

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll)



Optimierung einer Kombinations- Chemotherapie mit Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Regina Zamoryn
geboren am 01.02.1973 in Göppingen

Gutachter:

1.: Prof. Schmoll

2.: Prof. Kölbl

3.: Prof. Vanhöfer

Datum der Verteidigung: 10. März 2003

urn:nbn:de:gbv:3-000004842

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000004842>]

Für meine Eltern

Referat und bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: Das Ziel dieser Therapieoptimierungsstudie war die Bestimmung der maximal tolerablen Dosis und der dosislimitierenden Toxizität der Kombination Docetaxel-Gemcitabin-Oxaliplatin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.

Methoden: 41 Patienten wurden erfasst und mit einer 60-Minuten-Infusion Docetaxel gefolgt von einer 30-Minuten-Infusion Gemcitabin an Tag 1 und mit einer 90-Minuten-Infusion Oxaliplatin an Tag 2 (Wiederholung alle 14 Tage) nach folgendem Dosisescalationsschema behandelt: Stufe 0 35, 800 und 65 mg/m², Stufe I 45, 800 und 65 mg/m², Stufe II 45, 1000, 65 mg/m², Stufe III 55, 1000, 65 mg/m², Stufe IV 55, 1300, 65 mg/m², Stufe V 55, 500, 70 mg/m² und Stufe VI 55, 500, 80 mg/m².

Ergebnisse: Insgesamt erfolgten 276 Gaben. Die dosislimitierende Toxizität wurde auf Stufe VI erreicht und stellte Diarrhoe dar. Diarrhoe vom Grad 3 trat bei 3 von 5 Patienten der höchsten Dosisstufe auf. Diarrhoe vom Grad 1 - 2 trat bei 13 (32 %) Patienten auf. Die hämatologische Toxizität war nie dosislimitierend, trat aber häufig auf: Anämie Grad 1 - 3 bei 35 (85,4 %) und Leukopenie Grad 1 - 3 bei 20 (48,7 %) Patienten. 6 Episoden einer febrilen Neutropenie wurden registriert, wobei hämatopoetische Wachstumsfaktoren nicht routinemässig eingesetzt worden waren. Weitere häufige Toxizitäten waren Asthenie, Übelkeit und Erbrechen, Neurotoxizität und Hauttoxizität. Die objektive Remissionsrate betrug 28,2 %. Eine Patientin mit Ovarialkarzinom erzielte eine komplette Remission von 9,5 Monaten Dauer. 10 Patienten erzielten partielle Remissionen. Dabei handelte es sich um HNO-Karzinome (3 von 14), Pankreaskarzinom (1 von 4), Ovarialkarzinome (2 von 5), Weichteilsarkom (1 von 4), CUP (1 von 3), und Bronchialkarzinom (1 von 4).

Schlussfolgerung: 55 mg/m² Docetaxel, 500 mg/m² Gemcitabin und 70 mg/m² Oxaliplatin ist eine machbare und sichere Kombinationschemotherapie für Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. Die beobachtete Antitumoraktivität verdient Beachtung und muß in Phase II-Studien bei Ovarial- und Pankreaskarzinomen weiter evaluiert werden. Außerdem sind weitere Untersuchungen zur Kombination mit Strahlentherapie erforderlich.

Zamoryn, Regina: Optimierung einer Kombinationschemotherapie mit Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Zytostatikatherapie solider Tumoren	1
1.2	Klinische Entwicklung neuer Zytostatika	1
1.3	Kombinationschemotherapie	2
1.4	Die Einzelsubstanzen der Studienkombination	3
1.4.1	Docetaxel	3
1.4.2	Gemcitabin	7
1.4.3	Oxaliplatin	10
1.5	Die Kombination Docetaxel-Gemcitabin-Oxaliplatin	13
1.5.1	Vorliegende Studien zu Zweierkombinationen	13
1.5.2	Daten zur Dreierkombination	14
1.5.3	Studiendesign	14
1.6	Zielsetzung	16
2	PATIENTEN UND METHODEN	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Patientenauswahl	17
2.3	Behandlungsplan	18
2.3.1	Darreichungsform und Art der Anwendung der Zytostatika	18
2.3.2	Begleitmedikation	18
2.4	Dosiseskalation	19
2.5	Dokumentation	20
2.5.1	Prätherapeutische Maßnahmen	20
2.5.2	Untersuchungen zwischen den Applikationen	21
2.5.3	Kontrollen nach Therapieabschluss	21
2.6	Kriterien für die Bewertung der unerwünschten Wirkungen der Therapie	22
2.7	Dosismodifikation	22
2.7.1	Toxizität am Tag der geplanten Therapie	22
2.7.2	Toxizität im Verlauf der Therapie	23
2.8	Bewertung und Therapie spezifischer Nebenwirkungen von Docetaxel und Oxaliplatin	23
2.8.1	Docetaxel	23
2.8.2	Oxaliplatin	24
2.9	Therapiedauer	25

2.9.1	Dauer der Therapie in Abhängigkeit vom Therapieerfolg	25
2.9.2	Vorzeitiger Abbruch der Therapie	25
2.10	Kriterien für die Bewertung der Tumorrückbildung	25
2.11	Statistische Methoden	27
3	ERGEBNISSE	28
3.1	Patientencharakteristika	28
3.2	Toxizität	32
3.2.1	Hämatologische Toxizität	33
3.2.2	Nicht-hämatologische Toxizität	35
3.3	Dosismodifikation	40
3.4	Therapieaufschub und -ende	42
3.5	Empfohlene Dosis für Phase II-Studien	42
3.6	Therapieergebnisse	43
3.6.1	Antitumoraktivität	43
3.6.2	Zeitbezogene Parameter	45
4	DISKUSSION	48
5	LITERATURVERZEICHNIS	59
6	ANLAGEN	70
6.1	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Skala zur Beurteilung des Allgemeinzustandes („Performance-Status“)	70
6.2	Einverständniserklärung	71
6.3	Auszug aus den NCI-Common Toxicity Criteria	74
7	THESEN	76

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

5-FU	5-Fluorouracil
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	area under the curve
CR	complete remission = Komplette Remission
CUP	carcinoma of unknown primary
DACH	Diaminocyclohexan
DI	Dosisintensität
DLT	dosislimitierende Toxizität
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FOLFOX	Folinsäure-5FU-Oxaliplatin
g-CSF	granulocyte colony stimulating factor
HSR	Hypersensitivitätsreaktion
IL-6	Interleukin-6
KOF	Körperoberfläche
KRK	kolorektales Karzinom
MTD	maximal tolerable Dosis
N	Normwert
NaCl	Natriumchlorid
NC	no change = stabile Erkrankung
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NSCLC	non-small cell lung carcinoma = nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
ORR	objective response rate
PD	progressive disease = Progression
PR	partial remission = Partielle Remission
WHO	world health organization
YLS	year of life saved

1 Einleitung

1.1 Zytostatikatherapie solider Tumoren

Zytostatika haben sich neben der Chirurgie und der Strahlentherapie seit Beginn ihrer klinischen Anwendung in den fünfziger Jahren als die dritte Säule der Tumorthherapie etabliert. In den letzten Jahren scheint die Entwicklung der antineoplastischen Chemotherapie in Form der unspezifischen zytostatischen Kombinationsbehandlung an einem gewissen Endpunkt angekommen⁴⁸, obwohl immer wieder neue Substanzen mit verschiedenen Wirkmechanismen gefunden bzw. synthetisiert worden sind.

Zu den aktivsten und klinisch zur Zeit am besten evaluierten Substanzen gehören unter anderem die Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), Gemcitabin und Oxaliplatin. Klinische Studien zu diesen Substanzen gibt es meist nur als Monotherapie oder in Kombination mit bekannten Zytostatika. Eine Kombination mehrerer dieser neuen Substanzen wurde bisher nur in wenigen Phase II-Studien evaluiert (s. u.). Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich in ihrem zytotoxischen Wirkmechanismus und ihrem Toxizitätsprofil und zeigen nach bisherigen Erkenntnissen additive oder synergistische Aktivität.

In der vorliegenden Studie wurde die Kombination der in Monotherapie jeweils hochaktiven Substanzen Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin mit palliativer Therapie-Intention im Rahmen einer Therapieoptimierung evaluiert.

1.2 Klinische Entwicklung neuer Zytostatika

Die klinische Prüfung antineoplastischer Wirkstoffe wird im Gegensatz zur Prüfung der meisten anderen Pharmaka niemals an gesunden Probanden durchgeführt. Sie durchläuft vier Phasen⁸⁷.

In der Phase I wird eine kleine Anzahl von Patienten mit verschiedenen vorbehandelten fortgeschrittenen soliden malignen Tumoren behandelt, für die keine andere etablierte Behandlungsmöglichkeit mehr besteht. Ziele dieser ersten klinischen Prüfung sind die Evaluation des Nebenwirkungsprofils, die Bestimmung der maximal tolerablen Dosis und die

Eruierung pharmakokinetischer Daten. Außerdem sollen sich aus den Ergebnissen der Phase I Empfehlungen für die Dosierung der Substanz in späteren Phase II-Studien ableiten lassen. Daneben findet eine erste Evaluation der Antitumoraktivität statt. Insbesondere ist für neue Kombinationen aus bereits etablierten Zytostatika eine gesonderte Phase I-Studie erforderlich. In diesem Fall, so auch in der vorliegenden Studie, handelt es sich dann um eine Therapieoptimierungsstudie.

In der folgenden Phase II-Studie sollen das Wirkungsspektrum und die Effektivität der neuen Therapie geprüft werden. Dazu werden Patienten mit einer bestimmten Tumorentität mit der neuen Substanz behandelt und das Ansprechen der Tumoren dokumentiert.

Die Phase III bildet eine vergleichende Studie aus zwei Gruppen von Patienten mit derselben Tumorerkrankung zum Vergleich der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen Therapie im Vergleich zur Standardtherapie bei derselben Indikation.

Nach Abschluss der Phase III kann das Zytostatikum die Zulassung zum Arzneimittelmarkt erhalten.

Erfolgreiche Substanzen können schließlich in Phase IV-Studien im Hinblick auf ihren Stellenwert in Polychemotherapieschemata und als Teil von multimodalen Therapiestrategien geprüft werden.

1.3 *Kombinationschemotherapie*

Bei der Kombinations- oder Polychemotherapie werden mehrere bei einer Tumorentität sicher wirksame zytostatische Substanzen mit verschiedener Wirkungsweise und möglichst unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil gemeinsam oder in einer bestimmten zeitlichen Sequenz verabreicht. Diese Therapieform hat auf der Grundlage der monotherapeutischen Aktivität der einzelnen Substanz und der besseren Kenntnis der Pharmakologie und der Toxikologie der Chemotherapeutika Eingang in die Behandlung der allermeisten neoplastischen Erkrankungen gefunden, da sie in der Regel die

größeren Erfolgsaussichten bietet. Die Effektivität jeder neuen Kombination muss jedoch in vergleichenden Studien erprobt werden.

Der kombinierte Einsatz mehrerer Zytostatika zur gleichen Zeit oder in enger sequentieller Abfolge hat im Vergleich zur Monotherapie unter anderem den Vorteil, bei tolerabler, sich möglichst nicht überschneidender Toxizität mehr Tumorzellen abzutöten. Darüberhinaus werden primär resistente Zellklone mit größerer Wahrscheinlichkeit erreicht und die Entwicklung sekundär resistenter Zellklone verhindert oder zumindest verzögert.

Beim Einsatz von Zytostatika-Kombinationen ist zu beachten, dass das Protokoll, insbesondere die optimale Dosis der einzelnen Substanzen und der Zeitplan, eingehalten wird. Das erfordert eine möglichst rasche Wiederholung eines Therapiezyklus, wobei als Kriterium die Abnahme der Nebenwirkungen, insbesondere der Hämatotoxizität, herangezogen wird.

1.4 Die Einzelsubstanzen der Studienkombination

Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin entsprechen den Anforderungen an Kombinations-Chemotherapeutika in hohem Maße. Jede der Substanzen ist in Monotherapie wirksam und die einzelnen Toxizitätsprofile überlappen sich weitgehend nicht. Im Folgenden werden nun die Substanzen unter besonderer Berücksichtigung der jeweiligen Toxizität im Einzelnen vorgestellt.

1.4.1 Docetaxel

Auf der Suche nach einem gleichwertigen Stoff bei knapper werdenden Ressourcen des ersten Vertreters der Taxane, Paclitaxel, wurde 1986 in Frankreich aus einem Extrakt der Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) Docetaxel semisynthetisch hergestellt.

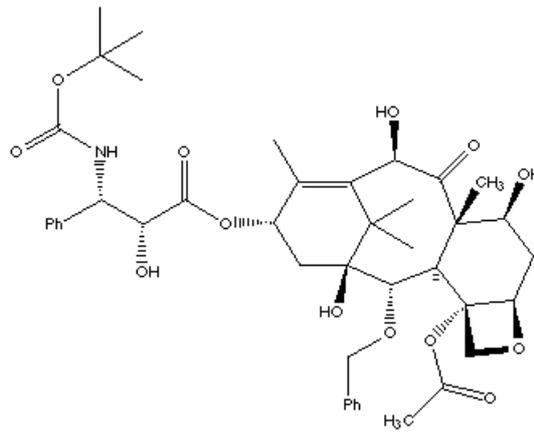


Abbildung 1: Chemische Struktur von Docetaxel

1. Präklinik

Der neuartige Wirkmechanismus der Taxane beruht auf der Bindung an Mikrotubuli, aus denen sich die Mitosespindel aufbaut. Während Vincaalkaloide oder Colchizin die Tubulinpolymerisation hemmen und somit zum Bruch der Mitosespindel führen, fördert Docetaxel den Zusammenbau stabiler, funktionsuntüchtiger Mikrotubulibündel. Der Zellzyklus wird so im Übergang von der G₀- zur S-Phase blockiert²⁰. Qualitativ dem Paclitaxel ähnlich, erwies sich Docetaxel im Vergleich als stärker zytotoxisch¹¹. Entsprechend den Resistenzmechanismen gegen Paclitaxel sind bei Docetaxel für die Resistenzentwicklung zwei Mechanismen von Bedeutung: die Überproduktion von P-Glykoprotein 170 (MDR-Gen) und die Produktion strukturell veränderter Tubulineinheiten mit verminderter Polymerisationskapazität²³.

2. Pharmakologie

Das pharmakokinetische Profil von Docetaxel war vereinbar mit einem dosisunabhängigen 3-Kompartiment-Modell¹⁵, demzufolge eine lineare Beziehung zwischen der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve („area under the curve“, AUC) und applizierter Dosis besteht. Docetaxel besitzt ein großes Verteilungsvolumen und ist zu > 95 % an Plasmaproteine gebunden. Die Elimination erfolgt nahezu ausschließlich hepatisch und biliär²⁷. Die Docetaxel-Clearance kann bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mittleren Grades beeinträchtigt sein¹⁴.

3. *Klinische Erfahrungen*

In den 7 Phase I-Studien, die ab 1990 initiiert wurden, wurden verschiedene dreiwöchige Applikationsschemata mit einer Infusionszeit von 1 - 24 Stunden ausgewertet^{2,12,16,34,72,89,92}. Unabhängig vom Therapieregime war die häufigste dosislimitierende Toxizität eine Neutropenie von kurzer Dauer (1 - 2 Wochen). Eine weitere signifikante Hämatotoxizität (Anämie, Thrombozytopenie) trat nicht auf. Eine häufige unerwünschte Wirkung war orale Mukositis in Zusammenhang mit verlängerter Infusionsdauer oder multipler Gabe (deswegen wurden diese Applikationsschemata nicht für den klinischen Einsatz empfohlen) und korrelierte mit dem Neutrophilennadir. Docetaxel-spezifisch waren die auftretenden Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) und Hauttoxizität. Milde HSR mit Pruritus, Flush, Hautausschlag („rash“), Schüttelfrost wie auch schwere mit Hypotension, Dyspnoe, Bronchospasmus, generalisierter Urtikaria oder Angioödem wurden beobachtet. In diesem Zusammenhang muss auch das Auftreten einer Flüssigkeitsretention erwähnt werden, die sich mit peripheren Ödemen und Gewichtszunahme äußerte. In weiteren Studien wurde gezeigt, dass durch eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Blockern einerseits die Symptome der Flüssigkeitsretention schwächer sind und später im Therapieverlauf auftreten, andererseits schwerwiegende HSR weitgehend verhindert werden⁸⁸. Dabei bleibt das am besten geeignete Applikationsschema noch zu ermitteln⁸⁴. An Hautreaktionen traten ein makulopapulöses Exanthem oder Erythem und Ödem mit nachfolgender Desquamation auf. Außerdem traten dystrophische Nagelveränderungen mit Hyperpigmentierung und selten Onycholyse auf. Die meisten Hautreaktionen sind ohne Therapie reversibel. Bei der Hälfte der Patienten in Phase I-Studien kam es zu peripherer Neuropathie zumeist geringer Intensität (Parästhesien und Taubheitsgefühl), die in Beziehung zur kumulativen Gesamtdosis steht⁶⁷. Schließlich traten Alopezie, Asthenie und im Allgemeinen milde gastrointestinale toxische Effekte auf, die keine routinemäßige Antiemetika-Prophylaxe erfordern. Es ergab sich im Gegensatz zu Paclitaxel kein Anhalt für eine kardiotoxische Wirkung von Docetaxel⁹².

Bei eingeschränkter Leberfunktion sind die Toxizitäten erheblich verstärkt⁴⁹.

Abweichend von den dargestellten Toxizitäten bei dreiwöchentlicher Applikation stellen Fatigue und Asthenie bei einer späteren Phase I-Studie mit wöchentlicher Applikation die dosislimitierende Toxizität dar, während die Neutropenie in diesem Fall nicht klinisch relevant ist⁴⁵.

Als Applikationsschema von Docetaxel wurde für Phase II-Studien eine einstündige Infusion von 100 mg/m² alle drei Wochen empfohlen^{16,34}, eine im Vergleich zu Paclitaxel niedrige Dosierung (135 - 175 mg/m²). Bei der wöchentlichen Applikation waren 40 mg/m² die MTD. Bei Leberschäden sollte die Anfangsdosis auf 75 mg/m² reduziert werden⁷⁶.

Docetaxel zeigte in einem umfangreichen Phase II-Studienprogramm Aktivität beim metastasierten Mamma-Karzinom als Primär- und als Sekundärtherapie und ist in Deutschland seit 1998 in der Sekundärtherapie des lokal fortgeschrittenen Mamma-Karzinoms nach Anthrazyklin/Alkylantien zugelassen. In zwei randomisierten Phase III-Studien erwies es bei besserer Verträglichkeit seine Überlegenheit im Blick auf die Remissionsraten gegenüber Doxorubicin²¹ und der Kombination Mitomycin C-Vinblastin⁶⁶. Dabei muss auch die fehlende Kreuzresistenz mit Anthrazyklinen betont werden. Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom lagen die Remissionsraten der zahlreichen Studien mit Docetaxel als Primärtherapie zwischen 23 und 38 %³⁸. Darüberhinaus erwies es sich auch in mehreren Studien bei dieser Indikation als Sekundärtherapie nach platinhaltiger Vortherapie noch als wirksam³⁸. Das platinvorbehandelte Ovarialkarzinom und das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches können nach den Ergebnissen mehrerer Phase II-Studien ebenfalls in das Wirkungsspektrum von Docetaxel eingereiht werden⁵². Kombinationstherapien mit Docetaxel wie auch eine Kombination von Docetaxel mit Strahlentherapie stehen in den Anfängen der klinischen Erprobung.

In der bisherigen klinischen Erfahrung erwies sich Docetaxel als ein wertvolles neues Zytostatikum, dessen Einsatz in Kombinationstherapien sich durch die moderate Toxizität insbesondere bei intensivierter wöchentlicher Applikation anbietet.

1.4.2 Gemcitabin

Urprünglich als Virustatikum synthetisiert³¹, erregte dieser Stoff Aufmerksamkeit durch Aktivität bei Tumoren wie dem Pankreaskarzinom, die bisher als ausgesprochen resistent gegenüber jeglicher Chemotherapie galten.

