



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT



Studienzentrum: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Schostak

Hauptprüfer: Oberarzt Dr. med. Markus Porsch

Sponsor: Medizinische Fakultät

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Rotkötter

## Zusammenfassung des Abschlussberichtes (Synopsis)

### Studientitel:

**Randomisierte Phase II Studie zur Therapieoptimierung der  
Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms mit**

**Docetaxel + Prednison**

**versus**

**Docetaxel + Prednison + low dose Cyclophosphamid**

### Kurztitel:

**Metronomische Therapie mit Cyclophosphamid und Docetaxel**

**MeCyTax**

*Oberarzt Dr. Markus Porsch, Klinikdirektor Prof. Dr. Martin Schostak, Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg.*


**First Patient in: 07. Februar 2008**

**Last Patient out: 25. Januar 2012**


## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.


**Sponsor**

 MD 2.12.13  
Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Rotkötter (Dekan) Ort, Datum

**Leiter der Klinischen Prüfung  
/ Hauptprüfer**

 Magdeburg, 02.12.2013  
Dr. med. Markus Porsch Ort, Datum

**Biometriker**

 Magdeburg,  
28.11.2013  
Anke Lux (Dipl.-Math.) Ort, Datum

<b>Titel der Studie</b>	Randomisierte Phase II Studie zur Therapieoptimierung der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms mit Docetaxel + Prednison vs. Docetaxel + Cyclophosphamid+ Prednison
<b>Prüfplancode</b>	<b>MeCyTax</b>
<b>EudraCT-Nummer</b>	<b>2007-002331-89</b>
<b>Studienzentrum:</b>	<b>Klinik für Urologie und Kinderurologie</b>
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	Dr. med. Markus Porsch Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg email: markus.porsch@med.ovgu.de Tel.: +49 391 67 13354 Fax: +49 391 67 13358 Homepage: <a href="http://urologie.uni-magdeburg.de">http://urologie.uni-magdeburg.de</a>
<b>Studienzentren:</b>	Dr. med. Markus Porsch Klinik für Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg  Chefarzt PD Dr. med. Frank Reiher Klinik für Urologie und Kinderurologie Sana Ohre-Klinikum GmbH Kieffholzstraße 27, 39340 Haldensleben  Chefarzt Prof. Dr. med. Florian Seseke Krankenhaus Martha-Maria Abt. Urologie Röntgenstr. 1, 06120 Halle  Chefarzt Dr. med. Hans-Jörg Scholz Abteilung Urologie Asklepios Kliniken Weißenfels - Hohenmölsen GmbH Naumburger Straße 76, 06667 Weißenfels
<b>Studienzeitraum</b> Datum des Ersteinschlusses	07. Februar 2008
<b>Studienzeitraum</b> Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten	25. Januar 2012
<b>Studienrationale</b>	Der Goldstandard für die Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms stellt derzeit die 3-wöchentliche Applikation von 75 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel dar. Die Einstufung des HRPc als chemotherapieresistente Entität beginnt sich seit der Publikation der Ergebnisse der TAX327 und SWOG-9916-Studien zu wandeln. Ein Kombinationspartner für Docetaxel konnte sich jedoch bisher nicht etablieren. Docetaxel agiert als Mitosehemmstoff. In der Dosierung von 75 mg/m <sup>2</sup> mit 3-wöchentlicher Applikation wirkt Docetaxel vorrangig zytotoxisch auf die Prostatakarzinomzellen.

