

Aus dem Zentrum für Operative Medizin
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Hofmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

**Erkenntnisse und Ergebnisse einer prospektiven klinischen Phase II
Studie zur Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms
mit PEG-liposomalen Doxorubicin (Caelyx^R)**



INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jochem Goecke
aus Marburg

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 01.12.2005.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. A. Heidenreich

Korreferent: Prof. Dr. med. T. Kälble

Für Annemarie

† 2002

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 6 |
| 1.1 | DAS PROSTATAKARZINOM | 6 |
| 1.1.1 | Das metastasierte Prostatakarzinom | 6 |
| 1.1.2 | Chemotherapie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom | 8 |
| 1.1.3 | Chemotherapie mit PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx ^R) | 10 |
| 1.1.4 | Klinische Studien mit Caelyx ^R (PEG-liposomalen Doxorubicin) | 12 |
| 1.1.4.1 | Ovarialkarzinom | 12 |
| 1.1.4.2 | Mammakarzinom | 13 |
| 1.1.4.3 | Kaposi-Sarkom | 13 |
| 1.1.4.4 | Bronchialkarzinom | 14 |
| 1.1.4.5 | Weichteilsarkome | 14 |
| 1.1.4.6 | Kopf-Hals-Tumore | 15 |
| 1.1.4.7 | Prostatakarzinom | 15 |
| 2 | MATERIAL UND METHODIK | 20 |
| 2.1 | ZIEL DER STUDIE | 20 |
| 2.2 | STUDIENDESIGN | 20 |
| 2.3 | PATIENTENGUT | 20 |
| 2.3.1.1 | Rekrutierung | 20 |
| 2.3.1.2 | Einschlusskriterien | 21 |
| 2.3.1.3 | Ausschlusskriterien | 21 |
| 2.4 | THERAPIEZUORDNUNG, MEDIKATION UND BEHANDLUNG | 22 |
| 2.4.1 | Therapieschemata | 22 |
| 2.4.2 | Applikation und Dosierung | 23 |
| 2.4.3 | Vorgehen bei Nebenwirkungen | 23 |
| 2.4.3.1 | Hypersensitivitätsreaktion | 23 |
| 2.4.3.2 | Kardiotoxizität | 25 |
| 2.4.3.3 | Dermatologische Nebenwirkung | 25 |
| 2.4.4 | Dosismodifikation | 26 |
| 2.4.4.1 | Start- und modifizierte Dosis | 26 |
| 2.4.4.2 | Dosismodifikation aufgrund hämatologischer Toxizität | 26 |
| 2.4.4.3 | Dosismodifikationen aufgrund nicht-hämatologischer Toxizität | 27 |
| 2.4.4.4 | Gastrointestinale Nebenwirkungen | 27 |
| 2.4.4.5 | Dermatologische Nebenwirkungen | 28 |
| 2.4.4.6 | Kardiale Nebenwirkungen | 28 |
| 2.4.4.7 | Hepatotoxizität | 28 |
| 2.4.4.8 | Nephrotoxizität | 28 |
| 2.4.4.9 | Andere gravierende Organtoxizitäten | 28 |
| 2.4.5 | Dauer und Anzahl der Chemotherapiezyklen | 29 |
| 2.4.6 | Randomisierung und Stratifikation | 29 |
| 2.4.7 | Ausscheiden eines Patienten aus der protokollgemäßen Therapie | 30 |
| 2.5 | DOKUMENTATION UND BEURTEILUNG | 30 |
| 2.5.1 | Basisdokumentation | 30 |
| 2.5.2 | Verlaufsdokumentation | 31 |
| 2.5.3 | Effektivitätsparameter | 31 |
| 2.5.4 | Definition der Ereigniszeiten | 32 |
| 2.5.5 | Dokumentation der Toxizität | 32 |
| 2.6 | STUDIENDAUER UND -VERLAUF | 33 |
| 2.7 | STATISTISCHE AUSWERTUNG | 34 |
| 3 | ERGEBNISTEIL | 35 |
| 3.1 | ALLGEMEINE PATIENTENDATEN | 35 |
| 3.2 | ANSPRECHEN DER THERAPIE | 37 |
| 3.2.1 | PSA-Ansprechen | 37 |
| 3.2.2 | Schmerztherapeutisches Ansprechen | 41 |
| 3.3 | ÜBERLEBENSZEITRÄUME | 43 |
| 3.3.1 | Gesamtüberleben | 43 |
| 3.3.2 | Progressionsfreies Überleben und Überlebenszeiten der PSA-Responder | 44 |
| 3.3.3 | Überlebensfunktion | 46 |
| 3.4 | LEBENSQUALITÄT | 47 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.5 | TOXIZITÄTEN | 48 |
| 3.5.1 | <i>Unerwartete Ereignisse im Therapieverlauf</i> | 48 |
| 3.5.2 | <i>Alkalische Phosphatase</i> | 50 |
| 3.5.3 | <i>Laborchemische und klinische Toxizitäten</i> | 52 |
| 3.5.3.1 | Klinische Toxizitäten | 52 |
| 3.5.3.2 | Laborchemische Toxizitäten | 56 |
| 3.6 | ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE | 59 |
| 4 | DISKUSSION | 60 |
| 4.1 | OPTIONEN DER (CHEMO-)THERAPIE BEIM HORMONREFRAKTÄREN PROSTATAKARZINOM (HRPC):..... | 60 |
| 4.1.1 | <i>Übersicht und methodologische Probleme</i> | 60 |
| 4.1.1.1 | Heterogenität der Patientenpopulation: | 61 |
| 4.1.1.2 | Unterschiedliche Studienziele | 63 |
| 4.1.1.3 | Unberücksichtigte gleichzeitige Hormontherapie | 64 |
| 4.1.2 | <i>Vergleich der verschiedenen Caelyx^R-Studienergebnisse</i> | 66 |
| 4.1.3 | <i>Therapie mit Mitoxantron, eine palliative Behandlungsoption</i> | 72 |
| 4.1.4 | <i>Bedeutung von Docetaxel bei der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms</i> ... | 75 |
| 4.1.5 | <i>Bisphosphonate, eine schmerztherapeutische Behandlungsoption beim hormonrefraktären Prostatakarzinom</i> | 80 |
| 4.1.5.1 | Prävention und Therapie der Osteoporose..... | 81 |
| 4.1.5.2 | Vermeidung durch ossäre Metastasen verursachter skelettaler Komplikationen..... | 81 |
| 4.1.5.3 | Palliative Schmerztherapie | 83 |
| 4.2 | EIN EINFACHER KOSTENVERGLEICH DER AUFGEFÜHRTEN MEDIKAMENTÖSEN THERAPIEREGIME FÜR PATIENTEN MIT HORMONREFRAKTÄREM PROSTATAKARZINOM | 86 |
| 4.3 | FAZIT DER CAELYX ^R -STUDIENERGEBNISSE | 88 |
| 4.4 | EMPFEHLUNG | 89 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 90 |
| 6 | ANHANG | 92 |
| 6.1 | LITERATURVERZEICHNIS | 92 |
| 6.2 | BILDANHANG | 103 |
| 6.3 | VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER..... | 104 |
| 6.4 | DANKSAGUNG | 105 |

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Das metastasierte Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist in der westlichen Welt und Deutschland der häufigste bösartige Tumor des Mannes noch vor dem Bronchialkarzinom und die zweithäufigste Tumor bedingte Todesursache bei Männern (Parker et al. 1997; Krebsbroschüre 2002 der Dachdokumentation Krebs im Robert Koch Institut 2002). Jährlich sterben in Deutschland ca. 9.000 Männer an den Folgen eines Prostatakarzinoms (Altwein & Wirth 1994). Dabei nimmt die Zahl der Verstorbenen jährlich um weitere zwei bis drei Prozent zu (Walsh 1994). Das bedeutet, dass sich diese Zahl alle 20 bzw. 30 Jahre verdoppelt. Im Jahre 2001 wurden in den USA 198.000 neue Fälle eines Prostatakarzinoms diagnostiziert, 31.500 starben an den Folgen (American Cancer Society 2001).

Auch wenn die PSA-Serumbestimmung (**P**rostata**S**pezifisches**A**ntigen) eine verbesserte Frühdiagnostik ermöglicht (Catalona et al. 1998), weisen ca. 10 bis 15 Prozent der Patienten bei Diagnosestellung bereits ossäre Metastasen auf und ca. ein Drittel der Patienten befindet sich in einem lokoregionär fortgeschrittenem Tumorstadium. Nach lokalen Therapiemaßnahmen in kurativer Absicht, entwickeln ca. 30 Prozent der Männer ein PSA-Rezidiv als Zeichen für eine spätere systemische Metastasierung (Crawford 1997).

Als Standardtherapie des metastasierten Prostatakarzinoms gilt die Androgendeprivation (Rübben & Altwein 1997), die medikamentös oder durch plastische bilaterale Orchiektomie erzielt wird. Trotz Androgenentzugstherapie werden bis zu 90 Prozent der Patienten innerhalb einer Zeitspanne von zwei bis drei Jahren einen biochemischen Progress erleiden (Rübben & Altwein 1997).

Zu Beginn sprechen 80 Prozent der Patienten auf eine antiandrogene Therapie an. Dieser Zustand hält durchschnittlich für 18 bis 24 Monate an (Caroll et al. 2002; Scher et al. 1995; Schnorr 1999). Trotz maximaler antiandrogener Therapie kommt es in der Folge danach zu einem PSA-Anstieg im Serum. Zeigt die antiandrogene Therapie

keinen Effekt mehr auf den PSA-Serumspiegel und sollte sich dieser Progress durch wiederholte PSA-Messungen bestätigen, so liegt nun ein androgenunabhängiges Prostatakarzinom vor. Dies kann nun durch Antiandrogenentzug und durch sekundäre Hormonmanipulation (z. B. Estramustinphosphat, Kortikosteroide, Ketokonazol) beeinflusst werden - allerdings für nur ca. sechs Monate. Danach ist das Stadium eines sogenannten hormonrefraktären Prostatakarzinoms erreicht (Schnorr 1999; Wirth & Nippgen 2003). Man unterscheidet somit zwischen einer hormonsensitiven und hormonrefraktären Phase des Prostatakarzinoms.

Die Gründe für die Entwicklung eines hormonrefraktären Prostatakarzinoms sind vielfältig. Eine vorstellbare Erklärung ist anhand des Stammzellmodells möglich. Ausgangspunkt ist das Vorkommen von unterschiedlichen hormonsensiblen Zellen in der Prostata (Isaacs 1999). So geht man von vielen androgenabhängigen Epithelzellen, wenigen androgensensiblen Basalzellen und nur einzelnen androgenunabhängigen Stammzellen aus. Gerade diese androgenunabhängigen Stammzellen entziehen sich einer antiandrogenen Therapie. Daraus lässt sich der exakte Entstehungsmechanismus des hormonrefraktären Prostatakarzinoms zwar nicht bis ins letzte Detail, jedoch in seinen grundsätzlichen Zügen verstehen, wie u.a. von Heidenreich et al. (2001b) beschrieben wird.

Scher et al. (1995) nennen ein Prostatakarzinom, das trotz Testosteronentzug wächst und auf keine hormonellen Manipulationen reagiert, ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom (HRPC).

Nach den Vorgaben der PSA-Working Group (Bubley et al. 1999) liegt dann ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom vor, wenn der Testosteronserumspiegel im Kastrationsbereich liegt und ein dreimaliger konsekutiver PSA-Anstieg im Abstand von zwei Wochen nachweisbar ist. Dabei sollte der Anstieg nach Möglichkeit zweifach über dem ehemaligen PSA-Nadir liegen. Der PSA-Anstieg sollte nach einem Antiandrogenentzug auftreten. Außerdem hat ein Progress nachweisbarer bidimensionaler Metastasen vorzuliegen.

Bei Patienten dieses Stadiums ist die Prognose vor Einleitung einer Therapie durch einige Prognosefaktoren abschätzbar. Sowohl die im Skelettszintigramm nachweisbare Anzahl an Metastasen (Rübben & Altwein 1997) mit den daraus folgenden Komplikationen (Scher & Steineck 1995; Vogelzang et al. 1998), als auch der Allgemeinzustand des Patienten gemessen am Karnofsky-Index und die Höhe des Hämoglobin-Wertes scheinen wesentlichen Einfluss auf die Prognose zu haben.

Zumindest konnte dies in verschiedenen Untersuchungen belegt werden (George & Kanthoff 1999; De Voogt et al. 1989 und Denis 1998).

Folgende Therapieoptionen stehen zur Verfügung, wobei keine einheitlichen allgemein gültigen Behandlungskonzepte existieren (Pummer 2000; Rübben & Altwein; Oh & Kantoff 2000; Sternberg 2003):

- Umstellung der hormonellen Therapie, im Sinne einer Second-line-Therapie,
- Palliative chirurgische Maßnahmen,
- Systemische Chemotherapie,
- Palliative Strahlentherapie,
- Schmerztherapie,
- Immuntherapie,
- Chemotherapie.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit speziellen Aspekten der Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom.

1.1.2 Chemotherapie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Aufgrund der langen Zellteilungszyklen bei nur geringer Proliferationsrate der Prostatakarzinomzellen (Tubiana 1976) sowie der alters- und tumorbedingten eingeschränkten Organfunktion der Patienten, wurden Zytostatika beim hormonrefraktären Prostatakarzinom *bis zum Zeitpunkt der Studienplanung* nur begrenzt eingesetzt. Dabei fanden sich in der Literatur sowohl für Phase-II Studien als auch in randomisierten Studien mit ausreichend großen Fallzahlen eine objektive Ansprechrate der Zytostatika von ca. 30 Prozent (u.a. für Adriamycin, Methotrexat, Estramustin, Vinblastin, Cyclophosphamid in Kombination mit Adriamycin, sowie Cyclophosphamid mit Cisplatin und 5-Fluoruracil) (Rübben & Altwein 1997; Murphy et al. 1988; Wirth & Altwein 1991; Fossa et al. 1987; Eisenberger et al. 1985; Yagoda & Petrylak 1993).

Rückblickend vom jetzigen Zeitpunkt kann festgestellt werden, dass mittlerweile einige

Substanzen bei verschiedensten Ansprech- und Zielkriterien gute Therapieerfolge bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom erzielen können. So galt zu Beginn des 21. Jahrhunderts bei symptomatischen Patienten zunächst die Kombinationstherapie mit Mitoxantron und Prednison als Standardtherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms unter palliativer Indikation. Mehrere Studien zeigten hier hohe Ansprechraten (Tannock et al. 1996; Osoba et al. 1999). Mittlerweile stellen nun mehr die Docetaxel-basierten Therapieregime den Standard in der systematischen Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms dar. Sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie wurden hier im Vergleich mit Mitoxantron noch bessere Ansprechraten erzielt, zusätzlich konnten auch positive Auswirkungen auf die verbleibende mittlere Überlebenszeit nachgewiesen werden (Petrylak et al. 2004; Tannock et al. 2004).

Gründe für die Studie mit Caelyx^R:

Auch für Doxorubicin wurde in einem Dosis und Intervall modifizierten Ansatz von Torti et al. (1983) bei wöchentlicher Applikation eine Ansprechrate von 84 Prozent publiziert. Diese mögliche bessere Wirksamkeit und seine im Folgenden beschriebene zusätzliche Eigenschaft als „PEG-liposomales Doxorubicin“ waren einer der Gründe, Doxorubicin zur Therapie bei Patienten mit hormonrefraktären Prostatakarzinom zu untersuchen. Ein anderer Grund war die Nichtverfügbarkeit von Docetaxel zum damaligen Zeitpunkt.

Für das Polyethylenglycolisierte (PEG) -liposomale Doxorubicin (Caelyx^R) existierten bis zum Beginn der vorliegenden Studie in der Literatur keine publizierten Daten bezüglich klinischer Phase-I-, -II- und -III-Studien beim HRPC. Und das obgleich bereits im Tierversuch an einer Reihe von Tumoren, u.a. Brust-, Prostata-, Pankreas- und Ovarialkarzinomen, mit PEG-liposomalen Doxorubicin signifikant höhere intratumorale Doxorubicinkonzentrationen und auch signifikant bessere Ansprechraten nachgewiesen werden konnte, als bei Gabe von äquivalenten Dosen freien Doxorubicin (Gabizon & Martin 1997; Huang et al. 1992). Diese pharmakologische Fortentwicklung suggerierte eine höhere Tumorspezifität dieser Substanz.

1.1.3 Chemotherapie mit PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx^R)

PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx^R) ist eine Liposomenverbindung, bei der Doxorubicin-Hydrochlorid (Doxorubicin-HCL) in Liposomen eingeschlossen ist, an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglycol (MPEG) gebunden ist. Durch diese so genannte „Polyethylenglycolisierung“ werden die Liposomen vor der Phagozytose durch Makrophagen geschützt. Daraus resultiert eine längere systemische Blutzirkulationszeit und eine potentielle längere Wirkungszeit (Allen 1997; Gabizon & Martin 1997).

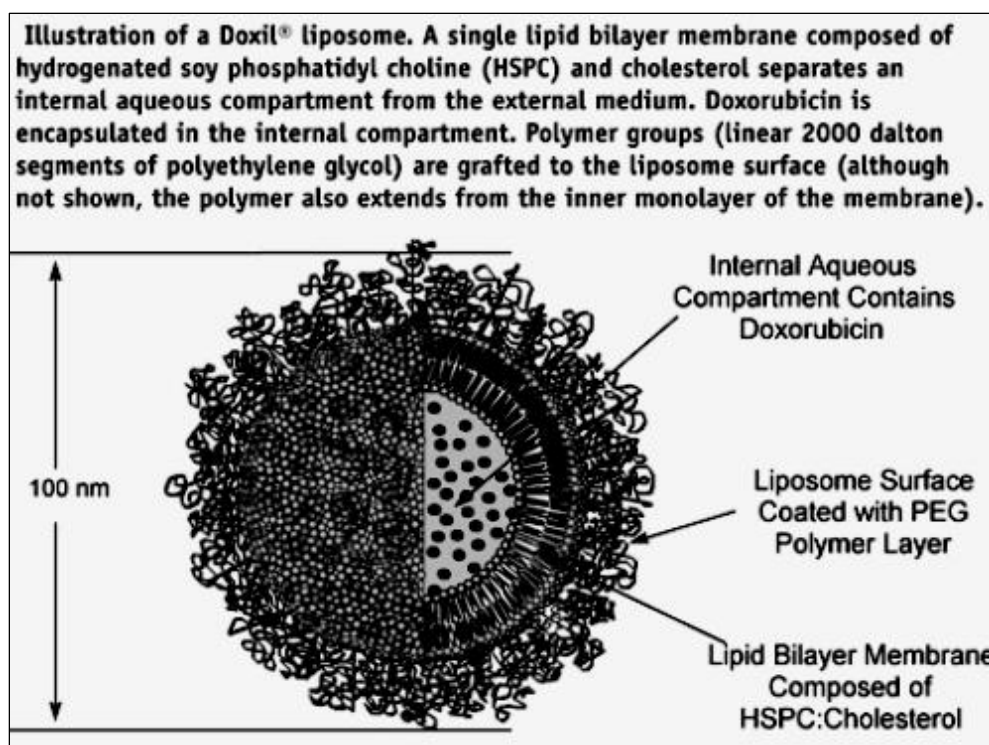


Abbildung 1-1: Aufbau eines Caelyx^R-Moleküls nach Judson et al. (2001)

Die polyethylenglykolisierten Liposome 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 Lipid-Doppelmembran und den Plasmabestandteilen (Makrophagen, RES-System) vermindert. Bei einem mittleren Durchmesser von ca. 100 nm sind die polyethylenglykolisierten Liposomen so klein, dass sie problemlos durch die tumornahen endothelgeschädigten Blutgefäße hindurchtreten (extravasieren) können. Gesundes Gewebe dagegen bleibt aufgrund intakter (läsionsfreier) Blutgefäße zum größten Teil von der zytotoxischen Caelyx^R-Wirkung verschont, wie im

Tierversuch an Mäusen mit C26-Colonkarzinom und transgenen Mäusen mit Kaposi-Sarkom-ähnlichen Läsionen gezeigt werden konnte (Huang et al. 1992; Huang et al. 1993).

Der eigentliche Wirkstoff von Caelyx^R ist Doxorubicin-Hydrochlorid, ein zytotoxisches Antibiotikum (der Anthrazykline-Gruppe), dessen genauer antineoplastischer Wirkungsmechanismus zurzeit noch nicht bekannt ist. Es wird jedoch vermutet, dass die zytotoxische Eigenschaft im Wesentlichen auf eine Inhibierung der RNA-, DNA- und Proteinsynthese beruht (Osieka & Efferth 1996).

Die Pharmakokinetik von Caelyx^R unterscheidet sich wesentlich von der des normalen (freien) Doxorubicin. Die Verteilung von Caelyx^R im Gewebe findet in zwei Phasen statt: in einer relativ kurzen ersten Phase (~ 5 Stunden) und in einer verzögerten zweiten Phase (~ 55 Stunden). In dieser zweiten Phase findet man den höchsten Anteil der Gewebskonzentration (Allen 1997; Gabizon & Martin 1997; Gabizon et al. 1998). Bei vergleichbaren Dosen sind die Plasmakonzentrationen von Caelyx^R bedeutend höher als jene, die mit freiem Doxorubicin erzielt werden.

Auch die Gewebekonzentrationen von Caelyx^R sind vier bis zehnfach höher als die des freien Doxorubicin, wie Biopsien von Kaposi-Sarkomen 48 und 96 Stunden nach systemischer Applikation von 20 mg/m² Caelyx^R zeigten (Northfelt 1994).

Die Tumorselektivität von Caelyx^R wurde durch vergleichende Biopsien an Kaposi-Sarkomen und normaler Haut belegt: 48 Stunden nach der systemischen Applikation von 20 mg/m² Caelyx^R lag die Doxorubicinkonzentration in der Tumorkläsion im Mittel 19mal (bei einem Bereich von 3 bis 53) höher als in normaler, gesunder Haut (Northfelt 1994).

Bezüglich der therapeutischen Effektivität und Toxizität konnte man auf die Daten von 308 Patienten mit maligner Grunderkrankung sowie auf Daten von 705 Patienten mit Kaposi-Sarkom zurückgreifen (Alberts & Garcia 1997). Diese Patienten wurden in zwölf Phase-I- und -II-Studien bzw. in mehreren klinischen Phase-III-Studien untersucht.

1.1.4 Klinische Studien mit Caelyx^R (PEG-liposomalen Doxorubicin)

1.1.4.1 Ovarialkarzinom

Beim *cisplatinrefraktären Ovarialkarzinom* berichteten Muggia et al. (Muggia et al. 1997 und Muggia 1997) nach Gabe von 50 mg/m² Caelyx^R über eine Ansprechrate von 26 Prozent für partielle und komplette Remissionen. Die Ansprechdauer betrug acht bis 12 Monate. Die Nebenwirkungen wurden als tolerabel beschrieben, 37 Prozent der Patienten erhielten eine Dosisreduktion aufgrund einer Stomatitis oder einer palmar-plantaren Erythrodyästhesie des Schweregrades 3 oder 4 (siehe Abbildung im Bildanhang). Bei 20 Prozent der Patienten musste die Dosis wegen einer Neutropenie (Grad 3/4) reduziert werden.

Israel et al. (2000) sowie Safra et al. (2001) beschrieben Ansprechraten von 19 Prozent und 23 Prozent bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit Cisplatin vorbehandelt waren. Die Verträglichkeit bei Dosierungen von 40 bis 60 mg/m² im dreiwöchentlichen Intervall war gut. Es wurden 44 bzw. 52 Patientinnen therapiert.

Johnston & Gore (2001) analysierten drei Phase-II-Studien hinsichtlich der Wirksamkeit von Caelyx^R als second-line Therapie nach initialem Therapieversagen von Paclitaxel und Cisplatin bei 186 Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Sie fanden Ansprechraten von neun bis 15 Prozent. Im Vergleich zu freiem Doxorubicin bescheinigten sie Caelyx^R ein wesentlich besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis: So war das Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu äquivalenten kumulativen Dosen freien Doxorubicins geringer, was insbesondere auf eine Alopezie oder eine Neutropenie zutrifft. Die wesentliche unerwünschte Wirkung war in 25 Prozent der Fälle eine palmar-plantare Erythrodyästhesie Grad 3 und 4. Durch Dosis- und Intervallveränderungen sollte dies aber beherrschbar sein.

In einer Phase-III-Studie (Muggia & Hamilton 2001, Gordon et al. 2001) zeigte Caelyx^R als second-line Chemotherapie zudem bessere Ansprechraten als Topotecan. 239 Patienten erhielten alle vier Wochen 50 mg/m² Caelyx^R. Bei Ansprechraten von 20 Prozent zeigte sich auch hier wieder, dass die palmar-plantare Erythrodyästhesie das häufigste unerwünschte Ereignis war. Sie entwickelte sich insgesamt bei 49 Prozent der Patienten, allerdings nur bei knapp 23 Prozent im Schweregrad 3 oder 4. Dosismodifikationen ebenso wie Therapieabbrüche lagen in den meisten Fällen im Auftreten dieser palmar-plantare Erythrodyästhesie begründet. Trotzdem stellt Caelyx^R

bei Patientinnen mit refraktärem Ovarialkarzinom eine gute Behandlungsoption nach initialem Therapieversagen einer Cisplatintherapie im Sinne einer second-line Therapie dar (Gordon et al. 2001).

1.1.4.2 Mammakarzinom

Über das *Mammakarzinom* existiert mittlerweile eine Vielzahl an Studien zur Therapie mit liposomalen Doxorubicin. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschränkt sich die Betrachtung auf die vor Studienbeginn existierenden Phase-I und –II-Studien Daten. Hier wurden etwas höhere und bessere Ansprechraten als bei Patientinnen mit cisplatinrefraktärem Ovarialkarzinom publiziert (Alberts & Garcia 1997; Muggia 1997; Ranson et al. 1997). Unter einer Dosierung von 45 oder 60 mg/m² alle drei bzw. vier Wochen wurde eine Ansprechrate von 31 Prozent erreicht. Mit 34 Prozent war die palmar-plantare erythrodysästhesie Grad 3/4 die häufigste schwere Nebenwirkung. 32 Prozent der Behandelten zeigten eine Stomatitis Grad 3/4 und 27% eine Neutropenie Grad 3/4. Auch hier musste eine Dosismodifikation aufgrund der Nebenwirkung erfolgen. Bemerkenswert war der Rückgang der Rate an palmar-plantaren Erythrodysästhesie Grad 3/4 bei einer Dosis von 45 mg/m² und vierwöchentlicher Applikation, auf 15 Prozent der Patienten (Ranson et al. 1997).

1.1.4.3 Kaposi-Sarkom

Bei HIV-Verursachten und bioptisch gesicherten *Kaposi-Sarkom* zeigte Caelyx^R als Langzeitchemotherapeutikum in einer Phase-II-Studie ein gutes Ergebnis (Hengge et al. 2001). Die Ansprechrate bei den 52 Patienten, die über vier Jahre behandelt wurden, lag bei über 60 Prozent. Jeder Patient erhielt im Durchschnitt 22,8 Zyklen, die Dosis betrug 20 mg/m² Caelyx^R pro Zyklus. Appliziert wurde im dreiwöchentlichen Intervall. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Leukopenien, Neutropenien, Anämien und Leberenzymveränderungen. Die Schweregrade 3 und 4 traten in bis zu 21 Prozent der Fälle auf. In diesem Kollektiv trat nur eine geringe Rate an palmar-plantaren Erythrodysästhesien (4%) auf. Eine effektive und sichere Langzeitmedikation für die Behandlung des fortgeschrittenen Kaposi-Sarkoms bei Patienten, die an AIDS erkrankten, konnte für Caelyx^R nachgewiesen werden (Hengge et al. 2001).