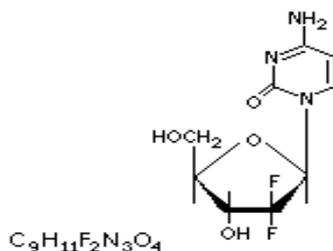


Abbildung 2: Chemische Struktur von Gemcitabin

1. Präklinik

Gemcitabin ist ein Antimetabolit, genauer ein Pyrimidinanalogon. Es besteht eine strukturelle Verwandtschaft zu Cytosinarabinosid (araC), von dem es sich aber nicht zuletzt durch sein Wirkungsspektrum deutlich unterscheidet. Wie alle Antimetaboliten bewirkt Gemcitabin in der S-Phase des Zellzyklus nach dem Einbau seiner phosphorylierten Metaboliten in den DNA-Strang eine Hemmung der DNA-Synthese, die zum Kettenabbruch und somit zum Zelltod führt. Daneben wurden verschiedene andere Mechanismen identifiziert, welche die intrazelluläre Halbwertszeit von Gemcitabin verlängern⁴⁶. Zu diesem „selbstpotenzierenden Wirkmechanismus“ gehören u. a. seine verzögerte Elimination durch Hemmung der Desoxycytidin-Deaminase und ein verminderter Spiegel des (natürlichen) Cytidintriphosphat durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase. Eine weitere Besonderheit von Gemcitabin ist der sogenannte „maskierte Kettenabbruch“: nach Gemcitabin wird ein natürliches Nukleotid angefügt (und Gemcitabin maskiert), was einen Angriff der DNA-Reparaturenzyme weitgehend verhindert⁷⁵.

2. Pharmakologie

Die Plasmaproteinbindung von Gemcitabin ist minimal. Die Elimination aus dem Plasma erfolgt schnell und dosisunabhängig. Die Ausscheidung erfolgt

zum Großteil über die Niere in Form des zytostatisch inaktiven Metaboliten 2'-Deoxy-2',2'-difluorouridin³. Bedeutsam sind im Blick auf die späteren Bemühungen um Dosisintensifikation die weiteren pharmakokinetischen Daten. Gemcitabin unterliegt einer linearen Kinetik: Bei der üblichen Infusionsdauer von 30 Minuten war die maximale Plasmakonzentration bei Dosen zwischen 10 und 1000 mg/m² proportional zur Gesamtdosis³. Der zytostatisch wirksame Metabolit, Gemcitabin-Triphosphat, unterliegt im Gegensatz dazu einer Sättigungskinetik: Hier stieg die intrazelluläre Konzentration bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten nur bis zur Dosis von 350 mg/m² Gemcitabin an⁴³. Eine Steigerung über 350 mg/m² (entspricht einer Dosisrate von 11,6 mg/m²/min) blieb ohne signifikanten Effekt auf Konzentration und AUC von Gemcitabin-Triphosphat. Ein Anstieg von intrazellulärer Konzentration und AUC konnte allerdings durch verlängerte Infusionsdauer erzielt werden⁴³. Diese frühen Ergebnisse blieben jedoch lange unbeachtet, bis sie 1999 in einer randomisierten Phase II-Studie bestätigt wurden. Dort wurde gezeigt, dass mit einer fixen Dosisrate von 10 mg/m²/min trotz niedrigerer Gesamtdosis die erreichte intrazelluläre Konzentration von Gemcitabin-Triphosphat signifikant höher lag als mit der üblichen Infusionsdauer von 30 Minuten⁹⁰. In neuesten Studien wird demzufolge die übliche Gemcitabindosis von 1000 mg/m² mit einer fixen Dosisrate von 10 mg/m²/min bei entsprechend verlängerter Infusionsdauer verabreicht⁵⁵.

3. *Klinische Erfahrungen*

Bei den Phase I-Studien lassen sich zwei Generationen unterscheiden. In der ersten Generation wurden mehrere Schemata mit täglicher bis wöchentlicher Applikation erprobt, in der zweiten eine Dosisintensifikation unter Beibehaltung der wöchentlichen Applikation. Bei den älteren Studien mit täglicher oder zweimal wöchentlicher Applikation^{68,79} verhinderte vor allem das Auftreten schwerer hypotensiver Episoden die Weiterentwicklung. Bei zweiwöchentlicher Applikation^{22,68} war die klinische Wirksamkeit geringer als bei dem schliesslich ausgewählten Schema mit wöchentlicher Applikation. Die dosislimitierende Toxizität war dabei eine Myelosuppression, wobei Thrombozytopenie und Anämie häufiger als Neutropenie vorkamen³. Eine

umfassende Auswertung der Toxizität bei fast 1000 Patienten in Phase II-Studien bei wöchentlicher Gabe von 800 - 1 250 mg/m² Gemcitabin für drei Wochen in einem vierwöchigen Zyklus¹ zeigte allerdings bei einem Viertel der Patienten eine Neutropenie von Grad 3 - 4, die nur in Einzelfällen durch eine Infektion kompliziert wurde. Die Toxizität stand nicht in Beziehung zur verwendeten Anfangsdosis⁶¹. Andere Ereignisse, die seltener im Zusammenhang mit anderen Zytostatika auftreten, stellten grippeähnliche Symptome und Ödeme dar, deren Entstehungsmechanismus bisher unklar ist. Häufig trat auch eine Erhöhung der Leberenzyme auf, die jedoch meist vorübergehend war und die Fortsetzung der Therapie nicht einschränkte. Unter variabler Handhabung der antiemetischen Prophylaxe in den einzelnen Studien kam es bei zwei Drittel zu Übelkeit und Erbrechen von überwiegend schwacher Intensität (Grad 2). Einige Fälle von Hypotonie wurden registriert. Seltener unerwünschte Wirkungen waren Diarrhoe, Obstipation und Mukositis, außerdem Alopezie, Hautausschlag und neurologische Toxizität. Milde Proteinurie und Hämaturie wie auch Dyspnoe wurden beobachtet, wenn sie auch möglicherweise oft eher tumorbedingt als therapiebedingt waren. Insgesamt wurden 94 % der geplanten Infusionen gegeben, was zeigt, dass Gemcitabin außerordentlich gut toleriert wird. Diese Beobachtung löste die Suche nach dosisintensivierten Schemata in einer zweiten Generation von Phase I-Studien aus, deren Toxizitätsprofil dem geschilderten gleicht.

Die ursprünglich empfohlene wöchentliche Dosis für Gemcitabin liegt bei 800 - 1 000 mg/m² über 30 Minuten für drei Wochen in einem vierwöchigen Zyklus. Neuerdings zeichnet sich zur Dosisintensifikation die Gabe der üblichen Gesamtdosis aber mit fixer Dosisrate ab⁵⁵.

In Deutschland ist Gemcitabin beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom und beim metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) in Kombination mit anderen Zytostatika zugelassen. Beim Pankreaskarzinom erwies sich Gemcitabin in einer randomisierten Studie dem 5-FU in Bezug auf den neu eingeführten Parameter der „clinical response rate“ überlegen⁶⁵. Momentan wird die Kombination mit Cisplatin und Strahlentherapie geprüft. Eine randomisierte Studie verglich Gemcitabin mit der Kombination Cisplatin/Etoposid beim NSCLC in Primärtherapie und ergab bei

vergleichbaren Remissionsraten eine signifikant niedrigere Toxizität des ersten Arms⁶⁰. Für diese Indikation existieren auch mehrere Studien mit der Kombination Gemcitabin-Cisplatin. Beim Ovarial-Karzinom in Primär- und Sekundärtherapie entsprechen die Remissionsraten ebenfalls anderen Zytostatika, das Fehlen einer Kreuzresistenz zum Cisplatin bildet aber eine interessante Option für Kombinationstherapien. Ferner wird eine Aktivität von Gemcitabin-Kombinationen beim Mamma- und Harnblasen-Karzinom berichtet, deren Bewertung in Phase III-Studien noch aussteht⁶.

Gemcitabin zeichnet sich bei deutlicher Antitumoraktivität durch ein besonders günstiges Toxizitätsspektrum aus, in dem viele Toxizitäten fehlen, die für andere Zytostatika typisch sind (z.B. Alopezie). Zudem ist die vermutlich fehlende Kreuzresistenz zu Cisplatin hervorzuheben, die den Einsatz auch sekundär nach platinhaltiger Vortherapie ermöglicht.

1.4.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin, ein Platinderivat der dritten Generation, zeigte klinische Aktivität beim kolorektalen Karzinom (KRK) und beim Ovarialkarzinom und erweist sich durch sein günstiges Sicherheitsprofil als idealer Kandidat für eine Kombinationschemotherapie.

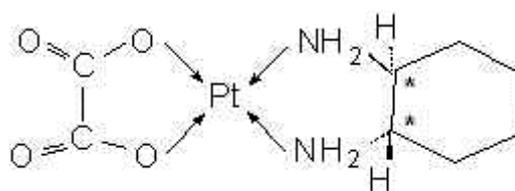


Abbildung 3 Chemische Struktur von Oxaliplatin

1. Präklinik

Im Unterschied zu den älteren Platinderivaten Cisplatin und Carboplatin besitzt das Oxaliplatinmolekül einen Diaminocyclohexan(DACH)-Liganden, der in erster Linie für die abweichenden Antitumoreffekte verantwortlich zu sein scheint. Wie erstere wirkt es als Alkylans auf die DNA, indem es Intra- und, in weit geringerem Maße, Interstrangbrücken zwischen zwei benachbarten Guanin- oder Guanin-Adenosin-Bindungen bildet²⁵. Durch den umfangreichen DACH-Liganden wirken die Platin-Bindungen aber effektiver

bei der Behinderung der DNA-Synthese und allgemein zytotoxischer als bei Cisplatin oder Carboplatin. Oxaliplatin steuert der Resistenzentwicklung entgegen, weil es nicht von dem Mismatchrepair-Proteinkomplex erkannt zu werden scheint und so durch Defekte des Mismatchrepair-Systems die Zellapoptose nicht beeinflusst wird. Bei Cisplatin ist dies ein wichtiger Resistenzmechanismus und erklärt die in-vitro- und in-vivo-Aktivität von Oxaliplatin auch noch bei Cisplatinresistenz⁸¹.

2. Pharmakologie

Oxaliplatin besitzt ein hohes Verteilungsvolumen in Plasma und Ultrafiltrat. Der erreichte Plasmaspiegel ist abhängig von der Tageszeit der Applikation, was die Anwendung in kontinuierlicher chronomodulierter Form begründet³⁵. Bei mässig herabgesetzter Nierenfunktion ist keine Dosismodifikation nötig⁶². Eine Akkumulation des Platins findet sich bei den älteren Platinderivaten im Plasma, während sich Oxaliplatin in den Erythrozyten anreichert. Dieser Unterschied könnte zum Teil seine vergleichsweise schnelle Clearance und auch seine fehlende Nephrotoxizität und reversible Neurotoxizität, die in Phase I-Studien beobachtet wurden, erklären.

3. Klinische Erfahrungen

Die klinische Prüfung startete 1986⁶³ mit der Applikation als Kurzinfusion (meist 1 - 2 h)³³ oder kontinuierliche Infusion¹⁹. In diesen 5 Studien mit insgesamt 122 Patienten war die hämatologische Toxizität oft mild bis mässig (Neutropenie und Thrombopenie vom Grad 1 - 2) und nie dosislimitierend, was Oxaliplatin besonders für Kombinationstherapien attraktiv macht. Gastrointestinale Toxizität wurde häufig beobachtet: Bei 70 - 83 % der Patienten kamen Übelkeit und Erbrechen vom WHO-Grad 3 - 4 (Dosis zwischen 130 und 200 mg/m²) vor, was sich auch bei verlängerter Infusionsdauer nicht besserte⁸⁰. Dagegen verringerte sich die Schwere von Übelkeit und Erbrechen signifikant durch die systematische Prophylaxe mit 5-HT₃-Antiemetika in aktuellen Phase II/III-Studien. Diarrhoe von meistens WHO-Grad 1 - 2 trat bei 24 % der Applikationen auf. Die konstanteste akute unerwünschte Wirkung war eine transiente periphere Neuropathie, charakterisiert durch Par- und Dysästhesien in Händen, Füßen und perioral,

getriggert und/oder verstärkt durch Kälte. Diese Symptome, meist von mässiger Intensität, hielten für einige Minuten oder Tage an und waren voll reversibel. Vermutet durch Beobachtungen in den Phase I-Studien bestätigte sich der kumulative Charakter dieser für Oxaliplatin spezifischen Neurotoxizität in nachfolgenden Phase II-Studien⁵⁸. Die Neurotoxizität wurde in allen 5 Studien als die dosislimitierende Toxizität beschrieben. Weil das WHO-System bei neurosensorischer Toxizität nicht den zeitlichen Verlauf berücksichtigt, der aber bei Oxaliplatin eine wesentliche Komponente darstellt, wurde von Caussanel et al. eine spezifische Neurotoxizitäts-Skala zur Einschätzung Oxaliplatin-induzierter Parästhesien entwickelt¹⁹, die inzwischen üblich wurde. Nephrotoxizität wurde nicht beobachtet. Für eine ototoxische Wirkung bot die audiometrische Evaluation im Gegensatz zur bekannten Ototoxizität von Cisplatin keinen Anhalt²⁹.

Aufgrund der Phase I-Erfahrungen liegen die Dosierungsempfehlungen bei 130 mg/m² über 2 h alle drei Wochen bzw. 125 und 150 mg/m² für konstante und chronomodulierte kontinuierliche Infusion über 5 Tage alle drei Wochen. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosis von 130 mg/m² Oxaliplatin sicher verabreicht werden⁷, während Empfehlungen für die Dosierung bei Leberfunktionsstörungen fehlen.

Das vorrangige Einsatzgebiet von Oxaliplatin stellt die Kombinationstherapie mit 5-FU-Folinsäure beim metastasierten KRK dar. In dieser Indikation ist es seit August 1999 in Deutschland zugelassen. Weiterer Kombinationspartner ist u. a. Irinotecan. Beim KRK zeigte es ausserdem Antitumoraktivität in Monotherapie mit Remissionsraten vergleichbar dem 5-FU (first-line-Therapie)⁸. Für platinvorbehandelte Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden in zwei Phase II-Studien ORR von 16 bzw. 30 % erreicht^{30,76}. Damit wurden auch präklinische Ergebnisse bestätigt, die eine fehlende Kreuzresistenz des Oxaliplatins zu Carboplatin und Cisplatin gezeigt hatten. Auch Cyclophosphamid, Cisplatin und Paclitaxel finden in Kombinationstherapien Verwendung. Weitere Indikationen mit laufenden oder kürzlich beendeten Studien betreffen das Non-Hodgkin-Lymphom, das Mamma-Karzinom und Kopf-Hals-Tumoren (alle Monotherapie) und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (in Kombination mit Navelbine).

Insgesamt kann Oxaliplatin also bei einem breiten Wirkungsspektrum mit Schwerpunkt auf dem KRK und fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und Wirksamkeit selbst bei platinhaltiger Vortherapie durch seine geringe Hämatotoxizität als ein potentes Zytostatikum für Kombinationschemotherapien gelten.

1.5 Die Kombination Docetaxel-Gemcitabin-Oxaliplatin

1.5.1 Vorliegende Studien zu Zweierkombinationen

Docetaxel und Gemcitabin erwiesen sich in mehreren Phase I-Studien als eine interessante Kombination. In zwei der Phase I-Studien kam ein zweiwöchiges Applikationsschema zur Anwendung mit Docetaxel in Dosen von 30 - 65 mg/m² als einstündige Infusion⁸⁴. In einer weiteren Phase I-Studie wurde bezüglich der Toxizität und der Pharmakokinetik kein signifikanter Unterschied für die beiden erprobten Applikationssequenzen (Docetaxel → Gemcitabin und Gemcitabin → Docetaxel) beobachtet¹⁰. Erste Ergebnisse aus Phase II-Studien zu dieser Kombination beim NSCLC⁴⁰ und beim Mammakarzinom⁵³ zeigen Aktivität bei milder Toxizität. Daten zur Kombination Docetaxel-Gemcitabin beim Pankreaskarzinom sprechen teilweise für ein der Gemcitabin-Monotherapie vergleichbares Ergebnis¹⁷, teilweise für eine leichte Überlegenheit der Kombinationstherapie⁸². Eine Auswertung in einer randomisierten Phase III-Studie bleibt abzuwarten.

Die zytotoxische Aktivität von Gemcitabin in Kombination mit Oxaliplatin wurde durch in-vitro-Versuche belegt³⁷. Dabei zeigten sich supraadditive Effekte für die Sequenz Gemcitabin gefolgt von Oxaliplatin. Allerdings führte die umgekehrte Sequenz in einigen Zell-Linien zu besseren Ergebnissen, was teilweise auf die Unterschiede der jeweiligen genetischen Eigenschaften der Zell-Linien zurückgeführt wird. Eine klinische Aktivität der Kombination Gemcitabin-Oxaliplatin wird insbesondere beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom beobachtet. Eine Phase II-Studie, bei der Gemcitabin schon mit fixer Dosisrate verabreicht wurde, berichtet ein objektives Ansprechen von 28,6 % für diese Tumoren⁵⁵. Ergebnisse einer aktuellen randomisierten Phase III-Studie werden erwartet.

Die Kombination Docetaxel-Oxaliplatin ist klinisch bisher wenig evaluiert. In einer Phase I-Studie mit NSCLC und Mammakarzinomen erwies sie sich jedoch als eine gut tolerierte Therapie, die klinisch weiter erprobt werden sollte⁵.

1.5.2 Daten zur Dreierkombination

In-vitro Daten der Klinik für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität (H. Voigt, persönliche Mitteilung), erhoben an Hodentumor- und Kopf-Hals-Tumor-Zell-Linien, weisen auf einen applikationssequenzabhängigen, möglicherweise sogar synergistischen Antitumoreffekt hin.

1.5.3 Studiendesign

1. Zyklusdauer

Für Docetaxel zeichnet sich eine Tendenz zur Dosisintensivierung durch kürzere Zyklusdauer ab. Bei wöchentlicher Applikation⁴⁵ trat eine merklich geringere Myelosuppression als bei dreiwöchiger Applikation auf. Auch bei Oxaliplatin wird nach Intensivierungsmöglichkeiten gesucht, so in verschiedenen FOLFOX-Schemata (in Kombination mit 5-FU und Folinsäure), in denen es alle zwei Wochen verabreicht wurde²⁶. Aufgrund dieser Vorgaben schien die Möglichkeit einer zweiwöchigen Gabe von Docetaxel und Oxaliplatin gegeben und die Einordnung von Gemcitabin in diesen Rahmen angemessen.

2. Startdosis

Docetaxel wurde auf der ersten Dosisstufe in einer Dosierung von 35 mg/m² verabreicht. Die empfohlene Dosierung von 100 mg/m² bezieht sich auf eine dreiwöchige Zyklusdauer, weshalb hier abweichend davon die Dosierung des eher vergleichbaren zweiwöchigen Applikationsschemas der Studie von Rigas⁸³ zur Anwendung kam. Die Dosis wurde im Verlauf bis auf 55 mg/m² gesteigert.

Mit 800 mg/m² wurde für Gemcitabin eine Dosierung gewählt, die sich an die übliche Dosierung bei Applikation an Tag 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Zyklus orientiert. Die Reduktion auf 500 mg/m² im Studienverlauf

(Dosisstufen V und VI) schien als Reaktion auf neueste Studiendaten⁹⁰ angemessen und vertretbar (siehe Abschnitt 1.4.2).

Bei Oxaliplatin schließlich, für das in einem dreiwöchigen Zyklus eine Dosis von 130 mg/m² empfohlen wird, wurden 50 % dieser Dosis, also 65 mg/m², als Anfangsdosis festgesetzt und im Verlauf bis auf 80 mg/m² gesteigert.

Die Dosierung von 35 mg/m² Docetaxel, 800 mg/m² Gemcitabin und 65 mg/m² Oxaliplatin wurde durch eine Pilotstudie überprüft, die 11 Patienten mit therapierefraktären Tumoren einschloss. Die Verträglichkeit war gut bei minimaler Toxizität. Daraufhin wurde diese Dosierung als Startdosis gewählt.

