

Aus der Medizinischen Klinik II
Zentrum für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. C. Bokemeyer

**DURCHFÜHRUNG UND ANALYSE
EINER PHASE I-STUDIE MIT EINEM
AURORAKINASEINHIBITOR ZUR
THERAPIE AKUTER LEUKÄMIEN**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Katharina Taktikos
aus Detmold
Hamburg, 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 02.07.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. W. Fiedler
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD Dr. G. Schuch
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. A. Bloch

Inhaltsverzeichnis

1	Zielsetzung	5
2	Einleitung	6
2.1	Definition akuter Leukämien	6
2.2	Akute myeloische Leukämie (AML)	6
2.3	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	8
2.4	Chronisch myeloische Leukämie (CML)	10
2.5	Aktuelle Therapien	11
2.6	Aurorakinasen	13
2.7	PHA-739358	14
2.8	Good Clinical Practice	15
2.9	Phase I-Studie	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Studiendesign	19
3.2	Patientenkollektiv	19
3.2.1	Einschlusskriterien	19
3.2.2	Ausschlusskriterien	20
3.2.3	Patientenausschluss von der Studienteilnahme	21
3.3	Studienmedikament PHA-739358	21
3.4	Startdosis und Dosisescalation	21
3.5	Definitionen	23
3.5.1	Maximal-tolerable Dosis (MTD)	23
3.5.2	Dosis-limitierende Toxizität (DLT)	23
3.6	Dosis-Modifizierung	24
3.7	Begleitende Medikation	24
3.8	Zielgrößen der Evaluation	25
3.8.1	Pharmakokinetik und Biomarker	25
3.8.2	Labor	26
3.8.3	Vitalzeichen	27
3.8.4	EKG, TTE und Röntgen-Thorax	28
3.9	Therapieansprechen	28
3.10	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	30
3.11	Schweres unerwünschtes Ereignis (SUE)	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Patientenkollektiv	31

4.2	Baseline	32
4.3	Dosis-Stufen	32
4.4	Zyklen	33
4.5	Therapieansprechen	33
4.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	34
4.7	Schweres unerwünschtes Ereignis	37
4.8	Studienende	40
4.9	DLT und MTD	41
4.10	Todesursache	41
4.11	Good Clinical Practice	41
	4.11.1 Patientenbetreuung und Studienprotokoll	41
	4.11.2 Untersuchungsmaterial	42
	4.11.3 Stationäre Behandlung	42
	4.11.4 Diagnostik	43
	4.11.5 Dokumentation und Monitoring	43
	4.11.6 Verlauf	45
5	Diskussion	46
5.1	Aurorakinaseinhibitoren	46
5.2	Good Clinical Practice	50
6	Zusammenfassung	54
7	Literaturverzeichnis	56
8	Abkürzungen	63
9	Danksagung	65
10	Lebenslauf	66
11	Eidesstattliche Versicherung	67

1 Zielsetzung

Seit einigen Jahren stehen die Aurorakinasen im Fokus der Forschung zur Therapie maligner Erkrankungen. Durch ihre Funktion als bedeutende Regulatoren des Zellzyklus [Katayama 2003] und ihr erhöhtes Vorkommen bei bestimmten Krebserkrankungen [Sen 1997] bilden sie einen neuen Ansatz in der Therapie maligner Erkrankungen und sind aktueller Bestand diverser Studien. Besonders im Hinblick auf rezidivierende und refraktäre Erkrankungen, bei denen die bisherigen Standardtherapien wirkungslos sind, stellen sie eine neue Hoffnung dar.

Ziel dieser Studie ist es, die Verträglichkeit des Aurorakinaseinhibitors PHA-739358 bei Patienten mit fortgeschrittenen und refraktären akuten Leukämien, genauer AML, ALL und CML in Blastenkrise in einer Phase I-Studie zu untersuchen.

Dazu gehören die Ermittlung der maximal-tolerablen Dosis, Dosis-limitierender Toxizitäten sowie unerwünschter Nebenwirkungen jeglicher Art. Das Tumoransprechen auf das Pharmakum soll erfasst und als Grundlage für darauffolgende klinischen Studien verwendet werden.

Desweiteren soll die Durchführung der oben genannten klinischen Studie analysiert werden. Diese soll beispielhaft für die Arbeit der Onkologischen Studienzentrale des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf betrachtet werden. Im Hinblick auf die GCP-Richtlinien werden die der Studie angehörenden Prozesse diskutiert und typische Abläufe in ihren Vor- und Nachteilen erörtert. So können mögliche Schwächen und Optimierungsmöglichkeiten im klinischen Ablauf aufgezeigt und Lösungsansätze erarbeitet werden.

2 Einleitung

2.1 Definition akuter Leukämien

Akute Leukämien sind definiert als die maligne Neoplasie hämatopoetischer Vorläuferzellen, die mit einer klonalen Vermehrung und somit einer autonomen Proliferation, aber dem Verlust der Differenzierungsfähigkeit einhergeht. Je nach betroffener Zellreihe werden die Leukämien eingeteilt in die akute myeloische Leukämie oder in die akute lymphatische Leukämie, bei der die Entartung myeloischer und lymphatischer Vorläuferzellen zu Grunde liegen.

In der Regel treten akute Leukämien plötzlich auf, sind rasch progredient und führen ohne Therapie in sehr kurzer Zeit zum Tod. Die maligne veränderten Zellklone, die Blasten, verdrängen durch massive Vermehrung die reguläre Hämatopoese im Knochenmark. Hierdurch erklärt sich die Symptomatik der Erkrankung. Diese zeigt sich durch eine Anämie mit begleitende Schwäche, Müdigkeit und Dyspnoe, und durch eine Thrombozytopenie mit entsprechenden Blutungen, etwa Petechien oder Epistaxis. Durch eine bestehende Granulozytopenie kommt es desweiteren zu einer vermehrten Infektanfälligkeit.

Schließlich werden die Blasten in die periphere Blutbahn ausgeschwemmt und führen gegebenenfalls zu einer Infiltration anderer Organe. So kann es zu einer Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie oder zu einem ZNS-Befall kommen. Die Erstdiagnostik schließt die Erhebung der Anamnese, eine körperliche Untersuchung und die Bestimmung eines Differentialblutbildes ein. Unbedingt erforderlich ist jedoch die Knochenmarkspunktion und folgend morphologische, immunologische, zyto- und molekulargenetische Untersuchungen [Renz-Polster 2004].

2.2 Akute myeloische Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie ist definiert als die maligne Neoplasie hämatopoetischer Vorläuferzellen, überwiegend der myeloischen Reihe. Die Inzidenz liegt bei einem Alter von 45 Jahren bei 2,5/100.000/Jahr [Büchner 2006] und ist mit Zunahme des Alters deutlich steigend. So liegt sie bei einem Lebensalter von 70 Jahren bei 15/100.000/Jahr. Die Zahl der geschätzten Fälle liegt in Deutschland bei 3600/Jahr [Hellenbrecht 2003]. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 63 Jahre.

Die Ätiologie der AML ist bis heute weitgehend ungeklärt. Sie kann mit einer genetischen Prädisposition, zum Beispiel bei Trisomie 21 oder Klinefelter-Syndrom, oder mit einer vorausgegangenen Exposition kanzerogener Noxen einhergehen. Hier spielen Benzol, Zytostatika wie Alkylanzien und Topoisomeraseinhibitoren, und ionisierende Strahlung eine wichtige Rolle [Büchner 2006, S.2065].

Ursächlich kann auch eine andere Grunderkrankung vorliegen aus der eine AML entsteht, so zum Beispiel beim Myelodysplastischem Syndrom (MDS) oder anderen Knochenmarkserkrankungen. Diese Art der Leukämien werden als sekundäre Leukämien (sAML) bezeichnet [Leone 1999].

Sowohl bei diesen als auch bei den primären Leukämien sind in mehr als 52% der Fälle Chromosomenanomalien nachweisbar [Herold 2008]. Man unterscheidet balancierte und unbalancierte Translokationen. Da diese Translokationen prognostisch signifikant sind, wurde von der WHO eine auf die chromosomalen Merkmale bezogene Klassifikation erstellt, siehe Tabelle 2.1. [Harrison 2005, S.679].

Zur Diagnostik werden Knochenmark und peripheres Blut morphologisch untersucht. Die Diagnose einer akuten Leukämie kann bereits durch den Nachweis unreifzelliger Elemente in Blut und Knochenmark gesichert werden. Zur genaueren Differenzierung des Subtyps werden anschließend Zytochemie, Zytogenetik, Immunphänotypisierung und Molekularbiologie benötigt [Schaich 2007, S. 343].

Die Klassifikation nach der französisch-amerikanisch-britischen (FAB)-Gruppe bezieht sich auf die Morphologie der Zellen und wurde durch zytogenetische Merkmale ergänzt. Sie wird eingeteilt in die FAB-Subtypen M0 bis M7.

FAB-Subtyp	Bezeichnung
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung
M2	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung
M2baso	Akute Basophilen-Leukämie
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie
M3v	Akute Promyelozyten-Leukämie, mikrogranuläre Form
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M4Eo	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie
M5a	Akute Monoblasten-Leukämie
M5b	Akute Monozyten-Leukämie
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie

Tabelle 2.1: FAB-Klassifikation der AML nach Benett, 1976

Die World Health Organization (WHO) ergänzte das FAB-Schema durch molekulare und klinische Merkmale.

- 1. AML mit typischer Zytogenetik**
 - t(8;21)(q22;22)/AML1 (CBFa)/ETO
 - APL mit (15;17)(q22;q11-12)/PML/RARa
 - Eosinophilie inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q11)
 - CBFb/MYH11X
 - AML mit 11q23(MLL)Abn.
- 2. AML mit Mehrlinien-Dysplasie**
 - mit vorherigem MDS
 - ohne vorheriges MDS
- 3. Therapieassoziierte AML/MDS**
 - nach Alkylantien
 - nach Epipodophylotoxinen
 - andere
- 4. Nicht weitere klassifizierte AML**
 - minimal differenzierte AML
 - AML ohne Ausreifung
 - AML mit Ausreifung
 - Akute myelozytäre Leukämie
 - Akute Monozyten-Leukämie
 - Akute Erythroleukämie
 - Akute Megakaryozyten-Leukämie
 - Akute Basophilen-Leukämie
 - Akute Panmyelose mit Myelofibrose
- 5. Akute biphänotypische Leukämie**

Tabelle 2.2: WHO-Klassifikation der AML nach Harris et al, 2002

Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist der bedeutendste prognostische Faktor, ebenso die Abwesenheit einer extramedullären Leukämie. Weitere Faktoren zur Bestimmung der Prognose ergeben sich aus dem Alter des Patienten (insgesamt ist ab einem Alter von 60 Jahren die Prognose schlecht), aus chromosomalen Befunden, der Ausprägung einer Leukozytose und der Höhe von LDH im Serum [Harrison 2005, S.680].

2.3 Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen im Kindesalter und tritt im Erwachsenenalter mit einer Inzidenz von 1,4-1,8/100.000 wesentlich seltener auf [Gökbuget 2007, S.19]. Sie hat einen Altersgipfel <5 Jahre und einen zweiten Gipfel >80 Jahre. In Deutschland liegt die Zahl der geschätzten Fälle bei 550/Jahr [Hellenbrecht 2003].

Kongenitale Defekte können eine Rolle in der Ätiologie spielen. In den überwiegenden Fällen ist jedoch für die ALL des Erwachsenen keine Ursache zu eruieren. Durch unkon-

trollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark werden die drei Zellreihen verdrängt und es kommt zu Zytopenien. Die leukämischen Blasten können desweiteren Organe des lymphatischen Systems, aber auch des extralymphatischen Systems befallen. Am häufigsten kommt es zu einer Hepatosplenomegalie, seltener zum Befall des zentralen Nervensystems [Schaich 2007, S. 334].

Die leukämischen Blasten weisen verschiedene klonale Marker auf, mit deren Hilfe die ALL immunologisch klassifiziert werden kann. Mit Hilfe der FACS-Analyse kann die ALL folgend morphologisch als B-Linien- und T-Linien-ALL charakterisiert werden, welche selbst zusätzlich in weitere immunologische Subgruppen eingeteilt werden [Bene 1995].

Morphologische Klassifikation:

- L1: kleiner monomorpher Zelltyp; häufigster Subtyp
- L2: großer, heterogener Zelltyp; große Blasten, pleomorph mit multiplen Nukleoli
- L3: Burkitt-like Zelltyp; große homogene Blasten, mit weitem basophilen Zytoplasma mit Vakuolen

Tabelle 2.3: Morphologische Klassifikation der ALL nach Benett, 1976

Immunologische Klassifikation:

Subtyp	Häufigkeit (%)
B-Linien- ALL	74
Pro-B-ALL	11
Common ALL	50
Prä-B-ALL	4
T-Linien-ALL	26
Early T-ALL	6
Thymische T-ALL	13
Reife T-ALL	7

Tabelle 2.4: Immunologische Klassifikation der ALL nach Bene, 1995

In der hämatologischen Diagnostik zeigt sich bei 60% der Patienten eine Leukozytose [Gökbuget 2007, S.24]. Da das Fehlen von Blasten im Blut eine ALL jedoch nicht ausschließt, ist eine folgende Knochenmarkspunktion erforderlich, auf deren Basis die ergänzende Spezialdiagnostik erfolgt.

Ein weiteres Merkmal zur Differenzierung der Diagnose ist die Zyto- und Molekulargenetik; durch diagnostische Fortschritte können zahlreiche von Aberrationen betroffene Gene identifiziert werden und so ein genauerer Einblick in die Pathogenese der Er-

krankung erlangt werden. So wurde die Translokation $t(9;22)(q34;q11)$, das sogenannte Philadelphia-Chromosom entdeckt, bei welchem das entstandene BCR-ABL-Gen eine erhöhte Tyrosinkinaseaktivität aufweist [Ribera 2002].

Durch diese erhöhte Aktivität kommt es zu einer unkontrollierten Zellvermehrung, die mit einer mangelnden Apoptose einhergeht. Unter diesen Bedingungen kann eine gesunde Zelle in eine Tumorzelle umgewandelt werden und somit onkogen wirken. Bei der ALL des Erwachsenen (>50 Jahre) tritt das Philadelphia-Chromosom in 44% aller Fälle auf und ist insgesamt mit dem Alter zunehmend, bei Kindern liegt die Häufigkeit bei 2-5% [Selcker 1991]. Diese Erkenntnisse dienen als weitere therapeutische Ansätze [Pui 2004].

2.4 Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Die CML wird zu den sogenannten myeloproliferativen Erkrankungen (MPD) gezählt und hat eine Inzidenz von etwa 1/100.000/Jahr [Aulitzky 2006, S.2691]. Es sind alle Altersgruppen betroffen, jedoch gibt es einen Erkrankungsgipfel zwischen 50 und 55 Jahren [Goldmann 2003].

Die Pathogenese ist gut charakterisiert worden, so wurde infolge der Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ das BCR-ABL-Fusionsgen ausfindig gemacht, welches für ein Protein mit erhöhter Tyrosinkinaseaktivität kodiert [Faderl 1999]. Dieses spielt eine wichtige Rolle in der Regulierung von Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose. Bei der CML ist das sogenannte Philadelphia-Chromosom in ca. 95% der Fälle nachweisbar [Savage 1997].

Der Verlauf der CML ist wesentlich langsamer als der der akuten Leukämien. Von der BCR-ABL-Translokation über die maligne Entartung einer Stammzelle bis hin zur Diagnosestellung vergehen etwa sechs Jahre. Die Ätiologie der Erkrankung ist durch ionisierende Strahlung oder Benzol-Exposition gegeben, in der Mehrzahl der Fälle bleibt sie jedoch unklar [Aulitzky 2006, S.2691].

Die CML verläuft in drei Krankheitsstadien. Die chronische stabile Phase dauert etwa sechs Jahre an und geht dann in die Akzelerationsphase über. Dieses Stadium dauert ungefähr ein Jahr und leitet schließlich über in die Blastenkrise, bei der es zu einem raschen Anstieg der Blasten kommt, ähnlich dem Verlauf einer akuten Leukämie [Hochhaus 2007, S.382]. Die deutsche CML-Studiengruppe definiert die Blastenkrise durch einen Anteil der Blasten im peripheren Blut und/oder im Knochenmark >30% und zytologisch oder histologisch gesicherte blastäre Infiltrate außerhalb des Knochenmarks, der Milz oder der Lymphknoten [Hochhaus 2007, S.393]. Diese Art von Infiltraten bezeichnet man als Chlorome.

Die Symptome der CML äußern sich, neben den mit den Zytopenien verbundenen Beschwerden, häufig extramedullär. In der Blastenphase entstehen zumeist Hautinfiltrate

oder vergrößerte Lymphknoten. 75% der Patienten entwickeln außerdem eine Splenomegalie, 50% eine Hepatomegalie [Hochhaus 2007 S.379, Hehlmann 1993].

Die diagnostischen Mittel sind Knochenmarkspunktion, Blutbild und Blutausschrieb, sowie die Zytogenetik zum Nachweis der Translokation.

2.5 Aktuelle Therapien

Ziel aller Leukämie-Therapien ist die komplette Remission und somit das Untergehen des blastären Zellbildes, wobei sich Blutbild und Knochenmark vollständig erholen und normalisieren sollen. Man erreicht dieses Vorhaben durch Chemotherapien. Da keine genauen Standardtherapien definiert sind, erfolgen die Therapien im Rahmen von Studien.

Zytostatische Therapien werden in unterschiedliche Phasen eingeteilt. Begonnen wird mit der Induktionstherapie, bei der die Zahl maligner Zellen um drei Zehnerpotenzen abfallen muss, darauf folgt die Konsolidierungstherapie. Hier sollen weitere leukämische Zellen vernichtet werden und in einer anschließenden remissionserhaltenden Therapie stabil beseitigt bleiben [Renz-Polster 2004, S.302]. Je nach Erkrankung werden studienprobierte Therapieprotokolle genutzt.