1.1.4.4 Bronchialkarzinom

Bei Patienten mit Rezidiv eines *kleinzelligen Bronchialkarzinoms* (SCLC) bestätigte sich ebenfalls das günstige Nebenwirkungsprofil und somit die gute Verträglichkeit des Zytostatikum. Allerdings zeigte Caelyx^R unter einer Dosierung von 50 mg/m² (Wiederholungszyklus alle vier Wochen) nur ein begrenztes Ansprechen, was möglicherweise in der weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung der Studienpatienten und der damit verbundenen schlechten allgemeinen Prognose begründet lag (Samantas et al. 2000).

1.1.4.5 Weichteilsarkome

In einer von Judson et al. (2001) publizierten Phase-II-Studie bei 92 Patienten mit metastasiertem *Weichteilsarkom*, wurde die Effektivität und Toxizität von Caelyx^R mit der des freien Doxorubicin verglichen. Es konnten bei einer Dosis von 50 mg/m² und vierwöchiger Gabe bei gleicher Wirksamkeit (10% Caelyx^R versus 9% Doxorubicin) geringere Nebenwirkungen für die Caelyx^R-Gruppe nachgewiesen werden. Die häufigste Nebenwirkung war auch hier die palmar-plantare Erythrodyästhesie, welche in insgesamt 50 Prozent der Fälle auftrat, bei 20 Prozent in Schweregrad 3 oder 4. Es wurde jedoch eine deutlich geringere myelosuppressive Wirkung zum freien Doxorubicin ebenso wie geringere Raten an Alopezien nachgewiesen (Neutropenie Grad 3/4 6% versus 77%; Alopecie Grad 2/3 6% versus 86%). Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren selten. Caelyx^R wird aus diesem Grund für weitere kombinierte Chemotherapiestudien bei Weichteilsarkomen vorgeschlagen.

Im Widerspruch hierzu steht allerdings das Ergebnis einer kleineren Phase-II-Studie von Chidiac et al. (2000). Hier konnte an 15 Patienten bei gleicher Dosierung (50 mg/m²) Caelyx^R kein objektives Ansprechen der Therapie dokumentiert werden. 20 Prozent der Patienten entwickelten eine Leuko- oder Neutropenie Grad 3/4, jedoch nur sieben Prozent (ein Patient) eine palmar-plantare Erythrodyästhesie Grad 3. Eine palmar-plantare Erythrodyästhesie in Schweregrad Grad 4 trat nicht auf. Zudem wurde eine Altersabhängigkeit im Auftreten der palmar-plantaren Erythrodyästhesie durch die Daten suggeriert. Toxizitäten traten insgesamt in 60 Prozent der Fälle im Schweregrad 3 und 4 auf. Hier zeigte sich für Caelyx^R unter 50 mg/m² Dosis und vierwöchigen Wiederholungszyklus eine fehlende therapeutische Wirksamkeit.

1.1.4.6 Kopf-Hals-Tumore

In einer von Caponigro et al. (2000) durchgeführten klinischen Phase-I-Studie wurden 24 Patienten mit Caelyx^R behandelt. Die initiale Dosis betrug 30 mg/m², danach folgte eine schrittweise Dosiserhöhung um 5 mg/m² nach jeweils drei Wochen, bis mehr als ein Drittel der Patienten eine dosislimitierende Toxizität entwickelten. Nach fünf Zyklen zeigte sich eine Ansprechrate von 33 Prozent. Auch bei den Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen war die palmar-plantare Erythrodyssästhesie mit 58 Prozent die häufigste Nebenwirkung. Eine Stomatitis zeigten 46 Prozent, die in 13 Prozent der Fälle dosislimitierend war. Eine Neutropenie trat bei 42 Prozent auf, die bei zwei Patienten (ca. 8%) der Dosis limitierende Faktor war. Andere Nebenwirkungen traten nur selten und in milder Ausprägung auf. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Caelyx^R eine sichere und viel versprechende Therapieoption bei Kopf-Hals-Tumoren ist und in weiteren klinischen Studien untersucht werden sollte.

Harrington et al. (2001) berichteten dann ähnliches über die 60 von ihnen behandelten Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Halsbereich. Sie applizierten 40 mg/m² Caelyx^R alle vier Wochen. Die Ansprechrate lag mit 42 Prozent höher als bei Caponigro et al. Zwar entwickelten 50 Prozent der Patienten nach dem zweiten Zyklus eine palmar-plantare Erythrodyssästhesie, diese jedoch nicht in Schweregrad 3 oder 4. Auch kam es zu keinen weiteren Toxizitäten in dieser Schwere. Ebenso wenig traten kardiotoxischen Nebenwirkungen auf. In der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren zeigt Caelyx^R bei den Plattenepithelkarzinomen danach signifikante Wirksamkeit. Weitere Untersuchungen sind nach Ansicht der Autoren gerechtfertigt.

1.1.4.7 Prostatakarzinom

In den Jahren 2000 und 2002 wurden drei Studien zur Caelyx^R-Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms publiziert. Die Ergebnisse dieser klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien sollten unter Beachtung der Ansprechkriterien und der Häufigkeit einer palmar-plantaren Erythrodyssästhesie betrachtet werden. Nur so scheint eine spätere Vergleichbarkeit mit der von uns durchgeführten prospektiv randomisierten Phase-II-Studie möglich.

Hubert et al. (2000) publizierten eine Dosisfindungsstudie über Caelyx^R bei 15 Patienten mit metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinomen. Zehn Patienten erhielten alle vier Wochen 60 mg/m² Caelyx^R, weitere fünf Patienten 45 mg/m² alle drei Wochen. Die Ansprechrate betrug 20 Prozent, allerdings zeigte sich ein Abfall des

PSA-Wertes um mindestens 50 Prozent nach Therapiebeginn in nur 13 Prozent der Fälle. Dieser Abfall des PSA-Wertes wurde lediglich für die 60 mg/m²-Behandlungsgruppe dokumentiert. Eine Dosisreduktion erfolgte bei sieben Patienten, davon bei fünf Patienten unter 60 mg/m² Dosierung. Grund hier für waren viermal eine Stomatitis, zweimal eine palmar-plantare Erythrodyästhesie und einmal eine myelotoxische Wirkung von Caelyx^R. In Schweregrad 3 und 4 trat eine Stomatitis bei vier Patienten (27%), sowie eine palmar-plantare Erythrodyästhesie bei drei Patienten (20%) auf. Die Stomatitis zeigte ein dosisabhängiges Auftreten, sie entstand bei neun von zehn Patienten unter 60 mg/m². Dagegen schien ein häufigeres und schwereres Vorkommen der palmar-plantaren Erythrodyästhesie abhängig von der Länge des Zyklusintervalls zu sein. Mindestens zwei Zyklen waren notwendig, dann entwickelten alle Patienten unter 45 mg/m² Caelyx^R eine mehr oder minder schwere Form (Grad 1 bis 4). Hingegen zeigte sich im längeren Wiederholungsintervall unter 60 mg/m² ein selteneres Auftreten (20%) und dann in schwächerer Ausprägung (maximal Grad 2).

Andere Nebenwirkungen waren gering, es zeigte sich eine geringe Myelosuppression, bei einem Patienten ein leichte (keine totale) Alopecie. Karditoxische Wirkungen für Caelyx^R wurden nicht nachgewiesen. Die Autoren folgerten aus ihren Daten, dass die toxischen Nebenwirkungen nur teilweise dosisabhängig sind, vielmehr würden sie durch die Länge des Wiederholungsintervalls wesentlich beeinflusst.

Dieses Ergebnis sei übereinstimmend mit den von Uziely et al. (1995) publizierten Daten, nach welchen toxische Schleimhautveränderungen (Stomatitiden) unter höherer Dosierung häufiger auftreten und sich toxische Hauterscheinungen (palmar-plantare Erythrodyästhesien) bei kurzen Wiederholungsintervallen häufiger zeigen.

Die Autoren bestätigten die bisher publizierten Daten zum Nebenwirkungsprofil von Caelyx^R, wie sie bei der Therapie von anderen Tumorentitäten beschrieben wurden (Muggia et al. 1997; Ranson et al. 1997): Stomatitis und palmar-plantare Erythrodyästhesie sind die häufigsten und schwersten Nebenwirkungen einer Caelyx^R-Therapie, bei geringer Knochenmarksdepression und geringem Haarverlust.

Des Weiteren seien die verwendeten Dosierungsschemata dieser Studie wegen der hohen Rate an Nebenwirkungen so nicht tolerabel. Eine gewisse Therapieeffektivität beim hormonrefraktären Prostatakarzinom konnte trotzdem dokumentiert werden (PSA-Abfälle > 50%). Weitere Studien schienen demnach gerechtfertigt, bei Wahl einer geringeren Dosis-Intensität könnte die Zahl der unerwünschten Haut- und Schleimhautveränderungen wahrscheinlich geringer gehalten werden. Eine

kardiotoxische Wirkung von Caelyx^R trat in diesem Patientenkollektiv nicht auf (Hubert et al. 2000).

Fossa et al. (2002) publizierten eine Phase-II-Studie zur Effektivität von Caelyx^R beim symptomatischen hormonunabhängigen Prostatakarzinom. 28 Patienten wurden mit maximal sechs Zyklen 40 mg/m² Caelyx^R und vierwöchentlichem Wiederholungsintervall behandelt. Die Ansprechrate betrug 13 Prozent (drei Patienten). Bemerkenswert war, dass als Kriterium für ein Ansprechen ein PSA-Wertabfall um mindestens 50 Prozent des Ausgangswertes definiert war. Die Messung wurde vier und acht Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt. Kein Patient zeigte einen PSA-Abfall über 50 Prozent in einem Zeitraum von mehr als vier Wochen. Es zeigte sich keine WHO Grad 4 Toxizität. Bei drei Patienten (10%) musste aufgrund einer Toxizität Grad 3 eine Dosisreduktion bzw. -modifikation durchgeführt werden. Zu einer palmar-plantaren Erythrodyssästhesie kam es nur bei drei Patienten, die jedoch keine Dosis- oder Intervalländerung notwendig machte. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle), davon in 29 Prozent der Fälle Grad 2, nur vier Prozent Grad 3.

Caelyx^R zeigt diesen Daten zur Folge ein begrenztes Ansprechen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. Eine Dosiserhöhung sei bei geringen hämatologischen Nebenwirkungen theoretisch denkbar, berücksichtigt werden sollte jedoch die hohe Inzidenz an Patienten mit Übelkeit und Erbrechen (29% Grad 2/3 nach WHO). Eine Dosissteigerung scheint dadurch begrenzt. Auch würde eine höhere Dosis das Risiko der Entwicklung einer Stomatitis und einer palmar-plantare Erythrodyssästhesie begünstigen. Hier wird auf die Publikation von Hubert et al. (2000) verwiesen, die zeigen konnten, dass Caelyx^R unter einer Dosis von 60 mg/m² und vierwöchiger Gabe zu schweren toxischen Haut- und Schleimhauterscheinungen führte (Fossa et al. 2002).

McMenemin et al. (2002) publizierten eine weitere Phase-II-Studie über 14 Patienten mit metastasierten, hormonrefraktären Prostatakarzinom und wählten eine Dosierung von 50 mg/m² Caelyx^R alle vier Wochen für maximal vier Zyklen. Als Ansprechkriterium galt ein PSA-Abfall \geq 50 Prozent nach vier Wochen; danach betrug die Ansprechrate 21 Prozent (3 Patienten). Die häufigste Nebenwirkung WHO Grad 3 war auch hier die palmar-plantare Erythrodyssästhesie und die Stomatitis, in zwei Fällen

sogar dosislimitierend. Eine Grad 4 Toxizität trat nicht auf. Aufgrund von Nebenwirkungen musste die Dosis zweimal modifiziert werden. Es trat einmal eine Neutropenie Grad 4 auf, der betroffene Patient entwickelte eine Sepsis Grad 3 und verstarb an den Folgen. Gastrointestinale Nebenwirkungen zeigten sich insgesamt zwar häufig, jedoch waren sie von nur geringer Ausprägung (kein Patient mit Schweregrad 3 oder 4). Ebenso bestätigte auch diese Studie die niedrige Rate an Alopezien unter Caelyx^R (0%). Ähnliches gilt für die kardiotoxische Eigenschaft von Caelyx^R. Im Gegensatz zu den anderen Studien wurde bei einem Patienten mit bekannter Koronarer Herzerkrankung eine Angina pectoris dokumentiert. Obwohl auch bei ihm keine Änderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nachgewiesen werden konnte, wurde die Therapie sicherheitshalber abgebrochen. Bei der Untersuchung der Lebensqualität der Patienten mit dem QLQ-C30 Fragebogen (Quality of Life Questionnaire) kam es zu keiner signifikanten Veränderung durch die Therapie. Die fehlende Evaluationsmöglichkeit der Haut- und Schleimhautveränderungen wurde von den Autoren angesprochen, da es sich doch um die wesentliche Nebenwirkung der Caelyx^R-Therapie handelte. Resümee war, dass die Behandlung wesentlich von den aufgetretenen Nebenwirkungen beeinflusst wurde (nur 4 der 14 Patienten erhielten alle 4 Zyklen) und die Therapie nur mäßig ansprach (McMenemin et al. 2002).

Wie in den beiden vorangegangenen Publikationen (Fossa et al. 2002; Hubert et al. 2000), bestätigt sich die bessere Verträglichkeit von Caelyx^R im Vergleich zu freiem (herkömmlichen) Doxorubicin, vor allem durch geringeres Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen, praktisch kein Nachweis einer Alopecie, jedoch erheblich höheres Auftreten unerwünschter Haut- und Schleimhautveränderungen. Die hämatotoxische Wirkung scheint dagegen gering zu sein (McMenemin et al.2002).

Table 1: Zusammenfassung der objektiven Ansprechraten verschiedener Tumorentitäten in Phase-II- Studien zur Monotherapie mit Caelyx^R

| Autor | Studienart-Patientenzahl | Dosis (mg/m²) | Zyklusdauer | Tumor | Ansprechraten |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|
| Muggia et al. 1997 | Phase II, N=35 | 50 | 3 Wo. | Ovarial-Ca | 26% |
| Israel et al. 2000 | Phase II, N=44 | 50 | 3 Wo. | Ovarial-Ca | 19% |
| Safra et al. 2001 | Phase I/II, N=52 | 40-60 | 3 Wo. | Ovarial-Ca | 23% |
| Gordon et al. 2001 | Phase III, N=239 | 50 | 4 Wo. | Ovarial-Ca | 20% |
| Ranson et al. 1997 | Phase II, N=71 | 60 | 3 Wo. | Mamma-Ca | 31% |
| Hengge et al. 2001 | Phase II, N=52 | 20 | 3 Wo. | HIV-Kaposi-Sarkom | 65% |
| Samantas et al. 2000 | Phase II, N=14 | 50 | 4 Wo. | Kleinzelliges Bronchial-Ca | 0% |
| Judson et al. 2001 | Phase II, N=50 | 50 | 4 Wo. | Weichteilsarkom | 10% |
| Chidiac et al. 2000 | Phase II, N=15 | 50 | 4 Wo. | Weichteilsarkom | 0% |
| Caponigro et al. 2000 | Phase I, N=24 | 30 | 3 Wo. | Kopf-Hals-Tumor | 33% |
| Harrington et al. 2001 | Phase II, N=20 | 40 | 3 Wo. | Kopf-Hals-Tumor | 42% |
| Hubert et al. 2000 | Phase I/II, N=15 | 45/60 | 3/4 Wo. | HRPC | (20%) 13% ¹ |
| Fossa et al. 2002 | Phase II, N=28 | 40 | 4 Wo. | HRPC | 13% ¹ |
| McMenemin et al. 2002 | Phase II, N=14 | 50 | 4 Wo. | HRPC | 21% ¹ |

HRPC: Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

¹ Ansprechraten beim hormonrefraktären Prostatakarzinom nur für Patienten mit PSA-Abfall von mind. 50%

2 Material und Methodik

2.1 Ziel der Studie

Primäres Studienziel war, die Toxizität der antineoplastischen Therapie von Caelyx^R mit zwei unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsintervallen gemäß WHO-Kriterien in Häufigkeit und Schweregrad zu erfassen.

Sekundäres Zielkriterium war, die antineoplastische Effektivität von Caelyx^R, das schmerztherapeutische Verhalten des Patienten sowie nach Möglichkeit seine Lebensqualität zu erfassen. Ebenfalls sollten die Remissionsrate und -dauer, die Überlebenszeit und die Zeit bis zum Therapieversagen erfasst werden.

Die Lebensqualität der Patienten unter den verschiedenen Therapiearmen wurde anhand einer Patienten-Selbsteinschätzung mittels des allgemein bekannten EORTC QLQ-C30 Fragebogens (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) ermittelt.

2.2 Studiendesign

Die Studie wurde als offene prospektive, randomisierte, multizentrische Phase-II-Dosisfindungsstudie angelegt und umfasste insgesamt 48 Patienten.

Hiervon konnte bei 47 Patienten mit einer Caelyx^R-Therapie begonnen werden und bei 46 Patienten das Ansprechen ihres PSA-Wertes ausgewertet werden.

2.3 Patientengut

2.3.1.1 Rekrutierung

Die Patienten wurden zu einem großen Teil (n = 20) aus dem Patientengut der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg rekrutiert und anschließend in der Poliklinik ambulant therapiert. Ebenso wurde eine größere Anzahl (n = 25) Patienten für die Studie in der Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität zu Köln gewonnen und therapiert. Eine kleinere Anzahl von Patienten stellte sich in der urologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Pasewalk (n = 3) für die Caelyx^R Studie zur Verfügung.

2.3.1.2 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die zur Studie zugelassen wurden, mussten folgende Kriterien erfüllen, um für die Studie geeignet zu sein und zugelassen zu werden:

- Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom
- Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
- Dreimaliger PSA-Anstieg
- Keine Strahlen- oder Chemotherapie vier Wochen vor Studienbeginn
- Karnofsky-Index von 50 und mehr
- Voraussichtliche Lebenserwartung von mindestens sechs Monate
- Adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion
- Zahl der Neutrophilen mind. $1.500 \times 10^6/l$
- Zahl der Thrombozyten mind. $100.000 \times 10^6/l$
- Gesamtbilirubin nicht größer als das 1.25fache des oberen Normwertes (1,0 mg/dl)
- GOT/ GPT nicht größer als das dreifache des oberen Normwertes (GOT 27 U/l und GPT 21 U/l)
- Normale Herzfunktion (EKG und UKG)
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

2.3.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die irgendeines der nachfolgend aufgeführten Kriterien aufwiesen, durften nicht in die Studie aufgenommen werden:

- Vorausgegangene Chemotherapie mit Anthrazyklinen (kumulative Höchstdosis von Doxorubicin 450 mg/m^2)
- Klinisch relevante atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- Schwere myokardiale Insuffizienz oder kardiovaskuläre Erkrankung (NYHA Grad III bis IV)

- Klinisch oder elektrokardiographisch nachgewiesener Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate
- Akute Infektionen oder andere Erkrankungen, die eine Applikation der Chemotherapie ausschließen, einschließlich bekannter allergischer Reaktion auf Doxorubicin
- Zustand nach Splenektomie
- Psychiatrische Erkrankung
- Drogen- und Alkoholabusus
- Geschäftsunfähigkeit
- Teilnahme an einer anderen Studie mit experimentellen Wirkstoffen, innerhalb der letzten 30 Tage

2.4 Therapiezuordnung, Medikation und Behandlung

2.4.1 Therapieschemata

| | Dosierung | Intervall | Verabreichung | Anzahl Zyklen |
|-------|----------------------|-----------|-------------------|---------------|
| Arm A | 25 mg/m ² | 2 Wochen | i.v. über 0.5-1 h | Max. 12 |
| Arm B | 50 mg/m ² | 4 Wochen | i.v. über 0.5-1 h | Max. 6 |

Tabelle 1: Dosierschemata

2.4.2 Applikation und Dosierung

Caelyx^R wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus folgendermaßen appliziert:

Entsprechend der Dosierung der oben aufgeführten Therapiearme wurde Caelyx^R in einer 500 ml Glucose-Lösung gelöst und über den Seitenanschluss eines Dreiwege-Infusionshahns einer (sicher durchgängigen) Venenverweilkanüle am Arm über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten infundiert. Nach der Infusion (von Caelyx^R) wurde wahlweise mit 100 bis 250 ml physiologische Kochsalzlösung oder 5% Glucose-Lösung nachgespült, um mögliche Rückstände von Caelyx^R aus der Vene auszuwaschen bzw. der Entstehung eines peripheren Depot des Zytostatikums entgegenzuwirken.

Die individuelle Dosis des Zytostatikums für den einzelnen Patienten ergab sich aus dem Therapieschemata (siehe *Tabelle 1*) entsprechend der individuellen Körperoberfläche des Patienten. Die Körperoberfläche wurde anhand von Gewicht und Körpergröße mit Hilfe der Formel:

$$\sqrt{(\text{Gewicht [in kg]} \times \text{Größe [in cm]}) \times 0,01672 \text{ [Korrekturfaktor]}}$$

berechnet, wobei keine Begrenzung oder Adjustierung an das Idealgewicht erfolgte. Eine Adjustierung der Dosis sollte nur erfolgen, wenn sich die Körperoberfläche um mehr als zehn Prozent während der Studie verändern würde.

Als begleitende Medikation erhielten die Patienten täglich 8 mg Dexamethason oral, beginnend einen Tag vor Caelyx^R-Applikation bis zum fünften Tag danach. Des Weiteren erhielt jeder Patienten über die gesamte Zeitspanne der Chemotherapie eine tägliche Gabe von 300 mg Vitamin B6 oral. Fakultativ war die Gabe eines Antiemetikums wie Odansetron.

2.4.3 Vorgehen bei Nebenwirkungen

2.4.3.1 Hypersensitivitätsreaktion

Während der Infusion von Caelyx^R können Reaktionen wie Hitzegefühl, Atemnot, Gesichtsschwellung, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Druckgefühl in Brust und Kehle, sowie Hypotonie auftreten, welche in der Regel innerhalb der ersten

fünf Minuten erscheinen und hierbei auch nur zu Beginn des ersten Zyklus, nicht jedoch bei späteren Folgezyklen mit Caelyx^R (Alberts & Garcia 1997, Skubitz & Skubitz 1998). Eine vorübergehende Infusionsunterbrechung oder eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit können innerhalb von fünf bis 15 Minuten zu einem Rückgang der beschriebenen Reaktionen führen (Skubitz und Skubitz 1998), unabhängig davon, ob eine symptomatische Therapie eingeleitet wird oder nicht.

Bei Hypersensitivitätsreaktionen, die nicht sistieren, obwohl die Caelyx^R-Infusion unterbrochen wurde, werden folgende Behandlungsmaßnahmen empfohlen:

- Applikation vom Histaminblocker Clemastin 2 mg i.v.,
- Gabe von Adrenalin iv. (oder eines vergleichbaren Wirkstoffes) alle 15 bis 20 Minuten bis zum Abklingen der Reaktion oder maximal sechs Dosen Adrenalin-Applikation,
- intravenöse Flüssigkeitsgabe bei persistierender Hypotonie.

Bei anhaltenden Atemschwierigkeiten (Giemen, Brummen, pfeifendes, ziehendes Atemgeräusch), die nicht auf Adrenalin (oder einen vergleichbaren Wirkstoff) ansprechen, sollte ein Albuterol-Aerosols verabreicht werden.

Obwohl Kortikosteroide keinen Effekt auf die initiale allergische Reaktion haben, hat sich gezeigt, dass sie die allergische Spät-Reaktion einer Vielzahl von Wirkstoffen hemmt. Um eine protrahierende allergische Reaktionen zu verhindern, sollte 125 mg Methylprednisolon intravenös verabreicht werden.

Als (signifikante) Hypersensitivitätsreaktionen gelten:

- Therapiebedürftige Hypotonie
- Angioödem
- Atemnot, die den Einsatz von Bronchodilatoren notwendig macht
- Generalisierte Urtikaria

Im Falle signifikanter Hypersensitivitätsreaktionen sollte die Infusion von Caelyx^R unterbrochen werden und die Studienzentrale informiert werden. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Hypersensitivitätsreaktion trat nicht auf.

2.4.3.2 Kardiotoxizität

Obwohl im Tierversuch (u.a. mit Kaninchen) gezeigt werden konnte, dass die Kardiotoxizität von Caelyx^R im Vergleich zum freien Doxorubicin geringer ist (Gabizon & Martin 1997; Fachinformation Caelyx^R), wurde aufgrund der noch geringen klinischen Erfahrung für die Studie angenommen, dass das Risiko einer Kardiomyopathie ähnlich hoch ist wie bei freiem Doxorubicin. Grund dafür war die Tatsache, dass noch keine exakten klinischen Untersuchungen für das Risiko der Kardiotoxizität vorlagen (Alberts & Garcia 1997).

In einer klinischen Studie konnte zwar bei 14 Patienten, die eine kumulative Caelyx^R-Dosis von mehr als 450 mg/m² erhielten, keine signifikante Reduktion (>10%) der linksventrikulären Ejektionsfraktion und keine Kardiomyopathie beobachtet werden (Uziely et al. 1995), dennoch wurde die kumulative Höchstdosis von 450 mg/m² entsprechend der Studienvorgabe eingehalten und nie überschritten.

Aufgrund des allgemein bekannten kardialen Risikos von Anthrazyklinen (Oberdisse 1997) sollte bei den Patienten der Studie die Herzfunktion mittels EKG und UKG überprüft werden. Als Hinweis auf eine Kardiotoxizität galt im EKG die Reduzierung des QRS-Komplexes und im UKG ein reduzierter linksventrikulärer Auswurf (Ejektionsfraktion).

2.4.3.3 Dermatologische Nebenwirkung

Bei bis zu 18 Prozent der Patienten ist damit zu rechnen, dass eine palmar-plantare Erythrodyssästhesie WHO Grad 3 oder 4 auftritt (Alberts & Garcia 1997; Coukell et al. 1997). Dabei handelt es sich um schmerzhafte, mit fleckartigen Rötungen einhergehende Hauteruptionen und -ulzerationen an den distalen Extremitäten, insbesondere der Handinnenseiten und der Fußsohlen, siehe hierfür auch Abbildung im Bildanhang (Lokich & Moore 1984).

Zur Prophylaxe einer palmar-plantaren Erythrodyssästhesie wurden die Patienten angewiesen, lockeres Schuhwerk zu tragen, sowie körperliche Aktivitäten, die zu einer erhöhten Verletzung kleinerer Kapillaren an Händen und Füßen führen könnten, weitgehend zu vermeiden. Des Weiteren wurden die Patienten angehalten, Hände und

Füße gründlich zu pflegen und die Innenflächen regelmäßig einzufetten.

Im Falle einer palmar-plantare Erythrodyssästhesie wurde über einen Zeitraum von 14 Tagen viermal täglich 99% Dimethylsulphoxid (DMSO) lokal aufgetragen. (Lopez et al. 1999; Alberts & Garcia 1997).