3. Applikationssequenz

Zur Synchronisation der Zellzyklen wurde zuerst der Mitosehemmstoff Docetaxel gegeben, wodurch die Zellen am Übergang von G₀- und S-Phase des Zellzyklus arretiert werden sollen²⁰. Danach wird das zellzyklusspezifische Gemcitabin in der S-Phase in die DNA eingebaut und hemmt deren Synthese.

In Analogie zu Ergebnissen mit Cisplatin⁶ wurde Gemcitabin vor Oxaliplatin appliziert, um die effektivste Interaktion des Antimetaboliten mit dem Platinderivat zu sichern. Aufgrund seiner Inkompatibilität mit NaCl wurde Oxaliplatin an Tag 2 getrennt von den beiden anderen Substanzen gegeben.

4. Zusatzmedikation

Im Bewusstsein der Emetogenität der Substanzen wurde eine adäquate Antiemese mit einem 5-HT₃-Antagonisten (Ondansetron) und, bei Bedarf, mit einem Dopaminantagonisten (Metoclopramid) durchgeführt.

Die spezielle Prämedikation für Docetaxel zur Prophylaxe der Hypersensitivitätsreaktion und der Flüssigkeitsretention folgte dem klassischen Schema für Paclitaxel und bestand aus Steroid (Dexamethason), Antihistaminikum (Clemastin) und H₂-Blocker (Ranitidin).

1.6 Zielsetzung

Die Studie verfolgte das Ziel, die maximal tolerable Dosis der Kombinationschemotherapie mit Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin zu bestimmen. Die auftretenden Toxizitäten sollten beschrieben und quantifiziert werden. Für eine nachfolgend geplante Phase II-Studie sollte eine sichere Dosierung vorgeschlagen werden. Ergänzend sollte als Nebenziel eine mögliche Antitumoraktivität dokumentiert werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung ist eine Therapieoptimierung nach dem Design einer Phase I-Studie der klinischen Arzneimittelprüfung. Es handelt sich um eine therapeutische Beobachtungsstudie mit personenbezogenen Daten. Es wurde eine prospektive Befunddokumentation vorgenommen. Weder eine Randomisierung noch eine Blindapplikation der Therapeutika waren in diesem Studiendesign vorgesehen.

Die Einzelheiten der klinischen Studie wurden in einem Studienprotokoll festgelegt.

Die Einschlussphase erstreckte sich von August 1998 bis März 2000. Der Beobachtungszeitraum endete am 31. Juli 2001.

Im Rahmen dieser Studie sollte die MTD und die Toxizität einer Kombinationschemotherapie mit Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit fortgeschrittenen vorbehandelten soliden Tumoren ermittelt werden.

2.2 Patientenauswahl

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit fortgeschrittenen histologisch nachgewiesenen Karzinomen oder Sarkomen. Die Behandlung erfolgte mit einer Ausnahme in der hämatologisch-onkologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität. Ein Patient wurde aus organisatorischen Gründen (zu große räumliche Entfernung) auf der onkologischen Station der Klinik behandelt. Für die Patienten bestanden keine anderen etablierten Behandlungsmöglichkeiten. Die letzte Chemotherapie, chirurgische Intervention oder Bestrahlung musste mindestens vier Wochen zurückliegen.

Für die Patienten galten folgende Einschlusskriterien:

- (1) Alter zwischen 18 und 75 Jahren,
- (2) Lebenserwartung über drei Monate,

- (3) Allgemeinzustand (Performance-Status nach ECOG): 0, 1, 2,
- (4) ausreichende Knochenmarksfunktion (Leukozyten $> 4\ 000/\text{mm}^3$;
Thrombozyten $> 100\ 000/\text{mm}^3$),
- (5) ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin $<$ zweifacher Normwert(2N)),
- (6) ausreichende Leberfunktion (Bilirubin $<$ 2N; alkalische Phosphatase $<$ 3N).

Es galten folgende Ausschlusskriterien:

- (1) schwere kardiale oder pulmonale Begleiterkrankung,
- (2) ZNS-Metastasen,
- (3) vorbestehende Polyneuropathie,
- (4) Vortherapie mit Docetaxel, Gemcitabin oder Oxaliplatin,
- (5) vorbestehende bekannte Allergie gegen Platinderivate,
- (6) Schwangerschaft.

Die Patienten wurden über die möglichen Nebenwirkungen der Therapie aufgeklärt und mussten ihr Einverständnis in die Behandlung geben (Dokumentation siehe Anhang). Da die Einzelpräparate für bestimmte Tumorentitäten zugelassen sind, stellt die Erprobung dieser Kombination keine medizinische Prüfung im Sinne von § 40 des Arzneimittelgesetzes sondern eine Therapieoptimierung dar. Die Untersuchung bedurfte daher nicht der Vorlage bei der Ethikkommission.

2.3 Behandlungsplan

2.3.1 Darreichungsform und Art der Anwendung der Zytostatika

Als eine Applikation wurde ein Zeitraum von zwei Wochen definiert. Am ersten Tag wurde Docetaxel (Taxotere®, Rhône-Poulenc Rorer GmbH) intravenös über 1 h in 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung verabreicht, gefolgt von einer 0,9%igen NaCl-(Spül)-Lösung über eine weitere Stunde. Anschließend wurde Gemcitabin (Gemzar®, Lilly Deutschland GmbH) in 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung über 30 min infundiert. An Tag 2 folgte Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi Winthrop GmbH) intravenös über 2 h in 500 ml 5%iger Glukoselösung.

2.3.2 Begleitmedikation

Alle Patienten erhielten eine Begleitmedikation wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Beigleitmedikation

Tag 1	Dexamethason	8 mg p.o. 30 min vor Docetaxel-Infusion
	Ondansetron	8 mg i.v. 30 min vor Docetaxel-Infusion
	Ranitidin	50 mg i.v. 30 min vor Docetaxel-Infusion
	Clemastin	2 mg i.v. 30 min vor Docetaxel-Infusion
	Dexamethason	4 mg p.o. am Abend
Tag 2	Ondansetron	8 mg i.v. 30 min vor Oxaliplatin-Infusion
Tag 2/3	Dexamethason	1 x 4 mg p.o.
	Metoclopramid	3 x 10 mg p.o. bei Bedarf

2.4 Dosiseskulation

Die Anfangsdosierung betrug 35 mg/m²KOF Docetaxel und 800 mg/m²KOF Gemcitabin am ersten Tag, gefolgt von 65 mg/m²KOF Oxaliplatin am zweiten Tag. Die anschließende Dosiseskulation folgte einem modifizierten Schema nach Fibonacci. Abweichend davon wurde auf den beiden höchsten Dosisstufen Gemcitabin als Reaktion auf aktuelle pharmakokinetische Ergebnisse in einer Dosis von 500 mg/m²KOF verabreicht (siehe Abschnitt 1.4.2). Das entspricht einer Dosisrate von 16,6 mg/m²KOF/min. Es wurden mindestens drei Patienten auf einer Dosisstufe behandelt. Trat keine dosislimitierende Toxizität ein, konnte nach Abschluss eines vollständigen Zyklus (sechs Applikationen) beim dritten Patienten der aktuellen Dosisstufe der erste Patient der nächsthöheren Stufe eingeschlossen werden. Trat eine nichthämatologische Toxizität von Grad 3 oder 4 bei einem Patienten auf, so wurde die Patientenkohorte auf 6 Patienten erweitert. Bei der hämatologischen Toxizität wurde die Kohorte erst erweitert, wenn trotz Verabreichung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren eine Toxizität von Grad 4 fortbestand. Trat bei einem weiteren Patienten dieser Kohorte eine Toxizität von Grad 3 oder 4 auf, war die maximal tolerable Dosis (MTD) erreicht. Trat keine Toxizität von Grad 3 oder 4 auf, konnte nach Abschluss eines vollständigen Zyklus bei Patient 6 in die nächsthöhere Dosisstufe eskaliert werden. Eine intraindividuelle Dosiseskulation war nicht erlaubt. Die für Phase II-Studien empfohlene Dosierung ist durch die Dosisstufe unmittelbar unter der MTD definiert.

Die Dosisescalation erfolgte wie in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Dosisescalationsschema

Stufe	Docetaxel (mg/m²KOF)	Gemcitabin (mg/m²KOF)	Oxaliplatin (mg/m²KOF)
0	35	800	65
I	45	800	65
II	45	1000	65
III	55	1000	65
IV	55	1300	65
V	55	500	70
VI	55	500	80

2.5 Dokumentation

2.5.1 Prätherapeutische Maßnahmen

Die für das Staging erforderlichen Basisuntersuchungen erfolgten maximal zwei Wochen vor Therapiebeginn.

a) Anamnese und klinische Untersuchung:

- allgemeine und krankheitsspezifische Anamnese einschließlich Stand der Diagnostik und Ergebnis bisheriger Therapien,
- Größe, Gewicht, Allgemeinzustand,
- klinische Untersuchung mit neurologischem Status einschließlich Dokumentation mess- und evaluierbarer sowie nicht-messbarer Befunde,
- Aufzeichnung aller vor Therapiebeginn aufgetretenen Symptome.

b) Laborparameter:

- Hämatologie: Bestimmung von Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie Differentialblutbild,
- Biochemie: ALAT, ASAT, AP, γ GT, LDH, Gesamteiweiß, Albumin, Bilirubin, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff und, falls sinnvoll, Tumormarker (CA 19-9, CA 125),

- adäquates Tumorstaging (Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie, Computertomographie sowie bei klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen eine Skelettszintigraphie).

c) EKG.

2.5.2 Untersuchungen zwischen den Applikationen

a) an Tag 1 jeder Applikation klinische Untersuchung einschließlich Gewicht und Allgemeinzustand und neurologischem Status.

b) an Tag 1 jeder Applikation Aufzeichnung aller Nebenwirkungen, die während der letzten Applikation aufgetreten sind.

c) Laborparameter:

- Hämatologie: Bestimmung von Hämoglobin, Leuko- und Thrombozytenzahl sowie Differentialblutbild wöchentlich,
- Biochemie: ALAT, ASAT, AP, γ GT, LDH, Gesamteiweiß, Albumin, Bilirubin, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff wöchentlich und, falls sinnvoll, Tumormarker.

d) Tumormessung:

- zu jeder Applikation durch klinische Untersuchung,
- nach sechs Applikationen durch bildgebende Verfahren,
- Nachweis neuer Läsionen so bald als möglich.

2.5.3 Kontrollen nach Therapieabschluss

a) Nach Verlassen der Studie (aufgrund von Toxizität, Progression, Stabilisierung oder Remission des Tumorleidens) erfolgte die Messung der Läsionen klinisch und durch bildgebende Verfahren entsprechend der positiven Diagnostik vor Therapie. Auch die Beurteilung der Lebensqualität wurde fortgesetzt. Nach Möglichkeit wurde eine eventuell vorhandene Spättoxizität evaluiert.

b) Ein komplettes Restaging war im Abstand von drei und später sechs Monaten nach Therapieende bzw. nach klinischer Relevanz geplant.

2.6 Kriterien für die Bewertung der unerwünschten Wirkungen der Therapie

Dem Auftreten von Nebenwirkungen wurde während der Therapie, zwischen den Applikationen und, wenn nötig, auch nach Therapieende besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Durch Befragung des Patienten, klinische Untersuchung, Labor und radiologische Untersuchungen wurde versucht, alle auftretenden Nebenwirkungen zu erfassen. Die Neurotoxizität wurde nach einer Skala von Caussanel et al.¹⁹ beurteilt, die in Tabelle 3 dargestellt ist.

Tabelle 3: Einteilung der Neurotoxizität nach Caussanel

Grad 1	Parästhesien/Dysästhesien von weniger als 7 Tagen Dauer
Grad 2	Parästhesien/Dysästhesien von 8 - 14 Tagen Dauer
Grad 3	Parästhesien/Dysästhesien von über 14 Tagen Dauer
Grad 4	Parästhesien/Dysästhesien mit Funktionseinschränkung (z. B. beim Schreiben/Knöpfen; entspricht WHO Grad 3)

Alle anderen Toxizitäten wurden eingeschätzt nach den NCI-Kriterien (NCI-CTC in der Version 3/98, siehe Anhang). Wenn für eine aufgetretene Nebenwirkung keine NCI-Einteilung existierte, erfolgte diese in: Grad 1 = mild, Grad 2 = mäßig, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich.

2.7 Dosismodifikation

2.7.1 Toxizität am Tag der geplanten Therapie

Falls am Tag der geplanten Therapie eine der folgenden Toxizitäten nach NCI-CTC vorlag

Diarrhoe	≥ Grad 1
Mukositis	≥ Grad 1
Hämoglobin	≥ Grad 2
Leukopenie	≥ Grad 2
Thrombopenie	≥ Grad 2
jede andere Toxizität	≥ Grad 2,

wurde die Therapie so lange unterbrochen bzw. aufgeschoben, bis eine Normalisierung der gastrointestinalen Toxizität erreicht war, die Leukozyten $\geq 3 \times 10^9/l$, die Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ sowie jede andere Toxizität \leq Grad 2 erreicht hatten. Falls diese Parameter nach einer Woche die genannten Werte nicht erreicht hatten, wurde die Therapie erneut um eine Woche verschoben. Falls nach zwei Wochen das obige Niveau noch nicht erreicht war, verließ der Patient die Studie.

2.7.2 Toxizität im Verlauf der Therapie

Falls die Toxizitäten zu irgendeinem Zeitpunkt einen der folgenden Werte erreichten

Diarrhoe	\geq Grad 3
Mukositis	\geq Grad 3
Leukopenie	= Grad 4
Thrombopenie	\geq Grad 3,

so wurde die Dosis für alle nachfolgenden Applikationen um 20 bis 25 % reduziert.

2.8 Bewertung und Therapie spezifischer Nebenwirkungen von Docetaxel und Oxaliplatin

2.8.1 Docetaxel

Die toxischen Effekte wurden nach NCI-CTC differenziert. Folgende Modifikationen waren im entsprechenden Fall vorgesehen:

Hautreaktionen:	Grad 1 - 2	→keine Änderung der Dosis.
	Grad 3	→Therapieaufschub bis Toxizität \leq Grad 1, dann Dosisreduktion um eine Stufe. Tritt innerhalb von zwei Wochen keine Besserung ein, muss die Therapie mit Docetaxel abgebrochen werden.
	Grad 4	→Therapieabbruch.

allergische Reaktionen während der Infusion:

- lokal → Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit, keine Änderung der Prämedikation.
- generalisiert → Unterbrechung der Docetaxel-Infusion, bei allen weiteren Gaben Prämedikation mit 50 mg Ranitidin und 2 mg Clemastin i.v. 30 min vor Infusionsbeginn (bei Auftreten anderer Überempfindlichkeits-Reaktionen lag die Entscheidung über einen Infusionsstop im Ermessen des Arztes).
- Flüssigkeitsretention Grad 2/3: → Spironolacton 100 mg p.o./Tag, bei gleichem oder verschlechtertem Befund zusätzlich Furosemid 20 - 40 mg p.o./Tag, bei weiterem Fortbestehen Abbruch nach Ermessen des behandelnden Arztes.

2.8.2 Oxaliplatin

Die auftretende Neurotoxizität wurde nach einer Skala von Caussanel et al. beurteilt (siehe Abschnitt 2.6).

Die Dosis von Oxaliplatin wurde bei länger als 14 Tagen persistierenden Parästhesien um 25% reduziert. Bei Auftreten von länger als 7 Tage anhaltenden schmerzhaften Parästhesien erfolgte eine Reduktion um 25 %, bei ebenfalls länger als 7 Tage anhaltenden Parästhesien mit funktioneller Einschränkung wurde die Dosis um 50 % reduziert. Traten persistierende schmerzhaftes Parästhesien und Parästhesien mit funktioneller Einschränkung zusammen auf, wurde die Therapie ohne Oxaliplatin fortgesetzt.

2.9 Therapiedauer

2.9.1 Dauer der Therapie in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

Eine Entscheidung über die Fortführung der Therapie fiel aufgrund der Beurteilung der Tumorremission vor jeder neuen Applikation. Für die Bewertung der Remission siehe Abschnitt 2.10.

Aus dem Eintreten oder Ausbleiben bzw. dem Ausmaß der Remission ergab sich die jeweilige Therapiedauer:

Progression (PD)	→Therapieabbruch
no change (NC)	→Therapieende nach maximal sechs Applikationen oder bei intolerabler Toxizität
partielle Remission (PR)	→Fortsetzung der Therapie bis zur Progression oder zum Auftreten intolerabler Toxizität, maximal sechs Applikationen
komplette Remission (CR)	→Fortsetzung der Therapie für maximal 6 weitere Zyklen nach Feststellung der CR

Zusätzliche Applikationen nach Abschluss entsprechend dem Studienprotokoll lagen in der Entscheidung des behandelnden Arztes.

2.9.2 Vorzeitiger Abbruch der Therapie

Ein Ausscheiden der Patienten aus der Therapie wurde notwendig bei:

- zusätzlichem Auftreten anderer Erkrankungen oder Anlässen, welche aus der Sicht des Behandlers den klinischen Status des Patienten in entscheidendem Ausmaß negativ beeinflussten und einen Abbruch der Therapie verlangten,
- unakzeptabler Toxizität (siehe Abschnitte 2.7 und 2.8),
- Wunsch des Patienten nach Therapieabbruch.

2.10 Kriterien für die Bewertung der Tumorrückbildung

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Hinblick auf eine mögliche Tumorverkleinerung ausgewertet. Auch Patienten mit nur einer

Applikation und anschließend rascher Progression galten als auswertbar. Die Tumorparameter, die für die Beurteilung des Ansprechens herangezogen wurden, waren vor der Aufnahme des Patienten in die Studie eindeutig definiert und dokumentiert.

Das Tumoransprechen und die Remissionsdauer wurden nach WHO-Kriterien⁶⁴ bewertet:

a) bidimensional messbare Erkrankung

komplette Remission (CR): Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorbefunde, dokumentiert durch zwei mindestens vier Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen.

partielle Remission (PR): Größenabnahme der Summe der Flächenmaße (Produkt der zwei größten Tumordurchmesser) aller messbaren Tumorbefunde (oder mindestens 50 % Größenreduktion bei linearer Messung eindimensional messbarer Läsionen) um 50 % oder mehr für mindestens vier Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Befundes.

no change (NC): Keine Größenänderung der Tumorparameter für mindestens vier Wochen, oder Tumorreduktion um weniger als 50 %, oder Größenzunahme um weniger als 25 %.

Progression (PD): Auftreten neuer Tumorkläsionen oder mehr als 25%ige Größenzunahme der Tumorkläsionen in einem oder mehreren Herden.

b) Nicht messbare, aber evaluierbare Erkrankung

komplette Remission (CR): Vollständige Rückbildung aller nicht messbaren, aber evaluierbaren Tumorbefunde, dokumentiert

durch zwei mindestens vier Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen.

partielle Remission (PR): Größenabnahme sämtlicher evaluierbarer Tumorbefunde um 50 % oder mehr für mindestens vier Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Befundes.

no change (NC): Keine Größenänderung der Tumorparameter für mindestens vier Wochen, oder Tumorreduktion um weniger als 50 %, oder Größenzunahme um weniger als 25 %.

Progression (PD): Auftreten neuer Tumorkläsionen oder mehr als 25%ige Größenzunahme der bestehenden Tumorkläsionen.

Die Dauer einer kompletten Remission (CR) wurde vom Zeitpunkt des Nachweises der CR bis zum Nachweis der Progression berechnet. Die Dauer einer partiellen Remission (PR) wird in der Regel als Gesamtansprechdauer angegeben und vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Zeitpunkt des Nachweises der Progression berechnet. Als progressionsfreies Intervall (time to progression) wird die Zeitdauer vom Therapiebeginn bis zum Nachweis der Progression gewertet. Hierzu zählen Patienten mit CR, PR und NC.

