ergebnisse schnellstmöglich publiziert. **Sämtliche Prüfzentren, die mindestens einen Patienten in das Protokoll eingeschlossen haben, werden dabei mit zumindest einem Autor berücksichtigt.**

17. Begleitprojekt zur Bestimmung von MGMT

In einer Begleitstudie (Hegi M et al., 2005) zu der publizierten EORTC-Studie zur Ersttherapie des Glioblastoms (Stupp R et al., 2005) konnte die Methylierung des MGMT (O6-Methylguanin-DNA Methyltransferase)-Promotors (die die Ablesung des durch MGMT kodierten Reparaturenzyms verhindert) als unabhängiger prognostisch günstiger Faktor gesichert werden. Patienten mit methyliertem Promotor, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, überlebten im Median 21,7 Monate im Vergleich zu 15,3 Monaten bei Patienten, die nur mit Strahlentherapie behandelt wurden. Ohne MGMT-Methylierung war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr signifikant.

Deshalb soll in der Phase B der Studie im Rahmen eines „translational-research“ Projekts die Aktivität von MGMT bei den eingeschlossenen Patienten bestimmt werden. Die Bestimmung wird nicht zur Stratifizierung der Patienten im Studienprotokoll benutzt, soll aber in die Studiauswertung einfließen, um zu sichern, dass MGMT auch bei der von uns vorgeschlagenen Kombinationstherapie einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. Die hierzu benutzte Methode verwendet Paraffinmaterial aus den zur Diagnosesicherung anfallenden Paraffinblöcken. Nach Isolierung von DNA aus Paraffin wird die DNA mittels einer methylierungsspezifischen PCR-Methode (two-step nested PCR) amplifiziert, die eine Differenzierung zwischen dem methylierten und unmethylierten MGMT-Promotor erlaubt (Hegi M et al., 2005). Die Bestimmung des Methylierungsstatus erfolgt in Kooperation mit der Autorin der Originalpublikation:

Dr. Monika Hegi, PhD

Laboratory of Tumor Biology and Genetics, Department of Neurosurgery
University Hospital (CHUV)
BH19-110
1011 Lausanne, Schweiz

Durch die Begleitstudie werden die Patienten keiner zusätzlichen Belastung ausgesetzt, da lediglich ohnehin gewonnenes Material verwendet wird. Die Patienten werden in der ergänzten Patientenaufklärung (Version 2.0, Amendment 1 vom 15.06.05) über die Begleitstudie aufgeklärt.

18. Literaturverzeichnis

- Black P M. Brain tumors. *N Eng J Med* 324:1471-1476, 1991.
- Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 12(2):259-66, 2001.
- Brindley CJ, Antoniw P, Newlands ES. Plasma and tissue disposition of mitozomide in mice. *Br. J. Cancer* 53: 91-97, 1986.
- Brock C, Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR, Wheelhouse RT. Temozolomid: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treatment Reviews* 23: 35-61, 1997.
- Brock CS, Newlands, ES, Wedge, SR, et al. Phase I trial of Temozolomid using an extended continouse oral schedule. *Cancer Res* 58: 4363-4367, 1998.
- Cobbs CS, et al., Expression of nitric oxide synthase in human central nervous system tumors. *Cancer Res* 15;55(4):727-30, 1995.
- Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg* 88(1):1-10, 1998.
- Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MFG, Tsang LLH, Slack JA. NMR and molecular modelling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug metabolites of Temozolomid and its interaction with DNA. *Biochemistry* 33: 9045-9051, 1994.
- Fabel K, Dietrich J, Hau P, et al. Long-term stabilization in patients with malignant glioma after treatment with liposomal doxorubicin. *Cancer* 92(7):1936-42, 2001.
- Friedman HS, Dolan ME, Pegg AE, et al. Activity of Temozolomid in the treatment of central nervous system tumor xenografts. *Cancer Research* 55: 2853-2857, 1995.
- Gabizon A, Chemla M, Tzemach D, Horowitz AT, Goren D. Liposome longevity and stability in circulation: effects on the in vivo delivery to tumors and therapeutic efficacy of encapsulated anthracyclines. *J Drug Target* 3(5):391-8, 1996.
- Gabizon A, et al., Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. *Drugs* 54 Suppl 4:15-21, 1997a. Review.
- Gabizon, A., Goren, D., Horowitz, A.T. et al. Long-circulating liposomes for drug delivery in cancer therapy: a rewiev of biodistribution studies in tumor bearinag animals. *Adv. Drug Deliv* 24:337-344. 1997b. Review.
- Goren D, Horowitz AT, Zalipsky S. et al. Targeting of stealth liposomes to erbB-2 (HER/2) receptor: in vitro and in vivo studies. *Br. J. Cancer* 74: 1749-1756, 1996.

Hau P, Fabel K, Baumgart U, Rummele P, Grauer O, Bock A, Dietmaier C, Dietmaier W, Dietrich J, Dudel C, Hubner F, Jauch T, Drechsel E, Kleiter I, Wismeth C, Zellner A, Brawanski A, Steinbrecher A, Marienhagen J, Bogdahn U. Pegylated liposomal doxorubicin-efficacy in patients with recurrent high-grade glioma. *Cancer*. 100(6):1199-207, 2004.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 352(10):997-1003, 2005.

Martin FJ. Pegylated liposomal DOX: Scientific rationale and preclinical pharmacology. *Oncology* 10 (11), Suppl. 11, 1997.

Pegg A.E. Mammalian O6-alkylguanine-DNA-alkyltransferase: regulation and importance in the response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Research* 50: 6119-6129, 1990.

Plowman J, Waud WR, Koutsoukos AD, Rubinstein LV, Moore TD, Grever MR. Pre-clinical antitumor activity of Temozolomid in mice, efficacy against human brain tumor xenografts an synergism with BCNU. *Cancer Research* 54: 3793-3799, 1994.

Pupa SM, Bufalino R, Invernizzi AM. Macrophage infiltrate and prognosis in c-erbB-2-overexpressing breast carcinomas. *J Clin Oncol* 14:85-94, 1996.

Sakayama K, Masuno H, Miyazaki T, et al.: Existence of lipoprotein lipase in human sarcomas and carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 85: 515-521, 1994.

Salvati M, et al., Long-term survival in patients with supratentorial glioblastoma. *J Neurooncol* 36(1):61-4, 1998. Review.

Stevens MFG, Hickman JA, Langdon SP, et al.. Antitumor activity in mice of 8-carbamoyl-3-methylimidazo(1-d)-1,2,3,5-terazin-4(3H)-one: A novel drug as an alternative to dacarbazine. *Cancer Research* 47: 5846-5852, 1987.

Stubbs M, Bhujwalla ZM, Tozer GM, et al. An assesment of 31P MRC as a method of measuring pH in rat tumors. *NMR Biomed* 5:351-359, 1992.

Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al.. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 20(5):1375-82, 2002.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 352(10):987-96, 2005.

Vaage J, Barbera-Guillem E, Abra R, Huang A, Working P. Tissue distribution and therapeutic effect of intravenous free or encapsulated liposomal doxorubicin on human prostate carcinoma xenografts. *Cancer* 73(5):1478-84, 1994.

Vaage J, Donovan D, Uster P, et al. Tumor uptake of DOX in polyethylene glycolcoated liposomes and therapeutic effect against xenografted pancreatic carcinoma. *Brit. J. Cancer* 75: 482-486, 1997.

Wolff JE, Trilling T, Molenkamp G, Egeler RM, Jurgens H. Chemosensitivity of glioma cells in vitro: a meta analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 125(8-9):481-6, 1999.

Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al.. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 17(8):2572, 1999.

Yung WKA, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83(5):588-93,2000.

19. Anhänge

- 19.1. Appendix A: Patientenaufklärung
- 19.2. Appendix B: Einverständniserklärung
- 19.3. Appendix C: Patientenversicherung
- 19.4. Appendix D: Ethikvotum
- 19.5. Appendix E: Deklaration von Helsinki
- 19.6. Appendix F: Produktinformationen
- 19.7. Appendix G: Karnofsky-Index
- 19.8. Appendix H: Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ C-30 und BCN-20
- 19.9. Appendix I: Toxizitätsskala nach NCI-CTC
- 19.10. Appendix J: Meldung von SAE's
- 19.11. Appendix K: Datenerfassungsbögen
- 19.12. Appendix L: Patientenidentifikationsliste
- 19.13. Appendix M: Einnahmeschema Temodal/Caelyx
- 19.14. Appendix N: Therapieschema Strahlentherapie

Appendix A

Patienteninformation - siehe gesonderten Anhang

Appendix B

Einverständniserklärung - siehe gesonderten Anhang

Appendix C

Patientenversicherung - siehe gesonderten Anhang

Appendix D

Ethikvotum - siehe gesonderten Anhang

Appendix E

Deklaration von Helsinki (Übersetzung aus dem Englischen)

Empfehlung der Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind.
Beschlossen auf der
18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki im Juni 1964;
Revidiert von der 29. Generalversammlung in Tokio im Oktober 1975;
der 35. Generalversammlung in Venedig im Oktober 1983;
der 41. Generalversammlung in Hongkong im September 1989
und der 48. Generalversammlung in Somerset West, Südafrika im Oktober 1996

Vorwort

Aufgabe des Arztes ist die Erhaltung der Gesundheit des Menschen. Der Erfüllung dieser Aufgabe dient er mit seinem Wissen und Gewissen.

Die Genfer Deklaration des Weltärztebundes verpflichtet den Arzt mit den Worten: „Die Gesundheit meines Patienten soll mein vornehmstes Anliegen sein“, und der internationale Kodex für ärztliche Ethik legt fest: „Jegliche Handlungen oder Beratung, die geeignet erscheinen, die physische und psychische Widerstandskraft eines Menschen zu schwächen, dürfen nur in seinem Interesse zur Anwendung gelangen“.

Ziel der biomedizinischen Forschung am Menschen muss es sein, diagnostische, therapeutische und prophylaktische Verfahren sowie das Verständnis für die Ätiologie und Pathogenese der Krankheit zu verbessern.

In der medizinischen Praxis sind diagnostische, therapeutische oder prophylaktische Verfahren mit Risiken verbunden; dies gilt um so mehr für die biomedizinische Forschung am Menschen.

Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich auch auf Versuche am Menschen stützen muss.

Bei der biomedizinischen Forschung am Menschen muss grundsätzlich unterschieden werden zwischen Versuchen, die im wesentlichen im Interesse des Patienten liegen und solchen, die mit rein wissenschaftlichem Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für die Versuchsperson sind.

Besondere Vorsicht muss bei der Durchführung von Versuchen walten, die die Umwelt in Mitleidenschaft ziehen könnten. Auf das Wohl der Versuchstiere muss Rücksicht genommen werden.

Da es notwendig ist, die Ergebnisse von Laborversuchen auch auf den Menschen anzuwenden, um die wissenschaftliche Kenntnis zu fördern und der leidenden Menschheit zu helfen, hat der Weltärztebund die folgende Empfehlung als eine Leitlinie für jeden Arzt erarbeitet, der in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig ist. Sie sollte in der Zukunft überprüft werden.

I Allgemeine Grundsätze

1. Biomedizinische Forschung am Menschen muss den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen; sie sollte auf ausreichenden Laboratoriums- und Tierversuchen sowie einer umfassenden Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur aufbauen.
2. Die Planung und Durchführung eines jeden Versuchs am Menschen sollte eindeutig in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden: dieses sollte einem besonders berufenen unabhängigen Ausschuss zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung zugeleitet werden. Dieser Ausschuss sollte unabhängig von Prüfarzt und Sponsor und in Übereinstimmung mit den Gesetzen und Bestimmungen des Landes sein, in dem der Versuch stattfindet.
3. Biomedizinische Forschung am Menschen sollte nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen und unter Aufsicht eines klinisch erfahrenen Arztes durchgeführt werden. Die Verantwortung für die Versuchsperson trägt stets ein Arzt und nie die Versuchsperson selbst, auch dann nicht, wenn sie ihr Einverständnis gegeben hat.
4. Biomedizinische Forschung am Menschen ist nur zulässig, wenn die Bedeutung des Versuchsziels in einem angemessenen Verhältnis zum Risiko für die Versuchsperson steht.
5. Jedem biomedizinischen Forschungsvorhaben am Menschen sollte eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder andere vorausgehen. Die Sorge um die Belange der Versuchsperson muss stets ausschlaggebend sein im Vergleich zu den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft.
6. Das Recht der Versuchsperson auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muss stets geachtet werden. Es sollte alles getan werden, um die Privatsphäre der Versuchsperson zu wahren; die Wirkung auf die körperliche und geistige Unversehrtheit sowie die Persönlichkeit der Versuchsperson sollte so gering wie möglich gehalten werden.
7. Der Arzt sollte es unterlassen, bei Versuchen am Menschen tätig zu werden, wenn er nicht überzeugt ist, dass das mit dem Versuch verbundene Wagnis für vorhersagbar gehalten wird. Der Arzt sollte jeden Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, dass das Wagnis den möglichen Nutzen übersteigt.

8. Der Arzt ist bei der Veröffentlichung der Versuchsergebnisse verpflichtet, die Befunde genau wiederzugeben. Berichte über Versuche, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen durchgeführt wurden, sollten nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.
9. Bei jedem Versuch am Menschen muss jede Versuchsperson ausreichend über Absicht, Durchführung, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuches sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Die Versuchsperson sollte darauf hingewiesen werden, dass es ihr freisteht, die Teilnahme am Versuch zu verweigern und dass sie jederzeit einmal gegebene Zustimmung widerrufen kann. Nach dieser Aufklärung sollte der Arzt die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson einholen; die Erklärung sollte vorzugsweise schriftlich abgegeben werden.
10. Ist die Versuchsperson vom Arzt abhängig oder erfolgte die Zustimmung zu einem Versuch möglicherweise unter Druck, so soll der Arzt beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung besondere Vorsicht walten lassen. In einem solchen Fall sollte die Einwilligung durch einen Arzt eingeholt werden, der mit dem Versuch nicht befasst ist und der außerhalb eines etwaigen Abhängigkeitsverhältnisses steht.
11. Ist die Versuchsperson nicht voll geschäftsfähig, sollte die Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlichen Vertreter entsprechend nationalem Recht eingeholt werden. Die Einwilligung des mit der Verantwortung betrauten Verwandten ersetzt die der Versuchsperson, wenn diese infolge körperlicher oder geistiger Behinderung nicht wirksam zustimmen kann oder minderjährig ist. Wenn das minderjährige Kind fähig ist, seine Zustimmung zu erteilen, so muss neben der Zustimmung des Personensorgeberechtigten auch die Zustimmung des Minderjährigen eingeholt werden.
12. Das Versuchsprotokoll sollte stets die ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Durchführung des Versuchs darlegen und aufzeigen, dass die Grundsätze dieser Deklaration enthalten sind.

II. Medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung (Klinische Versuche)

1. Bei der Behandlung eines Kranken muss der Arzt die Freiheit haben, neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden, wenn sie nach seinem Urteil die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder seine Leiden zu lindern.
2. Die mit der Anwendung eines neuen Verfahrens verbundenen möglichen Vorteile, Risiken und Störungen des Befindens sollten gegen die Vorzüge der bisher bestehenden diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden.
3. Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten - einschließlich derer einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe - die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten. Dies schließt den Einsatz von Placebo, in Studien für die keine erprobten Diagnostika oder Therapeutika zur Verfügung stehen, nicht aus.
4. Die Weigerung eines Patienten, an einem Versuch teilzunehmen, darf niemals die Beziehung zwischen Arzt und Patient beeinträchtigen.
5. Wenn der Arzt es für unentbehrlich hält, auf die Einwilligung nach Aufklärung zu verzichten, sollten die besonderen Gründe für dieses Vorgehen in dem für den unabhängigen Ausschuss bestimmten Versuchsprotokoll niedergelegt werden.
6. Der Arzt kann medizinische Forschung mit dem Ziel der Gewinnung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse mit der ärztlichen Betreuung nur soweit verbinden, als diese medizinische Forschung durch ihren möglichen diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Patienten gerechtfertigt ist.

III. Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen

1. In der rein wissenschaftlichen Anwendung der medizinischen Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes, das Leben und die Gesundheit der Person zu beschützen, an welcher biomedizinische Forschung durchgeführt wird.
2. Die Versuchspersonen sollten Freiwillige sein, entweder gesunde Personen oder Patienten, für die die Versuchsabsicht nicht mit ihrer Krankheit in Zusammenhang steht.
3. Der ärztliche Forscher oder das Forschungsteam sollten den Versuch abbrechen, wenn dies nach seinem oder ihrem Urteil im Falle der Fortführung dem Menschen schaden könnte.

Bei Versuchen am Menschen sollte das Interesse der Wissenschaft und der Gesellschaft niemals Vorrang vor den Erwägungen haben, die das Wohlbefinden der Versuchsperson betreffen.

Appendix F

Produktinformationen - siehe gesonderten Anhang

Appendix G

Aktivitätsindex zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit nach WHO bzw. Karnofsky-Index

Grad nach WHO (Zubrod, ECOG, AJCC)		Index	nach Karnofsky
0	Normale körperliche Aktivität; keine besondere Pflege erforderlich	100 %	Normale Aktivität; keine Beschwerden; keine manifeste Tumorerkrankung
		90 %	Normale Leistungsfähigkeit; minimale Krankheitssymptome
1	Gering eingeschränkte körperliche Aktivität; leichte Arbeit möglich; nicht bettlägerig	80 %	Normale Aktivität nur mit Anstrengung; geringe Krankheitssymptome
		70 %	Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit; versorgt sich selbständig
2	Arbeitsunfähig; meist selbständige Lebensführung; Pflege und Unterstützung notwendig; weniger als 50 % bettlägerig	60 %	Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
		50 %	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe notwendig
3	Keine Selbstversorgung möglich; kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung erforderlich; mehr als 50 % der Tageszeit bettlägerig	40 %	Überwiegend bettlägerig; spezielle Pflege erforderlich
		30 %	Dauernd bettlägerig; geschulte Pflege notwendig
4	100 % krankheitsbedingt bettlägerig	20 %	Schwerkrank; Hospitalisierung notwendig; aktive supportive Therapie erforderlich
		10 %	Moribund

Appendix H

Lebensqualitätsfragebogen

<p>Adrema</p>	<p>Datum: <input type="text" value="00."/><input type="text" value="00."/><input type="text" value="0000"/></p> <p>Pat.-Kodierung <input type="text" value="000"/><input type="text" value="000000"/></p>
----------------------	--

Lebensqualitätsfragebogen (nach EORTC QLQ-C30)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten sie die Fragen, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Allgemeines:

	ja	nein
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2
7. sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder Haushalt zu arbeiten?	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

40.	Hatten Sie ein Schwächegefühl auf einer Körperseite?	1	2	3	4
41.	Bereitete es Ihnen Mühe, die richtigen Worte zu finden, um sich auszudrücken?	1	2	3	4
42.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
43.	Bereitete es Ihnen Mühe, anderen Ihre Gedanken mitzuteilen?	1	2	3	4
44.	Fühlten Sie sich tagsüber schläfrig?	1	2	3	4
45.	Hatten Sie Koordinationsprobleme?	1	2	3	4
46.	Machte Ihnen Haarverlust zu schaffen?	1	2	3	4
47.	Machte Ihnen Hautjucken zu schaffen?	1	2	3	4
48.	Hatten Sie Schwächegefühle in beiden Beinen?	1	2	3	4
49.	Fühlten Sie sich unsicher auf den Beinen?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie Mühe, Ihre Blase zu kontrollieren?	1	2	3	4

Appendix I

Toxizitätsindex NCI-CTC - siehe gesonderten Anhang

Appendix J

<p>Bericht über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</p> <p>(Bitte ankreuzen) <input type="checkbox"/> Stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung <input type="checkbox"/> lebensbedrohlich <input type="checkbox"/>...letal <input type="checkbox"/>...Behinderung oder Mißbildung</p>	<p>Meldung an</p> <p>Herrn Prof. Dr. Bogdahn Klinikum der Universität Regensburg Klinik und Poliklinik für Neurologie</p> <p>Tel. 0941-941-3215 Fax 0941-941-3205</p>
--	---

I. PATIENTENDATEN

Initialen	Geburtsdatum	Geschlecht <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Größe ___ ___ cm	Pat. Nr.:
Vor- Nachname	Tag Monat Jahr		Gewicht ___ ___ kg	□□□ □□□□□□□□

Name der Studie/AWB:

II. UNERWÜNSCHTES EREIGNIS

SAE (Symptome, klinisches Bild, Lokalisation, Labor- und Meßwerte, Vorwerte, Diagnostik)

Auftreten des SAE (Datum): ____ . ____ . ____

lebensbedrohlich: ja = nein

Dauer, Therapie und Verlauf des SAE

Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängert: ja nein

Ausgang der SAE:

wiederhergestellt noch nicht wiederhergestellt bleibende Schäden Exitus, Datum: ____ . ____ . ____ nicht bekannt

III. VERDÄCHTIGE PRÄPARATE

Verdächtige Präparate (incl. Oberbegriff)	Tagesdosis	Applikationsart und -ort	Therapiedaten (von/bis)	Indikation
1.				
2.				
3.				

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr.: 1 2 3 4

Beurteilung des Kausalzusammenhanges:

gesichert wahrscheinlich möglich unwahrscheinlich un beurteilt kein Zusammenhang

Abklingen der Reaktion nach Absetzen des Medikamentes/der Medikamente?
 Ja Nein unbekannt

Wiedereintreten der Reaktion nach erneuter Gabe

Ja Nein unbekannt

IV. BEGLEITMEDIKAMENTE, VORGESCHICHTE, WEITERE DATEN

Begleitmedikamente mit Applikationsdaten (excl. Medikamente zur Behandlung der Nebenwirkung)

Anamnese/weitere Erläuterungen (z.B. Allergien, Schwangerschaft), Begleiterkrankungen	Allergien: <input type="checkbox"/> Alkohol: <input type="checkbox"/> Nikotin: <input type="checkbox"/>
---	---

Arzt/Apotheker	Telefon	Adresse/Stempel
Datum/Unterschrift		
Meldung an weitere Stellen: <input type="checkbox"/> BfArM <input type="checkbox"/> Andere Stellen: <input type="checkbox"/> Arzneimittelkommission		

Appendix K

Datenerfassungsbögen - siehe gesonderten Anhang

Appendix L

Liste zur Identifikation der Patienten

Nr.	Code	Familienname	Vorname	Geburtsdatum	Einschlussdatum
1	□□□ □□□□□□				
2	□□□ □□□□□□				
3	□□□ □□□□□□				
4	□□□ □□□□□□				
5	□□□ □□□□□□				
6	□□□ □□□□□□				
7	□□□ □□□□□□				
8	□□□ □□□□□□				
9	□□□ □□□□□□				
10	□□□ □□□□□□				
11	□□□ □□□□□□				
12	□□□ □□□□□□				
13	□□□ □□□□□□				
14	□□□ □□□□□□				
15	□□□ □□□□□□				
16	□□□ □□□□□□				
17	□□□ □□□□□□				
18	□□□ □□□□□□				
19	□□□ □□□□□□				
20	□□□ □□□□□□				

Appendix M:

Einnahmeschema für Temodal innerhalb der Studie RNOP 09

- Grundsätzlich bei Einnahme von Temodal Tabletten innerhalb von 24 Stunden langsam 2,5 Liter Flüssigkeit (z.B. Kräutertees und Mineralwasser) trinken.
- Eine halbe Stunde vor Einnahme der Temodal-Tabletten Zofran sublingual einnehmen. Zofran dient dazu, Übelkeit die eventuell durch die Chemotherapie hervorgerufen werden könnte, zu verhindern.
- Innerhalb dieser Studie wird Temodal grundsätzlich etwa **eine Stunde vor Beginn der Strahlentherapie** eingenommen.
- Bitte vermerken Sie folgendes täglich mit Uhrzeit auf dem mitgegebenen Schema:
wann Sie die Tabletten eingenommen haben
den Beginn der Bestrahlung
- Etwa eine bis zwei Stunden nach Einnahme von Temodal oder direkt nach Beendigung der Strahlentherapie können Sie wie gewohnt Ihre Mahlzeiten zu sich nehmen.
- Sollte es im Verlauf des Tages zu Übelkeit kommen, können Sie jederzeit bis zu drei weiteren Zofran sublingual Tabletten einnehmen.

Sollten Sie darüber hinaus noch Fragen haben können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden.

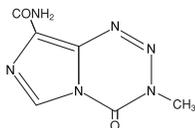
Tel: _____

III. Fachinformation Temozolomid

TEMODAR® (temozolomide) CAPSULES

DESCRIPTION

TEMODAR Capsules for oral administration contain temozolomide, an imidazotetrazine derivative. The chemical name of temozolomide is 3,4-dihydro-3-methyl-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazine-8-carboxamide. The structural formula is:



The material is a white to light tan/light pink powder with a molecular formula of $C_6H_6N_6O_2$ and a molecular weight of 194.15. The molecule is stable at acidic pH (<5), and labile at pH >7, hence TEMODAR can be administered orally. The prodrug, temozolomide, is rapidly hydrolyzed to the active 5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) at neutral and alkaline pH values, with hydrolysis taking place even faster at alkaline pH.

Each capsule contains either 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, or 250 mg of temozolomide. The inactive ingredients for TEMODAR Capsules are lactose anhydrous, colloidal silicon dioxide, sodium starch glycolate, tartaric acid, and stearic acid. The body of the capsules are made of gelatin, and are opaque white. The cap is also made of gelatin, and the colors vary based on the dosage strength. The capsule body and cap are imprinted with pharmaceutical branding ink, which contains shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, purified water, strong ammonia solution, potassium hydroxide, and ferric oxide.

TEMODAR 5 mg: The green cap contains gelatin, titanium dioxide, iron oxide yellow, sodium lauryl sulfate, and FD&C Blue #2.

TEMODAR 20 mg: The yellow cap contains gelatin, sodium lauryl sulfate, and iron oxide yellow.

TEMODAR 100 mg: The pink cap contains gelatin, titanium dioxide, sodium lauryl sulfate, and iron oxide red.

TEMODAR 140 mg: The blue cap contains gelatin, sodium lauryl sulfate, and FD&C Blue #2.

TEMODAR 180 mg: The orange cap contains gelatin, iron oxide red, iron oxide yellow, titanium dioxide, and sodium lauryl sulfate.

TEMODAR 250 mg: The white cap contains gelatin, titanium dioxide, and sodium lauryl sulfate.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action: Temozolomide is not directly active but undergoes rapid nonenzymatic conversion at physiologic pH to the reactive compound MTIC. The cytotoxicity of MTIC is thought to be primarily due to alkylation of DNA. Alkylation (methylation) occurs mainly at the O⁶ and N⁷ positions of guanine.

Pharmacokinetics: Temozolomide is rapidly and completely absorbed after oral administration; peak plasma concentrations occur in 1 hour. Food reduces the rate and extent of temozolomide absorption. Mean peak plasma concentration and AUC decreased by 32% and 9%, respectively, and T_{max} increased 2-fold (from 1.1 to 2.25 hours) when temozolomide was administered after a modified high-fat breakfast. Temozolomide is rapidly eliminated with a mean elimination half-life of 1.8 hours and exhibits linear kinetics over the therapeutic dosing range. Temozolomide has a mean apparent volume of distribution of 0.4 L/kg (%CV=13%). It is weakly bound to human plasma proteins; the mean percent bound of drug-related total radioactivity is 15%.

Metabolism and Elimination: Temozolomide is spontaneously hydrolyzed at physiologic pH to the active species, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) and to temozolomide acid metabolite. MTIC is further hydrolyzed to 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC) which is known to be an intermediate in purine and nucleic acid biosynthesis and to methylhydrazine, which is believed to be the active alkylating species. Cytochrome P450 enzymes play only a minor role in the metabolism of temozolomide and MTIC. Relative to the AUC of temozolomide, the exposure to MTIC and AIC is 2.4% and 23%, respectively. About 38% of the administered temozolomide total radioactive dose is recovered over 7 days; 37.7% in urine and 0.8% in feces. The majority of the recovery of radioactivity in urine is as unchanged temozolomide (5.6%), AIC (12%), temozolomide acid metabolite (2.3%), and unidentified polar metabolite(s) (17%). Overall clearance of temozolomide is about 5.5 L/hr/m².

Special Populations: Age Population pharmacokinetic analysis indicates that age (range 19 to 78 years) has no influence on the pharmacokinetics of temozolomide. In the anaplastic astrocytoma study population, patients 70 years of age or older had a higher incidence of Grade 4 neutropenia and Grade 4 thrombocytopenia in the first cycle of therapy than patients under 70 years of age (see **PRECAUTIONS**).

Gender Population pharmacokinetic analysis indicates that women have an approximately 5% lower clearance (adjusted for body surface area) for temozolomide than men. Women have higher incidences of Grade 4 neutropenia and thrombocytopenia in the first cycle of therapy than men (see **ADVERSE REACTIONS**).

Race The effect of race on the pharmacokinetics of temozolomide has not been studied.

Tobacco Use Population pharmacokinetic analysis indicates that the oral clearance of temozolomide is similar in smokers and nonsmokers.

Creatinine Clearance Population pharmacokinetic analysis indicates that creatinine clearance over the range of 36-130 mL/min/m² has no effect on the clearance of temozolomide after oral administration. The pharmacokinetics of temozolomide have not been studied in patients with severely impaired renal function (CL_{cr} <36 mL/min/m²). Caution should be exercised when TEMODAR Capsules are administered to patients with severe renal impairment. TEMODAR has not been studied in patients on dialysis.

Hepatically Impaired Patients In a pharmacokinetic study, the pharmacokinetics of temozolomide in patients with mild-to-moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class I - II) were similar to those observed in patients with normal hepatic function. Caution should be exercised when temozolomide is administered to patients with severe hepatic impairment.

Drug-Drug Interactions In a multiple-dose study, administration of TEMODAR Capsules with ranitidine did not change the C_{max} or AUC values for temozolomide or MTIC. Population analysis indicates that administration of valproic acid decreases the clearance of temozolomide by about 5% (see **PRECAUTIONS**).

Population analysis failed to demonstrate any influence of coadministered dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, H₂-receptor antagonists, or phenobarbital on the clearance of orally administered temozolomide.

CLINICAL STUDIES

Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Five hundred and seventy-three patients were randomized to receive either TEMODAR (TMZ) + Radiotherapy (RT) (n=287) or RT alone (n=286). Patients in the TEMODAR + RT arm received concomitant TEMODAR (75 mg/m²) once daily, starting the first day of RT until the last day of RT, for 42 days (with a maximum of 49 days). This was followed by 6 cycles of TEMODAR alone (150 or 200 mg/m²) on Day 1-5 of every 28-day cycle, starting 4 weeks after the end of RT. Patients in the control arm received RT only. In both arms, focal radiation therapy was delivered as 60 Gy/30 fractions. Focal RT includes the tumor bed or resection site with a 2-3 cm margin. *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) prophylaxis was required during the TMZ + radiotherapy treatment, regardless of lymphocyte count, and was to continue until recovery of lymphocyte count to less than or equal to Grade 1.