2.4.4 Dosismodifikation

2.4.4.1 Start- und modifizierte Dosis

Die Standarddosis und somit auch die Startdosis entsprachen Level 0. Eine Reduktion um einen Level in den beiden Armen entspricht einer Reduktion um jeweils 25%.

| | Level 0 | Level -1 | Level -2 |
|-------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Arm A | 25 mg/m ² | 18 mg/m ² | 12.5 mg/m ² |
| Arm B | 50 mg/m ² | 37.5 mg/m ² | 25 mg/m ² |

Tabelle 2: Zu applizierende Caelyx^R-Dosis bei einer Dosismodifikation

2.4.4.2 Dosismodifikation aufgrund hämatologischer Toxizität

Unter folgenden Bedingungen war für den folgenden Zyklus eine Dosismodifikation vorgesehen:

- (1) Aktuelle Neutrophilenzahl kleiner als $0,5 \times 10^9/l$ über mehr als 7 Tage.
- (2) Aktuelle Neutrophilenzahl kleiner als $0,1 \times 10^9/l$ über mehr als 3 Tage.
- (3) Febrile Neutropenie.
- (4) Thrombozytopenie WHO Grad 4 (weniger als $25 \times 10^9/l$).

In den Fällen (1) bis (3) sollte in den Folgezyklen im Rahmen einer sekundären Prophylaxe grundsätzlich Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor (G-CSF) wie Neupogen FS^R gegeben werden: Neupogen 30FS^R bei einem Körpergewicht unter 70 kg, Neupogen 48FS^R; bei einem Körpergewicht über 70 kg. Dies an den Tagen fünf bis 12 oder bis die Leukozytenzahl nach Durchschreiten des Nadir über mindestens drei Tage stabil über $1.0 \times 10^9/l$ liegen würde. Die Calyx^R-Dosis sollte um jeweils einen

Level gesenkt werden, wenn trotz der prophylaktischen Gabe von G-CSF die oben genannte Veränderung des Blutbildes (1) bis (3) in den Folgezyklen auftreten würde.

Im Falle einer Thrombozytopenie sollte eine Dosisreduktion um einen Level in allen Folgezyklen vorgenommen werden.

Ein Zyklus durfte nur wiederholt werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens $1.500 \times 10^6/l$ und die Thrombozytenzahl mindestens $100.000 \times 10^6/l$ betrug. Sollten diese Werte am 15.Tag bzw. am 29. Tag nicht erreicht sein, hatte das Intervall um drei Tage verlängert zu werden. Sollte sich die Erholung verzögern, waren engmaschige Blutbildkontrollen (zweimal wöchentlich) vorgesehen, um sicherzustellen, dass der Patient sobald wie möglich weiterbehandelt werden konnte. Für den Fall, dass das Intervall um mehr als drei Tage verlängert würde, sollte im Folgezyklus G-CSF eingesetzt werden. Bei fehlender Erholung der Thrombozyten sollte die Dosis in den Folgezyklen um jeweils einen Level reduziert werden.

2.4.4.3 Dosismodifikationen aufgrund nicht-hämatologischer Toxizität

Grundsätzlich wurden toxische Wirkungen entsprechend der WHO-Stufenskala auf den Dokumentationsbögen für jeden Zyklus dokumentiert. Für die Symptome, für die keine WHO-Graduierung beschrieben waren, wurde die Toxizität wie folgt eingestuft:

1 = gering;

2 = mäßiggradig;

3 = schwer;

4 = lebensbedrohlich.

Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Grad 4) musste Rücksprache mit der Studienzentrale genommen werden.

2.4.4.4 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Mukositis mit Bläschenbildung und/ oder Ulcera: Dosisreduktion um 1 Level

2.4.4.5 Dermatologische Nebenwirkungen

| | |
|---|---------------------------|
| Palmar-plantare Erythrodyästhesie Grad 3: | Dosisreduktion um 1 Level |
| Palmar-plantare Erythrodyästhesie Grad 4: | Therapieabbruch |

2.4.4.6 Kardiale Nebenwirkungen

| | |
|---|--------------------------|
| Asymptomatische Bradykardie, isolierte und asymptomatische ventrikuläre Extrasystolen, AV Block Grad 1: | Fortsetzung der Therapie |
|---|--------------------------|

| | |
|--|-----------------|
| EKG Veränderungen wie Abflachung T-Kurve, S-T-Segment Depression, relevante Arrhythmien: | Therapieabbruch |
| Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction: | Therapieabbruch |

2.4.4.7 Hepatotoxizität

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| Bilirubin 1.2 – 3 mg/dl: | Dosisreduktion um 1 Level |
| Bilirubin > 3 mg/dl: | Dosisreduktion um 75 % |

2.4.4.8 Nephrotoxizität

Da Doxorubicin hepatisch metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird, war keine Dosisanpassung bei renaler Vorschädigung vorgesehen. Es sind bisher auch keine nephrotoxischen Nebenwirkungen beschrieben.

2.4.4.9 Andere gravierende Organtoxizitäten

| | |
|--|-----------------|
| (Nicht durch die Grundkrankheit bedingt) Grad 3 und mehr: | Therapieabbruch |
|--|-----------------|

(Ausgenommen waren Erbrechen oder Schmerzen, wenn diese durch unterstützende Therapiemaßnahmen linderbar waren)

2.4.5 Dauer und Anzahl der Chemotherapiezyklen

In **Arm A** wurden 12 Zyklen verabreicht, sofern keine inakzeptablen Toxizitäten unter der Therapie auftraten.

In **Arm B** wurden 6 Zyklen verabreicht, sofern keine inakzeptablen Toxizitäten unter der Therapie auftraten.

Alle Patienten der beiden Therapiearme erhielten ihre Chemotherapie in einem Zeitraum von sechs Monaten, sofern keine Dosismodifikationen erfolgten.

2.4.6 Randomisierung und Stratifikation

Die Studienzentrale nahm die Patienten in die Studie auf unter:

- dem Namen und der Nummer der Klinik,
- dem Namen des Anrufers, sofern er mit dem des Prüfarztes nicht identisch war,
- den Initialen und dem Geburtsdatum des Patienten.

Sie prüfte die Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden mittels computergenerierter Randomisationslisten auf die Arme A und B verlost.

Die Studienzentrale teilte anschließend die Patientennummern und die Therapiezuordnung (Arm A oder B), die den Patienten auf dem Dokumentationsbogen und bei Korrespondenzen identifizierte, mit.

2.4.7 Ausscheiden eines Patienten aus der protokollgemäßen Therapie

Unter folgenden Bedingungen musste die protokollgemäße Behandlung abgebrochen werden:

- Medizinisch erzwungene Therapieverschiebung um mehr als drei Wochen
- nicht zu akzeptierende Toxizität
- Weigerung des Patienten zur weiteren Teilnahme
- Kontaktverlust
- Tod des Patienten
- Andere Gründe, die es nach Meinung des behandelnden Arztes im Sinne des Patienten nicht vertretbar erschienen ließen, die protokollgemäße Behandlung weiter fortzuführen.

2.5 Dokumentation und Beurteilung

2.5.1 Basisdokumentation

Die Basisdokumentation sollte innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung und des Therapiebeginns erfolgen. Die Parameter der Basisuntersuchung enthalten neben den Initialen und dem Alter des Patienten Angaben zur Grunderkrankung, dem Tumorstadium bei Erstdiagnose, der bisherigen Vorbehandlung, Angaben zum aktuellen Tumor- und Metastasenstatus, zum Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), dem Schmerzstatus und dem aktuellen PSA-Wert.

Des Weiteren sollten folgende Parameter vor Therapiebeginn durch den/ die behandelnden Ärzte erfasst werden:

- *Laboruntersuchung:*
 - Hämatologie: Leukozyten-, Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert
 - Klinische Chemie: Elektrolyte i. Serum, Serumkreatinin, Bilirubin, alkalische Phosphatase, GOT, GPT und LDH
- *Elektrokardiogramm*
- *UKG:* Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion
- *Erfassung der Lebensqualität* (mittels EORTC QLQ C-30) unmittelbar vor Applikation der Chemotherapie

2.5.2 Verlaufsdokumentation

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle im Folgenden aufgeführten Untersuchungen jeweils vor Beginn eines jeden Chemotherapiezyklus bzw. nach Abschluss des letzten Zyklus ausgeführt. Die Dokumentation erfolgte entsprechend in einem Dokumentationsbogen.

- **Klinische Untersuchung**
 - Allgemeinzustand
 - Symptome (insbesondere Schmerzstatus und Nebenwirkungen)
 - Gewichtsveränderung

- **Laboruntersuchung**
 - Hämatologie: Leukozyten-, Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert
 - Klinische Chemie: Elektrolyte i. Serum, Serumkreatinin, Bilirubin, alkalische Phosphatase, GOT, GPT, LDH

- **Weitere Untersuchungen**
 - EKG und UKG bei Auffälligkeiten

- **Lebensqualität und Nebenwirkungen**
 - Erfassung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ C-30
 - Erfassung der Nebenwirkungen gemäß der Toxizitätsparameter nach NTC-CTC bzw. WHO Klassifikation.
 - Erfassung ggf. anderer Nebenwirkungen
 - Erfassung von Dosisreduktion der antineoplastischen Therapie, Zyklusverlängerung sowie erforderlicher Supportivmaßnahmen (Antibiotika, Transfusionen, Wachstumsfaktoren)

2.5.3 Effektivitätsparameter

Von den vorgegebenen Studienzielen sind die Effektivitätsparameter abhängig. Hier wurden neben den Daten, die zur Beurteilung der Toxizitäten und Nebenwirkungen

erfasst wurden, weitere Parameter zur Beurteilung der Studie erfasst.

Zum einen ist dies der PSA-Wert, der als Parameter für eine mögliche Remission der Erkrankung und somit der Effektivität der Therapie gilt, zum anderen die gewonnenen Daten für die Berechnung der sekundären Zielkriterien. Dazu zählt eine mögliche Schmerzreduktion, gemessen anhand einer Skala mit absoluten Zahlenwerten, die Dauer des Überlebens in Tagen seit Beginn der Therapie und die Zeitspanne für ein progressionsfreies Intervall. Hier wurde die Dauer bis zum Wiederanstieg des PSA-Wertes herangezogen.

2.5.4 Definition der Ereigniszeiten:

- Remissionsdauer: Zeitpunkt (Tag) der Randomisierung bis (zum Tag) des PSA-Progresses für alle Patienten, die einen PSA-Abfall unter der Therapie zeigten.
- Zeit bis zum Progress: Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Progress bzw. eines Rezidiv.
- Gesamtüberlebenszeit: Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tode des Patienten.

2.5.5 Dokumentation der Toxizität

Alle unerwünschten Ereignisse der antineoplastischen Therapie mussten anhand eines Erfassungsbogens und anhand der WHO-Toxizitätskriterien festgehalten werden. Die hämatologischen Laborwerte wurden als Messwerte dokumentiert und ebenfalls entsprechend der Klassifikation der WHO für Nebenwirkungen und Toxizitäten von Grad 0 bis 4 zugeordnet. Zusätzlich wurden EKG-Veränderungen ebenso wie Veränderungen der linksventrikulären Funktion im UKG nach dem allgemein üblichen Standard erfasst und in der Patientenakte dokumentiert.

Besondere Maßnahmen waren zur Dokumentation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erforderlich. Schwerwiegende Ereignisse sind, wenn sie

- zum Tode führen,
- Lebensbedrohlich sind,

- zu einer schwerwiegenden und/ oder dauerhaften Schädigung der Gesundheit oder zu einer körperlichen Behinderung führen,
- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern,
- zu malignen Erkrankungen führen,
- Folge einer Überdosis sind.

Eine unerwartete, unerwünschte Arzneimittelwirkung ist eine solche, die nach Art, Schwere und Häufigkeit nicht in der deutschen Fachinformation über Caelyx^R aufgeführt ist.

Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis musste innerhalb von 24 Stunden per Fax der Studienzentrale gemeldet werden. Die Studienzentrale hatte den zuständigen Hersteller sowie nötigenfalls die anderen Behandlungszentren, Behörden und die koordinierende Ethik-Kommission zu informieren, wenn die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigt gewesen wäre.

2.6 Studiendauer und –verlauf

Die in der Poliklinik für Urologie behandelten Patienten wurden vormittags zur ambulant Chemotherapie einbestellt. Es wurde ein Venenzugang gelegt und Venenblut entnommen. Während der Laboranalyse wurde der Patient entsprechend den Ausführungen des Abschnittes „Verlaufsdokumentation“ untersucht. Bestanden aufgrund dieser keine Gründe, die gegen eine Fortführung bzw. für eine Änderung der Therapie sprachen, konnte die Caelyx^R-Infusion, wie in dem Abschnitt „Applikation und Dosierung“ dargestellt, durchgeführt werden. In der Regel konnten die Patienten nach einer Zeitspanne von ca. vier bis fünf Stunden die Poliklinik wieder verlassen und wurden entsprechend ihres Wiederholungsintervalls zum nächsten Zyklus oder zur Verlaufskontrolle erneut einbestellt.

Patienten, die alle Zyklen ihres Therapiearmes ohne Dosismodifikation durchliefen, wurden somit über einen Zeitraum von sieben Monaten kontinuierlich betreut.

Nach Ablauf eines Jahres wurde für Patienten, die nicht weiterhin in ständiger Behandlung in der Poliklinik waren, ein Follow-up durchgeführt. Dies diente der Erhebung des PSA-Wertes und somit der Progression bzw. des progressionsfreien Intervalls sowie zur Ermittlung der Überlebenszeit.

2.7 Statistische Auswertung

Im Rahmen der Studie sollte primär die Frage beantwortet werden, ob sich die verschiedenen Therapieregime (Arme A oder B) bezüglich der Tolerabilität sowie Toxizität unterscheiden. Es handelte sich also um eine klassische klinische Phase-II-Studie.

Entsprechend den Empfehlungen des National Cancer Institute (Leventhal & Wittes 1997) sind für eine Phase-II-Studie mit einer Medikation, deren objektive Ansprechraten mit 20-30 Prozent zu veranschlagen sind, 14 Patienten pro Therapiearm zu rekrutieren, um mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens über 95 Prozent einen Therapieerfolg nachweisen zu können. Andererseits sind 14-20 Patienten pro Arm ausreichend, um die mögliche therapeutische Ineffizienz der neuen Medikation unter Beweis zu stellen. Die gewählte Randomisation in einer klinischen Phase-II-Studie dient im Gegensatz zu klinischen Phase-III-Studien nicht dazu, einen statistisch formal definitiven Vergleich zweier oder mehr Behandlungsarme zu erzeugen, sondern vielmehr Variabilitäten wie Patientenauswahl, Definition von Remission, Dosismodifikationen und Protokollcompliance auf ein Minimum zu reduzieren.

Die Analyse der Daten erfolgte deshalb in erster Linie deskriptiv bzw. explorativ. Verwendet wurde zur softwareunterstützten Auswertung sowohl Microsoft Excel sowie SPSS 10.0. Die die primären Studienziele betreffenden Kriterien wurden konfirmativ analysiert, wobei ein Niveau von p kleiner/ gleich 0.05 als signifikant vorgegeben wurde. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat Prinzip, alle Patienten die wenigstens einen Zyklus Caelyx^R erhalten hatten, wurden hinsichtlich einer toxischen Wirkung des Medikamentes in die Statistik eingeschlossen.

Entsprechend der Vorgabe wurden bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen sowie der Remissions- und Progressionsraten je nach Ausprägung und Umfang der Fisher's Exact Test, der X²-Test oder der Mantel-Haenszel-Test (bzw. der Trendtest von Cochran (Armitage)) verwendet. Die Überlebensfunktion wurde mittels des Kaplan-Meier-Ansatzes (1956) ermittelt.

3 Ergebnisteil

3.1 Allgemeine Patientendaten

In die Studie wurden 48 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom aufgenommen, bei denen insgesamt 239 Chemotherapie-Zyklen mit Caelyx^R durchgeführt wurden. Davon entfielen 110 Zyklen auf den Arm A und 129 auf den Arm B.

Das Alter bei Rekrutierung betrug im Mittel 66 Jahre ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen (siehe *Tabelle 3*). Der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste 77 Jahre.

60 Prozent der Patienten hatten zu Beginn der Therapie Schmerzen, in Arm A nicht signifikant geringer als in Arm B (siehe *Tabelle 3*). Die Patienten hatten alle einen Karnofsky-Index von mindestens 50 Prozent oder höher. Fast alle Patienten, bis auf drei, hatten vor Therapiebeginn Knochenmetastasen unterschiedlichen Ausmaßes; fünf Patienten hatten Lebermetastasen, einer eine Lungenmetastase.

Primärtherapie:

Alle Patienten wurden bei metastasiertem Prostatakarzinom antiandrogen therapiert (*Tabelle 3*). Die Primärtherapie bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung bestand bei neun Patienten in einer radikalen Prostatektomie bei initial lokal begrenztem Prostatakarzinom. Bei 16 Patienten erfolgte eine Bestrahlung der Prostataloge, bei acht Patienten wurde eine palliative transurethrale Resektion durchgeführt.

| | Arm A | Arm B |
|---------------------------------------|----------------|---------------|
| Patientenanzahl | 17 | 31 |
| Alter | 66,2 (±5,6) | 66,2 (±6,6) |
| <u>Primäre Antiandrogene Therapie</u> | | |
| Orchiektomie | 4 | 12 |
| LHRH-Analoga | 8 | 11 |
| Komplette Androgen Blockade | 5 | 8 |
| <u>Karnofsky-Index</u> | | |
| <50% | 0 | 0 |
| 50-70% | 5 | 9 |
| >70% | 12 | 22 |
| Schmerzscore (0-5) | 0,6 (±0,9) | 1,2 (±1) |
| Alkalische Phosphatase (U/l) | 441,8 (±464,1) | 691,8 (±794) |
| PSA (ng/ml) | 361,3 (±334,6) | 723,1 (±1566) |

Table 3: Allgemeine Patientendaten

3.2 Ansprechen der Therapie

3.2.1 PSA-Ansprechen

Bei 48 Patienten wurde der PSA-Wert als Zeichen des biochemischen Ansprechens der Caelyx^R-Therapie kontrolliert. Dabei wurde der Ausgangswert jeweils mit dem PSA-Wert, der vier Wochen nach einer Caelyx^R-Applikation bestimmt wurde, verglichen. Ein Abfall um mindestens 50 Prozent galt als positives Ansprechen.

Für alle Patienten wurde ein biochemisches Ansprechen sowohl acht als auch 24 Wochen nach Therapiebeginn kontrolliert.

Insgesamt zeigten acht Patienten während der Therapie einen solchen Abfall von mindestens 50 Prozent im Vergleich zu ihrem PSA-Ausgangswert. Dieser Wert stieg während der laufenden Caelyx^R-Therapie auch nicht wieder an. Alle diese Patienten gehörten dem Therapiearm B an, hier ergab sich eine Ansprechrate von 26,7 Prozent (siehe *Tabelle 4*). Im Arm B fanden sich signifikant mehr PSA-Abfälle unter 50 Prozent als in Arm A (Fisher-Exact Test, $p=0,037$). Im Mittel fielen die PSA-Werte bei diesen Patienten nach drei bis vier Zyklen ab. Der Abfall hielt im Mittel über 28 Wochen an (Spannweite 4 bis 120 Wochen, Median 10 Wochen). Das mittlere Überleben dieser acht Patienten lag bei 394 Tagen (Median 328 Tage). Kein Patient im Therapiearm A zeigte einen PSA-Abfall von mindestens 50 Prozent.

Betrachtet man im Gegensatz dazu die Patienten hinsichtlich eines PSA-Anstieg (*Tabelle 6*), gemessen jeweils vier Wochen nach dem letzten Zyklus, so ergab sich folgendes Bild:

Bei 13 Patienten (28,3%) kam es zu keinem Anstieg des PSA-Wertes nach Therapieende. Obwohl dies auf nur zwei Patienten in Arm A (12,5%) und 11 Patienten (36,7%) in Arm B zutrifft, konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Armen nachgewiesen werden (Fisher-Exact-Test, $p=0,101$). Bei insgesamt 33 Patienten war der PSA-Wert nach Therapie höher als zu Beginn. Dies war bei 14 Patienten (87,5%) in Arm A und bei 19 Patienten (63,3%) in Arm B der Fall.

Table 4: PSA-Abfall unter 50% des Ausgangswertes

| Arm | Statistik | Abfall unter 50%? | | Gesamt |
|---------------|---------------------|-------------------|-------|--------|
| | | Nein | Ja | |
| A | Anzahl | 16 | 0 | 16 |
| | % von Arm A | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| B | Anzahl | 22 | 8 | 30 |
| | % von Arm B | 73,3% | 26,7% | 100,0% |
| Gesamt | Anzahl | 38 | 8 | 46 |
| | % von Gesamt | 82,6% | 17,4% | 100,0% |

Signifikanter Unterschied zwischen den Armen, (Fisher-Exact-Test mit $p=0,037$). In Arm B sind signifikant mehr Patienten mit einem Abfall $\geq 50\%$

Table 5: Patienten mit PSA-Abfällen $>50\%$

| Patienten Nr. | Initialen | PSA-Basiswert in $\mu\text{g/l}$ | PSA bei Abfall in $\mu\text{g/l}$ | in Zyklus-Nummer | Dauer des Abfalls | Überleben in Tagen |
|---------------|-----------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 14 | G.R. | 5000 | 500 | 2 | 12 Wo. | > 98 |
| 40 | E.G. | 5 | 0,27 | 1 | 120 Wo. | 789 |
| 44 | W.W. | 20,4 | 9,8 | 5 | 4 Wo. | >168 |
| 45 | M.H. | 187 | 92 | 5 | 4 Wo. | 488 |
| 46 | R.L. | 7110 | 3524 | 3 | 8 Wo. | 518 |
| 48 | S.R. | 0,88 | 0,43 | 4 | 8 Wo. | 122 |
| 50 | W.M. | 654 | 151 | 1 | 12 Wo. | 120 |
| 51 | W.N. | 854 | 417 | 5 | 56 Wo. | 852 |
| Median | | | | 3 | 10 Wo. | 328 |
| Mittelwert | | | | 3,25 | 28 Wo. | 394 |

Table 6: Anzahl an Patienten, deren letzter PSA-Wert 4 Wochen nach dem letzten Zyklus über dem Ausgangswert liegt

| Arm | Statistik | Letzter PSA-Wert über dem Anfangswert? | | Gesamt |
|---------------|---------------------|--|-------|--------|
| | | Nein | Ja | |
| A | Anzahl | 2 | 14 | 16 |
| | % von Arm A | 12,5% | 87,5% | 100,0% |
| B | Anzahl | 11 | 19 | 30 |
| | % von Arm B | 36,7% | 63,3% | 100,0% |
| Gesamt | Anzahl | 13 | 33 | 46 |
| | % von Gesamt | 28,3% | 71,7% | 100,0% |

Kein signifikanten Unterschied zwischen den Armen (Fisher-Exact-Test mit $p=0,101$).

Betrachtet man nun die PSA-Titer im Verlauf auf Anstiege während der Therapie, so zeigten 28 Patienten (70%) einen PSA-Anstieg. Im Mittel kam es nach 9,29 Wochen zu diesem PSA-Anstieg, wobei sich ein nicht signifikanter Unterschied in den Armen (Fisher-Exact-Test, $p=0,080$) ergab. In Arm A waren 13 Patienten (86,7%) hiervon betroffen, in Arm B 15 (60%). Zu einem Anstieg in Arm A kam es im Mittel nach ca. sechs Wochen, in Arm B nach 12 Wochen. Bei jeweils vier Patienten in beiden Armen fand sich ein kontinuierlicher Anstieg des PSA-Wertes, aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen ergibt dies 26,7 Prozent in Arm A und 16 Prozent in Arm B. Um nicht irrtümlicherweise Patienten mit verzögertem Ansprechen zu erfassen, durfte keiner der gemessenen PSA-Werte (vier Wochen nach einem Zyklus) unter den Ausgangswert gefallen sein. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten beträgt hier nur $n = 40$, da nicht bei allen Patienten ausreichend viele PSA-Werte gemessen werden konnten.

Table 7: Patienten mit einem PSA-Wert 4 Wochen nach einem Zyklus über dem Ausgangswert. Kein weiterer Wert im Verlauf fällt unter diesen Ausgangswert.

| Arm | Statistik | PSA-Wert während der Therapie über dem Anfangswert und im Verlauf ohne Abfall unter diesen? | | Gesamt | MW \pm SD* (Wochen) |
|---------------|---------------------|---|-------|--------|-----------------------|
| | | Nein | Ja | | |
| A | Anzahl | 2 | 13 | 15 | 6,15 \pm 2,76 |
| | % von Arm A | 13,3% | 86,7% | 100,0% | |
| B | Anzahl | 10 | 15 | 25 | 12,00 \pm 5,66 |
| | % von Arm B | 40,0% | 60,0% | 100,0% | |
| Gesamt | Anzahl | 12 | 28 | 40 | 9,29 \pm 5,37 |
| | % von Gesamt | 30,0% | 70,0% | 100,0% | |

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (Fisher-Exact-Test mit $p=0,080$).

Untersucht man die gemessenen PSA-Werte hinsichtlich eines minimalen, maximalen oder kontinuierlichen Anstiegs während der Therapie, so konnten ebenfalls die Daten von 40 Patienten analysiert werden. Allerdings wurden alle PSA-Anstiege (vier Wochen nach einer Caelyx^R-Applikation) vor Therapieende berücksichtigt, egal ob ein weiterer PSA-Wert vier Wochen nach einem anderen Caelyx^R-Zyklus unter dem gemessenen PSA-Anfangswert lag.

Es zeigte sich, dass insgesamt acht Patienten (20%) einen kontinuierlich steigenden PSA-Wert aufwiesen. Dies betraf vier Patienten in beiden Therapiearmen, entsprechend 26,7 Prozent in Arm A und 16,0 Prozent in Arm B. In beiden Armen hatten 27 Patienten einen PSA-Wert, der vier Wochen nach einer Caelyx^R-Gabe über dem Ausgangswert lag. Gemessen bei 13 Patienten des Armes A (86,7%) und 14 Patienten (56%) des Armes B, jedoch ohne signifikanten Unterschied in der Verteilung.

Bei den Patienten des Therapiearms B fiel auf, dass hierunter die größten prozentualen PSA-Anstiege zu finden waren, allerdings auch die höchsten Abfälle (siehe *Tabelle 8*; ein Patient hat einen PSA-Wert der vier Wochen nach einer Caelyx^R-Gabe nur 5,6% seines PSA-Wertes vor Therapie entspricht). Unter diesen Abfällen befanden sich auch die oben beschriebenen Patienten mit den PSA-Abfällen von mindestens 50 Prozent.

Tabelle 8 : Anzahl der Patienten, bei denen ein PSA-Wert während der Therapie höher als der Anfangswert ist.

| Arm | Statistik | PSA-Wert während der Therapie über dem Anfangswert? | | Gesamt | PSA prozentual zum Ausgangswert | Kont. Anstieg |
|---------------|---------------------|---|-------|--------|---------------------------------|---------------|
| | | Nein | Ja | | | |
| A | Anzahl | 2 | 13 | 15 | 68,7% | 4 |
| | % von Arm A | 13,3% | 86,7% | 100,0% | 1783,8% | 26,7% |
| B | Anzahl | 11 | 14 | 25 | 5,6% | 4 |
| | % von Arm B | 44,0% | 56,0% | 100,0% | 2385,3% | 16,0% |
| Gesamt | Anzahl | 13 | 27 | 40 | 5,6% | 8 |
| | % von Gesamt | 32,5% | 67,5% | 100,0% | 2385,3% | 20,0% |

Der PSA-Ausgangswert entspricht 100%.