2.11 Statistische Methoden

Für die Studie erfolgte eine deskriptive Auswertung der Patientencharakteristik (Zusammensetzung bezüglich Geschlecht, Alter, Allgemeinzustand, Vortherapien, Ausdehnung und Art der Tumoren), der Toxizität der Therapie, der notwendigen Modifikationen von Dosis und Therapiedauer und des Tumoransprechens.

Die Betrachtung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Intervalls erfolgte univariabel mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode⁴ unter Verwendung des Computerprogrammes Statview.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden zwischen August 1998 und März 2000 41 Patienten eingebracht. Alle 41 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. 41 Patienten waren auswertbar im Hinblick auf die Toxizität. 39 Patienten waren auswertbar für das Tumoransprechen.

Von den 41 eingebrachten Patienten waren 23 Patienten Männer und 18 Frauen. Das mediane Alter betrug 60 (Range 31 - 79) Jahre. Die Einschätzung der Patienten nach ihrem Allgemeinzustand (Performance-Status nach ECOG, siehe Anhang) bei Therapiebeginn ergab bei 40 von 41 Patienten einen guten bis befriedigenden allgemeinen Status (ECOG 0 - 1). 29 von 41 Patienten waren bei Therapiebeginn mit Chemotherapie vorbehandelt, davon 12 mit ≥ 2 tumorspezifischen Therapien. 16 Patienten hatten platinhaltige Vortherapien erhalten. Bei 12 Patienten war die Tumorerkrankung lokal fortgeschritten. Bei 32 Patienten lagen Fernmetastasen vor. Gehäuft kamen pulmonale, hepatische und Lymphknotenmetastasen vor. Seltener Lokalisationen waren mediastinale, peritoneale, kutane, zerebrale und ossäre Metastasen. Die am häufigsten vertretenen histologischen Entitäten waren Hals-Nasen-Ohren-Karzinome (14), Ovarialkarzinome (5), Pankreaskarzinome (4) Weichteilsarkome (4), und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) (4). Außerdem kamen andere gastrointestinale Tumoren (3 Gallenblasenkarzinome, ein Magenkarzinom), 3 CUP, 2 Zervixkarzinome und ein Nebennierenkarzinom vor.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4 Patientencharakteristika

Anzahl der Patienten		41
Geschlecht	männlich/weiblich	23/18
Alter	Median	60 (31 - 79)
Performance-Status ¹	0	3
	1	37
	2	1
Vorthérapien	Radiotherapie/Chirurgie	38
	Chemotherapie	29
	Anzahl voriger Chemotherapien	1 (0 - 6)
	platinhaltig	16
Tumorausdehnung		
	lokal fortgeschritten	12
	metastasiert	32
Metastasenlokalisation		
	Pulmonal	9
	Hepatisch	11
	Lymphknoten	5
	Sonstige ²	13
Tumorarten		
	HNO-Karzinome	14
	Gastrointestinale Tumoren	8
	davon Pankreaskarzinome	4
	Gallenblasenkarzinome	3
	Magenkarzinom	1
	Gynäkologische Tumoren	7
	davon Ovariakarzinome	5
	Zervixkarzinome	2
	Weichteilsarkome	4
	CUP	3
	Bronchialkarzinome	4
	Nebennierenkarzinom	1

¹ Nach ECOG-Kriterien (siehe Anhang)

² darunter waren mediastinale, peritoneale, kutane, zerebrale und ossäre Metastasen

Die Anzahl der Patienten und Applikationen pro Dosisstufe sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5:

Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Dosisstufen der Phase I-Studie. Zudem Darstellung der Anzahl von Applikationen für die einzelnen Patienten sowie Gesamtzahl der Chemotherapie-Applikationen für jede Dosisstufe.

Dosisstufe	Patientenanzahl	Anzahl Applikationen pro Patient	Applikationen insgesamt
0	11	7,4,6,6,3,10,3,8,4,6,6	63
I	5	10,15,5,11,6	47
II	3	15,12,9	36
III	7	1,5,4,6,2,5,4	27
IV	6	6,9,3,6,1,6	31
V	4	6,10,10,6	32
VI	5	8,6,4,16,6	40

Die Patienten erhielten insgesamt 276 Applikationen der Therapie. Das sind im Mittel 5,8 (1 - 15) Applikationen pro Patient (s. Abb. 4).

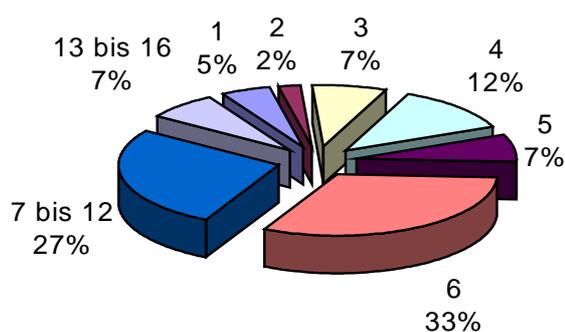


Abbildung 4: Anzahl der verabreichten Applikationen pro Patient; n = 41 Patienten

Einzelheiten der Chemotherapeutikaexposition sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6:

a **Prozentualer Anteil der applizierten von der geplanten Gesamtdosis (Dosisintensität) für n = 41 Patienten auf allen Dosisstufen. Angegeben ist die Anzahl der Patienten, die die entsprechende Dosisintensität eines Chemotherapeutikums erhalten haben.**

Dosisintensität	Docetaxel	Gemcitabin	Oxaliplatin
< 80 %	3	1	1
80 - 95 %	6	3	6
> 95 %	31	36	33

b **Prozentualer Anteil der applizierten von der geplanten Gesamtdosis, getrennt dargestellt für die verschiedenen Dosisstufen. Angegeben ist auch die Anzahl der Applikationen und Patienten mit voller Dosisintensität und Gesamtzahl der Applikationen und Patienten.**

Dosisstufe	Docetaxel	Gemcitabin	Oxaliplatin	Applikationen	Patienten
				Volle DI/gesamt	Volle DI/gesamt
0	100	100	100	63/63	11/11
I	100	100	100	47/47	5/5
II	100	100	100	36/36	3/3
III	96	100	100	26/27	6/7
IV	83	99	99	23/31	4/6
V	90	92	88	20/32	2/4
VI	86	92	75	14/40	1/5

Die mittlere kumulative Dosis pro Patient waren 306 (88 - 737) mg/m² Docetaxel, 5 648 (2 000 - 12 000) mg/m² Gemcitabin und 441 (104 - 975) mg/m² Oxaliplatin. Dabei hatte die Mehrzahl der Patienten eine relative Dosisintensität (DI) von mindestens 95 % erhalten (s. Abb. 5).

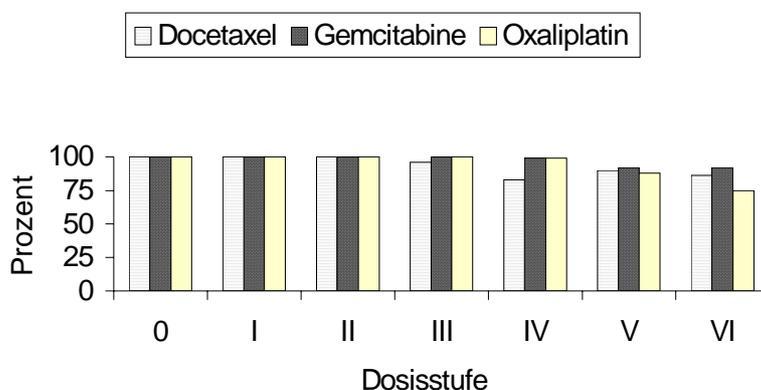


Abbildung 5: applizierte Dosis als Prozentsatz der Gesamtdosis

3.2 Toxizität

Alle 41 Patienten waren auswertbar für die therapiebezogene Toxizität. In Tabelle 7 sind die aufgetretenen Toxizitäten nach Dosisstufe im Überblick zu sehen.

Tabelle 7:

a maximale Toxizität pro Patient (n = 41 Patienten), beurteilt nach den NCI-CTC bzw. Caussanel-Kriterien (siehe „Patienten und Methoden“). Angegeben ist die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende Toxizität auftrat.

Toxizität		Dosislevel							gesamt
		0	I	II	III	IV	V	VI	
Anzahl auswertbarer Patienten		11	5	3	7	6	4	5	41
Anämie	Grad 1 - 2	5	5	2	3	4	4	5	28
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	1	1	0	2
Leukopenie	Grad 1 - 2	1	0	2	3	5	1	4	16
	Grad 3 - 4	1	1	0	1	0	2	1	6
Thrombopenie	Grad 1 - 2	3	1	2	2	2	1	3	14
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hauttoxizität	Grad 1 - 2	1	0	1	1	4	0	4	11
	Grad 3 - 4	0	0	0	1	0	0	0	1
Ödeme	Grad 1 - 2	2	1	2	0	1	2	1	9
Diarrhoe	Grad 1 - 2	0	1	2	4	4	3	1	15
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	3 ¹	3
Übelkeit	Grad 1 - 2	3	2	1	4	2	3	5	20
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erbrechen	Grad 1 - 2	1	1	1	4	0	3	1	11
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	1	1
Mukositis	Grad 1 - 2	2	0	0	1	1	0	2	6
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Neurotoxizität	Grad 1 - 2	3	3	3	4	4	3	5	25
	Grad 3 - 4	0	1	0	0	0	1	0	2
Hepatotoxizität ²	Grad 1 - 2	6	5	2	5	5	3	5	31
	Grad 3 - 4	0	0	1	0	0	1	0	2
Nephrotoxizität	Grad 1 - 2	0	3	0	0	2	0	1	6
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0

¹ Dosislimitierende Toxizität

² alle Patienten sind berücksichtigt, bei denen eine Erhöhung von ASAT oder ALAT oder AP oder Bilirubin auftrat

b maximale Toxizität pro Applikation (n = 276 Applikationen). Angegeben ist die Anzahl der Applikationen, bei denen die entsprechende Toxizität auftrat.

Toxizität		Dosislevel							gesamt
		0	I	II	III	IV	V	VI	
Anzahl auswertbarer Applikationen		63	47	36	27	31	32	40	276
Anämie	Grad 1 - 2	6	13	16	17	20	11	24	107
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	1	1	0	2
Leukopenie	Grad 1 - 2	1	0	3	4	9	6	15	38
	Grad 3 - 4	1	1	0	1	0	2	2	7
Thrombopenie	Grad 1 - 2	3	1	3	2	4	4	4	21
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hauttoxizität	Grad 1 - 2	1	0	2	7	14	0	11	35
	Grad 3 - 4	0	0	0	1	0	0	0	1
Ödeme	Grad 1 - 2	3	1	5	0	1	2	3	15
Diarrhoe	Grad 1 - 2	0	1	7	5	2	5	11	31
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	3	3
Übelkeit	Grad 1 - 2	6	9	1	12	3	9	15	55
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erbrechen	Grad 1 - 2	2	1	1	9	0	8	5	26
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	2	2
Mukositis	Grad 1 - 2	4	0	0	3	3	0	7	17
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Neurotoxizität	Grad 1 - 2	7	18	14	12	9	18	30	108
	Grad 3 - 4	0	5	0	0	0	1	0	6
Hepatotoxizität	Grad 1 - 2	21	14	9	14	8	12	21	99
	Grad 3 - 4	0	0	1	0	0	1	0	2
Nephrotoxizität	Grad 1 - 2	0	10	0	0	2	0	1	13
	Grad 3 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0

3.2.1 Hämatologische Toxizität

5 Patienten erhielten während der Therapie bei mindestens einer Applikation Erythrozytenkonzentrate. 4 Patienten erhielten Erythropoietin. Ein Patient erhielt g-CSF.

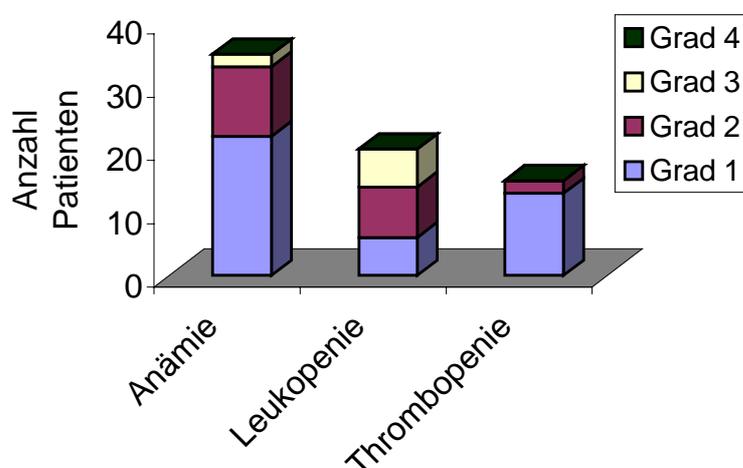
Tabelle 8 zeigt die hämatologischen Nebenwirkungen.

Tabelle 8**a maximale hämatologische Toxizität pro Patient (n = 41 Patienten)**

Toxizität	NCI-CTC Grad				
	0	1	2	3	4
Anämie	6	22	11	2	0
Leukozytopenie	21	6	8	6	0
Thrombozytopenie	26	13	2	0	0

b maximale hämatologische Toxizität pro Applikation (n = 276 Applikationen)

Toxizität	NCI-CTC Grad				
	0	1	2	3	4
Anämie	168	70	36	2	0
Leukozytopenie	231	24	14	7	0
Thrombozytopenie	255	18	3	0	0

**Abbildung 6: hämatologische Toxizität**

Die auftretende Myelosuppression war zwar nie dosislimitierend, Anämien und Leukozytopenien vom Grad 1 bis 3 traten jedoch häufig auf (Anämie bei 35 (85,4 %) und Leukopenie bei 20 (48,7 %) Patienten)(s. Abb. 6). In 6 Fällen trat eine febrile Neutropenie auf. Eine Thrombozytopenie vom Grad 1 und 2 trat bei 15 der Patienten auf, davon bei 13 Patienten von Grad 1. Die Häufigkeit aller hämatologischen Toxizitäten stieg mit der verabreichten Dosis.

3.2.2 Nicht-hämatologische Toxizität

Die am häufigsten festgestellten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Asthenie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen und Neurotoxizität. Asthenie und Alopezie wurden allerdings nicht routinemäßig erhoben.

In Tabelle 9 sind einige der maximalen nicht-hämatologischen Toxizitäten aufgeführt (s.a. Abb. 7).

Tabelle 9:

a maximale nicht-hämatologische Toxizität pro Patient (n = 41 Patienten). Angegeben ist die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende Toxizität auftrat.

Toxizität	NCI-CTC Grad				
	0	1	2	3	4
Hauttoxizität	29	7	4	1	0
Diarrhoe	25	9	4	3	0
Übelkeit	21	13	7	0	0
Erbrechen	29	9	2	1	0
Mukositis	35	5	1	0	0
Neurotoxizität	14	18	7	1	1

b maximale nicht-hämatologische Toxizität pro Applikation (n = 276 Applikationen)

Toxizität	NCI-CTC Grad				
	0	1	2	3	4
Hauttoxizität	240	31	4	1	0
Diarrhoe	242	22	9	3	0
Übelkeit	221	44	11	0	0
Erbrechen	248	22	4	2	0
Neurotoxizität	162	89	19	3	3
Mukositis	259	16	1	0	0

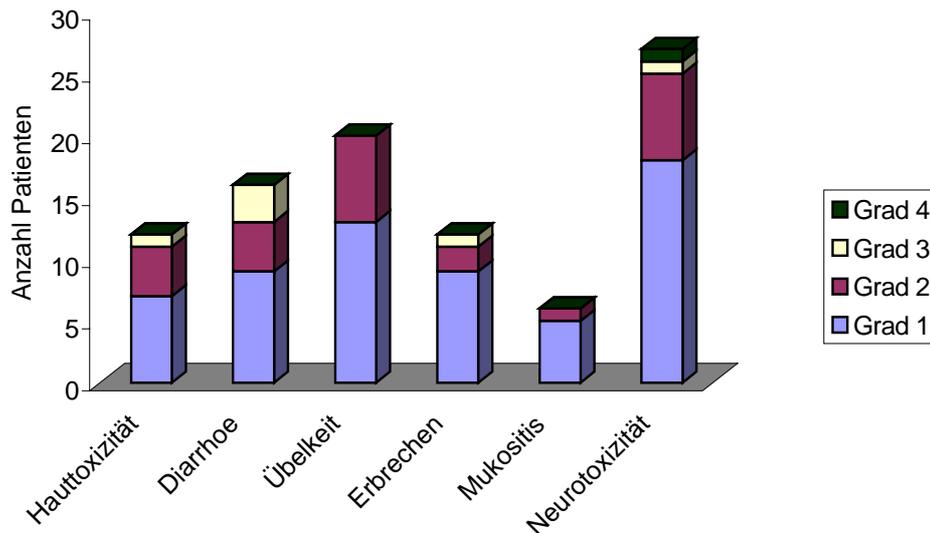


Abbildung 7: nicht-hämatologische Toxizität

Die Therapie musste in 7 Fällen infolge schwerwiegender nicht-hämatologischer Toxizitäten abgebrochen werden. Diese Toxizitäten waren im Einzelnen: drittgradige Neurotoxizität bei einer Patientin auf Dosisstufe I und viertgradige Neurotoxizität bei einer Patientin auf Dosisstufe V, drittgradige Hauttoxizität auf Dosisstufe III und erhöhte Leberparameter bei einer Patientin auf Dosisstufe II, drittgradige Diarrhoe und in einem Fall zusätzlich anhaltendes Erbrechen (Grad III) bei 3 Patientinnen auf der höchsten Dosisstufe. Diarrhoe stellte somit die dosislimitierende Toxizität dar.

Trotz adäquater Begleitmedikation waren Übelkeit und Erbrechen von Grad 1 und 2 häufig (Übelkeit: 20, Erbrechen: 11 Patienten). Bei einer Patientin führte Erbrechen von Grad 3 zum Therapieabbruch (s. o.). Die Häufigkeit und Schwere der aufgetretenen Diarrhoe nahm mit der Dosisstufe zu: Auf der tiefsten Stufe trat keine Diarrhoe auf. Auf der höchsten Stufe trat bei 3 Patientinnen eine drittgradige und bei einem Patienten eine zweitgradige Diarrhoe auf (siehe Tabelle 7 und Tabelle 9).

Hauttoxizitäten traten klinisch vielfältig in Erscheinung. Sie bestanden aus Pruritus, Gesichts- und Hand-Fuß-Erythem, teilweise mit Blasenbildung oder Desquamation, außerdem Nagelveränderungen wie Onycholyse oder Onychomelanose. Diese Veränderungen kamen bei 12 Patienten vor und

traten schon auf den mittleren Dosisstufen auf (Stufe III: 2, Stufe IV: 4 Patienten). Nach Beenden der Therapie war sie bei 3 der 12 Patienten nicht reversibel: Eine Diabetikerin (Stufe III) entwickelte nach 3 Applikationen Blasen an beiden Händen und beendete die Therapie nach 5 Applikationen aufgrund einer toxischen Dermatitis an Palmae und Plantae (Hauttoxizität Grad 3). Eine weitere Patientin auf Dosisstufe III erfuhr eine zweitgradige Hauttoxizität, die aus Erythem und Desquamation an Händen und Unterarmen bestand. Diese Hauterscheinungen waren auch nach einer weiteren Applikation, bei der auf Docetaxel verzichtet wurde, nicht reversibel. Die zweitgradige Hauttoxizität bei einem Patienten auf Dosisstufe IV wurde als therapiebedingte Exazerbation einer vorbestehenden Psoriasis beurteilt.

Eine Mukositis trat, ohne erkennbare Häufung auf einer bestimmten Dosisstufe, bei 6 Patienten auf. 3 dieser Patienten waren mit Radiotherapie vorbehandelt.

Neurotoxizität war häufig und trat bei 27 der 41 Patienten auf. Sie äußerte sich vorwiegend als transiente periphere Neuropathie mit Kribbelparästhesien und Sensibilitätsstörungen vorwiegend im Bereich der Finger und Zehen, die sich bei Kälteexposition verstärkten. Sie trat im Mittel nach 223,2 mg/m² Oxaliplatin und 3,4 Applikationen auf (s. Abb. 8).