At the time of disease progression, TEMODAR was administered as salvage therapy in 161 patients of the 282 (57%) in the RT alone arm, and 62 patients of the 277 (22%) in the TEMODAR + RT arm.

The addition of concomitant and maintenance TEMODAR to radiotherapy in the treatment of patients with newly diagnosed GBM showed a statistically significant improvement in overall survival compared to radiotherapy alone (Figure 1). The hazard ratio (HR) for overall survival was 0.63 (95% CI for HR=0.52-0.75) with a log-rank *P*<0.0001 in favor of the TEMODAR arm. The median survival was increased by 2½ months in the TEMODAR arm.

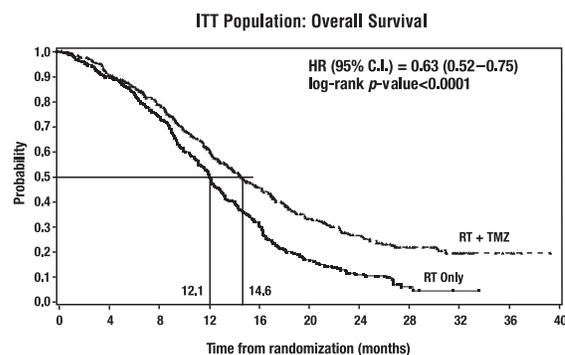


Figure 1 Kaplan-Meier Curves for Overall Survival (ITT Population)

Refractory (Anaplastic Astrocytoma)

A single-arm, multicenter study was conducted in 162 patients who had anaplastic astrocytoma at first relapse and who had a baseline Karnofsky performance status of 70 or greater. Patients had previously received radiation therapy and may also have previously received a nitrosourea with or without other chemotherapy. Fifty-four patients had disease progression on prior therapy with both a nitrosourea and procarbazine and their malignancy was considered refractory to chemotherapy (refractory anaplastic astrocytoma population). Median age of this subgroup of 54 patients was 42 years (19 to 76). Sixty-five percent were male. Seventy-two percent of patients had a KPS of >80. Sixty-three percent of patients had surgery other than a biopsy at the time of initial diagnosis. Of those patients undergoing resection, 73% underwent a subtotal resection and 27%

underwent a gross total resection. Eighteen percent of patients had surgery at the time of first relapse. The median time from initial diagnosis to first relapse was 13.8 months (4.2 to 75.4).

TEMODAR Capsules were given for the first 5 consecutive days of a 28-day cycle at a starting dose of 150 mg/m²/day. If the nadir and day of dosing (Day 29, Day 1 of next cycle) absolute neutrophil count was $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L) and the nadir and Day 29, Day 1 of next cycle platelet count was $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L), the TEMODAR dose was increased to 200 mg/m²/day for the first 5 consecutive days of a 28-day cycle.

In the refractory anaplastic astrocytoma population, the overall tumor response rate (CR + PR) was 22% (12/54 patients) and the complete response rate was 9% (5/54 patients). The median duration of all responses was 50 weeks (range of 16 to 114 weeks) and the median duration of complete responses was 64 weeks (range of 52 to 114 weeks). In this population, progression-free survival at 6 months was 45% (95% confidence interval 31% to 58%) and progression-free survival at 12 months was 29% (95% confidence interval 16% to 42%). Median progression-free survival was 4.4 months. Overall survival at 6 months was 74% (95% confidence interval 62% to 86%) and 12-month overall survival was 65% (95% confidence interval 52% to 78%). Median overall survival was 15.9 months.

INDICATIONS AND USAGE

TEMODAR Capsules are indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme concomitantly with radiotherapy and then as maintenance treatment.

TEMODAR Capsules are indicated for the treatment of adult patients with refractory anaplastic astrocytoma, ie, patients who have experienced disease progression on a drug regimen containing nitrosourea and procarbazine.

CONTRAINDICATIONS

TEMODAR Capsules are contraindicated in patients who have a history of hypersensitivity reaction to any of its components. TEMODAR is also contraindicated in patients who have a history of hypersensitivity to DTIC, since both drugs are metabolized to MTIC.

WARNINGS

Patients treated with TEMODAR Capsules may experience myelosuppression including prolonged pancytopenia, which may result in aplastic anemia, which in some cases has resulted in a fatal outcome. In some cases, exposure to concomitant medications associated with aplastic anemia including carbamazepine, phenytoin, and sulfamethoxazole/trimethoprim complicates assessment. Prior to dosing, patients must have an absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ and a platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$. A complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose) or within 48 hours of that day, and weekly until the ANC is above $1.5 \times 10^9/L$ and platelet count exceeds $100 \times 10^9/L$. Geriatric patients and women have been shown in clinical trials to have a higher risk of developing myelosuppression. Cases of myelodysplastic syndrome and secondary malignancies, including myeloid leukemia, have also been observed.

For treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia is required for all patients receiving concomitant TEMODAR and radiotherapy for the 42-day regimen.

There may be a higher occurrence of PCP when temozolomide is administered during a longer dosing regimen. However, all patients receiving temozolomide, particularly patients receiving steroids, should be observed closely for the development of PCP regardless of the regimen.

Pregnancy: Temozolomide may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Five consecutive days of oral administration of 75 mg/m²/day in rats and 150 mg/m²/day in rabbits during the period of organogenesis (3/8 and 3/4 the maximum recommended human dose, respectively) caused numerous malformations of the external organs, soft tissues, and skeleton in both species. Doses of 150 mg/m²/day in rats and rabbits also caused embryoletality as indicated by increased resorptions. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant during therapy with TEMODAR Capsules.

PRECAUTIONS

Information for Patients: Nausea and vomiting were among the most frequently occurring adverse events. These were usually either self-limiting or readily controlled with standard antiemetic therapy. Capsules should not be opened. If capsules are accidentally opened or damaged, rigorous precautions should be taken with the capsule contents to avoid inhalation or contact with the skin or mucous membranes. The medication should be kept away from children and pets.

Drug Interaction: Administration of valproic acid decreases oral clearance of temozolomide by about 5%. The clinical implication of this effect is not known.

Patients with Severe Hepatic or Renal Impairment: Caution should be exercised when TEMODAR Capsules are administered to patients with severe hepatic or renal impairment (see **Special Populations**).

Geriatrics: Clinical studies of temozolomide did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they responded differently from younger

subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Caution should be exercised when treating elderly patients.

In the anaplastic astrocytoma study population, patients 70 years of age or older had a higher incidence of Grade 4 neutropenia and Grade 4 thrombocytopenia (2/8; 25%, $P=0.31$ and 2/10; 20%, $P=0.09$, respectively) in the first cycle of therapy than patients under 70 years of age (see **ADVERSE REACTIONS**).

In newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme, the adverse-event profile was similar in younger patients (<65 years) vs older (≥ 65 years).

Laboratory Tests: For the concomitant treatment phase with RT, a complete blood count should be obtained weekly.

For the 28-day treatment cycles, a complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose). Blood counts should be performed weekly until recovery if the ANC falls below $1.5 \times 10^9/L$ and the platelet count falls below $100 \times 10^9/L$.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility: Standard carcinogenicity studies were not conducted with temozolomide. In rats treated with 200 mg/m² temozolomide (equivalent to the maximum recommended daily human dose) on 5 consecutive days every 28 days for 3 cycles, mammary carcinomas were found in both males and females. With 6 cycles of treatment at 25, 50, and 125 mg/m² (about 1/8 to 1/2 the maximum recommended daily human dose), mammary carcinomas were observed at all doses and fibrosarcomas of the heart, eye, seminal vesicles, salivary glands, abdominal cavity, uterus, and prostate; carcinoma of the seminal vesicles, schwannoma of the heart, optic nerve, and harderian gland; and adenomas of the skin, lung, pituitary, and thyroid were observed at the high dose.

Temozolomide was mutagenic *in vitro* in bacteria (Ames assay) and clastogenic in mammalian cells (human peripheral blood lymphocyte assays).

Reproductive function studies have not been conducted with temozolomide. However, multicycle toxicology studies in rats and dogs have demonstrated testicular toxicity (syncytial cells/immature sperm, testicular atrophy) at doses of 50 mg/m² in rats and 125 mg/m² in dogs (1/4 and 5/8, respectively, of the maximum recommended human dose on a body surface area basis).

Pregnancy Category D: See **WARNINGS** section.

Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from TEMODAR Capsules, patients receiving TEMODAR should discontinue nursing.

Pediatric Use: TEMODAR effectiveness in children has not been demonstrated. TEMODAR Capsules have been studied in 2 open-label Phase 2 studies in pediatric patients (age 3-18 years) at a dose of 160-200 mg/m² daily for 5 days every 28 days. In one trial conducted by the Schering Corporation, 29 patients with recurrent brain stem glioma and 34 patients with recurrent high grade astrocytoma were enrolled. All patients had failed surgery and radiation therapy, while 31% also failed chemotherapy. In a second Phase 2 open-label study conducted by the Children's Oncology Group (COG), 122 patients were enrolled, including medulloblastoma/PNET (29), high grade astrocytoma (23), low grade astrocytoma (22), brain stem glioma (16), ependymoma (14), other CNS tumors (9), and non-CNS tumors (9). The TEMODAR toxicity profile in children is similar to adults. Table 1 shows the adverse events in 122 children in the COG Phase 2 study.

Table 1		
Adverse Events Reported in Pediatric Cooperative Group Trial ($\geq 10\%$)		
Body System/Organ Class	No. (%) of TEMODAR Patients (N=122) ^a	
Adverse Event	All Events	Gr 3/4
Subjects Reporting an AE	107 (88)	69 (57)
Body as a Whole		
Central and Peripheral Nervous System		
Central cerebral CNS cortex	22 (18)	13 (11)
Gastrointestinal System		
Nausea	56 (46)	5 (4)
Vomiting	62 (51)	4 (3)
Platelet, Bleeding and Clotting		
Thrombocytopenia	71 (58)	31 (25)
Red Blood Cell Disorders		
Decreased Hemoglobin	62 (51)	7 (6)
White Cell and RES Disorders		
Decreased WBC	71 (58)	21 (17)
Lymphopenia	73 (60)	48 (39)
Neutropenia	62 (51)	24 (20)

^a These various tumors included the following: PNET-medulloblastoma, glioblastoma, low grade astrocytoma, brain stem tumor, ependymoma, mixed glioma, oligodendroglioma, neuroblastoma, Ewing's sarcoma, pineoblastoma, alveolar soft part sarcoma, neurofibrosarcoma, optic glioma, and osteosarcoma.

ADVERSE REACTIONS IN ADULTS

Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme

During the concomitant phase (TEMODAR + radiotherapy), adverse events including thrombocytopenia, nausea, vomiting, anorexia, and constipation, were more frequent in the TEMODAR + RT arm. The incidence of other adverse events was comparable in the two arms. The most common adverse events across the cumulative TEMODAR experience were alopecia, nausea, vomiting, anorexia, headache, and constipation (see **Table 2**). Forty-nine percent (49%) of patients treated with TEMODAR reported one or more severe or life-threatening events, most commonly fatigue (13%), convulsions (6%), headache (5%), and thrombocytopenia (5%). Overall, the pattern of events during the maintenance phase was consistent with the known safety profile of TEMODAR.

Table 2

Number (%) of Patients with Adverse Events: All and Severe/Life Threatening (Incidence of 5% or Greater)

	Concomitant Phase RT Alone (n=285)		Concomitant Phase RT+TMZ (n=288)*		Maintenance Phase TMZ (n=224)	
	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3
Subjects Reporting any Adverse Event	258 (91)	74 (26)	266 (92)	80 (28)	206 (92)	82 (37)
Body as a Whole - General Disorders						
Anorexia	25 (9)	1 (<1)	56 (19)	2 (1)	61 (27)	3 (1)
Dizziness	10 (4)	0	12 (4)	2 (1)	12 (5)	0
Fatigue	139 (49)	15 (5)	156 (54)	19 (7)	137 (61)	20 (9)
Headache	49 (17)	11 (4)	56 (19)	5 (2)	51 (23)	9 (4)
Weakness	9 (3)	3 (1)	10 (3)	5 (2)	16 (7)	4 (2)
Central and Peripheral Nervous System Disorders						
Confusion	12 (4)	6 (2)	11 (4)	4 (1)	12 (5)	4 (2)
Convulsions	20 (7)	9 (3)	17 (6)	10 (3)	25 (11)	7 (3)
Memory Impairment	12 (4)	1 (<1)	8 (3)	1 (<1)	16 (7)	2 (1)
Disorders of the Eye						
Vision Blurred	25 (9)	4 (1)	26 (9)	2 (1)	17 (8)	0
Disorders of the Immune System						
Allergic Reaction	7 (2)	1 (<1)	13 (5)	0	6 (3)	0
Gastrointestinal System Disorders						
Abdominal Pain	2 (1)	0	7 (2)	1 (<1)	11 (5)	1 (<1)
Constipation	18 (6)	0	53 (18)	3 (1)	49 (22)	0
Diarrhea	9 (3)	0	18 (6)	0	23 (10)	2 (1)
Nausea	45 (16)	1 (<1)	105 (36)	2 (1)	110 (49)	3 (1)
Stomatitis	14 (5)	1 (<1)	19 (7)	0	20 (9)	3 (1)
Vomiting	16 (6)	1 (<1)	57 (20)	1 (<1)	66 (29)	4 (2)
Injury and Poisoning						
Radiation Injury NOS	11 (4)	1 (<1)	20 (7)	0	5 (2)	0
Musculoskeletal System Disorders						
Arthralgia	2 (1)	0	7 (2)	1 (<1)	14 (6)	0
Platelet, Bleeding and Clotting Disorders						
Thrombocytopenia	3 (1)	0	11 (4)	8 (3)	19 (8)	8 (4)
Psychiatric Disorders						
Insomnia	9 (3)	1 (<1)	14 (5)	0	9 (4)	0
Respiratory System Disorders						
Coughing	3 (1)	0	15 (5)	2 (1)	19 (8)	1 (<1)
Dyspnea	9 (3)	4 (1)	11 (4)	5 (2)	12 (5)	1 (<1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders						
Alopecia	179 (63)	0	199 (69)	0	124 (55)	0
Dry Skin	6 (2)	0	7 (2)	0	11 (5)	1 (<1)
Erythema	15 (5)	0	14 (5)	0	2 (1)	0
Pruritus	4 (1)	0	11 (4)	0	11 (5)	0
Rash	42 (15)	0	56 (19)	3 (1)	29 (13)	3 (1)
Special Senses Other, Disorders						
Taste Perversion	6 (2)	0	18 (6)	0	11 (5)	0

*One patient who was randomized to RT only arm received RT + temozolomide
RT+TMZ = radiotherapy plus temozolomide; LT = life threatening; SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase (= alanine aminotransferase [ALT]); NOS = not otherwise specified.

Note: Grade 5 (fatal) adverse events are included in the Grade ≥3 column.

Myelosuppression, neutropenia and thrombocytopenia, which are known dose-limiting toxicities for most cytotoxic agents, including TEMODAR, were observed. When laboratory abnormalities and adverse events were combined, Grade 3 or Grade 4 neutrophil abnormalities including neutropenic events were observed in 8% of the patients and Grade 3 or Grade 4 platelet abnormalities, including thrombocytopenic events were observed in 14% of the patients treated with TEMODAR.

Refractory Anaplastic Astrocytoma

Tables 3 and 4 show the incidence of adverse events in the 158 patients in the anaplastic astrocytoma study for whom data are available. In the absence of a control group, it is not clear in many cases whether these events should be attributed to temozolomide or the patients' underlying conditions, but nausea, vomiting, fatigue, and hematologic effects appear to be clearly drug related. The most frequently occurring side effects were nausea, vomiting, headache, and fatigue. The adverse events were usually NCI Common Toxicity Criteria (CTC) Grade 1 or 2 (mild to moderate in severity) and were self-limiting, with nausea and vomiting readily controlled with antiemetics. The incidence of severe nausea and vomiting (CTC Grade 3 or 4) was 10% and 6%, respectively. Myelosuppression (thrombocytopenia and neutropenia) was the dose-limiting adverse event. It usually occurred within the first few cycles of therapy and was not cumulative.

Myelosuppression occurred late in the treatment cycle and returned to normal, on average, within 14 days of nadir counts. The median nadirs occurred at 26 days for platelets (range 21 to 40 days) and 28 days for neutrophils (range 1 to 44 days). Only 14% (22/158) of patients had a neutrophil nadir and 20% (32/158) of patients had a platelet nadir, which may have delayed the start of the next cycle. Less than 10% of patients required hospitalization, blood transfusion, or discontinuation of therapy due to myelosuppression.

In clinical trial experience with 110 to 111 women and 169 to 174 men (depending on measurements), there were higher rates of Grade 4 neutropenia (ANC <500 cells/μL) and thrombocytopenia (<20,000 cells/μL) in women than men in the first cycle of therapy (12% versus 5% and 9% versus 3%, respectively).

In the entire safety database for which hematologic data exist (N=932), 7% (4/61) and 9.5% (6/63) of patients over age 70 experienced Grade 4 neutropenia or thrombocytopenia in the first cycle, respectively. For patients less than or equal to age 70, 7% (62/871) and 5.5% (48/879) experienced Grade 4 neutropenia or thrombocytopenia in the first cycle, respectively. Pancytopenia, leukopenia, and anemia have also been reported.

Table 3

Adverse Events in the Anaplastic Astrocytoma Trial in Adults (≥5%)

Any Adverse Event	No. (% of TEMODAR Patients (N=158))	
	All Events 153 (97)	Grade 3/4 79 (50)
Body as a Whole		
Headache	65 (41)	10 (6)
Fatigue	54 (34)	7 (4)
Asthenia	20 (13)	9 (6)
Fever	21 (13)	3 (2)
Back pain	12 (8)	4 (3)
Cardiovascular		
Edema peripheral	17 (11)	1 (1)
Central and Peripheral Nervous System		
Convulsions	36 (23)	8 (5)
Hemiparesis	29 (18)	10 (6)
Dizziness	19 (12)	1 (1)
Coordination abnormal	17 (11)	2 (1)
Amnesia	16 (10)	6 (4)
Insomnia	16 (10)	0
Paresthesia	15 (9)	1 (1)
Somnolence	15 (9)	5 (3)
Paresis	13 (8)	4 (3)
Urinary incontinence	13 (8)	3 (2)
Ataxia	12 (8)	3 (2)
Dysphasia	11 (7)	1 (1)
Convulsions local	9 (6)	0
Gait abnormal	9 (6)	1 (1)
Confusion	8 (5)	0
Endocrine		
Adrenal hypercorticism	13 (8)	0
Gastrointestinal System		
Nausea	84 (53)	16 (10)
Vomiting	66 (42)	10 (6)
Constipation	52 (33)	1 (1)
Diarrhea	25 (16)	3 (2)
Abdominal pain	14 (9)	2 (1)
Anorexia	14 (9)	1 (1)
Metabolic		
Weight increase	8 (5)	0

Any Adverse Event	No. (%) of TEMODAR Patients (N=158)	
	All Events 153 (97)	Grade 3/4 79 (50)
Musculoskeletal System		
Myalgia	8 (5)	
Psychiatric Disorders		
Anxiety	11 (7)	1 (1)
Depression	10 (6)	0
Reproductive Disorders		
Breast pain, female	4 (6)	
Resistance Mechanism Disorders		
Infection viral	17 (11)	0
Respiratory System		
Upper respiratory tract infection	13 (8)	0
Pharyngitis	12 (8)	0
Sinusitis	10 (6)	0
Coughing	8 (5)	0
Skin and Appendages		
Rash	13 (8)	0
Pruritus	12 (8)	2 (1)
Urinary System		
Urinary tract infection	12 (8)	0
Micturition increased frequency	9 (6)	0
Vision		
Diplopia	8 (5)	0
Vision Abnormal*	8 (5)	

*Blurred vision, visual deficit, vision changes, vision troubles.

	TEMODAR ^a	
Hemoglobin	7/158	(4%)
Lymphopenia	83/152	(55%)
Neutrophils	20/142	(14%)
Platelets	29/156	(19%)
WBC	18/158	(11%)

^a Change from Grade 0 to 2 at baseline to Grade 3 or 4 during treatment.

In addition, the following spontaneous adverse experiences have been reported during the marketing surveillance of TEMODAR Capsules: allergic reactions, including rare cases of anaphylaxis. Rare cases of erythema multiforme have been reported which resolved after discontinuation of TEMODAR and, in some cases, recurred upon rechallenge. Rare cases of opportunistic infections including *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) have also been reported. Prolonged pancytopenia, which may result in aplastic anemia, has been reported and in some cases has resulted in a fatal outcome.

OVERDOSAGE

Doses of 500, 750, 1000, and 1250 mg/m² (total dose per cycle over 5 days) have been evaluated clinically in patients. Dose-limiting toxicity was hematologic and was reported with any dose but is expected to be more severe at higher doses. An overdose of 2000 mg per day for 5 days was taken by one patient and the adverse events reported were pancytopenia, pyrexia, multi-organ failure and death. There are reports of patients who have taken more than 5 days of treatment (up to 64 days) with adverse events reported including bone marrow suppression, which in some cases was severe and prolonged, and infections and resulted in death. In the event of an overdose, hematologic evaluation is needed. Supportive measures should be provided as necessary.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage of TEMODAR Capsules must be adjusted according to nadir neutrophil and platelet counts in the previous cycle and the neutrophil and platelet counts at the time of initiating the next cycle. For TEMODAR dosage calculations based on body surface area (BSA) see **Table 9**. For suggested capsule combinations on a daily dose see **Table 10**.

Patients with Newly Diagnosed High Grade Glioma:

Concomitant Phase

TEMODAR is administered orally at 75 mg/m² daily for 42 days concomitant with focal radiotherapy (60 Gy administered in 30 fractions) followed by maintenance TEMODAR for 6 cycles. Focal RT includes the tumor bed or resection site with a 2-3 cm margin. No dose reductions are recommended during the concomitant phase; however, dose interruptions or discontinuation may occur based on toxicity. The TEMODAR dose should be continued throughout the 42-day concomitant period up to 49 days if all of the following conditions are met: absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$, common toxicity criteria (CTC) non-hematological toxicity \leq Grade 1 (except for alopecia, nausea, and vomiting). During treatment a complete blood count should be obtained

weekly. Temozolomide dosing should be interrupted or discontinued during concomitant phase according to the hematological and non-hematological toxicity criteria as noted in **Table 5**. PCP prophylaxis is required during the concomitant administration of TEMODAR and radiotherapy and should be continued in patients who develop lymphocytopenia until recovery from lymphocytopenia (CTC Grade ≤ 1).

Toxicity	TMZ Interruption ^a	TMZ Discontinuation
Absolute Neutrophil Count	≥ 0.5 and $< 1.5 \times 10^9/L$	$< 0.5 \times 10^9/L$
Platelet Count	≥ 10 and $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
CTC Non-hematological Toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting)	CTC Grade 2	CTC Grade 3 or 4

^a Treatment with concomitant TMZ could be continued when all of the following conditions were met: absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$; platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$; CTC non-hematological toxicity \leq Grade 1 (except for alopecia, nausea, vomiting).

TMZ = temozolomide; CTC = Common Toxicity Criteria.

Maintenance Phase Cycle 1:

Four weeks after completing the TEMODAR + RT phase, TEMODAR is administered for an additional 6 cycles of maintenance treatment. Dosage in Cycle 1 (maintenance) is 150 mg/m² once daily for 5 days followed by 23 days without treatment.

Cycles 2-6:

At the start of Cycle 2, the dose is escalated to 200 mg/m², if the CTC non-hematologic toxicity for Cycle 1 is Grade ≤ 2 (except for alopecia, nausea and vomiting), absolute neutrophil count (ANC) is $\geq 1.5 \times 10^9/L$, and the platelet count is $\geq 100 \times 10^9/L$. The dose remains at 200 mg/m² per day for the first 5 days of each subsequent cycle except if toxicity occurs. If the dose was not escalated at Cycle 2, escalation should not be done in subsequent cycles.

Dose reduction or discontinuation during maintenance:

Dose reductions during the maintenance phase should be applied according to **Tables 6** and **7**.

During treatment, a complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose of TEMODAR) or within 48 hours of that day, and weekly until the ANC is above $1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μL) and the platelet count exceeds $100 \times 10^9/L$ (100,000/ μL). The next cycle of TEMODAR should not be started until the ANC and platelet count exceed these levels. Dose reductions during the next cycle should be based on the lowest blood counts and worst non-hematologic toxicity during the previous cycle. Dose reductions or discontinuations during the maintenance phase should be applied according to **Tables 6** and **7**.

Dose Level	Dose (mg/m ² /day)	Remarks
-1	100	Reduction for prior toxicity
0	150	Dose during Cycle 1
1	200	Dose during Cycles 2-6 in absence of toxicity

Toxicity	Reduce TMZ by 1 Dose Level ^a	Discontinue TMZ
Absolute Neutrophil Count	$< 1.0 \times 10^9/L$	See footnote b
Platelet Count	$< 50 \times 10^9/L$	See footnote b
CTC Non-hematological Toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting)	CTC Grade 3	CTC Grade 4 ^b

^a TMZ dose levels are listed in **Table 6**.

^b TMZ is to be discontinued if dose reduction to < 100 mg/m² is required or if the same Grade 3 non-hematological toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting) recurs after dose reduction.

TMZ = temozolomide; CTC = Common Toxicity Criteria.

Patients with Refractory Anaplastic Astrocytoma

For adults the initial dose is 150 mg/m² orally once daily for 5 consecutive days per 28-day treatment cycle. For adult patients, if both the nadir and day of dosing (Day 29, Day 1 of next cycle) ANC are $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μL) and both the nadir and Day 29, Day 1 of next cycle platelet counts are $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μL), the TEMODAR dose may be increased to 200 mg/m²/day for 5 consecutive days per 28-day treatment cycle. During treatment, a complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose) or within 48 hours of that day, and weekly until the ANC is above $1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μL) and the platelet count exceeds $100 \times 10^9/L$ (100,000/ μL). The next cycle of TEMODAR should not be started until the ANC and platelet count exceed these levels. If the ANC falls to $< 1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μL) or the platelet count is $< 50 \times 10^9/L$ (50,000/ μL) during any cycle, the next cycle should be reduced by 50 mg/m², but not below 100 mg/m², the lowest recommended dose (see **Table 8**). TEMODAR therapy can be continued until disease progression. In the clinical trial, treatment could be continued for a maximum of 2 years; but the optimum duration of therapy is not known.

Table 8 Dosing Modification Table

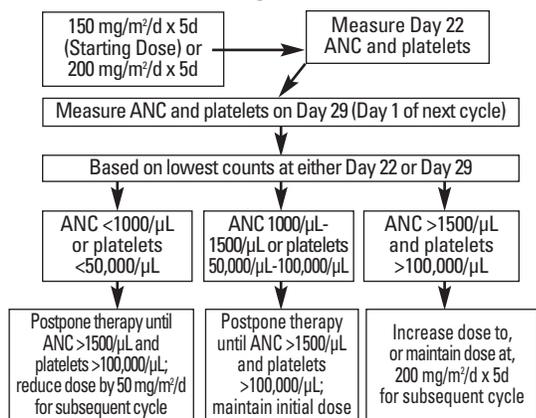


Table 9

Daily Dose Calculations by Body Surface Area (BSA)			
Total BSA (m ²)	75 mg/m ² (mg daily)	150 mg/m ² (mg daily)	200 mg/m ² (mg daily)
1.0	75	150	200
1.1	82.5	165	220
1.2	90	180	240
1.3	97.5	195	260
1.4	105	210	280
1.5	112.5	225	300
1.6	120	240	320
1.7	127.5	255	340
1.8	135	270	360
1.9	142.5	285	380
2.0	150	300	400
2.1	157.5	315	420
2.2	165	330	440
2.3	172.5	345	460
2.4	180	360	480
2.5	187.5	375	500

Table 10

Suggested Capsule Combinations Based on Daily Dose in Adults						
Total Daily Dose (mg)	Number of Daily Capsules by Strength (mg)					
	250	180	140	100	20	5
75	0	0	0	0	3	3
82.5	0	0	0	0	4	0
90	0	0	0	0	4	2
97.5	0	0	0	1	0	0
105	0	0	0	1	0	1
112.5	0	0	0	1	0	2
120	0	0	0	1	1	0
127.5	0	0	0	1	1	1
135	0	0	0	1	1	3
142.5	0	0	1	0	0	0
150	0	0	1	0	0	2
157.5	0	0	1	0	1	0
165	0	0	1	0	1	1
172.5	0	0	1	0	1	2
180	0	1	0	0	0	0
187.5	0	1	0	0	0	1
195	0	1	0	0	0	3
200	0	1	0	0	1	0
210	0	0	0	2	0	2
220	0	0	0	2	1	0
225	0	0	0	2	1	1
240	0	0	1	1	0	0
255	1	0	0	0	0	1
260	1	0	0	0	0	2
270	1	0	0	0	1	0
280	0	0	2	0	0	0
285	0	0	2	0	0	1
300	0	0	0	3	0	0
315	0	0	0	3	0	3
320	0	1	1	0	0	0

Table 10 (cont)

Suggested Capsule Combinations Based on Daily Dose in Adults						
Total Daily Dose (mg)	Number of Daily Capsules by Strength (mg)					
	250	180	140	100	20	5
330	0	1	1	0	0	2
340	0	1	1	0	1	0
345	0	1	1	0	1	1
360	0	2	0	0	0	0
375	0	2	0	0	0	3
380	0	1	0	2	0	0
400	0	0	0	4	0	0
420	0	0	3	0	0	0
440	0	0	3	0	1	0
460	0	2	0	1	0	0
480	0	1	0	3	0	0
500	2	0	0	0	0	0

In clinical trials, TEMODAR was administered under both fasting and non-fasting conditions; however, absorption is affected by food (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**) and consistency of administration with respect to food is recommended. There are no dietary restrictions with TEMODAR. To reduce nausea and vomiting, TEMODAR should be taken on an empty stomach. Bedtime administration may be advised. Antiemetic therapy may be administered prior to and/or following administration of TEMODAR Capsules.

TEMODAR (temozolomide) Capsules should not be opened or chewed. They should be swallowed whole with a glass of water.