	<p>Cyclophosphamid wirkt in hoher Dosierung bei einer Vielzahl solider Tumoren und bei Hämoblastosen ebenfalls zytotoxisch mit objektivierbaren Voll- und Teilremissionen.</p> <p>Neuere Studien zeigen eine zusätzliche anti-angiogene Wirkung von Cyclophosphamid. Die anti-angiogene Wirkung wird hierbei schon bei geringeren Dosierungen (50 mg pro Tag per os) erreicht. Diese relativ neue und innovative Therapieform mit zytostatischen Substanzen wird als metronomische Chemotherapie bezeichnet. Das primäre Target dieser metronomischen Chemotherapie sind die im Tumor proliferierenden Endothelzellen, die für die Bildung tumorversorgender Blutgefäße verantwortlich sind. Im Gegensatz dazu steht die konventionelle Chemotherapie, die mit der Applikation der maximal tolerierbaren Dosis (MTD), die Tumorzellen als primäres Target hat. Die alleinige Gabe von Cyclophosphamid in der metronomischen Applikationsform bei Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom zeigte in einer Studie von Kerbel et al. signifikante Wirksamkeit hinsichtlich der PSA-Response.</p> <p>Eigene Daten der Urologischen Universitätsklinik Magdeburg können diese Ergebnisse bestätigen. Dabei zeigte metronomisch appliziertes Cyclophosphamid auch eine Wirksamkeit bei hormon- und Docetaxel-resistenten Patienten hinsichtlich der PSA-Response und der Reduktion der Knochenschmerzen.</p> <p>Rational sind bei einer Kombination beider Substanzen, Docetaxel in der Standarddosierung und Cyclophosphamid in der metronomischen Dosierung, synergistische Effekte mit verbesserten Ansprechraten und Reduktion der Knochenschmerzen zu erwarten.</p> <p>In dieser randomisierten Phase-II-Studie soll daher die Wirksamkeit und Toxizität einer 3-wöchentlichen Applikation von Docetaxel und metronomisch applizierten Cyclophosphamid bei 30 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom untersucht werden.</p> <p>Zur Validierung der erzielten Daten wird eine gleiche Anzahl an Patienten in einen Therapiearm mit Docetaxel-Prednison ohne Cyclophosphamid randomisiert. Hierdurch sollen Effekte, die sich auf eine mögliche Patientenselektion zurückführen lassen können, aufgedeckt werden.</p> <p>Die Gesamtpatientenzahl der Studie beläuft sich somit auf 60 Patienten.</p>
<b>Primärer Zielparameter</b>	<p>Responserate</p> <p>[Die Response (PR oder CR) ist dabei für eine Kombination aus klassischer Tumorevaluierung (nach radiologischer und körperlicher Untersuchung), PSA und tumorbedingten Schmerzen definiert (Details siehe Kapitel 7.2.1 des Prüfplanes).]</p>
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der time-to-progression (TTP)</li> <li>• Bestimmung der Gesamtüberlebenszeit (absolut und rezidivfrei)</li> <li>• Beschreibung des Verträglichkeitsprofils</li> <li>• Erhebung der Lebensqualität</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	<p>Lt. Prüfplan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Design: Prospektiv/retrospektiv/offen/placebokontrolliert/wie viele Arme etc.</li> <li>- Beschreibung bedeutsamer Unterschiede zu anderen, ähnlichen Studien</li> <li>- Studienbehandlung</li> <li>- Patientenpopulation, Fallzahl</li> <li>- Methode der Verblindung (offen, single-/ doppelblind, verblindete Untersucher, unverblindete Patienten und/oder Prüfer...)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der Kontrolle (Placebo, aktive Substanz, dose-response, Wartegruppe etc)</li> <li>- Methode der Zuordnung zum Behandlungsarm (Randomisierung, Stratifizierung)</li> <li>- Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte (Pre-Randomisierung, Behandlungsphase, Nachbeobachtungszeit, Dokumentationszeitpunkte etc.)</li> <li>- ggf. Flowchart/ Grafik</li> <li>- Geplante Zwischenauswertungen</li> <li>- Tätigkeit von Sicherheits- oder Daten-Monitoring-Komitees, Evaluations-Komitees etc.</li> </ul>
<b>Prüfmedikation</b>	<p><b>Taxotere® 80 mg:</b> Durchstechflasche Taxotere® 80 mg enthält 80 mg Docetaxel (wasserfrei) in 2,0 ml Polysorbat 80 (theoretisches Volumen) entsprechend einer Wirkstoffkonzentration der viskösen Lösung von 40 mg/ml Docetaxel (wasserfrei). Tatsächlich enthält die Taxotere® 80 mg Durchstechflasche 2,36 ml der Lösung zu 40 mg/ml entsprechend 94,4 mg Docetaxel. Dieses Volumen wurde bei der Entwicklung von Taxotere® ermittelt und validiert, um die Flüssigkeitsverluste bei der Herstellung der Basislösung - bedingt durch Schaum, Anhaftung an den Flaschenwänden und „Totraum“ - auszugleichen. Diese Mehrfüllung gewährleistet, dass das entnehmbare Mindestvolumen der Basislösung 8 ml mit einer Konzentration von 10 mg/ml Docetaxel beträgt; das entspricht der angegebenen Füllmenge von 80 mg pro Durchstechflasche.</p> <p><b>Docetaxel (Taxotere® 20 mg):</b> Durchstechflasche Taxotere® 20 mg enthält 20 mg Docetaxel (wasserfrei) in 0,5 ml Polysorbat 80 (theoretisches Volumen) entsprechend einer Wirkstoffkonzentration der viskösen Lösung von 40 mg/ml Docetaxel (wasserfrei). Tatsächlich enthält die Taxotere® 20 mg Durchstechflasche 0,59 ml der Lösung zu 40 mg/ml entsprechend 23,6 mg Docetaxel. Dieses Volumen wurde bei der Entwicklung von Taxotere® ermittelt und validiert, um die Flüssigkeitsverluste bei der Herstellung der Basislösung - bedingt durch Schaum, Anhaftung an den Flaschenwänden und „Totraum“ - auszugleichen. Diese Mehrfüllung gewährleistet, dass das entnehmbare Mindestvolumen der Basislösung 2 ml mit einer Konzentration von 10 mg/ml Docetaxel beträgt. Das entspricht der angegebenen Füllmenge von 20 mg pro Durchstechflasche.</p> <p><b>Cyclophosphamid (Endoxan®):</b> Arzneimittelgruppe: Zytostatikum, Gruppe der Alkylantien</p> <p>1 überzogene Tablette Endoxan® enthält: Cyclophosphamid 1 H<sub>2</sub>O 53,5 mg (entspricht 50 mg Cyclophosphamid H<sub>2</sub>O-frei)</p>



