

OVAR-Protect

**Prospektive Studie zur potentiellen Protektion der Ovarfunktion von
Frauen mit gynäkologischen Malignomen unter Chemotherapie
mittels GnRH-Analoga-Applikation**

***Ein Projekt der Arbeitsgruppe Supportivtherapien der NOGGO
(Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie)***

Prüfplan-Code: Ovar-protect 2007

EudraCT-Nummer: 2007-005475-34

Abschlußbericht

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 3
1.1 Rationale	S. 3
1.2 Studiendesign	S. 3
2. Ergebnisse	S. 6
2.1 Studienpopulation	S. 6
2.2 Charakteristika der Patientinnen	S. 6
2.3 Tumoranamnese	S. 8
2.4 Art der systemischen Therapie	S. 9
2.5 Behandlung mit GnRH-Analoga	S. 10
2.6. Therapieende	S. 10
2.7 Unerwünschte Ereignisse	S. 11
3. Auflistung der wichtigsten Parameter mit case listings und SUE's	S. 13
4. Wirksamkeit der Therapie	S. 25
5. Zusammenfassung	S. 25

1. Einleitung

1.1 Rationale

Durch eine stetige Optimierung der Effizienz multimodaler gynäkologisch-onkologischer Therapien konnte in den letzten drei Dekaden eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate von Krebspatientinnen erreicht werden. Zugleich verschieben immer mehr Frauen ihre Familienplanung aus sozioökonomischen oder beruflichen Gründen ins höhere Lebensalter.

Durch die steigende Überlebenswahrscheinlichkeit in der Onkologie, aber auch über die sozialepidemiologische Entwicklungen kommen zunehmend Aspekte wie kardiovaskuläre oder neurokognitive Langzeitfolgen nach Chemo- und/oder Radiotherapie, Auftreten von Zweitmalignomen sowie das vorzeitige Versagen der Gonadenfunktion mit Infertilität (prämatüre Ovarialinsuffizienz) in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. In den vergangenen Jahren konnte das wachsende Bewusstsein um die Auswirkung von Krebstherapien (Chemotherapie, Radiatio) auf die Gonadenfunktion zu innovativen Entwicklungen in der Bestrebung nach einer Funktionserhaltung der Ovarialfunktion unter gonadotoxischen Therapie.

Die OVAR-Protect Studie hatte als Ziel zu untersuchen, bei wie viel Prozent der Frauen mit gynäkologischen Malignomen und gleichzeitiger Chemotherapie/ Radiotherapie die Ovarialfunktion unter einer Therapie mit Trenantone und/oder Enantone-Gyn erhalten werden kann.

1.2 Studiendesign

Das primäre Studienziel war eine intakte Ovarialfunktion 1 Jahr nach Ende der onkologischen Therapie, definiert als

1. hormonell: $E_2 > 30 \text{ mlE/ml}$ in zwei aufeinander folgenden Blutentnahmen im Abstand von $14d \pm 2 \text{ Tage}$
oder
2. klinisch: mindestens drei aufeinander folgende Menstruationen in einem regelmäßigen Zyklus (Zyklusdauer 24-35 d).

Sekundäre Ziele waren die Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Therapie sowie der Menopausensyndrom-Score.

Einschlusskriterien

1. Die Patientin muss eine Einverständniserklärung unterschrieben haben.
2. Alter von 18 – 45 Jahre
3. Primärdiagnose eines histologisch gesicherten gynäkologischen Malignoms: Zervixkarzinom, Hormonrezeptor-negatives Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Vaginalkarzinom, Vulvakarzinom mit Ovarerhalt und fehlender Kontraindikation für eine Östrogensubstitution
4. Vorliegen von mindestens einem Ovar
5. Normale Ovarialfunktion, definiert als spontaner regelmäßiger Zyklus alle 24 bis 35 Tage vor Einschluss in die Studie.
6. Patientin wünscht die Erhaltung der Ovarialfunktion.

7. Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum), nicht länger als 7 Tage zurück liegend vor Studieneinschluss
8. Durchführung von adäquaten nicht hormonellen Methoden zur Empfängnisverhütung unter der Studientherapie; Hormonelle Kontrazeptive müssen vor Studieneintritt abgesetzt werden.
9. Die Patientinnen müssen einen Karnofsky-Index von $\geq 70\%$ haben.
10. Ausreichende Nierenfunktion, definiert als berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min
11. Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin $< 1,5\text{mg\%}$, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase kleiner oder gleich dem Dreifachen des Grenzwerts
12. Patientin zur Durchführung der Studie und Follow-up verfügbar und compliant

Ausschlusskriterien

1. Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom
2. Lokalisation der Ovarien im Strahlenfeld
3. Die Patientin ist schwanger oder stillt
4. Die Patientin ist gebärfähig (d.h. sie ist physisch in der Lage, schwanger zu werden) und verwendet keine adäquate Methode der Kontrazeption
5. Verhütung mittels Hormonspirale
6. Sekundäre Amenorrhoe nach vorheriger onkologischer Behandlung
7. Jegliche abdominelle Strahlentherapie, auch wenn als Schmerztherapie erfolgte
8. V.a. (primäre oder sekundäre) Ovarialinsuffizienz
9. Patientinnen mit einer aktiven Infektion
10. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit experimenteller Therapie, innerhalb von 30 Tagen vor Therapiebeginn bzw. nach Ende der Therapie
11. Zweitmalignome mit aktueller onkologischer Behandlung
12. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf GnRH-Analoga
13. Patientin ist aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht

Studienablauf - Schema

Parameter	Vor Therapiebeginn	3- bis 4-wöchliche Abstände	Abschlussuntersuchung**	FU*
Anamnese und körperl. Untersuchung	X	X	X	X
ECOG/ Karnofsky-Index	X	X	X	X
Menstruationszyklus1)	X	X	X	X
Blutbild2)	X	X	X	X
Klinische Chemie 3)	X	X	X	
Hormonspiegel4)	X	X***		X****
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X
Menopausensyndrom-Score	X		X	X

*Follow up: alle 3 Monate / Dauer = 1 Jahr

**innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Hormontherapie

*** vor der Applikation des 3. Zyklus der Chemotherapie (Tag-3 bis Tag 1)

**** 6 Monate nach Therapieende

- 1) erste Menstruation, letzte Menstruation, Zyklusdauer
- 2) Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten und Thrombozyten
- 3) festgelegt vom Prüfarzt entsprechend Chemotherapieprotokoll
- 4) E2, FSH, LH, Progesteron (Bestimmung durch Zentrallabor)

Behandlungsschema

Parallel zum onkologischen Behandlungskonzept für die jeweilige Tumorentität (Chemo- +/- Radiotherapie) erhält die Patientin 3,75 mg Leuprorelinacetat monatlich, entweder alle 12 Wochen 1 Zweikammerspritze Trenantone mit 11,25 mg Leuprorelinacetat oder alle 4 Wochen 1 Injektionsflasche Enantone-Gyn mit 3,75 mg Leuprorelinacetat.

Die erste Applikation sollte innerhalb von 1- 4 Wochen vor Start des onkologischen Therapieschemas erfolgen, unabhängig vom Menstruationszyklus der Patientin. Trenantone soll dabei alle 12 Wochen (+/- 3 Tage) und Enantone alle 4 Wochen (+/- 3 Tage) parallel zur zytostatischen und /oder radiologischen Therapie intramuskulär oder subkutan durch ärztliches Personal verabreicht werden. Es empfiehlt sich, mit Trenantone zu beginnen und nach 12 Wochen die Wahl des Präparates in Abhängigkeit von der zeitlichen Dauer der Tumorthherapie zu treffen.

In die multizentrische prospektive Phase II Studie sollten innerhalb von vier Jahren insgesamt 60 Patientinnen eingeschlossen werden. Aufgrund zu geringer Rekrutierungsrate wurde die klinische Prüfung vorzeitig abgebrochen(vgl. Protokoll 2.3.4).

2 Ergebnisse

2.1 Studienpopulation

Zwischen März 2009 und Januar 2012 wurden insgesamt 10 Patientinnen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert. Die Zahl der registrierten Patientinnen nahm von vier im Jahr 2009 in den folgenden Jahren ab (Tabelle 2.1.1).