Handling and Disposal: TEMODAR causes the rapid appearance of malignant tumors in rats. Capsules should not be opened. If capsules are accidentally opened or damaged, rigorous precautions should be taken with the capsule contents to avoid inhalation or contact with the skin or mucous membranes. Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered.¹⁻³ Several guidelines on this subject have been published. There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

HOW SUPPLIED

TEMODAR (temozolomide) Capsules are supplied in amber glass bottles with child-resistant polypropylene caps containing the following capsule strengths:

- TEMODAR Capsules 5 mg:
 - 5-count – NDC 0085-3004-02
 - 14-count – NDC 0085-3004-01
- TEMODAR Capsules 20 mg:
 - 5-count – NDC 0085-1519-02
 - 14-count – NDC 0085-1519-01
- TEMODAR Capsules 100 mg:
 - 5-count – NDC 0085-1366-02
 - 14-count – NDC 0085-1366-01
- TEMODAR Capsules 140 mg:
 - 5-count – NDC 0085-1425-01
 - 14-count – NDC 0085-1425-02
- TEMODAR Capsules 180 mg:
 - 5-count – NDC 0085-1430-01
 - 14-count – NDC 0085-1430-02
- TEMODAR Capsules 250 mg:
 - 5-count – NDC 0085-1417-01

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

REFERENCES

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publication No. 92-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402.
2. OSHA Technical Manual (OTM), http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_toc.html
3. National Institute for Occupational Safety and Health Antineoplastic Agents - Occupational Hazards in Hospitals, NIOSH Publication No. 2004-102. For sale by NIOSH — Publications Dissemination, Cincinnati, OH 45226.



TEMODAR® (temozolomide) Capsules

PHARMACIST INFORMATION

TEMODAR® (temozolomide) Capsules

IMPORTANT DISPENSING INFORMATION

For every patient, TEMODAR must be dispensed in a separate vial or in its original glass bottle making sure each container lists the strength per capsule and that patients take the appropriate number of capsules from each bottle or vial.

Please see the dispensing instructions below for more information.

What is TEMODAR?

TEMODAR® (temozolomide) is an oral alkylating agent for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme and refractory anaplastic astrocytoma.

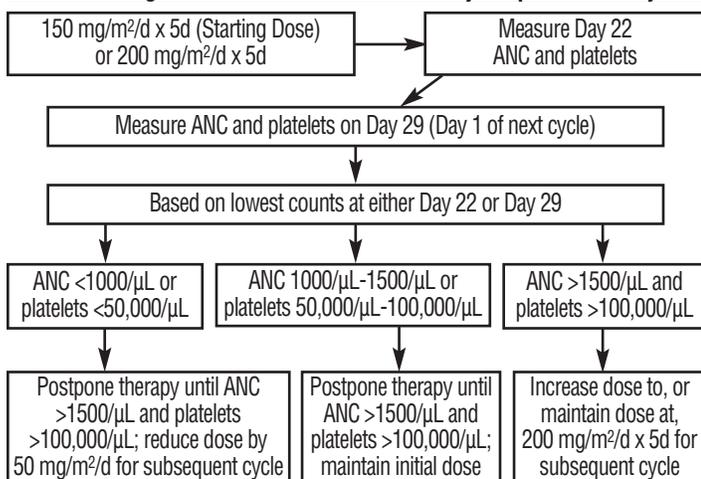
How is TEMODAR dosed?

The daily dose of TEMODAR Capsules for a given patient is calculated by the physician, based on the patient's body surface area (BSA). The resulting dose is then rounded off to the nearest 5 mg. An example of the dosing may be as follows: the initial daily dose of TEMODAR in milligrams is the BSA multiplied by mg/m²/day, (a patient with a BSA of 1.84 is 1.84 x 75 mg = 138, or 140 mg/day). The dose for subsequent cycles may be adjusted according to nadir neutrophil and platelet counts in the previous cycle and at the time of initiating the next cycle.

How might the dose of TEMODAR be modified for Refractory Anaplastic Astrocytoma?

Dosage of TEMODAR must be adjusted according to nadir neutrophil and platelet counts in the previous cycle and neutrophil and platelet counts at the time of initiating the next cycle. The initial dose is 150 mg/m² orally once daily for 5 consecutive days per 28-day treatment cycle. If both the nadir and day of dosing (Day 29, Day 1 of next cycle) absolute neutrophil counts (ANC) are $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L) and both the nadir and Day 29, Day 1 of next cycle platelet counts are $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L), the TEMODAR dose may be increased to 200 mg/m²/day for 5 consecutive days per 28-day treatment cycle. During treatment, a complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose) or within 48 hours of that day, and weekly until the ANC is above $1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L) and the platelet count exceeds $100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L). The next cycle of TEMODAR should not be started until the ANC and platelet count exceed these levels. If the ANC falls to $< 1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μ L) or the platelet count is $< 50 \times 10^9/L$ (50,000/ μ L) during any cycle, the next cycle should be reduced by 50 mg/m², but not below 100 mg/m², the lowest recommended dose (see **Table 1** below).

Table 1. Dosing Modification Table for Refractory Anaplastic Astrocytoma



What is the TEMODAR Capsules treatment regimen?

TEMODAR is given for 5 consecutive days on a 28-day cycle. Patients should continue taking TEMODAR until their physician determines that their disease has progressed, up to 2 years, or until unacceptable side effects or toxicities occur. Physicians may alter the treatment regimen for a given patient.

Newly Diagnosed Concomitant Phase Treatment Schedule

TEMODAR is administered orally at 75 mg/m² daily for 42 days concomitant with focal radiotherapy (60 Gy administered in 30 fractions), followed by maintenance TEMODAR for 6 cycles. No dose reductions are recommended; however, dose interruptions may occur based on patient tolerance. The TEMODAR dose can be continued throughout the 42-day concomitant period up to 49 days if all of the following conditions are met: absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$, common toxicity criteria (CTC) non-hematological toxicity \leq Grade 1 (except for alopecia, nausea and vomiting). During treatment a complete blood count should be obtained weekly. Temozolomide dosing should be interrupted or discontinued during concomitant phase according to the hematological and non-hematological toxicity criteria as noted in **Table 2**. PCP prophylaxis is required during the concomitant administration of TEMODAR and radiotherapy and should be continued in patients who develop lymphocytopenia until recovery from lymphocytopenia (CTC grade ≤ 1).

Table 2. Temozolomide Dosing Interruption or Discontinuation During Concomitant Radiotherapy and Temozolomide

Toxicity	TMZ Interruption ^a	TMZ Discontinuation
Absolute Neutrophil Count	≥ 0.5 and $< 1.5 \times 10^9/L$	$< 0.5 \times 10^9/L$
Platelet Count	≥ 10 and $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
CTC Non-hematological Toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting)	CTC Grade 2	CTC Grade 3 or 4

a: Treatment with concomitant TMZ could be continued when all of the following conditions were met: absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$; platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$; CTC non-hematological toxicity \leq Grade 1 (except for alopecia, nausea, vomiting).

TMZ = temozolomide; CTC = Common Toxicity Criteria.

Maintenance Phase Treatment Schedule

Four weeks after completing the TEMODAR + RT phase, TEMODAR is administered for an additional 6 cycles of maintenance treatment. Dosage in Cycle 1 (maintenance) is 150 mg/m² once daily for 5 days followed by 23 days without treatment. At the start of Cycle 2, the dose is escalated to 200 mg/m², if the CTC non-hematologic toxicity for Cycle 1 is Grade ≤ 2 (except for alopecia, nausea and vomiting), absolute neutrophil count (ANC) is $\geq 1.5 \times 10^9/L$, and the platelet count is $\geq 100 \times 10^9/L$. If the dose was not escalated at Cycle 2, escalation should not be done in subsequent cycles. The dose remains at 200 mg/m² per day for the first 5 days of each subsequent cycle except if toxicity occurs.

During treatment a complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose) or within 48 hours of that day, and weekly until the ANC is above $1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L) and the platelet count exceeds $100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L). The next cycle of TEMODAR should not be started until the ANC and platelet count exceed these levels. Dose reductions during the next cycle should be based on the lowest blood counts and worst non-hematologic toxicity during the previous cycle. Dose reductions or discontinuations during the maintenance phase should be applied according to **Tables 3 and 4**.

Dose Level	Dose (mg/m ² /day)	Remarks
-1	100	Reduction for prior toxicity
0	150	Dose during Cycle 1
1	200	Dose during Cycles 2-6 in absence of toxicity

Toxicity	Reduce TMZ by 1 Dose Level ^a	Discontinue TMZ
Absolute Neutrophil Count	<1.0 x 10 ⁹ /L	See footnote b
Platelet Count	<50 x 10 ⁹ /L	See footnote b
CTC Non-hematological Toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting)	CTC Grade 3	CTC Grade 4 ^b

a: TMZ dose levels are listed in **Table 3**

b: TMZ is to be discontinued if dose reduction to <100 mg/m² is required or if the same Grade 3 non-hematological toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting) recurs after dose reduction.

TMZ = temozolomide; CTC = Common Toxicity Criteria.

How is TEMODAR taken?

Patients should take each day's dose with a full glass of water at the same time each day. Taking the medication on an empty stomach or at bedtime may help ease nausea. If patients are also taking anti-nausea or other medications to relieve the side effects associated with TEMODAR, they should be advised to take these medications 30 minutes before they take TEMODAR. Temozolomide causes the rapid appearance of malignant tumors in rats. Patients **SHOULD NOT** open or split the capsules. If capsules are accidentally opened or damaged, rigorous precautions should be taken with the capsule contents to avoid inhalation or contact with the skin or mucous membranes. The medication should be kept away from children and pets. The TEMODAR capsules should be swallowed whole and **NEVER CHEWED**.

What should the patient avoid during treatment with TEMODAR?

There are no dietary restrictions for patients taking TEMODAR. TEMODAR may affect testicular function, so male patients should exercise adequate birth control measures. TEMODAR may cause birth defects. Female patients should avoid becoming pregnant while receiving this drug. Women who are nursing prior to receiving TEMODAR should discontinue nursing. It is not known whether TEMODAR is excreted into breast milk.

What are the side effects of TEMODAR?

Nausea and vomiting are the most common side effects associated with TEMODAR. Noncumulative myelosuppression is the dose-limiting toxicity. Patients should be evaluated periodically by their physician to monitor blood counts.

Other commonly reported side effects reported by patients taking TEMODAR are fatigue, constipation, alopecia, anorexia, and headache.

How is TEMODAR supplied?

TEMODAR Capsules are available in 5-mg, 20-mg, 100-mg, 140-mg, 180-mg, and 250-mg strengths. The capsules contain a white capsule body with a color cap and the colors vary based on the dosage strength.

TEMODAR Capsule Strength

- 5 mg
- 20 mg
- 100 mg
- 140 mg
- 180 mg
- 250 mg

Color

- Green Cap
- Yellow Cap
- Pink Cap
- Blue Cap
- Orange Cap
- White Cap

The 5-mg, 20-mg, 100-mg, 140-mg, and 180-mg capsule strengths are available in 5-count and 14-count packages. The 250-mg capsule strength is available in a 5-count package.

How is TEMODAR dispensed?

Each strength of TEMODAR must be dispensed in a separate vial or in its original glass bottle (one strength per one container). Follow the instructions below:

Based on the dose prescribed, determine the number of each strength of TEMODAR capsules needed for the full 42- or 5-day cycle as prescribed by the physician. For example, in a 5-day cycle, 275 mg/day would be dispensed as five 250-mg capsules, five 20-mg capsules and five 5-mg capsules. Label each container with the appropriate number of capsules to be taken each day. Dispense to the patient, making sure each container lists the strength (mg) per capsule and that he or she understands to take the appropriate number of capsules of TEMODAR from each bottle or vial to equal the total daily dose prescribed by the physician.

How can TEMODAR be ordered?

TEMODAR can be ordered from your wholesaler. It is important to understand if TEMODAR is being used as part of a 42-day regimen or as part of a 5-day course. Remember to order enough TEMODAR for the appropriate cycle. For example:

- a 5-day course of 360 mg/day would require the following to be ordered: two 5-count packages of 180-mg capsules.
- a 42-day course of 140 mg/day would require the following to be ordered: three 14-count packages of 140-mg capsules.

For example of other dosing regimens, please refer to the full **Prescribing Information (Table 10)**.

TEMODAR Product	NDC Number
5-mg capsules (5 count)	0085-3004-02
5-mg capsules (14 count)	0085-3004-01
20-mg capsules (5 count)	0085-1519-02
20-mg capsules (14 count)	0085-1519-01
100-mg capsules (5 count)	0085-1366-02
100-mg capsules (14 count)	0085-1366-01
140-mg capsules (5 count)	0085-1425-01
140-mg capsules (14 count)	0085-1425-02
180-mg capsules (5 count)	0085-1430-01
180-mg capsules (14 count)	0085-1430-02
250-mg capsules (5 count)	0085-1417-01

U.S. Patent No. 5,260,291. Copyright © 2005, Schering Corp., Kenilworth, NJ 07033.

All rights reserved.

30984412T Rev. 5/07

TEMODAR®

(temozolomide)

Capsules

PATIENT INFORMATION

TEMODAR® (temozolomide) Capsules

What is TEMODAR?

TEMODAR (temozolomide) is used to treat certain cancerous tumors in the brain of adult patients. Your doctor has prescribed TEMODAR (temozolomide) as part of your cancer treatment. TEMODAR is a drug you take by mouth that interferes with cell growth, especially in cells that are growing rapidly, such as cancerous cells. TEMODAR has been shown to help slow the growth of certain cancerous tumors. When given to patients with brain cancer, TEMODAR has been shown to reduce the size of the tumor in some patients.

Who should not take TEMODAR?

You should not take TEMODAR Capsules if you have had an allergic reaction to DTIC-Dome (dacarbazine), a different treatment for cancer. If you have had an allergic reaction before to drugs such as DTIC-Dome, be sure to tell your doctor before taking TEMODAR. If you are allergic to drugs similar to TEMODAR, you may also have an allergic reaction to TEMODAR.

How should I take TEMODAR?

Take each day's dose of capsules at one time, with a full glass of water. **DO NOT** open or split the capsules. If the capsules are accidentally opened or damaged, you should be extremely careful to avoid inhaling the powder in the capsules or getting it on your skin or mucous membranes (eg, in nose or mouth). Flush the area with water if contact occurs. The medication should be kept away from children and pets. They should be swallowed whole and **NEVER CHEWED**. If capsules are vomited, do not take a second dose. New capsules should not be taken until the next planned dose. The medicine is used best by your body if you take it at the same time every day in relation to a meal. To reduce nausea, try to take TEMODAR on an empty stomach or at bedtime. Your doctor may also have prescribed anti-nausea or other medications to relieve the side effects associated with TEMODAR. Anti-nausea medications should be taken as directed by your doctor.

It is important that you continue to see your doctor regularly to check your progress. Your doctor can uncover side effects of treatment that you might not notice.

Because TEMODAR Capsules is a drug you take by mouth, you can take it at home. There are two different dosing schedules for taking TEMODAR. Be sure you follow the one that your doctor has prescribed for you. One schedule you may be prescribed is, TEMODAR for 42 days (up to 49 days) with radiotherapy. Another schedule should be taken for 5 consecutive days only then you must **STOP** taking TEMODAR for the next 23 days. This total period of 5 days on TEMODAR and 23 days off TEMODAR is called one treatment cycle. Your dose is based on your height and weight, and the number of treatment cycles will depend on how you respond to and tolerate this treatment.

TEMODAR comes in different strength capsules (shown on the outer label in mg). Each strength has a different color band. Depending on the dose of TEMODAR that your doctor prescribes, you may have to take several capsules on each dosing day of a treatment cycle (Day 1 through Day 5, followed by 23 days with no capsules) or the 42 days (up to 49 days) of consecutive treatment schedule with radiotherapy.

- Be sure you understand exactly how many capsules you need to take of each strength. Ask your doctor or pharmacist to write down the number of each strength (include color) that you need to take each dosing day.
- Be sure you know exactly which days are your dosing days.
- Be sure to review the dose with your health care provider each time you start a new cycle. Sometimes the dose or the mix of capsules you need to take will be different from the last cycle.
- Once you take the medicine home, if you are confused or unsure about how to take your dose, contact your doctor or pharmacist immediately.

Your doctor may have prescribed a treatment regimen that is different from those discussed in this information sheet. If so, make sure you follow the specific instructions given to you by your doctor. You should talk to your doctor about what to do if you miss a day. If you take more than the prescribed amount of medicine, contact your doctor right away. It is important that you understand your dosage regimen; it is also important that you do not take more than the amount of TEMODAR prescribed for you. Overdoses can lead to serious outcomes including severe low blood counts and possible death.

How is TEMODAR supplied?

TEMODAR Capsules contain a white capsule body with a color cap and the colors vary based on the dosage strength. The capsules are available in six different strengths.

TEMODAR Capsule Strength	Color
5 mg	Green Cap
20 mg	Yellow Cap
100 mg	Pink Cap
140 mg	Blue Cap
180 mg	Orange Cap
250 mg	White Cap

What should I avoid while taking TEMODAR?

There are no limitations on what you may eat or drink while taking TEMODAR. However, to ease nausea, try to take TEMODAR on an empty stomach.

TEMODAR may cause birth defects. Therefore, male or female patients who take TEMODAR should use effective birth control. Female patients should avoid becoming pregnant while receiving this drug. You should not breast-feed an infant while taking TEMODAR. It is not known whether TEMODAR passes into breast milk. Because many drugs do pass into breast milk, there is the possibility of serious harm to nursing infants.

What are the possible or reasonably likely side effects of TEMODAR?

Nausea and vomiting are the most common side effects associated with TEMODAR. Your doctor can prescribe medicines that may help reduce some of these. Other common side effects include headache, feeling tired, loss of appetite, hair loss, and constipation.

TEMODAR also can reduce the number of certain types of blood cells, which can have serious effects. White blood cells are needed to fight infections. Lowering of white blood cells could result in a serious infection with a potential outcome of death. Platelets are needed in the normal course of blood clotting. Lowering of platelets does not allow your blood to clot normally, which can result in bleeding episodes. Therefore, it is important that your doctor check your blood periodically while you are taking TEMODAR to see if these side effects are occurring. Patients age 70 or older, women, and patients who have had chemotherapy or radiation therapy may be more likely to have their blood cells affected.

There are other side effects associated with TEMODAR. They are included in a longer, more technical information leaflet written for health care providers that you can get from your doctor or pharmacist.

General information about the use of prescription drug products.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Package Insert. You should contact your health care professional regarding any concerns you may have about using TEMODAR. TEMODAR should not be used for a condition for which it was not prescribed, and it should not be given to other persons.

U.S. Patent No. 5,260,291.

Copyright © 2004, Schering Corporation, Kenilworth, NJ 07033.
All rights reserved.

Rev. 3/07

30984412T

IV. Fachinformation Caelyx

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caelyx 2 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Caelyx enthält 2 mg/ml Doxorubicin-Hydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung.

Caelyx, eine Liposomenformulierung, enthält Doxorubicin-Hydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol (MPEG) gebunden ist. Durch den Prozeß der Polyethylenglykolisierung werden die Liposomen vor der Erkennung durch das Monozyten-Makrophagen-System geschützt, was ihre Kreislaufzirkulation verlängert.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die „Lösung“ ist steril, durchscheinend und rot.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Caelyx ist indiziert:

- Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
- Zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.
- Zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) mit niedrigen CD₄-Werten (<200 CD₄-Lymphozyten/mm³) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall.
Die Anwendung von Caelyx kann entweder als primäre systemische Chemotherapie erfolgen oder als sekundäre Chemotherapie bei AIDS-KS-Patienten, bei denen die Krankheit fortschreitet oder eine vorherige, systemische Kombinationschemotherapie mit mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe — ein Vinca-Alkaloid, Bleomycin und Standard-Doxorubicin (oder sonstige Anthrazykline) — nicht toleriert wurde.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Caelyx sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, auf die Anwendung von Zytotoxika spezialisierten Onkologen angewendet werden.

Caelyx zeigt eigene, besondere pharmakokinetische Eigenschaften und darf deshalb nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid ausgetauscht werden.

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom:

Caelyx wird in einer Dosis von 50 mg/m² einmal alle 4 Wochen intravenös verabreicht, bis zum Progress der Erkrankung und solange die Patientin die Behandlung toleriert.

Richtlinien für die Caelyx-Dosismodifikation

Tabelle 1. PALMAR-PLANTARE ERYTHRODYSÄSTHESIE			
Woche nach vorhergehender Caelyx-Dosis			
Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Grad 1 (leichtes Erythem, Schwellung oder Hautschuppung, die tägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigen)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 2 (Erythem, Hautschuppung oder Schwellung, die normale körperliche Aktivitäten beeinträchtigen, jedoch nicht ausschließen; kleine Blasen oder Ulzerationen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 3 (Blasenbildung, Ulzeration oder Schwellung, die Gehen oder normale tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; Tragen von normaler Kleidung ist nicht möglich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (diffuse oder lokale Prozesse, die zu infektiösen Komplikationen, bettlägerigem Zustand oder Hospitalisierung führen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

Für Dosen < 90 mg:

Caelyx in 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur Infusion verdünnen.

Für Dosen ≥ 90 mg:

Caelyx in 500 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur Infusion verdünnen.

Um das Risiko für Reaktionen auf die Infusion zu minimieren, wird die Initialdosis mit einer Rate, die nicht größer ist als 1 mg/Minute, verabreicht. Tritt keine Reaktion auf die Infusion auf, so können nachfolgende Caelyx-Infusionen in einem Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden.

Bei Patientinnen, die eine Infusionsreaktion zeigen, ist die Gabe der Infusion wie folgt zu modifizieren:

Innerhalb der ersten 15 Minuten sind langsam 5 % der Gesamtdosis zu infundieren. Tritt keine Reaktion auf die Infusion auf, kann die Infusionsrate für die folgenden 15 Minuten verdoppelt werden. Tritt erneut keine Reaktion auf, kann die Infusion während der nächsten Stunde beendet werden, so daß die Gesamt-Infusionszeit 90 Minuten beträgt.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom:

Caelyx wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 20 mg/m² Doxorubicin-Hydrochlorid alle zwei bis drei Wochen verabreicht. Kürzere Intervalle als 10 Tage sind zu

vermeiden, da eine Akkumulation des Arzneimittels und eine erhöhte Toxizität nicht ausgeschlossen werden können. Um einen therapeutischen Erfolg zu erreichen, wird eine Behandlung über zwei bis drei Monate empfohlen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie es zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolges erforderlich ist.

Die Caelyx-Dosis wird mit 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt und intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert.

Für alle Patienten:

Treten bei dem Patienten frühe Symptome oder Anzeichen an Reaktionen auf die Infusion auf (siehe 4.4 und 4.8), so ist die Infusion sofort abzubrechen, entsprechende Prämedikationen zu verabreichen (Antihistaminika und/oder Kurzzeit-Kortikoide) und mit einer verlangsamten Rate fortzufahren.

Caelyx darf niemals als Bolusinjektion oder als unverdünnte Lösung verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Caelyx-Infusionsleitung über einen Seitenanschluß an eine intravenöse Infusionsleitung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung anzuschließen, um eine weitere Verdünnung zu erzielen und um das Risiko einer Thrombose und einer Extravasation auf ein Mindestmaß herabzusetzen. Die Infusion kann über eine periphe-

re Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterifilter verwenden. Caelyx darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden (siehe 6.6).

Um Nebenwirkungen wie palmar-plantare Erythrodyasäthese (PPE), Stomatitis oder hämatologische Toxizität zu kontrollieren, kann die Dosis reduziert oder verzögert werden. Richtlinien zur Dosismodifikation von Caelyx als Folge dieser Nebenwirkungen sind in der Tabelle unten aufgeführt. Der Toxizitätsgrad in diesen Tabellen basiert auf den allgemeinen Toxizitätskriterien des National Cancer Institute (NCI-CTC).

Die Tabellen für PPE (Tabelle 1) und Stomatitis (Tabelle 2) enthalten die Anleitung, die zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung des Mammakarzinoms oder des Ovarialkarzinoms verwendet wurde (Modifikation des empfohlenen 4wöchigen Behandlungszyklus): Treten diese Toxizitäten bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom auf, so kann der empfohlene 2- bis 3wöchige Behandlungszyklus entsprechend modifiziert werden.

Die Tabelle zur hämatologischen Toxizität (Tabelle 3) zeigt die Anleitung, die nur zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom verwendet wurde. Die Dosismodifikation bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom wird unter 4.8 beschrieben.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Die pharmakokinetischen Daten von Caelyx, die an einer kleinen Zahl von Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin erhoben worden sind, unterscheiden sich nicht von den Werten bei Patienten mit normalen Gesamtbilirubinwerten. Jedoch sollte, bis weitere Erfahrungen vorliegen, die Caelyx-Dosis bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, basierend auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien zum Mammakarzinom und Ovarialkarzinom wie folgt reduziert werden: Zu Beginn der Therapie wird die erste Dosis um 25 % reduziert, wenn der Bilirubinwert zwischen 1,2 und 3,0 mg/dl liegt. Ist der Bilirubinwert > 3,0 mg/dl, wird die erste Dosis um 50 % reduziert. Toleriert der Patient die erste Dosis ohne eine Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels oder der Leberenzyme, so kann die Dosis für den Zyklus 2 auf die nächste Dosisstufe erhöht werden, d. h. wurde die erste Dosis um 25 % reduziert, Erhöhung auf die volle Dosis im Zyklus 2, wurde die erste Dosis um 50 % reduziert, Erhöhung auf 75 % der vollen Dosis im Zyklus 2. Die Dosis kann auf die volle Dosis in den nachfolgenden Zyklen erhöht werden, sofern dies toleriert wird. Caelyx kann bei Patienten mit Lebermetastasen mit gleichzeitiger Erhöhung von Bilirubin und der Leberenzyme bis zum 4fachen des oberen Grenzwertes der Normwerte angewendet werden. Die Leberfunktion ist vor der Verabreichung von Caelyx mit üblichen klinischen Labortests, wie z. B. Bestimmung der ALT/AST (GPT/GOT), alkalischen Phosphatase und Bilirubin, zu ermitteln.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Da Doxorubicin in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden wird, sollte keine Dosierungsanpassung erforderlich

Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche nach vorhergehender Caelyx-Dosis		
	4	5	6
Grad 1 (schmerzloses Geschwür, Erythem oder leichtes Wundsein)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 2 (schmerzhaftes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann nicht essen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 3 (schmerzhaftes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann nicht essen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (parenterale oder enterale Unterstützung erforderlich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

GRAD	NEUTROPHILE	THROMBOZYTEN	MODIFIKATION
Grad 1	1.500–1.900	75.000–150.000	Behandlung ohne Dosisreduktion wieder aufnehmen.
Grad 2	1.000– < 1.500	50.000– < 75.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 3	500– < 1.000	25.000– < 50.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000; Dosis um 25 % reduzieren oder mit voller Dosis mit Wachstumsfaktor-Unterstützung fortfahren.

sein. Populationspharmakokinetische Daten (bei denen die Kreatininclearance im Bereich von 30–156 ml/min lag) zeigen, daß die Caelyx-Clearance nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten an Patienten mit einer Kreatininclearance von kleiner als 30 ml/min vor.

AIDS-KS-Patienten mit Splenektomie: Da keine Erfahrungen mit Caelyx bei Patienten, die eine Splenektomie hatten, vorliegen, wird eine Behandlung mit Caelyx nicht empfohlen.

Pädiatrische Patienten: Die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht ermittelt.

Ältere Patienten: Eine Bevölkerungsanalyse zeigt, daß ein Alter außerhalb der getesteten Grenzen (21–75 Jahre) die Pharmakokinetik von Caelyx nicht signifikant verändert.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe.
- Stillzeit.

Caelyx darf nicht bei AIDS-KS-Patienten angewendet werden, die erfolgreich mit lokaler Therapie oder systemischer α-Interferon-Therapie behandelt werden können.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiale Toxizität: Es wird empfohlen, daß bei allen Patienten, die Caelyx verabreicht bekommen, häufig routinemäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Transitorische EKG-Veränderungen, wie beispielsweise Abflachung der T-Kurve, S-T-Segment-Depression und benigne Arrhythmien sollten nicht gezwungenermaßen Anlaß zur Unterbrechung einer Caelyx-Therapie sein. Eine Reduktion des QRS-Komplexes wird jedoch als Anzeichen einer Kardiotoxizität gewertet. Wenn diese Veränderung auftritt, muß die Durchführung des aussagekräftigsten Tests einer Anthrazyklin-induzierten Myokard-Schädigung, die Endomyokard-Biopsie, in Erwägung gezogen werden.

Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurfraction durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzbinenraumszintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Therapiebeginn mit Caelyx angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden. Die Bestimmung der linksventrikulären Funktion ist eine Vorbedingung für jede weitere Caelyx-Verabreichung, die eine lebenszeitlange kumulative Anthrazyklin-Dosis von 450 mg/m² überschreitet.

Die oben genannten Tests und Methoden zur Kontrolle der Herzfunktion während einer Therapie mit einem Anthrazyklin, wie Doxorubicin-HCl, sollen in der folgenden Reihenfolge angewendet werden: EKG-Kontrolle, Messung der linksventrikulären Auswurfraction, Endomyokard-Biopsie. Falls ein Testergebnis eine — möglicherweise mit der Caelyx-Therapie zusammenhängende — Herzschiädigung anzeigt, muß der Nutzen einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Myokard-Schädigung abgewogen werden.

Patienten mit behandlungsbedürftigen kardiovaskulären Erkrankungen dürfen Caelyx nur erhalten, wenn der Nutzen für den Patienten gegenüber dem Risiko überwiegt.

Vorsicht ist bei Patienten mit Herzfunktionsstörungen geboten, die Caelyx erhalten.

Bei Verdacht auf Kardiomyopathie, d. h. wenn die linksventrikuläre Auswurfraction relativ im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung abgefallen ist und/oder die linksventrikuläre Auswurfraction niedriger ist als ein prognostisch relevanter Wert (z. B. < 45 %), sollte eine Endomyokard-Biopsie erwogen und der Vorteil einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig mit dem Risiko der Entwicklung einer irreversiblen Herzschiädigung abgewogen werden.

Eine Herzinsuffizienz aufgrund einer Kardiomyopathie kann plötzlich, ohne vorherige EKG-Veränderungen, und auch einige Wochen nach Abschluß der Therapie auftreten.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Anthrazykline erhalten haben. Bei der Ermittlung der Gesamtdosis von Doxorubicin-HCl muß auch jegliche frühere (oder begleitende) Therapie mit kardiotoxischen Verbindungen, wie z. B. anderen Anthrazyklinen/Anthrachinonen oder 5-Fluorouracil in Betracht gezogen werden. Eine kardiale Toxizität kann auch bei kumulativen Anthrazyklindosen unter 450 mg/m² bei Patienten mit früherer mediastinaler Bestrahlung oder bei Patienten mit gleichzeitiger Cyclophosphamid-Therapie auftreten.

Das kardiale Verträglichkeitsprofil für das sowohl beim Mammakarzinom als auch beim Ovarialkarzinom empfohlene Dosierungsschema (50 mg/m²) ähnelt dem Profil bei 20 mg/m² bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (siehe 4.8).