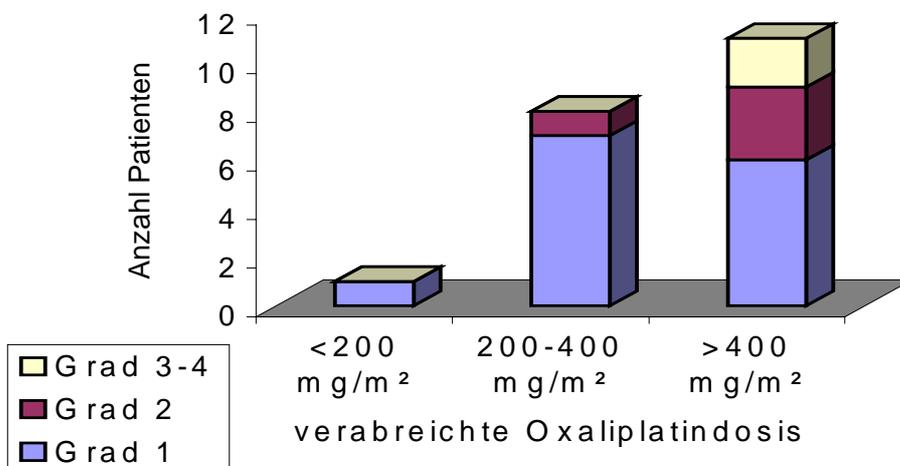


Abbildung 8: kumulative Neurotoxizität

Die Patienten ohne dokumentierte Neurotoxizität haben im Mittel 4,7, die Patienten mit einer Neurotoxizität aller Grade dagegen 7,4 Applikationen erhalten. Nach Erhebung der Spättoxizität in mehreren Fällen kann von einer Reversibilität der Symptome ausgegangen werden. Bei 2 Patienten, beide mit platinhaltiger Vortherapie, bestanden schon bei Therapiebeginn Symptome einer Polyneuropathie. Nur in zwei Fällen trat eine Neurotoxizität \geq Grad 2 auf (d.h. nicht reversibel innerhalb von zwei Wochen): ein Patient auf Dosisstufe V erfuhr eine drittgradige und eine Patientin auf Dosisstufe 1 eine viertgradige Neurotoxizität. Im letzteren Fall setzte die Neurotoxizität ab der dritten Applikation ein und trat mit schmerzhaften Parästhesien in den Fingern in Erscheinung. Im Verlauf von weiteren 7 Applikationen traten eine Polyneuropathie und eine progrediente Ataxie hinzu, die nach insgesamt 10 Applikationen zum Therapieabbruch führte. Bei einer Evaluation 5 Monate nach Therapieende war die Ataxie unverändert vorhanden. Außerdem bestand eine regrediente Polyneuropathie mit leichten Kribbelparästhesien. Diese beiden Patienten mit dritt- und viertgradiger Neurotoxizität waren nicht mit platinhaltigen Regimes vorbehandelt und hatten bis zum ersten Auftreten der Toxizität eine kumulative Oxaliplatinosis von 630 und 585 mg/m² erhalten. Die Dauer und Intensität der neurotoxischen Symptome nahm mit der Anzahl der Applikationen und der Menge des verabreichten Oxaliplatins zu (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10:

kumulative Neurotoxizität. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten, bei denen nach Applikation der angegebenen Gesamtdosis Oxaliplatin eine entsprechende Neurotoxizität auftrat.

Kumulative Oxaliplatinosis	< 200 mg/m ²	200 - 400 mg/m ²	> 400 mg/m ²	insgesamt
Patienten insgesamt	6	19	16	41
Mit Neurotoxizität Grad 1 - 2	1	12	12	25
Grad 3 - 4	0	0	2	2

Die Hepatotoxizität, erhoben anhand der Serumspiegel von ALAT, ASAT, AP und Bilirubin, war bis auf 2 Ausnahmen mild bis mäßig (Grad 1 - 2 bei 31 Patienten). Eine drittgradige Erhöhung der Alkalischen Phosphatase trat zwei

Mal auf, darunter bei einer Patientin mit vorbestehender Leberfunktionsstörung.

Der Kreatininwert war bei 13 Patienten zeitweise bis zum Grad 2 erhöht. Dabei war die pathologische Erhöhung nicht von der Dosisstufe abhängig. Insgesamt war die auftretende Nephrotoxizität also mild.

Die maximalen Toxizitäten der hepatischen und renalen Laborparameter sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11:

a maximale Hepato- und Nephrotoxizität pro Patient (n = 41 Patienten)

Toxizität		NCI-CTC Grad				
		0	1	2	3	4
Leber	ALAT	15	20	6	0	0
	ASAT	21	18	2	0	0
	AP	13	19	7	2	0
	Bilirubin	39	2	0	0	0
Niere	Kreatinin	35	3	3	0	0

b maximale Hepato- und Nephrotoxizität pro Applikation (n = 276 Applikationen)

Toxizität		NCI-CTC Grad				
		0	1	2	3	4
Leber	ALAT	204	66	6	0	0
	ASAT	211	63	2	0	0
	AP	178	85	11	2	0
	Bilirubin	274	2	0	0	0
Niere	Kreatinin	262	11	3	0	0

Bei einer Patientin auf Dosisstufe IV trat bei der vierten Applikation während der Infusion von Oxaliplatin eine schwere anaphylaktische Reaktion (HSR) auf. Sie äußerte sich durch Parästhesien und Rötung der Hände. Zwei weitere Applikationen unter engmaschiger Überwachung verliefen unauffällig.

Bei 10 Patienten traten Gesichtswedeme auf, die trotz protokollgerechter Prämedikation und auf allen Dosisstufen vorkamen.

Eine Patientin (Dosisstufe V) entwickelte eine Woche nach der achten Applikation eine Linksherzinsuffizienz infolge supraventrikulärer Tachykardien. Nach einem Therapieaufschub um vier Wochen und weiteren zwei Applikationen trat keine weitere Kardiotoxizität auf. Auch sonst wurde in keinem Fall eine Kardiotoxizität dokumentiert.

Im Verlauf der Studie ergaben sich keine Hinweise auf das Auftreten von Ototoxizität.

3.3 Dosismodifikation

Eine Patientin erhielt wegen einer Leberfunktionsstörung, eine andere Patientin wegen einer Niereninsuffizienz ab der ersten Applikation eine dosisreduzierte Therapie (Patientin mit Leberfunktionsstörung: 75 %, Patientin mit Niereninsuffizienz: 80 % der vollen DI). Beide Patientinnen wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

Von den 276 auswertbaren Applikationen wurden 229 in voller DI verabreicht. 31 von 41 Patienten erhielten alle Applikationen in voller DI.

Die Eigenschaften der Patienten mit Dosismodifikation im Verlauf der Therapie sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12:

Dosismodifikation während der Therapie nach Dosisstufen. Dargestellt sind außerdem Art und Ursache der Modifikation und Verlauf der aufgetretenen Toxizität.

Dosis- stufe	Applikationen in voller DI/gesamt	Art der Modifikation	Ursache der Modifikation	Verlauf
III	5/6	Stop D	Hauttoxizität	nicht reversibel
IV	3/9	Stop D	Hauttoxizität	reversibel
IV	0/1	80 % Reduktion D,G,O	Niereninsuffizienz	-
V	1/10	1.) 75 % Reduktion D,G,O 2.) Stop O nach 8 Applikationen	Leberfunktionsstörung Neurotoxizität	- reversibel
V	2/6	75 % Reduktion D,O	Hämatotoxizität	nicht reversibel
VI	2/8	80 % Reduktion D,O	Gastrointestinale Toxizität	reversibel
VI	1/6	80 % Reduktion D,O, dann Stop D nach 5 Applikationen	Gastrointestinale Toxizität	nicht reversibel
VI	2/4	80% Reduktion D,G,O	Neurotoxizität	reversibel
VI	3/16	1.) 80 % Reduktion D,G,O 2.) Stop O nach 13 Appl.	Gastrointestinale Toxizität Neurotoxizität	reversibel reversibel

Bis einschließlich Dosisstufe II wurde keine Modifikation nötig. Auf den Stufen III und IV trat je einmal eine Hauttoxizität von Grad 2 auf, woraufhin auf die Applikation von Docetaxel verzichtet wurde. Bei dem Patienten auf Dosisstufe IV waren die Hauterscheinungen im Verlauf von weiteren sechs Applikationen reversibel. Auf den Stufen V und VI wurde in je einem Fall aufgrund persistierender Parästhesien auf die Applikation von Oxaliplatin verzichtet. Diese waren im Verlauf von weiteren zwei bzw. drei Applikationen reversibel. In einem anderen Fall wurde auf Stufe VI aufgrund einer zweitgradigen Neurotoxizität (> 7 Tage persistierende Parästhesien) die Oxaliplatinosis auf 80 % reduziert. Auch hier waren die Parästhesien im Verlauf von zwei weiteren Applikationen reversibel. Auf Stufe V erforderte eine drittgradige Hämatotoxizität die Reduktion von Docetaxel und Oxaliplatin auf 75 % nach zwei Applikationen. Im Verlauf von weiteren vier Applikationen führten persistierende Leukopenie von Grad 3 und Thrombopenie von Grad 2 zum Therapieabbruch. Auf Stufe IV erfolgte wegen drittgradiger gastrointestinaler Toxizität (Diarrhoe, bei einer Patientin zusätzlich Erbrechen) bei drei

Patientinnen eine Reduktion von Docetaxel und Oxaliplatin auf 80 %. Bei zwei Patientinnen trat daraufhin eine sofortige Besserung ein. Bei der dritten Patientin persistierte die Diarrhoe auch nach Verzicht auf Docetaxel und führte nach insgesamt sechs Applikationen zum Therapieabbruch.

3.4 Therapieaufschub und -ende

In 11 Fällen wurde die Therapie wegen Toxizität, Progression oder nach Vervollständigung eines Zyklus ausgesetzt und zu einem späteren Zeitpunkt wieder eingeführt. Diese Patienten wurden mit sämtlichen Applikationen berücksichtigt.

Bei 20 Patienten wurde die Therapie wegen des Progresses ihrer Erkrankung beendet (s. Abb.9). 5 Patienten haben die Therapie auf eigenen Wunsch abgebrochen. Der Grund hierfür war subjektiv verschlechterter Allgemeinzustand mit Asthenie. Diese 5 Patienten hatten durchschnittlich 6,6 (Range 1 - 10) Applikationen erhalten. In 6 Fällen wurde die Therapie nach einem vollständigen Zyklus (je sechs Applikationen) beendet. Bei einer Patientin lag der Grund für den Therapieabbruch in einer nicht therapiebedingten Erkrankung. 9 Patienten beendeten die Therapie aufgrund intolerabler Nebenwirkungen, darunter 7 Patienten aufgrund nicht-hämatologischer Toxizitäten (s. o.).

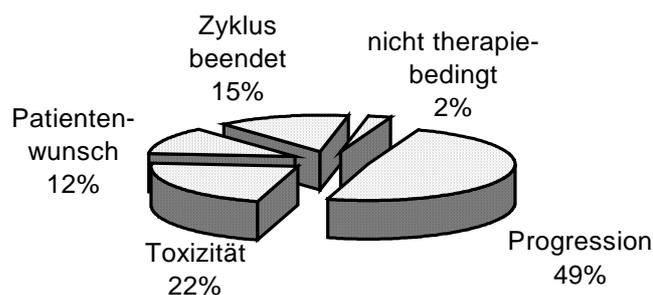


Abbildung 9: Ursachen für das Beenden der Therapie

3.5 Empfohlene Dosis für Phase II-Studien

Die maximal tolerable Dosis (MTD) wurde in dieser Studie bei Dosisstufe VI erreicht. Nach der Verabreichung von 55 mg/m² Docetaxel, 500 mg/m²

Gemcitabin und 80 mg/m² Oxaliplatin zeigten sich bei 2 der 3 Patienten aus der zuerst behandelten Kohorte dosislimitierende Toxizitäten. Auch in der erweiterten Kohorte wiederholte sich dieses Ereignis. In allen Fällen handelte es sich um gastrointestinale Toxizitäten, und zwar um drittgradige Diarrhoen. In einem Fall kam ebenfalls drittgradiges Erbrechen hinzu.

Nach Erreichen der MTD wurden keine neuen Patienten mehr in die Studie aufgenommen.

Die für Phase II-Studien zu empfehlende Dosis entspricht gemäß Studienprotokoll der Dosisstufe unmittelbar unter der MTD.

Damit kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und gemäß Studienprotokoll folgende Dosis für die Kombinationstherapie empfohlen werden:

55 mg/m ² Docetaxel, 500 mg/m ² Gemcitabin und 70 mg/m ² Oxaliplatin.
--

3.6 Therapieergebnisse

3.6.1 Antitumoraktivität

39 Patienten waren auswertbar für die Antitumoraktivität.

Eine Patientin mit Ovarialkarzinom, die auf der höchsten Dosisstufe behandelt wurde, hatte eine komplette Remission (CR), von 9,5 Monaten Dauer.

Bei 10 Patienten wurden partielle Remissionen (PR) beobachtet, darunter bei 3 Patienten mit HNO-Karzinomen (Dauer bis zur Progression: 4,5, 24+ und 4,75+ Monate) und 2 mit Ovarialkarzinomen (Dauer bis zur Progression: 4,5+ und 3,5+ Monate). Weitere Tumorentitäten waren je ein Pankreaskarzinom, Weichteilsarkom, Zervixkarzinom, CUP und Bronchialkarzinom (Dauer bis zur Progression: 13, 11,25, 10, 18 und 6,5 Monate). Abgesehen von Dosisstufe 4 waren auf allen Stufen Remissionen zu beobachten.

In Tabelle 13 sind die Tumorentitäten, bei denen eine Remission auftrat, nach Dosisstufe dargestellt.

Tabelle 13:

Tumorentitäten der Patienten mit Remission nach Dosisstufen. Angegeben sind zusätzlich die Anzahl der Vortherapien und die Dauer der Remission.

Dosisstufe	Tumorentität	Vortherapien (Anzahl)	Dauer der Remission (Monate)
0	Larynxkarzinom	1	4,5
0	CUP	3	18
I	Leiomyosarkom	2	11,25
II	Oropharynxkarzinom	1	24+ ¹
III	Oropharynxkarzinom	1	4,75
V	Bronchialkarzinom	5	6,5
V	Zervixkarzinom	1	10
VI	Ovarialkarzinom ²	3	9,5
VI	Ovarialkarzinom	4	4,5+
VI	Pankreaskarzinom	6	13
VI	Ovarialkarzinom	3	3,5+

¹ anhaltende Remission am Ende des Beobachtungszeitraums

² Patientin mit kompletter Remission

17 Patienten beendeten die Therapie mit einer Stabilisierung ihrer Erkrankung (NC). Unter diesen Patienten waren 3 mit klinischem Ansprechen (minor response, NC+): Bei einem Patienten auf Dosisstufe 0 mit Hypopharynxkarzinom und bei einem Patienten auf Dosisstufe IV mit Bronchialkarzinom wurde ein klinisches Ansprechen beobachtet (Dauer bis zur Progression: 1 Monat und 2,5 Monate). Ein Abfall des Tumormarkers CA 125 zusätzlich zum klinischen Ansprechen ergab sich bei einer Patientin mit Ovarialkarzinom auf Stufe I (Dauer bis zur Progression: 8 Monate). Die Tumorentitäten der übrigen Patienten mit Stabilisierung waren 5 HNO-Karzinome, je 2 Pankreas-, Gallenblasen- und Weichteilkarzinome, je 1 Ovarial-, Nebennierenkarzinom und CUP.

11 Patienten waren unter oder am Ende der Therapie progredient (PD). Die Tumorentitäten waren 4 HNO-Karzinome, je 1 Pankreas-, Gallenblasen-, Magen-, Zervix-, Bronchialkarzinom, Weichteilsarkom und CUP.

Bei 2 Patienten war das Therapieergebnis nicht beurteilbar. Ein Patient hatte die Therapie nach einer Applikation auf eigenen Wunsch abgebrochen. Bei einem weiteren Patienten wurde ebenfalls auf Patientenwunsch nach einem vollständigen Zyklus kein Staging durchgeführt.

Das objektive Ansprechen der durchgeführten Therapie liegt damit bei 28,2 % (11 von 39 Patienten). Berücksichtigt man auch die 3 Patienten mit minor response, ergeben sich 35,9 % (14 von 39 Patienten, siehe Abbildung 10).

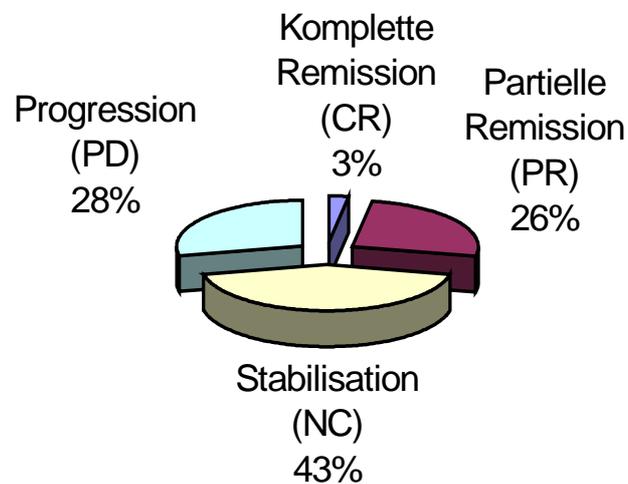


Abbildung 10: Tumoransprechen für n = 39 Patienten

3.6.2 Zeitbezogene Parameter

Die Dauer bis zur Tumorprogression und die Überlebenszeit sind in Tabelle 14 und 15 dargestellt.

Das progressionsfreie Intervall lag für die 39 auswertbaren Patienten zwischen 0 und 20 Monaten. Der Median des progressionsfreien Intervalls (Dauer bis zur Progression) betrug 4 Monate.

56,4 % oder 22 der 39 Patienten waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses (31. Juli 2001) verstorben. Die übrigen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 16 Monate (3 - 30 Monate) beobachtet worden.

Die mediane Überlebenszeit, ermittelt nach der Kaplan-Meier-Methode, betrug 13 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 60 %.