Jahr	Anzahl rekrutierte Patientinnen	%
2009	4	40
2010	3	30
2011	2	20
2012	1	10
Total	10	100

Tab. 2.1.1 Anzahl registrierter Patientinnen nach Jahren

2.2 Charakteristika der Patientinnen

Die Patientinnen waren zwischen 23 und 35 Jahren alt, Median 29 Jahre. Die häufigste Diagnose war Ovarialkarzinom (7 Patientinnen). 7 Patientinnen hatten einen ECOG von 0 und 3 Patientinnen von 1. Vorbestehende Erkrankungen hatten 7 der 10 Patientinnen. (Tabellen 2.2.1 – 2.2.5, Listing 2.2.1) Die Verteilung der Parameter des Blutbildes und der klinischen Chemie sind in Tabelle 2.2.6 und 2.2.7 dargestellt, mit Ausnahme der Granulozyten aufgrund unterschiedlicher Einheiten.

	Missing	Median	Minimum	Maximum
Alter	0	29,0	23	35
Größe	0	162,5	158	179
Gewicht	0	56,5	43	101

Tab. 2.2.1 Alter, Größe und Gewicht der Patientinnen

Tumordiagnose	Anzahl	%
Mammakarzinom rechts	2	20
Ovarialkarzinom	7	70
Zervixkarzinom	1	10
Total	10	100

Tab. 2.2.2 Tumordiagnose

Allgemeinzustand (ECOG)	Anzahl	%
0 (=Karnofsky 100%)	7	70
1 (=Karnofsky 80-90%)	3	30
Total	10	100

Tab. 2.2.3 Allgemeinzustand (ECOG)

Menstruationsanamnese	Missing	Median	Minimum	Maximum
Alter erste Menstruation	0	13,0	12	16
Letzte Menstruation vor Anamnese (Tage)	0	25,5	7	61
Zyklusdauer	0	29,5	25	35

Tab. 2.2.4 Anamnese der Menstruation

Vorbestehende Erkrankung	Anzahl	%
ja	7	70
nein	3	30
Total	10	100

Tab. 2.2.5 Vorbestehende Erkrankungen

	Anzahl	Median	Minimum	Maximum
Hämoglobin (g/dl)	10	12,4	11,0	14,9
Leukozyten ($10^9/l$)	10	6,11	4,80	12,95
Thrombozyten ($10^9/l$)	10	353	227	580

Tab. 2.2.6 Blutbild Anamnese

Parameter	Valid N	Median	Minimum	Maximum
Natrium (mmol/l)	10	139	137	141
Kalium (mmol/l)	10	3,9	2,9	4,2
Bilirubin (mg/dl)	10	,3	,2	1,2
Kreatinin (mg/dl)	10	,68	,49	,73
Kreatinin-Clearance (berechnet nach Cockcroft-Gault)	8	155,6	99,2	2164,0
GOT (ASAT) (U/l)	10	20	16	45
GPT (ALAT) (U/l)	10	16	12	74
Harnstoff (mg/dl)	10	21	14	29
Alkalische Phosphatase (U/l)	10	60	30	161

Tab. 2.2.7 Klinische Chemie Anamnese

	Anzahl	%
Negativer Schwangerschaftstest	10	100
Ausreichende Kontrazeption	10	100

Tab. 2.2.8 Ergebnis des Schwangerschaftstest und der Kontrazeption

2.3 Tumoranamnese

Der Tumor war in den meisten Fällen, bei 4 Patientinnen, mäßig differenziert und im FIGO-Stadium 1. Alle Patientinnen wurden operiert, die meisten (5/7 bei denen der Tumorrest bestimmt wurde) davon mikroskopisch bzw. makroskopisch tumorfrei.

Grading		Tumordiagnose			Total
		Mammakarzinom	Ovarialkarzinom	Zervixkarzinom	
G1 gut differenziert	n	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	10,0%
G2 mäßig differenziert	n	0	3	1	4
	%	0,0%	42,9%	100,0%	40,0%
G3 schlecht differenziert	n	2	0	0	2
	%	100,0%	0,0%	0,0%	20,0%
n.b.	n	0	3	0	3
	%	0,0%	42,9%	0,0%	30,0%
Total	n	2	7	1	10
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 2.3.1

Histologie		Tumordiagnose			Total
		Mammakarzinom	Ovarialkarzinom	Zervixkarzinom	
seröses Ovarialkarzinom	n	0	2	0	2
	%	0,0%	28,6%	0,0%	20,0%
muzinöses Ovarialkarzinom	n	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	10,0%
sonstiges Ovarialkarzinom	n	0	3	0	3
	%	0,0%	42,9%	0,0%	30,0%
Adenokarzinom	n	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	100,0%	10,0%
invasiv-duktales Mammakarzinom	n	2	0	0	2
	%	100,0%	0,0%	0,0%	20,0%
n.b.	n	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	10,0%
Total	n	2	7	1	10
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 2.3.2