Myelosuppression: Bei vielen mit Caelyx behandelten Patienten besteht bereits eine Myelosuppression aufgrund ihrer HIV-Krankheit, umfangreicher Begleitmedikation, früherer Medikation oder aufgrund von Tumoren, die das Knochenmark betreffen. In der Pivotal-Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Dosen von 50 mg/m² erhielten, war die Myelosuppression im allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt, reversibel und war nicht mit Episoden an neutropenischen Infektionen oder Sepsis assoziiert. Darüber hinaus war in einer kontrollierten, klinischen Studie mit Caelyx vs. Topotecan die Häufigkeit der mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Sepsis wesentlich geringer bei den mit Caelyx behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Vergleich zu der mit Topotecan behandelten Gruppe. Eine ähnlich niedrige Häufigkeit an Myelosuppression wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom beobachtet, die Caelyx in einer klinischen Studie zur First-line-Therapie erhielten. Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom scheint Myelosuppression bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom die dosislimitierende Nebenwirkung zu sein (siehe 4.8). Aufgrund der Möglichkeit einer Knochenmarkssuppression muß eine periodische Überwachung des Blutbildes während der Behandlung mit Caelyx häufig durchgeführt werden, mindestens jedoch vor jeder Dosisverabreichung von Caelyx.

Anhaltende schwere Myelosuppression kann zu Superinfektion oder Hämorrhagie führen. In kontrollierten, klinischen Studien bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, in denen gegen ein Behandlungsschema mit Bleomycin/Vincristin verglichen wurde, traten unter Behandlung mit Caelyx opportunistische Infektionen häufiger auf. Patienten und Ärzte müssen von dieser höheren Inzidenz wissen und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen. Wie bei anderen DNA-schädigenden, antineoplastischen Substanzen wurde über eine sekundäre, akute myeloische Leukämie und Myelodysplasie bei Patienten berichtet, die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin erhalten haben. Daher sollte jeder Patient, der mit Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen. Aufgrund der Unterschiede im pharmakokinetischen Profil und der Dosierungsschemata ist Caelyx nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anzuwenden.

Anhaltende schwere Myelosuppression kann zu Superinfektion oder Hämorrhagie führen.

In kontrollierten, klinischen Studien bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, in denen gegen ein Behandlungsschema mit Bleomycin/Vincristin verglichen wurde, traten unter Behandlung mit Caelyx opportunistische Infektionen häufiger auf. Patienten und Ärzte müssen von dieser höheren Inzidenz wissen und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen.

Wie bei anderen DNA-schädigenden, antineoplastischen Substanzen wurde über eine sekundäre, akute myeloische Leukämie und Myelodysplasie bei Patienten berichtet, die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin erhalten haben. Daher sollte jeder Patient, der mit Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen.

Aufgrund der Unterschiede im pharmakokinetischen Profil und der Dosierungsschemata ist Caelyx nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anzuwenden.

Mit der Infusion einhergehende Reaktionen: Schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche, mit der Infusion einhergehende Reaktionen können innerhalb einiger Minuten nach Beginn der Caelyx-Infusion auftreten; charakterisiert sind diese durch allergieartige oder anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Symptomen wie Asthma, Hautrötung, urtikariaartiger Hautausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Pruritus, Schwitzen, Kurzatmigkeit, Gesichtssedeme, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb oder im Hals und/oder Hypotonie (siehe 4.8). Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt meist ohne eine zusätzliche Therapie diese Symptome. Jedoch sollten zur Behandlung dieser Symptome Arzneimittel (wie Antihistamine, Kortikosteroide und Adrenalin) sowie eine Notfallausrüstung für einen sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen. Bei den meisten Patienten kann die Behandlung ohne ein erneutes Wiederauftreten fortgesetzt werden, nachdem alle Symptome behoben sind. Mit der Infusion einhergehende Reaktionen treten selten nach dem ersten Behandlungszyklus wieder auf. Um das Risiko für mit der Infusion einhergehende Reaktionen zu minimieren, sollte die Anfangsdosis mit einer Rate verabreicht werden, die nicht höher als 1 mg/Minute ist (siehe 4.2).

Diabetiker: Es muß beachtet werden, daß jede Durchstechflasche Caelyx Saccharose enthält und daß Caelyx mit einer 5%igen (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verabreicht wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Formale Wechselwirkungsstudien mit Caelyx wurden nicht durchgeführt, obwohl Phase-II-Kombinationsstudien mit konventionellen, chemotherapeutischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit gynäkologischen, bösartigen Erkrankungen durchgeführt wurden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, daß sie mit Standard-Doxorubicin-HCl Wechselwirkungen zeigen, ist Vorsicht zu üben. Caelyx kann unter Umständen wie andere Doxorubicin-HCl-Präparate die Toxizität anderer zytostatischer Therapien vergrößern. Während klinischer Studien an Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Mamma- und Ovarialkarzinom), die begleitend Cyclophosphamid oder Taxane erhalten haben, wurden keine zusätzlichen Toxizitäten beobachtet. Bei Patienten mit AIDS wurde über Verschlimmerung der Cyclophosphamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis und Verstärkung der Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin bei Standard-Doxorubicin-HCl berichtet. Vorsicht muß geübt werden bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Zytostatika, insbesondere bei myelotoxischen Substanzen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Von Doxorubicin-Hydrochlorid wird angenommen, daß es schwere konnatale Defekte verursachen kann, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist Caelyx nicht anzuwenden, außer es ist unerlässlich.

Frauen im gebärfähigen Alter muß geraten werden, eine Schwangerschaft so lange zu vermeiden, wie sie oder ihr männlicher Partner Caelyx erhalten und darüber hinaus bis zu sechs Monate nach Abschluß der Caelyx-Therapie (siehe 5.3).

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Caelyx in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Potentials schwerwiegender Nebenwirkungen für gestillte Kinder durch Caelyx müssen Mütter vor Beginn der Caelyx-Behandlung das Stillen einstellen. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Caelyx hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde in bisherigen klinischen Studien selten (< 5 %) Schwindelgefühl und Schläfrigkeit im Zusammenhang mit der Verabreichung von Caelyx beobachtet. Patienten, die an diesen Nebenwirkungen leiden, dürfen nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung, die in klinischen Studien zum Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom (50 mg/m² einmal alle 4 Wochen) berichtet wurde, war die palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPE). Insgesamt wurde über PPE in 44,0 %–46,1 % der Fälle berichtet. Die Ausprägung war meist mild, über schwerwiegende Fälle (Grad III) wurde in 17 %–19,5 % berichtet. Die Inzidenz lebensbedrohlicher Ausprägungen (Grad IV) wurde mit < 1 % berichtet. Gelegentlich führte die PPE zu dauerhaftem Therapieabbruch (3,7 %–7,0 %). Die PPE ist charakterisiert durch schmerzhafte, gerötete makuläre Hauteruptionen. Wird bei Patienten diese Nebenwirkung beobachtet, tritt sie in der Regel nach zwei oder drei Behandlungszyklen auf. Eine Besserung erfolgt in der Regel innerhalb von 1–2 Wochen; in einigen Fällen kann es bis zu 4 Wochen oder länger bis zur völligen Rückbildung dauern. Pyridoxin in einer Dosis von 50–150 mg pro Tag und Kortikosteroide wurden zur Prophylaxe und Behandlung der PPE eingesetzt, jedoch wurden diese Therapien nicht in Phase-III-Studien evaluiert. Andere Möglichkeiten, eine PPE in den folgenden 4 bis 7 Tagen nach der Behandlung mit Caelyx zu verhindern oder zu behandeln, umfassen Kühlung von Händen und Füßen durch Eintauchen in Wasser (Duschen, Bäder oder Schwimmen), Vermeidung von intensiver Hitze und heißem Wasser und das Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Socken, Handschuhe oder enganliegende Schuhe). Die PPE scheint primär vom Dosierungsschema abzuhängen und kann vermindert werden durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 1–2 Wochen (siehe 4.2). Jedoch kann die Hautreaktion schwerwiegend und schwächend für einige Patienten sein und zu einem Abbruch der Therapie führen. Stomatitis/Mukositis und Übelkeit wurden ebenfalls häufig bei Patientinnen mit Mamma- oder

Tabelle 4. Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien zum Mammakarzinom (197–328) und zum Ovarialkarzinom (50 mg/m² alle 4 Wochen) berichtet wurde (≥ 5 % der mit Caelyx behandelten Patientinnen) nach Schweregrad, Körpersystem und COSTART-Begriff

Nebenwirkung nach Körpersystem	Mammakarzinom	Mammakarzinom	Ovarialkarzinom	Ovarialkarzinom
	Alle Schweregrade	Grad III/IV	Alle Schweregrade	Grad III/IV
	%	%	%	%
	n=254	n=254	n=512	n=512
Körpersystem als Ganzes				
Asthenie	10	1	34	7
Erythem	7	< 1	k. A.	k. A.
Müdigkeit	12	< 1	k. A.	k. A.
Fieber	8	0	9	< 1
Schwäche	6	< 1	k. A.	k. A.
Störungen an der Schleimhaut	k. A.	k. A.	15	3
Schmerzen	*	*	7	1
Verdauungssystem				
Abdominalschmerzen	8	1	8	2
Anorexie	11	1	12	< 1
Verstopfung	8	< 1	13	< 1
Diarrhoe	7	1	12	2
Dyspepsie	*	*	6	< 1
Mundulzera	5	< 1	*	*
Schleimhautentzündung nosokomial	23	4	k. A.	k. A.
Übelkeit	37	3	38	4
Stomatitis	22	5	39	9
Erbrechen	19	< 1	24	5
Blut und Lymphsystem				
Leukopenie	*	*	33	9
Anämie	5	1	32	6
Neutropenie	*	*	32	12
Thrombozytopenie	*	*	11	1
Nervensystem				
Parästhesie	*	*	8	< 1
Somnolenz	*	*	5	< 1
Respirationstrakt				
Pharyngitis	*	*	6	< 1
Haut und Hautanhangsgebilde				
Alopezie	20	0	17	1
Hauttrockenheit	*	*	6	0
PPE**	48	17	46	20
Abnormale Pigmentierung	8	< 1	k. A.	k. A.
Hautausschlag	10	2	25	4
Hautverfärbungen	*	*	6	0

* berichtet mit einer Häufigkeit von < 5 %

** palmare-plantare Erythrodyssäthese (Hand-Fuß-Syndrom)

k. A. keine Angabe aufgrund einer geänderten Bewertung

Ovarialkarzinom berichtet, während beim AIDS-KS-Programm (20 mg/m² alle 2 Wochen) die Myelosuppression (hauptsächlich Leukopenie) die häufigste Nebenwirkung war (siehe AIDS-KS).

Mammakarzinom-Programm: 509 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die bislang keine Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten hatten, wurden in einer Phase-III-Studie (197–328) mit Caelyx (n=254) mit einer Dosis von 50 mg/m² alle 4 Wochen oder mit Doxorubicin (n=255) mit einer Dosis von 60 mg/m² alle 3 Wochen behandelt. Die fol-

genden am häufigsten berichteten Nebenwirkungen traten häufiger unter Doxorubicin als unter Caelyx auf: Übelkeit (53 % vs. 37 %; Grad III/IV 5 % vs. 3 %), Erbrechen (31 % vs. 19 %; Grad III/IV 4 % vs. weniger als 1 %), jegliche Alopezie (66 % vs. 20 %), vorhersehbare Alopezie (54 % vs. 7 %) und Neutropenie (10 % vs. 4 %; Grad III/IV 8 % vs. 2 %).

Über Mucositis (23 % vs. 13 %; Grad III/IV 4 % vs. 2 %) und Stomatitis (22 % vs. 15 %; Grad III/IV 5 % vs. 2 %) wurde häufiger bei Caelyx als bei Doxorubicin berichtet. Die durchschnittliche Dauer der meisten



schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad III/IV) für beide Gruppen betrug 30 Tage oder weniger. Bezüglich der kompletten Auflistung der Nebenwirkungen, über die bei $\geq 5\%$ der mit Caelyx behandelten Patientinnen berichtet wurde, siehe Tabelle 4.

Über Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie wurde gelegentlich bei den Caelyx-Patientinnen berichtet mit einer Häufigkeit von 5% , 2% bzw. 1% . Die Häufigkeit an lebensbedrohlichen (Grad IV), hämatologischen Nebenwirkungen lag bei $<1,0\%$ und Sepsis wurde bei 1% der Patientinnen berichtet. Wachstumsfaktorgabe oder Transfusionen waren selten (bei $5,1\%$ bzw. $5,5\%$ der Patientinnen) erforderlich (siehe 4.2).

Klinisch signifikante abnormale Laborwerte (Grad III und IV) waren in dieser Gruppe gering mit einer berichteten Erhöhung des Gesamtbilirubins, der AST und ALT bei jeweils $2,4\%$, $1,6\%$ und $<1\%$ der Patientinnen. Es wurde über keine klinisch signifikanten Erhöhungen des Serum-Kreatinins berichtet.

Nebenwirkungen, über die bei 1% bis 5% der 404 mit Caelyx behandelten Patientinnen mit Mammakarzinom berichtet wurde, waren neben denen zuvor in den klinischen Studien mit Caelyx erwähnten Nebenwirkungen Schmerzen in der Brust, Beinkrämpfe, Ödeme, Ödeme im Bein, periphere Neuropathie, Schmerzen im Mundraum, ventrikuläre Arrhythmie, Follikulitis, Schmerzen der Knochen, Schmerzen der Skelettmuskeln, Thrombozythämie, Lippenherpes-ähnliches Geschwür, Pilzinfektion, Nasenbluten, Infektion der oberen Luftwege, bullöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Nagelveränderung, schuppige Haut, Tränenbildung und unscharfes Sehen.

Ovarialkarzinom-Programm: 512 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (eine Untergruppe von 876 Patienten mit soliden Tumoren) wurden in klinischen Studien mit Caelyx mit einer Dosis von 50 mg/m^2 behandelt. Zu Nebenwirkungen, über die bei den mit Caelyx behandelten Patientinnen mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ berichtet wurde, siehe Tabelle 4.

Myelosuppression war meist leicht oder mäßig ausgeprägt und war kontrollierbar. Leukopenie war die am häufigsten berichtete hämatologische Nebenwirkung, gefolgt von Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Über lebensbedrohliche (Grad IV) hämatologische Wirkungen wurde mit einer Häufigkeit von $1,6\%$, $0,4\%$, $2,9\%$ bzw. $0,2\%$ berichtet. Sepsis aufgrund von Leukopenie wurde gelegentlich beobachtet ($<1\%$). Unterstützung durch Wachstumsfaktoren wurde selten ($<5\%$) und Unterstützung durch Transfusionen wurde bei ca. 15% der Patientinnen benötigt (siehe 4.2).

Nebenwirkungen, über die zwischen 1% und 5% bei mit Caelyx behandelten Patientinnen berichtet wurde, waren Kopfschmerzen, allergische Reaktion, Schüttelfrost, Infektion, Schmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, Malaise, Vasodilatation, kardiovaskuläre Störungen, orale Moniliose, Mundulzeration, Ösophagitis, Übelkeit und Erbrechen, Gastritis, Dysphagie, Mundtrockenheit, Flatulenz, Zahnfleischentzündung, hypochrome Anämie, periphere Ödeme,

Gewichtsverlust, Dehydratation, Kachexie, Myalgie, Schwindel, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Neuropathie, Depression, Hypertonie, Dyspnoe, häufiger Husten, vesikulobulöser Hautausschlag, Pruritus, exfoliative Dermatitis, Hautstörungen, makulopapulöser Hautausschlag, Schwitzen, Akne, Herpes Zoster, Hautgeschwür, Konjunktivitis, Veränderungen in der Geschmackswahrnehmung, Harnwegsinfektionen, Dysurie und Vaginitis.

Zu den klinisch abnormalen Laborwerten in einer Untergruppe mit 410 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die in klinischen Studien mit Caelyx auftraten, gehörten die Erhöhung des Gesamtbilirubins (normalerweise bei Patienten mit Lebermetastasen) (5%) und des Serum-Kreatininspiegels (5%). Über Erhöhungen der AST (GOT) wurde weniger häufig ($<1\%$) berichtet.

Patienten mit soliden Tumoren: In einer größeren Kohorte von 929 Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Mammakarzinom und Ovarialkarzinom), die vornehmlich mit einer Dosis von 50 mg/m^2 alle 4 Wochen behandelt wurden, sind Sicherheitsprofil und Häufigkeit der Nebenwirkungen mit denen der Pivotalstudien zu Mammakarzinom- und Ovarialkarzinom vergleichbar.

AIDS-KS-Programm: Klinische Studien mit AIDS-KS-Patienten, denen Caelyx in einer Dosis von 20 mg/m^2 verabreicht wurde, zeigen, daß Myelosuppression die häufigste, mit einer Caelyx-Behandlung in Zusammenhang gebrachte Nebenwirkung ist und bei ungefähr der Hälfte der Patienten auftritt.

Leukopenie ist die mit Caelyx am häufigsten auftretende Nebenwirkung bei dieser Patientengruppe; Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie wurden beobachtet. Diese Ereignisse können im frühen Verlauf der Behandlung auftreten. Hämatologische Toxizität kann eine Dosisreduzierung, eine Unterbrechung oder einen Aufschub der Therapie erforderlich machen.

Eine Caelyx-Therapie ist vorübergehend bei Patienten zu unterbrechen, wenn Neutrophilen-Werte von $<1.000/\text{mm}^3$ und/oder Thrombozyten-Werte von $<50.000/\text{mm}^3$ vorliegen. G-CSF (oder GM-CSF) kann als Begleittherapie im Bezug auf das Blutbild verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Werte $<1.000/\text{mm}^3$ in nachfolgenden Zyklen sind. Die hämatologische Toxizität für Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist weniger schwerwiegend als in der AIDS-KS-Gruppe (siehe Abschnitt oben zu Patientinnen mit Ovarialkarzinom).

Andere häufiger beobachtete ($\geq 5\%$) unerwünschte Nebenwirkungen waren Übelkeit, Asthenie, Alopezie, Fieber, Durchfall, mit der Infusion einhergehende akute Reaktionen und Stomatitis.

Nebenwirkungen, die die Atmungsorgane betreffen, traten in klinischen Studien mit Caelyx häufig ($\geq 5\%$) auf und können mit opportunistischen Infektionen bei AIDS-Patienten in Verbindung stehen. Opportunistische Infektionen wurden bei KS-Patienten nach der Verabreichung von Caelyx beobachtet und treten häufig bei Patienten mit HIV-induzierter Immunschwäche auf. Die am

häufigsten in klinischen Studien beobachteten opportunistischen Infektionen waren Candidiasis, Infektionen durch Zytomegalievirus, Herpes simplex, *Pneumocystis carinii*-Pneumonien und Infektionen durch *Mycobacterium avium*.

Andere weniger häufig beobachtete ($<5\%$) unerwünschte Nebenwirkungen beinhalteten palmar-plantare Erythrodysesthesie, orale Moniliose, Übelkeit/Erbrechen, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Ausschlag, Mundulzera, Dyspnoe, schmerzhaftes Abdomen, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Vasodilatation, Schwindel, Anorexie, Glossitis, Verstopfung, Parästhesie, Retinitis und Verwirrtheit. Über bullösen Ausschlag wurde selten nach Markteinführung bei dieser Personengruppe berichtet.

Klinisch signifikante Laborwert-Veränderungen traten häufig ($\geq 5\%$) auf. Dazu gehörten Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, der AST (GOT-) und Bilirubinwerte, von denen angenommen wird, daß sie mit der Grundkrankheit selbst und nicht mit Caelyx in Verbindung stehen. Eine Reduktion der Hämoglobin- und Thrombozytenwerte wurde weniger häufig ($<5\%$) festgestellt. Sepsis in Verbindung mit Leukopenie wurde selten ($<1\%$) beobachtet. Einige dieser Anomalien können mit der eigentlichen HIV-Infektion und nicht mit Caelyx in Verbindung stehen.

Alle Patienten: Bei 100 von 929 Patienten ($10,8\%$) mit soliden Tumoren wurden mit der Infusion einhergehende Reaktionen während der Behandlung mit Caelyx beschrieben, die durch folgende Costart-Begriffe definiert sind: allergische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Asthma, Gesichtsschwellung, Hypotonie, Vasodilatation, Urtikaria, Rückenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Dyspepsie, Übelkeit, Schwindel, Dyspnoe, Pharyngitis, Hautrötung, Pruritus, Schwitzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Arzneimittelwechsellwirkungen. Über einen dauerhaften Therapieabbruch wurde gelegentlich berichtet (2%). Eine vergleichbare Häufigkeit an infusionsbedingten Reaktionen ($11,6\%$) und Therapieabbruch ($1,5\%$) wurde im Programm mit Mammakarzinom berichtet. Bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom waren die mit der Infusion einhergehenden Reaktionen durch Hitzegefühl, Kurzatmigkeit, Gesichtsschwellung, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb und Hals und/oder Hypotonie charakterisiert und können mit einer Häufigkeit von 5% bis 10% erwartet werden. Bei allen Patienten traten diese hauptsächlich während der ersten Infusion auf. Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt normalerweise diese Symptome ohne weitere Therapiemaßnahmen. Bei nahezu allen Patienten kann die Caelyx-Behandlung wieder aufgenommen werden, nachdem alle Symptome zurückgegangen sind, ohne daß sie erneut auftreten. Mit der Infusion im Zusammenhang stehende Reaktionen treten selten nach dem ersten Therapiezyklus mit Caelyx wieder auf (siehe 4.2).

Stomatitis wurde bei Patienten berichtet, die Dauerinfusionen mit einer üblichen Doxorubicin-HCl-Zubereitung erhielten und war häufig bei Patienten, denen Caelyx verabreicht wurde. Sie beeinträchtigte nicht den normalen Abschluß der Therapie und machte im allgemeinen keine Dosisanpassungen erforderlich, es sei denn, die Stomatitis wirkt sich auf die Fähigkeit der Nahrungsaufnahme bei den Patienten aus. In diesem Fall können entweder die Dosierungsintervalle um 1–2 Wochen gestreckt oder die Dosis reduziert werden (siehe 4.2).

Ein häufigeres Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einer Doxorubicin-Therapie in kumulativen lebenszeitlangen Dosen von > 450 mg/m² oder bei niedrigeren Dosen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren verbunden. Endomyokard-Biopsien bei neun von zehn AIDS-KS-Patienten, die kumulative Dosen von Caelyx von mehr als 460 mg/m² erhalten, zeigen keine Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Die empfohlene Dosis von Caelyx für AIDS-KS-Patienten beträgt 20 mg/m² alle zwei bis drei Wochen. Die kumulative Dosis, ab der die Kardiotoxizität für diese AIDS-KS-Patienten klinisch signifikant sein kann (> 400 mg/m²), würde erfordern, daß mehr als 20 Behandlungen mit Caelyx über einen Zeitraum von 40 bis 60 Wochen vorgenommen werden müßten.

Darüber hinaus wurden an 8 Patientinnen mit soliden Tumoren Endomyokard-Biopsien durchgeführt, die kumulative Anthrazyklin-Dosen von 509 mg/m² bis 1.680 mg/m² erhielten. Der Bereich des Billingham-Kardiotoxizitäts-Index betrug Grad 0–1,5. Diese Werte entsprechen keiner oder einer leichten Kardiotoxizität.

In der Pivotal-Phase-III-Studie im Vergleich mit Doxorubicin entsprachen 58/509 (11,4 %) der randomisierten Patientinnen (10 wurden mit einer Dosis von 50 mg/m² alle 4 Wochen mit Caelyx behandelt im Vergleich zu 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen bei einer Dosis von 60 mg/m² alle 3 Wochen) den durch das Protokoll definierten Kriterien bezüglich Kardiotoxizität während der Behandlung und/oder der Nachbeobachtungsphase. Die Kardiotoxizität war definiert zum einen als ein um 20 Punkte oder höherer Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten, sofern der verbleibende LVEF-Wert innerhalb der normalen Grenzen verblieb, zum anderen als ein um 10 Punkte oder höherer Abfall, sofern der LVEF-Wert anormale Werte annahm (weniger als die Untergrenze des Normalwertes). Keine der 10 Caelyx-Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, entwickelte Anzeichen und Symptome einer CHF. Im Gegensatz hierzu entwickelten 10 von 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, auch Anzeichen und Symptome einer CHF.

Bei Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich einer Untergruppe von Patientinnen mit Mamma- und Ovarialkarzinom, die bei einer Anthrazyklin-Dosis von 50 mg/m²/Zyklus mit lebenszeitlangen kumulativen Dosen bis zu 1.532 mg/m² behandelt wurden, war die Häufigkeit an klinisch signifikanter

Herzfunktionsstörung gering. Von den 418 Patienten, die mit einer Caelyx-Dosis von 50 mg/m²/Zyklus behandelt wurden und bei denen vor der Behandlung die Ausgangswerte der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und mindestens eine follow-up-Messung durch MUGA-Scans durchgeführt wurde, hatten 88 Patienten kumulative Anthrazyklin-Dosen von > 400 mg/m², eine Gesamtdosis, die mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulärer Toxizität für konventionelle Doxorubicin-Zubereitungen verbunden ist. Nur 13 von diesen 88 Patienten (15 %) hatten mindestens eine klinisch signifikante Änderung in ihrer LVEF, definiert als ein LVEF-Wert kleiner als 45 % oder eine Abnahme von mindestens 20 Punkten vom Ausgangswert. Darüber hinaus brach nur 1 Patient (kumulative Anthrazyklin-Dosis von 944 mg/m²) die Studien-Behandlung aufgrund von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz ab.

Wie bei anderen DNA-schädigenden, anti-neoplastischen Substanzen wurde über eine sekundäre, akute myeloische Leukämie und Myelodysplasie bei Patienten berichtet, die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin erhalten haben. Daher sollte jeder Patient, der mit Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen.

Obwohl über eine lokale Nekrose nach einer Extravasation nur sehr selten berichtet wurde, wird Caelyx als lokal reizend eingestuft. Tierversuche weisen darauf hin, daß die Verabreichung von Doxorubicin-HCl als Liposomen-Formulierung das Potential einer Extravasationsschädigung verringert. Bei jeglichen Anzeichen oder Symptomen einer Extravasation (z. B. Brennen, Erythem) muß die Infusion sofort abgebrochen werden und über eine andere Vene erneut begonnen werden. Die lokale Therapie der Extravasationsstelle mit Eis für einen Zeitraum von ungefähr 30 Minuten kann nützlich sein, um die Reaktion zu lindern. Caelyx darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Selten traten Hautreaktionen, die durch vorhergehende Strahlentherapie bedingt waren, im Zusammenhang mit der Verabreichung von Caelyx wieder auf.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit Doxorubicin-HCl verschlimmert die toxischen Wirkungen hinsichtlich Mukositis, Leukopenie und Thrombozytopenie. Die Behandlung einer akuten Überdosierung besteht darin, den schwergradig, myelosupprimierten Patienten ins Krankenhaus einzuweisen, ihn mit Antibiotika, Thrombozyten- und Granulozyten-Transfusionen zu versorgen und die Mukositis symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatika (Anthrazykline und verwandte Substanzen), ATC-Code: L01DB.

Der wirksame Bestandteil von Caelyx ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces*

peucetius var. *caesius* gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, daß die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.

Eine randomisierte Phase-III-Studie von Caelyx im Vergleich mit Doxorubicin an Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurde bei 509 Patientinnen durchgeführt. Das im Protokoll spezifizierte Studienziel, die Nicht-Unterlegenheit zwischen Caelyx und Doxorubicin zu zeigen, wurde erreicht. Das relative Risiko (HR) für das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 1,00 (95 % CI für HR=0,82–1,22). Das an prognostizierte Variablen angepaßte relative Risiko der Behandlung für das progressionsfreie Überleben war identisch mit dem PFS für die ITT-Gruppe.

Die primäre Analyse der Kardiotoxizität zeigte, daß das Risiko einer kardialen Nebenwirkung in Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis mit Caelyx signifikant niedriger war als mit Doxorubicin (HR=3,16, p<0,001). Bei kumulativen Dosen über 450 mg/m² traten unter Caelyx keine kardialen Ereignisse auf.

Eine Phase-III-Vergleichsstudie von Caelyx gegen Topotecan bei Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie wurde mit 474 Patientinnen durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie für die auswertbaren Patientinnen zeigen keine Unterlegenheit von Caelyx gegenüber Topotecan, jedoch weniger deutlich bei Platin-refraktären Patientinnen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Caelyx ist eine polyethylenglykolisierte Liposomen-Formulierung von Doxorubicin-HCl mit einer langen Zirkulationszeit. Die polyethylenglykolisierten Liposomen enthalten an der Oberfläche gebundene hydrophile Methoxypolyethylenglykol (MPEG)-Ketten. Diese linearen MPEG-Ketten ragen aus der Liposomenoberfläche heraus und schaffen so eine Schutzschicht, die die Wechselwirkungen zwischen der Lipid-Doppelmembran und Plasmabestandteilen vermindert. Hierdurch können die Caelyx-Liposomen länger im Blutkreislauf zirkulieren. Die polyethylenglykolisierten Liposomen sind so klein (durchschnittlicher Durchmesser von ungefähr 100 nm), daß sie intakt durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren hindurchtreten (extravasieren) können. Der Nachweis, daß polyethylenglykolisierte Liposomen aus Blutgefäßen in Tumoren eindringen und sich dort ansammeln, konnte bei Mäusen mit C-26 Colon-Karzinomen und bei transgenen Mäusen mit KS-ähnlichen Läsionen geführt werden. Die polyethylenglykolisierten Liposomen besitzen darüber hinaus eine Lipidmatrix mit geringer Permeabilität und ein wäßriges Puffersystem im Inneren, die gemeinsam dafür sorgen, daß Doxorubicin-HCl während der Zirkulationszeit in den Liposomen eingeschlossen bleibt.

Die Pharmakokinetik von Caelyx beim Menschen unterscheidet sich signifikant von der in der Fachliteratur angegebenen Pharmakokinetik üblicher Doxorubicin-HCl-Präparate. Bei niedrigeren Dosierungen (10 mg/m² bis 20 mg/m²) zeigt Caelyx eine lineare Pharmakokinetik. Über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² zeigt Caelyx eine nicht-lineare Pharmakokinetik. Standard-Doxorubicin-HCl zeigt eine ausgeprägte Gewebeverteilung (Verteilungsvolumen: 700 bis 1100 l/m²) und eine schnelle Eliminations-Clearance (24 bis 73 l/h/m²). Im Gegensatz hierzu weist das pharmakokinetische Profil von Caelyx darauf hin, daß Caelyx überwiegend auf das Flüssigkeitsvolumen der Gefäße beschränkt bleibt und die Clearance von Doxorubicin aus dem Blut vom Liposomen-Träger abhängt. Doxorubicin wird verfügbar, nachdem die Liposomen aus den Gefäßen ausgetreten und in das Gewebekompartiment eingetreten sind.

Bei vergleichbaren Dosen sind die Plasmakonzentration und die AUC-Werte von Caelyx, welches größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicin-HCl enthält (90 % bis 95 % der Gesamtmenge des Doxorubicins), bedeutend höher als jene Werte, die mit Standard-Doxorubicin-HCl-Präparaten erzielt werden.

Caelyx ist nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anzuwenden.