Bei der Induktionstherapie der **AML** nutzt man beispielsweise das TAD- und HAM-Regime. Diese Therapie besteht aus Gabe von Thioguanin, ARA-C, Daunorubicin und Mitoxantron [Aulitzky 2006, S. 2620]. Hier liegt die Rate der kompletten Remissionen bei 60-80%, die 5-Jahresrezidivrate bei etwa 30%, diese ist jedoch abhängig vom Typ der Leukämie, dem Alter des Patienten und der Zytogenetik. Insgesamt zeigt sich ein frühes Rezidiv als therapeutisch ungünstig [Wetzler 2005].

Die Therapie der **ALL** erfolgt in Deutschland nach den Studienprotokollen der GMALL, von denen es insgesamt sieben Therapiestudien gibt. Seit 1981 wird dort die Mehrheit der ALL-Patienten in Deutschland erfasst [Gökbuget 2000, Dugas 2003].

Patienten mit großer Tumormasse oder Leukozytenzahlen über 25.000/ μ l erhalten in den GMALL-Studien eine Vorphase-Therapie bestehend aus Dexamethason und Cyclophosphamid. Substanzen für die Induktionstherapie sind Vincristin und Steroide, wie Dexamethason und Prednison. Diese werden in Kombination mit Anthrazyklinen (Daunorubicin oder Adriamycin) verabreicht, was die Remissionsrate erhöht und verlängert [Bassan 1996].

Auch Asparaginase wird in den meisten Studien während der Induktionsphase eingesetzt und wirkt sich positiv auf das leukämiefreie Überleben (LFS) aus [Duval 2002]. Weitere Medikamente werden in mehreren Studien zusätzlich gegeben, so etwa Hochdosis-Cytarabin (HDAC) oder G-CSF. Bei Letzterem konnte eine signifikante Reduzierung der Dauer der Neutropenie nachgewiesen werden [Larson 1998, Ottmann 1995].

Insgesamt wird die Therapie der ALL durch Subentitäten den spezifischen Protokollen zugeordnet, wie zum Beispiel für Patienten mit Philadelphia-Chromosom, einem Alter

>60 Jahren, einer T- oder B-ALL oder dem Bestehen eines Rezidivs der Erkrankung.

Die Therapie der Wahl bei **CML** in den 80er Jahren bestand aus der Gabe von Hydroxycarbamid (Litalir®) zur Reduktion der leukämischen Zellen. Seit Erkennung des Philadelphia-Chromosoms ist jedoch das Medikament Imatinib (Glivec®) in den Vordergrund gerückt. Dieses ist ein spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Aktivität der Tyrosinkinase ABL in den neoplastischen Zellen hemmt und dabei die pathologisch erhöhte Proliferation der mutierten Blutzellen unterdrückt [Druker 2001]. Durch Imatinib konnte, bei neu diagnostizierter CML, in mehr als 80% der Fälle eine komplette zytogenetische Remission erreicht werden, welche in den meisten Fällen stabil erhalten blieb [Deininger 2005]. Dadurch wurde Imatinib bei der Behandlung der CML zur Therapie der ersten Wahl erklärt.

Interferon- α ist ein weiteres Medikament in der Therapie der CML, immunmodulatorisch wirksam und in der Therapie der CML gute Ergebnisse erzielend. In 70-80% der Fälle kann eine stabile hämatologische Remission erreicht werden, bei 5-15% kommt es sogar zu dauerhaften zytogenetischen Remissionen [Hehlmann 1994, Talpaz 1991].

Als andere therapeutische Option gilt die allogene Knochenmarks- (KMT) oder Stammzelltransplantation (PBSCT). Das Prinzip der KMT besteht aus einer vorherigen Konditionierung, welche eine intensive Zytostatikatherapie, eventuell mit anschließender Ganzkörperbestrahlung beinhaltet. Dabei sollen sämtliche leukämische Zellen und Zellen der Immunsuppression vernichtet werden, damit anschließend durch intravenöse Gabe die Spenderstammzellen verabreicht werden können. Diese siedeln sich dann im Knochenmark des Patienten an und restaurieren eine neue und gesunde Hämatopoese [Kröger 2004].

Bei der **AML** kann durch eine allogene Transplantation, nach primärem Versagen einer Induktionschemotherapie, in 15-20% der Fälle ein krankheitsfreies Überleben erzielt werden [Zander 1985]. Bei unbehandeltem ersten Rezidiv oder auch in zweiter Remission ist eine Indikation zur Transplantation gegeben, wodurch 39% der Patienten geheilt werden können [Clift 1992].

Während einer ersten Remission der AML ist die Stammzelltransplantation die Konsolidierungstherapie mit dem höchsten antileukämischen Effekt, ihre Indikation jedoch umstritten. Die Einteilung der AML nach bestimmten Risikogruppen, bezogen auf zytogenetische Aberrationen, soll deshalb die Indikationsstellung erleichtern.

Auch bei der **ALL** stellt ein primäres Therapieversagen eine Indikation zur Transplantation dar. Patienten, die insgesamt eine schlechte Prognose besitzen, haben durch eine Hochdosis-Chemotherapie plus Transplantation jedoch Heilungsraten von 10-20%, ebenso nach einem zweiten Rezidiv, welches mit einer konventionellen Chemotherapie nicht mehr behandelbar ist [Wingard 1990].

Während bei einer ersten Remission nach individuell vorhandenen Risikofaktoren eines jeden Patienten entschieden werden muss, gilt die Knochenmarkstransplantation bei einer zweiten ALL-Remission als Therapie der Wahl. Hochrisikopatienten etwa (zum Bei-

spiel Philadelphia-Chromosom positiv, >35 Jahre) profitieren von einer Transplantation [Thiebaut 2000].

Bei der **CML** ist die Stammzelltransplantation die einzige Möglichkeit zur Heilung. Seit des Vorhandenseins von Imatinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitors, besteht für Patienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind, jedoch eine Therapie-Alternative. Insgesamt ist die Stammzelltransplantation eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten, die unter Imatinib innerhalb von drei Monaten keine komplette hämatologische Remission geschafft haben oder sich in einer akuten Blastenkrise befinden [NCCN 2008].

2.6 Aurorakinasen

Aurorakinasen gehören zu den Regulatoren des Zellzyklus, die in der Mitose benötigt werden. Die Proteine werden der Familie der Serin-/Threonin-Kinasen zugeordnet, welche als Schlüsselregulatoren in den verschiedenen Phasen der Mitose und Meiose identifiziert werden konnten [Katayama 2003]. Beim Säugetier ist die Aurora-Familie in die Aurora-A, Aurora-B und Aurora-C aufgeteilt. Diese ähneln sich in ihrer chemischen Struktur, differenzieren sich aber in Lokalisation, Aktivität und Funktion [Nigg 2001]. Seit ihrer Entdeckung werden die Aurorakinasen im Zusammenhang mit Tumorigenese gestellt [Göpfert 2002].

Aurora-A:

Das Gen für die Aurora-A ist auf dem Centrosom des Chromosoms 20q13.2 lokalisiert. In verschiedenen Zelllinien wurde gezeigt, dass Aurora-A überexprimiert als Onkogen wirkt, da es zu Anomalien und Aneuploidie der Centrosomen kommt [Zhou 1998]. Die Aurora-A findet sich häufig amplifiziert bei malignen Erkrankungen, wie etwa in Brust- und kolorektalen Tumoren, ebenso bei Pankreas-, Ovarial, Magen-, Blasen-, Leberzell- und kleinzelligem Ösophaguskarzinom [Sen 1997].

Sie befindet sich an den Zentrosomen, den Spindelpolen und an den Spindel-Mikrotubuli [Katayama 2003]. Die Aurora-A hat ihre höchste Aktivität in der Prometaphase des Zellzyklus und reguliert dort diverse Funktionen der Mitose. So ist sie zum Beispiel an der Zellreifung beteiligt [Berdnik 2002], an der Ausrichtung der Chromosomen in der Metaphase [Eyers 2003] und an deren folgender Trennung [Marumoto 2003].

Aurora-B:

Die Lokalisation des Gens der Aurora-B ist auf dem Chromosom 17p13.1. Dies ist eine Region, die in humanen Tumorzellen nicht typischerweise amplifiziert wird. Durch die Standardkriterien konnte die Aurora-B bisher nicht als Onkogen etabliert werden. Dennoch wurde in kolorektalen Tumoren eine erhöhte Aktivität der Aurora-B nachgewiesen [Tatsuka 1998].

Die Aurora-B ist ein Chromosomales-Passenger Protein, das mit anderen Proteinen einen Komplex bildet und als solches schließlich von den Centromeren zur Mitte der

Zentralspindel wandert und am Ende der Mitose zur Einschnürung dient [Zeitlin 2001]. Sie zeigt ihren Aktivitätspeak zwischen Metaphase und Telophase und verfügt ebenfalls über vielfältige Aufgaben zur Regulation des Zellzyklus, wie etwa die fehlerfreie Trennung der Chromosomen, die Zytokinese und die Regulation der mitotischen Checkpoints [Giet 2001].

Die Phosphorylierung des Histon H3 wird durch die Aurora-B reguliert, was für die Chromosomenkondensation während der Mitose notwendig ist [Keen 2004]. Eine Hemmung der Histon H3 Phosphorylierung geht folglich mit einer Hemmung der Zellteilung einher. Dieser Mechanismus ist die Grundlage neuer Ziele in der Therapie akuter Leukämien [Van 1998].

Aurora-C:

In gesunden Zellen scheint die Aurora-C keine bedeutende Rolle in der Mitose zu spielen. Ihr Vorkommen bezieht sich im Wesentlichen auf den Testis. Deshalb wird angenommen, dass die Aurora-C in der Regulation der Chromosomen-Segregation während der männlichen Meiose wirksam ist [Tang 2006]. Desweiteren wird eine gewisse Überschneidung mit der Funktion der Aurora-B vermutet und es wird davon ausgegangen, dass die Aurora-C ebenfalls als chromosomales Passenger-Protein wirksam ist [Sasai 2004].

2.7 PHA-739358

Das Medikament PHA-739358 ist ein spezifischer Inhibitor der Aurorakinasen A und B. Es hemmt selektiv die ATP-Bindungsstellen [Carpinelli 2007].

In verschiedenen präklinischen Studien ist die Wirkung von PHA-739358 auf Krebszelllinien getestet worden. In vitro konnte gezeigt werden, dass das Pharmakum gegen ein breites Spektrum von Krebszelllinien aktiv ist; in 28 von 29 getesteten Zelllinien erhielt man submikromolare Werte der IC₅₀ von 11nM. In Tiermodellen konnte man das Tumorwachstum bei intravenöser Gabe von PHA-739358 in vivo zwischen 68% und 98% reduzieren [Carpinelli 2007].

Eine Therapie mit PHA-739358 zeigte desweiteren in verschiedenen Geweben (Haut, Knochenmark) eine Hemmung der Phosphorylierung des Serin 10 des Histons H3 auf [Carpinelli 2007]. Somit können die Änderungen der H3-Phosphorylierung in klinischen Versuchen als Biomarker dienen.

Bei Zellen mit einem DNA-Gehalt von $>4N$ führt eine Behandlung mit PHA-739358 zu einer verstärkten Apoptose [Gontarewicz 2008]. Auch ist eine Reaktion nicht nur mit Aurorakinasen, sondern auch mit der Abelson Tyrosinkinase (ABL) festgestellt worden [Fancelli 2006].

PHA-739358 konnte in den bisherigen präklinischen Studien ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen [Carpinelli 2007]. Die Start-Dosen der darauf folgenden Studien basieren auf den Ergebnissen der non-klinischen Studien.

Da das Grundprinzip der Wirkung von PHA-739358 auf einer Hemmung des Zellzyklus in der Mitose beruht, ist es potentiell für alle Tumorerkrankungen verwendbar. Der hohe Proliferationsindex bei hämatologisch malignen Erkrankungen kann für diese Mitose-Inhibitoren eventuell von Vorteil sein.

Aktuell wird PHA-739358 in mehreren klinischen Phase-I und –II Studien erprobt. Hämatologische Erkrankungen wie akute Leukämien, aber auch solide Tumoren sind Bestandteil aktueller Studien.

2.8 Good Clinical Practice

Zur Durchführung klinischer Studien muss es Standards in Bezug auf wissenschaftliches Arbeiten geben, um Qualität zu sichern und Ergebnisse nutzen zu können. 1964 wurde in Helsinki eine Deklaration des Weltärztebundes verfasst, welche ethische Grundsätze für die Forschung am Menschen enthält [World Medical Association 1964]. Dieser Text, mehrfach revidiert und ergänzt, bildet die Grundlage zur Ausrichtung klinischer Studien, die Good Clinical Practice (GCP), auf deren Basis weitere wissenschaftliche Standards entwickelt wurden.

Eine erste GCP-Leitlinie wurde in Europa 1991 erstellt [CPMP 1991]. Aus Gründen der verbesserten Zusammenarbeit und der effektiven, gemeinsamen Nutzung von Studiendaten, wurden 1996 die GCP-Leitlinien aus Europa, Japan und den USA durch die internationale Harmonisierungskonferenz (International Conference of Harmonisation/ICH) zu einer gemeinsamen Leitlinie zusammengefasst [ICH 1996]. Nach Verabschiedung durch den CPMP wurde diese in Europa 1997 in Kraft gesetzt [CPMP/ICH/135/97]. Qualitätsstandards, korrekte Studienabläufe und eine damit verbundene Erhebung valider Daten sollen so ermöglicht werden.

Die GCP legt die Bedeutung und Rollen der einzelnen beteiligten Institutionen fest, die bei klinischen Studien mitwirken. Dies beginnt bei dem Sponsor einer Studie, meist durch ein Pharmaunternehmen dargestellt, welcher das jeweilige Pharmakum zur Erprobung stellt und die Studie finanziert. Die Pflichten des Sponsors einer klinischen Studie beinhalten neben Studiendesign, Qualitätssicherung und Finanzierung auch das Auswählen eines Monitors.

Die Monitore stellen eine weitere Instanz zur Qualitätssicherung dar und kontrollieren als Bindeglied zwischen Sponsor und Prüfeinrichtung den Verlauf klinischer Studien. Originaldatenkontrollen und Datenkorrekturen charakterisieren einen Teil ihrer Arbeit.

Desweiteren hat der Sponsor die Aufgabe, Prüfarzte auszuwählen. Diese sind für die Durchführung des Studienprotokolls an einem Zentrum verantwortlich und wenden dieses gemeinsam mit Studienkoordinatoren an. Der Prüfarzt muss nachweisen können, dass die geforderten Ressourcen an der Prüfeinrichtung gegeben sind. Er ist außerdem verantwortlich für die Dokumentation in den Case Report Forms (CRF), für die Meldung von schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), für die Kommunikation mit der Ethikkommission, sowie für die Einverständniserklärungen der Patienten [Schwarz 2005].

Die Einverständniserklärung ist ein sehr wichtiges Dokument im Rahmen der ICH-GCP-Guideline und muss vor Verwendung von einer Ethikkommission zugelassen werden. Eine unabhängige Ethikkommission (Institutional Review Boards/IRB und Independent Ethics Committees/IEC), deren Genehmigung für den Antrag einer klinischen Studie eingeholt werden muss, spielt eine bedeutende Rolle beim Schutz der Probanden.

So prüft sie, ob eine klinische Studie in ihrer Durchführung ethisch gerechtfertigt, ein Studienzentrum zur Ausrichtung geeignet und die Aufklärung für das Einverständnis eines Patienten hinreichend ist. Die Abwägung von Nutzen und Risiko eine Studie wird in diesem Rahmen ausführlich erörtert. Nach GCP-Guideline sollte eine Kommission mindestens fünf Mitglieder haben, davon ein nichtwissenschaftliches und ein Institutions-unabhängiges Mitglied [Eberhardt 2007].

Die Prüfarztinformation (Investigator´s Brochure /IB) beinhaltet alle für den Prüfarzt wichtigen Informationen, die er im Rahmen einer klinischen Studie berücksichtigen soll. Hier werden bisherige präklinische und klinische Studienergebnisse präsentiert und die Prüfsubstanz ausreichend dargestellt. Der Prüfarzt hat somit die Möglichkeit, Schlussfolgerungen in Bezug auf Zeitaufwand und Risiko der Studie zu ziehen und Entscheidungen zu treffen.

Desweiteren legen die folgend aufgeführten dreizehn ICH-Grundsätze, verankert durch die GCP-Verordnung im Arzneimittelgesetz (§ 40 Abs. 1 Satz 1 AMG), wichtige Prinzipien der Ausführung von Studien dar [Eberhardt 2007, S.22].

Die 13 ICH-Grundsätze der GCP

1. Klinische Prüfungen sollten gemäß der ethischen Grundsätze durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben und mit der Guten Klinischen Praxis sowie mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vereinbar sind.
2. Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollten die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den zu erwartenden Nutzen für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen werden. Eine klinische Prüfung sollte nur begonnen und fortgesetzt werden, wenn die zu erwartenden Vorteile die Risiken rechtfertigen.
3. Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer genießen oberste

Priorität und haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.