Behandlung/ Intervention	<table><tr><td></td><td>Arm A</td><td>Arm B</td></tr><tr><td>Docetaxel</td><td>75 mg/m² i.v. Tag 1</td><td>75 mg/m² i.v. Tag 1</td></tr><tr><td>Cyclophosphamid</td><td>-</td><td>50 mg/m p.o. täglich</td></tr><tr><td>Prednison</td><td>2 x 5 mg / d kontinuierlich</td><td>2 x 5 mg / d kontinuierlich</td></tr></table> <p>In beiden Docetaxel-Armen wird die Applikation im Abstand von 21 Tagen wiederholt. Die Therapie erfolgt zunächst über 3 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht-akzeptabler Toxizität. In Abhängigkeit vom PSA-Wert werden eventuell 3 weitere Zyklen angeschlossen.</p>		Arm A	Arm B	Docetaxel	75 mg/m² i.v. Tag 1	75 mg/m² i.v. Tag 1	Cyclophosphamid	-	50 mg/m p.o. täglich	Prednison	2 x 5 mg / d kontinuierlich	2 x 5 mg / d kontinuierlich
	Arm A	Arm B											
Docetaxel	75 mg/m² i.v. Tag 1	75 mg/m² i.v. Tag 1											
Cyclophosphamid	-	50 mg/m p.o. täglich											
Prednison	2 x 5 mg / d kontinuierlich	2 x 5 mg / d kontinuierlich											
Begleitmedikation	<p>Zusätzlich erhalten alle Patienten die bei Docetaxel vorgeschriebene Prämedikation mit Dexamethason oder äquivalente Dosen anderer Wirkstoffe beginnend am Abend vor der Docetaxel-Gabe bis zum Abend am Tag nach der Chemotherapie nach dem folgenden Schema:</p> <table><tr><td></td><td>Morgens</td><td>Abends</td></tr><tr><td>Vortag (Tag 0)</td><td>-</td><td>8 mg Dexamethason p.o.</td></tr><tr><td>Therapietag (Tag 1)</td><td>8 mg Dexamethason i.v. (30 min. vor Docetaxel)</td><td>8 mg Dexamethason p.o.</td></tr><tr><td>Folgetag (Tag 2)</td><td>8 mg Dexamethason p.o.</td><td>8 mg Dexamethason p.o.</td></tr></table>		Morgens	Abends	Vortag (Tag 0)	-	8 mg Dexamethason p.o.	Therapietag (Tag 1)	8 mg Dexamethason i.v. (30 min. vor Docetaxel)	8 mg Dexamethason p.o.	Folgetag (Tag 2)	8 mg Dexamethason p.o.	8 mg Dexamethason p.o.
	Morgens	Abends											
Vortag (Tag 0)	-	8 mg Dexamethason p.o.											
Therapietag (Tag 1)	8 mg Dexamethason i.v. (30 min. vor Docetaxel)	8 mg Dexamethason p.o.											
Folgetag (Tag 2)	8 mg Dexamethason p.o.	8 mg Dexamethason p.o.											
Gesamtzahl Patienten	<p>Die laut Studienprotokoll geplante Fallzahl betrug insgesamt 60 Patienten. Davon jeweils 30 Patienten im Arm A: Docetaxel und Prednison; und 30 Patienten Docetaxel, Cyclophosphamid und Prednison. Aufgrund der schlechten Rekrutierung der Studie wurde im Dezember 2011 die Entscheidung getroffen, die Rekrutierung bei einer damalig aktuellen Fallzahl von 33 zu beenden.</p>												
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die Einschlusskriterien lt. Protokoll. Es gab keine Protokollabweichungen</li><li>• Es erfolgte eine Randomisierung in die beiden Arme über eine Randomisierungsliste der CRO (Alcedis GmbH, Winchesterstr. 3, 35394 Gießen (Europaviertel), GERMANY)</li></ul>												
Einschlusskriterien	Lt. Prüfplan												
Ausschlusskriterien	Lt. Prüfplan												
Darstellung: Demographie und Baseline- Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alter der Patienten: Median 72 Jahre (Standardabweichung 8.3; Range 57 – 85 Jahre); das Alter der Patienten ist in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A (Mann-Whitney-Test, p = 0.030)</li><li>• Hinsichtlich Gewicht und BMI gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test, p = 0.369 und p = 0.542).</li><li>• Der PSA-Wert bei Einschluss betrug im Median 51.1 ng/ml (Standardabweichung 368.8; Range 3.2 – 1591); bezüglich des PSA-Wertes bei Erstdiagnose gibt es keine signifikanten Unterschiede</li></ul>												

zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $p = 0.682$ ).

- Um zu überprüfen, ob der Altersunterschied einen Einfluss auf den PSA-Wert bei Erstdiagnose hat, wurde eine Varianzanalyse ausgeführt – mit PSA als abhängiger Variable und Therapie und Alter als unabhängigen Variablen.
- Im Ergebnis zeigte sich weder ein Einfluss der Therapie noch des Alters, d.h. der Altersunterschied zwischen den Therapiegruppen spielt hier keine Rolle.
- Die IPSS-Werte stellen sich wie folgt bei Einschluss dar:

Arm A	Häufigkeit	Prozent
0	1	7.7
1	3	23.1
2	1	7.7
5	1	7.7
7	1	7.7
8	1	7.7
10	1	7.7
11	2	15.4
18	1	7.7
30	1	7.7

Arm B	Häufigkeit	Prozent
1	1	8.3
3	1	8.3
5	2	16.7
8	1	8.3
9	1	8.3
10	1	8.3
14	1	8.3
15	1	8.3
16	2	16.7
17	1	8.3

- Die Lebensqualitätsanalyse bei Einschluss der Patienten, ermittelt mit dem IPSS Score, schlüsselte sich wie folgt auf:

Arm A	Häufigkeit	Prozent
ausgezeichnet	1	6.3
zufrieden	1	6.3
überwiegend zufrieden	6	37.5
teils zufrieden / teils unzufrieden	5	31.3
überwiegend unzufrieden	1	6.3
unglücklich	1	6.3