Kollektiv-Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Caelyx wurde an 120 Patienten von 10 verschiedenen klinischen Studien mit Hilfe der Methode zur Bestimmung der Pharmakokinetik in größeren Patienten-Kollektiven erhoben. Die Pharmakokinetik von Caelyx über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² wurde am besten durch ein nicht-lineares Zwei-Kompartiment-Modell nullter Ordnung und Michaelis-Menten-Elimination beschrieben. Die mittlere intrinsische Clearance von Caelyx betrug 0,030 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,152 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,93 l/m² (Bereich 0,96 bis 3,85 l/m²), wobei dies annähernd dem Plasmavolumen entsprach. Die Halbwertszeit lag zwischen 24 und 231 Stunden bei einem Mittelwert von 73,9 Stunden.

Patientinnen mit Mammakarzinom

Die Pharmakokinetik von Caelyx, die an 18 Patientinnen mit Mammakarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,016 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,027 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,46 l/m² (Bereich 1,10 bis 1,64 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 71,5 Stunden (Bereich 45,2 bis 98,5 Stunden).

Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Die Pharmakokinetik von Caelyx, die an 11 Patientinnen mit Ovarialkarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,021 l/h/m² (Bereich 0,009 bis 0,041 l/h/m²) und das mitt-

lere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,95 l/m² (Bereich 1,67 bis 2,40 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 75,0 Stunden (Bereich 36,1 bis 125 Stunden).

AIDS-KS-Patienten

Die Pharmakokinetik von Caelyx im Plasma wurde bei 23 Patienten mit KS ausgewertet, denen Einzeldosen von 20 mg/m² Doxorubicin-Hydrochlorid in einer 30minütigen Infusion verabreicht wurden. Die pharmakokinetischen Parameter von Caelyx (größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicin-HCl und geringe Anteile an nicht eingeschlossenem Doxorubicin-HCl), die nach Dosen von 20 mg/m² festgestellt wurden, sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5. *Pharmakokinetische Parameter bei mit Caelyx behandelten AIDS-KS-Patienten*

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung
	20 mg/m ² (n=23)
Max. Plasmakonzentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasma-Clearance (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Verteilungsvolumen (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg·ml·h)	590 ± 58,7
t _{1/2} (λ ₁) (h)	5,2 ± 1,4
t _{1/2} (λ ₂) (h)	55,0 ± 4,8

* Gemessen am Ende einer 30minütigen Infusion

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Verabreichung bei Tieren zeigte sich, daß das Toxizitätsprofil von Caelyx bei Tieren dem Toxizitätsprofil einer Dauerinfusion mit Standard-Doxorubicin-Hydrochlorid beim Menschen sehr ähnlich ist. Bei Caelyx, in dem Doxorubicin-Hydrochlorid in polyethylenglykolisierten Liposomen eingeschlossen vorliegt, treten die Effekte jedoch wie im folgenden beschrieben unterschiedlich stark auf:

Kardiotoxizität: Studien mit Kaninchen haben gezeigt, daß die Kardiotoxizität von Caelyx im Vergleich zu der bei konventionellen Doxorubicin-HCl-Formulierungen herabgesetzt ist.

Dermatologische Toxizität: In Studien mit wiederholter Verabreichung von Caelyx in klinisch relevanten Dosen bei Ratten und Hunden wurden schwerwiegende Hautentzündungen und Ulzerationen beobachtet. In der Studie mit Hunden wurden Auftreten und Schweregrad dieser Läsionen durch Reduzierung der Dosis oder Verlängerung der Dosisintervalle verringert. Ähnliche Hautläsionen, die als palmar-plantare Erythrodyasäthesie bezeichnet werden, wurden auch bei Patienten nach intravenöser Dauerinfusion beobachtet (siehe 4.8).

Anaphylaktoide Reaktion: In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung bei Hunden wurde nach Verabreichung von polyethylenglykolisierten Liposomen als Placebo eine akute Reaktion beobachtet, die sich durch Blutdruckabfall, blasse Schleimhäute, Speichelfluß, Erbrechen und Phasen

der Überaktivität — gefolgt von herabgesetzter Aktivität — und Lethargie äußerte. Eine ähnliche aber weniger heftige Reaktion wurde bei Hunden, die mit Caelyx und Standard-Doxorubicin behandelt wurden, beobachtet.

Die blutdrucksenkende Reaktion wurde in ihrem Umfang durch eine Vorbehandlung mit Antihistaminen herabgesetzt. Diese Reaktion war jedoch nicht lebensbedrohend und die Hunde erholten sich schnell nach Absetzen der Behandlung.

Lokale Toxizität: Subkutane Verträglichkeits-Studien weisen darauf hin, daß Caelyx nach einer möglichen Extravasation im Vergleich zu Standard-Doxorubicin-Hydrochlorid geringere Reizungen oder Schädigungen der Gewebe verursacht.

Mutagenität und Karzinogenität: Obwohl keine Studien mit Caelyx durchgeführt wurden, ist Doxorubicin-HCl, der pharmakologisch wirksame Bestandteil von Caelyx, als mutagen und karzinogen bekannt. Polyethylenglykolisierte, wirkstofffreie Liposomen sind weder mutagen noch genotoxisch.

Reproduktionstoxizität: Caelyx verursachte eine geringfügige bis mäßige Ovar- und Hoden-Atrophie bei Mäusen nach einer Einmaldosis von 36 mg/kg. Vermindertes Hodengewicht und Hypospermie wurden bei Ratten nach wiederholten Dosen von ≥ 0,25 mg/kg/Tag festgestellt. Bei Hunden beobachtete man eine diffuse Degeneration der Samenkanälchen und eine markante Abnahme der Spermatogenese nach wiederholten Dosen von 1 mg/kg/Tag (siehe 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

α-(2-[1,2-distearoyl-sn-glycero(3)phosphoxy]ethylcarbamoyl)-ω-methoxypoly(oxyethylen)-40 Natriumsalz (MPEG-DSPE), vollhydriertes Phosphatidylcholin aus Sojabohnen (HSPC), Cholesterol, Ammoniumsulfat, Saccharose, Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung:

- Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gezeigt.
- Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C sein.
- Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muß vernichtet werden.

Caelyx 2 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei 2°C bis 8°C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas vom Typ I mit einem grauen silikonisierten Brombutylstopfen und einem Aluminiumverschluß, mit einem entnehmbaren Volumen von 10 ml (20 mg) oder 25 ml (50 mg). Caelyx wird als Einzelpackung oder Zehnerpackung angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Verwenden Sie keine Lösungen, die Niederschläge oder andere Partikel aufweisen.

Die Handhabung von Caelyx-Lösungen muß mit Vorsicht erfolgen. Dabei müssen Handschuhe getragen werden. Wenn Caelyx mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die Flächen sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Caelyx muß auf die Weise gehandhabt und vernichtet werden, die auch für andere Arzneimittel gegen Krebs üblich ist, entsprechend den lokalen Anforderungen.

Bestimmen Sie die zu verabreichende Dosis von Caelyx (gemäß der empfohlenen Dosis und der Körperoberfläche des Patienten). Entnehmen Sie der Durchstechflasche das entsprechende Volumen von Caelyx mit einer sterilen Spritze. Aseptische Bedingungen müssen unbedingt eingehalten werden, da Caelyx keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Hilfsstoffe enthält. Die entsprechende Dosis muß vor der Verabreichung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Für Dosen < 90 mg wird Caelyx in 250 ml und für Dosen ≥ 90 mg in 500 ml verdünnt. Dies kann dann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden wie unter 4.2 genauer beschrieben.

Die Benutzung eines anderen Verdünnungsmittels als 5%ige (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung oder die Zugabe eines bakteriostatischen Hilfsstoffs, wie Benzylalkohol, kann einen Niederschlag mit Caelyx herbeiführen.

Es wird empfohlen, die Caelyx-Infusionsleitung über einen Seitenanschluß an eine Infusion mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur intravenösen Infusion anzuschließen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/011/001
EU/1/96/011/002
EU/1/96/011/003
EU/1/96/011/004

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

21. Juni 1996 / 24. September 2001

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2003

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf

V. EORTC-Originaldaten

Historical control analysis of in newly diagnosed Glioblastoma

Preliminary report

Confidential

Report prepared by:

Statistician: Thierry Gorlia
Phone: 02/774.16.52
E-mail: thierry.gorlia@eortc.be

CRP: Denis Lacombe
Phone: 02/774.16.35
E-mail : denis.lacombe@eortc.be

Project Manager: Anouk Allgeier
Phone: 02/7741047
E-mail: anouk.allgeier@eortc.be

Report based on data received from Dr. Peter Hau

TABLE OF CONTENTS

STUDY TITLE	1
TABLE OF CONTENTS	2
1 COMPARISON OF BASELINE CHARACTERISTICS.....	3
2 UNIVARIATE ANALYSES.....	4
2.1 PROGRESSION FREE SURVIVAL.....	4
a. <i>Follow-up</i>	4
b. <i>DOX vs 26981 TMZ/RT</i>	5
c. <i>DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT methylated</i>	6
d. <i>DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT unmethylated</i>	7
e. <i>DOX vs 26981 RT</i>	8
f. <i>DOX vs 26981 RT MGMT methylated</i>	9
g. <i>DOX vs 26981 RT MGMT unmethylated</i>	10
2.2 OVERALL SURVIVAL	11
a. <i>Follow-up</i>	11
b. <i>DOX vs 26981 TMZ/RT</i>	12
c. <i>DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT methylated</i>	13
d. <i>DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT unmethylated</i>	14
e. <i>DOX vs 26981 RT</i>	15
f. <i>DOX vs 26981 RT MGMT methylated</i>	16
g. <i>DOX vs 26981 RT MGMT unmethylated</i>	17
2.3 SUMMARY STATISTICS.....	18
3 COX PROPORTIONAL HAZARDS MODELS.....	20
3.1 PROGRESSION FREE SURVIVAL.....	21
a. <i>Comparison of DOX to RT</i>	21
b. <i>Comparison of DOX to RT in MGMT methylated tumors</i>	22
c. <i>Comparison of DOX to RT in MGMT unmethylated tumors</i>	23
d. <i>Comparison of DOX to TMZ/RT</i>	24
e. <i>Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT methylated tumors</i>	25
f. <i>Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT unmethylated tumors</i>	26
3.2 OVERALL SURVIVAL	27
a. <i>Comparison of DOX to RT</i>	27
b. <i>Comparison of DOX to RT in MGMT methylated tumors</i>	28
c. <i>Comparison of DOX to RT in MGMT unmethylated tumors</i>	29
d. <i>Comparison of DOX to TMZ/RT</i>	30
e. <i>Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT methylated tumors</i>	31
f. <i>Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT unmethylated tumors</i>	32
APPENDIX : COMPARISON OF TMZ/RT PILOT STUDY TO 26882 RT ALONE ARM.	33
REFERENCES.....	34

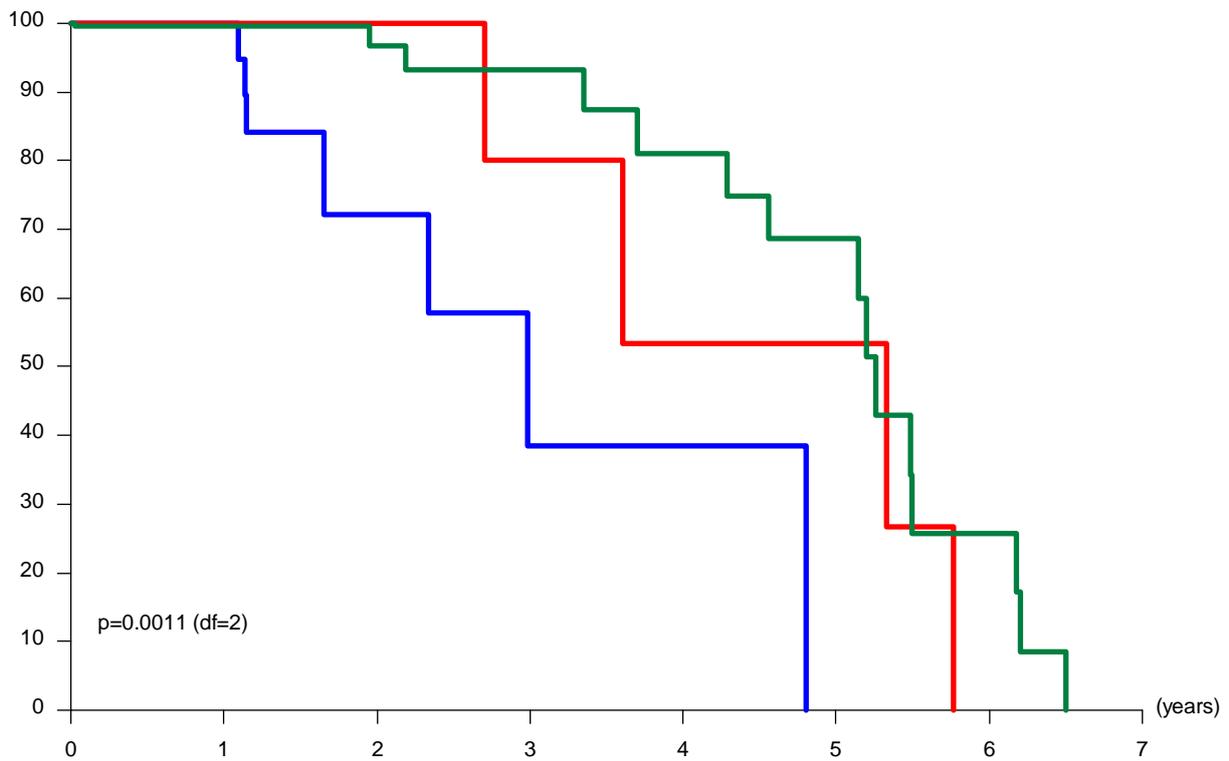
1 Comparison of baseline characteristics

Baseline characteristics					
		Treatment			
		Doxorubicine (N=63)	RT (N=286)	TMZ/RT (N=287)	Total (N=636)
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sex					
	Female	23 (36.5)	110 (38.5)	102 (35.5)	235 (36.9)
	Male	40 (63.5)	175 (61.2)	185 (64.5)	400 (62.9)
	Not recorded	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Age (class)					
	<=50	19 (30.2)	88 (30.8)	95 (33.1)	202 (31.8)
	51-60	19 (30.2)	111 (38.8)	109 (38.0)	239 (37.6)
	>60	25 (39.7)	87 (30.4)	83 (28.9)	195 (30.7)
Performance status					
	0	22 (34.9)	110 (38.5)	113 (39.4)	245 (38.5)
	1	33 (52.4)	141 (49.3)	136 (47.4)	310 (48.7)
	2	8 (12.7)	35 (12.2)	38 (13.2)	81 (12.7)
Extent of surgery B/PR/CR					
	Complete	28 (44.4)	113 (39.5)	113 (39.4)	254 (39.9)
	Partial	23 (36.5)	128 (44.8)	126 (43.9)	277 (43.6)
	Biopsy	9 (14.3)	45 (15.7)	48 (16.7)	102 (16.0)
	Not recorded	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
corticosteroids at entry					
	No	39 (61.9)	70 (24.5)	94 (32.8)	203 (31.9)
	Yes	18 (28.6)	215 (75.2)	193 (67.2)	426 (67.0)
	Missing	6 (9.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (1.1)
mgmt					
	Methylated	16 (25.4)	46 (16.1)	46 (16.0)	108 (17.0)
	Unmethylated	17 (27.0)	54 (18.9)	60 (20.9)	131 (20.6)
	Missing	30 (47.6)	186 (65.0)	181 (63.1)	397 (62.4)
OS					
	Alive	22 (34.9)	8 (2.8)	33 (11.5)	63 (9.9)
	Dead	41 (65.1)	278 (97.2)	254 (88.5)	573 (90.1)
PFS					
	Not progressive and alive	7 (11.1)	4 (1.4)	15 (5.2)	29 (4.6)
	Progressive or dead	56 (88.9)	282 (98.6)	272 (94.8)	607 (95.4)

2 Univariate analyses

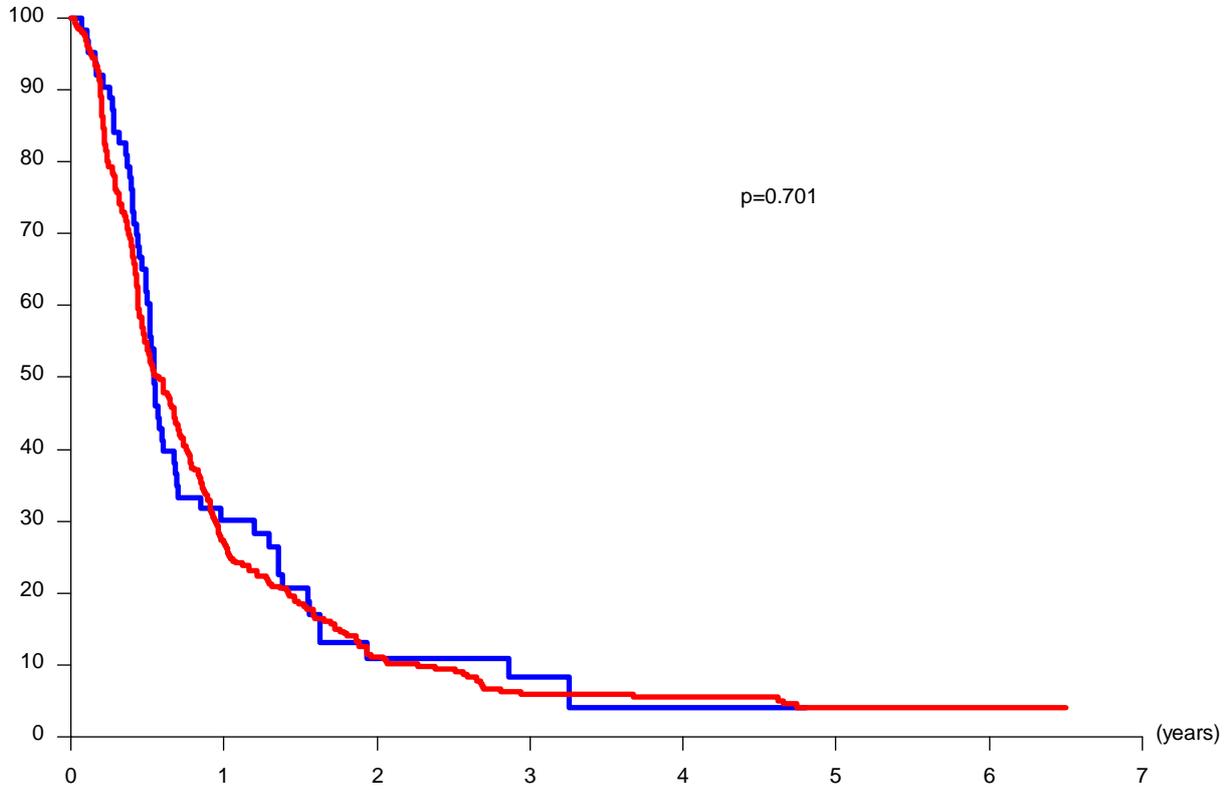
2.1 Progression Free Survival

a. Follow-up



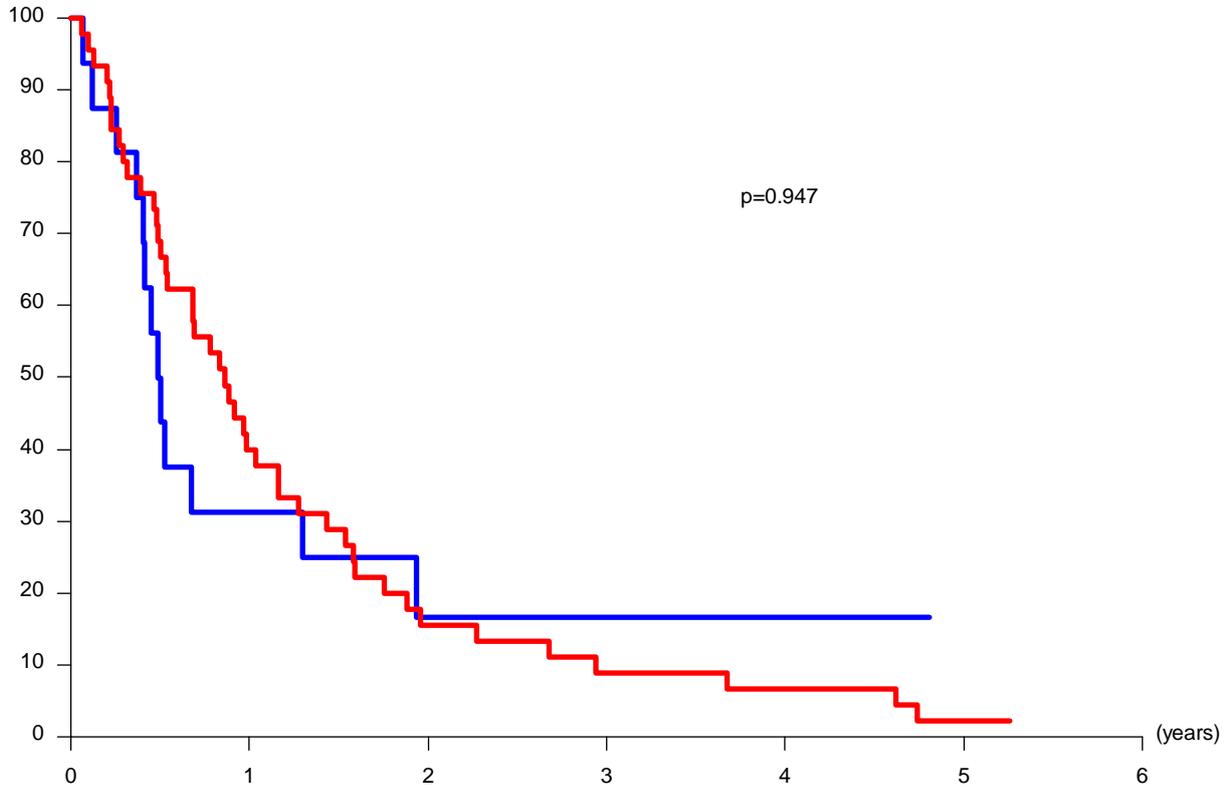
O	N	Number of patients at risk :							treatment
7	63	19	5	2	1	0	0	0	DOX
4	286	26	5	3	2	2	0	0	RT
15	287	77	31	16	13	8	3	3	TMZ/RT

b. DOX vs 26981 TMZ/RT



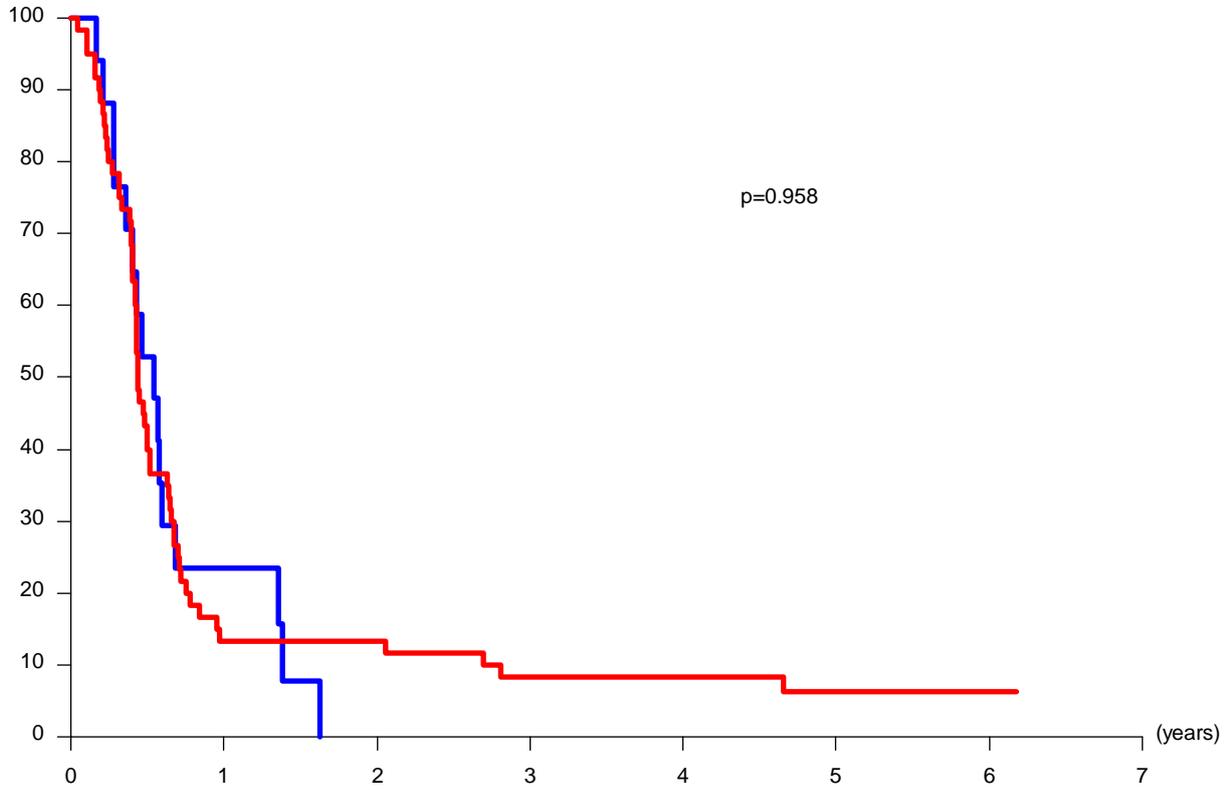
O	N	Number of patients at risk :							treatment
56	63	19	5	2	1	0	0	0	— DOX
272	287	77	31	16	13	8	3	3	— TMZ/RT

c. DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT methylated



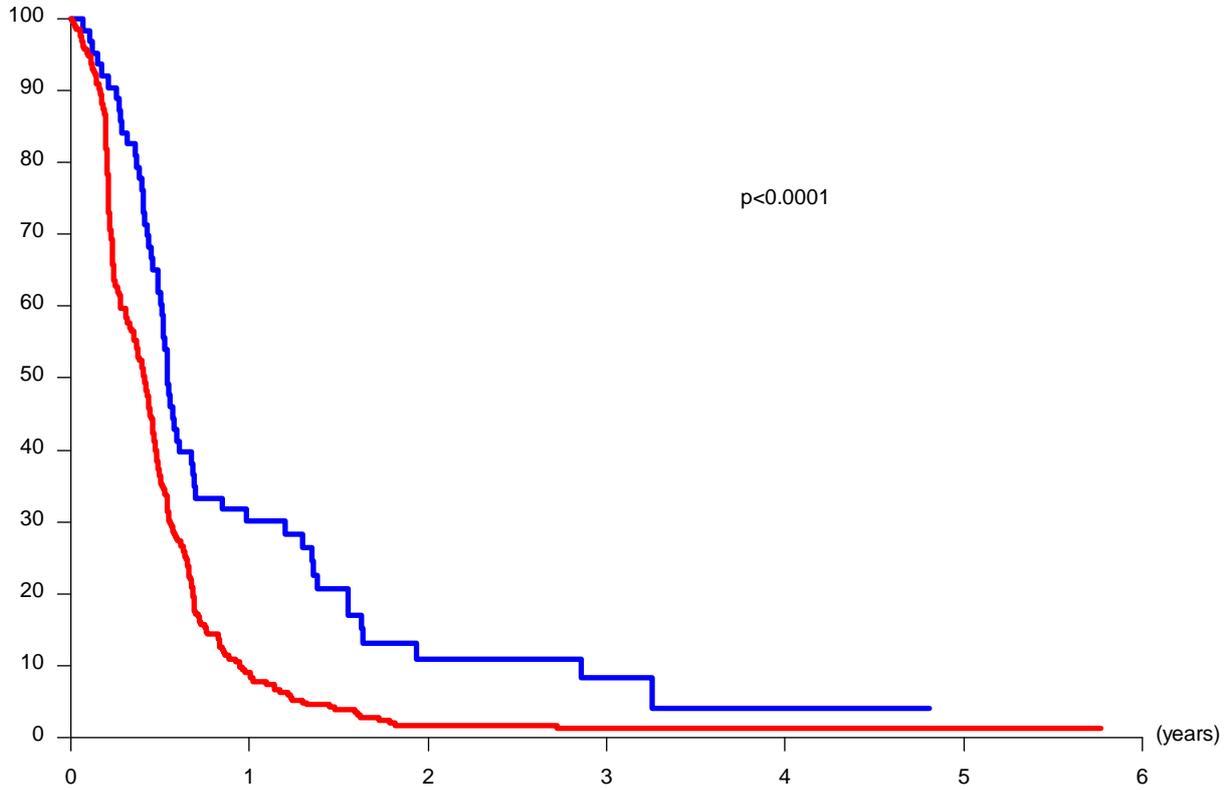
O	N	Number of patients at risk :						treatment
13	16	5	2	1	1	0	— DOX	
44	46	18	7	4	3	1	— TMZ/RT	

d. DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT unmethylated



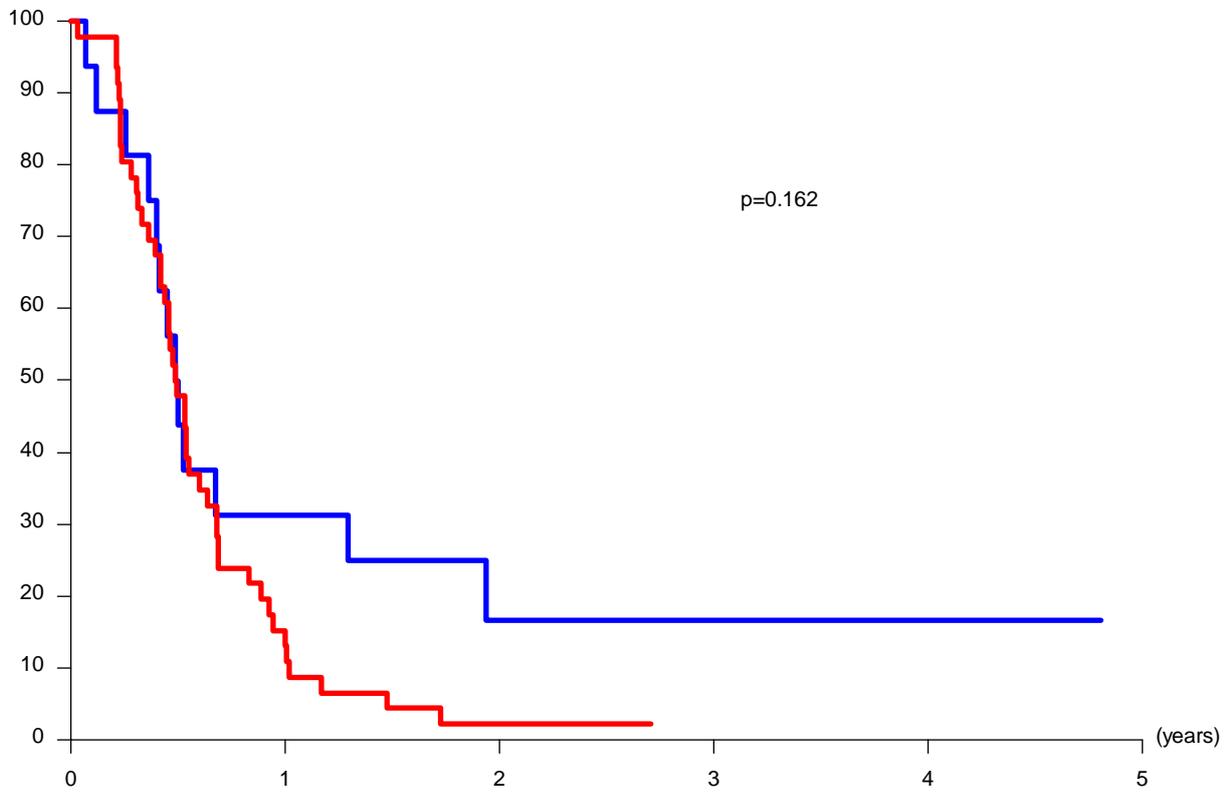
O	N	Number of patients at risk :							treatment
16	17	4	0	0	0	0	0	0	— DOX
56	60	8	8	5	4	3	1	1	— TMZ/RT