Tabelle 14: Dauer bis zur Progression für n = 39 Patienten

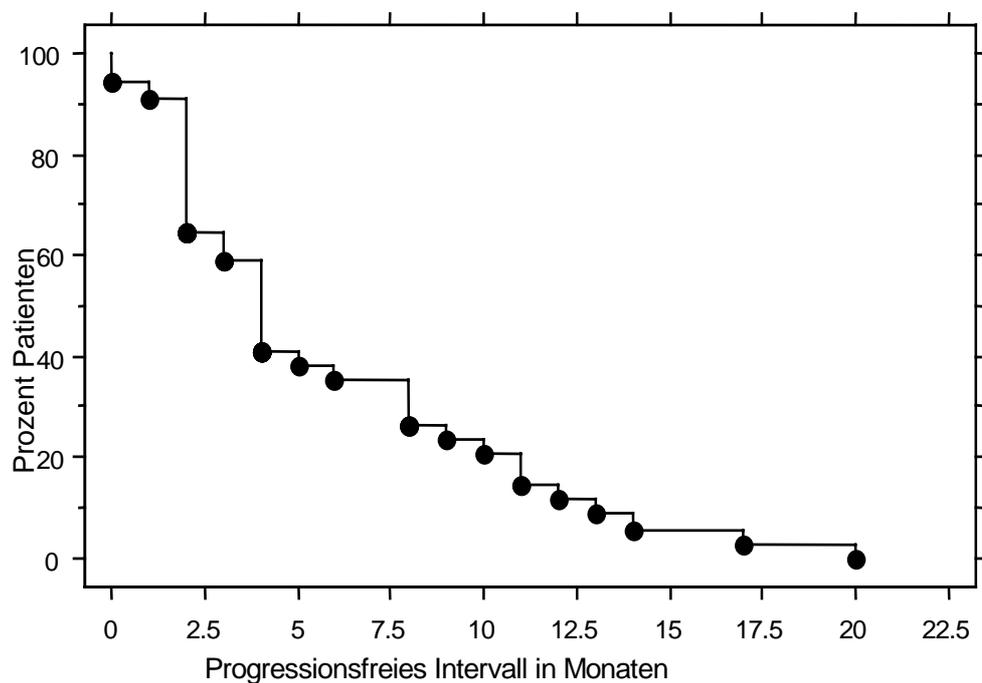
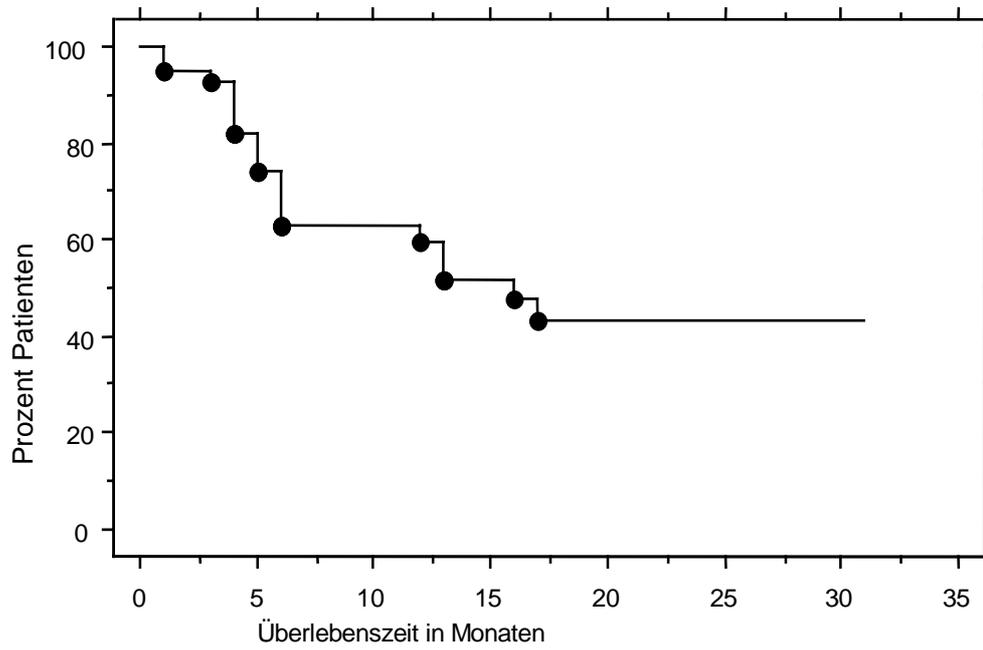


Tabelle 15: Überlebenszeit, ermittelt nach Kaplan-Meier für n = 39 Patienten



4 Diskussion

Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin gehören zu den aktuellsten Vertretern ihrer jeweiligen Stoffklasse. Jede Substanz hat einen anderen Wirkmechanismus. Docetaxel führt zu schwerwiegenden Schäden in der M-Phase des Zellzyklus, die dann zum Zelltod führen können⁴⁴. In-vitro-Experimente konnten zeigen, dass Docetaxel hauptsächlich in der S-Phase und nur teilweise in der M-Phase wirkt⁴⁷. Der einzigartige Wirkmechanismus von Gemcitabin besteht in seinem Einbau in den DNA-Strang, dem Anhängen eines natürlichen Nukleotids (was zum sogenannten "maskierten Kettenabbruch" führt) und der Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase. Dies führt letztendlich zur Hemmung der DNA-Synthese⁷⁷. Oxaliplatin schließlich, ein neuartiges Platinderivat, bei dem nur eine geringe Kreuzresistenz zu Cisplatin existiert, induziert DNA-Schäden durch Bildung von kovalenten Intra- und Interstrangbrücken⁸¹. Jede der drei Substanzen greift also mit einem anderen Mechanismus in die S-Phase des Zellzyklus ein. Die Kombination lässt damit einen (supra-) additiven Effekt auf den Zelltod vermuten.

In Monotherapie wurde für die drei Substanzen ein breites Aktivitätsspektrum beschrieben. Auch die Toxizitätsspektren unterschieden sich deutlich. Insbesondere die DLTs der Einzelsubstanzen waren nicht überlappend.

Diese Beobachtungen bildeten die Grundlage für die vorliegende Arbeit, die unseres Wissens als erste die drei Einzelsubstanzen kombiniert. In dieser Phase I-Studie wurde eine für Phase II-Studien zu empfehlende Dosierung definiert und die Toxizität evaluiert. Außerdem wurde die auftretende Antitumoraktivität registriert.

Die Auswahl des Applikationsschemas und der Dosis erforderte mehrere Entscheidungen.

Als Startdosis wurde für Docetaxel 35 mg/m² gewählt. Das entspricht der Dosierung einer Phase I-Studie, in der Docetaxel wie in der vorliegenden Studie in Verbindung mit Gemcitabin in einem zweiwöchigen Applikationsschema angewandt wurde⁸³.

In 2 Studien mit vorbehandelten Patienten wurde für Gemcitabin in Monotherapie eine Dosierung von 790 - 1 370 mg/m² in drei aufeinanderfolgenden Wochen in einem vierwöchigen Zyklus empfohlen. In der ersten Studie³ wurde bei der Hälfte der Patienten, die mehr als 1 000 mg/m² Gemcitabin erhalten hatten, ein Thrombozytennadir unter 50 000/ μ l entsprechend einer Thrombopenie von Grad 3 registriert. In der zweiten Studie⁷⁸ trat bei einem Drittel der Patienten, die mehr als 875 mg/m² Gemcitabin erhalten hatten, ein Anstieg der Leberfunktionsparameter auf. Letzteres stellt einen Risikofaktor für eine verminderte Docetaxel-Clearance mit febriler Neutropenie dar¹³. Drittgradige Thrombopenie und viertgradige Neutropenie stellen aber Indikationen zur Dosisreduktion von Docetaxel dar und beeinflussen damit die verabreichte Dosisintensität negativ. Vor diesem Hintergrund wurde die Gemcitabinstartdosis auf 800 mg/m² festgelegt.

Die Plasmakonzentration von Gemcitabin steigt zwar proportional zur verabreichten Gesamtdosis, der wirksame Metabolit Gemcitabin-Triphosphat unterliegt aber einer Sättigungskinetik⁴³. Die intrazelluläre Sättigung mit dem Metaboliten ist bei einer Dosis von 350 mg/m² über 30 Minuten erreicht. Eine weitere Steigerung hat keine signifikante Wirkung auf Konzentration und AUC von Gemcitabin-Triphosphat. Im Verlauf der vorliegenden Studie wurden diese Phase I-Erfahrungen durch eine randomisierte Phase II-Studie gefestigt⁹⁰. Als Reaktion darauf wurde die Gemcitabindosis, unter Beibehaltung der Infusionsdauer von 30 Minuten, für die beiden höchsten Dosisstufen auf 500 mg/m² reduziert. Bereits bei dieser Dosis wie auch bei den höheren Dosen auf allen anderen Dosisstufen ist die maximale Konzentration von Gemcitabin-Triphosphat erreicht und kann durch eine weitere Dosissteigerung von Gemcitabin nicht erhöht werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei der vorliegenden Studie auf allen Dosisstufen dieselbe intrazelluläre Konzentration von Gemcitabin-Triphosphat und damit auch eine vergleichbare Toxizität und Antitumoraktivität vorlag. Eine Dosisintensifikation von Gemcitabin sollte in weiteren Studien mit fixer Dosisrate von 10 mg/m²/min bei verlängerter Infusionsdauer angestrebt werden. Bei einer Phase II-Studie wurde mit der Kombination von Gemcitabin in fixer Dosisrate und Oxaliplatin bei Pankreaskarzinomen eine vielversprechende Remissionsrate von 28,6 % erreicht⁵⁵.

Das bisher breiteste Einsatzgebiet von Oxaliplatin stellt die Kombination mit 5-FU und Folinsäure in den verschiedenen FOLFOX-Schemata dar, bei denen 85 - 130 mg/m² Oxaliplatin überwiegend in einem zweiwöchigen Schema appliziert wird⁵⁹. Die gewählte Startdosis von 65 mg/m² entspricht also 50 % der bei dieser Zyklusdauer bisher angewandten Höchstdosis. Hier besteht noch Spielraum für eine Dosiserhöhung, welche in zukünftigen Studien zu erwägen ist.

Im Bestreben um Dosisintensivierung ohne Toxizitätssteigerung wurde eine vergleichbar kurze Zyklusdauer von zwei Wochen gewählt. Dies erschien besonders kritisch im Hinblick auf Docetaxel mit einem Neutrophilennadir an Tag 5 - 12²³, stellte aber in dieser Studie kein Problem dar. Neutropenie verursachte keinen Therapieaufschub. 31 Patienten erhielten > 95 % der geplanten Docetaxel-Dosis.

Die gewählte Applikationssequenz von Docetaxel und Gemcitabin an Tag 1 und Oxaliplatin an Tag 2 erwies sich in mehreren Punkten als günstig. Die Sequenz Gemcitabin-Oxaliplatin übertraf die umgekehrte Sequenz in in-vitro-Experimenten mit KRK-Zelllinien³⁷. Durch die separate Gabe von Oxaliplatin an Tag 2 werden Inkompatibilitätsreaktionen mit den beiden anderen Substanzen bzw. ihren Trägerstoffen vermieden. Eine Phase I-Studie verglich die Applikation von Docetaxel und Oxaliplatin am selben Tag mit der Applikation an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und stellte fest, dass bei der zweiten Variante Oxaliplatin in einer höheren Dosierung gegeben werden kann⁵.

Die MTD für die Kombinationstherapie (55 mg/m² Docetaxel, 500 mg/m² Gemcitabin und 80 mg/m² Oxaliplatin) führte bei 3 von 5 Patienten zu drittgradiger Diarrhoe. Damit stellt Diarrhoe die dosislimitierende Toxizität der vorliegenden Studie dar. Bei einer Patientin trat zusätzlich Erbrechen von Grad 3 hinzu. Diese gastrointestinalen Toxizitäten führten dabei häufig zu Dosisreduktion oder Therapieaufschub. Dadurch wurden auf dieser Dosisstufe nur 86 % der geplanten Docetaxel- und 75 % der geplanten Oxaliplatinosis verabreicht. Auf der darunterliegenden Dosisstufe dagegen konnten abgesehen von einer Patientin, die von Anfang an wegen vorbestehender Hepatotoxizität mit einer reduzierten Dosis behandelt wurde,

über 95 % der geplanten Dosis von Docetaxel und Oxaliplatin verabreicht werden.

Als angemessene Startdosis für zukünftige Phase II-Studien wird deshalb eine Dosierung von 55 mg/m² Docetaxel, 500 mg/m² Gemcitabin und 70 mg/m² Oxaliplatin empfohlen.

Myelosuppression stellt in Monotherapie für Docetaxel und Gemcitabin ein häufiges Problem dar. Für die Kombination wurde insbesondere ein gehäuftes Auftreten von Neutropenie erwartet, welche für Docetaxel als Einzelsubstanz die DLT darstellt. Eine Neutropenie von Grad 2 und 3 trat aber nur bei 15 von 41 Patienten (36,6 %) auf. Sie war nicht kumulativ. Mindestens eine Episode einer febrilen Neutropenie trat bei 6 der 41 Patienten (14,6 %) auf, erforderte aber keine Hospitalisation und keinen Therapieaufschub. Für die Kombination von Docetaxel mit Gemcitabin wurde eine noch geringere Inzidenz von 8 % Neutropenie von Grad 3 und 4 beobachtet, zu deren Erklärung ein möglicher knochenmarkschonender Effekt dieser Kombination in Betracht gezogen wurde⁴⁰. Bei 15 von 41 Patienten (36,6 %) trat eine Thrombopenie auf, die den Grad 2 nicht überschritt. Sie wurde nicht kompliziert durch Blutungen.

Die Hämatotoxizität der Kombination ist also vergleichsweise gering. Dabei muss betont werden, dass hämatopoetische Wachstumsfaktoren nicht routinemäßig eingesetzt wurden und nur bei 5 Patienten zur Anwendung kamen. Das wirkt sich besonders im Blick auf die Nebenkosten der Therapie günstig aus.

Neben Myelosuppression können alle drei Einzelsubstanzen zu gastrointestinaler Toxizität führen. Demzufolge war in der vorliegenden Studie Übelkeit und Erbrechen zwar häufig (bei 20 und 12 bzw. 48,8 % und 29,3 % der Patienten) aber mild bis mäßig (mit einer Ausnahme Grad 1 und 2). Das ist vermutlich eine Folge der konsequenten antiemetischen Begleitmedikation. Diarrhoe trat bei 16 Patienten (39 %) auf. Wie oben erwähnt, stellte sie die DLT dieser Studie dar, da sie bei drei Patientinnen der höchsten Dosisstufe den Toxizitätsgrad 3 erreichte. Dabei handelte es sich um 2 Patientinnen mit mehrfach operierten Ovarialkarzinomen und eine Patientin mit Pankreaskarzinom. Bei einem anderen auf derselben Dosisstufe behandelten

Patienten mit Hypopharynxkarzinom trat dagegen keine Diarrhoe auf. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass auch die Tumorlokalisation und vorangegangene abdominalchirurgische Eingriffe für das Auftreten von Diarrhoe eine Rolle spielen.

Teilweise überlappende Toxizitäten, die bei zwei der Substanzen in Monotherapie auftreten, betreffen vor allem Neurotoxizität, Ödeme, Mukositis und Asthenie.

Die auftretende Neurotoxizität war im allgemeinen mild und transient. Dauer und Intensität der Symptome wuchs mit der Zahl der verabreichten Zyklen. Das entspricht der kumulativen Neurotoxizität, wie sie bei Oxaliplatin auftritt⁸⁰. Obwohl die Spättoxizität nicht systematisch erhoben wurde, scheint die beobachtete Neurotoxizität nach Beenden der Therapie reversibel zu sein. Bei Patienten mit platinhaltigen Vortherapien (Carboplatin oder Cisplatin) wurde keine höhere Neurotoxizität beobachtet. Die beiden Patienten mit Neurotoxizität von Grad 3 und 4 hatten keine platinhaltige Vortherapie erhalten. Dies bestätigt die fehlende Kreuzresistenz von Oxaliplatin mit den Platinderivaten der ersten Generationen, die schon erwähnt wurde⁹⁸.

Asthenie kam häufig vor, war aber meist mild und nicht assoziiert mit dem Grippe-ähnlichen Syndrom, das im Zusammenhang mit Gemcitabin auftreten kann¹. Sie war nicht dosislimitierend, verursachte keinen Therapieaufschub und hängt auch nicht von der kumulativen Docetaxel-Dosis ab, denn sie wurde bei manchen Patienten gleich nach dem ersten Zyklus beobachtet. Dies legt nahe, dass bisher noch unbekannte biochemische Mechanismen für diese unerwünschte Wirkung verantwortlich sind.

Trotz adäquater Prämedikation kam es gelegentlich (bei 10 bzw. 24,4 % der Patienten) zu Flüssigkeitsretention mit Ödemen, die aber nie schwerwiegend war und nicht zu Therapieaufschub oder -abbruch führte. Sie war nicht höher als in Monotherapie beobachtet (Docetaxel: 46 %²³, Gemcitabin: 28,4 %⁴²).

Ebenso wurde in Einzelfällen eine Mukositis beobachtet. Dabei muss aber auch der Einfluss weiterer Faktoren wie vorangegangene Radiotherapie (bei 50 % der Patienten mit Mukositis) in Betracht gezogen werden.

Zwei unerwünschte Wirkungen, die speziell in Verbindung mit Docetaxel beschrieben wurden, sind Hauttoxizität und Hypersensibilitätsreaktionen (HSR).

In der vorliegenden Studie traten bei 12 Patienten (29,3 %) Haut- einschließlich Nagelveränderungen auf. Sie waren bei 9 dieser 12 Patienten (75 %) reversibel und meist mild. Nur in einem Fall war die Toxizität drittgradig. Eine Erklärung für diese Exazerbation könnte der bei dieser Patientin gleichzeitig vorliegende Diabetes mellitus bieten.

Das einzige als HSR imponierende Ereignis trat nicht in Verbindung mit Docetaxel auf, sondern überraschenderweise während der Infusion von Oxaliplatin. Das spricht zum einen für die Effektivität der eingesetzten Prämedikation. Im Gegensatz dazu traten in Phase II-Studien mit Docetaxel in Monotherapie ohne Routine-Prämedikation bei 31 % der Patienten Hypersensibilitätsreaktionen auf²³. Zum anderen könnte das Auftreten dieses Ereignisses in Verbindung mit Oxaliplatin auf zweierlei Weise erklärt werden: In einem kürzlich vorgestellten Fall führte die Oxaliplatin-Infusion zur Freisetzung von IL-6, welche parallel zur Erhöhung der Körpertemperatur verlief⁹³. Eine andere Möglichkeit ist die Deutung als Inkompatibilitätsreaktion mit einer davor infundierten NaCl-Spüllösung oder der antiemetischen Begleitmedikation. Ob diese oder noch andere Mechanismen dem Ereignis zugrunde lagen, ließ sich letztendlich nicht klären.

Die aufgetretene Hepatotoxizität war überwiegend mild (bei 31 bzw. 75,6 % der Patienten von Grad 1 - 2). In der Literatur wird ein erhöhtes Risiko für die toxischen Effekte von Docetaxel bei Leberfunktionsstörungen beschrieben³⁹. Eine Patientin mit vorbestehender Leberfunktionsstörung erhielt deshalb eine dosisreduzierte Therapie. Bei dieser Patientin trat bei einer Applikation eine starke Erhöhung der AP auf (Grad 3). Davon abgesehen waren die bei dieser Patientin aufgetretenen Toxizitäten nicht höher als bei den Patienten mit nicht eingeschränkter Leberfunktion.

Die beobachtete Nephrotoxizität war minimal und mild. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Aussagen vorangegangener Studien der Einzelsubstanzen in Monotherapie. Sie stellt eine wichtige Verbesserung im

Vergleich zu dem bekannten nephrotoxischen Potential der älteren Platinderivate Carbo- und Cisplatin dar.

Unklar bleibt die Episode einer Kardiotoxizität, die zu einem Therapieaufschub führte, sich aber nicht wiederholte. Dieses einmalige Ereignis berechtigt aber nicht zu einer routinemäßigen EKG-Kontrolle, wie sie für die älteren Platinderivate mit bedeutender Kardiotoxizität erforderlich ist⁷⁰.

Obwohl die Evaluierung der Antitumoraktivität nicht im Vordergrund stand, verdient die erzielte ORR von 28,2 % Beachtung. Die bedeutende Anzahl anhaltender Remissionen bei Patienten mit einer Vielzahl vorbehandelter solider Tumoren ist außerordentlich bemerkenswert.

Ausgehend vom (supra-)additiven Effekt der Kombinationstherapie ist aus der jeweils bekannten Antitumoraktivität der 3 Einzelsubstanzen auf ein breites Wirkungsspektrum der Kombination zu schließen. Diese Überlegungen schlugen sich in der Patientenauswahl nieder, so dass eine Wirksamkeit der Kombination bei nicht näher untersuchten Tumorarten nicht auszuschließen ist.

Trotz der begrenzten Beurteilbarkeit bei einem relativ kleinen und in Bezug auf die Tumorentitäten heterogenen Patientenkollektiv, wie es für Phase I-Studien typisch ist, scheint nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine bedeutende Antitumoraktivität besonders beim Ovarial- und Pankreaskarzinom vorzuliegen.

3 von 5 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (60 %) sprachen auf die Therapie an. Davon zeigte eine Patientin mit Peritonealkarzinose eine komplette Remission. Die drei Patientinnen wurden auf der höchsten Dosisstufe behandelt. Überraschenderweise kam es zusätzlich schon auf Dosisstufe I bei einer vierten Patientin mit Ovarialkarzinom zu einer klinischen Remission mit Abfall des Tumormarkers CA 125.