	<table><tr><th>Arm B</th><th>Häufigkeit</th><th>Prozent</th></tr><tr><td>ausgezeichnet</td><td>1</td><td>6.3</td></tr><tr><td>zufrieden</td><td>2</td><td>12.5</td></tr><tr><td>überwiegend zufrieden</td><td>3</td><td>18.8</td></tr><tr><td>teils zufrieden / teils unzufrieden</td><td>3</td><td>18.8</td></tr><tr><td>überwiegend unzufrieden</td><td>3</td><td>18.8</td></tr><tr><td>unglücklich</td><td>1</td><td>6.3</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none"><li>Die Fehlwerte zu den 100% ergeben sich aus den nicht vollständig ausgefüllten IPSS-Bögen durch den Patienten</li></ul>	Arm B	Häufigkeit	Prozent	ausgezeichnet	1	6.3	zufrieden	2	12.5	überwiegend zufrieden	3	18.8	teils zufrieden / teils unzufrieden	3	18.8	überwiegend unzufrieden	3	18.8	unglücklich	1	6.3																																			
Arm B	Häufigkeit	Prozent																																																							
ausgezeichnet	1	6.3																																																							
zufrieden	2	12.5																																																							
überwiegend zufrieden	3	18.8																																																							
teils zufrieden / teils unzufrieden	3	18.8																																																							
überwiegend unzufrieden	3	18.8																																																							
unglücklich	1	6.3																																																							
<b>Darstellung: Fallzahlen und Zentren</b>	<table><tr><th>Zentrum</th><th>Eingeschlossene Patienten (n)</th></tr><tr><td>Magdeburg</td><td>25</td></tr><tr><td>Haldensleben</td><td>7</td></tr><tr><td>Halle</td><td>1</td></tr><tr><td>Weißenfels</td><td>0</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none"><li>Insgesamt wurden 174 Zyklen verabreicht.</li></ul>	Zentrum	Eingeschlossene Patienten (n)	Magdeburg	25	Haldensleben	7	Halle	1	Weißenfels	0																																														
Zentrum	Eingeschlossene Patienten (n)																																																								
Magdeburg	25																																																								
Haldensleben	7																																																								
Halle	1																																																								
Weißenfels	0																																																								
<b>Darstellung: Wirksamkeit</b>	<p><b>Auswertung des Patientengewichts (kg) zu den Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für Patienten mit vollständigen Datensätzen:</b></p> <table><tr><th>Zyklus 1</th><th>n</th><th>Mittelwert</th><th>SD</th><th>Median</th><th>Min.</th><th>Max.</th></tr><tr><td>Arm A</td><td>13</td><td>91.58</td><td>18.61</td><td>87</td><td>70</td><td>144</td></tr><tr><td>Arm B</td><td>11</td><td>86.18</td><td>7.52</td><td>88</td><td>74</td><td>95</td></tr><tr><td>Gesamt</td><td>24</td><td>89.10</td><td>14.59</td><td>87</td><td>70</td><td>144</td></tr></table> <table><tr><th>Zyklus 6</th><th>n</th><th>Mittelwert</th><th>SD</th><th>Median</th><th>Min.</th><th>Max.</th></tr><tr><td>Arm A</td><td>13</td><td>89.81</td><td>19.84</td><td>85</td><td>68</td><td>148</td></tr><tr><td>Arm B</td><td>11</td><td>84.09</td><td>7.54</td><td>84</td><td>75</td><td>95</td></tr><tr><td>Gesamt</td><td>24</td><td>87.19</td><td>15.44</td><td>85</td><td>68</td><td>148</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none"><li>Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test, <math>p &gt; 0.1</math>).</li><li>In Therapiegruppe B ist eine signifikante Abnahme des Gewichts zu verzeichnen (Wilcoxon-Test, <math>p = 0.047</math> (zweiseitig), <math>p = 0.023</math> (einseitig)), in Gruppe A gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten (<math>p &gt; 0.1</math>).</li><li>Betrachtet man die Veränderung des Gewichts über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit</li></ul>	Zyklus 1	n	Mittelwert	SD	Median	Min.	Max.	Arm A	13	91.58	18.61	87	70	144	Arm B	11	86.18	7.52	88	74	95	Gesamt	24	89.10	14.59	87	70	144	Zyklus 6	n	Mittelwert	SD	Median	Min.	Max.	Arm A	13	89.81	19.84	85	68	148	Arm B	11	84.09	7.54	84	75	95	Gesamt	24	87.19	15.44	85	68	148
Zyklus 1	n	Mittelwert	SD	Median	Min.	Max.																																																			
Arm A	13	91.58	18.61	87	70	144																																																			
Arm B	11	86.18	7.52	88	74	95																																																			
Gesamt	24	89.10	14.59	87	70	144																																																			
Zyklus 6	n	Mittelwert	SD	Median	Min.	Max.																																																			
Arm A	13	89.81	19.84	85	68	148																																																			
Arm B	11	84.09	7.54	84	75	95																																																			
Gesamt	24	87.19	15.44	85	68	148																																																			



Messwiederholung), so zeigt sich eine signifikante Abnahme über die Zeit ( $p = 0.016$ ), keine Wechselwirkung zwischen Gewichtsabnahme und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

### Auswertung des Blutdrucks (RR) zu den Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für Patienten mit vollständigen Datensätzen:

RR systolisch

Zyklus		n	MW	SD	Median	Min.	Max.
1	Arm A	13	136.77	21.09	130	110	170
	Arm B	11	130.27	13.52	130	110	160
	Ges.	24	133.79	17.96	130	110	170
6	Arm A	13	135.62	20.16	135	110	178
	Arm B	11	131.27	15.24	130	110	153
	Ges.	24	133.63	17.83	130	110	178

RR diastolisch

Zyklus		n	MW	SD	Median	Min.	Max.
1	Arm A	13	78.69	8.34	80	62	90
	Arm B	11	77.64	6.52	80	70	90
	Ges.	24	78.21	7.42	80	62	90
6	Arm A	13	74.54	7.22	78	60	86
	Arm B	11	83.09	8.02	83	70	93
	Ges.	24	78.46	8.61	80	60	93

- Der diastolische Blutdruck zum Zeitpunkt 6 ist in Gruppe A signifikant geringer als in Gruppe B (T-Test für unabhängige Stichproben,  $p = 0.012$ ); ansonsten gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).
- Weder in Gruppe A noch in Gruppe B sind signifikante Änderungen zwischen den beiden Zeitpunkten gegeben (T-Test für abhängige Stichproben, jeweils  $p > 0.1$ ).
- Betrachtet man die Veränderung des systolischen Blutdrucks über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich keine signifikante Veränderung über die Zeit, keine Wechselwirkung zwischen Änderung des systolischen Blutdrucks und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ). Beim diastolischen Blutdruck gibt es ebenfalls keine signifikante Veränderung über die Zeit ( $p > 0.1$ ), allerdings eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Änderung und Therapiegruppe ( $p = 0.039$ ), da der diastolische Blutdruck in Gruppe A abnimmt und in Gruppe B zunimmt, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht dennoch nicht ( $p > 0.1$ ).