FIGO		Tumordiagnose			Total
		Mammakarzinom	Ovarialkarzinom	Zervixkarzinom	
IA	n	0	2	0	2
	%	0,0%	28,6%	0,0%	20,0%
IC	n	0	2	0	2
	%	0,0%	28,6%	0,0%	20,0%
Ib1	n	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	100,0%	10,0%
n.b.	n	0	2	0	2
	%	0,0%	28,6%	0,0%	20,0%
I	n	2	1	0	3
	%	100,0%	14,3%	0,0%	30,0%
Total	n	2	7	1	10
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 2.3.3

Tumorrest		Tumordiagnose			Total
		Mammakarzinom	Ovarialkarzinom	Zervixkarzinom	
n.b.	n	1	2	0	3
	%	50,0%	28,6%	0,0%	30,0%
R0	n	1	0	1	2
Kein Residualtumor	%	50,0%	0,0%	100,0%	20,0%
makroskopisch	n	0	3	0	3
tumorfrei	%	0,0%	42,9%	0,0%	30,0%
< 1 cm	n	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	10,0%
> 1 cm	n	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	10,0%
Total	n	2	7	1	10
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 2.3.4

2.4 Art der systemischen Therapie

	Valid N	Median	Minimum	Maximum
Gewicht vor Therapiebeginn	10	57	42	101

Tab. 2.4.1

Allgemeinzustand (ECOG)	Anzahl	%
0 (=Karnofsky 100%)	4	40%
1 (=Karnofsky 80-90%)	5	50%
n.b.	1	10%
Total	10	100%

Tab. 2.4.2

Hälfte der Patientinnen hatten Carboplatin mono als Chemotherapie. Es wurden 1 bis 6 Zyklen, im Median 4 Zyklen verabreicht. Nur eine Patientin hatte eine Dosisreduktion gebraucht.

Art der Chemotherapie		Anzahl	%
Chemotherapie	Carboplatin mono	5	50%
	PEI -Schema	1	10%
	FEC/ DOC	1	10%
	Taxol/Carboplatin	2	20%
	TAC	1	10%
Anzahl verabreichter Zyklen	1	1	10%
	2	1	10%
	3	2	20%
	4	2	20%
	5	2	20%
	6	2	20%
Intervallverlängerungen >2 Wochen	nein	10	100%
Dosisreduktion	keine	9	90%
	um 50%	1	10%

Tab. 2.4.3

Bei keiner Patientin wurde eine Immuntherapie und bei einer Patientin eine Radiotherapie durchgeführt.

		Anzahl	%
Wurde eine Immuntherapie durchgeführt?	Nein	10	100%
Wurde eine Radiotherapie durchgeführt?	ja	1	10%
	nein	9	90%
Therapieabbruch	ja	1	10%
	nein	9	90%

Tab. 2.4.4

2.5 Behandlung mit GnRH-Analoga

Anzahl Behandlungen	Pat.	%
1	4	40%
2	4	40%
3	2	20%
Total	10	100%

Tab. 2.4.5 Anzahl der GnRH-Analoga-Behandlungen

GnRH Analogon	Behandlungen	Pat.
Enantone	3	2
Trenantone	15	10
Total	18	10

Tab. 2.4.6 Eingesetztes GnRH-Analogon

	Behandlungen	Pat.
Toxizitäten	7	3

Tab. 2.4.7 Toxizitäten

2.6 Therapieende

Bei Therapieende war der ECOG-Status bei der Mehrheit (6 von 10 Patientinnen) bei 1. Die GnRH-Therapie wurde bei keiner und die Chemotherapie bei einer Patientin wegen Toxizität vorzeitig abgebrochen. Toxizitäten traten bei zwei Patientinnen auf.