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (Fisher-Exact-Test mit p=0,080).

3.2.2 Schmerztherapeutisches Ansprechen

Um das therapeutische Ansprechen von Caelyx^R auf mögliche bestehende Schmerzen zu dokumentieren und zu objektivieren, wurde bei den Patienten eine analoge Schmerzskala von null bis fünf verwendet. Wobei der Wert Null „keinem Schmerz“ entsprach und der Wert Fünf „maximalem Schmerz“.

Im Mittel zeigte sich vor Therapie ein Schmerzwert von 0,6 für Arm A und 1,2 für Arm B. Am Ende der Therapie finden sich im Mittel Schmerzwerte von 0,3 für Arm A und 0,7 für Arm B. Dabei hatten insgesamt 16 Patienten (42,1%) nach Caelyx^R-Therapie geringere Schmerzen, weitere 16 Patienten (42,1%) zeigten weder eine Zu- noch eine Abnahme des Schmerzwertes. Für sechs weitere Patienten (15,8%) konnte eine Zunahme des Schmerzwertes dokumentiert werden. Aufgrund der kleinen Skaleneinteilung (Null bis Fünf) konnte keine wissenschaftlich sinnvolle Differenzierung für einen Abfall oder Anstieg des Schmerzwertes berechnet werden. Hierfür hätte es eine größere Skala mit Werten von Null bis Zehn gebraucht, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die meisten Patienten (82%) Werte zwischen Null und Zwei angegeben hatten.

Die Verteilung zwischen den beiden Armen war signifikant unterschiedlich (Chi²-Test, p=0,011). In Arm B hatten 12 Patienten (50%) einen geringeren Schmerzwert als vor der Therapie, wohingegen das nur auf vier Patienten (28,6%) in Arm A zutrifft. Daraus lässt sich jedoch kein signifikant besseres schmerztherapeutisches Ansprechen für den Arm B ableiten, da sich in Arm B auch sechs Patienten (25%) mit höheren Schmerzwerten am Ende der Therapie wieder finden. Für Arm A hingegen zeigt kein Patient eine Zunahme des Schmerzwertes.

Responder und Non-Responder zeigten keinen Unterschied was das Ausmaß ihrer Knochenmetastasen betraf. Bis auf drei Patienten hatten alle Patienten eine ähnliche begrenzte Anzahl von Knochenmetastasen. Bei drei Patienten fand sich eine ausgeprägte Skelettmetastasierung (mehr als 75% des Achsskeletts waren befallen). Sie alle gehörten dem Therapiearm B an. Dokumentiert wurden für diese Männer je ein Abfall, ein Anstieg und ein unveränderter Schmerzwert.

Trotzdem zeigten insgesamt mehr Patienten am Ende der Therapie einen niedrigeren oder gleich bleibenden Schmerzwert als ein höheren (*Tabelle 9*).

Tabelle 9: Therapeutisches Ansprechen auf den Schmerz

| Schmerzniveau im Vergleich zum Anfangswert | | | | | |
|---|---------------------|------------------|---------------|--------------|---------------|
| Arm | Statistik | Niedriger | Gleich | Höher | Gesamt |
| A | Anzahl | 4 | 10 | 0 | 14 |
| | % von Arm A | 28,6% | 71,4% | 0,0% | 100,0% |
| B | Anzahl | 12 | 6 | 6 | 24 |
| | % von Arm B | 50,0% | 25,0% | 25,0% | 100,0% |
| Gesamt | Anzahl | 16 | 16 | 6 | 38 |
| | % von Gesamt | 42,1% | 42,1% | 15,8% | 100,0% |

Signifikanter Unterschied zwischen den Armen (Chi²-Test mit p=0,011). Für Arm B ist die Verteilung signifikant unterschiedlich zu Arm A.

Tabelle 10 : Schmerzwert Statistik

| Skala von 0 bis 5 | Arm | Mittelwert ±SD |
|---------------------|------------|-----------------------|
| Anfangswerte | A | 0,6 ±0,9 |
| | B | 1,2 ±1,0 |
| | Gesamt | 1,0 ±1,0 |
| Endwerte | A | 0,3 ±0,6 |
| | B | 0,7±1,2 |
| | Gesamt | 0,6 ± 1,0 |

3.3 Überlebenszeiträume

3.3.1 Gesamtüberleben

Bei 48 Patienten wurde versucht, möglichst exakt ihr weiteres Verbleiben und Überleben zu dokumentieren. Bei 24 Patienten konnten die genauen Überlebenszeiten bzw. Todesdaten dokumentiert werden. Bei den übrigen 24 Patienten brach der Kontakt teilweise ab unter anderem auch, weil sie die Therapie auf eigenen Wunsch abbrachen und/ oder sich einer anderen Therapieoption zuwendeten. Trotzdem konnten nach Beendigung der Caelyx^R-Therapie im Follow-up 40 Patienten nachverfolgt werden.

Für den Überlebenszeitraum wurde folgendes Zeitintervall definiert: Der erste Tag war der Tag, an dem der Patient für die Therapie randomisiert wurde; der letzte Tag der, an dem er verstarb.

Am Ende der Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe bildete das „beobachtete Ereignis“, die zweite das „zensierte Ereignis“. Zufälligerweise führte diese Zuordnung zu je zwei gleichgroßen Gruppen mit jeweils 24 Patienten. Eine Zuordnung des Patienten zur Gruppe „beobachtetes Ereignis“ erfolgte dann, wenn der Patient während oder nach der Therapie verstarb. Voraussetzung zur Einordnung in diese Gruppe war die genaue Kenntnis der Todeszeit.

Alle Patienten, bei denen das genaue Todesdatum nicht bekannt war, aber es einen beobachteten Zeitpunkt gab, an dem der Patient noch lebte, wurden der Gruppe „zensierte Ereignisse“ zugeordnet. Für diese Gruppe wurde die Überlebensfunktion nach dem Ansatz von Kaplan und Meier geschätzt.

Nach der Kaplan-Meier-Schätzung betrug die Überlebenszeit nach der Caelyx^R-Therapie für Patienten aus Arm A im Mittel 188 Tage. Patienten aus Therapiearm B überlebten im Mittel 232 Tage. Die Ein-Jahresüberlebensrate betrug für alle Patienten zusammen 32 Prozent, d.h. ein therapierter Patient hat eine 32prozentige Wahrscheinlichkeit ein Jahr nach Beginn seiner Therapie noch zu leben.

Einen signifikanten Unterschied in der Überlebensfunktion zwischen den beiden Armen gibt es dabei nicht (Log-Rank-Test, $p=0,5863$).

3.3.2 Progressionsfreies Überleben und Überlebenszeiten der PSA-Responder

Das progressionsfreie Zeitintervall wurde als der Zeitraum vom Abfall des PSA-Wertes um mindestens 50 Prozent gegenüber dem Anfangswert bis zum Wiederanstieg definiert. Die Dauer dieses PSA-Abfalls betrug im Mittel 28 Wochen. Die Überlebenszeit der Responder betrug im Mittel 394 Tage.

Es zeigte sich, dass ein lange anhaltender Abfall des PSA-Wertes nicht gleichzeitig mit einer langen Überlebenszeit nach der Therapie verbunden sein musste. Die Patienten M.H. und R.L. zeigten trotz nur kurzer PSA-Abfälle von vier und acht Wochen Überlebenszeiten von 488 und 518 Tagen, länger als einige andere Responder. Trotzdem hatten die beiden Patienten mit den längsten PSA-Abfällen (Patient E.G. und W.N.) auch die längsten Überlebenszeiten mit 789 und 852 Tagen (siehe *Tabelle 11*).

Tabelle 11: Verteilung nach „beobachteten“ und „zensierten“ Ereignissen.

| Arm | Anzahl Patienten | Anzahl beob. Ereignisse | Anzahl zens. Daten | In Prozent | Geschätzte Mittl. Ü-Zeit |
|---------------|------------------|-------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|
| A | 17 | 4 | 13 | 76,5% | 188 Tage |
| B | 31 | 20 | 11 | 35,48% | 232 Tage |
| Gesamt | 48 | 24 | 24 | 50,0% | - |

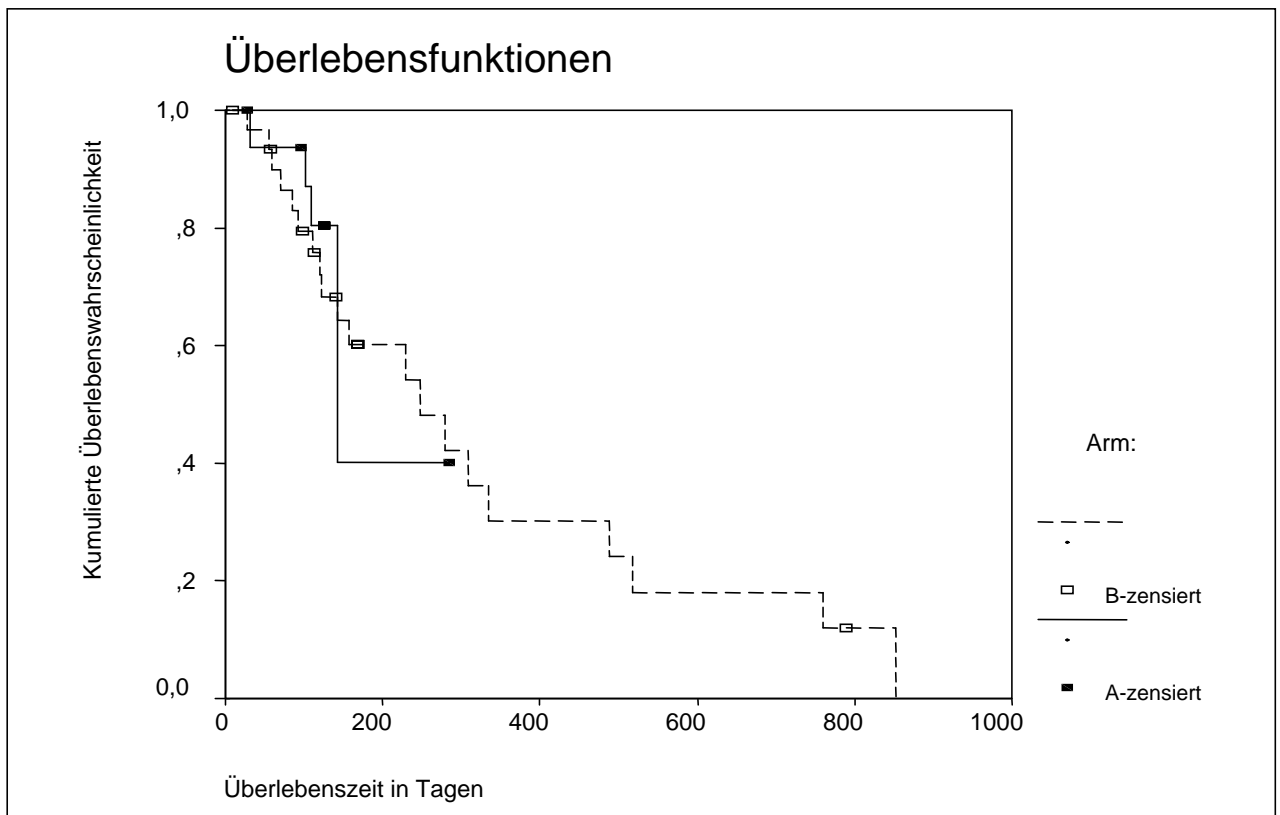
p-Wert des Log-Rank-Tests auf Unterschiede der Survivalfunktionen zwischen den Armen = 0,5863 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen A und B)

Tabelle 12 : Überlebenszeiten der Patienten mit einem PSA-Abfall >50%

| Initialen | in Zyklus-Nummer | Dauer des Abfalls | Überleben in Tagen |
|------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| G.R. | 2 | 12 Wo. | > 98 |
| E.G. | 1 | 120 Wo. | 789 |
| W.W. | 5 | 4 Wo. | >168 |
| M.H. | 5 | 4 Wo. | 488 |
| R.L. | 3 | 8 Wo. | 518 |
| S.R. | 4 | 8 Wo. | 122 |
| W.M. | 1 | 12 Wo. | 120 |
| W.N. | 5 | 56 Wo. | 852 |
| Median | 3 | 10 Wo. | 328 |
| Mittelwert | 3,25 | 28 Wo. | 394 |

3.3.3 Überlebensfunktion

Die Überlebensfunktion von 48 Patienten wurde nach Berechnung mit dem Ansatz von Kaplan und Meier (1956) dargestellt. Die Überlebensfunktion zeigt dabei eine monoton fallende Treppenfunktion, die nur an den „unzensierten“ Daten Sprunghöhen hat; die Höhe dieser Sprünge wird allerdings auch von den „zensierten“ Daten beeinflusst.



Ereignis = Versterben des Patienten.

Überlebenszeit = Zeitraum von Beginn der Therapie bis zum Ableben (in Tagen).

Beobachtetes Ereignis: Todestag exakt bekannt

Zensiertes Ereignis: Unkenntnis des genauen Todesdatums, bestimmter Lebenstag bekannt

3.4 Lebensqualität

Bei nur einem Teil der Patienten konnte die Lebensqualität mit Hilfe der EORTC-QLQ-C30 Fragebögen erfasst und beurteilt werden. Dabei handelt es sich in erster Linie um die Patienten, die in Marburg behandelt und betreut wurden und zusätzlich um zwei Patienten aus dem Krankenhaus in Pasewalk. Für 14 Patienten konnten diese Bögen im Verlauf ausgewertet werden. Der Umfang an Fragebögen für die beiden Therapiearme war zu gering (Arm A zwei, Arm B 12 Patienten), um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können. Es wurde daher überprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Lebensqualitätsskalen zu unterschiedlichen Zyklen über die Zeit gab. Hier bei wurden die Angaben vor Beginn der Caelyx^R-Therapie mit denen nach dem ersten und dritten Zyklus verglichen. Um statistisch aussagefähige Ergebnisse zu bekommen wurden einzelne Fragen zu Untergruppen zusammengefasst.

Es ergab sich jedoch zu keinem Zeitpunkt und für keine der Skalen ein signifikanter Unterschied, so dass auch keine signifikante Änderung in der Bewertung der Lebensqualität mittels der Fragebögen nachweisbar ist.

Berücksichtigung bei der Auswirkung von Caelyx^R auf die Lebensqualität insgesamt sollten auch die Ergebnisse des schmerztherapeutischen Ansprechens finden. Hier zeigten insgesamt (wie oben bereits dargestellt) mehr Patienten ein geringeres oder gleich bleibendes Schmerzniveau als vor der Therapie.

3.5 Toxizitäten

3.5.1 Unerwartete Ereignisse im Therapieverlauf

Im Folgenden sind alle nicht planmäßigen Ereignisse, die im Verlauf der Studie auftraten, aufgeführt.

Ein Patient wurde nach Aufnahme in die Studie kurz vor Beginn des ersten Zyklus aufgrund einer reduzierten kardialen Ejektionsfraktion von der weiteren Therapie ausgeschlossen.

Ein anderer Patient zeigte direkt nach der erstmaligen Gabe von Caelyx^R eine Hypersensitivitätsreaktion mit Flush, leichter Dyspnoe und Blutdruckabfall. Durch Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und zusätzlicher Volumensubstitution waren diese Symptome schnell rückläufig. Die Therapie konnte ohne weitere Zwischenfälle fortgeführt werden. In keinem der folgenden Zyklen zeigte dieser Patient ähnliche Symptome. Bei der Kontrolle der kardialen Funktion wurde bei einem Patienten durch ein UKG eine (kardiale) Veränderung dokumentiert, die auf eine kardiotoxische Antrazyklinwirkung zurückgeführt wurde. Bei diesem Patient aus Behandlungsarm B wurde daraufhin die Therapie abgebrochen.

Im Verlauf der Therapie verstarben insgesamt sechs Patienten aufgrund des schnell fortschreitenden Tumorleidens. Fünf dieser Patienten gehörten dem Therapiearm B an, einer Arm A (siehe hierzu auch *Tabelle 13*).

Neun weitere Patienten brachen die Therapie (nach dem ersten bzw. zweiten Zyklus) auf eigenen Wunsch ohne Angabe eines konkreten Grundes ab.

Die Caelyx^R-Dosis musste im Verlauf achtmal wegen toxischer Nebenwirkungen um eine Stufe modifiziert werden. Siebenmal wurde die Therapie vorzeitig aufgrund toxischer Ereignisse beendet. Die häufigste und wesentliche Ursache dafür war das Auftreten einer palmar-plantare Erythrodyssästhesie, wie nachfolgend gezeigt wird.

Während der 239 Therapiezyklen wurden zehn Patienten insgesamt 13mal mit 32 Erythrozytenkonzentraten auftransfundiert.

Tabelle 13: Unerwünschte allgemeine Ereignisse unter Caelyx^R-Gabe

| Ereignis | Gesamt | Arm A | Arm B |
|--------------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| Hypersensitivitätsreaktionen | 1 | 1 | 0 |
| Dosismodifikationen | 8 | 6 | 2 |
| Therapieabbrüche wegen: | 22 | 8 | 15 |
| • Wunsch des Patienten | 9 | 3 | 6 |
| • Toxizität | 7 | 4 | 3 |
| • Tod des Patienten | 6 | 1 | 5 |
| Verstorbene Patienten | | | |
| Initialen | Nach Zyklus Nr. | Arm | |
| K.M. | 7 | A | |
| D.S. | 6 | B | |
| J.S. | 2 | B | |
| B.K. | 2 | B | |
| K.E. | 1 | B | |
| H.F. | 4 | B | |

3.5.2 Alkalische Phosphatase

Die alkalischen Phosphatase im Serum wurde bei 42 Patienten während der Therapiezeit untersucht. Die Mittelwerte der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (gemessen in U/l) betragen für alle Patienten 578 ± 632 zu Beginn. Dabei zeigten die Patienten in Arm A einen Mittelwert von $441,8 \text{ U/l}$ ($\pm 464,1$), in Arm B ergab sich ein Mittelwert von $691,8 \text{ U/l}$ (± 794).

Zweidrittel der behandelten Patienten zeigten am Ende einen niedrigeren Wert als zu Beginn. Das andere Drittel zeigte höhere Werte als anfänglich. Acht Patienten aus Arm A und 20 aus Arm B zeigten einen Abfall der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase, das 67 Prozent der Patienten in jedem Arm entspricht. In beiden Armen zeigten ein Drittel (vier aus A und zehn aus B) der Patienten höhere Werte. Es gab – bei hier zufälliger gleicher prozentualer Zahlenverhältnisse zwischen den Armen A und B – auch keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung (Fisher-Exact-Test, $p=1,00$).

Für das Gesamtkollektiv fand sich im Mittel ein Abfall der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase von $134,7 \text{ U/l}$ ($\pm 324,1$). Dabei zeigte sich der höchste gemessene Abfall im Mittel von 177 U/l ($\pm 373,7$) in Arm B. Obwohl es keinen signifikanten Unterschied für die errechneten Mittelwerte auf fallende alkalischer Phosphatasewerte zwischen den Armen A und B gibt ($p=0,185$), ergab der p-Wert der Nullhypothese auf signifikantes Abfallen der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (Anfangswert versus Endwert) unterschiedliche Ergebnisse. Sowohl für Behandlungsarm B als auch für das Gesamtkollektiv kann ein signifikanter Abfall der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase errechnet werden ($p=0,015$ für Arm B und $p=0,010$ für alle Patienten). Dies ist bedingt durch die hohen gemessenen absoluten Werte für die Patienten aus Arm B, die sich auch im Gesamtkollektiv durchsetzen können. Allerdings muss hier der zu Anfang deutlich höhere Mittelwert und die größere Standardabweichung für die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase in Arm B bei der Bewertung dieser Signifikanzaussage berücksichtigt werden.

Tabelle 14: Verteilung der Patienten mit einer am Ende gemessenen Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (AP) unter dem anfänglich gemessenen AP-Wert

| Arm | Statistik | Letzter AP-Wert im Vergleich zum ersten Wert | | Gesamt | MW±SD Diff* |
|---------------|---------------------|--|-----------------------|--------|---------------|
| | | Über dem Anfangswert | Unter dem Anfangswert | | |
| A | Anzahl | 4 | 8 | 12 | 29,2 ± 79,1 |
| | % von Arm A | 33,3% | 66,7% | 100,0% | 0,228 |
| B | Anzahl | 10 | 20 | 30 | 177,0 ± 373,7 |
| | % von Arm B | 33,3% | 66,7% | 100,0% | 0,015 |
| Gesamt | Anzahl | 14 | 28 | 42 | 134,7 ± 324,1 |
| | % von Gesamt | 33,3% | 66,7% | 100,0% | 0,010 |

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (Fisher-Exact-Test mit $p=1,000$).

* = die erste Zeile ist der Mittelwert und die Standardabweichung für die Differenzen zwischen dem letzten und dem ersten gemessenen Wert für die alkalischen Phosphatase im Serum. Der zweite Wert ist der p-Wert des t-Tests zur Hypothese des Nullwertes des Mittelwertes. Diese kann im ersten Arm nicht abgelehnt werden (keine Unterschiedlichkeit zur Null), jedoch in Arm B und in der Gesamtgruppe. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen dieser Mittelwerte (t-Test der Varianzanalyse mit $p=0,185$).

3.5.3 Laborchemische und klinische Toxizitäten

Alle Patienten, die mindestens einen der 239 Caelyx^R-Zyklen erhielten, wurden sowohl auf klinische als auch laborchemische Toxizitäten ausgewertet. Die häufigste Toxizität im Ausprägungsgrad 3 und 4 nach WHO war die palmar-plantare Erythrodyästhesie (siehe Bildanhang). Bei sechs Patienten musste die Therapie wegen dieser Erscheinung im Schweregrad 4 (WHO) abgebrochen werden.

An laborchemischen Toxizitäten fielen vor allem Veränderungen des Hämoglobins, des Harnstoffes, der alkalischen Phosphatase und der Leukozytenzahlen auf. Die beiden folgenden Abschnitten zeigen detailliert Häufigkeiten und Schweregrade der einzelnen Toxizitäten. Es erfolgt sowohl eine patientenbezogene als auch eine zyklusbezogene Darstellung.

3.5.3.1 Klinische Toxizitäten

Patientenbezogene Darstellung

Besonders interessierte bei dieser chemotherapeutischen Behandlung die Anzahl der Patienten, die mindestens eine oder mehrere toxische Erscheinungen im Schweregrad 3 oder 4 nach WHO zeigten. Für einige Ereignisse war kein Schweregrad 3 oder 4 definiert. Hier wurde das schwerste mögliche Ereignis berücksichtigt.

Die Hälfte aller Patienten (24) zeigten nach mindestens einem Behandlungszyklus mit Caelyx^R eine unerwünschte Wirkung des Schweregrades 3 oder 4 nach WHO, davon betroffen waren 10 Patienten (59%) von Arm A und 14 (45%) von Arm B. Die palmar-plantare Erythrodyästhesie war unter den Nebenwirkungen führend: Bei 12 Patienten (25%) trat sie mindestens einmal auf und war bei Patienten aus Arm A (59% versus 7%) signifikant häufiger. Ihr Auftreten war zeitlich unabhängig von den Dosierintervallen und sie entwickelte sich im Durchschnitt nach 12 Wochen. Bei sechs Patienten musste die Therapie wegen einer palmar-plantaren Erythrodyästhesie vorzeitig abgebrochen werden. Dabei handelte es sich um fünf Patienten aus Arm A (29%) und um einen Patienten aus Behandlungsarm B (3%). Es kam nach dem dritten, vierten, fünften und achten Zyklus zu je einem Abbruch und zu zwei Abbrüchen nach dem siebten Behandlungsintervall mit Caelyx^R. Der einzelne Patient aus Therapiearm B war davon

nach dem dritten Zyklus betroffen.

Den Daten zufolge kommt es bei zweiwöchentlicher Gabe zu signifikant häufigerem Auftreten einer palmar-plantaren Erythrodyästhesie in schwerer Ausprägung als im vierwöchentlichen Applikationsintervall (entsprechend Arm B).

Ebenfalls auffällig ist die hohe Rate an Patienten mit Tachykardien während der Caelyx^R-Therapie. Immerhin neun Patienten (29%) des Therapiearmes B zeigten Tachykardien, keiner jedoch aus Arm A. Analog hierzu zeigt sich entsprechend ein signifikant häufigeres Auftreten für die nach Arm B therapierten Patienten (Fisher-Exact-Test, $p < 0,0018$). Schlussfolgernd tritt eine Tachykardie signifikant häufiger unter der vierwöchigen Gabe von Caelyx^R auf.

Für alle anderen klinischen Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Trotzdem litten fast 20 Prozent der Patienten aus Arm B an Schwindel, niemand aus Arm A. Dyspnoe beklagten knapp 12 Prozent aus Therapiearm A und 16 Prozent aus B. Alle übrigen Nebenwirkungen traten bei weniger als zehn Prozent der Patienten auf, Arrhythmien waren dabei mit 9,7 Prozent in Arm B noch das häufigste Ereignis. Kein Patient hatte unter einem ausgeprägten oder totalen Haarverlust während der Caelyx^R-Therapie zu leiden.

Interessant erscheint des Weiteren die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tachykardien, Arrhythmien sowie Dyspnoe zum korrespondierenden Hämoglobinwert besteht.

Hier wurde allerdings jedes einzelne Auftreten pro Zyklus mit dem jeweiligen Hämoglobinwert verglichen und nicht nur ein mögliches Auftreten je Patient. Nur so kann differenziert werden, ob die Höhe des Hämoglobinwertes im Zusammenhang mit einem der Symptome in dem zu untersuchenden Zyklus stehen könnte.

Für die Tachykardie gibt es eine eindeutige Aussage. Sie trat nur in Behandlungsarm B auf und alle Patienten hatten gleichzeitig einen pathologisch erniedrigten Hämoglobinwert (mindestens Grad 1 nach WHO). Bei den Arrhythmien zeigten immerhin fünf von sieben Patienten eindeutig pathologisch erniedrigte Hämoglobinwerte, ebenfalls mehr Männer in Arm B als in A. Das Auftreten von Dyspnoe scheint in den beiden Behandlungsarme am ähnlichsten zu sein. Viermal beklagte ein Patient aus Arm A Dyspnoe, neunmal aus Arm B. Allerdings zeigte sich in neun dieser 13 Fälle ein erniedrigter Hämoglobinwert, hier von achtmal bei dyspnoeischen Patienten aus Arm B, nur bei einem von A.

Table 15 : Anzahl der Patienten mit wenigstens einer toxischen Nebenwirkung in Schweregrad 3 oder 4 unter Caelyx^R-Therapie

| | Arm A (N=17) | Arm B (N=31) | Summe (N=48) |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Übelkeit (ÜK) | 0 | 2 (6,5%) | 2 (4,2%) |
| Erbrechen (EM) | 0 | 1 (3,2%) | 1 (2,1%) |
| Schwindel (SCH) * | 0 | 6 (19,4%) | 6 (12,5%) |
| Sehstörungen (SEH) | 0 | 0 | 0 (0,0%) |
| Kopfschmerzen (KO) | 0 | 1 (3,2%) | 1 (2,1%) |
| Alopecie (ALO) ** | 0 | 0 | 0 (0,0%) |
| Palmar/Plantare Erythrodyssäthesien | 10 (58,8%) | 2 (6,5%) | 12 (25,0%) |
| Tachykardie (TK) *** | 0 (0,0%) | 9 (29,0%) | 9 (18,8%) |
| Arrhythmie (AR) *** | 1 (5,9%) | 3 (9,7%) | 4 (8,3%) |
| Dyspnoe (DY) *** | 2 (11,8%) | 5 (16,1%) | 7 (14,6%) |
| Gesamt **** | 10 (58,8%) | 14 (45,2%) | 24 (50,0%) |

* Anzahl der Patienten mit Grad 2 (=‘Arbeitsunfähigkeit’)

** Anzahl der Patienten mit Grad 2 (=‘ausgeprägter oder totaler Haarverlust’)

*** Anzahl der Patienten, bei denen dieses Symptom vorkommt

**** Anzahl Patienten mit wenigstens einem toxischen Wert.

Signifikanter Unterschied nur für TK ($p < 0,018$) und PPE ($p < 0,0005$) im Fisher-Exact-Test nachweisbar.