4. Die vorliegenden präklinischen und klinischen Informationen zu einem Prüfpräparat sollten die vorgeschlagene klinische Prüfung hinreichend stützen.
5. Klinische Prüfungen sollten wissenschaftlich fundiert sein und in einem klar formulierten, detaillierten Prüfplan beschrieben werden.
6. Eine klinische Prüfung sollte in Übereinstimmung mit dem Prüfplan durchgeführt werden, der zuvor durch ein Institutional Review Board (IRB) / eine unabhängige Ethik-Kommission (IEC) genehmigt / zustimmend bewertet wurde.
7. Die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer sowie die in ihrem Namen getroffenen medizinischen Entscheidungen sollten immer von einem qualifizierten Arzt oder gegebenenfalls einem qualifizierten Zahnarzt verantwortet werden.
8. Jede an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person sollte durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgabe(n) qualifiziert sein.
9. Vor der Teilnahme an einer klinischen Prüfung sollte von jedem Prüfungsteilnehmer eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung eingeholt werden.
10. Alle klinischen Prüfungsdaten sollten so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt werden, daß eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich ist.
11. Die vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen, anhand derer die Identifizierung der Prüfungsteilnehmer möglich wäre, sollte gewährleistet sein, wobei die Regelungen zum Schutz der Privatsphäre und zur Wahrung der Vertraulichkeit gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen eingehalten werden sollten.
12. Herstellung, Handhabung und Lagerung der Prüfpräparate sollten gemäß der geltenden Guten Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Practice) erfolgen. Sie sollten gemäß dem genehmigten Prüfplan angewendet werden.
13. Es sollten Systeme mit Maßnahmen eingeführt werden, die die Qualität jedes Aspektes der klinischen Prüfung gewährleisten.

[CPMP/ICH/135/97]

2.9 Phase I-Studie

In einer Phase I-Studie wird ein Medikament als Erstanwendung am Menschen erprobt. Hier werden an freiwilligen Probanden die Parameter Sicherheit, Toleranzgrenzen und Pharmakokinetik bestimmt. Dies geschieht erst nach vorherigen Untersuchungen des Medikamentes am Tier, in denen eine Wirkung der Substanz nachgewiesen und die toxische Dosis am Menschen gefunden werden kann. [Eberhardt 2007, S.62].

Ziel einer Phase I-Studie ist die Erfassung der Sicherheit der Prüfsubstanz und ihrer Wirkung auf den Menschen. Begonnen wird eine solche Studie mit einer sehr geringen Dosis, die anhand eines Sicherheitsfaktors aus den beim Tier beobachteten sicheren Dosen berechnet wird.

Es wird von Anfang an angenommen, dass die beginnende Dosis noch keine Wirkung im menschlichen Organismus zeigt. Im Verlauf der Studie kommt es zu einer Steigerung der Dosis während Sicherheitsparameter wie etwa Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur beobachtet werden. Genauso präzise werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert. Dies wird so lange fortgeführt, bis Toxizitäten auftreten, die die höchste, vom Menschen gut tolerierte Dosis charakterisieren [Eberhardt 2007, S. 63]. Die erlangten Ergebnisse werden zur Planung der folgenden Studien verwendet.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, multizentrische, einarmige, offene Phase I-Dosiseskalationsstudie des Pharmakums PHA-739358 für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter Leukämie, genauer AML, ALL und CML in Blastenkrise. Alle Patienten erhalten PHA-739358 als 3-stündige intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Zykluslänge beträgt 14 Tage und kann, falls es durch das Auftreten von Toxizitäten erforderlich wird, auf 21 Tage verlängert werden. Insgesamt sollen 30 Patienten in das Kollektiv eingeschlossen werden.

3.2 Patientenkollektiv

Die in die Studie eingebundenen Patienten wurden anhand eines Protokolles ausgesucht, welches genaue Einschluss- und Ausschlusskriterien aufführt.

3.2.1 Einschlusskriterien

1. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose einer rezidivierenden oder refraktären akuten myeloischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie oder chronischen myeloischen Leukämie in Blastenkrise [Harris et al. 1999], für welche keine alternativen Standardtherapien verfügbar sind. Die geeigneten Patienten müssen zusätzliche Kriterien erfüllen:
 - Nicht erlangte komplette Remission (CR) nach initialer Induktions-Chemotherapie oder nach Knochenmarkstransplantation (KMT)
 - Erstes Rezidiv innerhalb eines Jahres nach initialer CR (>5 % leukämische Blasten im Knochenmark oder erneut >5 % leukämische Blasten im peripheren Blut)
 - Fehlgeschlagene Re-Induktionstherapie nach erstem oder zweitem Rezidiv
2. Die letzte Chemotherapie muss mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn beendet worden sein. Eine Therapie mit Hydroxyurea sollte einen Tag vor der initialen Studientherapie abgesetzt werden
3. Die Patienten müssen älter als 18 Jahre sein
4. ECOG- Status 0-2

5. Normaler Blutdruck (<140/90 mmHg) mit oder ohne blutdrucksenkender Behandlung für mindestens eine Woche
6. Adäquate hepatische und renale Funktion, definiert über die Serumtransaminasen <2,5x ULN, Bilirubin <1,5x ULN und Kreatinin <1,5x ULN
7. Alle akuten toxischen Effekte (ausgenommen Alopezie) jeglicher vorheriger Therapien müssen auf Grad < 1 gemäß NCI CTCAE Version 3.0 (National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events) zurückgegangen sein
8. Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung des Patienten, hinweisend, dass sich der Patient der Natur seiner Erkrankung bewusst ist und über die folgende Behandlung informiert wurde, sowie über den experimentellen Status der Therapie, über Alternativen, möglichen Benefit, Nebenwirkungen, Risiken und mögliche Unannehmlichkeiten
9. Die Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten die planmäßigen Kontrollen, den Behandlungsplan, die Laboruntersuchungen und weitere Untersuchungen im Rahmen der Studie einzuhalten

3.2.2 Ausschlusskriterien

Das Vorliegen eines der folgenden Kriterien führt zum Ausschluss des Patienten aus der Studien-Registrierung:

1. Größere Operationen innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn oder noch keine vollständige Wiederherstellung nach vorausgegangenem chirurgischen Eingriff (außer chirurgische Maßnahmen als diagnostisches Mittel)
2. Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)
3. Unkontrollierte, nicht behandelte aktive Infektionen
4. Bekannte HIV-Infektion
5. Abnormale LVEF (<40%, diagnostiziert mittels TTE innerhalb der letzten zwei Wochen vor Studienbeginn)
6. Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. unkontrollierte Arrhythmien, instabile Angina pectoris) oder größere thromboembolische Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose) innerhalb der letzten sechs Monate
7. Schwangerschaft oder Stillzeit. Weibliche Patienten müssen der effektiven Kontrazeption zustimmen, sterilisiert oder postmenopausal sein. Männliche Patienten müssen ebenfalls effektiv verhüten oder sterilisiert sein und dürfen bis sechs Monate nach Studienende kein Kind zeugen. Die Definition der „effektiven Kontrazeption“ ist der Beurteilung des Principal Investigators überlassen

8. Vorliegen jeglicher medizinischer oder psychiatrischer Zustände oder laborchemischer Anomalien, welche die volle Compliance limitieren können, die Risiken im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation erhöhen oder mit der Auslegung der Studienergebnisse interferieren können, und so den Patienten nach Urteil des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen

Der Studienpatient sollte die Einverständniserklärung, den Informed Consent, unterschrieben haben, bevor es zu jeglichen Maßnahmen im Rahmen der Studie kommt.

3.2.3 Patientenausschluss von der Studienteilnahme

Die Patienten können die Therapie fortsetzen, bis es zu folgenden Ereignissen kommt:

- Kontinuierliche Progression der Krankheit
- Nicht akzeptable Nebenwirkung, welche die Beendigung der Behandlung verlangt
- Veränderungen des medizinischen Status des Patienten, die laut Urteil des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährden oder einen Behandlungsabbruch im Interesse des Patienten verlangen
- Abbruch auf Wunsch des Patienten
- Non-Compliance durch den Patienten in Bezug auf die Protokoll-Anforderungen
- Nicht-Erscheinen des Patienten zu den notwendigen Terminen. Hier muss sich jedoch bemüht werden, den Kontakt wieder herzustellen, um den Verlauf möglichst vollständig dokumentieren zu können.

3.3 Studienmedikament PHA-739358

PHA-739358 wird geliefert durch die Pharmafirma Nerviano Medical Sciences (NMS), Nerviano, Italien, als eine 10mg/ml sterile Lösung in 5% Dextrose. Diese ist bei Temperaturen von 2-8°C lichtgeschützt zu lagern. Die Lösung erscheint klar, farblos bis gelblich und ist frei von fremdartigen Partikeln. Sie befindet sich in Typ I-Glasampullen, welche jeweils 150mg von PHA-739358 enthalten. Vor Verabreichung muss die Lösung mit 5% Dextrose auf 500ml verdünnt werden. Die Infusionslösung wird vor Ort in der jeweiligen Apotheke des Prüfzentrums zubereitet.

3.4 Startdosis und Dosisescalation

Für alle Patienten sind vier Behandlungszyklen vorgesehen, sollten sich die hämatologischen Werte seit der Baseline nicht verändert haben. Bei Patienten mit Ansprache auf die Therapie sind bis zu sechs Zyklen verabreichbar. Jeder Patient bleibt solange in Behandlung, bis es zu einer Progression der Erkrankung kommt, eine inakzeptable Toxizität eintritt oder der Patient den Abbruch der Therapie wünscht.

Eine weiterführende Therapie bei Ansprechen auf die Studienmedikation ist, nach Absprache mit dem Sponsor, ebenfalls möglich.

Die erste Dosis sieht $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ für drei aufeinander folgende Tage in einem 14-tägigen Zyklus vor, das bedeutet eine Gesamtdosis von $300\text{mg}/\text{m}^2$ in jedem Zyklus. Diese Startdosis wurde aufgrund der Toleranz ausgewählt, die sich in bisherigen Studien zeigte. In diesen Studien wurden entweder die gleiche oder höhere Gesamtdosen verwendet.

Die Dosen werden in den Kohorten in folgenden Schritten erhöht:

Dosis-Stufe	Tägliche Dosis an Tag 1,2,3 (mg/m^2)	% Änderung zur vorherigen Dosis
-1	80	- ca. 20%
1 (Startdosis)	100	
2	150	+ ca. 50%
3	210	+ ca. 40%
4	280	+ ca. 33%

Tabelle 3.1: Dosiseskulation mit Angabe der einzelnen Dosis-Stufen

Folgende Regeln werden zur Dosiseskulation und zur Einteilung der Patienten in Kohorten verwendet:

- Drei Patienten werden in einer Kohorte auf eine gemeinsame Dosis-Stufe eingeschrieben, beginnend in Stufe 1.
- Sollten in dem jeweiligen Zyklus keine Dosis-limitierenden Toxizitäten (DLT) beobachtet werden, dann werden die folgenden drei Patienten in der nächst höheren Dosisstufe behandelt.
- Bei jeder Dosissteigerung werden maximal zwei Patienten gleichzeitig behandelt, welche für zwei Wochen beobachtet werden, ehe ein dritter Patient in dieser Kohorte mit der gleichen Dosis behandelt wird.
- Dieser dritte Patient wird ebenfalls nach der zweiten Infusion für zwei Wochen beobachtet, bis dann eine neue Kohorte die höhere Dosis-Stufe beginnen kann.
- Sollte einer der drei Patienten eine DLT erfahren, so werden drei weitere Patienten in dergleichen Dosis-Stufe behandelt. Sollte von dieser Kohorte dann niemand ein DLT erleiden, so wird die Dosis für die neue Kohorte um eine Stufe erhöht. Sollten jedoch ein oder mehrere Patienten eine DLT bekommen, so ist die Maximaltolerable Dosis (MTD) überschritten und drei weitere Patienten werden wieder in der vorherigen Dosis-Stufe therapiert.
- Eine Senkung der Dosis in das Level-1 wird vorgenommen, sollte die Dosis-Stufe 1 bereits die MTD überschreiten. Falls im Level 1 bei zwei oder mehreren Patienten DLTs auftreten, so wird die Studie nicht fortgeführt.

- Eine Dosissteigerung für Patienten während laufender Behandlung ist nicht erlaubt.
- Es werden solange Patienten in die Studie aufgenommen, bis die MTD gefunden und charakterisiert wurde.

3.5 Definitionen

3.5.1 Maximal-tolerable Dosis (MTD)

Die maximal tolerable Dosis wird wie folgt festgelegt: Sie ist mit dem Level assoziiert, in dem 0/6 oder 1/6 der Patienten im ersten Zyklus und 2/3 oder 2/6 der Patienten im folgenden Zyklus Dosis limitierende Toxizitäten (DLT) aufweisen. Zusammengefasst ist die MTD die höchste Dosis im ersten Zyklus, welche bei <33% der Patienten eine DLT auslöst.

3.5.2 Dosis-limitierende Toxizität (DLT)

Die verschiedenen Toxizitäten werden nach der NCI CTCAE Version 3.0 benannt und gelistet. Folgende Ereignisse müssen innerhalb des ersten Zyklus auftreten und mit dem Pharmakum PHA-739358 assoziiert werden können, um als DLT interpretiert werden zu können:

- Hämatologische Toxizität
 - Neutropenie Grad 4 (ANC <500/mm³) und Thrombozytopenie Grad 4 (Plt <25.000/mm³) für ≥ 6 Wochen, mit <5% normalen Progenitorzellen und Abwesenheit von Blasten im Knochenmark
- Übelkeit oder Erbrechen
 - Grad ≥ 3 Übelkeit oder Erbrechen, trotz maximaler antiemetischer Therapie
- Diarrhoe
 - Grad ≥ 3 Diarrhoe, trotz maximaler Therapie
- Kardiale Toxizität
 - Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf <35%, diagnostiziert durch ein transthorakales Echokardiogramm (TTE)
 - Abfall der LVEF von $\geq 20\%$ im Vergleich zum Ergebnis aus der Baseline-TTE
 - Rezidivierender oder symptomatischer Hypertonus (erhöht um >20 mmHg diastolisch im Vergleich zur Baseline oder >150/100 mmHg bei vorher normalen Grenzwerten), welcher nicht durch eine optimale antihypertensive Therapie regulierbar ist und die Infusion an ihrer vollständigen Durchführung hindert. Assoziierte Symptome sind u.a. Kopfschmerz, Schwindel und Tinnitus

- Andere nicht-hämatologische Toxizitäten
 - Grad ≥ 3 Toxizitäten, assoziierbar mit der Studienmedikation oder einer Änderung um zwei Grad zur Baseline
- Failure to recover
 - Gabe von $<60\%$ der zu applizierenden Dosis während des ersten Zyklus
 - Verzögerung von >2 Wochen bis zum nächsten Zyklus aufgrund von nicht-hämatologischen, PHA-739358-induzierten Toxizitäten

3.6 Dosis-Modifizierung

Abhängig von den Toxizitäten, die während einer Dosis-Stufe auftreten können, kann es notwendig werden, den nächsten Zyklus zu verzögern und/oder die Dosis zu erniedrigen. Dies wird von der jeweils stärksten vorhandenen Toxizität abhängig gemacht und nach folgendem Protokoll entschieden:

Stärkste Toxizität	Folgender Zyklus
<i>Hämatologische Toxizität</i>	
G4 ANC und PLT für >4 und <6 Wochen	Dosisreduzierung
G4 ANC und PLT für >6 Wochen mit 5% Progenitor Zellen	Therapieunterbrechung
<i>Kardiale Toxizität</i>	
LVEF im TTE $<35\%$	Therapieunterbrechung
Abfall der LVEF im TTE von $>20\%$ vs. BL	Therapieunterbrechung
Hypertonus wie in DLT definiert	Dosisreduzierung
<i>Nicht-hämatologische Toxizität</i>	
jede G3 Toxizität	Dosisreduzierung
jede G4 Toxizität	Dosisreduzierung
$\geq G3$ Hypersensitive Reaktion	Therapieunterbrechung

Tabelle 3.2: Fortführung der Studientherapie bei Auftreten von Toxizitäten

Pro Patient ist jeweils eine Dosisreduzierung zulässig. Sollten dennoch Nebenwirkungen in der niedrigeren Dosis auftreten, so wird der Patient von der Studie ausgeschlossen. Eine Dosissteigerung für einen Patienten ist nicht zulässig.

3.7 Begleitende Medikation

Die Studienpatienten dürfen nach Ermessen der Prüfarztes ohne Auflagen antiemetisch, antidiarrethisch, antifungal und analgetisch behandelt werden.

Bei hämatologischen Behandlungen muss auf einen granulozyte-colony stimulating factor (G-CSF) innerhalb des ersten Zyklus verzichtet werden. Ab Zyklus 2 kann G-CSF

mit Vorsicht verabreicht werden. Erythrozytenkonzentrate und Thrombozyten sollten, wenn benötigt, gegeben werden.

Patienten, welche neutropenisches Fieber oder eine systemische Infektion entwickeln, sollten sofort stationär aufgenommen und intravenös mit Antibiotika behandelt werden.

Zur antihypertensiven Therapie (ab einer Zunahme des diastolischen Wertes um >20 mmHg oder Werte $\geq 150/100$ mmHg) dürfen während der Infusion z.B. alpha- oder beta-Blocker gegeben werden, soweit der Hypertonus mit der verabreichten Studienmedikation assoziiert werden kann.

3.8 Zielgrößen der Evaluation

3.8.1 Pharmakokinetik und Biomarker

Ein gesamtes pharmakokinetisches Profil des Pharmakums PHA-739358 und seines N-Oxid Metaboliten PHA-816359 wird während des ersten Zyklus erstellt. Dazu bedarf es eines genauen Zeitplans, in dem es insgesamt zu einer Abnahme von etwa 75ml Blut kommt. Folgende Pharmakokinetik-Parameter sollen bestimmt werden:

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max} und t_{max}), die Halbwertszeit des Medikamentes (HWZ oder $t_{\frac{1}{2}}$), die Fläche unter der Kurve der Plasmakonzentration (AUC, Area under the curve), die Clearance (CL) und die Bioverfügbarkeit (volume of distribution/ V_{ss})

Zur Biomarker-Evaluation wird peripheres Blut und Knochenmark verwendet. Per FACS-Analyse werden der Phosphorylierungsstatus von Histon H3, ein DNA-Zellzyklus Profil und der Apoptosemarker Annexin V bestimmt.