Allgemeinzustand (ECOG)	Anzahl	%
0 (=Karnofsky 100%)	3	30%
1 (=Karnofsky 80-90%)	6	60%
2 (=Karnofsky 60-70%)	1	10%
Total	10	100%

Tab. 2.5.1

	Anzahl	%
Wurde die GnRH-Therapie vorzeitig abgebrochen? Nein	10	100%
Wurde die Chemotherapie vorzeitig abgebrochen? nein	9	90%
ja	1	10%
Sind Toxizitäten aufgetreten? nein	8	80%
ja	2	20%

Tab. 2.5.2

2.7 Unerwünschte Ereignisse

	Unerwünschte Ereignisse					
	Grad 1-4		Grad 1-2		Grad 3-4	
	Anzahl UE	Pat.	Anzahl UE	Pat.	Anzahl UE	Pat.
Hämatologisch	20	2	6	1	14	2
Nicht-hämatologisch	77	9	69	9	8	3
Total	97	9	75	9	22	3

Tab. 2.6.1

Insgesamt wurden 97 unerwünschte Ereignisse bei 9 Patientinnen dokumentiert. Davon waren 22 unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 bei insgesamt drei Patientinnen.

	Anzahl	%
wiederhergestellt	82	85%
noch andauernd	8	8%
noch andauernd mit verändertem Schweregrad	6	6%
bleibender Schaden	1	1%

Tab. 2.6.2 Ausgang der unerwünschten Ereignisse

	Anzahl	%
wiederhergestellt	82	85%
noch andauernd	8	8%
noch andauernd mit verändertem Schweregrad	6	6%
bleibender Schaden	1	1%

Tab. 2.6.2 Ausgang der unerwünschten Ereignisse

In der Mehrheit der Fälle (84% der UEs) wurde ein Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie als unwahrscheinlich oder nicht gegeben angesehen und nur bei 4% der UEs wurde der Zusammenhang als (sehr) wahrscheinlich eingeschätzt. 10 der unerwünschten Ereignisse wurden als schwerwiegend eingestuft und in 18 Fällen war eine Therapie erforderlich. (Tabelle 2.6.4).

Zusammenhang zu GnRH-Therapie	Anzahl	%
sehr wahrscheinlich	1	1%
wahrscheinlich	3	3%
möglich	12	12%
unwahrscheinlich	54	56%
kein Zusammenhang	27	28%

Tab. 2.6.3 Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie

		Count	%
Therapie erforderlich?	nein	79	81%
	ja	18	19%
Handelt es sich um ein	nein	87	90%
Schwerwiegendes	ja	10	10%
Unerwünschtes Ereignis?			

Tab. 2.6.4

Insgesamt wurden neun schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei zwei Patientinnen dokumentiert. Als Grund für die Klassifikation wurde die Einweisung in ein Krankenhaus in acht Fällen und einmal die Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angegeben. In allen Fällen erholten sich die Patientinnen vollständig von dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. (Tabellen 2.6.5 – 2.6.6)

	Anzahl SUE	Pat.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	9*	2

Tab. 2.6.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

* zwei unerwünschte Ereignisse wurden zusammen als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet

	Anzahl	%
Einweisung in Krankenhaus	8	89%
Verlängerung des Krankenhausaufenthalts	1	11%

Tab. 2.6.6 Grund der Klassifikation als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

3. Auflistung der wichtigsten Parameter „case listings“

Case Summaries									
Pat.	Gewicht vor Therapiebeginn	Allgemeinzustand (ECOG)	Chemotherapie	Datum 1. Therapiegabe	Anzahl verabreichter Zyklen	Dosis-reduktion	Wurde eine Immuntherapie durchgeführt?	Wurde eine Radiotherapie durchgeführt?	Therapie-abbruch
1	53	1 (=Karnofsky 80-90%)	Carboplatin mono	15-APR-2009	4	nein	nein	nein	nein
2	57	0 (=Karnofsky 100%)	FEC/ DOC	28-SEP-2009	5	nein	nein	nein	nein
3	101	n.b.	Carboplatin mono	28-SEP-2009	4	nein	nein	nein	nein
4	62	1 (=Karnofsky 80-90%)	Carboplatin mono	05-JAN-2010	2	nein	nein	nein	nein
5	53	0 (=Karnofsky 100%)	Carboplatin mono	18-MAY-2010	3	nein	nein	nein	nein
6	63	0 (=Karnofsky 100%)	Taxol/Carboplatin	09-JUN-2010	3	nein	nein	nein	nein
7	42	1 (=Karnofsky 80-90%)	PEI -Schema	17-DEC-2010	5	50%	nein	nein	ja
8	56	1 (=Karnofsky 80-90%)	Taxol/Carboplatin	14-MAR-2011	6	nein	nein	nein	nein
9	50	1 (=Karnofsky 80-90%)	Carboplatin mono	04-APR-2011	6	nein	nein	ja	nein
10	88	0 (=Karnofsky 100%)	TAC	23-JAN-2012	1	nein	nein	nein	nein