Table 16: Zeitgleiches Auftretens folgender drei Symptome mit einem pathologischen erniedrigten Hämoglobin-Wert:

| | Gesamt | Arm A | Arm B | Korrespondierender Hb-Wert nach CTC-NTC/ WHO: | | |
|-------------|--------|-------|-------|---|---------|----------|
| | | | | Grad I | Grad II | Grad III |
| Tachykardie | 15 | 0 | 15 | 5 | 5 | 5 |
| Arrhythmie | 7 | 1 | 6 | 1 | 3 | 1 |
| Dyspnoe | 13 | 4 | 9 | 2 | 2 | 5 |

Klinische Toxizitäten (zyklusbezogene Darstellung)

Betrachtet man die absoluten Zahlen für das Vorkommen der einzelnen Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Schweregraden, so zeigt sich insgesamt ein recht häufiges Auftreten von klinischen Symptomen. Berücksichtigt man jedoch lediglich die schweren Ausprägungen (Grad 3 und 4), so reduziert sich die Rate auf ca. 20 Prozent. Auch hier tritt die palmar-plantare Erythrodyssästhesie mit 16 Prozent am häufigsten auf. Alle anderen erfassten Nebenwirkungen zeigen eine moderate Häufigkeit, insbesondere eine komplette Alopecie trat nicht ein einziges Mal auf. Unberücksichtigt bleiben hier die Symptome Tachykardie, Dyspnoe und Arrhythmie. Diese wurden nur hinsichtlich eines Vorkommens mit „JA“ oder „NEIN“ berücksichtigt, eine Darstellung erfolgte im vorherigen Abschnitt.

Table 17: Nebenwirkungen eingeteilt nach WHO Schweregrade. Häufigkeit je Zyklus in Prozent

| | Grad I | Grad II | Grad III | Grad IV | Gesamt |
|--|-----------|----------|----------|---------|----------|
| Übelkeit | 57 (24%) | 20 (8%) | 2 (<1%) | 0 | 79 (33%) |
| Erbrechen | 28 (12%) | 7 (3%) | 1 (<1%) | X | 36 (15%) |
| Schwindel ¹ | 33 (14%) | 6 (3%) | X | X | 39 (16%) |
| Kopfschmerzen | 20 (8%) | 6 (3%) | 1 (<1%) | X | 27 (11%) |
| Alopecie ² | 16 (7%) | 0 | X | X | 16 (7%) |
| Palmar-Plantare Erythrodyssästhesie | 34 (14%) | 21 (9%) | 10 (4%) | 6 (3%) | 71 (30%) |
| Gesamt | 168 (70%) | 60 (25%) | 14 (6%) | 6 (3%) | 248 |

X: nach WHO nicht definiert
%: auf alle Zyklen bezogen

3.5.3.2 Laborchemische Toxizitäten

Patientenbezogene Darstellung

Veränderungen der Laborwerte wurden bei der Erfassung, entsprechend der WHO Klassifikation, in vier Schweregrade eingeteilt.

Besonderes Interesse galt auch hier der Anzahl an Ereignissen für die Schweregrade 3 und 4. Die nachfolgenden Tabellen führen diese Schweregrade für all jene Patienten auf, die mindestens einmal in einem Zyklus ihrer Caelyx^R-Therapie eine solche Veränderung zeigten.

Toxizitäten Schweregrad 4:

Lediglich ein Patient (Arm B) wies einen Hämoglobinwert von niedriger als 6,5 g/dl auf. Entsprechend zeigte sich unter allen mit Caelyx^R behandelten Patienten nur ein einziger mit einem Hämoglobinabfall im Schweregrad 4. Bei keinem Patienten der beiden Behandlungsarme beliefen sich die Leukozytenzahlen unter 1000/ μ l oder die Thrombozytenzahlen unter 25.000/ μ l, womit auch keine Thrombopenie oder Leukopenie Grad 4 auftrat. Ebenfalls zeigte keiner der Patienten pathologisch hohe Transaminasewerte, lediglich zwei (4,3%) Patienten hatten erhöhte γ -GT-Werte, die einem Schweregrad 4 entsprachen. Obwohl Veränderungen des Kreatininwertes durch Caelyx^R bekannt sind, zeigte sich bei keinem Patienten eine Grad 4 Toxizität. Dafür hatten mehr als die Hälfte (53%) der Patienten erhöhte Serumwerte für Harnstoff. Einen signifikanten Unterschied in der Verteilung zwischen den Armen gab es nicht. Für über 75 Prozent der Patienten ließen sich erhöhte Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase nachweisen, die einer Grad 4 Toxizität entsprachen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei Tumorpatienten mit ossären Metastasen eine hohe Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase nicht ungewöhnlich ist.

Table 18: Anzahl der Patienten mit wenigstens einer Grad 4 Toxizität bei den Laborparametern.

| Parameter | Grad 4 | Arm A | Arm B | Summe |
|-------------------------------|-------------------|---------|----------|------------|
| Kreatinin | > 9 mg/dl | 0 | 0 | 0 |
| Harnstoff | > 50 mg/dl | 7 (15%) | 18 (38%) | 25 (53,2%) |
| Alkalische Phosphatase | > 195 U/l | 8 (17%) | 25 (53%) | 33 (70,0%) |
| GOT | > 600 U/l | 0 | 0 | 0 |
| GPT | > 500 U/l | 0 | 0 | 0 |
| gamma-GT | > 300 U/l | 0 | 2 (4,3%) | 2 (4,3%) |
| Bilirubin | > 3 mg/dl | 0 | 0 | 0 |
| Leukozyten | < 1000 / μ l | 0 | 0 | 0 |
| Thrombozyten | < 25000 / μ l | 0 | 0 | 0 |
| Hämoglobin | < 6,5 g/dl | 0 | 1 (2,1%) | 1 (2,1%) |

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen bei allen Laborparameter. (p-Werte des Fisher-Exakt-Tests: Harnstoff: $p=0,241$ und AP: $p=0,132$).

Toxizitäten Schweregrad 3:

Hier ergab sich folgendes Bild: Acht Patienten (26,7%), alle aus Therapiearm B, zeigten Hämoglobinwerte, die zwischen 8 und 6,5 g/dl lagen, was einer Toxizität Grad 3 nach WHO entspricht. Dies trat bei keinem Patienten des zweiwöchigen Therapiearmes A auf; das Auftreten ist signifikant häufiger für den Behandlungsarm B (Fisher-Exact-Test, $p=0,038$). Für alle anderen Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung.

Eine Leukopenie Grad 3 zeigten insgesamt sechs (12,8%) Patienten, einer (2%) aus Arm A und fünf (11%) aus B. Eine Thrombozytopenie Grad 3 hatte nur ein Patient, dieser gehörte zu Arm B. Kein Patient zeigte erhöhte Transaminasewerte WHO Grad 3, allerdings traf dies auf 25,5 Prozent der γ -GT Werte der Patienten zu. Die Serumwerte für Harnstoff fanden in diesem Fall keine Berücksichtigung, da es hier nur einen gemeinsamen Wert für die Schweregrade 3 und 4 nach WHO gibt (größer 50 mg/dl), entsprechende toxische Harnstoffwerte wurden bereits bei den Toxizitäten des Schweregrades 4 berücksichtigt. Wie schon für die Grad 4 Toxizitäten gab es auch in Schweregrad 3 keinen Patienten mit entsprechend hohen Kreatininwerten.

Da fast alle Patienten ossäre Metastasen hatten, gab es auch hier für die

Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase bei 42,5% der Patienten mindestens einmal eine Zuordnung zum Schweregrad 3.

Tabelle 19: Anzahl der Patienten mit wenigstens einer Toxizität im Schweregrad 3 bei den Laborparametern.

| Parameter | Grad 3 | Arm A | Arm B | Summe |
|-------------------------------|-------------------------|---------|-----------|------------|
| Kreatinin | >4,5 und ≤ 9 mg/dl | 0 | 0 | 0 |
| Alkalische Phosphatase | >97,6 und ≤ 195 U/l | 9 (19%) | 11 (23%) | 20 (45,5%) |
| GOT | >140 und ≤ 600 U/l | 0 | 0 | 0 |
| GPT | >100 und ≤ 500 U/l | 0 | 0 | 0 |
| gamma-GT | >75 und ≤ 300 U/l | 2 (4%) | 10 (21%) | 12 (26,1%) |
| Bilirubin | >1,5 und ≤ 3 mg/dl | 0 | 0 | 0 |
| Leukozyten | ≥ 1000 und < 1900 /μl | 1 (2%) | 5 (11%) | 6 (12,8%) |
| Thrombozyten | ≥ 25000 und < 49900 /μl | 0 | 1 (2%) | 1 (2,1%) |
| Hämoglobin | ≥ 6,5 und < 8,0 g/dl | 0 | 8 (26,7%) | 8 (17,0%) |

Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen Arm A und B besteht nur für Hämoglobin (p-Werte des Fisher-Exact-Tests: p=0,038). Sonst keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Einen PSA-Abfall um mindestens 50 Prozent gegenüber dem Ausgangswert, als Zeichen des Therapieansprechens, zeigte kein Patient aus Behandlungsarm A. Dagegen fiel der PSA-Wert bei acht (26,7%) Patienten, die nach Therapiearm B behandelt wurden, um mindestens 50 Prozent ab.

Wesentliche schwere toxische Ereignisse waren vor allem die palmar-plantare Erythrodyssästhesie, die signifikant häufiger im Therapiearm A, unter 25 mg/m² Caelyx^R und zweiwöchentlicher Gabe auftrat. Davon waren zehn Patienten (58,8%) des Therapiearmes A und zwei Patienten (6,5%) des Armes B betroffen. Insgesamt zeigten 25 Prozent aller Patienten eine palmar-plantare Erythrodyssästhesie des Schweregrad 3 oder 4 nach WHO.

Die hämatologisch toxischen Nebenwirkungen waren im Schweregrad 4 auf einen Patienten des Therapiearmes B beschränkt, er hatte einen Hämoglobinwertabfall unter 6,5 g/dl. Im Schweregrad 3 traten Hämoglobinwertabfälle achtmal (26,7%) auf, jedoch nur in Arm B. Eine Leukopenie WHO Grad 3 zeigten sechs Patienten, einer aus A und fünf aus Arm B. Ein einziger Patient aus Arm B zeigte eine Thrombopenie Grad 3. Die Hämoglobinabfälle traten signifikant häufiger in Behandlungsarm B auf, alle anderen hämatotoxischen Nebenwirkungen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung.

Die Tachykardie trat als eine der klinischen Nebenwirkungen bei neun (29%) Patienten im Behandlungsarm B signifikant häufiger auf, wobei die Mehrzahl der betroffenen Patienten zeitgleich auch erniedrigte Hämoglobinwerte (mindestens im Schweregrad 1 nach WHO) entwickelten. Kein Patient des Armes A war betroffen.

Wegen toxischer Erscheinungen wurde insgesamt siebenmal die Therapie vorzeitig abgebrochen. Sechs Patienten verstarben unter Therapie aufgrund ihres fortgeschrittenen Tumorleidens.

4 Diskussion

4.1 Optionen der (Chemo-)Therapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC):

4.1.1 Übersicht und methodologische Probleme

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Daten und Publikationen über das hormonrefraktäre Prostatakarzinom und mögliche Behandlungsregime publiziert. Bei der Diskussion dieser Arbeit sind vor allem einige Übersichtsarbeiten zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom von Interesse. Sternberg (2003), Wirth und Nippgen (2003), Autorino et al. (2003), Heidenreich et al. (2001b), Biedermann (1999) und die PSA-Working Group (Bubley et al. 1999) haben hierzu wichtige Beiträge veröffentlicht.

Wichtig für die Beurteilung dieser Arbeit im Vergleich zu den bisherigen Erkenntnissen der Wissenschaft ist, dass mit Ausnahme einer jüngst veröffentlichten Arbeit bisher keine Therapieoption den Nachweis einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit erbringen konnte (Oh et al. 1998; Sternberg 2003; Wirth & Nippgen 2003; Autorino et al. 2003; Heidenreich et al. 2001b; Biedermann et al. 1999 und Sternberg 2001). Lediglich für eine Chemotherapie mit Docetaxel (Gruppe der Taxane) wurden jüngst Daten veröffentlicht, die einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit belegen (Tannock et al. 2004 und Petrylak et al. 2004). Aber auch im Rahmen dieser (Docetaxel-) Studien besteht weiterhin die Problematik einer mittleren Überlebensverlängerung von nur zwei Monaten, sowie einem mittleren progressionsfreien Intervall von nur sechs bis acht Monaten.

Übereinstimmungen bestehen in den Punkten, dass es keine definierte Standardtherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms gibt und dass für weitere Therapiemaßnahmen bei diesen Patienten im Wesentlichen palliative Endpunkte berücksichtigt werden müssen, wie Verminderung des Schmerzempfindens ohne zusätzlichen Einsatz von Analgetika und Verbesserungen der Lebensqualität. Zusätzlich sollten die Gesamtüberlebenszeit und ein PSA-Wertabfall um mindestens 50 Prozent des Ausgangswertes Ziel einer möglichen Therapie sein.

Bei Berücksichtigung der Vielzahl der möglichen Endpunkte einer Therapie ergeben sich daraus einige methodologische Schwierigkeiten in der Interpretation und

Durchführung der verschiedenen Studien, auch wenn zum Beispiel für klinische Phase-II-Studien durch die PSA-Working Group Richtlinien vorgegeben wurden (Bubley et al. 1999).

Auf dieses methodologische Problem weisen faktisch alle Autoren hin. Nicht nur die PSA-Working Group sowie Wirth & Nippgen (2003), Heidenreich et al. (2001b) und Biedermann et al. (1999) gehen auf diese Thematik dezidiert ein, sondern auch in der aktuellen Diskussion um die differierenden Überlebenszeiten zu einer Docetaxel Mono- oder Kombinationstherapie (Tannock et al. 2004; Petrylak et al. 2004) spielt dieser Sachverhalt eine Rolle.

Einige dieser Probleme sollen hier nur kurz umrissen werden:

4.1.1.1 Heterogenität der Patientenpopulation:

Ein wesentliches Problem ist die Heterogenität der in einer Studie eingeschlossenen Gruppe von Männern. Die Mehrheit dieser Patienten ist alt, entsprechend hoch ist die Komorbidität. Dies muss bei der Bewertung der erzielten Resultate (Ansprech- und Nebenwirkungsraten) einer Chemotherapie berücksichtigt werden. Vergleiche mit jüngeren Kollektiven sind daher nur bedingt möglich. Zudem beeinflussen die Ausdehnung und der Umfang an Vorbehandlungen die Toleranz einer Behandlung entscheidend mit. Großvolumige Radiotherapien und eine ausgedehnte Knochenkarzinose erschweren wegen der eingeschränkten Knochenmarksreserve eine zytotoxische Therapie. Prognostische Faktoren wie der Allgemeinzustand, Höhe der Serumspiegel von Hämoglobin, alkalischer Phosphatase und Laktatdehydrogenase spielen hier ebenso eine Rolle (Biedermann et al. 1999) wie der Karnofsky-Index, ein Abfall oder Anstieg des PSA-Wertes und das Ausmaß der Knochenmetastasierung (Heidenreich et al. 2001b; Wirth & Nippgen 2003). Zusätzlich erschwert der oft schnelle Wechsel vieler Patienten von einer in die nächste Therapieform die Bewertung einzelner Therapieeffekte und lässt mögliche Unterschiede minimal erscheinen. Dies ist beispielhaft in der Diskussion von Petrylak et al. (2004) über die Bewertung der Docetaxel-Wirkung auf das Gesamtüberleben zu lesen.

Der Begriff „hormonrefraktär“ wurde (vor allem früher) in der Literatur uneinheitlich verwendet und leider oft auch nicht näher definiert. Scher et al. (1995) beschreiben „hormonrefraktäre“ Prostatakarzinome als „resistent auf jegliche hormonelle

Manipulation“. Dagegen beschreibt der Begriff „androgenunabhängige“ Karzinome nicht den gleichen Status. Diese können sehr wohl noch auf eine second-line-Hormontherapie oder einen Antiandrogenentzug ansprechen. Aus diesem Grund hat die PSA-Working Group (Bubley et al. 1999) bestimmte Richtlinien erarbeitet. Ziel war ein Konsens zur Definition des hormonrefraktären Prostatakarzinoms und der therapeutischen Ansprechkriterien, um eine einheitliche und standardisierte Bewertung von Therapieergebnissen zu erzielen. So sollte ein kontinuierlich steigender PSA-Wert nach Absetzen einer antiandrogenen Therapie über mindestens vier bis sechs Wochen dokumentiert werden, um die Verwechslung eines antiandrogenentzugsbedingten PSA-Abfalls mit einem Abfall durch andere Therapiemaßnahmen zu vermeiden. Des Weiteren sollten ein dreimaliger konsekutiver PSA-Anstieg innerhalb von zwei Wochen und ein Testosteronserumspiegel im Kastrationsbereich (50 ng/ml) vorliegen, um von einem hormonrefraktären Prostatakarzinom zu sprechen. Ebenfalls sind gleiche exakte Messzeitpunkte und Zeitintervalle für einen möglichen PSA-Wertabfall um 50 Prozent oder mehr als Zeichen eines Therapieansprechens definiert worden. So kann zumindest das Ansprechverhalten verschiedener Therapieformen objektiv verglichen werden.

Ein weiteres Problem, das beim Prostatakarzinom eine stärkere Rolle spielt als bei einigen anderen Tumorentitäten, ist die quantitative Erfassung der Krankheit. Die klassischen Responsekriterien einer bestimmaren TumorgroÙe (WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, 1979) sind hier nur eingeschränkt anwendbar. Eine Vielzahl an Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom hat aufgrund der oft ausschließlich vorliegenden Skelettmetastasen keine messbare Krankheitsmanifestation im Sinne eines mehrdimensional messbaren Tumors. Da auch die Prognose und somit die Überlebenszeit dieser Patienten im Wesentlichen durch das Ausmaß der Skelettmetastasen bestimmt wird, erfolgt nach Heidenreich et al. (2001) eine Zuordnung in Abhängigkeit vom Metastasenstatus und der klinischen Symptomatik (siehe *Tabelle 20*). Da hierzu bisher offensichtlich kein einheitlicher Konsens existiert, teilen andere Autoren die Patienten einer von drei Prognosegruppen zu. Diese Prognosegruppen wurden anhand der Daten aus Studien der „European Organisation of Treatment Cancer“ (EORTC), die mittels Lebensqualitätsfragebögen durchgeführt wurden, eingeteilt (Collette et al. 2003).

Table 20: Überlebenszeit des HRPCA in Abhängigkeit vom Metastasenstatus und der klinischen Symptomatik (nach Heidenreich et al. 2001)

| Patientencharakteristik | Mittleres Überleben |
|---|---------------------|
| PSA-Progression, keine nachweisbaren Metastasen | 52 Wochen |
| PSA-Progression, wenig Metastasen, keine Symptome | 41 bis 52 Wochen |
| PSA-Progression, massive Metastasen, keine Symptome | 10 bis 28 Wochen |
| PSA-Progression, wenig Metastasen, Symptome | 32 bis 41 Wochen |
| PSA-Progression, massive Metastasen, Symptome | 10 bis 28 Wochen |

4.1.1.2 Unterschiedliche Studienziele

Grosse Unterschiede bei der Interpretation der klinischen Studienergebnisse zeigen sich bei Betrachtung der Definitionen der Endpunkte, die oft stark differieren. Ein unbestrittener Punkt ist die Auswirkung der Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit. Probleme bereiten allerdings die Definition der Tumorregression, obwohl auch hier durch die PSA-Working Group Vorgaben existieren (Bubley et al. 1999). Ein PSA-Abfall um mindestens 50 Prozent wird mittlerweile ganz allgemein als positives Ansprechen auf die Therapie gewertet.

In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend der Vorgaben der PSA-Working Group von einer „partiellen Remission“ und einem Therapieansprechen gesprochen, wenn der PSA-Abfall mindestens 50 Prozent seines Ausgangswerts betrug. Dieser konkurriert mit der Forderung, der Abfall solle gar mindestens 80 Prozent gegenüber dem Ausgangswert betragen.

Zumindest existieren publizierte Daten, die einen PSA-Abfall von mindestens 50 Prozent mit einem Überlebensvorteil in Verbindung bringen, so dass ein 50prozentiger Abfall als Ansprechkriterium gerechtfertigt erscheint (Smith DC et al. 1998; Seidman et al. 1992; Kelly et al. 1993 und Smell et al. 2001).

So haben Scher et al. (1999) ein aus Phase-II-Studien entwickeltes prognostisches Modell, in dem ein 50prozentiger Abfall des PSA-Wertes mit verlängertem Überleben korreliert, nachträglich anhand unabhängiger Phase-II Daten validiert. Dazu wurde eine klinische Phase-III-Multizenterstudie ausgewertet. Die Studie umfasste 133 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit Mitoxantron und Prednison behandelt

wurden. Sie bestätigt retrospektiv, dass ein PSA-Abfall einen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben darstellt (Dowling et al. 2000). Es fehlen jedoch prospektive, randomisierte Studien, die einen PSA-Wertabfall als Surrogatendpunkt für das Überleben validieren. Auch wenn in dieser vorliegenden Arbeit ein PSA-Wertabfall von mindestens 50 Prozent als Therapieresponder definiert wurde, so muss ein nachweisbarer PSA-Abfall nicht nur vor diesem Hintergrund kritisch betrachtet werden. In der vorliegenden Studie zeigten diejenigen Responder mit den am längsten währenden PSA-Abfällen auch die längsten Überlebenszeiten. Doch ist durch Verbal et al. (2002) bekannt, dass ein nachgewiesener PSA-Abfall nur einen Anteil von 17 Prozent des noch verbleibenden Gesamtüberlebens erklärt.

Neben der Problematik des PSA-Ansprechens gibt es auch unterschiedliche Ansichten zu den Endpunkten klinischer Studien hinsichtlich Ansprechdauer der Behandlung bzw. der möglichen Zeitspanne bis zur Tumorprogression. So werden

- PSA-Anstiege und Abfälle,
- neue Läsionen im Knochenszintigramm,
- zweidimensionale Größe einer Läsion in der Schnittbilddiagnostik,
- andere neu aufgetretene Symptome

unterschiedlich berücksichtigt und diskutiert.

Auch bei der Bewertung der Lebensqualität und Messung des Schmerzes kommen folgende unterschiedliche Verfahren zu Anwendung:

- Messen des Analgetikaverbrauchs,
- Schmerzskalen (mit unterschiedlichen Skalen),
- Lebensqualitätsskalen/-fragebögen.

4.1.1.3 Unberücksichtigte gleichzeitige Hormontherapie

Es ist bekannt, dass Glukokortikoide, sollten sie als Dauermedikation gegeben werden, beim hormonrefraktären Prostatakarzinom eine Remission erzielen können. Zumindest wenn man einen PSA-Wertabfall um mindesten 50 Prozent als Ansprechkriterium definierte, zeigten sich für Glukokortikoide Ansprechraten von 16 bis 24 Prozent (Fossa et al. 2001; Tannock et al. 1996 & 1989; Berry et al. 2002; Kantoff et al. 1999; Small et al. 2000). Dieser Effekt erschwert oftmals die Interpretation von unkontrollierten

Studien, in denen Steroide als „Co-Medikation“ zur Antiemesis oder zur Verhinderung von anderen Unverträglichkeitsreaktionen angewendet werden.

Schon diese wenigen Punkte über Heterogenität der Patientenkollektive, Prognosekriterien, Ansprechkriterien und Glukokortikoidgabe lassen erahnen, wie komplex die Bewertung einer Behandlungsoption für den hormonrefraktären Prostatakarzinompatienten ist. Noch schwieriger wird es dann, diese einzelne gegen über den anderen Behandlungsoptionen zu wichten. Aus den diskutierten Gründen werden nachfolgend nur Vergleiche mit solchen Studien abgehandelt, die auch einen PSA-Abfall als Ansprechkriterium berücksichtigt haben.

Im Folgenden sollen die gewonnenen Daten der Caelyx^R-Therapie aus den beiden Behandlungsarmen mit den bisher veröffentlichten Caelyx^R-Studien diskutiert werden. Des Weiteren wird der Einsatz von Caelyx^R im kritischen Kontext zu den derzeitigen alternativen Behandlungsoptionen dargestellt. Dies sind beim hormonrefraktären Prostatakarzinom mit palliativer Intention vor allem eine Mitoxantron-Therapie und die Gabe von Bisphosphonaten. Zuvor sollte auch die Möglichkeit einer Docetaxel-Therapie unbedingt geprüft werden (Canil & Tannock 2004; Heidenreich et al. 2001b; Wirth & Nippgen 2003; Petrylak 1999; Autorino et al. 2003). Grund hierfür ist die Tatsache, dass eine Behandlung mit Docetaxel nach heutiger Datenlage, im Gegensatz zu den anderen Therapieoptionen, auch eine positive Beeinflussung des Gesamtüberlebens bewirken kann (Tannock et al. 2004 und Petrylak et al. 2004).

4.1.2 Vergleich der verschiedenen Caelyx^R-Studienergebnisse

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen von Hubert et al. (2000), McMenemin et al. (2002) und Fossa et al. (2002) besteht hinsichtlich des PSA-Ansprechraten eine relativ hohe Übereinstimmung. Die drei veröffentlichten Studien zeigten Ansprechraten von 13 bis 21 Prozent. Die hier gewonnenen Daten zeigen eine etwas höhere und bessere Ansprechrate von knapp 27 Prozent. Auffällig ist, dass ein positives Ansprechen bis dato nur in den Therapiearmen mit einer Caelyx^R-Dosierung von 50 oder 60 mg/m² Körperoberfläche erzielt wurden. Die beste bisher erreichte Ansprechrate weist mit 21 Prozent die Studie von McMenemin et al. (2002) auf, hier wurde die gleiche Dosierung verwendet wie in Arm B der vorliegenden Arbeit.

Bei genauer Betrachtung der Dauer des PSA-Abfalls zeigen sich jedoch Unterschiede in den Studien. So wurde von Fossa et al. (2002) ein Ansprechen als PSA-Abfall um mindestens 50 Prozent definiert, wenn dieser Abfall durch zweimalige PSA-Bestimmung jeweils nach vier Wochen gemessen wurde. Keiner ihrer Patienten hatte jedoch einen PSA-Abfall über mehr als vier Wochen, wie die weiteren Messungen vier Wochen später zeigten. In der vorliegenden Arbeit konnten selbst - bei Vorgabe eines mindestens zweimalig gemessenen PSA-Abfall von 50 Prozent über acht Wochen - noch sechs (20%) Patienten (Arm B) ein solches positives Ansprechen zeigen. Dies entspricht einem besseren Ansprechen der Caelyx^R-Therapie als bisher angenommen. Zumal auch die von McMenemin et al. (2002) durchgeführte Studie nur zwei (14%) Patienten aufweist, für die ein derartiges Ansprechen nachweisbar ist. Die Studien scheinen allerdings nur eingeschränkt vergleichbar. So differieren nicht nur die Patientenzahlen und die Höhe der applizierten Caelyx^R-Dosis deutlich, sondern auch die höchst möglichen Zyklenzahlen und die Intervallzeiten.