Die Blutproben zur Auswertung der Pharmakokinetik werden in Heparin-Monovetten zu den angegebenen Zeiten abgenommen. Diese Proben werden direkt nach Abnahme auf Eis gekühlt, so dass sie für alle analytischen Schritte eine Temperatur von $2-8^{\circ}\text{C}$ halten. Dann werden sie zentrifugiert bei 3500rpm unter 4°C für 10 Minuten. Gleiche Portionen des Plasmas werden in Tubes pipettiert, exakt nach Tag, Zyklus und Uhrzeit beschriftet, bei minus 70°C eingefroren und in einem Container für die analytischen Arbeiten zu Nerviano Medical Sciences (NMS) geschickt.

Die Auswertungen werden zum Einen an der jeweiligen Universitätsklinik, zum Anderen direkt bei NMS erarbeitet. Das vor Ort am Prüfzentrum ausgeführte Verfahren ist die Flow Cytometrie (FACS), die für den Phosphorylierungsstatus des Histon H3, das DNA-Zellzyklus Profil und den Apoptosemarker Annexin V notwendig ist. Die Bewertung durch die Polymerase Chain Reaction (PCR) und Western Blot Analyse (WB) erfolgt bei Nerviano Medical Sciences (NMS).

Zeitplan der PK, BM und KM Abnahmen während des ersten Zyklus:

Tag	Zeitplan (Beispiel)	PK, BM und KM	Gesamte PK-Proben
Tag 1	8.30-9.00 Vor Infusion	PK, BM	1
	9.00 Infusionsstart		
	11.55 5min vor Ende	PK	2
	12.00 Infusionsende	PK	3
	12.15 15min nach Ende	PK, BM, KM	4
	13.00 1h nach Ende	PK	5
	17.00 5h nach Ende	PK	6
Tag 2	8.30-9.00 Vor Infusion	PK	7
	9.00 Infusionsstart		
	12.00 Infusionsende		
Tag 3	8.30-9.00 Vor Infusion	PK	8
	9.00 Infusionsstart		
	11.55 5min vor Ende	PK	9
	12.00 Infusionsende	PK	10
	12.15 15min nach Ende	PK, BM	11
	13.00 1h nach Ende	PK, BM	12
	16.00 4h nach Ende	PK, BM	13
	18.00 6h nach Ende	PK, BM	14
	24.00 12h nach Ende	PK, BM	15
Tag 4	9.00 24h nach Ende	PK, BM	16
Tag 8	9.00 120h nach Ende	PK, BM	17

Tabelle 3.3: Therapieprotokoll mit Infusions- und Blutentnahmezeiten anhand eines Zeitbeispiels

3.8.2 Labor

1. Ein **großes Blutbild und Zytologie**, beinhaltend Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten mit Differenzierung in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, Metamyelozyten, Myelozyten, Promyelozyten, Proerythroblasten und Blasten, werden in der Baseline und in jedem Zyklus an Tag 1 (vor Infusion), 4, 8, 11 und am Ende der Studienbehandlung benötigt.
2. Die **klinische Chemie** wird zur Baseline und jeweils zu Tag 1 (vor Infusion) und Tag 8 eines jeden Zyklus und am Ende der Behandlung abgenommen. Es werden jeweils Kreatinin, Albumin, Harnsäure, GOT, GPT, Harnstoff, Gesamt-Bilirubin, Natrium, Kalium, anorganisches Phosphat und LDH bestimmt.
3. Ein **Gerinnungsstatus** mit Quick-Wert und partieller Thromboplastinzeit (PTT)

wird ebenfalls zur Baseline, an den Tagen 1(vor Infusion), 4, 8 und 11 und am Ende der Behandlung erstellt.

4. Eine **Urinanalyse** mit Hilfe von Urinsticks wird zur Baseline, an Tag 8 im ersten Zyklus und in allen weiteren Zyklen >2 an Tag 1 (jeweils vor Infusion) und auch am Ende der Behandlung durchgeführt.
5. Ein **Schwangerschaftstest** für Frauen im gebärfähigen Alter wird innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Studientherapie durchgeführt.

3.8.3 Vitalzeichen

Nach einem genauen Protokoll werden regelmäßig gemessen:

- Größe:
 - Baseline
- Gewicht:
 - Baseline, Tag 1 jedes Zyklus, Ende der Behandlung
- Temperatur:
 - Baseline, vor jeder Infusion
- ECOG:
 - Baseline, Tag 1 jedes Zyklus, Ende der Behandlung
- Blutdruck/Puls:
 - Baseline
 - Zyklus 1 an Tag 1, 2, 3
 - * Vor der Infusion
 - * Stündlich während Infusion
 - * 1h nach Ende der Infusion
 - Zyklus >1 an Tag 1, 2, 3
 - * Vor der Infusion
 - * 1h nach Beginn der Infusion
 - Ende der Behandlung

3.8.4 EKG, TTE und Röntgen-Thorax

Ein Elektrokardiogramm mit zwölf Ableitungen wird zur Baseline, an Tag 3 des Zyklus 1 zum Ende der Infusion und am Behandlungsende geschrieben. Kommt es zu kardialen Auffälligkeiten werden zusätzliche EKGs geschrieben.

Zur Baseline und zwischen Tag 4 bis 14 des ersten Zyklus ist eine transthorakale Echokardiographie zur Bestimmung der LVEF erforderlich.

Ein Röntgen-Thorax wird ebenfalls zur Baseline und gegebenenfalls als notwendige Sicherheitsmaßnahme/Diagnostik aufgenommen.

3.9 Therapieansprechen

Das Ansprechen der Behandlung wird für die AML und Ph-Chromosom negative ALL anhand der Cheson Kriterien [Cheson 2003] evaluiert.

1. Morphologisch komplette Remission (CR)

- Keine Blasten im peripheren Blut
- Blasten im Knochenmark <5%
- ANC >1000/ μ l, PLT >100.000/ μ l bei Transfusions-unabhängigen Patienten (für RBC und PLT))

2. Morphologisch komplette Remission mit inkompletter Erholung des Blutbildes (CRi)

- Keine Blasten im peripheren Blut
- Blasten im Knochenmark < 5%
- ANC <1000/ μ l und/oder PLT <100.000/ μ l (remanente Neutropenie und/oder Thrombozytopenie)
- Keine extramedulläre Erkrankung

3. Partielle Remission (PR)

- Keine Blasten im peripheren Blut
- Blasten im Knochenmark >5%, aber <25%
- Keine extramedulläre Erkrankung. Im Rahmen dieser Studie darf eine Hepato- oder Splenomegalie vorliegen, sich jedoch nicht verschlimmern.

4. Behandlungsversagen (TF)

- Ausbleiben mindestens einer PR

Für die CML in Blastenkrise und die Ph-Chromosom positive ALL wird über die Klassifikation durch Sawyers [Sawyers 2002] das hämatologische Ansprechen und über die Einteilung von Talpaz [Talpaz 1991] die cytogenetische Entwicklung bewertet.

1. Komplette Remission (CR) (oder komplettes hämatologisches Ansprechen)

- Keine Blasten und unreife Zellen im peripheren Blut
- Blasten im Knochenmark <5%
- ANC >1500/ μ l, PLT >100.000/ μ l bei Transfusions-unabhängigen Patienten (für RBC und PLT)
- Keine extramedulläre Erkrankung, einschließlich einer palpablen Splenomegalie

2. Partielle Remission (PR) (oder inkomplettes Ansprechen)

- Keine Blasten im peripheren Blut, unreife Zellen jedoch vorhanden
- Blasten im Knochenmark >5%, aber <15%
- Leukozytenabfall von bis zu 50% seit der letzten Behandlung
- Keine extramedulläre Erkrankung. Hepato- oder Splenomegalie darf vorliegen, sich jedoch nicht verschlimmern

3. Behandlungsversagen (TF)

- Ausbleiben mindestens einer PR

Die Beurteilung des Therapieerfolges erfolgt im CRF dieser Studie anhand folgender Einteilung:

Hämatologisches Ansprechen	Extramedulläre Erkrankung	Gesamtansprechen
CR	nein	CR
CRi	nein	CRi
PR	nein (HSM darf vorliegen)	PR
TF	jegliche	TF

Tabelle 3.4: Beurteilung des allgemeinen Therapieansprechens anhand der Parameter Hämatologie und extramedulläre Erkrankung

3.10 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Als unerwünschte Arzneimittelwirkung bezeichnet man ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, betreffend einen Studienpatienten, welches behandelt werden muss. Eine UAW muss nicht zwangsweise in der Studienmedikation begründet sein. Die UAWs beinhalten folgende Punkte:

- Alle suspekten medizinischen Reaktionen
- Alle Wirkungen des Medikamentes, wie Überdosierung, Abusus, Sensitivität oder Toxizität
- Unfälle und Verletzungen, etwa in Folge von Schwindel als primäre Nebenwirkung
- Abnormalitäten in Untersuchungen und Diagnostik, welche einer Intervention bedürfen

Die Schwere der UAWs wird anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0 of the US National Cancer Institute, eingestuft. Für jedes Ereignis wird der schwerste Grad dokumentiert, der beobachtet werden konnte. Nebenwirkungen, die nicht in den CTCAE zu finden sind, werden in die Grade 1 (mild), 2 (moderat), 3 (schwer) und 4 (lebensbedrohlich) eingestuft.

Eine UAW muss darüber hinaus als schwer oder nicht schwer bewertet werden.

3.11 Schweres unerwünschtes Ereignis (SUE)

Jede UAW muss als nicht-schwere oder schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung klassifiziert werden. Sobald es als schwer eingestuft wird, muss dem Sponsor innerhalb von 24 Stunden ein erster Bericht erstattet werden, welcher in den anschließenden fünf Tagen ergänzt werden muss.

Hier sind genauere Angaben zu Verlauf, Schwere und Besonderheiten des Ereignisses anzugeben. Ein SUE wird anhand folgender Verläufe und Ereignisse klassifiziert:

- Tod
- Lebensbedrohlicher Zustand
- Krankenhauseinweisung oder Verlängerung eines bestehenden Aufenthaltes
- Persistierende oder schwere Arbeitsunfähigkeit
- Kongenitale Abnormalität/ Geburtsdefekt
- Permanente Beeinträchtigung einer Funktion oder benötigte Intervention, um genannte Schäden zu vermeiden

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Prüfzentrum Hamburg wurden sieben Patienten in die Studie eingeschlossen und zwischen Mai und Dezember 2006 behandelt.

Fünf (71%) der Patienten waren männlich, zwei (29%) waren weiblich. Das mediane Patientenalter lag bei 64 Jahren. Den Patienten wurden die Kennnummern #1, 2, 3, 9, 10, 12 und 14 zugewiesen.

Drei (43%) der Studienpatienten hatten eine AML. Ein (14%) Patient hatte die Diagnose einer Ph+ ALL. Drei (43%) weitere Patienten befanden sich in Blastenkrise auf der Basis einer Ph+ CML gemäß der WHO Klassifikation. Keiner der Patienten zeigte eine extramedulläre Beteiligung der Erkrankung.

Alle Patienten wurden bereits durch Chemotherapien behandelt. Sechs Patienten (86%) litten an wiederholten Rezidiven der Erkrankung, bei einem Patienten (14%) bestand eine refraktäre Erkrankung. Fünf (71%) der teilnehmenden Patienten erhielten bereits eine Knochenmarkstransplantation.

Bei allen Patienten konnten die Ausschlusskriterien verneint und die Einschlusskriterien bei fast allen Patienten bejaht werden. Bei Patient #9 waren die Leberwerte vor Studienaufnahme erhöht, dennoch wurde der Patient mit Einverständnis des Sponsors in die Studie aufgenommen.

Charakteristika	n(%)
Diagnose/davon Ph-positiv	
AML	3/0 (43)
ALL	1/1 (14)
CML in Blastenkrise	3/3 (43)
Rezidivierende Erkrankung	6 (86)
Refraktäre Erkrankung	1 (14)
Vorherige Chemotherapie	7 (100)
Vorherige KMT	5 (71)
Symptome bei Studieneinschluss	3 (43)

Tabelle 4.1: Baseline-Charakteristika der sieben in der Studie behandelten Patienten

4.2 Baseline

Bei Aufnahme in die Studie gaben drei der sieben Patienten Beschwerden an. Da diese bereits vor Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten waren, ist kein Bezug zu PHA-739358 vorhanden. Die bestehenden Symptome zeigten sich bei zwei der drei Patienten durch Müdigkeit und einen trockenen Mund. Nachtschweiß, Dyspnoe, Schmerzen im linken Knie, Chlorome der linken Brust und eine Pneumonie traten jeweils bei einem Patienten auf. All diese Symptome sind Folge der Grunderkrankung und nicht anders assoziierbar.

- Patient #2:** nächtliches Schwitzen G1
Müdigkeit G2
Dyspnoe G1
trockener Mund G1
- Patient #3:** Müdigkeit G1
Schmerzen und Schwellung linkes Knie G1
Chlorom linke Brust G2
trockener Mund G1
- Patient #14:** Pneumonie G3

Tabelle 4.2: Symptome bei Studieneinschluss

Die Blastenanteile der Patienten während der Baseline sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studienaufnahme in einer progressiven Erkrankung.

Patient	KM (Anteil Blasten %)	PB(Anteil Blasten %)
#1	12	nd
#2	14	0
#3	10	0
#9	81	0
#10	ne	52
#12	46	57
#14	34	1

Tabelle 4.3: Prozentualer Anteil der Blasten in Knochenmark (KM) und peripherem Blut (PB) bei den Studienpatienten während der Baseline

4.3 Dosis-Stufen

Drei der Studienpatienten (43%) wurden in die erste Kohorte eingeteilt und mit 100 mg/m² behandelt. Einem Patienten (14%) wurden in der dritten Dosis-Stufe 210 mg/m²

und drei weiteren Patienten (43%) in der höchsten Dosis-Stufe 280 mg/m² verabreicht.

4.4 Zyklen

Ein Patient (14%) wurde mit einem Zyklus behandelt, drei Patienten (43%) erhielten zwei Zyklen. Jeweils ein Patient (14%) erhielt drei, vier und sechs Zyklen.

Patient	Dosis-Stufe(mg/m ²)	Zyklen
#1	100	2
#2	100	2
#3	100	2
#9	210	4
#10	280	6
#12	280	3
#14	280	1

Tabelle 4.4: Zuordnung der Patienten zu Dosis-Stufen und Anzahl stattgefunderer Zyklen

4.5 Therapieansprechen

Patient #9, behandelt mit 210 mg/m², konnte nach zwei Behandlungszyklen die definierten Kriterien einer kompletten Remission (CR) erfüllen. Bei den weiteren sechs Patienten konnte nur ein Progress der Krankheit diagnostiziert werden. Das Ansprechen der Therapie wurde als Behandlungsversagen (TF) bewertet. Insgesamt konnte keine Reduktion der Blasten evaluiert werden, da zu viele Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

Patient	Dosis-Stufe(mg/m ²)	Tumoransprechen
#1	100	TF
#2	100	TF
#3	100	TF
#9	210	CR
#10	280	TF
#12	280	TF
#14	280	TF

Tabelle 4.5: Therapieansprechen in Zuordnung zu den Dosis-Stufen

4.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Müdigkeit, aufgetreten bei fünf Patienten (71%), gefolgt von intermittierendem Fieber und Mukositis. Diese kamen jeweils bei vier (57%) Patienten vor.

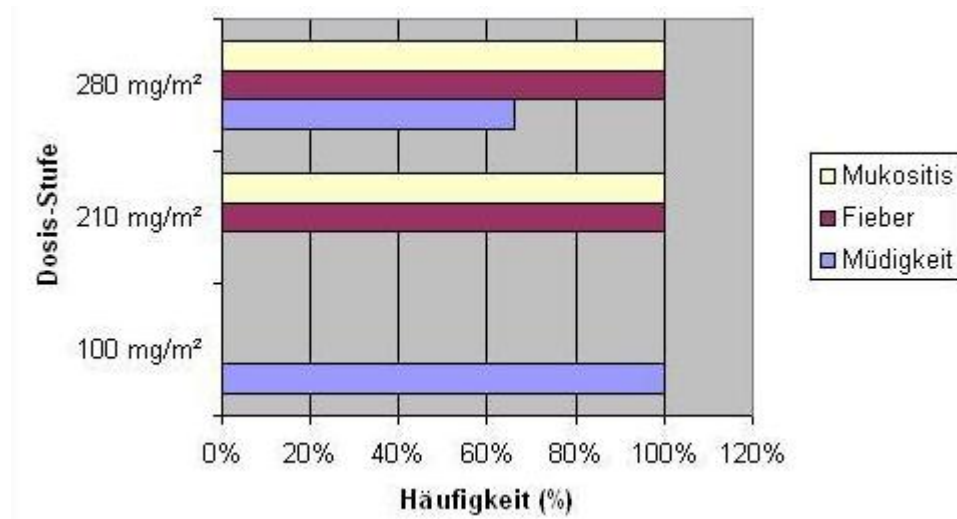


Abbildung 4.1: Häufigste UAW der einzelnen Dosis-Stufen

Die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich des Zusammenhanges zwischen UAW und PHA-739358 wurde mit den Ziffern 1-5 festgelegt. Es entspricht 1=unverbunden; 2=unwahrscheinlich; 3=möglich; 4=wahrscheinlich und 5=definitiv.

Die **Müdigkeit** trat bei den Patienten #1, 2, 3, 10 und 12 auf. Bei den ersten drei Patienten, die alle in der Dosis-Stufe 100mg/m² behandelt wurden, zeigte sich diese UAW in allen Zyklen mit den Graden 1 bis 2. Patient #10 litt während der ersten drei Zyklen unter verstärkter Müdigkeit Grad 2, die sich aber im Verlauf nicht mehr zeigte. Der Patient #12 entwickelte in Zyklus 2 bis zum Behandlungsende eine Müdigkeit Grad 2. Die Assoziation zwischen UAW und der Studienmedikation wurde als möglich eingestuft.