Tab. 3.1

Case Summaries						
Pat.	Datum 1. Bestrahlung	Datum letzte Bestrahlung	Bestrahlte Region	Boost aufs Tumorbett	Einzeldosis	Gesamtdosis
9	04-APR-2011	11-MAY-2011	ehemalige Uterusregion, bilat. pelvine Lymphabflusswege	nein	1,8	50,4

Tab. 3.2

Pat.	Untersuchungs- -datum	Allgemein- zustand (ECOG)	Datum letzte GnRH-Analoga- Gabe	GnRH-Therapie vorzeitig abgebrochen	Datum letzte Chemotherapie- Gabe	Chemotherapie vorzeitig abgebrochen	Grund für Abbruch	Sind Toxizitäten aufgetreten	Menstruation nach der Hormontherapie
1	08-JUL-2009	1	08-JUL-2009	nein	17-JUN-2009	nein	.	nein	nein
2	01-FEB-2010	0	14-DEC-2009	nein	11-JAN-2010	nein	.	nein	nein
3	07-JAN-2010	1	08-DEC-2009	nein	11-DEC-2009	nein	.	nein	nein
4	16-FEB-2010	2	22-DEC-2009	nein	30-JAN-2010	nein	.	nein	ja
5	06-JUL-2010	0	18-MAY-2010	nein	06-JUL-2010	nein	.	nein	ja
6	12-AUG-2010	1	02-JUN-2010	nein	21-JUL-2010	nein	.	nein	nein
7	04-MAY-2011	1	17-FEB-2011	nein	15-MAR-2011	ja	Toxizität	ja	nein
8	19-AUG-2011	0	19-AUG-2011	nein	19-AUG-2011	nein	.	nein	nein
9	18-MAY-2011	1	11-MAR-2011	nein	11-MAY-2011	nein	.	ja	Nein (Z.n.HE!)
10	22-MAY-2012	1	10-APR-2012	nein	07-MAY-2012	nein	.	nein	nein

Tab. 3.3a Follow-up unter der Chemotherapie

Pat.	Untersuchungsdatum	Allgem. zustand (ECOG)	Datum letzte GnRH-Analoga-Gabe	Datum letzte Chemotherapie	GnRH/Chemo vorzeitig abgebrochen	Menstruation nach der Hormontherapie (Tage)	Kinderwunsch?	Kinder vor/nach Chemotherapie	In KiWu-Behandlung?	Krankheitsfreies Überleben (Mo)
1	27-MAY-2015	1	08-JUL-2009	17-JUN-2009	nein/nein	ja (26-34)	ja	0 / 0	nein	74
2	26-MAY-2015	0	14-DEC-2009	11-JAN-2010	nein/nein	ja (25-29)	ja	0 / 0	nein	68
3	28-MAY-2015	0	08-DEC-2009	11-DEC-2009	nein/nein	ja (k.a.)	ja	k.a.	k.a.	69
4	06-MAR-2015	0	22-DEC-2009	30-JAN-2010	nein/nein	ja (akt. IUD)	nein	2 / 0	nein	66
5	27-NOV-2011	0	18-MAY-2010	06-JUL-2010	nein/nein	ja	lost	follow-up	-	15
6	06-MAY-2015	0	02-JUN-2010	21-JUL-2010	nein/nein	ja (24-27)	ja	0 / 0	nein	59
7	13-MAR-2014	0	17-FEB-2011	15-MAR-2011	nein/ja	ja (k.a.)	ja	0 / 0	ja	52
8	01-JUN-2015	0	19-AUG-2011	19-AUG-2011	nein/nein	ja (25-29)	nein	2 / 1	nein	53
9	26-MAY-2015	0	11-MAR-2011	11-MAY-2011	nein/nein	ja* (Z.n.HE!)	nein	0 / 0	nein	53
10	22-MAY-2012	1	10-APR-2012	07-MAY-2012	nein/nein	nein	lost	follow-up	-	1

Tab. 3.3b Follow-up zum Frühjahr 2015, nach medianer follow-up Zeit von 61 Monaten;