Hubert et al. (2000) mit n = 15 und auch McMenemin et al. (2002) mit n = 14 haben im Vergleich kleine Kollektive untersucht, Hubert et al. (2000) zudem mit zwei unterschiedlichen Dosierungen, McMenemin et al. (2002) hingegen mit einer der vorliegenden Arbeit Arm B entsprechenden Dosierung und Wiederholungsintervall. Fossa et al. (2002) haben mit 28 Patienten noch das größte Kollektiv unter diesen drei Studien ausgewertet, jedoch mit einer niedrigeren Dosierung (40 mg/m²) bei einem vierwöchigen Wiederholungsintervall, was wiederum einen Vergleich mit den 31 Patienten aus Arm B bei einer 50 mg/m² Dosis der vorliegenden Arbeit zulässt.

Danach kann ein besseres Ansprechen durch die höhere (50 mg/m²) Dosis gezeigt werden.

Tabelle 21: Ansprechraten der klinischen Studien mit Caelyx^R beim HRPC

| Autoren | Dosis/ Intervall | Anzahl | Abfall PSA > 50% für 4 Wochen |
|-----------------------|--|---------------|---|
| Hubert et al.2000 | 45 mg/m ² alle 3 Wochen 60 mg/m ² alle 4 Wochen | 15 | 13%, alle 60 mg/m ² |
| McMenemin et al. 2002 | 50 mg/m ² alle 4 Wochen | 14 | 21% |
| Fossa et al. 2002 | 40 mg/m ² alle 4 Wochen | 28 | 13% |
| Eigene Studie | 25 mg/m ² alle 2 Wochen 50 mg/m ² alle 4 Wochen | 48 | 26,7%, alle 50 mg/m ² |

Die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen, die in den aufgeführten Studien (siehe *Tabelle 21*) auftraten, differieren ebenfalls und teilweise erheblich.

So publizierten McMenemin et al. als wesentliche und häufigste unerwünschte Wirkung Haut- und Schleimhautveränderungen (21%). Das kann zwar grundsätzlich in dieser Arbeit für das Gesamtkollektiv (mit 25%) bestätigt werden, allerdings muss dieser Aussage widersprochen werden, wenn man nur Therapiearm B betrachtet. Hier zeigten sich bei gleichen Applikationsvorgaben im Vergleich ein wesentlich geringeres Auftreten (nur 6,5%). Übereinstimmend sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen nur gering ausgeprägt, eine Alopezie tritt nicht auf. Auffallend ist, dass keiner der Patienten einen Abfall des Hämoglobinwertes in Schweregrad 3 oder 4 (nach WHO) hatte. Lediglich ein Patient (7%) hatte eine Leukopenie, weitere hämatotoxische Erscheinungen im Schweregrad 4 wurden nicht beschrieben. Aus diesem Grund wird Caelyx^R eine geringe myelosuppressive Wirkung zugeschrieben und diese als Argument für weitere Caelyx^R-Studien als Kombination mit anderen Zytostatika vorgebracht. Dies kann nach den hier gefundenen Daten so nicht bestätigt werden. Gerade unter der 50 mg/m² Dosierung (Arm B) zeigten einige Patienten schwere hämatotoxische Nebenwirkungen. 26,7% hatten einen Hämoglobinabfall im Sinne einer Grad 3 Toxizität und zusätzlich ein weiterer einen Abfall entsprechend Grad 4 nach WHO. Weitere 11 Prozent zeigten eine Leukopenie Grad 3. Auch wenn die Antitumorwirkung

des Caelyx^R der einer Mitoxantron-Therapie vergleichbar sein soll (McMenemin et al. 2002), so muss doch von einem deutlich ausgeprägteren Nebenwirkungsprofil ausgegangen werden.

In der Studie von Fossa et al. (2002) wird, obgleich die Ansprechrate mit 13% deutlich geringer ist, Caelyx^R ebenfalls für weitere Studien, allerdings als Kombinationstherapie, empfohlen. Grund hierfür ist die Tatsache, dass kein Patient irgendeine Toxizität des Schweregrades 4 zeigte. An hämatotoxischen Erscheinungen traten lediglich bei zwei Patienten (7%) Thrombozytopenien des Grades 3 auf. Grund für diese niedrige Nebenwirkungsrate mag die im Verhältnis niedrigere Dosis von 40 mg/m² Caelyx^R alle vier Wochen sein. Es wird jedoch von Fossa et al. (2002) explizit vor einer Dosissteigerung gewarnt, da dann sowohl mit einer Zunahme an gastrointestinalen Nebenwirkungen, als auch an Haut- und Schleimhautveränderungen zu rechnen sei. Hierzu wird auf die publizierten Daten von Hubert et al. (2000) verwiesen. Die Angaben von Fossa et al. (2002) decken sich zwar mit der Häufigkeit im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit. Zeigten doch viele Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägte dermatotoxische Erscheinungen, immerhin 25 Prozent der Studienpatienten in Schweregrad 3 oder 4. Allerdings ist in dieser Arbeit die Verteilung signifikant *zuungunsten* des zweiwöchigen Behandlungsarm A verschoben, hier zeigten 58,8 Prozent der Patienten eine palmar-plantare Erythrodyssäthese Grad 3 oder 4, wohingegen im Arm B nur 6,5 Prozent der Patienten betroffen waren. Dies ist bemerkenswert, da die Häufigkeit für Arm A doch deutlich über den bisher publizierten Daten liegt. Lediglich unter einer Dosis von 60 mg/m² im vierwöchigen Applikationsintervall war bisher ein Auftreten bei 20 Prozent der Patienten bekannt (Hubert et al. 2000).

Unklar bleibt aber auch, weshalb eine Vielzahl an Patienten schwere hämatotoxische Erscheinungen vor allem unter dem Dosisintervall mit 50 mg/m² und vierwöchentlichen Gabe zeigten. In keiner der bisher publizierten Studien wird Caelyx^R als sehr myelosuppressiv beschrieben. Viel mehr wurde die Caelyx^R-Wirkung wiederholt als gering myelosuppressiv beurteilt (Hubert et al. 2000, Fossa et al. 2002 und McMenemin et al. 2002). Stärkeres Auftreten von Anämien war danach nicht bekannt.

Da für die Prognose der Patienten die Höhe einiger validierten Parameter (PSA, Hämoglobin, alkalische Phosphatase, Karnofsky-Index) und das Ausmaß der Skelettmetastasen zu Beginn der Therapie entscheidend sind (Heidenreich et al. 2001b;

Tannock et al. 2004; George & Kanthoff 1999; DeVoogt et al. 1989 und Denis 1998), könnte man in einer Differenz dieser Parameter eine mögliche Ursache für die gegensätzlichen Ergebnisse vermuten.

Unstrittig ist, dass das Ausmaß der Skelettmetastasen entscheidenden Einfluss auf die hämatopoetische Reserve nimmt. Im Vergleich dieser Arbeit zu einer Studie mit gleichem Dosisintervall von 50 mg/m² (McMenemin et al. 2002) kann diesbezüglich kein eindeutiger Unterschied ausgemacht werden. Alle vierzehn Patienten hatten ebenfalls Skelettmetastasen bei einem fortschreitenden Prostatakarzinom.

Ein zu heterogenes Patientenkollektiv scheint ebenfalls unwahrscheinlich, da u.a. der niedrigste Karnofsky-Index zu Therapiebeginn nicht unter dem niedrigsten in dieser Arbeit gemessenen 50 Prozent lag (McMenemin et al. 2002). Die Mehrzahl der Patienten dieser Arbeit hatte sogar Werte von 70% und mehr.

Übereinstimmend zeigt Caelyx^R kaum kardiotoxische Wirkung und keine Alopezien. Eine positive Beeinflussung der Lebenserwartung durch Caelyx^R konnte ebenfalls nicht gezeigt werden (Eigene Daten; McMenemin et al. 2002; Fossa et al. 2002 und Hubert et al. 2000). Die Überlebenszeiten für hormonrefraktäre metastasierte Prostatakarzinompatienten werden in der Literatur zwischen ca. sechs Monaten und etwa einem Jahr angegeben. Schmeller et al. (1998) geben hier für verschiedenste Zytostatika-Therapien 30 bis 40 Wochen im Mittel an. Petrylak (1999) neun bis zwölf Monate (entsprechend 36 bis 48 Wochen) beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. Sternberg (2003) teilt die Patienten in drei Prognosegruppen ein (gut – mittel –schlecht), demnach sind Überlebenszeiten von 18,7, 11,9 und 6 Monaten zu erwarten. Bei noch differenzierterer Einteilung der Patienten in Abhängigkeit zum Metastasenausmaß werden Überlebenszeiten zwischen 10 und 52 Wochen genannt (siehe *Tabelle 20*, nach Heidenreich et al. 2001).

Bei mittleren Überlebenszeiten von 188 Tagen für Patienten aus Therapiearm A und 232 Tage für Arm B, kann auch ein Überlebensvorteil mit den Daten dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Selbst die PSA-Responder zeigten bei einem Median von 328 Tagen (Mittelwert 394 Tage) keine wesentlich bessere Prognose und liegen innerhalb der aus der Literatur bekannten Zeiträume.

Hinsichtlich einer Beeinflussung der Lebensqualität decken sich die Ergebnisse ebenfalls mit den bisher publizierten Daten (McMenemin et al. 2002). Eine Veränderung bzw. eine positive Beeinflussung konnte nicht gefunden werden. Auch wenn die gewonnenen Ergebnisse und Daten dieser Arbeit nicht sehr umfangreich sind,

so muss bei der Erfassung der Lebensqualität auf ein entscheidendes Manko hingewiesen werden. Die mittels des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens gewonnenen Daten zur Auswirkung der Therapie auf die Lebensqualität sind sehr kritisch zu betrachten. Dabei ist es ganz gleich ob es sich um positive oder negative Änderungen/Beeinflussungen handelt. Die Fragebögen berücksichtigen in keiner relevanten Art und Weise eine der wesentlichsten Nebenwirkungen der Caelyx^R-Therapie, die palmar-plantare Erythrodyssästhesie. Stellt sie doch mit 58,8 Prozent in Therapiearm A ein sehr häufiges Ereignis in Schweregrad 3 oder 4 (nach WHO) dar. Bereits in einer früheren Publikation wurde dieses Problem thematisiert (McMenemin et al. 2002).

Im Vergleich zu den drei publizierten Studien (siehe *Tabelle 21*) stellt die hier durchgeführte Therapiestudie mit 50 mg/m² Caelyx^R alle vier Wochen sicherlich eine interessante Alternative dar. Die Häufigkeit einer palmar-plantare Erythrodyssästhesie in den vier wöchentlichen Intervallen scheint akzeptabel. Allerdings zeigen die Ergebnisse des zweiwöchigen Applikationsintervalls, dass bei einer Verkürzung der Wiederholungszeiten ein signifikanter Anstieg der Rate an palmar-plantare Erythrodyssästhesie droht. Auch scheint eine Dosis von 50 mg/m² Caelyx^R alle vier Wochen am effektivsten. Alle bisher publizierten Daten mit niedrigeren oder höheren Dosierungen zeigten niedrigere Ansprechraten (siehe *Tabelle 21*).

Die myelosuppressive Wirkung des Caelyx^R sollte nach den vorliegenden Ergebnissen keinesfalls unterschätzt werden, sie stellte das Hauptproblem des vierwöchigen Behandlungsarms dar. Entgegen anderer Therapieoptionen (Mitoxantron und Docetaxel) konnte hier keine schnelle Rückbildung beobachtet werden. Eine Anämie persistierte in der Regel über mehr als einen Therapiezyklus (unter Caelyx^R-Gabe). Die hierdurch verursachten supportiven Maßnahmen sind nicht nur aus Kostengründen unbedingt zu berücksichtigen. Der schmerztherapeutische Effekt von Caelyx^R war erfreulicherweise, wie gezeigt werden konnte, positiv.

Im Folgenden sollen mögliche alternative palliative Behandlungsoptionen zur Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms aufgezeigt werden. Nur unter diesen Aspekt kann ein abschließendes Fazit zur Bewertung einer Caelyx^R-Therapie gegeben werden.

Bekannt ist, dass zur palliativen Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

im Wesentlichen drei verschiedene medikamentöse Behandlungsregime konkurrieren. In den Übersichtsarbeiten von Oh et al. (1998), Sternberg (2001 & 2003), Autorino et al. (2003) sowie Heidenreich et al. (2001b) werden zum einen das Antrachinonderivat Mitoxantron in Kombination mit einer niedrig dosierten oralen Gabe von Glukokortikoiden, zum zweiten die Mono- oder Kombinationstherapie von Taxanen (Docetaxel oder Paclitaxel) mit Estramustinphosphat und zum dritten Bisphosphonate als weitere rein palliative Behandlungsalternative bei Patienten mit symptomatischen Skelettmetastasen genannt.

4.1.3 Therapie mit Mitoxantron, eine palliative Behandlungsoption

Erstmals wurde durch Tannock et al. (1996 und 1999) in einer kanadischen Multizenterstudie gezeigt, dass Mitoxantron in Kombination mit Prednison bzw. Hydrokortison den „Palliativen Standard“ darstellt. Dabei wurden 161 Patienten mit HRPC und schmerzhaften Skelettmastasen entweder mit Mitoxantron (12 mg/m² i.v.) und Prednison (2 x 5 mg oral) oder nur mit Prednison (2 x 5 mg oral) behandelt. Als primärer Endpunkte der Therapie galt das subjektive Schmerzempfinden; sekundäre Endpunkte waren: Eine Reduktion des Analgetikaverbrauchs um mehr als 50 Prozent ohne Zunahme des Schmerzempfindens, die Ansprechdauer sowie die Überlebenszeit. Zusätzlich wurden an Hand von Fragebögen die Auswirkungen auf die Lebensqualität ermittelt.

Unter der Kombinationstherapie konnten nicht nur signifikant höhere Ansprechraten erzielt werden als in der Prednisongruppe (29 Prozent versus 12 Prozent), sondern die Dauer des Ansprechens der palliativen Therapie war mit 43 Wochen gegenüber 18 Wochen bei der Monotherapie auch signifikant länger. Für die meisten Patienten, die initial auf die Therapie ansprachen, zeigte sich auch ein reduzierter Analgetikaverbrauch. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte ebenfalls gezeigt werden. Ein Teil dieser Patienten hatte auch einen nachweisbaren PSA-Abfall von 50 Prozent oder mehr. Insgesamt erreichten 38 Prozent der Patienten die primären und 21 Prozent die sekundären Studienendpunkte.

Auch in einer prospektiven, randomisierten klinischen Phase-III-Studie zeigten Kantoff et al. (1999), dass Patienten mit hormonrefraktären Prostatakarzinom von einer Mitoxantron-Hydrokortison-Kombinationstherapie profitieren. 242 Patienten erhielten entweder 14 mg/m² Mitoxantron i.v. alle drei Wochen plus Hydrokortison oder Hydrokortison alleine. Primäres Studienziel war auch hier die Überlebensrate, die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, der Einfluss auf die Lebensqualität sowie ein möglicher PSA-Abfall. Auch hier zeigten sich signifikante Vorteile für die Mitoxantron-Kombinationstherapie in Hinblick auf die Verbesserung des Schmerzstatus und der Lebensqualität. Ein Überlebensvorteil konnte nicht nachgewiesen werden, zumindest aber eine Verlängerung der Zeitspanne bis zum Eintritt des Therapieversagens und dem Fortschreiten der Erkrankung. 33 Prozent der Patienten mit der Kombinationstherapie Mitoxantron-Hydrokortison hatten einen PSA-Abfall von

mehr als 50 Prozent gegenüber 18 Prozent bei der Monotherapie.

Diese Ergebnisse werden von einer weiteren Phase-III-Studie von Berry et al. (2002) bestätigt und gestützt. Hier wurden 120 asymptomatische Männer mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom therapiert. Es wurde entweder 12 mg/m² Mitoxantron i.v. (alle 3 Wochen) in Kombination mit Prednison (2 x 5 mg oral täglich) oder Prednison allein appliziert. Ziele der Studie waren die Zeit bis zum Therapieversagen, sowie ein Vergleich des PSA-Ansprechens, die Dauer des Ansprechens und der Überlebenszeitraum.

Nach diesen Daten zeigten sogar 48 Prozent der Patienten unter der Kombinationstherapie einen PSA-Abfall (von mehr als 50%) gegenüber 24 Prozent mit Monotherapie. Das bessere Ansprechen im Vergleich zu den Studien von Kantoff et al. (1999) und Tannock et al. (1996) wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Therapie klinisch asymptomatisch war. Ein Überlebensvorteil konnte aber auch hier nicht nachgewiesen werden, dafür aber eine signifikant längere Zeitspanne bis zum Therapieversagen bei Mitoxantron Gabe. An Nebenwirkungen der Schweregrade 3 bis 4 (nach NCI-CTC-Kriterien) kam es im Wesentlichen zu Neutro- und Leukopenien (48% bzw. 20%). Gastrointestinalen Komplikationen dieser Schwere waren selten (5%).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde diese Kombinationstherapie zur Palliation des Knochenschmerzes bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom zugelassen. Mitoxantron führt zu einer signifikanten Reduktion des tumorbedingten Knochenschmerzes allerdings ohne positive Beeinflussung der Überlebenszeit für den Patienten (Tannock et al. 1996).

Die Überlebenszeiten für mit Mitoxantron behandelte Patienten wurden in den genannten Phase-III-Studien mit knapp 13 Monaten (Kantoff et al. 1996) bzw. 23 Monaten für asymptomatische Patienten (Berry et al. 2002) angegeben. In letzterer Arbeit beträgt die Überlebenszeit für Patienten mit einem PSA-Ansprechen (Abfall um mindestens 50 Prozent) gar 33 Monate. Im Vergleich dazu zeigten Responder dieser Arbeit eine mittlere Überlebenszeit von 394 Tagen, was ebenfalls ca. 13 Monaten entspricht, allerdings liegt die mittlere Überlebenszeit für alle therapierten Patienten des besseren Therapiearmes B für Caelyx^R etwas niedriger (siehe *Tabelle 11*).

Die PSA-Ansprechraten liegen wie gezeigt für Mitoxantron (Kantoff et al. 1999; Berry et al. 2002) ebenfalls über denen einer Caelyx^R-Therapie (Vergleiche dazu *Tabelle 21*). Die unter einer Mitoxantron-Therapie auftretenden wesentlichen Nebenwirkungen

(Leuko- und Neutropenien) waren in der Regel reversibel und schnell rückläufig (Tannock et al. 1996), was für Caelyx^R nach den Daten dieser Arbeit nicht zutrifft. Insgesamt erscheint Mitoxantron im Vergleich zu Caelyx^R in der Therapie etwas überlegen, zumal auch die Lebensqualität unter Mitoxantron-Gabe positiv beeinflusst wurde, dies für Caelyx^R so jedoch nicht nachzuweisen war (McMenemin et al. 2002 und eigene Daten). Ein Kostenvergleich zwischen beiden Therapieregimen folgt in einem der nächsten Abschnitte.

Table 22: Phase-III-Vergleichstudien: Mitoxantron und Kortison gegenüber Kortison alleine

| Autoren | Dosis/ Intervall | Anzahl an Patienten | Abfall PSA >50% |
|---------------------|--|----------------------------|--|
| Tannock et al. 1996 | 12 mg/m ² i.v. Mitoxantron plus 2 x 5mg Prednison oral tgl., | 161 | 33%; nicht signifikant zum Prednison-Arm |
| Kantoff et al. 1999 | einmal 14 mg/m ² Mitoxantron i.v. plus tgl. 40 mg/m ² Hydrokortison, alle 3 Wo | 424 | 33% |
| Berry et al. 2002 | einmal 12 mg/m ² Mitoxantron i.v. plus tgl. 2 x 5mg Prednison, alle 3 Wo | 120 | 48% |

4.1.4 Bedeutung von Docetaxel bei der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Nachdem die bisher in der Vergangenheit applizierten Zytostatika praktisch alle deprimierend geringe Ansprechraten von 20 bis 40 Prozent ohne Überlebensbenefit zeigten (Petrylak 1999), stellt sich die Frage nach dem verursachenden Mechanismus. Nach den derzeitigen Erkenntnissen scheinen unter anderem einige molekulare Spezifitäten in die Chemorefraktärität involviert zu sein. Dazu zählt die Überexpression des anti-apoptotischen Onkogens Bcl-2, durch Mutationen bedingte Inaktivierung des zellzykluskontrollierenden p53 sowie die Downregulation des Apoptose-fördernden Bax-Genes in beinahe allen Tumorzellen. Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel bewirken über eine Phosphorylierung die Hemmung des antiapoptotischen Proteins Bcl-2, so dass der Apoptoseweg wieder geöffnet wird und eine vermehrte Apoptose resultiert. Dabei bewirkt Docetaxel eine wesentlich effektivere Hemmung von Bcl-2 als Paclitaxel und besitzt zusätzlich durch einen langsameren Efflux aus der Zelle eine höhere Aktivität (Haldar et al. 1997; Vaishampayan et al. 1999). Beide Substanzen wirken antineoplastisch durch Inhibition der mikrotubulären Funktion. Interaktionen mit β -Tubulin zur Steigerung der Polymerisation führen zu stabileren Mikrotubuli, außerdem wird die Depolymerisation dieser Mikrotubuli gehemmt (Vaishampayan et al. 1999). Daher dürfte Docetaxel aus besagten pharmakologischen Eigenschaften der größere Stellenwert zukommen.

Docetaxel (Taxotere^R), das aus der Europäischen Eibe, *taxus baccata*, gewonnen wird, zeigte in mehreren Mono- und Kombinationstherapieansätzen mit Estramustin bei Patienten mit hormonrefraktären Prostatakarzinom PSA-Ansprechraten von 38 bis 85 Prozent (Canil und Tannock 2004; Heidenreich et al. 2001b; Wolf 2003; Johannsen et al. 2004; Wirth & Nippgen 2003).

In ersten Phase-I-Studien wurde festgestellt, dass Docetaxel in Kombination mit Estramustin hoch wirksam ist und zu einer deutlichen Symptomverbesserung führt (Kreis et al. 1999, Petrylak et al. 1999). In fünf publizierten Phase-II-Studien ist die Wirksamkeit einer Docetaxel-Monotherapie untersucht worden (Picus & Schultz 1999, Friedland et al. 1999, Beer et al. 2001, Berry et al. 2001 und Gravis et al. 2003). Es kam zu signifikanten PSA-Abfällen (um mindestens 50%) im Mittel bei 42 Prozent der Patienten (siehe *Tabelle 23*). In weiteren Phase-II-Studien (Petrylak et al. 2001, Savarese et al. 2001, Sinibaldi et al. 2002 und Copur et al. 2001) konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Docetaxel mit Estramustin die Ansprechrate verbessert,

allerdings bei gleichzeitiger Zunahme der Toxizitätsraten (siehe *Tabelle 24*).

Seit kurzem existieren wie für Mitoxantron auch publizierte Daten aus zwei Phase-III-Studien, nach denen eine Docetaxel-Therapie einen Überlebensbenefit für Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom erbringt (Petrylak et al. 2004, Tannock et al. 2004).

Tabelle 23: Phase-II-Studien zur Docetaxel-Monotherapie

| Autoren | Dosis/ Intervall | Anzahl | Abfall PSA >50% |
|------------------------|---|--------|-----------------|
| Picus und Schultz 1999 | 75 mg/m ² alle 21 Tage | 35 | 46% |
| Friedland et al. 1999 | 75 mg/m ² alle 21 Tage | 21 | 38% |
| Beer et al. 2001 | 36 mg/m ² wöchentlich für 6 Wo., anschließend 2 Wo. Pause | 24 | 46% |
| Berry et al. 2001 | 36 mg/m ² wöchentlich für 6 Wo., anschließend 2 Wo. Pause | 59 | 41% |
| Gravis et al.2003 | 35 mg/m ² wöchentlich für 6 Wo., anschließend 2 Wo. Pause | 30 | 48% |

Tabelle 24: Phase-II-Studien zur Kombinationstherapie mit Docetaxel (D) und Estramustin (E)

| Autoren | Dosis/ Intervall | Anzahl | Abfall PSA >50% |
|-----------------------|--|--------|-----------------|
| Petrylak et al. 1999 | D 70 mg/m ² Tag 2 + E 720 mg Tag1-5, alle 3 Wo. | 26 | 85% |
| Savarese et al. 2001 | D 70 mg/m ² Tag 2 + E 10mg/kg/d Tag1-5, alle 3 Wo. | 46 | 68% |
| Sinibaldi et al. 2002 | D 70 mg/m ² Tag 2 + E 280 mg alle 6h Tag1-5, alle 3 Wo. | 42 | 45% |
| Copur et al. 2001 | D 35 mg/m ² wöchentlich + E 1260 mg 4x dann 840 mg 5x für 2 Wo., alle 3 Wo. | 30 | 76% |

Aber bereits die schon erwähnten Phase-II-Studien zeigten neben guten PSA-Ansprechraten teilweise auch einen viel versprechenden positiven Effekt auf die

mediane Überlebensrate von über 22 Monaten. Neutropenien waren die wesentlichen hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4, die in der Regel von kurzer Dauer und reversibel waren. Vermehrtes Auftreten wurde dagegen in den Studien (Savarese et al. 2001 und Sinibaldi et al. 2002), die Docetaxel höher dosiert hatten, verzeichnet. Zusätzlich traten thrombembolische Zwischenfällen auf, es kam gehäuft zu einem akuten Müdigkeitssyndrom („Fatigue“) als nicht-hämatologische Nebenwirkung, das nach einer kurzen Zeitspanne rückläufig war. Diese Aussagen entsprechen im Wesentlichen den allgemein bekannten Nebenwirkungen der Taxane (Petrylak 1999; Khan et al. 2003; Markman 2003).

Interessant für den Vergleich zwischen Docetaxel und Caelyx^R ist nicht nur, dass Docetaxel einen wesentlich besseren Effekt auf den PSA-Serumspiegel hat, sondern auch unter palliativen Gesichtspunkten wirkungsvoll ist. Vor diesem Hintergrund sind die Docetaxel Studien von Sinibaldi et al. (2002) und Gravis et al. (2003) von besonderem Interesse.

Gravis et al. (2003) therapierten 30 Patienten mit symptomatischem metastasierten HRPC. Eine Docetaxel-Monotherapie wurde einmal pro Woche mit 35 mg/m² i.v. über eine Stunde über einen Zeitraum von sechs Wochen appliziert, darauf folgten zwei Wochen Pause bis zum Wiederholungszyklus bei insgesamt maximal vier Applikationszyklen. 46 Prozent der Patienten zeigten hinsichtlich ihres Schmerzstatus ein positives Ansprechen, bei 46 Prozent verbesserte sich der klinische Status und 48 Prozent der Patienten zeigten einen PSA-Abfall von mehr als 50 Prozent. Die mediane Überlebenszeit betrug gar 20 Monate!