Ein weiteres häufig dokumentiertes UAW war das **Fieber**. So aufgetreten bei Patient #9, der im 3. Zyklus bis zum Behandlungsende Fieber Grad 1 entwickelte. Bei den Patienten #10, 12 und 14, die alle in der höchsten Dosis-Stufe (280 mg/m²) behandelt wurden, wurde Fieber als SUE gemeldet (siehe 3.8). Die Beziehung zur Studienmedikation wurde überwiegend als unwahrscheinlich bewertet.

Die **Mukositis** trat ebenfalls erst ab Dosis-Stufe 210 mg/m² bei Patient #9 auf und äußerte sich in Zyklus 1 mit Grad 2. Bei Patient #10 hielt sich die Mukositis intermittierend von Zyklus 1 bis zum Behandlungsende und betrug maximal Grad 2. Bei Patient

#12 musste eine Mukositis in Zyklus 3 sowie am Behandlungsende als SUE gemeldet werden. Hier kam es zu einem Auftreten von Grad 3.

Bei Patient #14 wurde gleichfalls ein solches SUE mit Grad 2 in Zyklus 1 und am Behandlungsende gemeldet. In Dosis-Stufe 210 mg/m² wurde die Assoziation zwischen UAW Mukositis und dem Studienmedikament als möglich, in der nächst höheren Dosis-Stufe von 280 mg/m² als wahrscheinlich eingeschätzt.

Weitere in den einzelnen Dosis-Stufen unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Dosis-Stufe 100 mg/m², Teilnahme von drei Patienten:

UAW	Grad CTC	n (%)	Bezug zu Studienbehandlung
Müdigkeit	1-2	3 (100)	3
Bauchschmerzen	1	2 (66)	3
Dyspnoe	1	2 (66)	1
Trockener Mund	1	2 (66)	1
Petechien	1	1 (33)	2
Nächtliches Schwitzen	1	1 (33)	1
Fieber	1	1 (33)	2
Veränderter Geschmack	1	1 (33)	3
Schmerzen linkes Knie	1	1 (33)	2
Chlorome linke Mamma	1	1 (33)	1

Tabelle 4.6: UAW in der Dosis-Stufe 100 mg/m²

Dosis-Stufe 210 mg/m², Teilnahme eines Patienten:

UAW	Grad CTC	n (%)	Bezug zu Studienbehandlung
Mukositis	2	1 (100)	3
Diarrhoe	1	1 (100)	2
Intermittierende Tachykardie	2	1 (100)	2
Somnolenz	3	1 (100)	2
Depression	2	1 (100)	1
Fieber	1	1 (100)	2
Inkontinenz	2	1 (100)	1

Tabelle 4.7: UAW in der Dosis-Stufe 210 mg/m²

Dosis-Stufe 280 mg/m², Teilnahme von drei Patienten:

UAW	Grad CTC	n (%)	Bezug zu Studienbehandlung
Fieber	1-2	3 (100)	2
Mukositis	1-3	3 (100)	4
Müdigkeit	2	2 (66)	2
Nächtliches Schwitzen	2	2 (66)	2
Diarrhoe	1-2	1 (33)	3
Kopfschmerzen	1	1 (33)	2
Petechien	1	1 (33)	2
Prärenales Nierenversagen	2	1 (33)	3
Alopezie	1	1 (33)	3
Hypertonus	1	1 (33)	3
Synkope	3	1 (33)	2
Vertigo	1-3	1 (33)	2
Dysphagie	1	1 (33)	1
Schüttelfrost	2	1 (33)	2
Emesis	1	1 (33)	2
Sturz aus Bett	1	1 (33)	1
Pneumonie	3	1 (33)	2
Bauchschmerzen	2	1 (33)	1
Hämoptysen	1	1 (33)	2
Herpes labialis	2	1 (33)	2
Schwellung Arm	2	1 (33)	1
Schwellung Kiefer	2	1 (33)	1
Sprechstörung	2	1 (33)	2
Sehstörung	2	1 (33)	2
Trockener Husten	2	1 (33)	1
Blutige Diarrhoe	1	1 (33)	1
Anurie	2	1 (33)	1
Polyurie	3	1 (33)	1
Depression	2	1 (33)	1
Trockener Mund	2	1 (33)	1
Dyspnoe	1	1 (33)	1
Epistaxis	2	1 (33)	1
Appetitlosigkeit	3	1 (33)	2
Blutungen (Mund, Urin)	3	1 (33)	2
Intermitt. SV-Arrhythmie	2	1 (33)	2

Tabelle 4.8: UAW in der Dosis-Stufe 280 mg/m²

Behandlungsende aller sieben Patienten:

UAW	Grad CTC	n (%)	Bezug zu Studienbehandlung
Fieber	1-2	4 (57)	2-3
Mukositis	1-3	4 (57)	3-4
Müdigkeit	1-2	4 (57)	2-3
Trockener Mund	1	3 (43)	1-3
Dyspnoe	1	3 (43)	2
Depression	2	2 (29)	1
Nächtliches Schwitzen	1	2 (29)	2
Bauchschmerzen	1	2 (29)	3
Inkontinenz	2	1 (14)	1
Intermittierende Tachykardie	2	1 (14)	2
Appetitsverlust	3	1 (14)	2
Pneumonie	3	1 (14)	2
Husten	2	1 (14)	1
Intrazerebrale Blutung	3	1 (14)	1
Petechien	1	1 (14)	2
Chlorome	2	1 (14)	1
Schmerzen linkes Knie	1	1 (14)	1
Veränderter Geschmack	1	1 (14)	3

Tabelle 4.9: UAW am Behandlungsende

4.7 Schweres unerwünschtes Ereignis

Bei drei (43%) Patienten wurden SUE gemeldet.

Patient #10 entwickelte intermittierendes Fieber, welches von Zyklus 1-4 zweimal als SUE gemeldet wurde.

Bei Patient #12 wurde Fieber in Zyklus 2 als SUE gemeldet, zusätzlich zeigte sich in Zyklus 3 und am Behandlungsende eine ausgeprägte Mukositis. Der Patient verstarb anschließend an einer intrazerebralen Blutung.

Bei Patient #14 wurde im ersten Zyklus Fieber als SUE gemeldet. Anschließend entwickelte der Patient eine Pneumonie und verstarb durch eine progrediente respiratorische Insuffizienz.

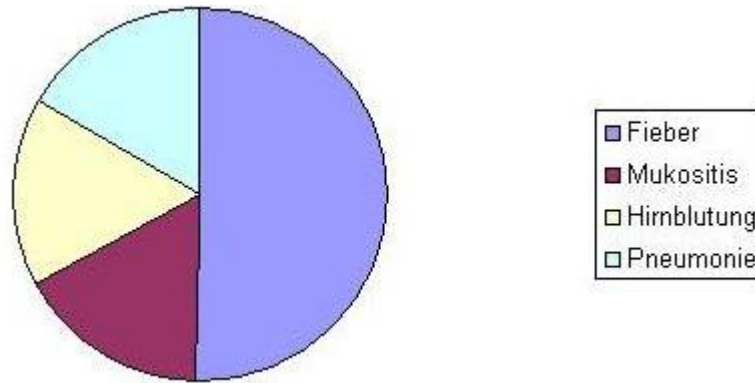


Abbildung 4.2: Häufigste SUE unter PHA-739358

Das am häufigsten gemeldete SUE war Fieber unklarer Genese bei drei Patienten in der Dosis-Stufe 280 mg/m²:

Bei **Patient #12** wurde Fieber als SUE im Anschluss an die zweite Infusion des zweiten Zyklus gemeldet. Der Patient hatte Temperaturen bis 40,5° C, die neutrophilen Granulozyten lagen bei 1,3 Mrd/l (1,8-7,7 Mrd/l), woraufhin die geplante Infusion an Tag 3 abgesagt wurde. Der Patient wurde stationär aufgenommen und mittels i.v.-Antibiose und Flüssigkeitszufuhr behandelt. Am folgenden Tag war das Fieber auf 38,0 °C gesunken.

Gegen ärztlichen Rat wurde der Patient am folgenden Tag entlassen. Drei Tage später wurde der Patient erneut in der Onkologischen Ambulanz behandelt, die Temperatur lag unter 38 °C und es bestand ein guter Allgemeinzustand. Der plötzliche Temperaturanstieg und der ebenso plötzliche Abfall zu normalen Werten lässt einen Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich erscheinen.

Patient #10 erlitt fünf Tage nach der letzten Infusion im ersten Zyklus hohes Fieber. Die neutrophilen Granulozyten waren bis auf 0,1 Mrd/l (1,8-7,7 Mrd/l) gesunken, das CRP lag bei 78 mg/l (<5 mg/l). Es konnte keine Infektionsquelle nachgewiesen werden. Der Patient wurde durch i.v.-Antibiose und Flüssigkeit versorgt.

Im Follow-up konnten im zweiten Zyklus Staphylokokken in den Blutkulturen nachgewiesen werden. Fraglich bleibt, ob dies der einzige Grund für das aufgetretene Fieber war. Unter weiterer Antibiose i.v. verbesserte sich der Zustand des Patienten, das Fieber sank und es konnte der dritte Zyklus der Studienmedikation verabreicht werden. Der Patient wurde im guten Allgemeinzustand und ohne Fieber entlassen. Zwei Tage später kam es erneut zum Fieberschub und zu einer Meldung als SUE durch Hospitalisierung. In beiden Fällen wurde keine Beziehung des Fiebers zur Studienmedikation hergestellt.

Der klinische Verlauf des Patienten #10 zeigte sich zusätzlich interessant durch einen stetigen An- und Abstieg der Leukozytenwerte. Während in Zyklus 1 die Leukozyten bis auf 0,5 Mrd/l (4,5-11,0 Mrd/l) sanken, pendelten sie ab Zyklus 3-6 intermittierend von

5 Mrd/l bis zu 115 Mrd/l.

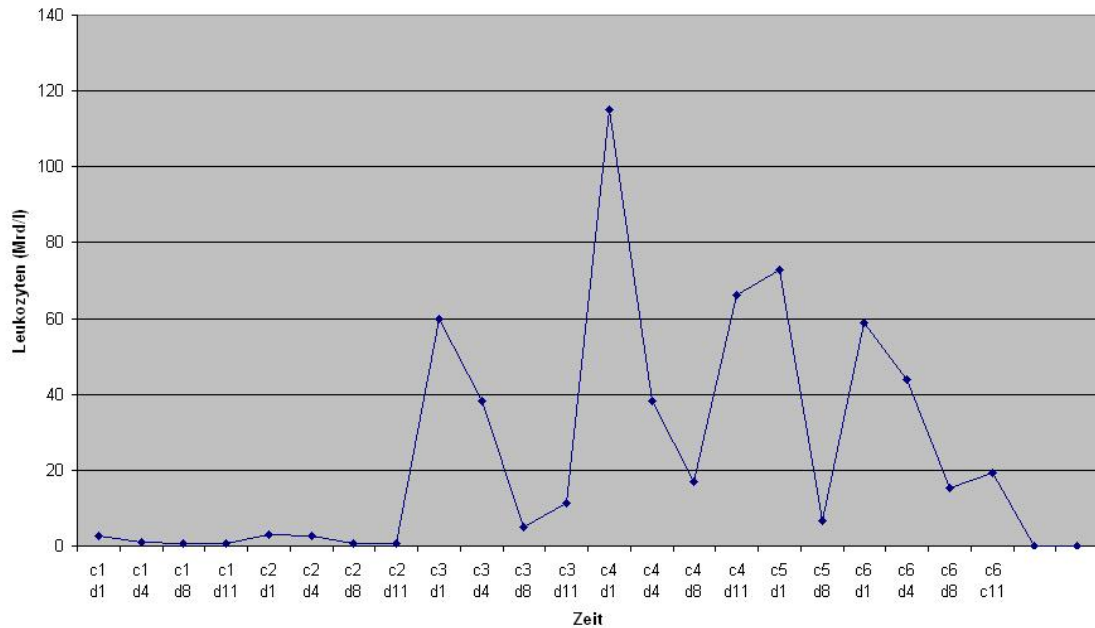


Abbildung 4.3: Leukozytenverlauf unter PHA-739358

Dennoch wurde der Patient #10 in der Studie weiterbehandelt und bekam insgesamt sechs Zyklen PHA-739358 verabreicht.

Grund für diese Entscheidung war ein bei [Giles 2007] ähnlich beobachtetes Phänomen der Leukozyten. Hier zeigte sich bei einem mit VX-680 behandeltem CML-Patienten ein Anstieg der Leukozyten mit jeweiligen Höhepunkten an den Tagen 1 der Zyklen, an welchen die Studienmedikation verabreicht wurde. Die Leukozyten-Peaks nahmen jedoch unter fortführender Therapie ab und ein Effekt der Therapie konnte verzeichnet werden.

Da nach sechs Zyklen bei Patient #10 dieser erhoffte Verlauf ausblieb, wurde die Therapie beendet.

Patient #14 bekam sechs Tage nach der letzten Infusion in Zyklus 1 Fieber und wurde stationär aufgenommen. Durch Antibiotikatherapie konnte das Fieber nicht gesenkt werden, ein Infektionsfokus konnte nicht auffindig gemacht werden. Desweiteren litt der Patient unter einer Mukositis Grad 2 und unter einer Progression der Blastenkrise der bestehenden CML. Ein Anstieg der Leukozyten auf 35,3 Mrd/l und das Auftreten von subkutanen Infiltraten konnte beobachtet werden. Der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen.

Das Follow-up eine Woche später meldete eine zunehmende respiratorische Insuffizi-

enz des Patienten, eine nosokomiale Pneumonie wurde diagnostiziert. Der Patient wurde antibiotisch und antimykotisch behandelt, in der Folge musste eine Verlegung auf die Intensivstation stattfinden. Hier wurde der Patient trotz Intubation zunehmend respiratorisch insuffizient und verstarb. Ein Zusammenhang des Fiebers mit der Studienmedikation wurde als möglich eingeschätzt.

Als weiteres SUE wurde bei **Patient #12** nach Ende des zweiten Zyklus eine ausgeprägte Mukositis CTC Grad 3 gemeldet, welche dem Patienten jegliche orale Aufnahme versagte. Der dritte Zyklus wurde neun Tage nach Beginn des zweiten Zyklus gestartet. Grund war eine Erhöhung der Leukozyten. Daraufhin folgte ein durch Exsikkose entstandenes, prärenales Nierenversagen. Das Kreatinin war auf 3,0 mg/d (0,7-1,1 mg/dl) angestiegen, der Harnstoff-Wert lag bei 59 mg/dl (8-26 mg/dl). Es zeigten sich erneut Temperaturanstiege bis auf 40°C.

Der Patient wurde stationär aufgenommen und unter Therapie mit Antibiotika und ausreichender Flüssigkeitszufuhr sank das Fieber, der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich und die Mukositis klang ab. Der Patient lehnte jedoch eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation und Antibiotika ab und wurde gegen ärztlichen Rat entlassen. Ein Zusammenhang der Mukositis mit dem Studienmedikament ist möglich.

Nach dem Studienausschluss des Patienten #12 erlitt dieser wenige Tage später auf dem Weg in die Onkologische Ambulanz einen Sturz mit Platzwunde an der linken Augenbraue. Eine durchgeführte Röntgen-Aufnahme des Schädels konnte keine Fraktur aufzeigen. Aufgrund einer signifikanten Thrombozytopenie (Thrombozyten 29 Mrd/l (150-300 Mrd/l)) und einer ebenfalls starken Anämie wurde der Patient mit Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten behandelt.

Im weiteren Verlauf wurde der Patient zunehmend somnolent und eine craniale Computertomographie diagnostizierte eine schwere intrazerebrale Blutung mit Verschiebung der Mittellinie und ein subdurales Hämatom. Aufgrund der infausten Prognose wurde kein operatives Eingreifen empfohlen und der Patient verstarb zwei Tage später.

4.8 Studienende

Insgesamt zeigte sich bei 5 (72%) Patienten ein *lack of efficacy*. Dies war der Grund für das Studienende der jeweiligen Patienten.

Ein Patient wurde aufgrund eines SUE (Pneumonie) nach dem ersten Zyklus aus der Studie ausgeschlossen, während ein weiterer Patient seine Einverständniserklärung nach vier Zyklen und einer erzielten kompletten Remission zurückzog. Alle sieben Patienten wurden mit mindestens einem vollständigen Zyklus behandelt.

4.9 DLT und MTD

Im Hamburger Prüfzentrum wurden als Toxizitäten eine schwere Pneumonie und Fieber definiert. Auch in den anderen, der Studie zugehörigen Prüfzentren zeigte sich ein gehäuftes Vorkommen von Fieber, febrilen Neutropenien und Pneumonien.

Das bei Patient #10 beschriebene Verhalten der Leukozyten unter Studientherapie wurde ebenfalls bei Studienpatienten in den anderen Prüfzentren beobachtet.

Diese Leukozytenanstiege kurz vor Gabe der folgenden PHA-739358-Infusion, verbunden mit einem Mangel des Therapieansprechens, legen den Schluss einer im Verhältnis zu der in der Studie verwendeten Zykluslänge zu geringen Halbwertszeit von PHA-739358 nahe.

Aufgrund des Toxizitätsprofils, des mangelnden Therapieansprechens und der zu kurzen Halbwertszeit wurde ein neues Therapieprotokoll erstellt. Dieses sieht eine vierwöchige Behandlung alle fünf Wochen mit einer dreistündigen Infusion von PHA-739358 an den Tagen 1,2,3 in der ersten Woche und an den Tagen 1 und 4 in den Wochen 2,3 und 4 vor.

Die maximal-tolerable Dosis konnte somit bisher nicht ermittelt werden.

4.10 Todesursache

Die häufigste Todesursache war das Fortschreiten der Erkrankung. Dieses war bei fünf (71%) Patienten der Fall. Vier dieser Patienten starben noch vor der Erhebung eines Follow-ups, Patient #9 verstarb ein Jahr nach Studienbeginn. Zwei Patienten verstarben aufgrund eines SUE; Patient #12 starb durch eine nicht mehr behandelbare intrazerebrale Blutung, die nach einem Sturz (nach Behandlungsende der Studie) innerhalb von drei Tagen zum Tode führte. Patient #14 verstarb durch eine als SUE gemeldete Pneumonie mit einhergehender respiratorischer Insuffizienz.