- Patientin ist Z.n. Uterusexstirpation 2011, daher keine Menstruation, letzte Hormonkontrolle/Ovarfunktion unauffällig;
- medianes PFS: 56 Monaten (range 1 – 74 Monaten)

Pat.	Untersuchungsdatum	Allgem. zustand (ECOG)	Datum letzte GnRH-Analoga-Gabe	Datum letzte Chemotherapie	GnRH/Chemo vorzeitig abgebrochen	Menstruation nach der Hormontherapie (Tage)	Kinderwunsch?	Kinder vor/nach Chemotherapie	Menopausen-Score (vor Therapiebeginn)	Menopausen-Score (nach 56 Mo medianes PFS)
1	27-MAY-2015	1	08-JUL-2009	17-JUN-2009	nein/nein	ja (26-34)	ja	0 / 0	21	9
2	26-MAY-2015	0	14-DEC-2009	11-JAN-2010	nein/nein	ja (25-29)	ja	0 / 0	30	8
3	28-MAY-2015	0	08-DEC-2009	11-DEC-2009	nein/nein	ja (k.a.)	ja	k.a.	23	k.a.
4	06-MAR-2015	0	22-DEC-2009	30-JAN-2010	nein/nein	ja (akt. IUD)	nein	2 / 0	16	4
5	27-NOV-2011	0	18-MAY-2010	06-JUL-2010	nein/nein	ja	lost	follow-up	k.a.	k.a.
6	06-MAY-2015	0	02-JUN-2010	21-JUL-2010	nein/nein	ja (24-27)	ja	0 / 0	12	4
7	13-MAR-2014	0	17-FEB-2011	15-MAR-2011	nein/ja	ja (k.a.)	ja	0 / 0	34	8
8	01-JUN-2015	0	19-AUG-2011	19-AUG-2011	nein/nein	ja (25-29)	nein	2 / 1	9	3
9	26-MAY-2015	0	11-MAR-2011	11-MAY-2011	nein/nein	ja* (Z.n.HE!)	nein	0 / 0	29	12
10	22-MAY-2012	1	10-APR-2012	07-MAY-2012	nein/nein	nein	lost	follow-up	k-a.	k.a.

Tab. 3.3b Follow-up zum Frühjahr 2015;

* Patientin ist Z.n. Uterusexstirpation 2011, daher keine Menstruation, letzte Hormonkontrolle/Ovarfunktion unauffällig (11/2014)

Medianes Menstruationsscore vor Therapiebeginn: 22 Punkte

Medianes Menstruationsscore nach 56 Monaten PFS (median): 8 Punkte

Tab. 3.5 Unerwünschte Ereignisse

Pat.	Unerwünschtes Ereignis nach NCI	nci_text	NCI-Grad (Vers. 3.0)	Datum Beginn	Datum Ende	Ausgang	Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie	Therapie erforderlich	therapie_text	SAE
1	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		1	27-MAY-2009	17-JUN-2009	1	3	nein		nein
	Pain - Larynx		1	17-JUN-2009		1	3	nein		nein
	Diarrhea		1	06-JUL-2009		1	5	nein		nein
	Dry skin		1	01-SEP-2010		1	4	nein		nein
		abscess in the anal region with accombinated fever	2	26-JUN-2009	30-JUL-2009	1	4	ja	Ciprofloxacin	nein
	Dermatology/Skin - Other (Specify, __)									
2	Mucositis/stomatitis (clinical exam) - Oral cavity		1	22-OCT-2009	26-OCT-2009	1	4	nein		nein
	Pulmonary/Upper Respiratory - Other (Specify, __)	pleuritis	1	22-OCT-2009	26-OCT-2009	1	4	nein		nein
	Taste alteration (dysgeusia)		1		09-NOV-2009	1	4	nein		nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		2	30-NOV-2009	04-MAY-2010	1	4	nein		nein
	Hemorrhage/Bleeding - Other (Specify, __)	gums	1	30-NOV-2009	04-DEC-2009	1	4	nein		nein
	Neuropathy: sensory		1	24-DEC-2009	26-DEC-2009	1	4	nein		nein
	Pain - Bone		1	24-DEC-2009	26-DEC-2009	1	3	nein		nein
	Constipation		1	24-DEC-2009	26-DEC-2009	1	3	nein		nein
	Dry skin		1	01-DEC-2009	31-JAN-2010	1	3	nein		nein
	Pain - Muscle		1	14-JAN-2010	15-FEB-2010	1	4	nein		nein