Nach den Phase-I und -II-Studien von Petrylak et al. (1999) und Savarese et al. (2001) deutete sich bereits eine Verlängerung der Überlebenszeit im Median von 20 bis 24 Monaten bei Patienten mit hormonrefraktären Prostatakarzinom an, wenn sie mit Docetaxel behandelt wurden.

Ob Docetaxel einen wirklichen Überlebensvorteil im Vergleich zum damaligen „Standard“ Mitoxantron hat, blieb bis dato immer noch zu beweisen. In einer vergleichenden Phase-II-Studie wurde ein Überlebensbenefit von Oudard et al. (2002) für eine Docetaxel-Estramustin-Kombination bereits postuliert. Die wesentlichen Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) waren Alopecien (17 %), Oncholysen (17%), akutes Müdigkeitssyndrom (10%) und Neutropenien (7%, davon eine Grad 4).

Erfreuliches zeigte dann auch eine weitere Phase-II-Studie von Sinibaldi et al. 2002 (siehe *Tabelle 24*) mit einer Kombination von Docetaxel und Estramustin hinsichtlich

palliativer Effekte. Von den 42 behandelten Patienten zeigten 45 Prozent einen signifikanten PSA-Abfall von mehr als 50 Prozent. Eine Verbesserung des Schmerzstatus zeigten 59 Prozent. Die mediane Überlebenszeit betrug 13,5 Monate. Zwar trat bei über 80 Prozent der Patienten eine Neutropenie des Grades 3 und 4 als wesentliche toxische Erscheinung auf, die jedoch immer reversibel war und im Median sieben Tage anhielt. Darüber hinaus wurde bei 70 Prozent ein reversibles akutes Müdigkeitssyndrom beobachtet. Dies hielt in der Regel zwei bis drei Tage an, dann hatten die Patienten ihr altes Leistungsniveau wiedererlangt. Alles in allem bestätigt diese Studie die Erkenntnisse der bis dahin bekannten Studien über Docetaxel-Estramustin-Kombinationstherapien beim hormonrefraktären Prostatakarzinom.

Die beiden kürzlich veröffentlichten prospektiven, randomisierten Phase-III-Studien zu Docetaxel bestätigen diese Ergebnisse nicht nur, sondern zeigen im direkten Vergleich zum bisherigen „palliativen Standard“ Mitoxantron einen Überlebensvorteil (Tannock et al. 2004, Petrylak et al. 2004). Der in einigen Phase-II-Studien bereits vermutete Benefit auf das Überleben wird dadurch sowohl für eine Docetaxel Mono- als auch für eine Kombinationstherapie mit Estramustin validiert.

In einer randomisierten, prospektiven Phase-III-Multicenterstudie wurde die Wirksamkeit von Mitoxantron mit zwei unterschiedlichen Docetaxel-Zyklusintervallen verglichen (Tannock et al. 2004). Primäres Studienziel war der Einfluss auf das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren die Auswirkung auf Schmerzreduktion, Verbesserung der Lebensqualität, ein PSA-Abfall von mindestens 50 Prozent und ein objektives Tumoransprechen. Insgesamt wurden 1006 Patienten behandelt. Sie erhielten entweder 12 mg/m² Mitoxantron alle drei Wochen, 75 mg/m² Docetaxel alle drei Wochen oder 30 mg/m² Docetaxel wöchentlich über fünf Wochen mit einer anschließenden Pause für eine Woche. Alle Patienten bekamen zweimal täglich 5 mg Prednison. Es zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 18,9 Monaten für die dreiwöchige Docetaxel-Gruppe, 17,4 Monate für Patienten, die wöchentliche Docetaxel bekamen und 16,5 Monate für die Mitoxantron-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand allerdings nur zwischen Mitoxantron und einer Docetaxel-Gruppe (75 mg/m² alle drei Wochen). Ebenfalls zeigte die Docetaxel-Gruppe (Gabe alle drei Wochen) signifikant höhere Schmerzreduktionsraten als die Mitoxantron-Gruppe (35% zu 22%). Die wöchentliche Docetaxel-Gabe differierte nicht signifikant (31%) zur Mitoxantron-Gruppe. Wegen eines Tumorprogresses wurde die Therapie häufiger von Patienten des Mitoxantron-Behandlungsarmes vorzeitig abgebrochen, wohingegen mehr Patienten der

Docetaxel-Gruppen die Studie aufgrund von toxischer Nebenwirkungen abbrechen mussten. Die Verbesserung der Lebensqualität war für beide Docetaxel-Gruppen (23 und 22%) signifikant höher als für Mitoxantron (13%). Zusätzlich zeigten sich signifikant mehr PSA-Abfälle ($\geq 50\%$) für mit Docetaxel behandelte Patienten (45% für drei Wochen-Gabe, 48% wöchentliche Applikation) als für Mitoxantron (32%).

Zu schweren unerwünschten Wirkungen kam es bei 26 bzw. 29 Prozent (drei Wochen/wöchentliches Intervall) der Docetaxel-Gruppe und bei 13 Prozent in der Mitoxantron-Gruppe. Schlussendlich zeigte diese Studie sowohl einen Überlebensvorteil für den dreiwöchigen Docetaxel-Arm, als auch eine bessere schmerztherapeutische Wirkung, eine bessere Lebensqualität und höhere PSA-Ansprechraten für beide Docetaxel-Gruppen- dies alles jedoch auf Kosten von höheren Nebenwirkungsraten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine weitere prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie. In dieser SWOG 9916 Studie (Petrylak et al. 2004) wurde Docetaxel/Estramustin (60 mg/m^2 , 3 x 280 mg an Tag 1-5) gegen Mitoxantron/ Prednison getestet. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von zwei Monaten für den Docetaxel-Arm. Ebenso ergaben sich höhere PSA-Ansprechraten für die Docetaxel-Gabe (50% zu 27%). Allerdings zeigte auch hier der Mitoxantron-Arm geringere Nebenwirkungen, lediglich die Anzahl an Neutropenien unterschied sich nicht signifikant von dem Docetaxel-Arm (12,5% zu 16,1%, $p=0,01$).

Eine Docetaxel-Monotherapie in drei-wöchentlichen Intervallen stellt derzeit den Standard in der systemischen Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinompatienten dar. Alle neuen Mono- oder Kombinationstherapien müssen sich bezüglich des Nebenwirkungsspektrums, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens an dieser Referenztherapie messen lassen.

4.1.5 Bisphosphonate, eine schmerztherapeutische Behandlungsoption beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Die häufigsten Symptome und Komplikationen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom entstehen direkt oder indirekt aus Knochenmetastasen. Schließlich repräsentiert das Skelettsystem der Wirbelsäule sowie die langen Röhrenknochen die bevorzugte Metastasenlokalisierung des Prostatakarzinoms (Carlin & Andriole 2000).

Metastasen bedingte Komplikationen sind neben Knochenschmerzen mit 88 Prozent, Wirbelkörperfrakturen (18%), pathologische Frakturen (9%) und spinale Kompressionen (6%) (Berrutti et al. 2000). Neben diesen skelettalen Ereignissen sind Prostatakarzinompatienten ebenfalls auch einem erhöhten Risiko benigner ossärer Komplikationen wie Osteoporose und Osteopenie auf dem Boden einer erfolgten antiandrogener Therapie ausgesetzt (Berrutti et al. 2001; Oefelein et al. 2001; Townsend et al. 1997; Smith 2002). Pathophysiologisch werden durch eine antiandrogene Therapie die durch Knochenmetastasen bereits eingeleiteten ossären Resorptionsprozesse verstärkt. Des Weiteren kann dadurch eine Beschleunigung von skelettalen Komplikationen bedingt sein.

Androgendeprivation und Knochenmetastasen interferieren über auto-, para- und endokrine Regulationsvorgänge sehr stark mit dem Knochenstoffwechsel. Folge ist eine erhöhte Knochenresorption. Bisphosphonate inhibieren die durch Osteoklasten bedingte Knochenresorption, die Aktivität der Osteoklastenvorläuferzellen sowie die Osteoblasten-vermittelte Aktivierung der Osteoklasten und könnten somit einen positiven Effekt auf die Entwicklung der skelettalen Morbidität bei Patienten mit Prostatakarzinom ausüben (Dawson 2002). Hinsichtlich eines Einsatzes von Bisphosphonaten beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom bestehen derzeit vier Indikationsbereiche:

1. Prävention skelettaler Komplikationen durch Knochenmetastasen
2. Prävention von Osteoporose und osteoporose-verursachter ossärer Komplikationen unter antiandrogener Therapie
3. Palliative Schmerztherapie ossärer Metastasen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom
4. Prävention der Ausbildung von ossären und viszeralen Metastasen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach lokaler Therapie mit kurativer Intention

Aus diesen Gründen spielen Bisphosphonate in der palliativen Therapie von Patienten mit Prostatakarzinomen eine immer größere Rolle (Sternberg 2002; Heidenreich 2003; Saad & Schulman 2004; Saad et al. 2005). Daher bedürfen sie neben den bisher aufgeführten Behandlungsoptionen (Mitoxantron und Docetaxel) im Vergleich zu Caelyx^R ebenfalls einer ausführlichen Erwähnung.

4.1.5.1 Prävention und Therapie der Osteoporose

Bisphosphonate haben sich als effektive medikamentöse Maßnahme in der Therapie und Prävention der primär männlichen Osteoporose bewährt. Die tägliche Gabe von 10 mg Aledronat über einen Zeitraum von zwei Jahren führte in einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 214 Männer zu einer Zunahme der Knochendichte von LWS und Schenkelhalsregion. Zusätzlich kommt es zu einer signifikanten Reduktion des Frakturrisikos der Wirbelsäule (Orwoll et al. 2000). In weiteren Studien wurde der Effekt einer Pamidronatgabe auf die Knochendichte bei Patienten mit Prostatakarzinom und durch antiandrogene Therapie verursachter Osteoporose untersucht. In placebokontrollierten prospektiven Studien zeigte sich im Vergleich zur Placebogruppe, dass die Abnahme der Knochendichte im Bereich der LWS verhindert werden kann. In den Placebogruppen hingegen wurde jeweils ein signifikanter Abfall der Knochendichte dokumentiert (Diamond et al. 2001; Smith et al. 2001). In einer 106 Männer umfassenden prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Studie von Smith et al. (2003) konnte für das Bisphosphonat Zoledronat erstmals sogar eine signifikante Zunahme der Knochendichte in der LWS, dem Schenkelhals und Trochanter Bereich nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigte die Placebogruppe eine Abnahme der Knochendichte. Alle Patienten erhielten entweder 4 mg Zoledronat alle drei Monate für die Dauer von einem Jahr bzw. ein Placebo. Bei allen Probanden lag ein ossär metastasiertes Prostatakarzinom vor, eine Antiandrogene Therapie wurde mittels LH-RH Analoga durchgeführt. Diese nachgewiesene Zunahme der Knochendichte stellt einen wesentlichen Unterschied dar, so konnte durch andere Bisphosphonate bisher lediglich der Verlust an Knochenmasse aufgehalten werden.

4.1.5.2 Vermeidung durch ossäre Metastasen verursachter skelettaler Komplikationen

Skelettale Komplikationen durch Knochenmetastasen wie Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Notwendigkeit zur externen Bestrahlung oder knochenchirurgische Eingriffe stellen die wesentliche

tumorassoziierte Morbidität des metastasierten Prostatakarzinom dar (Carlin & Andriole 2000). In drei prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Studien wurde der Einfluss von Bisphosphonate auf skelettale Ereignisse beim metastasierten Prostatakarzinom evaluiert (Dearnaley et al. 2001; Ernst et al. 2003; Saad et al. 2002) .

In der Studie des MRC (Dearnaley et al. 2001) wurden 311 Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom entweder mit Clodronat oder einem Placebo oral therapiert. Für die Clodronatgruppe fanden sich signifikante Verlängerungen der Zeitspanne bis zum Auftreten von symptomatischen Knochenmetastasen (26 versus 20 Monate). Zusätzlich verlängerte sich das Überleben für Patienten der Clodronatgruppe um sieben Monate (34 versus 27 Monate). In einer weiteren Studie von Ernst et al. (2002) erhielten 209 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen Mitoxantron/ Prednison im Kombination mit Clodronat oder einem Placebo. Die Gabe von Clodronat ergab lediglich bei Patienten mit stärksten Schmerzen einen zusätzlichen analgetischen Effekt. Für die übrigen Patienten stellte sich kein Benefit ein.

In der größten bisher durchgeführten Studie verglichen Saad et al. (2002) die Wirkung von Zoledronat gegenüber einer Placebogabe bei 643 Patienten mit progredientem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen. Appliziert wurden entweder 8 bzw. 4 mg Zoledronat oder ein Placebo als 15minütige Infusion in dreiwöchigen Intervallen über einen Zeitraum von 15 Monaten. Primäres Ziel der Studie war die Reduktion von skelettalen Ereignissen unter Bisphosphonat-Therapie. Sekundäre Endpunkte waren der Zeitraum bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse, Tumorprogression und Beeinflussung der Lebensqualität. Die Rate skelettaler Ereignisse war in der 4 mg Gruppe gegenüber der Placebogruppe signifikant niedriger (33,2% versus 44,2%). Ebenso lag die Rate pathologischer Frakturen in der 4 mg Gruppe signifikant niedriger als bei Placebogabe (13,1% versus 22,1%). Die Zeit bis zum Auftreten der ersten knochenbedingten Symptome war für die mit Zoledronat behandelten Patienten signifikant verlängert. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten erster skelettaler Ereignisse wurde in der Zoledronatgruppe im Vergleich zur Placebogruppe verdoppelt. Somit ergab sich ein deutlicher Benefit für die Lebensqualität der mit Verum behandelten Männer.

4.1.5.3 Palliative Schmerztherapie

Seit der erstmaligen Beschreibung des positiven palliativen Einsatzes von Clodronat bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und schmerzhaften Knochenmetastasen (siehe *Tabelle 25*), wurde eine Vielzahl an Studien publiziert, die die analgetische Potenz der Bisphosphonate reproduzieren konnte (Dawson 2002; Heidenreich et al. 2001a; Saad und Schulman 2003).

Es wurde für die analgetische Potenz der Bisphosphonate Ansprechraten von bis zu 94 Prozent publiziert (siehe *Tabelle 25*; sowie Adami et al. 1985; Vorreuther 1993 und Kylmala et al. 1997).

Leider existieren bis dato kaum placebo-kontrollierte Studien, die diese Ergebnisse bestätigen können. In den wenigen vorhandenen placebo-kontrollierten Studien ergab sich für manche Bisphosphonat-Behandlung sogar kein Nachweis eines signifikanten Ansprechens (siehe *Tabelle 26*). Um so positiver ist, dass für Zoledronat (Zometa^R) in einer großen, placebo-kontrollierten Multizenterstudie nicht nur eine statistisch signifikante Senkung der Rate skelettaler Ereignisse nachgewiesen werden konnte (Saad et al. 2004), sondern auch eine anhaltende Abnahme des Knochenschmerzes, die über 24 Monate anhielt und damit die Lebensqualität des Patienten entscheidend verbesserte. Es wurden insgesamt 422 Patienten entweder mit 4 mg Zoledronat (n=214) oder einem Placebo intravenös dreiwöchentlich über einen Zeitraum von 24 Monaten behandelt. Dabei konnte Zoledronat alle Arten skelettaler Ereignisse, inklusive pathologischer Frakturen, notwendiger palliativer externer Bestrahlungen, Knochenchirurgie und Rückenmarkskompressionen senken. Der positive Effekt setzte dabei anscheinend frühzeitig ein und hielt über die Dauer des Follow-up der Studie an (Saad et al. 2004 und Lipton et al. 2002).

Das Nebenwirkungsprofil der Bisphosphonate erscheint recht mild, so treten im Wesentlichen gastrointestinale Symptome oder grippeähnliche Begleitbeschwerden auf. Heidenreich et al. (2001a) geben hier Raten von fünf Prozent für gastrointestinale Beschwerden und 12 Prozent für grippeähnliche Symptome bei 85 mit Clodronat behandelten Patienten an. In der placebokontrollierten Studie von Saad et al. (2002) wurden 643 Patienten diesbezüglich evaluiert. Hier werden akute Müdigkeit, Anämie, Myalgie, Übelkeit oder Durchfall als mögliche Nebenwirkungen angegeben. Sie wurden in maximal fünf Prozent der Fälle häufiger für die Verum-Gruppe als für die Placebo-Gruppe registriert. Insgesamt 435 Patienten wurde dreiwöchentlich entweder 4 oder 8 mg Zoledronat intravenös appliziert. 208 Patienten erhielten eine Placebo-Infusion.

Bisphosphonate, insbesondere das Zoledronat, haben aus den dargelegten verschiedenen positiven Eigenschaften für das Skelettsystem eines Prostatakarzinom-Patienten einen wesentlichen Stellenwert in der Therapie erreicht. Sie sollten daher unbedingt bei einer Therapieplanung berücksichtigt werden.

Table 25: Analgetische Potenz von Bisphosphonaten bei Patienten mit hormonrefraktären Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen.

| Autoren | Bisphosphonat | N | Ansprechrate |
|--------------------------|----------------------|----------|---------------------------------------|
| Adami und Mian 1989 | Clodronat | 18 | 94% |
| Vorreuther et al. 1992 | Clodronat | 35 | 71% |
| Lipton et al. 1994 | Pamidronat | 58 | 60% |
| Purohit et al. 1994 | Pamidronat | 34 | 59% |
| Cresswell et al. 1995 | Clodronat | 27 | 37% |
| Strang et al. 1997 | Clodronat | 55 | Nur bei starken Schmerzen ein Benefit |
| Heidenreich et al. 2001a | Clodronat | 85 | 75% |
| Heidenreich et al. 2003 | Ibandronat | 25 | 88% |

Tabelle 26: Effektivität von Bisphosphonaten in randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit Knochenmetastasen eines Prostatakarzinoms

| Autoren | Bisphosphonat | Dosis/ Intervall | Anzahl | Ergebnis |
|--------------------|---------------|--|--------|--|
| Smith 1989 | Etidronat | 7,5 mg/ kg i.v. (Tag 1-3) dann 400mg/ die oral | 57 | Kein signifikanter Zugewinn |
| Elomaa et al. 1992 | Clodronat | 3200 mg/ die (1. Monat) dann 1600 mg/ die oral | 75 | Abnahme von Schmerz und Schmerzmittelmenge (nur im ersten Monat) |
| Kymala et al. 1997 | Clodronat | 300 mg/ die i.v. (Tag 1-5) dann 1600 mg/ die oral | 57 | Schmerzreduktion um 10% (nicht signifikant) |
| Strang et al. 1997 | Clodronat | 300 mg/ die i.v. (Tag 1-3) dann 3200 mg/ die oral | 55 | Kein signifikanter Zugewinn |
| Ernst et al. 2002 | Clodronat | 1500 mg i.v. alle 3 Wo. | 208 | Schmerzreduktion (nicht signifikant) |
| Small et al. 2003 | Pamidronat | 90 mg i.v. alle 3 Wo. | 236 | Kein signifikanter Zugewinn hinsichtlich Schmerzreduktion oder skelettaler Ereignisse |
| Saad et al. 2002 | Zoledronat | 4 mg i.v. alle 3 Wo. | 643 | <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der Zeitdauer bis zum ersten skelettalen Ereignis • Abnahme der Rate an skelettbeding- ter Morbidität • Abnahme des Anteils von Patienten mit ≥ 1 skelet- talem Ereignis |

4.2 Ein einfacher Kostenvergleich der aufgeführten medikamentösen Therapieregime für Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Gerade unter Berücksichtigung der derzeitigen angespannten gesundheitsökonomischen Situation spielen neben der am Behandlungserfolg gemessenen Effektivität einer Therapie auch die hierdurch entstehenden Behandlungskosten eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund ist für die in den letzten Abschnitten dargestellten Therapieoptionen (Mitoxantron, Docetaxel, Bisphosphonate und Caelyx^R) eine kurze und einfache Übersicht der medikamentösen Kosten in *Tabelle 27* aufgeführt. Berücksichtigt wurde nur der reine Arzneimittelpreis für das jeweilige benötigte Medikament. Zugrunde gelegt wurden die Preise in Euro aus der Roten Liste 2003. Die Preise wurden von der günstigsten Packungsgröße für Tabletten auf die jeweilige Anzahl tatsächlich benötigter Tabletten umgerechnet. Bei den Zytostatika und Substanzen für die intravenöse Gabe wurde jeweils die günstigste Abgabemenge verwendet, die für die vorgegebene Körperoberflächendosis notwendig war. Wesentlich bei diesem Kostenvergleich ist, dass weitere, oftmals erhebliche Kosten für wiederholte ambulante Klinikaufenthalte, Reisekosten, Kosten durch Arbeitsausfall des Patienten, Materialkosten für Zytostatika-Bestecke, Zytostatika-Entsorgung usw. nicht berücksichtigt wurden. Der Kostenvergleich kann keinem wissenschaftlichen Anspruch genüge leisten, vielmehr soll er einen grob orientierenden Überblick verschaffen.

Die Dosierschemata für Docetaxel (Taxotere^R) in Kombination mit Estramustin sowie die Behandlung mit Mitoxantron/ Prednison wurde ebenso wie die verschiedenen Bisphosphonate der allgemein bekannten Empfehlung zur Therapie, Onkologie 2004/05 (Preiß et al.) entnommen. Vorgabe für die Docetaxel-Monotherapie war die Dosisangabe von Tannock et al. (2004) wegen des positiven Effektes auf die Überlebenszeit. Für Caelyx^R wurde aufgrund der nachweisbaren PSA-Abfälle die Dosierung des Therapiearmes B der eigenen Studie (50 mg/m²) gewählt. Für alle Regime wurde ein imaginärer Patient angenommen, der 1,80 Meter groß und 80 kg schwer ist. Daraus errechnet sich eine Körperoberfläche von 2 m².

Aus den Daten wird ersichtliche, dass eine palliative Therapie mit Mitoxantron oder einem Bisphosphonat neben den bekannten guten palliativen Ergebnissen auch eine kostengünstige Behandlung ist. Die Caelyx^R-Therapie schneidet hier am schlechtesten ab. Die reinen Arzneimittelkosten sind selbst für eine viel versprechende Docetaxel-

Therapie, für die jüngst ein Überlebensvorteil (Tannock et al. 2004) publiziert wurde, geringer.

Tabelle 27: Kostenvergleich der verschiedenen Therapieoptionen beim HRPC

| | Dosis und Intervall | Kosten für eine Zyklus | Durchschnittliche Kosten pro Behandlungstag |
|--|---|-------------------------------|--|
| Docetaxel i.v. Estramustin p.o. | 70 mg/m ² Tag 1 alle 3 Wo. 840 mg Tag 1-5 alle 3 Wo. | 2109,15 € in 3 Wo. | 100,44 € |
| Mitoxantron i.v. Prednison p.o. | 12 mg/m ² Tag 1 alle 4 Wo. 5 mg/m ² jeden Tag | 496,72 € in 4 Wo. | 17,74 € |
| Clodronat | 300 mg i.v. jeden Tag, ab 9. Tag oral 1,600 mg | 606,10 € in 4 Wo. | 21,65 € |
| Ibandronat | 6mg i.v. alle 4 Wo. | 486,50 € in 4 Wo. | 17,38 € |
| | 50 mg Film-Tbl. oral tgl. | 391,87 € in 4 Wo. | 14,00 € |
| Zoledronat | 4mg i.v. alle 4 Wo. | 324,21 € in 4 Wo. | 11,58 € |
| Docetaxel (nach Tannock et al.2004) | 75 mg/m ² alle 3 Wo. Prednison p.o. 5 mg 2x tgl. | 1701,89 € | 81,04 € |
| Caelyx^R i.v. Dexamethason p.o. Vitamin B6 p.o. | 50 mg/m ² Tag 1 alle 4 Wo. 16 mg Tag -1bis 5 alle 4 Wo. 300 mg jeden Tag | 3845,85 € in 4 Wo | 137,35 € |

4.3 Fazit der Caelyx^R-Studienergebnisse

Aus palliativer Sicht führt eine Caelyx^R-Therapie mit 50 mg/ m² und vierwöchentlicher Gabe in einigen Fällen zu einem positiven Ansprechen, wenn man einen PSA-Abfall um mindestens 50 Prozent zum Ausgangswert als Ansprechkriterium annimmt. Sie hat nach dieser Studie keinen lebensverlängernden Effekt. In wie weit sich Caelyx^R mit dem früheren „Standard“ Mitoxantron bzw. dem wohl heutigen „Standard“ Docetaxel messen kann, müsste in einer neuen randomisierten und kontrollierten Studie geprüft werden. Nach dem derzeitigen Wissensstand scheint eine Caelyx^R-Monotherapie jedoch nicht erfolgsversprechender, das Gegenteil scheint eher der Fall zu sein. Zwar konnte der Schmerzstatus bei knapp 42 Prozent der behandelten Patienten verbessert werden, jedoch konnte die Lebensqualität nicht gesteigert werden. Es muss vielmehr angenommen werden, dass sich unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen kein wirklich positiver Effekt durch Caelyx^R erreichen lässt, insbesondere wenn man in den entsprechenden Fragebögen zur Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität das Auftreten einer palmar-plantaren Erythrodyästhesie (siehe Bildanhang) berücksichtigt.

Gegen eine Monotherapie spricht aus palliativer Sicht, dass es derzeit andere, wesentlich kostengünstigere und trotzdem sehr effiziente Therapiemöglichkeiten gibt. So scheint eine alleinige Behandlung durch Knochenmetastasen bedingter Schmerzen mit Bisphosphonat (insbesondere mit Zoledronat) deutlich viel versprechender als eine Caelyx^R-Therapie, zumal die Nebenwirkungen letzterer erheblich sein können. Dabei bleiben die großen Kostenunterschiede in der Diskussion noch unberücksichtigt.

Wenn man, wie oben ausgeführt, einen PSA-Abfall von mindestens 50 Prozent als positives Ansprechkriterium voraussetzt, so schneidet Caelyx^R im Vergleich mit Mitoxantron oder Docetaxel sogar schlechter ab. Die PSA-Ansprechraten für Docetaxel liegen, wie gezeigt, weit aus höher und zusätzlich führen diese beiden letzteren Therapiealternativen auch noch zu einer nachweisbaren Verbesserungen der Lebensqualität (beide) und der mittleren Überlebenszeiten (Docetaxel).

Der kürzlich durch Tannock et al. (2004) erbrachte Nachweis einer lebensverlängernden Wirkung durch Docetaxel beschränkt eine Caelyx^R-Monotherapie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom lediglich auf Docetaxel Therapieversager.

Die derzeitige Datenlage lässt keinen entscheidenden Vorteil einer Caelyx^R-

Monotherapie gegenüber den anderen Behandlungsmöglichkeiten des hormonrefraktären Prostatakarzinoms erkennen.

4.4 Empfehlung

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen ist Caelyx^R bei der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms unter einer Applikation von 50 mg/m² im vierwöchentlichen Intervall wirksam. Die PSA-Ansprechrage liegt bei knapp 27 Prozent. Die Wirkung im Vergleich zu den alternativen Behandlungskonzepten ist jedoch geringer, das Medikament dazu wesentlich teurer. Eine Indikation zur Monotherapie scheint daher nicht gegeben. Die Option, Caelyx^R zusammen mit Docetaxel als Kombinationstherapie einzusetzen, sollte geprüft werden, da sich so vielleicht synergistische Effekte erzielen ließen, weil Docetaxel bisher sehr erfolgsversprechende Therapieergebnisse zeitigte. Eine weitere Behandlungsoption für Caelyx^R besteht, wenn die bisherigen „Standards“ Docetaxel und Mitoxantron versagen.