4.11 Good Clinical Practice

Im Hinblick auf die GCP-Richtlinien gestaltete sich die Durchführung der Studie oftmals schwierig. Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte und Ansätze beschrieben.

4.11.1 Patientenbetreuung und Studienprotokoll

Zwei Patienten, #2 und #3, wurden zeitgleich in die Studie aufgenommen und bekamen an den gleichen Tagen ihre Studieninfusionen. Hier entstand besonderer Druck die Blutentnahmen nach genauem Zeitplan in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 3 abzunehmen. Da nur ein Studienkoordinator zur Betreuung vor Ort war und weder das ärztliche, noch das Pflegepersonal der Onkologischen Ambulanz befugt ist, im Rahmen der Studie auszuhelfen, entstand eine sehr arbeitsintensive Situation.

Bei den ersten Patienten der Studie traten noch Schwierigkeiten bei der Programmierung des Infusomaten auf. Bei Patient #2 lief die Infusion 3,5 Stunden statt der vorgesehenen drei Stunden. Dabei bestand die Gefahr, auch bei dem parallel behandelten Patienten Verzögerungen zu verursachen. Diese Situation konnte bei den folgenden Patienten verbessert werden, so dass immer nur noch ein Patient zur gleichen Zeit behandelt wurde.

Bei Patient #10 stellte sich an Tag 1 des ersten Zyklus, kurz vor Ende des Infusion und somit vor Abnahme von insgesamt drei Pharmakokinetik- und Biomarker-Proben die Komplikation eines verstopften Venenverweilkatheters ein. Da das Legen eines neuen Zugangs einige Zeit in Anspruch nahm und die Abnahmen minutiös geplant sind, führte dies zu Verspätungen.

Die Infusionszeit lief von 08:22 Uhr bis 11:17 Uhr, folglich hätte eine PK-Abnahme um 11:12 und eine weitere um 11:32 stattfinden sollen. Stattdessen verzögerte sich die erste Abnahme durch das Legen eines neuen Zugangs und fand erst um 11:35 Uhr statt. Die PK-Abnahme 15 min nach Ende der Infusion wurde daraufhin vollständig ausgelassen. Die späteren Abnahmen (1 und 5h Stunden nach Infusionsende) konnten regelrecht abgenommen werden.

4.11.2 Untersuchungsmaterial

Während der ersten Studientherapien gab es Schwierigkeiten bei der Verwendung und Beschriftung der speziellen Entnahmeröhrchen für die Biomarker. Diese wurden anfangs von Mitarbeitern des Labors vorher beschriftet, etwa mit Entnahmezeitpunkt (z.B. pre-dose). Trotzdem kam es zu Beginn der Nutzung dieses Systems zu Verwechslungen. Diese führten zwar nicht zum Fehlen von Proben, aber zu einem großen Aufwand durch erneute Beschriftung und begleitende Kommunikation zwischen Study Coordinator und dem beteiligten Labor.

Die einzelnen Röhrchen wurden folgend immer genauer beschriftet, mit Entnahmezeitpunkt, Material (KM oder PB) und in einzelne Tüten verpackt, um einen schnellen Überblick sicherzustellen. So konnte ein reibungsloser Verlauf gesichert werden.

4.11.3 Stationäre Behandlung

Insgesamt zeigte sich die stationäre Behandlung der Studienpatienten als schwierig. Bei langzeitigem stationären Aufenthalt war den Stationsärzten bekannt, dass der jeweilige Patient an der Studie teilnahm und es wurde sich auf das Protokoll eingestellt.

Die Patienten, welche aber nur für einen Tag oder insgesamt für kurze Zeit aufgenommen wurden, waren für die ohnehin stark eingebundenen Stationsärzte eine zusätzliche Belastung. Hier konnte, bedrängt durch den vollen Stationsalltag, nicht flexibel auf Blutentnahmezeiten im Rahmen des Protokolls reagiert werden, auch das Verständnis für die genaue Durchführung des Studienprotokolls war teilweise nicht gegeben. So wurden Termine zu diagnostischen Untersuchungen festgelegt, obwohl die dreistündige Infusion

laut Protokoll ununterbrochen laufen soll.

Eine weitere Schwierigkeit war die richtige Lieferung der Studieninfusion aus der Apotheke. Die ersten Patienten wurden ambulant in der Onkologischen Ambulanz des Universitätskrankenhauses Eppendorf behandelt, so dass die Infusionen aus der Apotheke direkt in die Ambulanz bestellt wurden. Laut Protokoll werden an Tag 3 des ersten Zyklus die Patienten für eine Nacht stationär aufgenommen. Ein Patient wurde bereits früher auf der Station behandelt. Hier wurde die Infusion nicht zeitgerecht auf die richtige Station geliefert, womit sich der gesamte zeitliche Ablauf bis in den Nachmittag verschob.

4.11.4 Diagnostik

Nicht alle erforderlichen Untersuchungen, wie etwa Röntgen-Thorax, TTE oder Urinanalysen wurden durchgeführt. Problematisch zeigte sich die Terminvergabe zur Echokardiographie, so dass die meisten geforderten Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. Während der Baseline wurden bis auf Patient #10 alle Patienten mittels TTE regelrecht untersucht. In den folgenden Zyklen fiel das TTE jedoch meist aus. Lediglich bei Patient #1 wurde auch in Zyklus 1 und bei Patient #10 in Zyklus 4 eine Bestimmung der LVEF gemacht.

Oftmals fehlten auch Laborwerte. Teilweise war dies durch Verschiebung von Zyklen um einige Tage bedingt. Patient #12 begann seinen zweiten Zyklus einen Tag später am 6.12.06, statt am 5.12.06. Der Grund lag in organisatorischen Schwierigkeiten. Die folgenden Blutuntersuchungen dieses Zyklus sollten dementsprechend am 6.12., 9.12., 13.12. und 16.12. erfolgen. Die zytomorphologische Untersuchung wurde jedoch komplett an den ursprünglich vorhergesehenen Tagen durchgeführt, also am 5.12., 8.12., 12.12. und 15.12. Große Blutbilder wurden in der Onkologischen Ambulanz auch während der richtigen Tage des Zyklus angefertigt. Am 13.12.06 konnte aber kein einziger Wert dokumentiert werden.

Gleiches passierte bei Patient #10 in Zyklus 2. Auch hier begann der Zyklus einen Tag später, so dass teilweise gar keine Laborbefunde und andere Befunde nur vom Tag vorher (am 27.10. statt am 28.10.06) vorliegend waren.

4.11.5 Dokumentation und Monitoring

Die korrekte und ausführliche Dokumentation im Rahmen der Studie gestaltete sich als die größte Herausforderung. Zum Ausfüllen der CRFs werden sowohl während der Baseline, der Zyklen, als auch zum Ende der Studienbehandlung umfassende Daten benötigt. In den gesamten Prozess einer Studie sind viele verschiedene Personen involviert.

Zum Einen gehört das unmittelbar an der Studie beteiligte Personal dazu, etwa der Prüfarzt, sein Vertreter, die Study Nurse und der Study Coordinator. Diese sollen alle benötigten Informationen genau dokumentieren, zum Beispiel Vitalparameter und andere Untersuchungsbefunde, begleitende Medikation, mögliche Arznei-Nebenwirkungen und

alle anderen studienrelevanten Ereignisse. In einigen Situationen, etwa beim stündlichen Messen des Blutdrucks, half das Pflegepersonal vor Ort weiter. Die Akten der teilnehmenden Patienten wurden durch einen Aufkleber markiert, um den genauen Namen der Studie allen beteiligten Personen anzeigen zu können.

Zu Beginn der Studie lagen für die Study Nurses/Coordinators bereits selbst angefertigte Arbeitsblätter vor. Diese enthielten alle notwendigen Informationen des Studienprotokolls an den jeweiligen Behandlungstagen. Für das genaue Dokumentieren der verschiedenen Uhrzeiten im Rahmen der Pharmakokinetik- und Biomarker-Blutproben waren die Arbeitszettel unerlässlich. Diese wurden jedoch noch nicht vollständig genutzt. So wurden Einträge, zum Beispiel bezüglich des Befindens des Patienten, aufgetretener Nebenwirkungen und Uhrzeiten der verabreichten Studienmedikation, an verschiedenen Stellen der Akte notiert. Die Einträge fanden sich etwa auf den Visitenbögen der Ambulanzakte oder auf separaten Zetteln des Pflegepersonals wieder. Eine einheitliche Übersicht konnte so nicht entstehen und die anschließende Dokumentation in den CRFs wurde erschwert.

Desweiteren muss in jedem Zyklus eine extramedulläre Beteiligung der Erkrankung untersucht werden. Hier zeigte sich, dass körperliche Untersuchungsbefunde nicht ausreichend dokumentiert wurden und oftmals nur bei stationären Aufenthalten auffindbar waren. Bei den ambulant behandelten Patienten lag die Aufmerksamkeit der Ärzte während der Termine größtenteils bei der genauen Verabreichung der Infusion und den damit verbundenen Maßnahmen wie Nebenwirkungen und Vitalparameter. Die gründliche körperliche Untersuchung wurde oftmals übersprungen.

Die Source Data Clarification zeigte folglich während der Monitorings große Mängel. Das Einsammeln der Patientenakten für Dokumentation und Monitorings war ein weiteres großes Hindernis. Eine stationäre Akte wurde erst nach Monaten im Zentralarchiv wieder gefunden. Zwei ambulante Akten sind bis heute unauffindbar. Alle dokumentierten Angaben müssen sich jedoch laut GCP in den Patientenakten wiederfinden lassen. Die Dokumentation ließ sich teilweise durch elektronisch gespeicherte Befunde ersatzweise vervollständigen. Originaldokumenten zur Verabreichung der Studienmedikation und zum Nachweis anschließender Maßnahmen ist jedoch durch den Verlust unersetzlich.

Neben der Schwierigkeit, Akten nachträglich aufzufinden und studienrelevante Informationen aus den schlecht sortierten Akten zu beziehen, war das Fehlen von exakten medizinischen Angaben, die für das Ausfüllen der CRFs notwendig waren, ein großes Problem. UAWs wurden oft ohne CTC-Grad notiert, Verläufe blieben unklar. Anfangs nur im CRF festgehaltene Angaben mussten nachträglich in die Patientenakten eingetragen werden, so zum Beispiel die Assoziation der UAWs mit der Studienmedikation oder spezielle medizinische Schlüsse, wie etwa die Übertragung der FAB-Klassifikation der Leukämien in die im CRF verlangte Einteilung der WHO. Diese Maßnahme stellte einen weiteren großen Arbeitsaufwand dar.

4.11.6 Verlauf

Nach Behandlung der sieben Patienten im Hamburger Prüfzentrum wurde durch den Sponsor eine Änderung des Studienprotokolls vorgenommen: die Änderung bezog sich auf die Verabreichung des Studienmedikamentes im Hinblick auf die Zykluslänge und die Häufigkeit der Behandlungstage.

Die Neuerung, welche von der Ethikkommission erneut zugelassen werden musste, läuft unter der alten Studiennummer weiter, bringt jedoch verschiedene Abweichungen mit sich, so dass im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr darauf eingegangen wird.

5 Diskussion

Die Zielsetzung dieser Studie bestand aus der Bestimmung des Sicherheitsprofils und des Therapieansprechens des Pharmakums PHA-739358 in einer nicht-randomisierten, ein-armigen, multizentrischen, offenen Phase-I-Studie.

An der Studie nahmen sieben Patienten mit refraktären oder rezidivierenden akuten Leukämien teil. Die Patienten wurden in den Dosis-Stufen 100, 210 und 280 mg/m² behandelt. Alle Patienten erhielten mindestens einen vollständigen Zyklus mit PHA-739358. Bei einem behandelten Patienten kam es nach zwei Behandlungszyklen zu einer kompletten hämatologischen Remission, bei den anderen Patienten zeigte sich ein treatment failure.

Aufgrund aufgetretener Toxizitäten (Fieber, febrile Neutropenie, Pneumonie), eines mangelnden Therapieansprechens und einer für das vorliegende Protokoll zu kurzen Halbwertszeit von PHA-739358, wurde das Therapieprotokoll dieser Studie verändert. Bisher konnte somit keine maximal-tolerable Dosis definiert werden.

5.1 Aurorakinaseinhibitoren

Seit vielen Jahren ist die Entstehung von Krebs ein Schwerpunkt der medizinischen Wissenschaft. Die Erforschung zugrundeliegender Mechanismen konnte das Verständnis der Kanzerogenese in erstaunlicher Weise optimieren. Die immer detailliertere Betrachtung genetischer Veränderungen einer Zelle, die immer neueren Untersuchungsmethoden und Ideen verändern stetig die möglichen Behandlungsziele maligner Erkrankungen.

Zwei charakteristische Ursprünge bösartig veränderter Zellen sind a) durch Veränderungen der DNA einer Zelle, wie etwa die BCR-ABL Translokation bei dem sogenannten Philadelphia-Chromosom, oder b) durch den Verlust von Zellzyklus-Regulatoren gegeben [Mitelman 1994; Zhou 2000]. So wurde im Zusammenhang mit der Entstehung maligner Erkrankungen eine Fehlfunktion der Aurorakinasen nachgewiesen. Aurorakinasen spielen im Zellzyklus eine bedeutende Rolle für die Steuerung der Mitose [Carmena 2003, Andrews 2003].

[Katayama 2003] konnte belegen, dass Tumorzellen oft eine Überexpression der Aurorakinasen aufweisen und dadurch karzinogen wirken. Es konnte eine erhöhte Expression der Aurora-A in mehr als 50% der Magen-, Ovar- und kolorektalen Tumoren nachgewiesen werden. Auch in 94% der invasiv duktaalen Adenokarzinomen der Mamma wurde

durch [Tanaka 1999] eine verstärkte Expressierung der Aurorakinase A entdeckt. Eine überexprimierte Aurora-B wurde in vielen humanen Tumorzelllinien nachgewiesen. Die Aurora-C, welche normalerweise nur in Keimzellen vorhanden ist, konnte ebenfalls in einer hohen Prozentzahl bei kolorektalen Tumoren und anderen verschiedenen Tumorzelllinien überexprimiert entdeckt werden [Kimura 1999].

Basierend auf der Assoziation zwischen Aurora-Überexpression und Tumorigenese wurden die Aurorakinasen zu einem neuen therapeutischen Ziel und die Aurorakinaseinhibitoren entwickelt. Es wurden unter anderem die Substanzen MK-0457 (=VX-680), ZM447439, AZD1152, PHA-680623 und Hesperadin hergestellt, die aktuell in Studien erprobt werden. Da diese sich momentan noch in präklinischen und frühen klinischen Phasen befinden, sind derzeit noch keine spezifischen Informationen verfügbar.

Hesperadin hemmt die Aurora-B selektiv. Mit diesem Wirkstoff behandelte Zellen entgehen dem mitotischen Checkpoint und führen die Mitose erst von Metaphase bis Anaphase fort [Hauf 2003]. Klinische Versuche mit diesem Wirkstoff stehen noch aus.

Die Substanz **MK-0457 (=VX-680)** wirkt als Inhibitor aller drei Aurorakinasen. Sie hemmt die Zytokinese, während die anderen Stadien der Mitose bestehen bleiben. Dieses führt zu einer Polyploidie der behandelten Zellen und zu einer verstärkten Apoptose. In präklinischen Studien konnte durch diese Mechanismen ein vermindertes Tumorstadium nachgewiesen werden. Eine Tumoregression wurde bei Pankreas- und Kolontumoren und ebenfalls bei akuter myeloischer Leukämie dokumentiert. Die Behandlung humaner AML (HL60)-Zellen als Xenotransplant in Mäusen mit MK0457 resultierte in einer 98%igen Reduktion des Tumorstadiums verglichen mit Kontrollgruppen [Harrington 2004].

Auch laufende klinische Studien versprechen gute zukünftige Ergebnisse. Die erste Phase I-Studie des Medikaments VX-680, erprobt an Patienten mit soliden Tumoren, erzielte im Falle eines Patienten mit Lungenkarzinom und eines weiteren Patienten mit Pankreaskarzinom eine stabile Erkrankung. Weitere klinische Studien laufen.

[Carter 2005] konnte desweiteren aufzeigen, dass durch VX-680 zusätzlich die Aktivität der Fms-related Tyrosinkinase-3, welche bei der AML vermehrt vorkommt, sowie die Aktivität der Imatinib- und BMS-354825-resistenten ABL(T351I) Kinase gehemmt wird. Somit ist durch dieses Medikament möglicherweise ein neuer Ansatz in der Therapie der refraktären und rezidivierenden Leukämien gefunden. In aktuellen Phase I-Studien wird eben dieses Ansprechen von VX-680 auf refraktäre und rezidivierende Leukämien und auf fortgeschrittene Tumoren erprobt. Eine Phase II-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom existiert ebenfalls.

Bei Therapie eines CML-Patienten mit MK-0457 zeigte [Giles 2007] einen nach mehreren Behandlungszyklen weniger ausgeprägten Anstieg der Leukozyten. Dem vorausgegangen waren hohe Schwankungen der Leukozytenzahlen mit einem jeweiligen Höhepunkt am Tag der MK-0457 Infusion.

Diese Feststellung wurde bei Patienten #10, der unter großen Leukozytenschwankungen litt, als Grundlage für die weiterführende Behandlung mit PHA-739358 gewählt. In der Therapie mit PHA-739358 wurde jedoch der erwünschte Verlauf nicht erzielt, so dass eine für das zugrundeliegende Therapieprotokoll zu kurze Halbwertszeit gefolgert wird.