**Auswertung des PSA-Wertes (ng/ml) zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 sowie der relativen Abnahme des PSA-Wertes von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 6 für Patienten mit vollständigen Datensätzen:**

Zyklus		n	MW	SD	Median	Min.	Max.
<b>1</b>	Arm A	13	238.4	392.3	51.1	6.8	1333.0
	Arm B	11	216.1	261.0	141.4	8.7	885.5
	Ges.	24	228.2	331.7	52.5	6.8	1333.0
<b>6</b>	Arm A	13	216.8	486.5	42.8	0.1	1760.0
	Arm B	11	119.2	194.1	30.6	1.5	634.6
	Ges.	24	172.1	377.3	36.7	0.1	1760.0
<b>Rel. Abn. Zyklus 1 zu 6</b>	Arm A	13	42.0	53.9	55.2	-91.4	99.9
	Arm B	11	51.4	54.9	71.9	-100.1	91.6
	Ges.	24	46.3	53.4	63.6	-100.1	99.9

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $p > 0.1$ ); bezüglich der relativen Abnahme von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 6 gibt es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p > 0.1$ ).
- Sowohl in Therapiegruppe A als auch in Therapiegruppe B ist eine signifikante relative Abnahme des PSA-Wertes zu verzeichnen (Wilcoxon-Paardifferenzen-Test gegen Vergleichswert 0, einseitig,  $p = 0.016$  (A) und  $p = 0.027$  (B)).
- Betrachtet man die Veränderung des PSA-Wertes über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich eine tendenziell signifikante Abnahme über die Zeit ( $p = 0.068$ ), keine Wechselwirkung zwischen Abnahme des PSA-Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

Um zu überprüfen, ob der Altersunterschied einen Einfluss auf die Änderung des PSA-Wertes hat, wurde eine Varianzanalyse ausgeführt – mit der relativen Änderung des PSA-Wertes als abhängiger Variable und Therapie und Alter als unabhängigen Variablen.

Im Ergebnis zeigte sich weder ein Einfluss der Therapie noch des Alters, d.h. der Altersunterschied zwischen den Therapiegruppen spielt auch hier keine Rolle.

Da die PSA-Werte sehr stark streuen, wurden die Werte (für weitere Analysen zur Absicherung der bisherigen Ergebnisse) durch Berechnung des natürlichen Logarithmus transformiert:

Zyklus		n	MW	SD	Median	Min.	Max.
1	Arm A	13	4.38	1.54	3.93	1.92	7.20
	Arm B	11	4.53	1.54	4.95	2.16	6.79
	Ges.	24	4.45	1.51	3.96	1.92	7.20
6	Arm A	13	3.12	2.74	3.76	-2.81	7.47
	Arm B	11	3.37	2.01	3.42	0.42	6.45
	Ges.	24	3.24	2.39	3.59	-2.81	7.47

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (T-Test für unabhängige Stichproben,  $p > 0.1$ ).
- Sowohl in Therapiegruppe A als auch in Therapiegruppe B ist eine signifikante Abnahme des logarithmierten PSA-Wertes von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 6 zu verzeichnen (T-Test für abhängige Stichproben,  $p = 0.031$  (A) und  $p = 0.002$  (B)).
- Betrachtet man die Veränderung des logarithmierten PSA-Wertes über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich eine signifikante Abnahme über die Zeit ( $p = 0.001$ ), keine Wechselwirkung zwischen Abnahme des PSA-Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**Auswertung des Schmerz-Scores zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

Zyklus		n	MW	SD	Median	Min.	Max.
1	Arm A	13	0.38	0.506	0.0	0	1
	Arm B	11	2.09	2.844	1.0	0	8
	Ges.	24	1.17	2.099	0.5	0	8
6	Arm A	13	0.23	0.439	0.0	0	1
	Arm B	11	1.00	1.949	0.0	0	6
	Ges.	24	0.58	1.381	0.0	0	6

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $p > 0.1$ ).
- In Therapiegruppe B ist eine signifikante Abnahme des Schmerz-Scores zu verzeichnen (Wilcoxon-Test,  $p = 0.031$  (zweiseitig),  $p = 0.016$  (einseitig)), in Gruppe A gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten ( $p > 0.1$ ).
- Betrachtet man die Veränderung des Schmerz-Scores über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich eine signifikante Abnahme über die Zeit ( $p = 0.011$ ), keine Wechselwirkung zwischen Abnahme des

Schmerz-Scores und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen.

**Auswertung des Karnofsky-Index zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

**Zyklus 1:**

Arm	Karnofsky	n	%	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
A	100%	5	38.5	38.5	38.5
	80-90%	5	38.5	38.5	76.9
	60-70%	3	23.1	23.1	100.0
B	100%	1	9.1	9.1	9.1
	80-90%	5	45.5	45.5	54.5
	60-70%	5	45.5	45.5	100.0

**Zyklus 6**

Arm	Karnofsky	n	%	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
A	100%	4	30.8	30.8	30.8
	80-90%	7	53.8	53.8	84.6
	60-70%	2	15.4	15.4	100.0
B	100%	0	0.0	0.0	0.0
	80-90%	6	54.5	54.5	54.5
	60-70%	5	45.5	45.5	100.0

- Es gibt zu Zeitpunkt 1 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson,  $p > 0.1$ ), zu Zeitpunkt 2 zeigen sich tendenziell signifikante Unterschiede ( $p = 0.092$ ).
- Vergleich des Karnofsky-Index zu beiden Zeitpunkten liefert weder in Gruppe A noch in Gruppe B signifikante Veränderungen (McBowker-Test (A) bzw. McNemar-Test (B), jeweils  $p > 0.1$ ).