5 Zusammenfassung

In einer klinischen Phase-II-Studie wurden 48 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) in zwei Behandlungsarmen mit PEG-liposomalen Doxorubicin (Caelyx^R) behandelt. In Arm A wurde zweiwöchentlich 25 mg/ m² Caelyx^R intravenös für maximal 12 Zyklen appliziert. Patienten des Therapiearmes B erhielten 50 mg/ m² alle vier Wochen für höchstens sechs Zyklen.

Primäres Studienziel war die Erfassung der toxischen Wirkungen von Caelyx^R und die Darstellung der Effektivität. Kriterium für ein positives Ansprechen war ein PSA-Abfall um mindestens 50 Prozent zum Ausgangswert, gemessen vier Wochen nach Applikation. Weitere Endpunkte waren Veränderung des Schmerzstatus, mittlere Überlebenszeit und Zeitpunkt bis zum Therapieversagen.

Ein PSA-Abfall konnte für knapp 27 Prozent der Patienten dokumentiert werden, alle gehörten dem Therapiearm B an. Der Unterschied zu Arm A war signifikant, hier konnte kein PSA-Abfall dokumentiert werden. Zusätzlich hatten fünf Patienten aus Arm A und B gemessen am PSA-Wert einen „stable disease“. Im Mittel hielt der PSA-Abfall über einen Zeitraum von 28 Wochen an.

Die mittlere Überlebenszeit für die Therapieresponder betrug 394 Tage. Die Überlebenszeit für Patienten in Arm A lag im Mittel bei 188 Tagen, für Patienten des Armes B bei 232 Tagen. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p=0,5863$).

Eine Verbesserung des Schmerzstatus konnte für insgesamt 42 Prozent der Patienten nachgewiesen werden, dabei gab es einen signifikanten Unterschied in der Verteilung zwischen beiden Armen. In Arm B zeigten zwar mehr Patienten stärkere Schmerzen als vor der Therapie (25% versus 0%), dafür gab es aber auch mehr Patienten mit geringeren Schmerzen (50% versus 28,6%).

Schwere Nebenwirkungen waren hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad unterschiedlich auf beide Arme verteilt. So zeigten Patienten aus Arm A signifikant häufiger eine palmar-plantaren Erythrodysesthesie (siehe Bildanhang) Grad 3 oder 4 nach WHO (58,8% versus 6,5%), während im Behandlungsarm B signifikant häufiger eine Anämie (26,7% versus 0%) und eine Tachykardie (29% versus 0%) auftraten. Tachykardien wurden immer gemeinsam mit pathologisch vermindertem Hämoglobinwert beobachtet. Eine kardiotoxische Wirkung des Anthrazyklins trat nur bei einem Patient auf. Sechs Patienten verstarben während der laufenden Therapie an ihrer Grunderkrankung.

Die Wirksamkeit der Caelyx^R-Therapie konnte, wie aus anderen Studien bekannt, bestätigt werden. Die Ansprechrate lag sogar etwas über den bisher publizierten Daten. Im Vergleich zu den derzeitigen „Standards“ (Docetaxel oder Mitoxantron) erscheint Caelyx^R in der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms schlechter zu sein. Als allgemein gültiger Vergleichsparameter für ein positives Ansprechen auf eine Therapie wird ein PSA-Abfall um mind. 50 Prozent im Serum betrachtet. Die PSA-Ansprechrate ist für Caelyx^R im Vergleich zu Mitoxantron und Docetaxel deutlich geringer: Für Mitoxantron beträgt die Ansprechrate mindestens 33%, meist mehr; für Docetaxel werden ebenfalls PSA-Ansprechraten deutlich über 30% angegeben, teilweise bis 85%.

Auch im Vergleich zu anderen Ansprech- und Therapiekriterien ist Caelyx^R wohl nicht die bessere Therapiealternative. Unter schmerztherapeutische Sicht ist Caelyx^R zwar wirksam, allerdings konkurriert diese Wirkung nicht nur mit den beiden oben genannten „Standards“, sondern auch mit der Gruppe der Bisphosphonate. Diese zeigen sehr gute Ergebnisse in der Therapie von durch ossäre Metastasen bedingter Schmerzen und Komplikationen. Nach derzeitigem Wissensstand ist hier Caelyx^R eher unterlegen, auf keinen Fall aber besser.

Eine Benefit für die verbleibende Überlebenszeit lässt sich derzeit für Caelyx^R nicht nachweisen, wohl aber für eine Docetaxel-Therapie.

Die Behandlung mit Caelyx^R ist im Vergleich zu einem Mitoxantron-, Docetaxel- oder Bisphosphonat-Regime zudem deutlich teurer.

Die Nebenwirkungen von Caelyx^R sind jedoch mitunter nicht unerheblich, andere Therapieoptionen scheinen besser verträglich zu sein. Eine Monotherapie mit Caelyx^R scheint daher weniger sinnvoll.

Möglicherweise interessant könnte dagegen eine kombinierte Therapie mit Docetaxel sein, für das kürzlich ein positiver Effekt auf die mittlere Überlebensrate nachgewiesen werden konnte. Hier könnten sich synergistische Effekte ergeben.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

Adami S, Salvagno G, Guarrera G. Dichlormethylene-diphosphonate in patients with prostatic carcinoma metastatic to the skeleton. *J Urol* 1985; 134: 1152-1154.

Adami S, Mian M.: Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 1989; 116: 67-72.

Alberts DS, Garcia DJ.: Safty aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. *Drugs* 1997; 54 (Suppl 4): 30-35.

Allen TM. Liposomes: opportunities in drug delivery. *Drugs* 1997; 54 (Suppl 4): 8-14.

Altwein JE, Wirth M: Prostatakarzinom. In: Rübber H (Hrsg.), *Uro-Onkologie*, Springer-Verlag, 1994; 159-273.

American Cancer Society Inc., Surveillance Research 2001, Prostate Cancer Facts&Figures 2001:Page 16.

Autorino R, Lorenzo G, Damiano R, De Placido S, D'Armiento M: Role of Chemotherapy in Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Old Issues, Recent Advances and New Perspectives. Urol Int.* 2003; 70(1): 1-14.

Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD: Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(9): 1273-1279.

Berrutti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasiolis G, Gorzegno G, Bellina M, Torta M, Porpiglia F, Fontana D, Alberto A: Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease. Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248-1253.

Berrutti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A: Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166. 2023-2031.

Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L: Phase II trial of single agent weekly docetaxel in hormone refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2001; 4(Suppl 15): 8-15.

Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L: Phase III study of motoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 2439-2443.

Bierdermann B, Pless M, Herrmann R: Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. *DMW* 1999, 124 Jg; 28/29:874-879.

Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H et al.: Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890.

Bublely GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M et al.: Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostata-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 11: 3461-3467.

Canil CM, Tannock IF: Is there a role for chemotherapy in prostate cancer? *Brit J Cancer* 2004: 1-7.

Caponigro F, Comella P, Budillon A, Bryce J, Avallone A, De Rosa V, Ionna F, Comella G: Phase I study of CAELYX (doxorubicin HCL, pegylated liposomal) in recurrent or metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(3): 339-342.

Carlin BC, Andriole GA: The nature history, skeletal complication, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; (Suppl); 88: 2989-2994.

Caroll PR, Kantoff PW, Balk SP, Brown MA, D'amico AV, George DJ et al.: Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (3 Suppl 1): 1-6.

Catalona W, Partin AW, Slawin K, Brawer M, Flanigan R, Patel A et al.: Use of the percentage of free prostate-specific Antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *J Am Med Assoc.* 1998; 279: 1542-1547.

Chidiac T, Budd GT, Pelley R, Sandstrom K, McLain D, Elson P, Crownover R, Marks K, Muschler G, Joyce M, Zehr R, Bukowski R: Phase II trial of liposomal doxorubicin (Doxil) in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs* 2000 Aug; 18(3): 253-9.

Clarke NW, McClure J, George NJ: Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Brit J Urol* 1991; 68: 74.

Collette L, Fossa SD, Oosterhof GON: Baseline quality of life measured with the EORTC QLQ-C30 helps to select a subset of 'good prognosis' metastatic hormone-refractory prostate cancer patients. *Eur J Cancer* 2003; 37 (Suppl 6): 218.

Copur MS, Ledakis P, Lynch J, Hanke R, Tarantolo S, Bolton M: Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(4):16-21.

Coukell AJ, Spencer CM: Polyethylene glycol-liposomal doxorubicin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs* 1997; 53(3): 520-538.

Crawford ED: Changing concepts in the management of advanced prostate cancer. *Urology* 44 (Symposium issue); 1997; 67-74.

Cresswell SM, English PJ, Hall RR, Roberts JT, Marsh MM: Pain relief and quality-of-life assessment following intravenous and oral clodronate in hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br J Urol.* 1995; 76(3): 360-5.

Dawson NA: Bisphosphonates: their evolving role in the management of prostate cancer-related bone disease. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 413-418.

De Voogt HJ, Sucuiu S, Sylvester R: Univariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic carcinoma: Results from two European organizations for research on treatment of cancer trials. *J Urol* 1989; 141: 883-888.

Dearnley DP, Sydes MR, on behalf of the MRC PRO5 collaboration. Preliminary evidence that oral clodronate delays symptomatic progression of bone metastase from prostate cancer: first results of the MRC pro5 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 174a.

Denis L: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) prostate cancer trials, 1976-1996. *Urology* 1998; 51 (suppl 5A):50-57.

Diamond TH, Winters J, Smith A, de Souza P, Kersley JH, Lynch WJ, Bryant C: The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade. *Cancer* 2001; 92: 1444-1450.

Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahn MD, Moore MJ, Tannock IF: Prostate specific antigen response to Mitoxantrone and Prednisone in patients with refractory prostate cancer. Prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice. *J Urol* 2000; 163: 1481-1485.

Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA: A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol.* 1985; 3(6): 827-41.

Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M, Jauhiainen K, Ala-Opas M, Roos L, Seppanen J, et al.: Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol.* 1992; 24(2): 159-66.

Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, Chi K, Ding K, Elliott C, Parulekar W: Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003; 17: 3335-3342.

Fachinformation CAELYX , Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Fachinfo-Service, Zulassungsnummer EU/1/96/011/001 und 002.

Fossa SD, Urnes T, Kaalhus O: Weekly low-dose adriamycin in hormone-resistant metastatic cancer of prostate. *Scand J Urol Nephrol.* 1987; 21(1): 13-16

Fossa SD; Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington IW et al.: Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progression after androgen-ablative therapy: a phase III study of European Organization for Research and

Treatment of Cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62-71.

Fossa SD, Vaage S, Letocha H: Liposomal doxorubicin (Caelyx) in symptomatic androgen-independent prostate cancer (AIPC)—delayed response and flare phenomenon should be considered. *Scand J Urol Nephrol* 2002 Feb, 36(1): 34-39.

Friedland D, Cohen J, Miller R Jr., Voloshin M, Gluckman R, Lembersky B et al.: A phase II trial of docetaxel in hormone-refractory prostate cancer: Correlation of antitumor effect to phosphorylation of bcl-2. *Semin Oncol* 1999; 26(Suppl 17): 19-23.

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

Gabizon A, Goren D, Cohen R, Barenholz Y: Development of liposomal anthracyclines: from basic to clinical applications. *J Control Release* 1998; 53 (1-3): 275-279.

George DJ, Kanthoff PW: Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 263-273.

Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001 Jul 15; 19(14): 3312-22.

Gravis G, Bladou F, Salem N, Macquart-Moulin G, Serment G, Camerlo J, Genre D, Bardou VJ, Maraninchi D, Viens P: Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98(8): 1627-1634.

Haldar S, Basu A, Croce C: Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997; 57/2: 229-233.

Harrington KJ, Lewanski C, Northcote AD, Whittaker J, Peters AM, Vile RG, Stewart JS: Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) as induction chemotherapy for patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Eur J Cancer* 2001 Nov; 37(16): 2015-22.

Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH: The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001 a; 165(1): 136-140.

Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R: Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 b; 39(2):121-30.

Heidenreich A: Bisphosphonates in the Management of Metastatic Prostate Cancer. *Oncology* 2003; 65(suppl 1): 5-11.

Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ: Ibandronate: its pharmacology and clinical efficacy in the management of tumor-induced hypercalcemia and metastatic bone disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; Dec; 4(6): 991- 1005.

Hengge UR, Esser S, Rudel HP, Goos M: Long-term chemotherapy of HIV-associated Kaposi's sarcoma with liposomal doxorubicin. *Eur J cancer* 2001; 37(7): 878-883.

Huang SK, Lee KD, Hong K, Friend DS, Papahadjopoulos D.: Microscopic localization of sterically stabilized liposomes in colon carcinoma-bearing mice. *Cancer Res.* 1992; 1; 52(19): 5135-43.

Huang SK, Martin FJ, Jay G, Vogel J, Papahadjopoulos D: Extravasation and transcytosis of liposomes in Kaposi's sarcoma-like dermal lesions of transgenic mice bearing the HIV tat gene. *Am J Pathol* 1993; 143 (1): 10-4.

Hubert A, Lyass O, Pode D, Gabizon A: Doxil (Caelyx): an exploratory study with pharmacokinetics in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Drugs* 2000; 11(2): 123-127.

Hudes GR, Nathan F, Khater C: Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 958-967.

Isaacs JT: The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26: 263-273.

Israel VP, Garcia AA, Roamn L, Muderspach L, Burnett A, Jeffers S, Muggia FM: Phase II study of liposomal doxorubicin in advanced gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2000 Aug; 78(2): 143-147.

Johannsen M, Wilke K, Schnorr D, Loening SA. Taxane in the chemotherapy of hormone-refractory prostate carcinoma. *Urologe [A]* 2004; 43. 160-167.

Johnston SRD, Gore ME: Caelyx: phase II studies of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2001 Dec; 37 Suppl 9: 8-14.

Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S: Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by EORTC Soft Tissue and Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001; 37(7): 870-877.

Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3856-60.

Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-615.

Khan MA, Carducci MA, Partin AW: The evolving role of Docetaxel in the management of androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2003; 170/5: 1709-1716.

Krebsbroschüre 2002, Dachdokumentation Krebs im Robert Koch Institut unter www.rki.de/GBE/Krebs/Dachdok/Dachdok.HTM.

Kreis W, Budman D, Fetten J, Gonzales AL, Barile B, Vinciguerra V: Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 33-38.

Kylmala T, Taube T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Elomaa I: Concomitant i.v. and oral clondronate in the relief of bone-pain- a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 939-942.

Leventhal BG, Wittes RE (Hrsg.): *Research Methods in Clinical Oncology*. Raven Press, New York 1988; pp. 66-69.

Lipton A, Glover D, Harvey H, Grabelsky S, Zelenakas K, Macerata R, Seaman J: Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol*. 1994; 5 Suppl 7: 31-5.

Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M, Rosen L, Kowalski MO, Reitsma D, Seaman J: The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest*. 2002;20 Suppl 2:45-54.

Lokich JJ, Moore C: Chemotherapy-associated palmar plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Int Med* 1984; 101: 798-800.

Lopez M, Wallace L, Dorr RT, Koff M, Hersh EM, Alberts DS: Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 303-306.

Madhavan S, Northfelt DW: Lack of vesicant injury following extravasation of liposomal doxorubicin [letter]. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(29): 154-155.

Markman M: Management of toxicities associated with the administration of taxanes. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2/2: 141-146.

McMenemin R, Macdonald G, Moffat L, Bissett D: A phase II study of CaelyxTM (liposomal doxorubicin) in metastatic carcinoma of the prostate: tolerability and efficacy modification by liposomal encapsulation. *Invest New Drugs* 2002 Aug; 20(3): 331-337.

Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, Roman L, Uziely B, Muderspach L, Garcia A, Burnett A, Greco FA, Morrow CP, Paradiso LJ, Liang LJ: Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 987-93.

Muggia FM: Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancers. *Drugs* 1997; 54 (Suppl 4): 22-29.

Muggia F, Hamilton A: Phase III data on Caelyx in ovarian cancer. Eur J Cancer 2001 Dec; 37 Suppl 9: 15-18.

Murphy GP, Priore RL, Scardino PT: Hormone-refractory metastatic prostatic cancer treated with methotrexate, cyclophosphamide plus adriamycin, cis-platinum plus 5-fluorouracil plus cyclophosphamide. National Prostatic Cancer Project randomized trial. Urology. 1988; 32(1):33-40.

Northfelt DW: STEALTH liposomal doxorubicin (SLD) delivers more doxorubicin to AIDS'S Karposi sarcoma lesions than to normal skin. Proc ASCO. 1994; 13: 51.

Oberdisse E: Zytostatika und Immunsuppressiva: Anthracycline. In Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (Hrsg.), Pharmakologie und Toxikologie, Springer-Verlag 1997;S. 695.

Oefelein MG, Richiuti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H, Resnick M: Skeletal fracture rate associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. J Urol 2001; 166: 1724-1728.

Oh WK, Kantoff PW: Management of Hormone Refractory Prostate Cancer: Current Standards and Future Prospects. J Urol 1998 Oct; 160(4): 1220-1229.

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandromael K, Lombardi A: Aledronate for the treatment of osteoporosis in men. New Engl J Med 2000; 343: 604-610.

Osieka R, Efferth T: Antineoplastische Substanzen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.), Kompendium Internistische Onkologie. Springer-Verlag, 1996; 413-740.

Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ: Health related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J Clin Oncol 1999; 17(6): 1654-63.

Otto T, Rembrink K, Goepel M, Krege S, Rübber H: Die Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. Urologe [A] 1996; 35: 142-145.

Oudard S, Banu E, Vannetzel L et al: Results of a Phase II randomized trial of docetaxel, estramustine and prednisone– two schedules- versus mitoxantrone and prednisone in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) [abstract]. Ann Oncol 2002; 13: 90.

Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin. 1997 ; 47(1): 5-27.

Petrylak D: Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. Urology 1999; 54 (Suppl 6A): 30-35.

Petrylak DP, MacArthur R, O'Connor J, Shelton G, Judge T, Balog J et al.: Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen independent prostate cancer. J Clin

Oncol 1999; 17: 958-967.

Petrylak DP, MacArthur R, O'Connor J et al: Phase I/II studies of docetaxel combined with estramustine in men with hormone refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 5(Suppl 17): 28-33.

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jones JA, Taplin ME et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351 (15): 1513-1520.

Picus J, Schultz M: Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(Suppl 17): 14-18.

Preiß, Dornoff, Hagmann, Schmieder: Empfehlungen zur Therapie. *Onkologie* 2004/05, 12. Auflage, S. 194, 285-287.

Pummer K: Therapy of Hormone Refractory Prostate Cancer. *Onkologie* 2000; (suppl 8): 26-28.

Purohit OP, Anthony C, Radstone CR, Owen J, Coleman RE: High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer* 1994; 70(3): 554-8.

Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A: Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(10): 3185-3191.

Rübben H, Altwein JE: Therapie des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms. In: Rübben H (Hrsg.), *Uro-Onkologie*, Springer Verlag, 1997; S. 360 – 388.

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid with patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(11): 879-82.

Saad F, Schulman CC: Role of Bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 26-34.

Saad F, Karakiewicz P, Perrotte P: The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005; 22: [Epub ahead of print]

Safra T, Groshen S, Jeffers S, Tsao-Wie DD, Zhou L, Muderspach L, Roman L, Morrow CP, Burnett A, Muggia FM: Treatment of patients with ovarian carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin: analysis of toxicities and predictors of outcome. *Cancer* 2001 Jan 1; 91(1): 90-100.

Samantas E, Kalofonos H, Linardou H, Nicolaides C, Mylonakis N, Fountzilas G, Kosmidis P, Skarlos D: Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin: inactive in recurrent small-cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Group Study. *Ann Oncol* 2000; 11(11): 1395-1397.

Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ: Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2509-2516.

Scher H, Steineck G, Kelly WK: Hormone-refractory (D3) prostate cancer: Redefining the concept. *Urology* 1995; 46(2): 142-148.

Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, Ouyang P, Sun M, Schwartz M, Ding C, Wang W, Horak ID, Kremer AB: Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate-cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 99: 244-251.

Schmeller N, Busch M, Weiss M, Gerl A; Schalhorn A: Therapieplan beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. In *Prostatakarzinom unter* www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/uro/S1.HTM des Tumorzentrums München 1998.

Schnorr D: Palliativtherapie des hämatogen metastasierten Prostatakarzinom: In Hinkelbein W, Miller K, Wiegels Th (Hrsg.) *Prostatakarzinom – urologische und strahlentherapeutische Aspekte*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 1999, S. 89-104.

Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershow DD, Curley T et al.: Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial endpoint for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 931-934.

Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Zahurak M, Eisenberger MA: Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1457-1465.

Skubitz KM, Skubitz AP: Mechanism of transient dyspnea induced by pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil). *Anticancer Drugs* 1998; 9 (1): 45-50.

Small EJ, Meyer M, Marshall ME, Reyno LM, Meyers FJ, Natale RB et al.: Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1440-1450.

Small EJ, McMillan A, Meyer M, Chen L, Slichenmeyer WJ, Lenehan PF, Eisenberger M: Serum prostate-specific antigen decline as a marker of clinical outcome in hormone-refractory prostate cancer patients. Association with progression-free survival, pain endpoints and survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1304-1311.

Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO: Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the

palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 1; 21(23): 4277-84. Epub 2003 Oct 27.

Smith DC, and Pienta KJ: Paclitaxel in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1999; 261 (1 Suppl 2): 109-111.

Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ: Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1835-1843.

Smith JA Jr: Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*. 1989; 141(1): 85-7.

Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kanthoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New Engl J Med* 2001; 345: 989-991.

Smith MR: Osteoporosis and other adverse body composition changes during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21: 159-166.

Smith MR, Shasha D, Mansour R, Zinner N: Zometa increases bone mineral density in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. Skeletal complications of malignancy. *J Urol* 2003; 169: 2008-2012.

Sternberg CN: Systemic treatment and new developments in advanced prostate cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 7):147-157.

Sternberg CN: What's new in the treatment of advanced prostate cancer? *Eur J Cancer* 2003 Jan; 39(2): 136-146.

Strang P, Nilsson S, Brandstedt S, Sehlin J, Borghede G, Varenhorst E, Bandman U, Borck L, Englund G, Selin L. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res*. 1997; 17(6D): 4717-21.

Suhr J, Thomas M, Otto T: Aktuelle Aspekte in der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. *Urologe [B]* 1999; 39: 325-327.

Tannock I, Gospodarowicz M, William M, Panzarella T, Stewart L, Rider W: Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone. Evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590-597.

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756-64.

Tannock I, de Wit R, Berry W, Horti J, Pluzanska A, Chi K et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J*

Med 2004; 351 (15): 1502-1512.

Torti FM, Aston D, Lum BL, Kohler M, Williams R, Spaulging JT, Shortliffe L, Freiha FS: Weekly doxorubicin in endocrine-refractory carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol.* 1983; 1(8): 477-482.

Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD: Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 545-550.

Tubiana M, Malaise E: Comparison of cellproliferation kinetics in human and experimental tumors: Response to irradiation. *Cancer Treatm. Rep.* 60 (1976); 1887.

Uziely B, Jeffers S, Isacson R, Kutsch K, Wei-Tsao D, Yehoshua Z, Libson E, Muggia FM, Gabizon A: Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1777-1785.

Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M: An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 1999; 54 (Suppl A): 22-29.

Verbel DA, Heller G, Kelly WK, Scher HI: Quantifying the Amount of Variation in Survival Explained by Prostate-specific Antigen. *Clin Cancer Research* 2002, 8: 2576-2579.

Vogelzang NJ, Crawford ED, Zietman A: Current clinical trial design issues in hormone refractory prostate cancer. *Cancer* 1998; 82: 2093-2101.

Vorreuther R, Klotz T, Engelking R: Clodronate in the palliative therapy of bone-metastasized prostatic carcinoma. *Urologe A.* 1992; 31(2): 63-6.

Vorreuther R: Bisphosphonates as an adjunct to palliative therapy of bone metastases from prostatic carcinoma. A pilot study on clodronate. *Br J Urol* 1993; 72: 792-796.

Walsh PC: Prostate cancer kills: Strategy to reduce deaths. *Urology* 1994; 44: 463-466.

WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset publication No. 48, 1979.

Wirth M, Altwein JE: Chemotherapie beim Prostatakarzinom. *Urologe* 1991; 30A(1): 17-24.

Wirth MP, Nippgen J: Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. *Urologe A* 2003, 42(11): 1453-1460.

Wolff JM: Significance of Docetaxel in the Chemotherapy of Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Onkologie* 2003; 26(Suppl 7): 37-40.

Yagoda A, Petrylak D: Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer.* 1993; 1; 71(Suppl): 1098-1109.

6.2 Bildanhang



Palmar-plantare Erythrodysesthesie Grad IV an Händen und Füßen



6.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Hochschuldozenten:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Bayer, Behr, Bertalanffy, Bien, Cetin, Daut, Feusser, Fruhstorf, Gemsa, Geuss, Görg, Gotthardt, Gotzen, Griss, Grzeschik, Happle, Hasilik, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Herzum, Hesse, Hoeffken, Hofmann, Joseph, Jungclas, Kaiser, Kann, Kern, Klose, Köhler, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lennartz, Leppek, Lippert, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Reichardt, Renschmidt, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schulz, Schulze, Seitz, Steiniger, Sundermeyer, Sommer, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Walters, Weihe, Werner, Zielke in Marburg,

und Decurtins, Hotze, Käch, Rudin, und Schubiger in Winthertur.

6.4 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Axel Heidenreich, für die freundliche Überlassung des Themas. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Peter Olbert bedanken, er hat mich bei der Betreuung der Patienten in der urologischen Ambulanz eingearbeitet und im weiteren Verlauf tatkräftig unterstützt. Dieser Dank gilt gleichzeitig auch für das Pflegepersonal der urologischen Poliklinik des Universitätsklinikums auf den Lahnbergen in Marburg. Hier fand ich jederzeit freundliche und kompetente Unterstützung bei der Organisation und Einbestellung der Patienten, in deren Vorbereitung auf die Chemotherapie sowie in der Durchführung weiterer notwendiger medizinischer Maßnahmen. Sie hatten bedeutenden Anteil am Gelingen dieser Arbeit. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Hofmann, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie. Er hat mir freundlicherweise sein Behandlungszimmer in der Ambulanz für die Untersuchung und Erhebung der in Marburg therapierten Patienten zur Verfügung gestellt. Ein weiterer Dank gilt Herrn Reitze, der mir bei Fragen zur statistischen Auswertung eine Hilfe war. Ebenso möchte ich mich bei meiner Familie für die kontinuierliche Unterstützung und ihr Verständnis, das sie mir jederzeit und bis heute zuteil werden ließen, bedanken. Dabei verdienen zwei Menschen explizite Erwähnung, zum einen meine Freundin Kathryn, die unzählige Stunden nicht nur unserer gemeinsamen Freizeit entbehrte. Ihr gilt ein besonderer Dank.

Zum anderen möchte ich Annemarie, meine Patentante erwähnen, ein wichtiger Menschen in meinem Leben, der sehr früh verstarb. Ihre Lebenseinstellung und lebensbejahende Art, mit der sie ihre Mitmenschen nicht nur in ihrem Beruf täglich und trotz schwerer Krankheit begeisterte, ist mir bis zuletzt ein zusätzlicher Ansporn, nicht nur zur Beendigung meines Studium, sondern auch dieser Arbeit gewesen. Ihrem Andenken ist diese Arbeit gewidmet.