Eine weitere erprobte Substanz ist **MLN8054**, der erste zur oralen Anwendung verfügbare, selektive Aurora A-Inhibitor. Präklinisch konnte in verschiedenen Tumorzelllinien eine unterdrückte Proliferation beobachtet werden, ebenso ein verringertes Tumorstadium von humanen Tumor-Xenotransplantaten in Mäusen [Manfredi 2007]. In der ersten Phase I-Studie wurde MLN8054 täglich an sieben Tagen in einem 21-tägigen Zyklus oral verabreicht. Drei Patienten erzielten eine stabile Erkrankung. Die Studie wird momentan unter optimierten Bedingungen durchgeführt, um eine vollständigere Inhibition der Aurorakinase zu erreichen [Jones 2007].

AZD1152 ist ein Inhibitor der Aurorakinasen B und C und zeigt ähnliche präklinische Ergebnisse wie VX-680. Eine deutliche Verminderung des Tumorstadiums durch induzierte Apoptose konnte in Xenograften beobachtet werden [Wilkinson 2007]. Auch mit dieser Therapie konnte bei drei Patienten eine stabile Erkrankung erreicht werden [Schellens 2006]. Insgesamt wird vermutet, dass eine längere und kontinuierlichere i.v.-Verabreichung von AZD1152 einen signifikant höheren Effekt auf die Apoptose hat. Daher laufen aktuelle Studien mit einer erhöhten Frequenz der Medikamentengabe.

Die Substanz **ZM447439** hemmt ebenfalls alle drei Aurorakinasen und führt die behandelten Zellen in die Apoptose oder einen G1-Arrest [Carjaval 2006]. In Hep2 Karzinomzellen konnte [Long 2008] durch eine Behandlung mit ZM447439 eine verminderte Phosphorylierung von Histon H3 nachweisen. Die Zellen gingen folgend in die Apoptose. Auch hier zeigen sich die Aurorakinasen als ein vielversprechendes therapeutisches Ziel.

Bei beiden zuletzt genannten Substanzen konnte [Walsby 2008] eine Zuordnung der Aurora-A zu den FAB-Stadien der AML aufzeigen. 92% der untersuchten M3 AML Zellen waren Aurora-A positiv, hingegen waren 85% der M4 AML Zellen Aurora-A negativ. Dies bedeutet, dass möglicherweise nur Subgruppen der AML von einer Aurorakinaseinhibitor-Therapie profitieren.

Mit dem Wirkstoff **PHA-739358** sind neben der hier beschriebenen auch weitere Studien durchgeführt worden. So konnte nachgewiesen werden, dass PHA-739358, ähnlich wie VX-680, nicht nur wirksam die drei Aurorakinasen, sondern auch die BCR-ABL Tyrosinkinase hemmt [Fancelli 2006]. In Studien, die diese gemeinsame Komponente betrachten und PHA-739358 bei Imatinib-resistenten und Imatinib-sensitiven Zelllinien einsetzten, konnte eine antiproliferative Wirkung auch bei Imatinib-resistenten Zellen erzielt werden [Gontarewicz 2008].

Diese Kreuzreaktion mit der ABL-Tyrosinkinase stellt ein weiteres Ziel für die Behandlung der CML in Blastenkrise dar. Auch konnte eine antiproliferative Wirkung von PHA-739358 auf CD34+-Zellen beobachtet werden. Diese CD34+-Zellen wurden von

unbehandelten CML-Patienten und von Imatinib-resistenten Patienten (auch solche mit T315I-Mutation) in chronischer Phase oder Blastenkrise entnommen.

Gleiche Eigenschaften wurden bei der Substanz **PHA-680626** aufgedeckt. Neben den Aurorakinasen A und B wird auch die BCR-ABL Tyrosinkinase gehemmt. Nachgewiesen wurde dies bei Behandlung BCR-ABL positiver Zelllinien. Neben einer verringerten Phosphorylierung von Histon H3 wurde auch CrkL signifikant weniger phosphoryliert. Da diese beiden Wege durch PHA-680626 genutzt werden, besteht eine neue Behandlungsoption refraktärer CML, insbesondere derer mit T315I-Mutation [Gontarewicz 2008].

Vom gleichen Hersteller gibt es noch eine dritte Substanz, **PHA-680632**. Eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums konnte auch hier an verschiedenen Zelllinien nachgewiesen werden. Diese wurden in Tiermodellen als Fremdtransplantat mit gut verträglichen Dosen behandelt [Soncini 2006].

Die Substanz PHA-739358 wird aktuell in acht klinischen Studien angewendet. Die weiteren Studien sehen eine Behandlung mit dem Inhibitor bei soliden Tumoren, metastasierten soliden Tumoren, hämatologischen Malignitäten, Gleevec-resistenter CML und in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel oder Bevacizumab vor.

Die zuerst begonnene Studie testete **PHA-739358** als sechsstündige Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 in einem vierwöchigen Zyklus. Behandelt wurden Patienten mit fortgeschrittenen und vorbehandelten soliden Tumoren. Es konnte kein Therapieansprechen beobachtet werden, jedoch blieben acht von vierzig Patienten in einer stabilen Erkrankung für mindestens vier Monate. Die Aktivität des phosphorylierten Histon H3 wurde, untersucht in Hautbiopsien, bei acht von neun Patienten durch PHA-739358 deutlich reduziert. Als DLT zeigte sich eine Neutropenie Grad 3 bis 4 [De Jonge 2006].

Die darauffolgende Studie mit PHA-739358 beschäftigte sich ebenfalls mit soliden Tumoren. Das Pharmakum wurde als 24-stündige Infusion in einem zweiwöchigen Zyklus verabreicht. Erneut wurde kein Tumoransprechen erzielt, jedoch blieben elf der vierzig behandelten Patienten in einer stabilen Erkrankung. Als DLT zeigte sich eine Neutropenie Grad 3. Als weitere UAWs wurden Müdigkeit, Fieber und Diarrhoe gemeldet, welche als mild dokumentiert wurden. Der Phosphorylierungsgrad von Histon H3 war bei vier von fünf untersuchten Patienten herabgesetzt [Gautschi 2008].

Ein erfolgreiches Therapieansprechen des Studienmedikaments PHA-739358 konnte in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Phase I-Studie bisher nicht erreicht werden. Da es sich um eine Phase-I-Dosiseskalationsstudie handelt, ist dies nicht ungewöhnlich. Es gilt in erster Linie, das Sicherheitsprofil des Medikaments ausfindig zu machen, und, beginnend mit einer sehr niedrigen Dosis, langsam die maximal-tolerable Dosis zu erreichen. Umso mehr überrascht die komplette Remission des Patienten #9 im Dosis-Level 210 mg/m² nach zwei Zyklen.

Insgesamt zeigt sich in den bisherigen klinischen Studien mit den genannten Aurorakinaseinhibitoren immer eine Neutropenie als Dosis-limitierende Toxizität [Gautschi 2008]. Auch in den Aura-001 und Aura-002 Studien zeigt sich die Neutropenie als das häufigste SUE. In der Phase I-Studie mit PHA-739358 ist hingegen Fieber die häufigste und schwerste Nebenwirkung. Die Assoziation des Fiebers als Nebenwirkung der Studientherapie wurde vom Prüfer als möglich eingeschätzt.

Im Verlauf der Studie zeigte sich insgesamt ein mangelndes Ansprechen der Therapie mit PHA-739358. Es wurde deutlich, dass, wie bei [Giles 2007] bereits beobachtet werden konnte, es unter der Therapie mit PHA-739358 zu einem Rebound-Phänomen der Leukozyten kommt. Basierend auf der Annahme einer für einen 14-tägigen Zyklus zu kurzen Halbwertszeit, kommt es bereits vor Verabreichung der nächsten PHA-739358 Infusion zu einem erneuten Wachstum der leukämischen Zellen.

Diese Tatsache, gemeinsam mit den während der Behandlung mit PHA-739358 aufgetretenen Toxizitäten, führte zu einer Änderung des Therapieprotokolls. Es wurde die Zykluslänge von zwei auf vier Wochen ausgebreitet, mit einer dreistündigen Infusion von PHA-739358 an den Tagen 1,2,3 in der ersten Woche (so wie bisher) und nun zusätzlich an den Tagen 1 und 4 in den folgenden drei Wochen.

Insgesamt bieten sich weitreichende Möglichkeiten zur Verwendung und Forschung der Aurorakinaseinhibitoren. Alle diese Studien befinden sich noch in präklinischen und beginnenden klinischen Phasen. Unterschiedliche Anwendungen bei allen malignen Erkrankungen sind im Entwicklungsprozess. Bisher zeigen sich vielversprechende Verläufe der Studien und die Zeichen stehen gut, dass ein novativer Ansatz in der onko- und hämatologischen Behandlung gefunden ist.

5.2 Good Clinical Practice

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand aus der Analyse des Studienablaufs in Hinblick auf die GCP-Richtlinien. Hier zeigten sich die größten Schwierigkeiten in der sachgerechten Dokumentation, der Durchführung der benötigten Diagnostik und der Verfügung über die Patientenakten.

Die einzelnen Seiten der CRFs sind sehr komplex und die Interpretation der Dokumentation durch den Sponsor sehr genau. In jedem CRF gibt es einen „Physician’s comment“; hier können Ergänzungen, Kommentare und Erklärungen zu einzelnen CRF-Seiten notiert werden. Bei unklaren Angaben werden Rückfragen durch den Sponsor („Queries“) verschickt.

Besonders zu Beginn der Studie bestanden noch Unklarheiten in Bezug auf spezielle Angaben der Dokumentation. Alles in allem wurden für die ersten Patienten etwa 300 Queries durch den Sponsor zurückgeschickt. Die meisten Queries beinhalteten ähnliche

Fragen zu Laborwerten, Uhrzeiten und fehlender Dokumentation. So wurde bei Fragen bezüglich des Differentialblutbildes jeder Wert einzeln auf einer Seite nachgefragt. Es entstand ein enormer Schreibaufwand. Gleich zu Beginn wurde die Notwendigkeit geäußert, der Monitor möge sich bemühen, mit dem Sponsor eine geeignete Lösung zu finden. Leider gab es keine Reaktion auf diesen Wunsch, so dass die Queries sehr lange unbearbeitet blieben. Dies löste bei allen Beteiligten Unzufriedenheit aus, da ein gewaltiger Arbeitsaufwand entstand, parallel jedoch bereits die neuen Patienten Zeit und Aufmerksamkeit in Anspruch nahmen.

Da das Protokoll vorsieht, während der dreistündigen Infusion stündlich den Blutdruck und den Puls der Patienten zu messen, wurde das anwesende Pflegepersonal oft miteinbezogen. Problematisch zeigte sich daraufhin die fehlende Einarbeitung dieser Mitarbeiter in die Studie. Dementsprechend fehlte auch das Wissen über den besonderen Wert aller zu erhebenden Daten. Bei der Dokumentation zeigte sich dann das Bild unvollständiger Notizen. Fehlende Datierungen der Erhebungsbögen und unzureichende schriftliche Ausarbeitung der Untersuchungsbefunde machten die Nutzung von Informationen oft impraktikabel.

Desweiteren war die Zeitplanung durch das Studienprotokoll sehr streng gefasst und führte in einigen Fällen zu Verstößen. Organisatorische oder spontan entstandene Probleme, zum Beispiel ein während der Therapie entstandener Verschluss eines venösen Verweilkatheters, ließen keinen Raum für Flexibilität. So ergaben sich zum Einen aufwendige und intensive Arbeitssituationen, zum Anderen kam es dadurch zu weiteren Nachfragen durch den Sponsor. Generell können Situationen entstehen, in denen man sich nicht mehr protokollgerecht verhalten kann. Bei Blutentnahmen mit Komplikationen ist dann der Weg des geringeren Verlustes zu gehen. Dies lässt sich am Beispiel des verschlossenen Zugangs schildern: a) man verwendet alternativ den Zugang, über den die Infusion kurz vorher noch gelaufen ist, um im zeitlichen Rahmen zu bleiben oder b) man legt einen neuen Zugang und verstößt gegen das zeitliche Protokoll, da das neue Legen eines Katheters nicht bei allen Patienten schnell erfolgen kann.

Alle im CRF dokumentierten Angaben müssen sich in den Akten der Patienten wiederfinden lassen. Dies beinhaltet auch Einschätzungen und Bewertungen von, zum Beispiel, UAWs. Diese waren oftmals nicht klar dokumentiert in den Akten zu finden. Da in den Monitorings eine genaue Auflistung aller Entscheidungen durch den Prüfarzt verlangt wird, wäre die beste Maßnahme, einen CRF-ähnlichen Ordner oder ausführliche Arbeitszettel, auch auf der Station und in der Ambulanz, zu verwenden. Hier kann versucht werden, direkt am Ort der Ereignisse vollständigere Daten zu erheben. Damit wird die Dokumentation sehr erleichtert und vervollständigt, was ebenfalls die Arbeit der Monitore positiv beeinflusst.

Die Situation in der Onkologischen Ambulanz ist zur Behandlung von Studienpatienten nicht optimal. Täglich werden viele Patienten versorgt, das Pflegepersonal ist stark eingespannt. Dementsprechend ist auch die Führung und Ordnung der Akten zu bewer-

ten. Ungeordnete, überfüllte Akten, die das Dokumentieren erschweren, sind häufig. Da auch ein früheres Anlegen neuer Akten nur zu einem Übermaß an Akten führen würde, ist sicherlich die Einführung der elektronischen Akte sinnvoll. Diese wird mit Eröffnung des neuen Klinikums des Universitätsklinikum Hamburg der Fall sein. Dadurch wird die Dokumentation von Studien enorm erleichtert, da die Präsenz aller Dokumente im funktionierenden Fall gewährleistet ist. Die Ordnung einer elektronischen Akte wird folglich nicht nur Studienabläufe, sondern auch den klinischen Alltag vereinfachen.

Es zeigt sich insgesamt, wie groß der Anspruch und der Aufwand bei heutigen, nach GCP- Standard durchgeführten Studien sind. Eine Studie ist durch die vielen geforderten Untersuchungen und das strenge zeitliche Therapieprotokoll sehr komplex. Durch diese diffizile Situation können rasch Unzufriedenheiten sowohl auf Seiten des Prüfzentrums als auch seitens des Sponsors entstehen. Eine von Anfang an klare Kommunikation und gemeinsame Arbeitsweise ist unerlässlich. Fragen nach der Sinnhaftigkeit bestimmter GCP-Richtlinien können aufkommen.

Von Bedeutung ist daher eine gute Zusammenarbeit mit dem Monitor. Bedauerlicherweise war dies einer der Brennpunkte in der Durchführung der vorgelegten Studie. Der bis zur Änderung des Studienprotokolls für die Aura-003 Studie zuständige Monitor, verursachte in mehreren Situationen Schwierigkeiten. Genannt seien die Problematik der Queries und vor allem das gründliche Monitoring der CRF-Dokumentation. Erst nach Abschluss der Behandlung der sieben Patienten entstanden immer mehr Unklarheiten in Bezug auf deren Dokumentation, so dass ein zweiter source data check vom Sponsor gefordert wurde. Eine wiederholte und komplette Bearbeitung der CRFs durch einen neuen Monitor wurde anberaumt, was im Rahmen der Studie erneut für einen gewaltigen Arbeitsaufwand sorgte. Dies wäre durch eine von Anfang an genaue und gründliche Arbeit, und ein Einhalten der Sorgfaltspflicht des Monitors vermeidbar gewesen.

Die Phase I-Studie mit PHA-739358 zeigte insgesamt an konkreten Punkten Schwierigkeiten. Bezüglich der Organisation und Dokumentation konnten die Prozesse weitreichend optimiert werden, was sich auch auf folgende Aura-Studien im Hamburger Prüfzentrum positiv auswirken wird. Es veränderte sich die Ausarbeitung ausführlicher Arbeitszettel, die in der weiteren Nutzung stets besser und richtiger von allen Beteiligten angewandt wurden. Auch die Patientenbetreuung wurde dahinreichend besser, dass nicht mehr als ein Patient soll zeitgleich behandelt werden. Außerdem wird auf die geplanten Behandlungstage Rücksicht genommen, so dass alle angeforderten Untersuchungen an Werktagen durchgeführt werden können.

Alle diese Aspekte zeigen, dass ein optimaler Studienverlauf im klinischen Alltag nicht immer möglich ist. Daher wird für die nahe Zukunft eine Phase I-Einheit im Universitätsklinikum Hamburg geplant. Hier sollen speziell ausgebildete Studienärzte und Studienkoordinatoren arbeiten und eigene Patientenbetten bereitgestellt werden. Nur so kann bei den heutigen GCP-Anforderungen eine detaillierte und qualitativ wertvolle Studie durchgeführt werden.

Die Kooperation mit den neuen Monitoren klappt inzwischen sehr gut. Ein gegensei-

tiges Verständnis über die Arbeit des jeweils Anderen besteht. Fragen, Kritik und Optimierungsmöglichkeiten werden direkt angesprochen und auch die Monitoringbesuche finden mittlerweile in regelmäßigen Abständen statt. So wird versucht, das Studienprotokoll immer vollständiger durchzuführen und dem Sponsor qualitativ gute und schnelle Ergebnisse zu liefern. Die Zusammenarbeit mit dem Sponsor selbst verläuft ebenfalls erfreulich. Die dem Sponsor vorgetragenen Konflikte des Studienprotokolls mit dem klinischen Alltag wurden konstruktiv aufgenommen. Eine einberufene Konferenz zur Planung des weiteren Vorgehens erzielte letztlich gute Resultate und neue Motivation.

Die zeitliche Komplexität des Therapieprotokolls mit all ihren Blutentnahmen beherbergt jedoch weiterhin Risikofaktoren, die individuell nach Patient und möglicher UAW in unterschiedlicher Weise angegangen werden müssen. Weniger sollten hier Richtlinien erstellt werden, als die Souveränität der vor Ort anwesenden und betreuenden Personen gefördert werden.