Das rezidivierende Ovarialkarzinom zeigte bisher nur geringes Ansprechen auf Chemotherapie. Als Beispiel sei eine randomisierte Phase III-Studie mit Doxorubicin versus Topotecan in second-line-Therapie angeführt, die zu Remissionsraten von 19,7 % und 17 % führte⁴¹. Dagegen ist für alle 3

Einzelsubstanzen der Studienkombination in Monotherapie eine Aktivität beim Ovarialkarzinom belegt. Die berichteten Remissionsraten betragen für Docetaxel 30 %⁵⁰ und für Gemcitabin 22 %⁹⁷. Oxaliplatin erzielte in der Kombination mit Paclitaxel, dem anderen klinisch verfügbaren Taxan, eine herausragende Remissionsrate von 48 %³⁶. Neueste Daten sprechen für eine außergewöhnlich hohe Aktivität der Kombination Docetaxel-Carboplatin in first-line-Therapie: Bei einer Dosisfindungsstudie betrug die Remissionsrate 66 %⁹⁵. Eine Phase III-Studie führte ebenfalls zu einer Remissionsrate von 66 % und einer Abnahme des Tumormarkers CA 125 bei 75 % der Patientinnen⁹⁴. Diese Erfolge stützen die Ergebnisse unserer Studie und ermutigen zu weiteren Studien der Kombination Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin beim Ovarialkarzinom.

Bei einem von 4 Patienten (25 %) mit Pankreaskarzinom trat eine Remission auf, bei 2 weiteren Patienten trat eine Stabilisation ein. Für Pankreaskarzinome, welche zu den therapieresistentesten Tumoren zählen, handelt es sich dabei um ein beachtenswertes Ergebnis. Den Therapiestandard für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom stellt Gemcitabin dar⁹, mit Remissionsraten im Bereich von 12 %²⁴. Dagegen erreichte die Kombination Gemcitabin-Oxaliplatin eine Remissionsrate von 28,6 % in einer Studie mit 64 Patienten⁵⁵. Gemcitabin-Cisplatin erreichte 52,4 %, allerdings war diese Studie mit 22 Patienten relativ klein⁶⁹. Eine weitere Studie kombinierte Docetaxel und Gemcitabin und erreichte eine Remissionsrate von 19 %⁸². Diese Daten übersteigen deutlich die bisherigen Resultate mit Gemcitabin in Monotherapie und sprechen auch in dieser Therapieindikation für eine hohe Aktivität der Dreierkombination Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin.

Neben dem Ovarialkarzinom stellt also auch das Pankreaskarzinom eine Tumorentität dar, bei der die Kombination Docetaxel-Gemcitabin-Oxaliplatin vielversprechend erscheint.

Weitere Remissionen wurden bei 3 von 14 Patienten (21 %) mit HNO-Karzinomen beobachtet. Diese Remissionen wurden schon auf den unteren und mittleren Dosisstufen erreicht. Die Literaturangaben für diese relativ therapieresistente Tumorentität liegen dazu mit je 13 % für Gemcitabin¹⁸ und

Oxaliplatin²⁸ in Monotherapie vergleichsweise niedrig. Mit Docetaxel wurden allerdings Remissionen bis 36 % erzielt³². Die Einzelsubstanzen zeigen also eine heterogene Antitumoraktivität und die Aktivität der Dreierkombination bei HNO-Karzinomen muss in weiteren Studien mit mehr Patienten definiert werden.

In diesem Zusammenhang ist aber auch die erzielte Remission bei einem Patienten mit NSCLC auf der zweithöchsten Dosisstufe zu erwähnen. Die Kombination Docetaxel-Gemcitabin wird zur Zeit in dieser Indikation in mehreren Phase II-Studien erprobt. Eine weitere Studie mit einer der Studienkombination ähnelnden Dreierkombination Docetaxel, Gemcitabin und Carboplatin berichtet eine außergewöhnlich hohe Remissionsrate von 46,5 %⁷³, was zu weiteren Studien Anlass geben sollte.

Eine partielle Remission trat bei einem Patienten mit Weichteilsarkom auf. Allerdings erwies sich Docetaxel in einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Phase II-Studie in dieser Indikation als vollkommen inaktiv⁹⁶. Gemcitabin zeigt laut Literatur beim Weichteilsarkom eine mäßige Aktivität. Eine Phase II-Studie beschreibt eine Remissionsrate von 18 %⁷¹. Für Oxaliplatin in Monotherapie waren keine entsprechenden Daten zu recherchieren. Aufgrund dieser Ergebnisse stellt die Dreierkombination bei Weichteilsarkomen deshalb keine naheliegende Option dar.

Die vorliegenden Ergebnisse der Kombination Docetaxel, Gemcitabine und Oxaliplatin sind vergleichbar mit Ergebnissen aus Phase II-Studien mit ähnlichen Kombinationen. Die Applikation alle 2 Wochen stellt jedoch eine Neuerung dar. Eines der wenigen ähnlichen Protokolle mit Applikation von Docetaxel und Gemcitabine an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus stellt eine Phase II-Studie beim metastasierten Mamma-Karzinom dar⁷⁴. Ausserdem wird Gemcitabine überwiegend in vergleichsweise hohen Dosierungen von mindestens 700 mg/m² eingesetzt.

Die Kombination Docetaxel-Gemcitabine hat ihre Wirksamkeit in Phase II-Studien besonders beim Pankreaskarzinom^{56,86} und beim Ovarialkarzinom⁸⁵

erwiesen. Docetaxel und Gemcitabine zeigten ausserdem in Kombination mit dem älteren Platinderivat Carboplatin ihre Wirksamkeit beim NSCLC⁹¹.

Durch das Hinzufügen von Oxaliplatin zu der schon vielfach in Phase II-Studien angewandten Kombination Docetaxel-Gemcitabine bietet sich eine neue interessante Therapieoption, die in weiteren klinischen Studien erprobt werden sollte.

Einen zunehmend wichtigen Faktor für die Praktikabilität einer Chemotherapie stellt deren Wirtschaftlichkeit dar. Die Therapie wurde ambulant durchgeführt, indem die Patienten alle zwei Wochen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einbestellt wurden. Über die gute Akzeptanz hinaus, die dieses Setting bei den Patienten findet, bot es eine erhebliche Kostenersparnis im Vergleich zu einem stationären Aufenthalt. Die Kosten des Studienprotokolls allerdings erreichten allein für die Chemotherapeutika innerhalb eines Jahres knapp 38 000 Euro. Zuzüglich der weiteren Kosten wird damit das anerkannte Kosten-Nutzen-Verhältnis für andere Interventionen, z. B. 41 989 Euro pro gewonnenem Lebensjahr (year of life saved, YLS) für die Dialyse von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz⁵⁷, klar überschritten.

Das Fehlen gravierender unerwünschter Wirkungen, die vorhandene antineoplastische Aktivität und die ambulant durchführbare Therapie machen die Kombination Docetaxel-Gemcitabin-Oxaliplatin zu einer vielversprechenden neuen Therapieoption. Diesen Vorzügen steht ein ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis entgegen, welches dem Einsatz in der Praxis Grenzen setzen wird.

Verschiedene Gesichtspunkte sollten in der weiteren Entwicklung berücksichtigt werden:

- Der Kombinationstherapie könnte eine Bedeutung als Radiosensitizer zukommen. Diese Hypothese stützt sich auf die schon bekannte Rolle von Docetaxel⁵¹ und Gemcitabin⁵⁴ in Monotherapie als Radiosensitizer.

- Die Kombination zeigte eine herausragende Wirksamkeit bei Ovarial- und Pankreaskarzinomen und sollte bei diesen Indikationen in Phase II-Studien weiter untersucht werden.

Abschließend kann also festgestellt werden, dass es sich bei der Kombination Docetaxel-Gemcitabin-Oxaliplatin um eine sichere Kombination mit Diarrhoe als DLT handelt, die eine vielversprechende Antitumoraktivität aufweist.

Die empfohlene Dosis ist 55 mg/m² Docetaxel und 500 mg/m² Gemcitabin an Tag 1, gefolgt von 70 mg/m² Oxaliplatin an Tag 2 in einem zweiwöchigen Zyklus.

Die weitere Entwicklung dieser Kombinationschemotherapie sollte sich konzentrieren auf Ovarial- und Pankreaskarzinome und auf ihre mögliche Rolle als Radiosensitizer.

In der Abteilung für Hämatologie/Onkologie der Martin-Luther-Universität sind im Moment zwei Phase II-Studien mit der Kombination Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin bei Ovarialkarzinomen und pankreatobiliären Karzinomen im Gang.

5 Literaturverzeichnis

1. Apro M, Martin C, Hatty S: Gemcitabine- a safety review. *Anti-Cancer Drugs* 9 (1998) 191-201
2. Apro M, Zulian G, Alberto P, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of RP 56976 in a new ethanol-free formulation of Taxotere. *Ann Oncol* 3 suppl 5 (1992) abstr 208
3. Abbruzzese J, Grunewald R, Weeks E, et al.: A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol* 9 (1991) 491-8
4. Adam J: *Statistisches Know-how in der medizinischen Forschung*. Ullstein Mosby, Berlin, 1992, S. 447-52
5. Agelaki S, Kouroussis C, Mavroudis D, et al.: a Phase I study of docetaxel (D) and oxaliplatin (L-OHP) as front-line treatment in Metastatic Breast Cancer (MBC) and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19 (2000) abstr 443
6. Arning M, Blatter J: Gemcitabine in Solid Tumors - Present Status and Further Development. *Onkologie* 20 (1997) 297-304
7. Bastian G: Report on the pharmacokinetic of oxaliplatin in patients with normal and impaired renal function. *Ann Oncol* 5 (1994) 126
8. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al.: Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 16 (1998) 2739-44
9. Berlin J, Catalano P, Thomas J, et al.: A Phase III Study of Gemcitabine in Combination with 5-FU vs. Gemcitabine Alone in Patients with Advanced Pancreatic Carcinoma (E2297): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) abstr 505

10. Bhargava P, Marshall J, Fried K, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of two sequences of gemcitabine and docetaxel administered weekly to patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 48 (2001) 95-103
11. Bissery M, Guénard D, Guéritte-Voegelein F, et al.: Experimental antitumour activity of Taxotere (RP 56976, NSC 628503), a Taxol analog. *Canc Res* 51 (1991) 4845-52
12. Bissett D, Setanoians A, Cassidy J, et al.: Phase I and Pharmacokinetic Study of Taxotere (RP 56976) Administered as a 24-Hour Infusion. *Canc Res* 53 (1993) 523-527
13. Bruno R, Hille D, Riva A, et al.: Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol* 16 (1998) 187-196
14. Bruno R, Hille D, Thomas L, et al.: Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel (Taxotere). *Proc Am Soc Clin Oncol* 14 (1995) abstr 1471
15. Bruno R, Sanderink G: Pharmacokinetics of Taxotere. *Cancer Surv* 17 (1993) 305-13
16. Burris H, Irvin R, Kuhn J, et al.: Phase I Clinical Trial of Taxotere Administered as Either a 2-Hour or 6-Hour Intravenous Infusion. *J Clin Oncol* 11 (1993) 950-958
17. Cascinu S, Gasparini G, Catalano V, et al.: A phase I-II study of gemcitabine and docetaxel in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 10 (1999) 1377-9
18. Catimel G, Vermorken J, Clavel M, et al.: A phase II study of gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 5 (1994) 543-7

19. Caussanel J, Levi F, Brienza S, et al.: Phase-I trial of five-day continuous venous infusion of oxaliplatin at circadian rhythmmodulated rate compared with constant rate. *J Natl Cancer Inst* 82 (1990) 1046-50
20. Chabner B, Longo D: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1996,
21. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al.: A randomized phase III study of Taxotere versus Doxorubicin in patients with metastatic breast cancer who have failed an alkylating containing regimen: preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16 (1997) abstr 540
22. Clavel M, Guastella J, Peters G: Phase I study of LY 188011, 2',2' difluorodeoxycytidine. *Invest New Drugs* 7 (1989) 379
23. Cortes E, Pazdur R: Docetaxel. *J Clin Oncol* 13 (1995) 2643-2655
24. Crino L, Mosconi A, Calandri C, et al.: Gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 24 (2001) 296-8
25. Cvitkovic E: Ongoing and unsaid on oxaliplatin: the hope. *Br J Cancer* 77 Suppl 4 (1998) 8-11
26. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al.: Oxaliplatin with high dose leucovorin and 5-fluorouracil 48 hour continuous infusion in pretreated colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 33A (1997) 214-219
27. de Valeriola D, Brassinne C, Gaillard C, et al.: Study of excretion balance, metabolism, and protein binding of ¹⁴C radiolabelled Taxotere in cancer patients. *Proc Am Assoc Cancer Res* 34 (1993) abstr 2221
28. Degardin M, Cappelaere P, Krakowski I, et al.: Phase II trial of oxaliplatin (L-OHP) in advanced, recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Journal of Cancer B Oral Oncol* 32 B (1996) 278-9

29. Degardin M, Nguyen K, Carlier D, et al.: Comparative audiometric evaluation in patients with advanced squamous cell carcinoma of head and neck treated with oxaliplatin (L-OHP, transplatin) or cisplatin (CDDP). Proc Am Soc Clin Oncol 13 (1994) abstr 945
30. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, et al.: Oxaliplatin (L-OHP) phase II study in platinum (PT) pretreated advanced ovarian cancer (AOC): preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 17 (1998) abstract 1405
31. Dorr R, Von Hoff D: Cancer Chemotherapy Handbook. 2nd ed. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1993,
32. Dreyfuss A, Clark J, Norris C, et al.: Taxotere (TXTR) for advanced, incurable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Proc Am Soc Clin Oncol 13 (1994) abstr 931
33. Extra J, Espie M, Calvo F, et al.: Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol 25 (1990) 299-303
34. Extra J, Rousseau F, Bruno R, et al.: Phase I and Pharmacokinetic Study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) Given as a Short Intravenous Infusion. Canc Res 53 (1993) 1037-1042
35. Extra JM, Marty M, Brienza S, et al.: Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. Semin Oncol 25 (1998) 13-22
36. Faivre S, Kalla S, Cvitkovic E, et al.: Oxaliplatin and paclitaxel in patients with platinum-pretreated ovarian carcinoma: an investigator-orientated compassionate use experience. Ann Oncol 10 (1999) 1125-1128
37. Faivre S, Raymond E, Woynarowski JM, et al.: Supraadditive effect of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer cell lines. Cancer Chemother Pharmacol 44 (1999) 117-23

38. Fossella F: Docetaxel in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Review of Single-Agent Trials. *Semin Oncol* 26 (suppl 16) (1999) 17-23
39. Francis P, Bruno R, Seidman A, et al.: Pharmacodynamics (PD) of docetaxel (Taxotere) in patients (PTS) with liver metastases (METS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) abstr 346
40. Georgoulas V, Kouroussis C, Androulakis N, et al.: Front-line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Docetaxel and Gemcitabine: A Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 17 (1999) 914-920
41. Gordon A, Fleagle J, Guthrie D, et al.: Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3312-22
42. Green M: Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 23 suppl 10 (1996) 32-35
43. Grunewald R, Abbruzzese J, Tarassoff P, et al.: Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 27 (1991) 258-62
44. Gueritte-Voegelein F, Guenard D, Lavelle F, et al.: Relationships between the structure of taxol analogues and their antimetabolic activity. *J Med Chem* 34 (1991) 992-998
45. Hainsworth JD: Weekly administration of Docetaxel (Taxotere): Summary of clinical data. *Semin Oncol* 26 suppl 10 (1999) 19-24
46. Heinemann V, Xu Y-Z, Chubb S, et al.: Cellular elimination of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate: a mechanism of self-potentiation. *Canc Res* 52 (1992) 533-539
47. Hennequin C, Giocanti N, Favaudon V: S-phase specificity of cell killing by docetaxel (Taxotere) in synchronised HeLa cells. *Br J Cancer* 71 (1995) 1194-1198

48. Hiddemann W: Der Weg zu einer Pathogenese-orientierten Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 124 (1999) 1562-1565
49. Hudis C, Seidman A, Crown J, et al.: Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 14 (1996) 58-65
50. Kaye S, Piccart M, Aapro M, et al.: Phase II trials of docetaxel (Taxotere) in advanced ovarian cancer - an updated review. European Journal of Cancer 33 (1997) 2167-70
51. Koukourakis M, Giatromanolaki A, Schiza S, et al.: concurrent twice-a-week docetaxel and radiotherapy: a dose escalation trial with immunological toxicity evaluation. International J of Rad Onc Biol Phys 43 (1999) 107-14
52. Kretschmar A, Köhne C, Dörken B: Docetaxel in der Behandlung anderer solider Tumoren. Medizinische Klinik 92 (suppl 4) (1997) 16-22
53. Laufman L, Spiridonidis C, Pritchard J, et al.: monthly docetaxel and weekly gemcitabine in metastatic breast cancer: a phase II trial. Ann Oncol 12 (2001) 1259-64
54. Lawrence T, Eisbruck A, McGinn C, et al.: Radiosensitization by Gemcitabine. Oncology (Hunt) 13 (10 suppl 5) (1999) 55-60
55. Louvet C, André T, Lledo G, et al.: Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) Combination in Advanced Pancreatic Carcinoma (APC): a Gercor Multicenter Phase II Study. Proc Am Soc Clin Oncol 20 (2001) abstr 506
56. Lutz M, Ducreux M, Wagner T, et al.: Docetaxel/gemcitabine or docetaxel/cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: a randomized phase II study of the EORTC-GI group. Proc Am Soc Clin Oncol 21 (2002) abstr 498

57. Lyman G: A novel approach to maintain planned dose chemotherapy on time: a decision-making tool to improve patient care. *European Journal of Cancer* 36 suppl 1 (2000) 15-21
58. Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, et al.: Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 7 (1996) 95-8
59. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al.: High-dose-intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *European Journal of Cancer* 37 (2001) 100-5
60. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al.: Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: Early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 8 (1997) 525-9
61. Martin C, Pollera C: Gemcitabine: safety profile unaffected by starting dose. *Int-J-Clin-Pharmacol-Res* 16 (1996) 9-18
62. Massari C, Brienza S, Rotarski M, et al.: Oxaliplatin (L-OHP, Transplatin) comparative pharmacokinetics (Pk) and tolerance in normal (NRF) and impaired renal function (IRF) patients. *Ann Oncol* 5 suppl 5 (1994) abstr 217
63. Mathé G, Kidani Y, Triana K, et al.: A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (L-OHP). *Biomed. Pharmacother* 40 (1986) 372-6
64. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al.: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47 (1981) 207-214
65. Moore M, Andersen J, Burris H, et al.: A randomized trial of gemcitabine versus 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14 (1995) abstr 199

66. Nabholz J, Thuerlimann B, Bezwoda B, et al.: Taxotere versus mitomycin C + vinblastine in patients with metastatic breast cancer who have failed an anthracycline containing regimen: preliminary results of a randomized phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16 (1997) abstr 519
67. New P, Barohn R: Neurotoxicity of Docetaxel. *Neurology* 43 suppl 2 (1993) abstr 150S
68. O'Rourke T, Brown T, Havlin K, et al.: Phase I clinical trial of gemcitabine given as an intravenous bolus on 5 consecutive days. *European Journal of Cancer* 30A (1994) 417-418 (letter)
69. Oukkal M, Bouzid K, Mahfouf H: Gemcitabine (G) and Cisplatin (C) in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Pancreatic Carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) abstr 2275
70. Pai V, Nahata M: cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *drug safety* 22 (2000) 263-302
71. Patel S, Gandhi V, Jenkins J, et al.: Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3483-9
72. Pazdur E, Newman RA, Newman BM, et al.: Phase I Trial of Taxotere: Five-Day Schedule. *J Natl Cancer Inst* 84 (1992) 1781-1788
73. Pectasides D, Aspropotamitis A, Halikia A, et al.: Combination chemotherapy with carboplatin, docetaxel, and gemcitabine in advanced non small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 17 (1999) 3816-21
74. Pelegri A, Calvo L, Mayordomo J, et al.: Gemcitabine and docetaxel given every 2 weeks as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): results of a GEICAM phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) abstr 1950