**Labor Chemie**

**Auswertung des GOT-Wertes zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $p > 0.1$ ).
- Weder in Gruppe A noch in Gruppe B ist eine signifikante Änderung zwischen den beiden Zeitpunkten gegeben (Wilcoxon-Test, jeweils  $p > 0.1$ ).
- Betrachtet man die Veränderung des GOT-Wertes über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit

Messwiederholung), so zeigt sich keine signifikante Änderung über die Zeit, keine Wechselwirkung zwischen Änderung des GOT-Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**Auswertung des GPT-Wertes zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

- Der GPT-Wert zum Zeitpunkt 1 ist in Gruppe A signifikant geringer als in Gruppe B (Mann-Whitney-Test,  $p = 0.042$ ), zu Zeitpunkt 6 gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0.1$ ).
- Weder in Gruppe A noch in Gruppe B ist eine signifikante Änderung zwischen den beiden Zeitpunkten gegeben (Wilcoxon-Test, jeweils  $p > 0.1$ ).
- Betrachtet man die Veränderung des GPT-Wertes über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich keine signifikante Änderung über die Zeit, keine Wechselwirkung zwischen Änderung des GPT-Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**Auswertung des AP (alkalische Phosphatase)- Wertes zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $p > 0.1$ ).
- In Therapiegruppe B ist eine (tendenziell) signifikante Abnahme des AP-Wertes zu verzeichnen (Wilcoxon-Test,  $p = 0.074$  (zweiseitig),  $p = 0.037$  (einseitig)), in Gruppe A gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten ( $p > 0.1$ ).
- Betrachtet man die Veränderung des Gewichts über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich keine signifikante Änderung über die Zeit, keine Wechselwirkung zwischen Änderung des AP-Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**Labor Hämatologie**

**Auswertung des Hb (Hämoglobin)- Wertes zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test, jeweils  $p > 0.1$ ).
- In Therapiegruppe A ist eine signifikante Abnahme des Hämoglobin-Wertes zu verzeichnen (Wilcoxon-Test,  $p < 0.001$ ), in Therapiegruppe B eine (tendenziell) signifikante Abnahme ( $p = 0.072$  (zweiseitig),  $p = 0.036$  (einseitig)).



- Betrachtet man die Veränderung des Hämoglobin-Wertes über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich eine signifikante Abnahme über die Zeit ( $p < 0.001$ ), keine Wechselwirkung zwischen Abnahme des Hämoglobin-Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**Auswertung des Leukozyten-Wertes zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test, jeweils  $p > 0.1$ ).
- In Therapiegruppe A ist eine signifikante Zunahme des Leukozyten - Wertes zu verzeichnen (Wilcoxon-Test,  $p = 0.012$  (zweiseitig),  $p = 0.006$  (einseitig)), in Therapiegruppe B eine (tendenziell) signifikante Zunahme ( $p = 0.052$  (zweiseitig),  $p = 0.026$  (einseitig)).
- Betrachtet man die Veränderung des Leukozyten -Wertes über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich eine signifikante Zunahme über die Zeit ( $p = 0.001$ ), keine Wechselwirkung zwischen Zunahme des Leukozyten -Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**Lebensqualität**

**QLQ-C30 (funktionsbezogene LQ - FLQ, symptombezogene LQ - SLQ, globaler Status - GLQ, Lebensqualität insgesamt - LQ) zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

		MW	SD	Median	Min.	Max.
LQ - FLQ 1	Arm A	76,5	13,5	77,8	48,9	97,7
	Arm B	71,1	12,2	73,3	48,9	84,4
LQ - FLQ 6	Arm A	69,6	15,2	71,1	42,2	88,8
	Arm B	58,9	27,0	51,1	24,4	100,0
LQ - SLQ 1	Arm A	80,6	8,4	79,5	66,7	92,3
	Arm B	75,2	12,8	74,4	56,4	92,3
LQ - SLQ 6	Arm A	74,6	10,8	76,9	53,8	87,2
	Arm B	72,2	15,7	64,1	61,5	100,0
GLQ 1	Arm A	60,2	18,1	66,7	25,0	83,3
	Arm B	44,4	8,6	50,0	33,3	50,0
GLQ 6	Arm A	51,8	19,0	50,0	16,7	83,3
	Arm B	51,4	25,0	50,0	16,7	83,3
LQ 1	Arm A	77,2	11,0	77,8	55,0	93,3
	Arm B	71,1	10,9	73,9	51,1	80,0
LQ 6	Arm A	70,6	12,2	72,2	47,2	82,2
	Arm B	64,2	20,9	56,9	40,0	98,9

- Es gibt für keine der Größen signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $p > 0.1$ ).
- Weder in Gruppe A noch in Gruppe B sind signifikante Änderungen zwischen den beiden Zeitpunkten gegeben (Wilcoxon-Test, jeweils  $p > 0.1$ ).
- Betrachtet man die Veränderung der funktionsbezogenen Lebensqualität über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich hier eine tendenziell signifikante Abnahme über die Zeit ( $p = 0.052$ ), keine Wechselwirkung zwischen Änderung der funktionsbezogenen Lebensqualität und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).
- Bei der symptombezogenen Lebensqualität, dem globalen Status und der Lebensqualität insgesamt gibt es keine signifikante Veränderung über die Zeit (jeweils  $p > 0.1$ ), keine Wechselwirkung mit der Therapiegruppe (jeweils  $p > 0.1$ ), keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**QLQ-PR25 (symptombezogene LQ - SLQ) zu Zeitpunkten der Zyklen 1 und 6 für die Patienten, deren Datensätze vollständig sind:**

		MW	SD	Median	Min.	Max.
LQ – SLQ 1	Arm A	76,3	10,7	77,8	56,2	92,6
	Arm B	74,1	9,1	71,3	64,8	87,0
LQ – SLQ 6	Arm A	79,1	12,8	81,5	59,3	98,2
	Arm B	72,8	10,1	74,1	58,3	88,9

- Es gibt zu beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $p > 0.1$ ).
- Weder in Gruppe A noch in Gruppe B sind signifikante Änderungen zwischen den beiden Zeitpunkten gegeben (Wilcoxon-Test, jeweils  $p > 0.1$ ).
- Betrachtet man die Veränderung der symptombezogenen Lebensqualität über die Zeit unter Berücksichtigung der Therapiegruppen (Varianzanalyse mit Messwiederholung), so zeigt sich keine signifikante Änderung über die Zeit, keine Wechselwirkung zwischen Änderung der symptombezogenen Lebensqualität und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ).