6 Zusammenfassung

Aurorakinasen sind essentielle Regulatoren eines voll funktionierenden Zellzyklus [Kata-yama 2003]. Es konnte eine erhöhte Aktivität dieser Enzyme in verschiedenen Tumorzelllinien nachgewiesen werden [Zhou 1998, Sen 1997, Tatsuka 1998]. Eine Inhibition der onkogen wirkenden Aurorakinasen geht mit einem Verlust der Zellteilung und einer erhöhten Apoptoserate einher. Die Therapie mit Aurorakinaseinhibitoren stellt somit einen wichtigen neuen Ansatz in der Therapie maligner Erkrankungen dar [Van 1998].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung des Therapieansprechens und die Erstellung eines Sicherheitsprofils des Aurorakinaseinhibitors PHA-739358 in einer nicht-randomisierten, einarmigen, offenen, multizentrischen, Phase I-Studie für erwachsene Patienten mit refraktärer oder rezidivierender akuter Leukämie, genauer AML, ALL und CML in Blastenkrise. Die Studienmedikation wurde als 3-stündige intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen in einem 14-tägigen Zyklus verabreicht.

Dazu wurden sieben Patienten mit akuter Leukämie in den Dosis-Stufen 100, 180 und 210 mg/m² in mindestens einem Zyklus behandelt. Vor, während und nach der Therapie wurden Blutbilder, Knochenmarksbefunde und extramedulläre Untersuchungsbe-funde angefertigt und zur Bestimmung des Therapieansprechens herangezogen. Ebenso wurden Pharmakokinetik und Biomarker-Proben nach einem genauen Zeitplan abgenom-men.

Ein Patient befand sich nach Studientherapie in einer kompletten hämatologischen Re-mission, bei den anderen Patienten stellte sich ein Behandlungsversagen ein.

Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Fieber, Mukositis und Müdigkeit. Als schwere unerwünschte Ereignisse wurden Fieber, Mukosi-tis, Pneumonie und eine intrazerebrale Blutung gemeldet.

Durch ein mangelndes Therapieansprechen, einhergehend mit einer zu geringeren Halb-wertszeit von PHA-739358, einem Leukozyten-Rebound und aufgetretenden Toxizitäten unter der Therapie, wurde das Therapieprotokoll durch den Sponsor verändert.

Desweiteren wurde in dieser Arbeit der qualitative Ablauf der Phase I-Studie ana-lysiert. Als größte Schwierigkeit zeigte sich die nach GCP-Richtlinien geforderte Doku-mentation. Das Fehlen von im Rahmen der Studie erforderlichen Untersuchungen, die nicht vollständige Dokumentation in den Patientenakten und die Verfügung über eben diese, gestalteten die Arbeit an der Studiendokumentation sehr aufwendig. Das Anfert-

gen von ausführlichen, in die Patientenakte eingeklebten und somit für alle Beteiligten zugänglichen Arbeitszetteln, konnte die Qualität der Dokumentation optimieren. Das sehr komplexe Studienprotokoll konnte folglich immer besser umgesetzt werden. Auch die schließlich intensiviertere Zusammenarbeit mit den Monitoren schuf neue Motivation und brachte die Verbesserung von Prozessen mit sich.

7 Literaturverzeichnis

1. Andrews PD, Knatko E, Moore WJ, Swedlow JR. Mitotic mechanics: the auroras come into view. *Curr Opin Cell Biol.*2003;15:672-683
2. Aulitzky WE, Hehlmann R (2006). Chronisch myeloische Leukämie. In: Schmall HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Therapiekonzepte maligner Tumoren*. Springer, Heidelberg (Kompendium internistische Onkologie, 4. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage, Teil 2,)
3. Bassan R, Lerede T, Rambaldi A, et al. The role of anthracyclines in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996;10 (Supplement 2):s.58-61
4. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van 't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995 Oct;9(10):1783-6
5. Bene MC. Immunphenotyping of acute leukaemias. *Immunol. Lett.* 2005;98:9-21
6. Benett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Hematol.* 1976 Aug;33(4):451-8
7. Büchner T, Ehniger G, Lechner K, Schwarzingler I (2006). Akute myeloische Leukämie. In: Schmall HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Therapiekonzepte maligner Tumoren*. Springer, Heidelberg (Kompendium internistische Onkologie, 4. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage, Teil 2, S.2605)
8. Carmena M, Earnshaw WC. The cellular geography of aurora kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:842-854
9. Carpinelli P, Ceruti R, Giorgini ML et al. PHA-739358, a potent inhibitor of Aurora kinases with a selective target inhibition profile relevant to cancer. *Mol Cancer Ther* 2007;6(12 Pt 1):3158-68
10. Carter TA, Wodicka LM, Shah NP, et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11011-6
11. Carvajal RD, Tse A, Schwartz GK. Aurora kinases: New targets for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2006;12(23):6869-75

12. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogenic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992; 10;1723-1729
13. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products, Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community, June 1991
14. CPMP/ICH/135/97, Note for Guidance on Good Clinical Practice, July 1996
15. De Jonge M. A phase dose escalation study of PHA-739358 administered as a 6-hour infusion on day 1, 8 and 15 every 4 weeks in patients with advanced/metastatic solid tumors. Presented at the VIII. Congress of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM), November 18, 2006, Milan, Italy
16. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of Imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2640-53. Epub 2004 Dec 23. Review
17. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al.: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 344 (2001a) 1038-42
18. Dugas M, Messerer D, Hasford J et al. German Multicenter study group for adult ALL (GMALL): recruitment in comparison to ALL incidence and its impact on study results. *Ann Hematol* 2003;82:83-87
19. Duval M, Suci S, Ferster A, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood* 2002;99:2734-2739
20. Eberhardt R, Fortwengel G, Nagel M (2007). *Monitoring und Management klinischer Studien: mit ICH, AMG, MPG und EU-Richtlinien; ein Handbuch für die Praxis*. 4. Auflage, Aulendorf: ECV Editio Cantor Verlag.
21. Fancelli D, Moll J, Varasi M, et al. 4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles: identification of a potent Aurora kinase inhibitor with a favorable antitumor kinase inhibition profile. *J Med Chem*. 2006;49:7247-7251
22. Gautschi O, Heighway J, Mack PC, et al. Aurora kinases as anticancer drug targets. *Clin Cancer Res* 2008;14(6):1639-48
23. Giles FJ, Cortes J, Jones D, Bergstrom D, Kantarjian H, Freedman SJ. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphoblastic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007;109(2):500-2

24. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R et al. Treatment of adult ALL According to the Protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hemat/Oncol Clin North AM* 2000; 14:1307-1325
25. Gökbuget N (2007) *Akute lymphatische Leukämie*. 1.Auflage, Uni-med Verlag, Bremen
26. Goldmann JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia - Advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349 (2003) 1451-64
27. Gontarewicz A, Balabanov S et al. Simoultaneous targeting of Aurora kinases and Bcr-Abl kinase by the small molecule inhibitor PHA-739358 is effective against imatinib-resistant BCR-ABL mutations including T315I. *Blood* 2008;111(8):4355-64
28. Gontarewicz A, Balabanov S, Keller G et al. PHA-680626 exhibits anti-proliferative and pro-apoptotic activity on Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cell lines and primary CD34+ cells by inhibition of both Bcr-Abl tyrosine kinase and Aurora kinases. *Leuk Res*. 2008,doi:10.1016/j.leukres.2008.04.012
29. Gopfert TM, Adigun YE, Zhong L, Gay J, Medina D, Brinkley BR. Centrosome amplification and overexpression of aurora A are early events in rat mammary carcinogenesis. *Cancer Re* 2002 62;4115-4122
30. Gritsko TM et al. Activation and overexpression of centrosome kinase BTAK/Aurora-A in human ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:1420-1426
31. Harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA. Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95), Juli 1996
32. Harrington EA, Bebbington D et al. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo. *Nat Med* 2004;10(3): 262-267
33. Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood*, 2002, Vol.100, No.7, pp.2292-2302
34. Hauf S, Cole RW, LaTerra S, et al. The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochor-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint. *J Cell Biol* 2003;161:281-94
35. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J and the German CML Study Group. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 82 (1993) 398-407
36. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J and the German CML Study Group. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous. The German CML Study Group. *Blood* 84;(1994): 4064-77

37. Herold G et al. (2008) Innere Medizin, S. 83. Gerd Herold (Hrsg), Köln
38. Hochhaus A (2007). Chronisch myeloische Leukämie. In: Possinger K, Regierer AC (Hrsg). Chronische myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). Elsevier GmbH, München (Facharzt Hämatologie Onkologie, 1. Auflage)
39. Hochhaus A (2007). Chronische myeloische Leukämie (CML). In: Seeber S., Schütte J. (Hrsg.). „Therapiekonzepte Onkologie“. Springer-Verlag Heidelberg, S. 293
40. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - consolidated Guideline Topic E6, Guideline for Good Clinical Practice, July 1996
41. Jaffe ES et al: World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoetic and lymphoid tissues. Lyon, IARC Press, 2001. NL Harris et al.: J Clin Oncol 17; 3835,1999
42. Jones SF, Cohen RB, Dees EC, et al. Phase I clinical trial of MLN8054, a selective inhibitor of aurora A kinase. Proc Am Soc Clin Oncol Annu Meet 2007;25:3577
43. Katayama H, Brinkley WR, Sen S. The Aurora kinases: role in cell transformation and tumorigenesis. Cancer Metastasis Rev. 2003;22:451-464
44. Kimura M, Matsuda Y, Yoshioka T, Okano Y. Cell cycle-dependent expression and centrosomal localization of a third human Aurora/lpl1-related protein kinase, AIK3. J Biol Chem 1999;274:7334-7340
45. Kröger Nicolaus et al. (2004) Allogene Stammzelltherapie: Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 1. Auflage, Uni-med Verlag, Bremen
46. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. Blood 1998;92:1556-1564
47. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. Hematologica. 1999 Oct;84(109):937-45. Review
48. Long ZJ, Xu J, Yan M, Zhang JG, et al. ZM 447439 inhibition of aurora kinase induces Hep2 cancer cell apoptosis in three-dimensional culture. Cell Cycle. 2008;7(10):1473-9
49. Manfredi MG, Ecsedy JA, Meetze KA, et al. Antitumor activity of MLN804, an orally active small molecule inhibitor of aurora A kinase. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:4106-11
50. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer. New York: Wiley-Liss, 1994

51. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Chronic Myelogenous Leukemia, V.1.2008. pdf. Accessed March 6, 2008.
52. Nigg EA. Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoint. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2002;2; 21-32
53. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase II trial. *Blood* 1995;86:444-450
54. Pesenti E, Croci V, Degrassi A. Antitumor activity of PHA-739358 in xenografts and spontaneous tumor models. *Nerviano Medical Sciences*;2004 Jan. Report No. D030N0125
55. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1535-1348
56. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004). *Basislehrbuch Innere Medizin*, 3. Auflage, Elsevier (Urban Fischer), München, S.299
57. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164 172.
58. Sakakura C et al. Tumor-amplified kinase BTK is amplified and overexpressed in gastric cancers with possible involvement in aneuploid formation. *Br. J. Cancer* 2001;84:824-831
59. Savage DG et al.: Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997;96:111-6
60. Schaich M (2007). Akute myeloische Leukämie. In: Possinger K, Regierer AC (Hrsg). *Akute Leukämien*. Elsevier GmbH, München (Facharzt Hämatologie Onkologie, 1. Auflage, S. 343)
61. Schellens JH, Boss D, Witteveen PO. Phase I and pharmacological study of the novel aurora kinase inhibitor AZD1152. *J Clin Oncol* 2006;24:122
62. Schwarz JA (2005) *Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten*. 3. Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, S.126
63. Secker-Walker LM, Craig JM, et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR-breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 1991;5(3):196-199
64. Sen S, Zhou H, White RA. A putative serin/threonine kinase encoding gene BTK on chromosome 20q13 is amplified and overexpressed in human breast cancer cell lines. *Oncogene* 1997;14; 2195-2200

65. Soncini C, Carpinelli P, Gianellini L, et al. PHA-680632, a novel Aurora kinase inhibitor with potent antitumoral activity. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):4080-9
66. Takahashi T et al. Centrosomal kinases, HsAIRk1 and HsAIRK3, are overexpressed in primary colorectal cancers. *Jpn J Cancer Re* 2000;91:1007-1014
67. Talpaz M, Kantarjian R, Kurzrock R, Trujillo JM, Guttermann JU. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 114 (1991) 532-8
68. Tanaka T et al. Centrosomal kinase AIK1 is overexpressed in invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Res* 1999;59:2041-2044
69. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Interferon alpha-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 330;(1994);820-5
70. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the french protocol LALA 87 (Review). *Hematol Oncol Clin N Amer* 2000;14:1353-1366
71. Walsby E, Walsh V, Pepper C, Burnett A, Mills K. Effects of the aurora kinase inhibitors AZD1152-HQPA and ZM447439 on growth arrest and polyploidy in acute myeloid leukemia cell lines and primary blasts. *Haematologica* 2008 May;93(5):662-9
72. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD (2005). Akute und chronische myeloische Leukämie. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N (Hrsg). *Harrisons Innere Medizin*, Band 1, 16.Auflage, Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité, 2005, ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, S.680
73. Wilkinson RW, Odedra R, Heaton SP, et al. AZD1152, a selective inhibitor of aurora B kinase, inhibits human tumor xenograft growth by inducing apoptosis. *Clin Cancer Res* 2007;13:3682-8
74. Wingard JR, Piantadosi S, Santows GW, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:820-830
75. World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, June 1964
76. Zander AR, Dicke KA, Keating M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia refractory to induction chemotherapy. *Cancer*. 1985; 56(6): 1374-1379

77. Zhou BB, Elledge SJ. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature*,2000 (Lond.), 408:433-439
78. Zhou H, Kuang J, Zhong L, Kuo WL, Gray JW, Sahin A, Brinkley BR, Sen S. Tumor amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat Genet*1998;20;189-19

8 Abkürzungen

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute neutrophil count
BCR-ABL	Breakpoint cluster region/ Abelson kinase
BL	Baseline
BM	Biomarker
C	Cycle
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Complete Remission
CRF	Case report form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CrkL	V-crk sarcoma virus CT10 oncogene homolog (avian)-like
DLT	Dosis limitierende Toxizität
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
FACS	Fluorescence activated cell sorting
G	Grad
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Growth-colony stimulating factor
GMALL	German Multicenter ALL
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HSM	Hepatosplenomegalie
IC50	Concentration resulting in 50% inhibition
ICH	International Conference on Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IV	Intravenös
KM	Knochenmark
KMP	Knochenmarkspunktion
KMT	Knochenmarkstransplantation
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MTD	Maximal-tolerable Dosis

ND	Not done
NE	Not evaluable
NMS	Nerviano Medical Sciences
PB	Peripheres Blut
Ph-Chromosom	Philadelphia Chromosom
PK	Pharmakokinetik
PLT	Platelets
PR	Partielle Remission
RBC	Red blood cells
RPM	Rounds per minute
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SV	Supraventrikulär
TF	Treatment failure
TRAMP	Transgenic adenocarcinoma mouse prostate
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ULN	Upper Limit of Normal
WBC	White blood cells
WHO	World Health Organization

9 Danksagung

Herzlichst möchte ich mich bei Prof. Fiedler bedanken, der mir sein Vertrauen geschenkt und die Teilnahme an einer klinischen Studie ermöglicht hat. Durch seine Ratschläge und seine ständige Bereitschaft, die Ergebnisse zu besprechen, konnte diese Arbeit erst entstehen und mir spannende Einblicke in den Alltag klinischer Forschung ermöglichen.

Ein weiteres ausdrückliches Danke an Ina Böhlke für Einarbeitung, Erklärungen und Einsatz. Durch die gute Betreuung und die freundschaftliche Zusammenarbeit entstand große Motivation an der aufwendigen Dokumentation.

Desweiteren danke ich meinen lieben Eltern, meinem Bruder Johannes und meinem Freund Felix für die stetige Unterstützung, die konstruktive Kritik, die technischen Fertigkeiten und die erforderliche Abwechslung in den letzten Monaten. Irene möchte ich besonders danken für ihre Geduld und Gründlichkeit.

10 Lebenslauf

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Katharina Taktikos

Abbildungsverzeichnis

4.1	Häufigste UAW der einzelnen Dosis-Stufen	34
4.2	Häufigste SUE unter PHA-739358	38
4.3	Leukozytenverlauf unter PHA-739358	39

Tabellenverzeichnis

2.1	FAB-Klassifikation der AML nach Benett, 1976	7
2.2	WHO-Klassifikation der AML nach Harris et al, 2002	8
2.3	Morphologische Klassifikation der ALL nach Benett, 1976	9
2.4	Immunologische Klassifikation der ALL nach Bene, 1995	9
3.1	Dosiseskalation mit Angabe der einzelnen Dosis-Stufen	22
3.2	Fortführung der Studientherapie bei Auftreten von Toxizitäten	24
3.3	Therapieprotokoll mit Infusions- und Blutentnahmezeiten anhand eines Zeitbeispiels	26
3.4	Beurteilung des allgemeinen Therapieansprechens anhand der Parameter Hämatologie und extramedulläre Erkrankung	29
4.1	Baseline-Charakteristika der sieben in der Studie behandelten Patienten .	31
4.2	Symptome bei Studieneinschluss	32
4.3	Prozentualer Anteil der Blasten in Knochenmark (KM) und peripherem Blut (PB) bei den Studienpatienten während der Baseline	32
4.4	Zuordnung der Patienten zu Dosis-Stufen und Anzahl stattgefundener Zy- klen	33
4.5	Therapieansprechen in Zuordnung zu den Dosis-Stufen	33
4.6	UAW in der Dosis-Stufe 100 mg/m ²	35
4.7	UAW in der Dosis-Stufe 210 mg/m ²	35
4.8	UAW in der Dosis-Stufe 280 mg/m ²	36
4.9	UAW am Behandlungsende	37