75. Peters H, Blatter J, Ermisch S: Gemcitabin. *Onkologe* 1 (1995) 367-382
76. Piccart-Gebhardt M, Green J, Lacave A, et al.: A randomized Phase II study of Taxol or Oxaliplatin in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer (EOC) patients (pts). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17 (1998) abstr 1347
77. Plunket W, Huang P, Searcy C, et al.: Gemcitabine: Preclinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol* 23 suppl 10 (1996) 3-15
78. Pollera C, Ceribelli A, Crecco M, et al.: Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 5 (1994) 182-184
79. Poplin E, Corbett T, Flaherty L, et al.: Difluorodeoxycytidine (dFdC, gemcitabine): A phase I study. *Invest New Drugs* 10 (1992) 165-170
80. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, et al.: Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 9 (1998) 1053-71
81. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, et al.: Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 25 (1998) 4-12
82. Ridwelski K, Kettner E, Greiner L, et al.: Multicenter Phase II Study of Weekly Docetaxel and Gemcitabine for the Treatment of Patients (pts) with Advanced or Recurrent Pancreatic Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) abstr 624
83. Rigas J, Rothenberg M, Davis T, et al.: Phase I clinical and pharmacokinetic study of docetaxel with two gemcitabine infusion schedules. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 (1999) abstr 870
84. Riva A, Fumoleau P, Roché H, et al.: Efficacy and safety of different corticosteroid premedication in breast cancer patients treated with Taxotere. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16 (1997) abstr 660

85. Salimichokami M, Aminian S: Weekly gemcitabine and docetaxel (GETAX), a novel 2nd-line regimen in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer, a phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 21 (2002) abstr 2537
86. Schmidt C, Fahlke J, Kettner E, et al.: Phase II multicenter study of gemcitabine and docetaxel in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 21 (2002) abstr 577
87. Schmoll H-J: Kompendium internistische Onkologie, 3. Aufl. Teil 1. Springer, Berlin, 1999, S. 2012-17
88. Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, et al.: Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). Ann Oncol 4 (1993) 610-1
89. Taguchi T, Furue H, Niitani H, et al.: Phase I clinical trial of RP 56976 (docetaxel), a new anticancer drug. Jpn J Cancer Chemother 21 (1994) 1997-2005
90. Tempero M, Plunkett W, Ruiz von Haperen V, et al.: Randomized Phase II Trial of Dose Intense Gemcitabine By Standard Infusion Vs. Fixed Dose Rate in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 18 (1999) abstr 1048
91. Tezcan H, Grosset A, Tezcan A, et al.: Weekly chemotherapy with docetaxel, carboplatin and gemcitabine in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: a phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 21 (2002) abstr 2759
92. Tomiak E, Piccart M, Kerger S, et al.: Phase I Study of Docetaxel Administered as a 1-Hour Intravenous Infusion on a Weekly Basis. J Clin Oncol 12 (1994) 1458-1467
93. Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Schull B, et al.: Oxaliplatin-induced fever and release of IL-6. Oncology (Hunt) 59 (2000) 187-9
94. Vasey P: Preliminary results of the SCOTROC trial: a phase III comparison of paclitaxel-carboplatin (PC) and docetaxel-carboplatin

(DC) as first-line chemotherapy for stage Ic-IV epithelial ovarian cancer (EOC). Proc Am Soc Clin Oncol (2001) abstr 804

95. Vasey P, Atkinson R, Coleman R, et al.: Docetaxel-carboplatin as first line chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 84 (2001) 170-8
96. Verweij J, Lee S, Ruka W, et al.: Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults. J Clin Oncol 18 (2000) 2081-2086
97. von Minckwitz G, Bauknecht T, Visseren-Grul C, et al.: Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. Ann Oncol 10 (1999) 853-5
98. Wiseman LR, Adkins JC, Plosker GL, et al.: Oxaliplatin: a review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. Drugs Aging 14 (1999) 459-75

6 Anlagen

6.1 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Skala zur Beurteilung des Allgemeinzustandes („Performance-Status“)

- 0 Völlige Leistungsfähigkeit, keine Symptome
- 1 Ambulanter Patient, symptomatisch, fähig zu leichter Arbeit
- 2 Patient mit Symptomen, tagsüber weniger als 50 % im Bett, versorgt sich selbst
- 3 Patient mit Symptomen, tagsüber mehr als 50 % im Bett; bedarf teilweise fremder Hilfe
- 4 Völlig bettlägerig und auf fremde Hilfe angewiesen

6.2 Einverständniserklärung

- Patienteninformation -

*Therapieoptimierungs-Studie einer Kombinationschemotherapie mit
Taxotere plus Gemcitabin plus Oxaliplatin
bei Patienten mit fortgeschrittenen, vorbehandelten soliden Tumoren*

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie sind an einem bösartigen Tumor erkrankt, der operativ oder mit Hilfe einer Bestrahlung nicht mehr behandelbar ist. Mit einer chemotherapeutischer Behandlung ist keine Heilung, aber unter Umständen eine Verhinderung des weiteren Fortschreitens Ihrer Erkrankung möglich. Die Standard-Chemotherapie, die bisher durchgeführt wurde zeigt nun keine Wirkung mehr. Aus diesem Grund möchten wir Ihnen ein in der Erprobung befindliches Behandlungskonzept vorschlagen.

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Medikamente zur Behandlung von Krebserkrankungen entwickelt. Über die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente und auch von Kombinationen von 2 dieser neuen Substanzen sind mittlerweile einige Untersuchungen durchgeführt worden. Diese belegen eine Wirksamkeit bei verschiedenen Tumoren im Sinne eines Wachstumsstopps oder einer Tumorverkleinerung. Die Nebenwirkungen dieser Medikamente sind mittlerweile bekannt und überschneiden sich bei gemeinsamer Gabe nur zum Teil. Eine Kombination von drei dieser neuen Medikamente, die alle auf unterschiedliche Art und Weise den Tumor angreifen liegt deshalb nahe. Da über die Dosierung dieser 3 Medikamente, wenn man sie zusammen verabreicht, nichts bekannt ist, muss zunächst eine Untersuchung zur Dosisfindung durchgeführt werden. Anhand der Daten die zu Zweierkombinationen dieser Medikamente bekannt sind, haben wir verschiedene Dosisstufen festgelegt. Es werden immer 3 Patienten mit der gleichen Dosierung behandelt. Treten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, kann die Dosis für die nächste Patientengruppe erhöht werden. Die Dosis wird solange erhöht, bis bei 2 Patienten nicht akzeptierbare Nebenwirkungen aufgetreten sind. Wenn dies der Fall ist, wird die Studie beendet. Für die weitere Behandlung, die dann im Rahmen einer zweiten Studie erfolgt, wird dann die Dosierung verwendet, die eine Stufe unter der Dosisstufe liegt, in der diese Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Wir möchten Sie nun fragen, ob Sie an dieser Dosisfindungsstudie teilnehmen möchten. Die Nebenwirkungen, die auftreten können, sind ausführlich im nächsten Abschnitt beschrieben. Hauptsächlich erwarten wir Nebenwirkungen im Bereich der Blutbildung, die sich sehr gut behandeln lassen.

Eine Behandlung mit obengenannten Medikamenten kann zu folgenden Nebenwirkungen führen:

1. Verminderung von Blutzellen mit dem Risiko einer Blutarmut (Anämie), Blutungsneigung oder Infektion. Regelmäßige (wöchentliche) Blutuntersuchungen sind daher wichtig, um diese Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Eine Verringerung der Dosis oder eine Verlängerung der therapiefreien Zeit kann notwendig sein. Unter Umständen kann eine Bluttransfusion oder der Einsatz von Wachstumsfaktoren für die Blutbildung notwendig werden.
2. Übelkeit und Erbrechen verbunden mit Appetitlosigkeit oder Durchfall.
Auch aus diesem Grunde können Dosisanpassungen und Therapiepausen notwendig sein.
3. Haarausfall bis zu totalem Haarverlust.
Nach Absetzen der Medikamente wachsen die Haare in der Regel wieder nach.

4. Veränderungen der Finger- oder Fußnägel bis zum Ausfall eines Nagels. Nach Absetzen der Medikamente wachsen die Nägel wieder nach
5. Entzündungen der Mundschleimhaut.
6. Wassereinlagerung im Körper, insbesondere an den Unterschenkeln. Diese Symptome können in der Regel gut mit ausschwemmenden Medikamenten behandelt werden.
7. Müdigkeit.
8. Störungen des Geschmacksempfindens.
9. Selten allergische Reaktionen während oder kurz nach der Infusion, die sich ebenfalls in der Regel sehr gut behandeln lassen. Sehr selten kann es aber zu schweren allergischen Reaktionen mit Blutdruckabfall und Luftnot kommen, die dann eine stationäre Behandlung erforderlich machen.
10. Missempfindungen (Kribbeln, Taubheitsgefühle an Händen und Füßen) besonders nach Kontakt mit kalter Luft oder kaltem Wasser können im Laufe der Behandlung auftreten. In sehr seltenen Fällen können diese Missempfindungen auch im Rachen auftreten und ein Gefühl der Luftnot verursachen. Es handelt sich aber nur um ein subjektives Engegefühl im Rachen, eine wirkliche Enge mit der Gefahr einer „echten“ Luftnot besteht nicht.
11. Falls Durchfälle mehr als 6 Mal pro Tag auftreten oder eine Mundschleimhautentzündung so stark ist, dass Sie nicht essen können, kann eine stationäre Behandlung zur Flüssigkeitsgabe und Ernährung notwendig sein. Bitte nehmen Sie dann in jedem Fall Kontakt mit uns auf.

Alle Nebenwirkungen bilden sich in der Regel vollständig nach Absetzen der Behandlung zurück und lassen sich auch medikamentös behandeln. Im Einzelfall sind aber schwere oder anhaltende Nebenwirkungen möglich.

Die Behandlung wird in der Regel so lange fortgesetzt, wie eine Wirkung auf den Tumor zu erkennen ist und solange Sie sie gut vertragen. Während der Therapie können, wie bei jeder Chemotherapie, Dosisanpassungen oder Therapieverzögerungen wegen auftretender Nebenwirkungen notwendig sein. Die Gabe einer geringeren Dosis bedeutet dann jedoch nicht, dass der Tumor weniger wahrscheinlich auf diese Therapie anspricht, sondern zeigt vielmehr die individuell verschiedene Verträglichkeit einer solchen Therapie. Es ist deshalb sehr wichtig, dass Sie Ihren behandelnden Arzt über mögliche Nebenwirkungen unterrichten, damit eine sichere und effektive Therapie gewährleistet ist.

Im Rahmen dieser Studie werden eine Reihe von Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen oder Computertomographie, Ultraschall- und Blutuntersuchungen notwendig sein. Diese Untersuchungen werden jedoch annähernd in demselben Umfang durchgeführt, wie sie für jeden Patienten, welcher eine Chemotherapie bei dieser Erkrankung bekommt, notwendig sind.

Sie stehen unter keinem Zwang, an dieser Studie teilzunehmen. Falls Sie Ihre Zustimmung geben, werden wir Sie über jede Neuigkeit, welche Ihre Zustimmung zur Teilnahme beeinflussen könnte, informieren. Es steht Ihnen frei, jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, von der Studie zurückzutreten. In diesem Fall werden Sie die beste, zur Zeit verfügbare alternative Therapie erhalten.

Falls sich zeigt, dass die Erkrankung trotz der Therapie fortschreitet, wird die begonnene Therapie nicht mehr fortgeführt, und Ihr behandelnder Arzt wird mit Ihnen über andere Behandlungsmöglichkeiten sprechen.

Ihre Patientenunterlagen werden streng vertraulich gehandhabt. Zur Dokumentation und Auswertung der Studie ist es jedoch notwendig, dass Ihre Krankenunterlagen von den an der klinischen Studie beteiligten Personen sowie von Gutachtern übergeordneter Institutionen zur Überprüfung der Richtigkeit eingesehen werden (sogenanntes „Monitoring“ oder „Audit“). In jedem Fall werden Ihre persönlichen Daten nur in verschlüsselter Form dokumentiert, so dass von den erfassten Daten Rückschlüsse auf Ihre Person im Nachhinein nicht mehr möglich sind.

Bitte zögern Sie nicht, weitere Informationen jetzt oder in Zukunft einzufordern und Fragen zu stellen.

- Einwilligungserklärung -

Hiermit willige ich

Name, Vorname

Geb.-Datum

freiwillig ein, an der:

*Therapieoptimierungs-Studie einer Kombinationschemotherapie mit
Taxotere plus Gemcitabin plus Oxaliplatin
bei Patienten mit fortgeschrittenen, vorbehandelten soliden Tumoren*

als Patient teilzunehmen, nachdem ich von

(Arzt/Ärztin)

über Wesen, Bedeutung, Tragweite, möglichen Nutzen und etwaige Risiken aufgeklärt wurde. Diese Information wurde mir auch in schriftlicher Form ausgehändigt.

Über meine Studienteilnahme habe ich mit dem Studienarzt ausführlich reden können. Ich hatte Gelegenheit, dem Studienarzt Fragen zu stellen und habe zufriedenstellende Antworten erhalten. Falls ich weitere Fragen habe, habe ich verstanden, dass ich den Studienarzt oder seinen Vertreter jederzeit erneut ansprechen kann.

Ich habe verstanden, dass meine Krankenakte anonymisiert zur Dokumentation, Auswertung und Kontrolle von dritten Personen eingesehen werden kann.

Meine Einwilligung kann ich jederzeit, auch nachdem ich sie unterschrieben habe, ohne Angaben von Gründen widerrufen und auf eine weitere Teilnahme im Rahmen der Studie verzichten. Daraus werden mir für die weitere ärztliche und pflegerische Betreuung keine Nachteile erwachsen.

Ich bin geschäftsfähig und in der Lage, meinen Willen aufgrund der mir gegebenen Informationen selbst zu bestimmen.

Datum _____

(Patient)

(aufklärende(r) Arzt/Ärztin)

6.3 Auszug aus den NCI-Common Toxicity Criteria (CTC)

Berücksichtigt wurden die bei der vorliegenden Studie benutzten Toxizitätskriterien aus der Version 3/1998 der NCI-CTC.

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
BLOOD/BONE MARROW					
Hemoglobin (Hgb)	WNL	< LLN - 10.0 g/dl < LLN - 100 g/L < LLN - 6.2 mmol/L	8.0 - < 10.0 g/dl 80 - < 100 g/L 4.9 - < 6.2 mmol/L	6.5 - < 8.0 g/dl 65 - 80 g/L 4.0 - < 4.9 mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
Leukocytes (total WBC)	WNL	< LLN - 3.0×10^9 /L < LLN - 3000/mm ³	≥ 2.0 - < 3.0×10^9 /L ≥ 2000 - < 3000/mm ³	≥ 1.0 - < 2.0×10^9 /L ≥ 1000 - < 2000/mm ³	< 1.0×10^9 /L < 1000/mm ³
Platelets	WNL	< LLN - $< 75.0 \times 10^9$ /L < LLN - 75000/mm ³	≥ 50.0 - < 75.0×10^9 /L ≥ 50000 - < 75000/mm ³	≥ 10.0 - < 50.0×10^9 /L ≥ 10000 - < 50000/mm ³	< 10.0×10^9 /L < 10000/mm ³
DERMATOLOGY/SKIN					
Nail changes	normal	discoloration or ridging (koilonychia) or pitting	partial or complete loss of nail(s) or pain in nailbeds	-	-
Rash/desquamation	none	macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering <50% of body surface or localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption or desquamation covering $\geq 50\%$ of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis
Dermatology/Skin-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
GASTROINTESTINAL					
Diarrhea Patients without colostomy:	none	increase of < 4 stools/day over pre-treatment	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools	increase of ≥ 7 stools/day or incontinence; or need for parenteral support for dehydration	physiologic consequences requiring intensive care; or hemodynamic collapse
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-
Vomiting	none	1 episode in 24 hours over pretreatment	2-5 episodes in 24 hours over pretreatment	≥ 6 episodes in 24 hours over pretreatment; or need for IV fluids	Requiring parenteral nutrition; or physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis)	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow	painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration	Severe ulceration or requires parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation
HEPATIC					
Alkaline phosphatase	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
SGOT (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
SGPT (ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Bilirubin	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
RENAL/GENITOURINARY					
Creatinine	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 6.0 x ULN	> 6.0 x ULN

7 Thesen

1. Zytostatika haben sich neben der Chirurgie und der Strahlentherapie seit Beginn ihrer klinischen Anwendung in den fünfziger Jahren als die dritte Säule der Tumorthherapie etabliert.
2. Zu den aktivsten und klinisch zur Zeit am besten evaluierten Substanzen gehören unter anderem die Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), Gemcitabin und Oxaliplatin.
3. Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich in ihrem zytotoxischen Wirkmechanismus und ihrem Toxizitätsprofil und zeigen nach bisherigen Erkenntnissen additive oder synergistische Aktivität.
4. In der vorliegenden Studie wurde die Kombination der in Monotherapie jeweils hochaktiven Substanzen Docetaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin mit palliativer Therapie-Intention im Rahmen einer Therapieoptimierung evaluiert.
5. Zwischen August 1998 und März 2000 wurden 41 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit der Dreierkombination behandelt. Sie wurden bis zu 30 Monaten nachbeobachtet (maximal bis Juli 2001).
6. Die am häufigsten vertretenen histologischen Entitäten waren Hals-Nasen-Ohren-Karzinome (14), Ovarialkarzinome (5), Pankreaskarzinome (4) Weichteilsarkome (4), und NSCLC (4).
7. Die dosislimitierende Toxizität der Kombination war Diarrhoe.
8. Die empfohlene Dosis für Phase II-Studien beträgt 55 mg/m² Docetaxel, 500 mg/m² Gemcitabin und 70 mg/m² Oxaliplatin.

9. Die objektive Remissionsrate betrug 28,2 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 13 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate 60 %.

10. Die beobachtete Antitumoraktivität verdient Beachtung und muss in Phase-II-Studien weiter evaluiert werden.

11. Außerdem sind weitere Untersuchungen zur Kombination mit Strahlentherapie erforderlich.

Lebenslauf

geboren 01.02.1973 in Göppingen
Nationalität deutsch
Adresse Blücherstr. 10
76185 Karlsruhe

Schulbildung

1983 bis 1992 Helfenstein-Gymnasium Geislingen/ Steige
Abschluß: Abitur
1992 bis 1993 FSJ; nebenberufliche Kirchenmusikerausbildung
Abschluß: C-Prüfung

Studium

1993 bis 1995 Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen
1995 bis 1996 Studium der Kirchenmusik an der Fachakademie
Bayreuth
Abschluß: Vordiplom B-Kirchenmusik
1996 bis 2001 Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität
Halle/ Saale
1998 bis 1999 Praktikum im Hôpital Ambroise Paré, Paris/ F:
gastroenterologische Onkologie (Prof. Rougier)

Praktisches Jahr

Okt. 2000 bis
Feb. 2001 Innere Medizin (District General Hospital, Eastbourne/
GB)
Feb. bis Mai 2001 Chirurgie, Schwerpunkt Viszeralchirurgie (Hôpital de
Bicêtre, Paris/ F)
Mai bis Sept. 2001 Neurologie (Städt. Krankenhaus Martha-Maria, Halle-
Dörlau)
Herbst 2001 Abschluß des Medizinstudiums mit dem
3. Teil der Ärztlichen Prüfung in Halle/ Saale

seit Februar 2002 Ärztin i. P. im Städt. Klinikum Karlsruhe (Chirurgie)

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von Dr. Grothey erhalten.

Ich habe nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

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

In folgender Veröffentlichung erfolgte eine Publikation von Ergebnissen der Arbeit:

Wunderlich, D; Büchele, Th; Zamoryn, R et al.: „Biweekly Docetaxel, Gemcitabine and Oxaliplatin in Pretreated Patients with Solid Tumors. Results of a Phase I-Study“ Proc Am Soc Clin Oncol 2000(19), abstr 862

Karlsruhe, den 18.06.2002

Herrn Prof. Dr. Schmoll danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Grothey danke ich für die hilfreiche und kooperative Zusammenarbeit und für die Ermutigung in allen Problemen und Fragen während des Studienverlaufs und der Fertigstellung des Manuskripts.