**Darstellung:  
Sicherheit**

- Gründe für den Therapieabbruch:

Arm A	Häufigkeit	Prozent
Patientenwunsch	2	12,5
Tod	1	6,3

Arm B	Häufigkeit	Prozent
Patientenwunsch	2	12,5
nicht hämatologische Toxizität	1	6,3
Tod	1	6,3

#### Angaben zu den SAEs:

- Es gab insgesamt 12 SAEs bei 11 Patienten

	Häufigkeit (n)
Arm A	4
Arm B	8

#### Ausgang der SAEs:

- Der Patient 10002 (Arm A) **verstarb** an einer kardiopulmonalen Dekompensation im Rahmen des klinischen Progresses von Lungenmetastasen. Die Verschlechterung und der Tod trat vor Beginn des 5. Zyklus ein. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.
- Der Patient 10003 (Arm B) **verstarb** nach dem 4. Zyklus in einem auswärtigen Krankenhaus an einer Bronchopneumonie, eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.
- Der Patient 10005 (Arm B) erkrankte nach dem 6. Zyklus an einer tiefen Beinvenenthrombose und erlitt eine asymptomatische Lungenarterienembolie. Beides wurde mit Falthrom therapiert und heilte folgenlos ab.
- Der Patient 10013 (Arm B) litt nach dem 2. Zyklus an einer Leukopenie (NCI CTC: 4; 0,4 Gpt/l), diese wurde mittels 3maliger Gabe von Neupogen 30 Min IE s.c. erfolgreich therapiert. Es kam zu keinem Infekt. Der Patient tolerierte insges. 6 Zyklen ohne weitere Leukopenie und ohne GCF Gabe.
- Der Patient 10015 (Arm A) musste nach Abschluss des 6. Zyklus aufgrund von Schmerzen im Skelettsystem und ausgeprägter Fatigue hospitalisiert werden. Nach symptomatischer Therapie war eine Entlassung möglich.
- Bei dem Patienten 10022 (Arm A) wurde nach Screening und vor Beginn der Therapie eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert. Die 6 Zyklen konnten planmäßig appliziert werden.
- Der Patient 10024 (Arm B) brach auf eigenen Wunsch die Studie nach dem 2. Zyklus ab. Als Grund gab er eine generalisierte, schon vor

	<p>Beginn der Therapie bestehenden Schwäche und Fatigue an. Bei symptomatischer, ossärer Metastasierung war eine suffiziente Schmerzeinstellung erschwert. Der Patient <b>verstarb</b> 10 Wochen nach dem zweiten Zyklus in einem auswärtigen Krankenhaus an einer kardiopulmonalen Dekompensation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient 10028 (Arm B) litt nach dem 2. Zyklus an einer seit 4 Wochen progredienten Dyspnoe. Im CT Thorax stellte sich eine Lungenarterienembolie dar. Daraufhin wurde duplexsonographisch eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert. Nach Fibrinolyse des Patienten war die Symptomatik rückläufig und die insges. 6 Zyklen konnten in Folge ohne Verzögerung appliziert werden.</li> <li>• Der Patient 10029 (Arm A) erkrankte nach dem 3. Zyklus an einer Portthrombose der V. subclavia und V. axillaris rechts an seinem vor der Therapie implantierten venösen Portsystem. Das Portsystem wurde explantiert. Die Thrombose heilte folgenlos ab. 6 Zyklen wurden appliziert.</li> <li>• Der Patient 10031 (Arm B) erlitt ein Paravasat neben dem Port rechts pectoral. Unter lokaler Therapie mit DMSO war nur eine lokale Rötung vorhanden. Die 6 Zyklen konnten planmäßig appliziert werden.</li> <li>• Der Patient 10032 (Arm B) musste 2mal aufgrund einer Exsikkose hospitalisiert werden. Die 6 Zyklen konnten planmäßig appliziert werden.</li> </ul> <p><b>Zusammenfassende Beurteilung der SAEs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die aufgetretenen Todesfälle sind tumorbedingt</li> <li>• Bei einem Patienten gab es sicher zytotoxisch verursachte hämatologische SAE, welche jedoch unter Therapie folgenlos blieb.</li> <li>• Die thrombembolischen Ereignisse sind am ehesten lokal tumorbedingt zu erklären: Lokales Tumorwachstum im kleinen Becken → Verlegung der Einstrombahn im kleinen Becken → tiefe Beinvenenthrombose → Lungenarterienembolie</li> <li>• Die Portthrombose ist durch den Port als Fremdkörper ursächlich zu erklären.</li> <li>• Die schmerzbedingten und fatiguebedingten Hospitalisierungen sind durch den Tumor bzw. durch den Progress erklärbar.</li> <li>• Bei allen SAEs handelt es sich um keine, nicht zu erwartenden Ereignisse, welche auf die Therapie zurückzuführen sind.</li> <li>• Es wurden keine SUSARS festgestellt.</li> </ul>
<b>Statistische</b>	Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung

<b>Methoden:</b>	<p>der Software IBM SPSS Statistics, Version 21.</p> <p>Um einen Überblick über die Situation der Patienten zu erhalten, wurden zunächst deskriptive Analysen in Form von Häufigkeitsauszählungen und Maßzahlberechnungen durchgeführt.</p> <p>Diese beschreibenden Analysen erfolgten sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die beiden Therapiegruppen.</p> <p>Zur Untersuchung der PSA-Werte im zeitlichen Verlauf wurden deren relative Änderungen (in %) zum Zeitpunkt 1 errechnet, wobei positive Werte einer Abnahme entsprechen. Diese relativen Änderungen wurden einerseits (zum Vergleich über die Zeit) mittels Wilcoxon-Paardifferenzen-Test (gegen Vergleichswert 0, einseitig) verglichen, und das separat für die Therapiegruppen A und B. Andererseits erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test der Vergleich der Änderungen zwischen den Therapiegruppen.</p> <p>Aufgrund der im Vergleich zu den Mittelwerten sehr großen Standardabweichungen bei den erfassten PSA-Werten wurden ergänzend die zugehörigen logarithmierten Werte untersucht. Hierbei kamen zum Vergleich der Zeitpunkte (getrennt nach Therapie) der t-Test für gepaarte Stichproben und zum Vergleich (der Einzelzeitpunkte bzgl.) der Therapiegruppen der t-Test für unabhängige Stichproben zum Einsatz. Darüber hinaus wurde zum Vergleich der (logarithmierten) PSA-Werte zu den Zeitpunkten 1 und 6 unter Berücksichtigung der Therapie eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt.</p> <p>Die Änderungen weiterer quantitativer Daten (Gewicht, Blutdruck, Laborwerte, Schmerzqualität, Lebensqualität) von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 6 wurden je nach Verteilung mittels Wilcoxon-Paardifferenzen-Tests bzw. t-Tests für gepaarte Stichproben verglichen. Dies geschah wiederum separat für die beiden Therapiegruppen. Vergleiche der Werte zu den einzelnen Zeitpunkten hinsichtlich der Therapiegruppen erfolgten mit Mann-Whitney-U-Tests bzw. t-Tests für unabhängige Stichproben. Und auch hier wurden ergänzend Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet.</p> <p>Um Vergleiche hinsichtlich abhängiger kategorialer Variablen (Karnofsky-Index) zwischen den Therapiegruppen anzustellen, wurden Kontingenztafelanalysen ausgeführt, wobei der Chi-Quadrat-Test nach Pearson Anwendung fand. Der Vergleich des Karnofsky-Index zu den Zeitpunkten 1 und 6 erfolgte getrennt für die Therapiegruppen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Bowker bzw. McNemar.</p> <p>Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von <math>\alpha = 0,05</math> (alle p-Werte <math>&lt; 0,05</math> gelten als signifikant) angenommen.</p>
------------------	--



**ZUSAMMENFASSUNG:**

Im Zeitraum von 07. Februar 2008 bis 23. Dezember 2011 wurden insgesamt 33 Patienten in die Studie eingeschlossen. Aufgrund der schlechten Rekrutierung der Studie wurde der Entschluss getroffen weitere Kliniken als Prüfzentren zu rekrutieren. Am 04.08.2008 wurden als weitere Prüfzentren die Klinik für Urologie des Krankenhauses Halle-Dölau, sowie die Klinik für Urologie des Sana-Ohre Klinikums Haldensleben eingeschlossen. Am 24.09.2009 wurde ebenfalls die Klinik für Urologie der Asklepioskliniken Weißenfels eingeschlossen. Es wurden insgesamt 174 Zyklen verabreicht. Das Patientenkollektiv in beiden Therapiearmen unterschied sich in Bezug auf Körpergröße, Gewicht und initialem PSA Wert nicht. Ebenso gab es keine Unterschiede bei der Symptomatik, gemessen mittels IPSS, QLQ-C30 und QLQ-PR 25. Die Patienten wurden gleichmäßig auf beide Therapiearme randomisiert.

**ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:**

Bei dem Vergleich der beiden Behandlungsarme zeigten sich bei den Zeitpunkten zu Beginn des 1. Zyklus und am Ende des 6. Zyklus im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Blutdruck ( $p > 0.1$ ), das Gewicht ( $p > 0.1$ ), den Schmerzscore ( $p > 0.1$ ), den Karnofskyindex ( $p > 0.1$ ). In der Labordiagnostik ließ sich bei dem PSA Wert eine tendenziell signifikante Abnahme über die Zeit ( $p = 0.068$ ) und beim logarithmierten PSA-Wert eine signifikante Abnahme ( $p = 0.001$ ) nachweisen. Es bestand jedoch, keine Wechselwirkung zwischen Abnahme des PSA-Wertes und Therapiegruppe und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (jeweils  $p > 0.1$ ). Bei den darüber hinaus bestimmten Laborparametern (GOT, GPT, AP, Leukozyten, Hämoglobin) war kein signifikanter Unterschied in den Gruppen nachzuweisen ( $p > 0.1$ ). Bei der Betrachtung der Lebensqualität war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen oder innerhalb der Therapiearme über die Zeit nachweisbar.

**ERGEBNISSE SICHERHEIT:**

Die Therapie in beiden Therapiearmen wurde von fast allen Patienten gut toleriert. Bei Betrachtung der SAEs ist deutlich erkennbar, dass die schwerwiegenden Nebenwirkungen bis auf eine therapiebedürftige Leukopenie am ehesten auf den Tumor (lokal oder die Metastasen) zurückzuführen ist. Medikationsbedingte Therapieabbrüche gab es nicht. In Anbetracht der nicht signifikanten Unterschiede beider Therapiearme geht man von einer guten Verträglichkeit der Kombination von Cyclophosphamid mit Docetaxel aus.

**SCHLUSSFOLGERUNG:**

- Die neue Kombination von Docetaxel mit Cyclophosphamid zeigte keine erkennbaren Nutzen und auch keine Tendenz.
- Aufgrund der sehr schlechten Rekrutierung der Studie und der geringen Fallzahl, welche gerade 50% der geplanten Fallzahl erreichte, ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht möglich.
- Auch die erreichten Signifikanzniveaus sind Fallzahlbedingt nur von geringer Aussagekraft.
- Als primäres Studienziel konnte nachgewiesen und bestätigt werden: Docetaxel ist wirksam in Bezug auf die PSA Response, ein synergistischer Effekt des Cyclophosphamids war nicht nachweisbar.
- Bei dem sekundären Studienziel, der Beschreibung des Verträglichkeitsprofils zeigte sich die Toxizität des Cyclophosphamids erwartet gering, bzw. war nicht nachweisbar.
- Die Lebensqualität wurde durch die Kombination nicht signifikant beeinflusst.