e. DOX vs 26981 RT



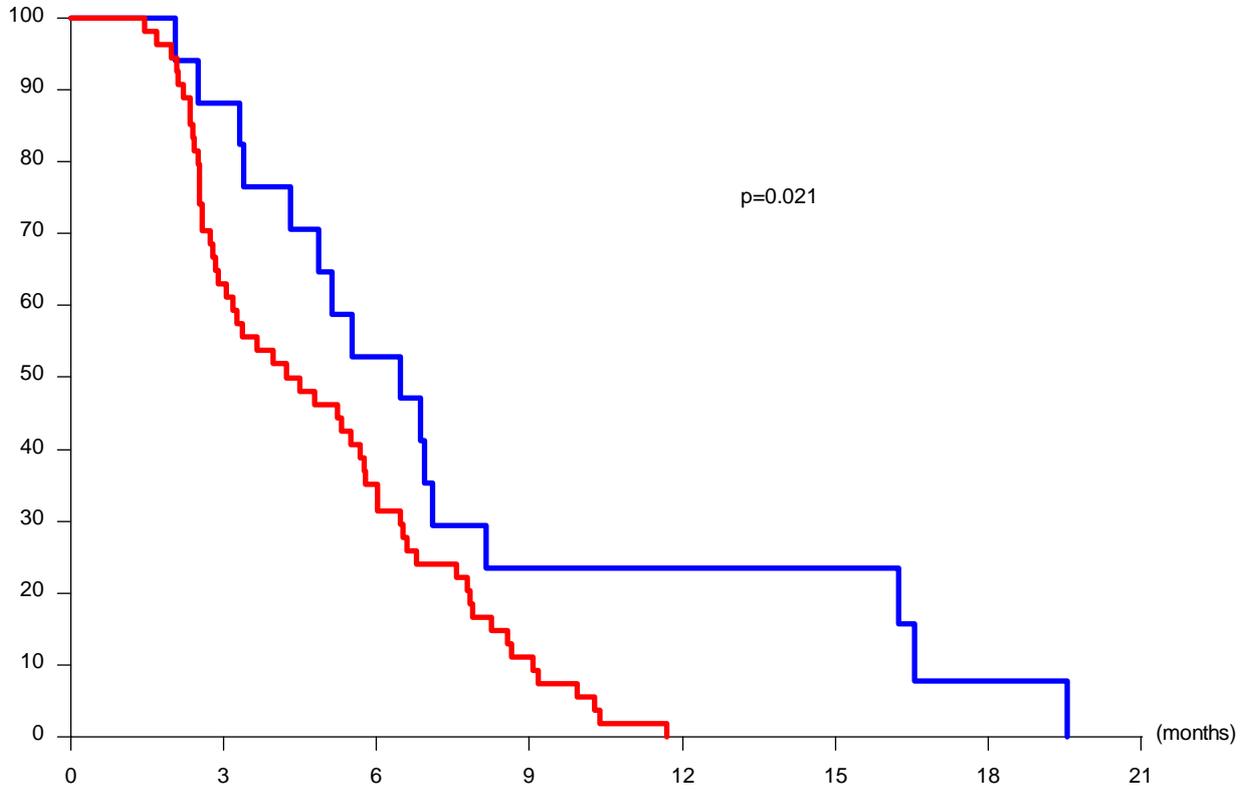
O	N	Number of patients at risk :					treatment
56	63	19	5	2	1	0	— DOX
282	286	26	5	3	2	2	— RT

f. DOX vs 26981 RT MGMT methylated



O	N	Number of patients at risk :				treatment
13	16	5	2	1	1	DOX
45	46	7	1	0	0	RT

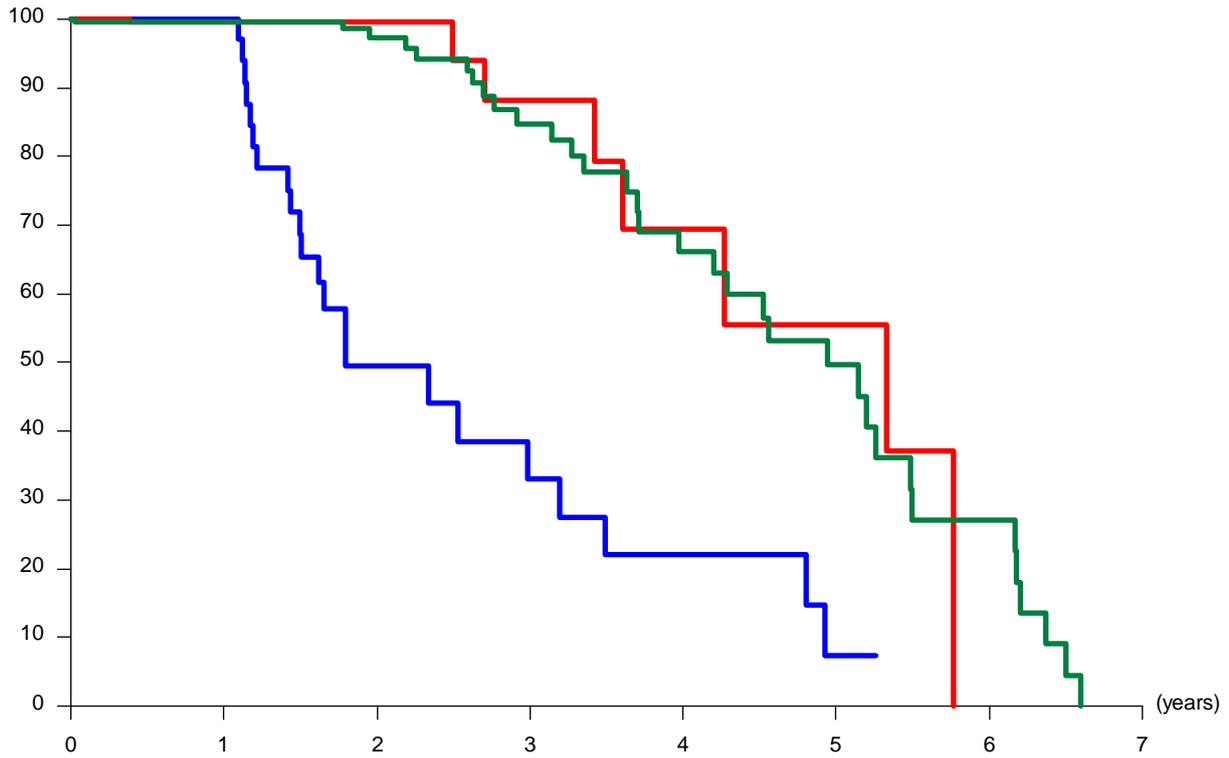
g. DOX vs 26981 RT MGMT unmethylated



O	N	Number of patients at risk :								treatment
16	17	15	9	4	4	3	1	0	0	— DOX
54	54	34	19	6	0	0	0	0	0	— RT

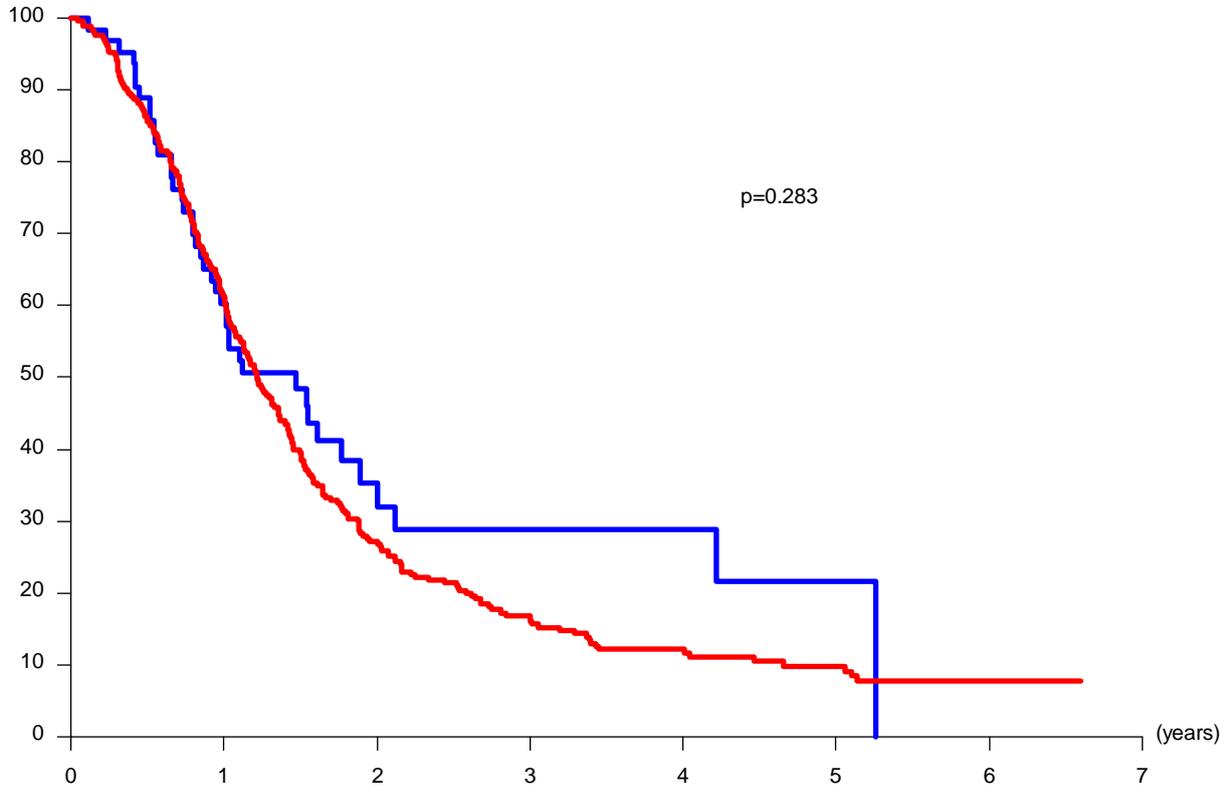
2.2 Overall Survival

a. Follow-up



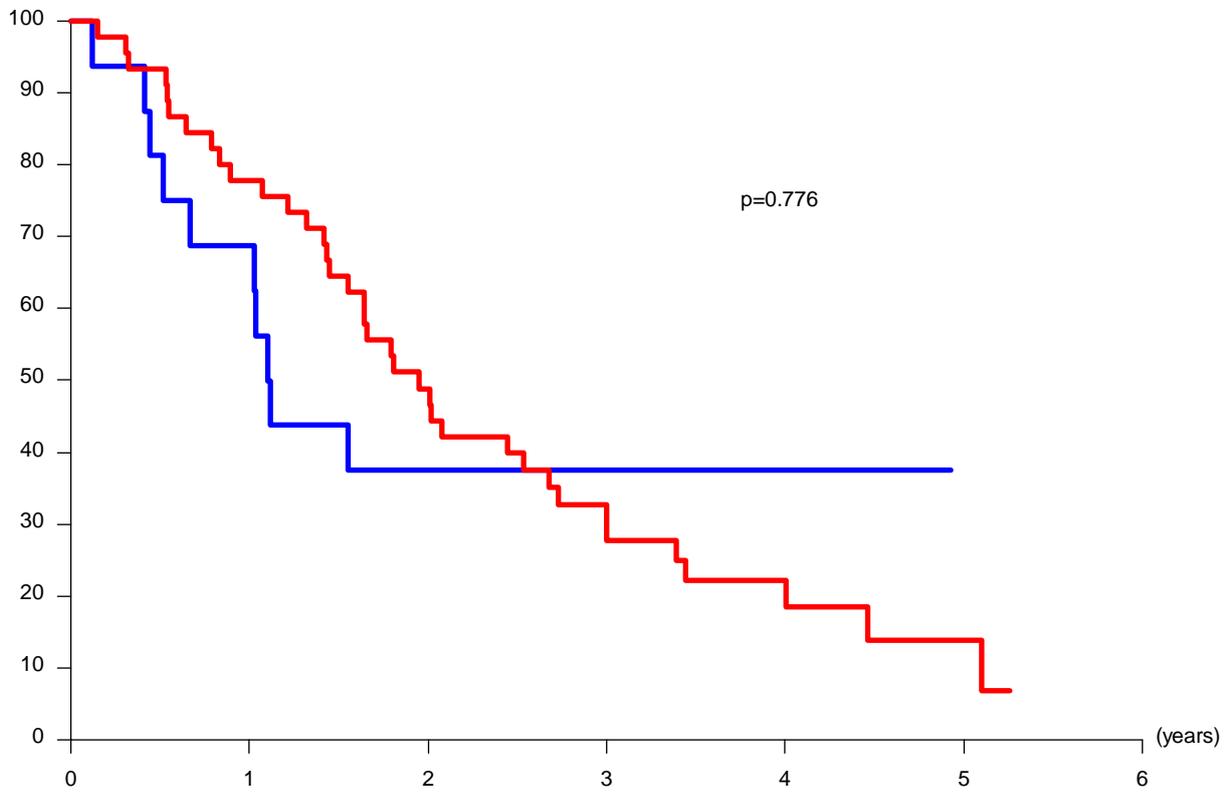
O	N	Number of patients at risk :							treatment
22	63	38	11	6	4	1	0	— DOX	
8	286	144	31	11	6	3	0	— RT	
33	287	175	76	39	23	14	6	— TMZ/RT	

b. DOX vs 26981 TMZ/RT



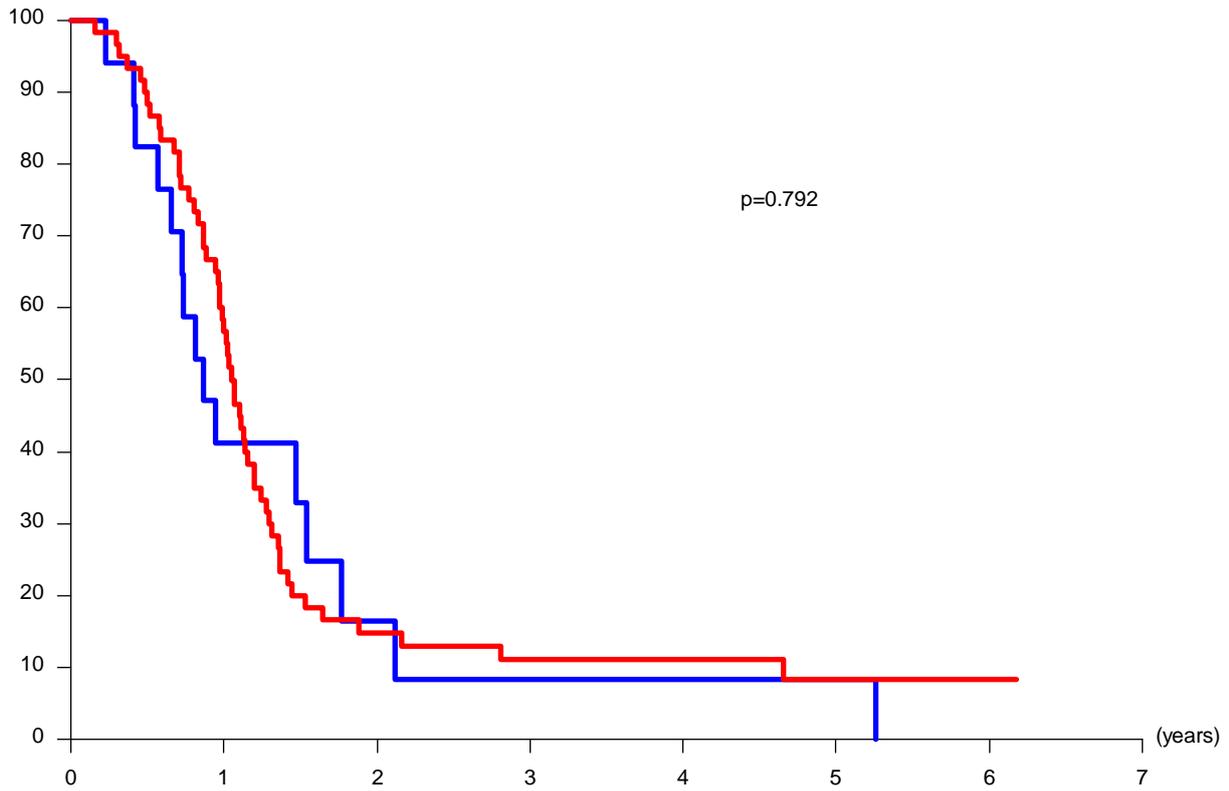
O	N	Number of patients at risk :						treatment
41	63	38	11	6	4	1	0	— DOX
254	287	175	76	39	23	14	6	— TMZ/RT

c. DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT methylated



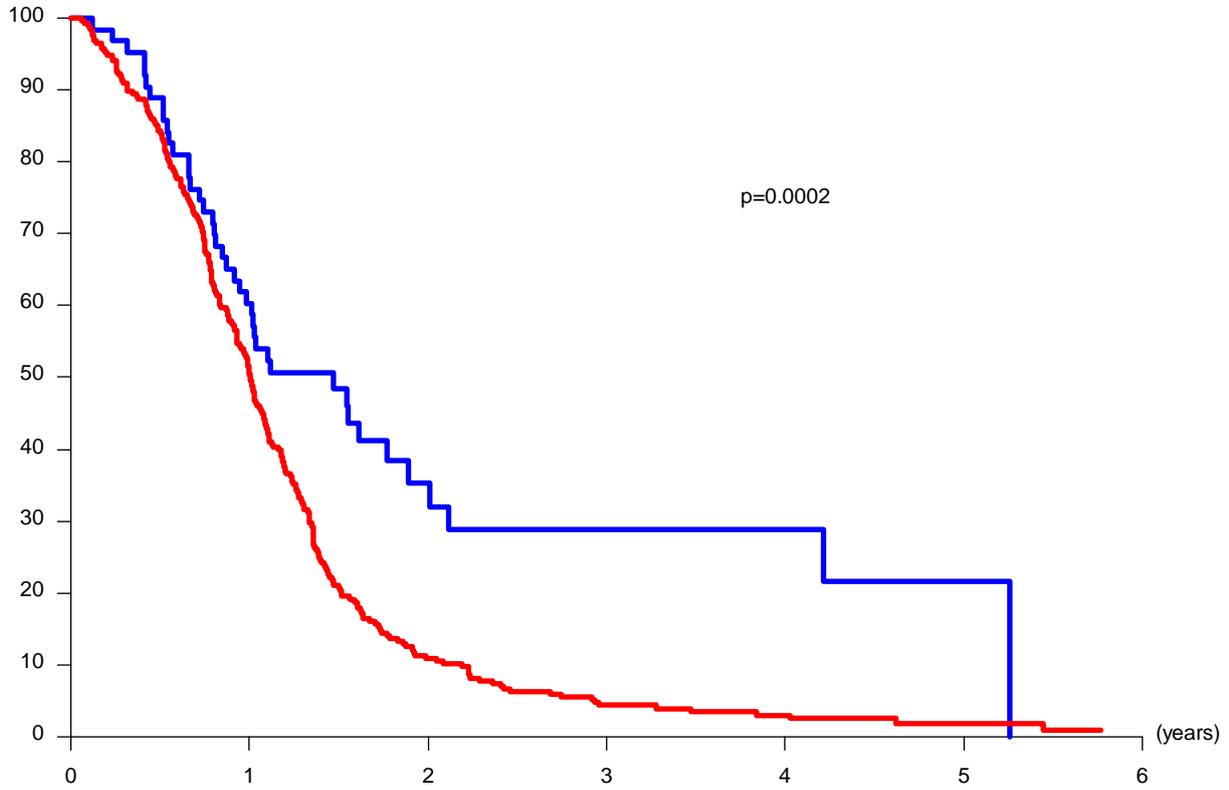
O	N	Number of patients at risk :						treatment
10	16	11	4	3	2	0	— DOX	
37	46	35	22	11	6	2	— TMZ/RT	

d. DOX vs 26981 TMZ/RT MGMT unmethylated



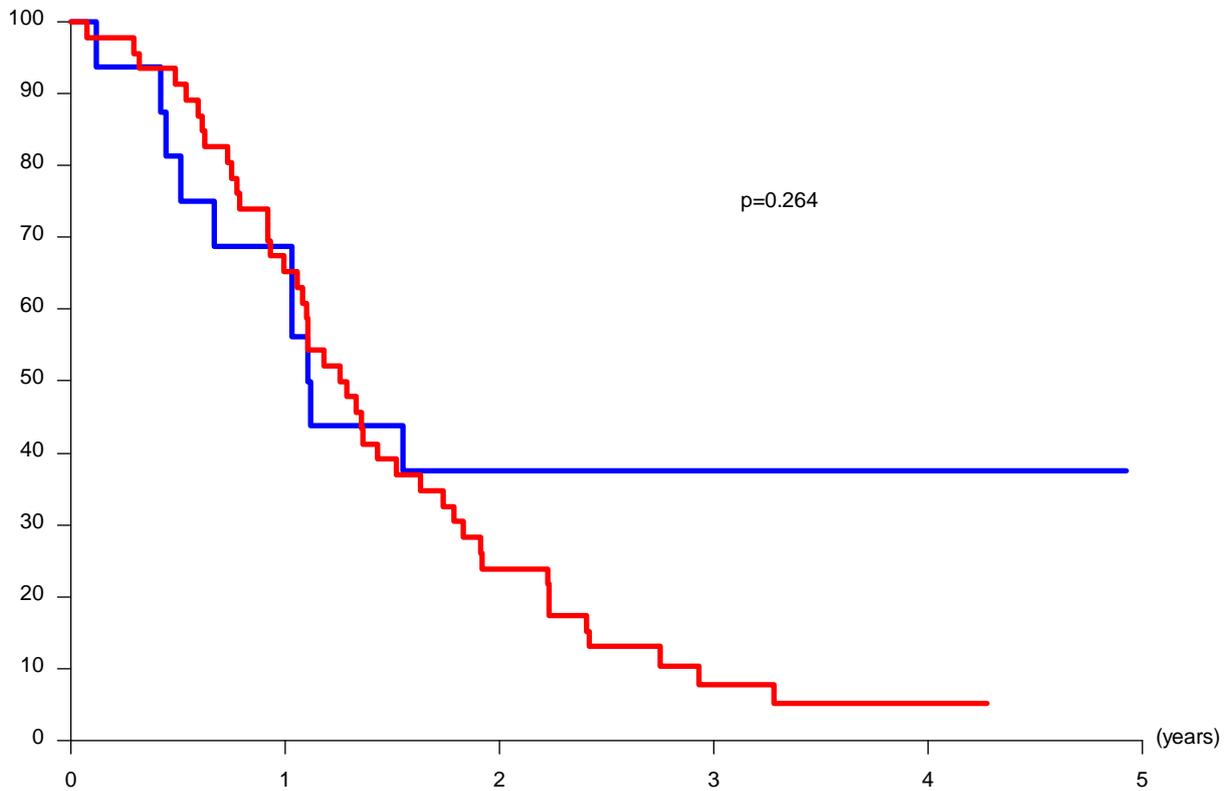
O	N	Number of patients at risk :							treatment
15	17	7	2	1	1	1	0	— DOX	
54	60	34	8	6	4	3	1	— TMZ/RT	

e. DOX vs 26981 RT



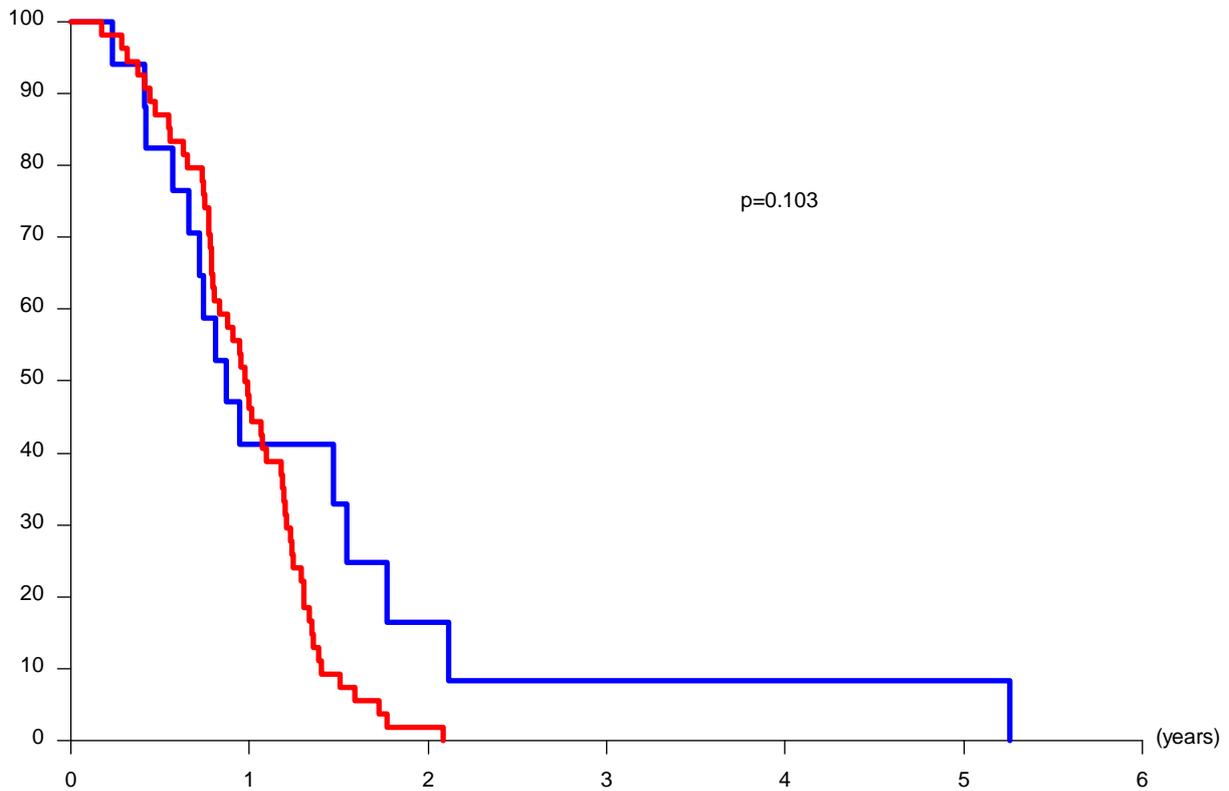
O	N	Number of patients at risk :						treatment
41	63	38	11	6	4	1	— DOX	
278	286	144	31	11	6	3	— RT	

f. DOX vs 26981 RT MGMT methylated



O	N	Number of patients at risk :				treatment
10	16	11	4	3	2	— DOX
43	46	30	11	3	1	— RT

g. DOX vs 26981 RT MGMT unmethylated



O	N	Number of patients at risk :					treatment
15	17	7	2	1	1	1	— DOX
54	54	25	1	0	0	0	— RT

2.3 Summary statistics

Median and Survival rates

	26981RT	26981 TMZ/RT	DOX
Progression-Free Survival			
<i>All patients</i>			
Median follow-up – mo	63.9 [43.3-69.2]	63.1 [61.7-74.4]	35.8 [28.1-57.7]
Median – mo	5.0 [4.2-5.5]	6.9 [5.8-8.2]	6.5 [6.0-8.3]
6 months rate-%	36.4 [30.8-41.9]	53.9 [47.9-59.4]	61.9 [48.8-72.6]
12 months rate-%	9.1 [6.1-12.8]	26.9 [21.9-32.2]	30.2 [19.4-41.6]
24 months rate-%	1.8 [0.7-3.8]	11.2 [7.9-15.1]	11.0 [4.4-20.9]
<i>MGMT Methylated</i>			
Median – mo	5.9 [5.3-7.7]	10.3 [6.5-14.0]	6.0 [5.0-23.2]
6 months rate -%	47.8 [32.9-61.3]	68.9 [53.2-80.3]	50.0 [24.5-71.1]
12 months rate-%	15.2 [6.7-27.0]	40.0 [25.8-53.8]	31.3 [11.4-53.7]
24 months rate-%	2.2 [0.2-10.0]	15.6 [6.8-27.5]	16.7 [3.2-39.3]
<i>MGMT Unmethylated</i>			
Median – mo	4.4 [3.2-6.0]	5.3 [5.0-7.6]	6.5 [4.9-16.2]
6 months rate-%	35.2 [22.8-47.8]	40.0 [27.7-52.0]	52.9 [27.6-73.0]
12 months rate-%	0[0-0]	13.3 [6.2-23.2]	25.5 [7.3-44.9]
24 months rate-%	0 [0-0]	13.3 [6.2-23.2]	0 [0-0]
Overall Survival			
<i>All patients</i>			
Median follow-up – mo	63.9 [51.3-69.2]	59.3 [50.4-65.8]	21.6 [18.1-38.4]
Median – mo	12.1 [11.2-13.0]	14.6 [13.2-16.8]	17.6 [12.2-22.7]
12 months rate-%	50.6 [44.6-56.2]	61.2 [55.3-66.6]	60.3 [47.2-71.2]
24 months rate-%	10.9 [7.6-14.8]	27.2 [22.2-32.5]	35.3 [22.1-48.7]
<i>MGMT Methylated</i>			
Median – mo	15.3 [13.0-20.9]	23.4 [18.6-32.8]	13.4 [12.4-N]
12 months rate-%	65.2 [49.6-77.0]	77.8 [62.6-87.4]	68.8 [40.5-85.6]
24 months rate-%	23.9 [12.9-36.9]	48.9 [33.7-62.4]	37.5 [15.4-59.8]
<i>MGMT Unmethylated</i>			
Median – mo	11.8 [10.0-14.4]	12.7 [11.6-14.4]	10.4 [8.7-21.3]]
12 months rate-%	46.3 [32.7-58.8]	56.7 [43.2-68.1]	41.2 [18.6-62.6]
24 months rate-%	1.9 [0.2-8.6]	14.8 [7.2-25.0]	16.5 [2.9-39.9]

Hazard ratios† - p

Comparison	Hazard Ratio	P-value
Progression Free Survival		
<i>All patients</i>		
DOX vs 26981 RT	0.53 [0.40-0.71]	<0.0001
DOX vs 26981 TMZ/RT	0.95 [0.71-1.26]	0.70
<i>MGMT Methylated</i>		
DOX vs 26981 RT	0.64 [0.34-1.21]	0.16
DOX vs 26981 TMZ/RT	1.02 [0.55-1.90]	0.95
<i>MGMT Unmethylated</i>		
DOX vs 26981 RT	0.49 [0.26-0.91]	0.02
DOX vs 26981 TMZ/RT	1.02 [0.58-1.78]	0.96
Overall Survival		
<i>All patients</i>		
DOX vs 26981 RT	0.54 [0.39-0.75]	0.0002
DOX vs 26981 TMZ/RT	0.83 [0.60-1.16]	0.28
<i>MGMT Methylated</i>		
DOX vs 26981 RT	0.68 [0.34-1.35]	0.26
DOX vs 26981 TMZ/RT	1.11 [0.55-2.24]	0.78
<i>MGMT Unmethylated</i>		
DOX vs 26981 RT	0.60 [0.32-1.12]	0.10
DOX vs 26981 TMZ/RT	1.08 [0.61-1.92]	0.79

† HR<1 indicates a trend in favor of DOX

3 Cox proportional hazards models

HR<1 indicates a trend in favor of DOX

3.1 Progression Free Survival

a. Comparison of DOX to RT

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.63258	0.14846	18.1551	<.0001	0.531	0.397	0.711

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.60683	0.16564	13.4223	0.0002	0.545	0.394	0.754
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.28225	0.08646	10.6576	0.0011	1.326	1.119	1.571
Age (class)	1	0.03223	0.06895	0.2185	0.6402	1.033	0.902	1.182
Performance Status	1	0.02387	0.08471	0.0794	0.7781	1.024	0.867	1.209
Corticosteroids	1	0.17918	0.13291	1.8175	0.1776	1.196	0.922	1.552

b. Comparison of DOX to RT in MGMT methylated tumors

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.44837	0.32450	1.9091	0.1671	<u>0.639</u>	<u>0.338</u>	<u>1.206</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.49033	0.38701	1.6052	0.2052	<u>0.612</u>	<u>0.287</u>	<u>1.308</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.15628	0.25621	0.3720	0.5419	1.169	0.708	1.932
Age (class)	1	0.31019	0.18539	2.7995	0.0943	1.364	0.948	1.961
Performance Status	1	-0.26091	0.25193	1.0726	0.3004	0.770	0.470	1.262
Corticosteroids	1	-0.04747	0.34907	0.0185	0.8918	0.954	0.481	1.890

c. Comparison of DOX to RT in MGMT unmethylated tumors

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.71260	0.31564	5.0970	0.0240	<u>0.490</u>	<u>0.264</u>	<u>0.910</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.62532	0.40269	2.4113	0.1205	<u>0.535</u>	<u>0.243</u>	<u>1.178</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	-0.02771	0.21606	0.0164	0.8979	0.973	0.637	1.486
Age (class)	1	-0.19771	0.14950	1.7490	0.1860	0.821	0.612	1.100
Performance Status	1	-0.06111	0.23765	0.0661	0.7971	0.941	0.590	1.499
Corticosteroids	1	0.12615	0.33236	0.1441	0.7043	1.134	0.591	2.176

d. Comparison of DOX to TMZ/RT

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.05632	0.14701	0.1468	0.7016	<u>0.945</u>	<u>0.709</u>	<u>1.261</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.09017	0.16216	0.3092	0.5782	<u>0.914</u>	<u>0.665</u>	<u>1.256</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.15789	0.08090	3.8086	0.0510	1.171	0.999	1.372
Age (class)	1	0.16396	0.07142	5.2707	0.0217	1.178	1.024	1.355
Performance Status	1	0.22943	0.09037	6.4461	0.0111	1.258	1.054	1.502
Corticosteroids	1	0.11719	0.12372	0.8971	0.3436	1.124	0.882	1.433

e. Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT methylated tumors

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	0.02124	0.31713	0.0045	0.9466	<u>1.021</u>	<u>0.549</u>	<u>1.902</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.23134	0.35956	0.4140	0.5200	<u>0.793</u>	<u>0.392</u>	<u>1.605</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.09654	0.25665	0.1415	0.7068	1.101	0.666	1.821
Age (class)	1	0.33665	0.17948	3.5183	0.0607	1.400	0.985	1.991
Performance Status	1	0.23886	0.22035	1.1751	0.2784	1.270	0.824	1.956
Corticosteroids	1	-0.16832	0.28986	0.3372	0.5615	0.845	0.479	1.492

f. Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT unmethylated tumors

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	0.01519	0.28646	0.0028	0.9577	<u>1.015</u>	<u>0.579</u>	<u>1.780</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	0.02980	0.40021	0.0055	0.9406	<u>1.030</u>	<u>0.470</u>	<u>2.257</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.26172	0.22722	1.3268	0.2494	1.299	0.832	2.028
Age (class)	1	0.22917	0.17692	1.6778	0.1952	1.258	0.889	1.779
Performance Status	1	0.42592	0.23477	3.2914	0.0696	1.531	0.966	2.426
Corticosteroids	1	0.14288	0.32180	0.1971	0.6570	1.154	0.614	2.168

3.2 Overall Survival

a. Comparison of DOX to RT

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.62258	0.16789	13.7509	0.0002	0.537	0.386	0.746

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.58776	0.18503	10.0902	0.0015	0.556	0.387	0.798
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.34456	0.08639	15.9068	<.0001	1.411	1.192	1.672
Age (class)	1	0.17460	0.07410	5.5515	0.0185	1.191	1.030	1.377
Performance Status	1	0.07311	0.08962	0.6656	0.4146	1.076	0.903	1.282
Corticosteroids	1	0.30606	0.13303	5.2935	0.0214	1.358	1.046	1.763

b. Comparison of DOX to RT in MGMT methylated tumors

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.39001	0.35241	1.2247	0.2684	<u>0.677</u>	<u>0.339</u>	<u>1.351</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.13030	0.38930	0.1120	0.7379	<u>0.878</u>	<u>0.409</u>	<u>1.883</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	-0.00525	0.24989	0.0004	0.9832	0.995	0.610	1.623
Age (class)	1	0.43735	0.19208	5.1841	0.0228	1.549	1.063	2.257
Performance Status	1	-0.08922	0.26858	0.1104	0.7397	0.915	0.540	1.548
Corticosteroids		0.54105	0.33386	2.6263	0.1051	1.718	0.893	3.305

c. Comparison of DOX to RT in MGMT unmethylated tumors

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.51230	0.31763	2.6015	0.1068	<u>0.599</u>	<u>0.321</u>	<u>1.117</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.58208	0.40599	2.0555	0.1517	<u>0.559</u>	<u>0.252</u>	<u>1.238</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	-0.15948	0.24337	0.4294	0.5123	0.853	0.529	1.374
Age (class)	1	0.07307	0.17371	0.1770	0.6740	1.076	0.765	1.512
Performance Status	1	-0.06647	0.26384	0.0635	0.8011	0.936	0.558	1.569
Corticosteroids	1	-0.00643	0.33063	0.0004	0.9845	0.994	0.520	1.900

d. Comparison of DOX to TMZ/RT

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.18043	0.16861	1.1451	0.2846	<u>0.835</u>	<u>0.600</u>	<u>1.162</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.23170	0.18407	1.5845	0.2081	<u>0.793</u>	<u>0.553</u>	<u>1.138</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.31596	0.08558	13.6318	0.0002	1.372	1.160	1.622
Age (class)	1	0.23276	0.07620	9.3308	0.0023	1.262	1.087	1.465
Performance Status	1	0.31289	0.09353	11.1909	0.0008	1.367	1.138	1.642
Corticosteroids	1	0.10677	0.13152	0.6591	0.4169	1.113	0.860	1.440

e. Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT methylated tumors

Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	0.10228	0.35971	0.0809	0.7761	<u>1.108</u>	<u>0.547</u>	<u>2.242</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.01711	0.38969	0.0019	0.9650	<u>0.983</u>	<u>0.458</u>	<u>2.110</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	0.38857	0.29438	1.7423	0.1868	1.475	0.828	2.626
Age (class)	1	0.54352	0.20492	7.0347	0.0080	1.722	1.152	2.573
Performance Status	1	0.49168	0.24003	4.1958	0.0405	1.635	1.021	2.617
Corticosteroids		-0.11932	0.31388	0.1445	0.7038	0.888	0.480	1.642

f. Comparison of DOX to TMZ/RT in MGMT unmethylated tumors

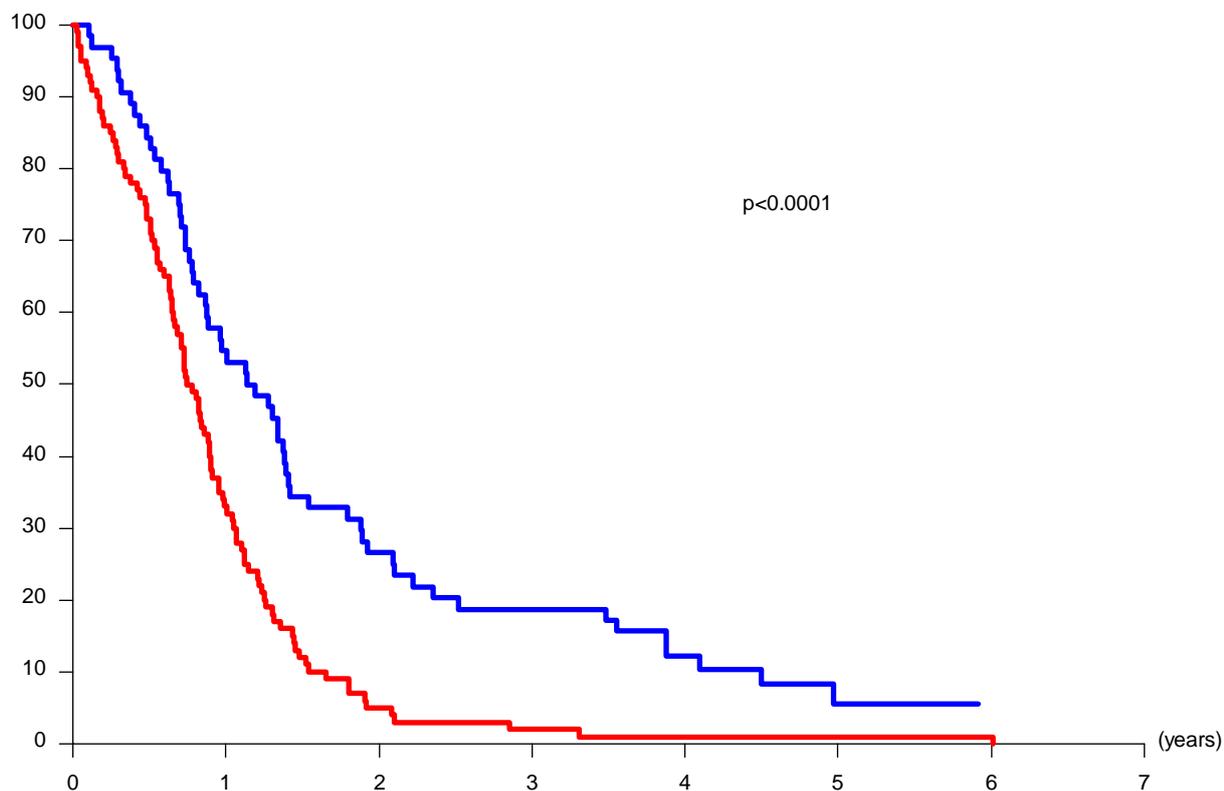
Unadjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	0.07720	0.29335	0.0693	0.7924	<u>1.080</u>	<u>0.608</u>	<u>1.920</u>

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
DOX vs TMZ/RT	1	-0.07487	0.37772	0.0393	0.8429	<u>0.928</u>	<u>0.443</u>	<u>1.945</u>
Extent of surgery B/PR/CR	1	-0.10418	0.22838	0.2081	0.6482	0.901	0.576	1.410
Age (class)	1	0.34295	0.18967	3.2695	0.0706	1.409	0.972	2.044
Performance Status	1	0.51519	0.24577	4.3940	0.0361	1.674	1.034	2.710
Corticosteroids	1	-0.0007564	0.29897	0.0000	0.9980	0.999	0.556	1.795

Appendix : Comparison of TMZ/RT pilot study to 26882 RT alone arm.



O	N	Number of patients at risk :						Trial/arm
59	64	35	17	12	7	2	0	— TMZ/RT pilot
100	100	33	5	2	1	1	1	— 26882 RT

Unadjusted

Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits
Trial	1	-0.70531	0.17248	16.7209	<.0001	0.494	0.352 0.693

Adjusted

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits
Trial	1	-0.61403	0.19634	9.7807	0.0018	0.541	0.368 0.795
Extent of surgery	1	0.30495	0.12010	6.4475	0.0111	1.357	1.072 1.717
Age	1	0.31593	0.10514	9.0287	0.0027	1.372	1.116 1.685
WHO PS	1	0.25954	0.13348	3.7807	0.0518	1.296	0.998 1.684

References

- Ref 1. R. Stupp, R. Goldbrunner, B. Neyns, U. Schlegel, P. Clement, G. G. Grabenbauer, M. E. Hegi, J. Nippgen, M. Picard, M. Weller. Phase I/IIa trial of DOX (EMD121974) and temozolomide with concomitant radiotherapy, followed by temozolomide and DOX maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 2000.
- Ref 2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
- Ref 3. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):997-1003.
- Ref 4. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi E M, Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncology* 2008; 9:29-38.
- Ref 5. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de Tribolet N, Mirimanoff RO, Leyvraz S. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. 1: *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1375-82.
- Ref 6. Hildebrand J, Sahmoud T, Mignolet F, Brucher JM, Afra D. Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. 1: *Neurology*. 1994 Aug;44(8):1479-83.
- Ref 7. Ballman KV, Buckner JC, Brown PD, Giannini C, Flynn PJ, LaPlant BR, Jaeckle KA. The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2007 Jan;9(1):29-38. Epub 2006 Nov 15.

VI. Publikation im Original

Research article

Open Access

RNOP-09: Pegylated liposomal doxorubicine and prolonged temozolomide in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma - a phase II study

Christoph P Beier¹, Christina Schmid¹, Thierry Gorlia²,
Christine Kleinletzenberger¹, Dagmar Beier¹, Oliver Grauer¹,
Andreas Steinbrecher¹, Birgit Hirschmann¹, Alexander Brawanski³,
Christopher Dietmaier⁴, Tanja Jauch-Worley¹, Oliver Kölbl⁵, Torsten Pietsch⁶,
Martin Proescholdt³, Petra Rümmele⁷, Armin Muigg⁸,
Günther Stockhammer⁸, Monika Hegi⁹, Ulrich Bogdahn¹ and Peter Hau*¹

Address: ¹Department of Neurology, University of Regensburg, Universitätsstrasse 84, 93053 Regensburg, Germany, ²EORTC Data Center, Avenue Mounierlaan 83/11, 1200, Brussels, Belgium, ³Department of Neurosurgery, University of Regensburg, Franz-Josef-Strauss Allee 11, 93053 Regensburg, Germany, ⁴University of Applied Sciences Amberg Weiden, Hetzenrichter Weg 15, 92224 Weiden, Germany, ⁵Department of Radiooncology, University of Regensburg, Franz-Josef-Strauss Allee 11, 93053 Regensburg, Germany, ⁶Department of Neuropathology, University of Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 3, 53015 Bonn, Germany, ⁷Department of Pathology, Franz-Josef-Strauss Allee 11, 93053 Regensburg, Germany, ⁸Department of Neurology, University of Innsbruck, Anichstrasse 35, 6020, Innsbruck, Austria and ⁹Laboratory of Brain Tumor Biology and Genetics, Centre Universitaire Romands de Neurochirurgie and University of Lausanne, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland

Email: Christoph P Beier - christoph.beier@gmx.de; Christina Schmid - christina.schmid@stud.uni-regensburg.de; Thierry Gorlia - Thierry.gorlia@eortc.be; Christine Kleinletzenberger - Christine.Kleinletzenberger@medbo.de; Dagmar Beier - Dagmar.Beier@medbo.de; Oliver Grauer - Oliver.Grauer@medbo.de; Andreas Steinbrecher - Andreas.Steinbrecher@medbo.de; Birgit Hirschmann - Brigit.Hirschmann@medbo.de; Alexander Brawanski - Alexander.Brawanski@klinik.uni-regensburg.de; Christopher Dietmaier - ch.dietmaier@fh-amberg-weiden.de; Tanja Jauch-Worley - Tanya_worley72@yahoo.de; Oliver Kölbl - not@valid.com; Torsten Pietsch - pietsch-t@uni-bonn.de; Martin Proescholdt - polarbear112003@yahoo.com; Petra Rümmele - petra.ruemmele@klinik.uni-regensburg.de; Armin Muigg - armin.muigg@i-med.ac.at; Günther Stockhammer - gunther.stockhammer@i-med.ac.at; Monika Hegi - Monika.Hegi@chuv.ch; Ulrich Bogdahn - ulrich.bogdahn@medbo.de; Peter Hau* - peter.hau@medbo.de

* Corresponding author

Published: 2 September 2009

Received: 29 May 2009

BMC Cancer 2009, 9:308 doi:10.1186/1471-2407-9-308

Accepted: 2 September 2009

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/308>

© 2009 Beier et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: Although Temozolomide is effective against glioblastoma, the prognosis remains dismal and new regimens with synergistic activity are sought for.

Methods: In this phase-I/II trial, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx™, PEG-Dox) and prolonged administration of Temozolomide in addition to radiotherapy was investigated in 63 patients with newly diagnosed glioblastoma. In phase-I, PEG-Dox was administered in a 3-by-3 dose-escalation regimen. In phase-II, 20 mg/m² PEG-Dox was given once prior to radiotherapy and on days 1 and 15 of each 28-day cycle starting 4 weeks after radiotherapy. Temozolomide was given in a dose of 75 mg/m² daily during radiotherapy (60 Gy) and 150-200 mg/m² on days 1-5 of each 28-day cycle for 12 cycles or until disease progression.

Results: The toxicity of the combination of PEG-Dox, prolonged administration of Temozolomide, and radiotherapy was tolerable. The progression free survival after 12 months (PFS-12) was 30.2%, the median overall survival was 17.6 months in all patients including the ones from Phase-I. None of the endpoints differed significantly from the EORTC26981/NCIC-CE.3 data in a post-hoc statistical comparison.

Conclusion: Together, the investigated combination is tolerable and feasible. Neither the addition of PEG-Dox nor the prolonged administration of Temozolomide resulted in a meaningful improvement of the patient's outcome as compared to the EORTC26981/NCIC-CE.3 data

Trial registration: clinicaltrials.gov NCT00944801.

Background

Glioblastomas represent 40% of all tumors of the central nervous system (CNS) and are among the most lethal tumors. Therapy comprising debulking surgery and radiotherapy prolongs the median overall survival after initial diagnosis to only 8-12 months [1,2]. Temozolomide (Temodar™, TMZ) combined with radiotherapy was the first substance to significantly improve the overall survival (to 14.6 months) as compared to surgery and radiotherapy alone and increased the proportion of patients surviving more than 2 years to 26%. TMZ showed the best efficacy in patients with a methylated O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter by eliminating more sensitive differentiated tumor cells and in part stem cell-like tumor cells [3,4]. Among patients with a methylated MGMT promoter, the median survival after treatment with combined radio-chemotherapy was 21.7 months, as compared to 15.3 months among those who were assigned to radiotherapy only. In the absence of methylation of the MGMT promoter, there was a smaller and statistically insignificant difference in survival between the treatment groups [4].

Doxorubicin is one of the most effective substances *in vitro* against cells derived from glioblastoma [5]. However, it has no significant effect *in vivo* due to poor blood-brain-barrier penetration [6]. In a tumor model, tissue and CSF-concentrations of doxorubicin were substantially increased when sterically stabilized liposomes were used [7] resulting in a comparable clinical response using approximately half of the dose of stabilized liposomes compared to conventional doxorubicin [8]. A pegylated formulation (PEG-liposomal Doxorubicin, Caelyx™, PEG-Dox) even further improved the penetration of the blood-brain barrier [9]. Case series and two phase II-studies in patients with recurrent glioblastoma have shown modestly promising results for PEG-Dox [10-13]. In our cohort, we treated 27 patients with recurrent glioblastoma with 20 mg/m² PEG-Dox on days 1 and 15 of each 28-day cycle. The overall response rate was 39%. The progression free survival at 6 and 12 months after initiation of therapy

was 15% and 7.5%, and median time to tumor progression for responders was 14 weeks, respectively. Median overall survival was 68 weeks after initial diagnosis and 26 weeks after initiation of the relapse regimen [11].

Based on these results, we combined PEG-Dox, TMZ, and radiotherapy in the study presented here, adapting the standard of care EORTC26981/NCIC-CE.3 protocol. Because long-term administration of TMZ for more than 6 cycles (as used in the EORTC26981/NCIC-CE.3 trial) is feasible and well tolerated [14], we decided to administer TMZ for at least 12 cycles or until disease progression. To determine the dose limiting toxicity of PEG-Dox combined with prolonged administration of TMZ, we performed a phase I part ahead of the phase II study. To investigate, by means of a historical control analysis, if the addition of PEG-Dox to TMZ and radiotherapy improves the survival of patients, we chose similar inclusion criteria and identical TMZ and radiotherapeutic regimes as in the EORTC26981/NCIC-CE.3 study.

Methods

Patients and Selection Criteria

From June 2002 until November 2007, 63 patients with newly diagnosed glioblastoma in two neurooncology centers (Department of Neurology, University of Regensburg, Germany and Department of Neurology, University of Innsbruck, Austria) were selected for the study (Figure 1). Eligible patients aged 18 to 70 with centrally confirmed histology (Institute for Neuropathology, University of Bonn, Germany) were included. Inclusion criteria were adapted to the EORTC26981/NCIC-CE.3 study and were, among others, as follows: Karnofsky performance score (KPS) \geq 70%, stable corticosteroids within 2 weeks before inclusion, leucocytes $>$ 3/ul, thrombocytes $>$ 100/ul, Hb $>$ 10 g/dl. The study was approved by the ethics committees of the participating centers, and was performed in accordance to the applying international regulations. All patients provided written informed consent. The trial was registered at clinicaltrials.gov: NCT00944801.

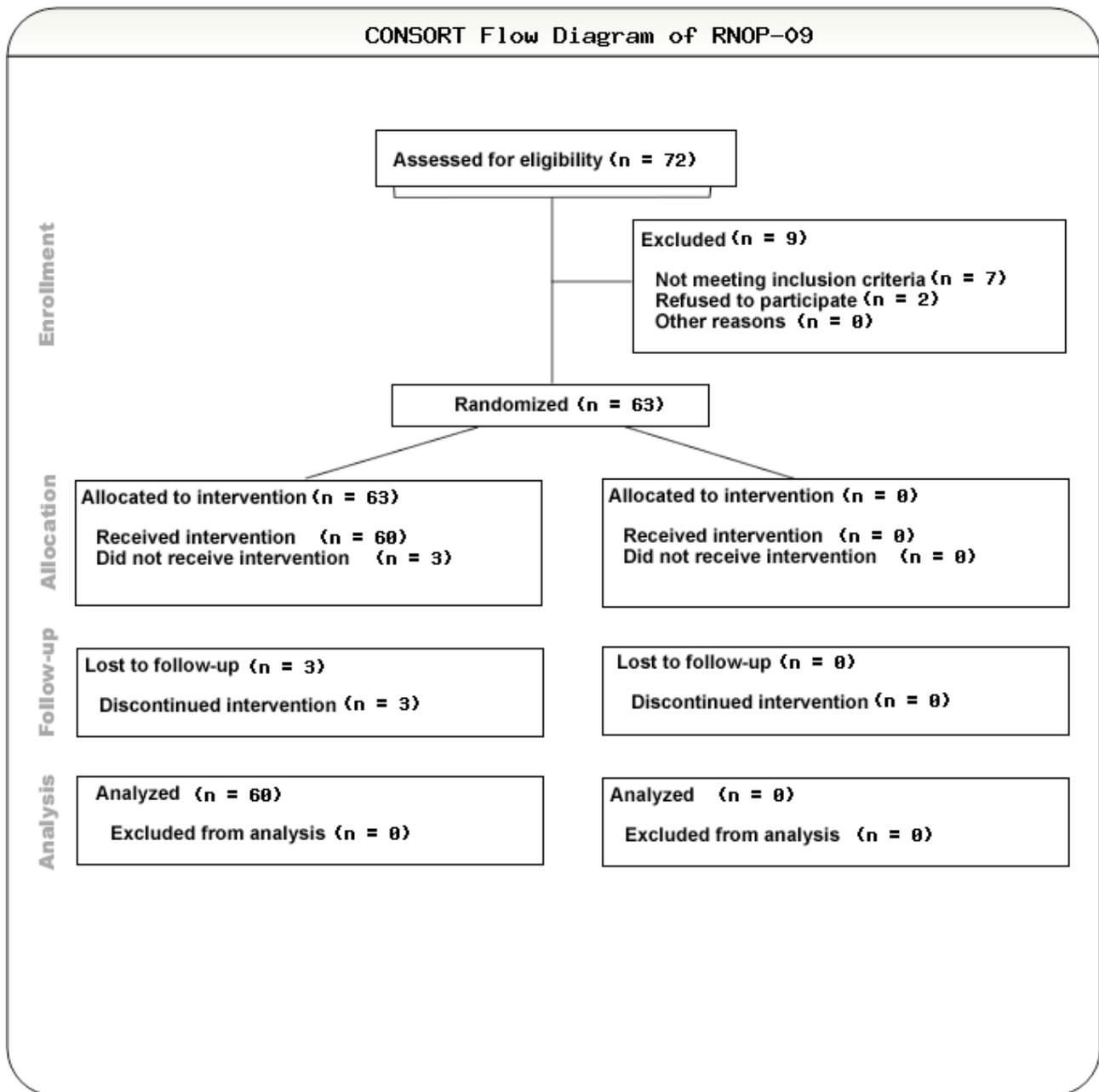


Figure 1
CONSORT flow diagram.

Study Design and Treatment

Within 4 weeks after the histological diagnosis of glioblastoma, all patients received standard radiotherapy (total dose 60 Gy; fractions of 2 Gy Monday to Friday) plus concomitant daily TMZ 75 mg/m² orally daily (including weekends). Radiotherapy was planned with dedicated computed tomography and three-dimensional planning systems and delivered to the gross tumor volume with a 2 to 3 cm margin for the clinical target volume. After a 4-

week break, patients received adjuvant TMZ 150 to 200 mg/m² day 1 to 5 in 28 days until tumor progression or up to at least 12 cycles [2]. In the dose escalation phase of the study, PEG-Dox was raised in steps of 5 mg/m² in a 3-by-3 design, starting with 5 mg/m² (group 1) up to 20 mg/m² (group 4). In the phase II part of the study, the targeted dose of 20 mg/m² was administered up to a cumulative dose of 550 mg/m² or until tumor progression.

The following events were defined as dose limiting toxicity (DLT) occurring within the first cycle of adjuvant treatment and graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.0 (NCI-CTC 3.0): myelosuppression, palmoplantar erythrodysesthesia (PPED), cardiac, hepatic or renal toxicity grade 3 or 4; and every severe adverse event (SAE) as long as a correlation to the study medication was at least "possible" using standard SAE grading criteria. Each dose level was evaluated for DLTs using the criteria detailed above before advancing to the next level. In both parts of the study, the dosing of TMZ and PEG-Dox was modified as follows: If myelotoxicity of grade 3 or 4 occurred, the next cycle of chemotherapy was delayed, and the dose was reduced to 75% in the next cycle. If grade 4 myelotoxicity recurred after dose reduction or persisted for more than four weeks, treatment was terminated. All patients received trimethoprim-sulfamethoxazole as prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* pneumonia during concomitant treatment with radiotherapy plus TMZ.

Surveillance and follow-up

The baseline examination included magnetic resonance imaging (MRI, minimum T1, T1 plus gadolinium and FLAIR), full blood counts and blood chemistry tests, and a physical examination. During radiotherapy, patients were seen weekly. Transthoracic echocardiography was performed before the first application of PEG-Dox and at every 4th cycle of the maintenance chemotherapy. During and after radiotherapy, full blood counts were drawn every week until termination of the regimen. 28 days after the completion of radiotherapy and every 8 weeks thereafter, clinical data and KPS were raised prior to every cycle throughout the study, until the tumor progressed. Patients in whom toxicity precluded further treatment were closely followed up until resolution or stabilization of the respective condition. Standard supportive care measures were thoroughly applied in addition to chemotherapy. At tumor progression, patients were treated at the investigator's discretion. The therapeutic modalities used in recurrent disease included re-resections, re-radiotherapy, and salvage chemotherapy (e.g. CCNU, and Imatinib Mesylate based chemotherapies).

Evaluation of Toxicity and Activity

Tumor progression was defined according to Macdonald criteria [15]. Toxicity (dose limiting toxicity, DLT, and targeted dose) graded according to NCI-CTC 3.0 in phase I and progression free survival at 12 months (PFS-12) after initiation of therapy in phase I and II were defined as the primary endpoints of the study; PFS-24, median overall survival (mOS), overall survival after 1 and 2 years (OS-12, OS-24), median time to progression (mTTP), response rate (RR, complete responses plus partial responses), rate

of stabilizations (SD, stable disease), and the toxicity profile were secondary endpoints.

MGMT Evaluation

The MGMT methylation status was determined by the classic gel based methylation specific PCR (MSP) assay [4] and a high throughput quantitative MSP technique (qMSP) as part of a validation study [16].

Statistical Methods

The study was planned on an adapted intent-to-treat design. An interim analysis was performed after phase I (termination criterion: unacceptable toxicity) of the study and after treating 10 patients in phase II (termination criterion: tumor progression within 10 weeks in more than 8 patients). The primary endpoint of the study was progression free survival probability at 12 months starting at the time of diagnosis. The trial was designed to accrue 60 patients (plus 5% drop-out reserve) with glioblastoma and to detect an improvement of the PFS-12 of 15.6% as compared to the data of the EORTC26981/NCIC-CE.3 (radiotherapy plus concomitant and adjuvant TMZ) arm (PFS-12: 26.9%) with an α error of 0.10 and β error of 10%. The exact patient number was determined during study accrual after publication of the EORTC26981/NCIC-CE.3 trial in 2005. Based on a Fleming design, the hypothesis tested was H_0 : PFS-12 \leq 26.9% and H_1 : PFS-12 \geq 42.5%. The minimum PFS-12 to consider the study as "positive" was 36.7%.

As this trial was not randomized, the EORTC26981/NCIC-CE.3 data were used as historical controls and the Cox proportional hazard model was fit to directly assess the effect of the new treatment measured by their Hazard Ratios (HR) in presence of known prognostic factors (age, KPS, extent of surgical resection, corticosteroids at beginning of therapy) in order to correct for selection biases. HR, median PFS and OS, PFS-12, OS-12, and OS-24 were assessed in all patients and in subsets split by MGMT methylation status. The Cox proportional hazard model was fit to assess the prognostic value of the methylation status of the MGMT promoter in combination with the protocol treatment modalities.

Results

Patient Characteristics

In total, 70 patients were screened and 63 patients (40 male, 23 female) with newly diagnosed glioblastoma were included and evaluable according to the intent-to-treat design (Figure 1). Median age was 54 years (range: 30-73) and 40% were older than 60 years. The median KPS at inclusion was 90% (range: 70-100%) for the total population; 29% of the patients were on steroids at entry into the study (Table 1).

51 patients (81%) had undergone open surgery at primary diagnosis, aiming at maximum tumor removal. All patients received conventional involved-field radiotherapy with a total dose of 60 Gy and concomitant TMZ (75 mg/m² daily, every day including weekends) during radiotherapy. Three of the patients did not complete the combined radio-chemotherapy due to progressive disease or were lost for follow-up but were included in the analysis due to the intent-to-treat design.

The most important prognostic risk factors (age, KPS, extent of resection, corticosteroids at entry) did only moderately differ between this study and the EORTC26981/NCIC-CE.3 trial (Table 1). Based on sufficient patient

numbers, we concluded that a comparison of our data to the EORTC26981/NCIC-CE.3 trial was feasible.

Toxicity of the combination regimen

During phase I, the escalation groups consisted of 7 (5 mg/m² PEG-Dox), 4 (10 mg/m²), 3 (15 mg/m²) and 4 (20 mg/m²) patients. One grade 4 leukopenia and neutropenia occurred in the first group within 3 months after diagnosis which was therefore expanded from 4 to 7 patients in accordance to the treatment plan. In the 2nd, 3rd and 4th treatment groups, the regimen was tolerated without DLT. As no DLT was observed in dose group 4, the targeted dose was reached and we proceeded to the efficacy phase of the trial with PEG-Dox in a dose of 20 mg/m².

Table 1: Baseline characteristics of the RNOP-09 cohort as compared to the patients enrolled into the EORTC 26981/NCIC-CE.3 trial.

Baseline characteristics	Treatment	
	RNOP-09 (N = 63)	EORTC/NCI-C/NCI-C (N = 287)
	N (%)	N (%)
Sex		
Female	23 (36.5)	102 (35.5)
Male	40 (63.5)	185 (64.5)
Age (class)		
<= 50	19 (30.2)	95 (33.1)
51-60	19 (30.2)	109 (38.0)
>60	25 (39.7)	83 (28.9)
Performance status (KPS)		
90-100%	22 (34.9)	113 (39.4)
80%	33 (52.4)	136 (47.4)
70%	8 (12.7)	38 (13.2)
Extent of surgery		
Complete	28 (44.4)	113 (39.4)
Partial	23 (36.5)	126 (43.9)
Biopsy	9 (14.3)	48 (16.7)
Not recorded	3 (4.8)	0 (0.0)
Corticosteroids at study entry		
No	39 (61.9)	94 (32.8)
Yes	18 (28.6)	193 (67.2)
Missing data	6 (9.5)	0 (0.0)
MGMT promoter		
Methylated	16 (25.4)	46 (16.0)
Unmethylated	17 (27.0)	60 (20.9)
Missing	30 (47.6)	181 (63.1)
Survival at evaluation		
Alive	22 (34.9)	33 (11.5)
Dead	41 (65.1)	254 (88.5)
Progression free survival at evaluation		
Not progressive and alive	7 (11.1)	15 (5.2)
Progressive or dead	56 (88.9)	272 (94.8)

In the summarized toxicity data from phase I and II, the most frequent adverse event attributable to PEG-Dox was palmarplantar erythrodysesthesia (PPED) occurring in almost all patients to at least some degree. Still, severe cutaneous side effects were rare. During the administration of 402 PEG-Dox infusions, grade 3 or 4 toxicities - defined as bullous exanthema - were seen in only 4 patients. Occurrence of PPED was reduced by oral pyridoxine in a daily dose of 3 × 100 mg, low-dose oral corticosteroids, and cool pads during the infusion of PEG-Dox [17]. The most common side effect attributable to a combined effect of TMZ and PEG-Dox was myelosuppression (Table 2). Grade 3 to 4 leukopenia was observed in 12 patients (19%, EORTC26981/NCIC-CE.3: 7%), grade 3 and 4 thrombocytopenia occurred in 7 patients (11%, EORTC26981/NCIC-CE.3: 12%). Grade 3 and 4 lymphopenia, the most common haematologic toxicity, occurred in 33 patients (52%, EORTC26981/NCIC-CE.3: no data available). Despite this high proportion of lymphopenia,

only two patients suffered from opportunistic *Pneumocystis jierovici* pneumonia (one NCI-CTC 3.0 grade 4 event), while 7 patients (15.2%) were treated with community-acquired pneumonia that was only possibly related to the ongoing chemotherapy. As in the other published studies with PEG-Dox in high-grade gliomas [10-13], we did not observe cardiotoxic side effects, even in cases with cumulative doses of up to 550 mg/m². Two patients developed deep vein thrombosis. Overall, 58 SAEs occurred, and 9 of these SAEs were at least possibly related to PEG-Dox. Two patients died due to a possibly treatment-related complication (one pulmonary embolism, one unclear rapid decline in general condition). The toxicity data are summarized in Table 2.

Activity of the combination regimen

All patients were observed until progression after treatment initiation. One patient was lost to follow-up, and his data were included in the statistical analysis using the last

Table 2: Side effects of the combined radio-chemotherapy with TMZ and PEG-Dox.

Treatment related toxicity **	Common toxicity criteria (NCI CTC Version 3.0)		
	RNOP-09 Grade 3	RNOP-09 Grade 4*	EORTC/NCI-C Grade 3+4
	N (%)	N (%)	N (%)
Gastrointestinal			
Vomitus/nausea	4 (6.3)	0 (0.0)	6 (2)
Stomatitis	2 (3.2)	0 (0.0)	not reported
Gastritis	2 (3.2)	0 (0.0)	not reported
Diarrhea	3 (4.8)	0 (0.0)	not reported
Skin			
PPED/rash	4 (6.3)	0 (0.0)	9 (3)
Herpes simplex infection	2 (3.2)	0 (0.0)	not reported
Edema	2 (3.2)	0 (0.0)	not reported
Anaphylaxis	0 (0.0)	1 (1.5)	not reported
Infection			
Pneumonia	8 (12.7)	1 (1.5)	not reported
Wound infection	1 (1.5)	0 (0.0)	not reported
not specified	9 (14.2)	0 (0.0)	20 (7)
Blood/bone marrow			
Leukopenia	9 (14.3)	3 (4.7)	20 (7.0)
Lymphopenia	6 (9.5)	27 (43.9)	not reported
Thrombopenia	4 (6.3)	3 (4.7)	33 (12.0)
Anemia	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (1.0)
Cardiac and vascular toxicity			
Cardiac toxicity	0 (0.0)	0 (0.0)	not reported
Deep vein thrombosis	2 (3.2)	0 (0.0)	not reported
Pulmonary embolism	0 (0.0)	1 (1.5)	not reported

* Two additional patients died, one due to pulmonary embolism and one due to unclear decline in general condition (CTC grade 5).

** Side effects are listed irrespective if they were related to the therapy.

date of observation. PFS-12 as primary endpoint was 30.2% as compared to 26.9% for patients treated with combined radio-chemotherapy in the EORTC26981/NCIC-CE.3 study (adjusted HR for progression free survival: 0.91; CI: 0.67-1.26; $p = 0.58$). The OS-24 was 35.3% (EORTC26981/NCIC-CE.3: 27.2%), the mOS was 17.6 months (EORTC26981/NCIC-CE.3: 14.6 months), and the adjusted HR for overall survival was 0.79 (CI: 0.55-1.14; $p = 0.21$, Figure 2). Complete response during the protocol therapy including radiotherapy and chemotherapy (CR, $n = 2$), partial response (PR, $n = 3$) or stable disease (SD, $n = 41$) were observed in 73% of patients 8 weeks after initial diagnosis. 8 weeks after initiation of the maintenance therapy (i.e. 20 weeks after tumor resection), 34 patients (53%) were free of progression [18]. There was no significant difference between patients that received less than 20 mg/m² PEG-Dox in the phase I part of the study and the patients treated with 20 mg/m² [see Additional File 1]. All other endpoints are summarized in Table 3. Of note, the combination of PEG-Dox, prolonged TMZ, and radiotherapy was significantly superior to radiotherapy alone with respect to overall survival and PFS-12 (30.2% vs. 9.1%; $p < 0.002$) confirming previous results [2] (data not shown).

MGMT methylation status and correlation with tumor progression and survival

The MGMT methylation status could be determined in 33 patients (52%). The samples with assignable MGMT promoter status were representative of the overall treatment population with respect to prognostic factors and outcomes except for a slight imbalance in the resection status

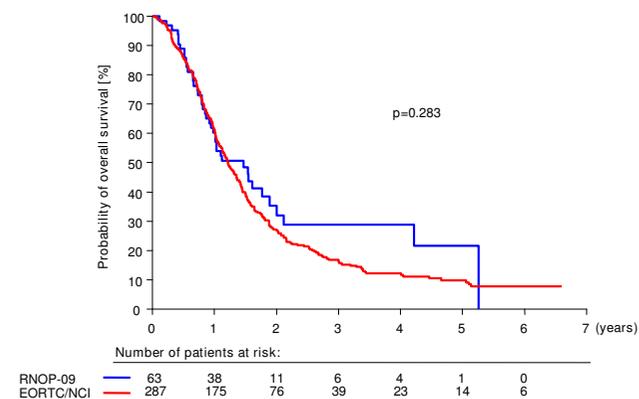


Figure 2
Overall survival of RNOP-09 patients as compared to historical control. Kaplan-Meier estimates of overall survival according to treatment group. The unadjusted hazard ratio for death among patients treated with PEG-Dox and prolonged administration of TMZ as compared with those treated in the EORTC26981/NCIC-CE.3 trial was 0.83 (CI: 0.60-1.16; $p = 0.28$).

(patients with determined MGMT promoter status had less biopsies, data not shown). Of the evaluated tumors, 16 (48%) had detectable MGMT promoter methylation, whereas 17 (52%) did not. The proportion of MGMT methylated and unmethylated tumors is similar to previous studies [4]. With respect to all analyzed endpoints, there were no statistically significant differences between both groups. However, the statistical power of this study was too low to allow final conclusions (Table 3).

Discussion

This is the first phase II-trial to evaluate the activity of PEG-Dox and prolonged administration of TMZ in addition to standard radio-chemotherapy in the first-line treatment of patients with glioblastoma. Our data were compared to the standard-of-care established in the EORTC26981/NCIC-CE.3 trial by means of a historical control analysis to disclose superiority of our combined approach. In this multi-institutional trial, we could show that neither the addition of PEG-Dox (20 mg/m² day 1 and 15 of 28 days) nor the prolonged administration of TMZ to standard therapy comprising TMZ and radiotherapy meaningfully improves PFS-12 in comparison to the EORTC study. However, the study was not formally powered to evaluate long-term survival. Although the combined therapy slightly increased the median overall survival of the total study population to 17.6 months as compared to 14.6 in the EORTC26981/NCIC-CE.3 study [2], this difference did not reach statistical significance. Agreed confidence intervals of medians were largely overlapping (RNOP-09: median 14.6; CI: [13.2-16.8] - EORTC26981/NCIC-CE.3: median: 17.6; CI: [12.2-22.7]). In addition, 73% of all patients had objective responses or stabilizations according to Macdonald's criteria [15].

The overall toxicity pattern was acceptable over the study course. As expected, the most common adverse effect clearly attributable to PEG-Dox was palmarplantar erythrodysesthesia (PPED). The relatively high incidence of PPED under therapy with PEG-Dox may be explained by accumulation of liposomes in the small capillaries of the skin [19,20]. Higher grade toxicity was rare due to extensive supportive care measures [17] and in line with previous studies suggesting that skin toxicity occurs more frequently if the dose exceeds 60 mg/m² per month [20,21]. Hematological side effects were pronounced as compared to the EORTC26981/NCIC-CE.3 study and possibly caused more infectious complications. Although the data cannot be compared directly as they were evaluated in different study populations, they suggest that the addition of PEG-Dox and/or prolonged administration of TMZ increased the myelotoxicity of TMZ moderately. Still, the overall toxicity profile remained favorable. In line with previous reports, cardiotoxicity did not occur [22].

Table 3: Primary and secondary endpoints of the RNOP-09 study as compared to the EORTC26981/NCIC-CE.3 trial.

	EORTC/NCI-C (N = 287)	RNOP-09 (N = 63)
All patients		
<i>Progression Free Survival</i>		
Median duration (mo)	6.9 (5.8-8.2)	6.5 (6.0-8.3)
Rate at 1 yr (%) †	26.9 (21.9-32.2)	30.2 (19.4-41.6)
Rate at 2 yrs (%)	11.2 (7.9-15.1)	11.0 (4.4-20.9)
Hazard Ratio ‡	1.00	0.91 (0.67-1.26)
p-value **		P = 0.58
<i>Overall Survival</i>		
Median duration (mo)	14.6 (13.2-16.8)	17.6 (12.2-22.7)
Rate at 1 yr (%)	61.2 (55.3-66.6)	60.3 (47.2-71.2)
Rate at 2 yrs (%)	27.2 (22.2-32.5)	35.3 (22.1-48.7)
Hazard Ratio ‡	1.00	0.79 (0.55-1.14)
p-value **		P = 0.21
MGMT methylation status	(N = 106) (46 meth., 60 unmeth.)	(N = 33) (16 meth., 17 unmeth.)
Methylated MGMT Promoter		
<i>Progression Free Survival</i>		
Rate at 1 yr (%)	40.0 (25.8-53.8)	31.3 (11.4-53.7)
Hazard Ratio ‡	1.00	0.79 (0.39-1.61)
p-value **		P = 0.52
<i>Overall Survival</i>		
Rate at 1 yr (%)	77.8 (62.6-87.4)	68.8 (40.5-85.6)
Rate at 2 yrs (%)	48.9 (33.7-62.4)	37.5 (15.4-59.8)
Hazard Ratio ‡	1.00	0.98 (0.46-2.11)
p-value **		P = 0.97
Unmethylated MGMT Promoter		
<i>Progression Free Survival</i>		
Rate at 1 yr (%)	13.3 (6.2-23.2)	25.5 (7.3-44.9)
Hazard Ratio ‡	1.00	1.03 (0.47-2.26)
p-value **		P = 0.94
<i>Overall Survival</i>		
Rate at 1 yr (%)	56.7 (43.2-68.1)	41.2 (18.6-62.6)
Rate at 2 yrs (%)	14.8 (7.2-25.0)	16.5 (2.9-39.9)
Hazard Ratio ‡	1.00	0.93 (0.44-1.95)
p-value **		P = 0.84

* Numbers in parenthesis are 95 percent confidence intervals

† Primary endpoint

‡ Obtained from the Cox model after adjustment of RNOP-09 treatment effect for extent of surgery (B/PR/CR), Age (<= 50,51-60,>60), Performance Status (0,1,2), administration of corticosteroids (No/Yes)

** Wald's test

Although unknown biasing factors cannot be excluded due to the lack of randomization, our data allow final conclusions because of the large patient population (63 patients), the statistical design (power of 90% to detect a meaningful improvement of PFS-12), and the well balanced patient populations of RNOP-09 and the

EORTC26981/NCIC-CE.3 study. The slight increase of long term survivors is low as compared to other phase II studies [23] but may also reflect minor differences in the patients characteristics (e.g. low proportion of patients on steroids at entry). Thus, it is unlikely that a larger patient population, e.g. in a Phase III-setting, would unveil a clin-

ically meaningful improvement of the PFS-12 or the proportion of long term survivors by PEG-Dox. In addition, our data does not support prolonged TMZ based chemotherapy schedule in non-progressive patients. Although non-progressive patients were treated in the RNOP-09 trial up to at least 12 cycles of maintenance chemotherapy with TMZ, this neither translated into a meaningful improvement of PFS nor mOS, at least summarized over all patients. The slightly increased toxicity of the combined therapy did not translate into a relevant PEG-Dox related mortality. Thus it appears unlikely that PEG-Dox induced toxicity masked the positive effects of prolonged TMZ administration. With the comparable activity, the common cutaneous side effects, and the increased rate of infections this combined therapy did not show sufficient signs of activity in addition to the EORTC26981/NCIC-CE.3 protocol to be recommended.

Conclusion

Based on *in vitro* results, PEG-Dox was among the promising substances of a large panel of "classical" chemotherapeutic substances tested in glioblastoma during the last decades [24]. None of these substances, except TMZ, could improve the prognosis of glioblastoma in a first-line setting, and the improvement is largely limited to patients with a methylated MGMT promoter. Recent trials that tested dose intensifications of TMZ [25,26] or combinations of different agents with TMZ [23,27] failed to improve the prognosis of patients with an unmethylated MGMT promoter. Thus, we suggest that combinations of classic cytostatic drugs may not be effective to improve the outcome of these patients. New targeted therapies combined with cytotoxic drugs might be better suitable to delay progression and improve survival in patients with an unmethylated MGMT promoter. This hypothesis will have to be tested in randomized phase II trials, as even large non-randomized trials might miss clinically meaningful results due to the inappropriate control for unknown biasing factors beyond the known prognostic factors. Such studies are in development or started accrual recently and hopefully will produce relevant improvements for these patients.

Competing interests

Christoph P. Beier: travel support by Schering-Plough; unrestricted educational grant by Schering-Plough.

Ulrich Bogdahn: travel support by Schering-Plough; scientific advisor and speaker for Schering-Plough.

Peter Hau: travel support by Schering-Plough; scientific advisor and speaker for Schering-Plough; several unrestricted educational grants by Schering-Plough.

Authors' contributions

CPB: writing of the manuscript, evaluation of data, statistical analysis, accrual of patients. CS: compilation and evaluation of patient data. TG: statistical evaluation, writing of the manuscript. CK: accrual of patients, compilation of patient data. DB: accrual of patients, writing of the manuscript. OG: protocol writing, accrual of patients, organization of translational data. AS: protocol writing, accrual of patients, writing of the manuscript. BH: protocol writing, accrual of patients, compilation of patient data. AB: accrual of patients, provision of patient material, compilation of follow-up data. CD: statistical planning. TJ: protocol writing, accrual of patients, evaluation of patient data. OK: accrual of patients, compilation of follow-up data. TP: protocol writing, neuropathological review of the samples, writing of the manuscript. MP: accrual of patients, provision of patient material, compilation of follow-up data. PR: protocol writing, neuropathological evaluation of the tumor samples. AM: accrual of patients, compilation of follow-up data. GS: accrual of patients, compilation of follow-up data, writing of the manuscript. MH: MGMT promoter analysis, writing of the manuscript. UB: protocol writing, design of the trial, accrual of patients. PH: protocol writing, design of the trial, accrual of patients, data evaluation, writing of the manuscript, final manuscript approval, vouches for the correctness of the published data

Additional material

Additional file 1

Comparison of patients treated in phase I or II. Relative progression free survival of patients treated with less than 20 mg/m² during the phase I part of RNOP-09 as compared to patients treated with 20 mg/m² in the phase I and phase II part (p = 0.218, Log-rank-test).

Click here for file

[<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2407-9-308-S1.ppt>]

Acknowledgements

The study was supported by Essex Pharma (Schering-Plough Germany) with an unrestricted educational grant. Essex Pharma had no influence on the design, the evaluation, and the publication. MGMT-testing was supported by Oncomethylome Sciences (Liège, Belgium).

References

1. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyrtitsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK: **Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials.** *J Clin Oncol* 1999, **17**:2572-2578.
2. Stupp R, Mason WP, Bent MJ van den, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, et al.: **Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.** *N Engl J Med* 2005, **352**:987-996.
3. Beier D, Rohrl S, Pillai DR, Schwarz S, Kunz-Schughart LA, Leukel P, Proescholdt M, Brawanski A, Bogdahn U, Trampe-Kieslich A, et al.:

- Temozolomide preferentially depletes cancer stem cells in glioblastoma.** *Cancer Res* 2008, **68**:5706-5715.
4. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, et al.: **MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.** *N Engl J Med* 2005, **352**:997-1003.
 5. Wolff JE, Trilling T, Molenkamp G, Egeler RM, Jurgens H: **Chemosensitivity of glioma cells in vitro: a meta analysis.** *J Cancer Res Clin Oncol* 1999, **125**:481-486.
 6. Neuwelt EA, Pagel M, Barnett P, Glassberg M, Frenkel EP: **Pharmacology and toxicity of intracarotid adriamycin administration following osmotic blood-brain barrier modification.** *Cancer Res* 1981, **41**:4466-4470.
 7. Siegal T, Horowitz A, Gabizon A: **Doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes for the treatment of a brain tumor model: biodistribution and therapeutic efficacy.** *J Neurosurg* 1995, **83**:1029-1037.
 8. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, Welles L, Winer E: **Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma.** *Cancer* 2002, **94**:25-36.
 9. Cabanes A, Tzemach D, Goren D, Horowitz AT, Gabizon A: **Comparative study of the antitumor activity of free doxorubicin and polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin in a mouse lymphoma model.** *Clin Cancer Res* 1998, **4**:499-505.
 10. Fabel K, Dietrich J, Hau P, Wismeth C, Winner B, Przywara S, Steinbrecher A, Ullrich W, Bogdahn U: **Long-term stabilization in patients with malignant glioma after treatment with liposomal doxorubicin.** *Cancer* 2001, **92**:1936-1942.
 11. Hau P, Fabel K, Baumgart U, Rummele P, Grauer O, Bock A, Dietmaier C, Dietmaier W, Dietrich J, Dudel C, et al.: **Pegylated liposomal doxorubicin-efficacy in patients with recurrent high-grade glioma.** *Cancer* 2004, **100**:1199-1207.
 12. Chua SL, Rosenthal MA, Wong SS, Ashley DM, Woods AM, Dowling A, Cher LM: **Phase 2 study of temozolomide and Caelyx in patients with recurrent glioblastoma multiforme.** *Neuro Oncol* 2004, **6**:38-43.
 13. Glas M, Koch H, Hirschmann B, Jauch T, Steinbrecher A, Herrlinger U, Bogdahn U, Hau P: **Pegylated liposomal doxorubicin in recurrent malignant glioma: analysis of a case series.** *Oncology* 2007, **72**:302-307.
 14. Hau P, Koch D, Hundsberger T, Marg E, Bauer B, Rudolph R, Rauch M, Brenner A, Rieckmann P, Schuth J, et al.: **Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma.** *Neurology* 2007, **68**:688-690.
 15. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG: **Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma.** *J Clin Oncol* 1990, **8**:1277-1280.
 16. Vlassenbroeck I, Califice S, Diserens AC, Migliavacca E, Straub J, Di Stefano I, Moreau F, Hamou MF, Renard I, Delorenzi M, et al.: **Validation of real-time methylation-specific PCR to determine O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter methylation in glioma.** *J Mol Diagn* 2008, **10**:332-337.
 17. Vail DM, Chun R, Thamm DH, Garrett LD, Cooley AJ, Obradovich JE: **Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (Stealth) liposomes: a randomized, double-blind clinical trial using a canine model.** *Clin Cancer Res* 1998, **4**:1567-1571.
 18. Grant R, Liang BC, Slattery J, Greenberg HS, Junck L: **Chemotherapy response criteria in malignant glioma.** *Neurology* 1997, **48**:1336-1340.
 19. Remlinger KA: **Cutaneous reactions to chemotherapy drugs: the art of consultation.** *Arch Dermatol* 2003, **139**:77-81.
 20. Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, Brufman G, Gabizon A: **Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma.** *Cancer* 2000, **89**:1037-1047.
 21. Koukourakis MI, Koukouraki S, Fezoulidis I, Kelekis N, Kyrias G, Archimandritis S, Karkavitsas N: **High intratumoural accumulation of stealth liposomal doxorubicin (Caelyx) in glioblastomas and in metastatic brain tumours.** *Br J Cancer* 2000, **83**:1281-1286.
 22. Gabizon A, Martin F: **Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours.** *Drugs* 1997, **54**(Suppl 4):15-21.
 23. Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann RD, Steinbach JP, Hundsberger T, Wick W, Meyermann R, et al.: **Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03.** *J Clin Oncol* 2006, **24**:4412-4417.
 24. **ClinicalTrials.gov - a service of the U.S. National Institutes of Health** [<http://www.clinicaltrials.gov>]
 25. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B, Meyermann R, Reifenberger G, Weller M, Wick W: **Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma.** *J Clin Oncol* 2007, **25**:3357-3361.
 26. Chinot OL, Barrie M, Fuentes S, Eudes N, Lancelot S, Metellus P, Muracciale X, Braguer D, Ouafik L, Martin PM, et al.: **Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide.** *J Clin Oncol* 2007, **25**:1470-1475.
 27. Reardon DA, Nabors LB, Stupp R, Mikkelsen T: **Cilengitide: an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide with promising activity for glioblastoma multiforme.** *Expert Opin Investig Drugs* 2008, **17**:1225-1235.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/308/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



VII. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christina Schmid
Geburtsdatum	09.02.1983
Geburtsort	Oberviechtach
Familienstand	ledig

Schulbildung

1989 – 1993	Grundschule Neunburg vorm Wald
1993 – 2002	Gymnasium Oberviechtach
06/2002	Allgemeine Hochschulreife, Note 1,2

Hochschulausbildung

2002 – 2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
09/2004	Ärztliche Vorprüfung, Note 2,0
06/2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 1,5

Berufliche Tätigkeit

seit 07/2009	Assistenzärztin an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums Deggendorf.
--------------	--

Famulaturen

02/2005 – 03/2005	Prof. Dr. Brawanski, Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Regensburg
03/2005 – 04/2005	Prof. Dr. Göke, Abteilung für Innere Medizin (Schwerpunkte: Onkologie, Gastroenterologie), Klinikum Großhadern der LMU München
08/2005	Prof. Dr. de Tribolet, Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Genf, Schweiz
09/2005	Prof. Dr. Landis, Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Genf, Schweiz
04/2006	Dr. Neumaier, Facharztpraxis für Radiologie, Regensburg
09/2006 – 10/2006	Prof. Dr. Ortmann, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Caritas-Krankenhaus St. Josef der Universität Regensburg

Praktisches Jahr

08/2007 – 12/2007	Prof. Dr. Wiedmann, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
12/2007 – 04/2008	Prof. Dr. Späth, Abteilung für Chirurgie und Dr. Bauer, Abteilung für Unfallchirurgie, Klinikum St. Marien, Amberg
04/2008 – 06/2008	Dr. Murphy, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Wexford General Hospital des University College Dublin, Irland
06/2008 – 07/2008	Prof. Dr. Seelbach-Göbel, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinik St. Hedwig der Universität Regensburg

Zusatzqualifikationen und Weiterbildungen

04/2006 – 07/2006	Praktischer Kurs für Ultraschalldiagnostik, Institut für Chirurgie (Prof. Dr. Schlitt), Universitätsklinikum Regensburg
04/2007 – 07/2007	Strahlenschutzkurs für Ärzte, Institut für Röntgendiagnostik (Prof. Dr. Feuerbach), Universitätsklinikum Regensburg
12/2007	Kommunikationstraining „Interaktion für angehende ÄrztInnen“ (Gesprächstechniken, Gesprächsführung, Mitteilung schwererer Diagnosen), Trainerhaus Regensburg

VIII. Danksagung

Mein großer Dank gilt dem gesamten Team der Neuroonkologie, welches mich sehr nett aufgenommen und in der Durchführung dieser klinischen Studienarbeit so tatkräftig unterstützt hat.

An allererster Stelle möchte hier besonders meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Peter Hau, ganz herzlich danken: für die äußerst engagierte Betreuung und die viele Zeit, welche er sich neben dem klinischen Alltag stets, ja fast selbstverständlich nahm, für seinen fachlichen Beistand sowie all die wertvollen Tips und die konstruktive Kritik, die er so zahlreich gab – vielen Dank für die gute Zusammenarbeit.

Aus dem Kreise der Mitarbeiter bedanke ich mich insbesondere ganz herzlich bei Frau Birgit Hirschmann, die nicht nur ihr Arbeitszimmer - inklusive Tee, Kaffee und Plätzchen - mit mir teilte, sondern als langjährige, erfahrene study nurse vor allem immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen im Hinblick auf die Arbeit mit klinischen Studien und die Datenerfassung hatte und mich sehr freundschaftlich unterstützte. Ebenso bedanken möchte ich mich bei Frau Christine Kleinletzenberger, die mir in der Bearbeitung der manchmal unüberschaubaren Datenmengen, insbesondere in der Endphase, so hilfreich zur Seite stand.

Herrn Dr. Christoph P. Beier danke ich für die Erstellung unseres Papers.

Schließlich danke ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Bogdhan als Leiter der Klinik dafür, dass ich diese Arbeit an seinem Lehrstuhl durchführen konnte.

Herrn Prof. Dr. Christopher Dietmaier von der Hochschule Amberg-Weiden, der den biometrischen Plan unseres Studienprotokolls ausgearbeitet hat, möchte ich für die hilfreichen und wertvollen Erläuterungen hinsichtlich statistischer Details, vor allem in der finalen Ausarbeitungsphase der Doktorarbeit, danken.

In diesem Zusammenhang danke ich auch Herrn Thierry Gorlia vom EORTC Data Center in Brüssel, auf dessen Datenauswertung und graphische Ausarbeitungen ich mich in meiner Arbeit stützen konnte.

Ausdrücklich bedanken möchte ich mich außerdem bei meiner Schwester Maria und meinem Schwager Thomas, die als bereits promovierte Naturwissenschaftler nicht nur gute Tips gaben, sondern vor allem eine unentbehrliche Unterstützung hinsichtlich der graphischen Ausarbeitung dieser Arbeit waren – herzlichen Dank für all die Mühe und Zeit, die ihr so selbstverständlich investiert habt.

Überhaupt haben mich meine beiden Schwestern, Lucia und Maria, auf meinem bisherigen Lebensweg sehr geprägt und wie beste Freundinnen in so vielen Belangen unterstützt und ermutigt, wofür ich ihnen herzlichst danke.

Ebenso herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Freund Tobias, der mir in all der Zeit nicht nur eine große Stütze war und stets den Rücken frei hielt, sondern mich auch immer wieder aufs Neue motivierte und ermutigte – so viele Phasen schlechter oder besorgter Laune er auch aushalten musste. Mit seiner ruhigen und ausgeglichenen Art schafft er es immer wieder, dass ich den z.T. abhanden gekommenen „kühlen Kopf“ wieder finde.

Und nicht zuletzt möchte ich ganz besonders meine Eltern, Christa und Josef Schmid, hervorheben, die in jeglicher Hinsicht den Grundstein für meinen Weg gelegt haben: all die Liebe und Aufmerksamkeit, die sie von Klein auf geschenkt haben, sowie ihr stetes Interesse an und die große Unterstützung in all meinen Aktivitäten und Aufgaben haben es mir überhaupt erst ermöglicht, dieses Studium und diese Dissertation zu bewältigen – ihnen gilt mein allergrößter Dank.