Tab. 3.5 Unerwünschte Ereignisse

	Unerwünschtes Ereignis nach NCI	nci_text	NCI-Grad (Vers. 3.0)	Datum Beginn	Datum Ende	Ausgang	Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie	Therapie erforderlich	therapie_text	SAE
Pat.										
3	Pain - Abdomen NOS		1	14-AUG-2009	.	1	4	nein		nein
	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		1	30-SEP-2009	15-MAR-2010	1	3	nein		nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		1	12-OCT-2009	29-MAR-2010	1	4	nein		nein
	Nausea		1	30-SEP-2009	03-OCT-2009	1	3	nein		nein
	Vomiting		1	30-SEP-2009	03-OCT-2009	1	3	nein		nein
	Nausea		1	09-NOV-2009	11-NOV-2009	1	3	ja	Zofran 4 mg	nein
4	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		1	05-JAN-2010	01-OCT-2010	1	5	nein		nein
	Nausea		1	07-JAN-2010	21-JAN-2010	1	4	nein		nein
	Nausea		1	28-JAN-2010	10-FEB-2010	1	4	nein		nein
	Vomiting		1	07-JAN-2010	21-JAN-2010	1	4	nein		nein
	Vomiting		1	28-JAN-2010	10-FEB-2010	1	4	nein		nein
	Diarrhea		1	01-JAN-2010	01-APR-2010	1	4	nein		nein
	Neuropathy: sensory		1	30-NOV-2009	01-JAN-2010	1	4	nein		nein
	Pain - Abdomen NOS		1	01-DEC-2009	01-OCT-2010	1	3	nein		nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		2	10-JAN-2010	01-APR-2010	1	4	nein		nein

Tab. 3.5 Unerwünschte Ereignisse

Pat.	Unerwünschtes Ereignis nach NCI	nci_text	NCI-Grad (Vers. 3.0)	Datum Beginn	Datum Ende	Ausgang	Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie	Therapie erforderlich	therapie_text	SAE
6	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)	Conjunctivitis	1	09-JUN-2010	19-JUN-2010	1	5	ja	MCP bei Bedart	nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		1	20-JUN-2010	01-AUG-2010	1	5	nein		nein
	Pruritus/itching		1	20-JUN-2010	25-JUN-2010	1	5	nein		nein
	Hot flashes/flushes		1	20-JUN-2010		3	5	nein		nein
	Dry skin		1	15-JUN-2010	01-AUG-2010	1	3	nein		nein
	Nausea		1	02-JUL-2010	03-JUL-2010	1	5	ja	Paspertin	nein
	Hot flashes/flushes		2	04-JUL-2010	01-AUG-2010	1	2	nein		nein
	Pain - Head/headache		1	02-JUL-2010	03-JUL-2010	1	5	nein		nein
	Infection - Other (Specify, __)		1	11-JUL-2010	18-JUL-2010	1	4	nein		nein
7	Pneumonitis/pulmonary infiltrates		3	22-MAR-2011		1	4	ja	Zienam	ja
	Platelets		3	22-MAR-2011	31-MAR-2011	1	4	ja	Thrombozytenkonzentrate, Erythrozytenkonzentrate	ja
	Thrombosis/thrombus/embolism		1	31-MAR-2011		4	4	ja	Falinthrom	nein
	Wound complication, non-infectious		3	05-DEC-2010	22-DEC-2010	1	5	ja	re laparotomy operative wound examination	ja
	Platelets		4	28-DEC-2010	31-DEC-2010	1	4	ja	thrombocytes concentrates	ja
	Hemoglobin		2	28-DEC-2010	11-JAN-2011	1	5	nein		nein
	Platelets		4	08-FEB-2011	09-FEB-2011	1	5	ja	platelets concentrate	ja
	Hemoglobin		4	01-MAR-2011		3	5	ja	erythrocyte concentrates	ja
	Hemoglobin		2	02-MAR-2011		3	5	nein		nein
	Hemoglobin		1	04-MAR-2011	06-MAR-2011	1	5	nein		nein

Tab. 3.5 Unerwünschte Ereignisse

Pat.	Unerwünschtes Ereignis nach NCI	nci_text	NCI-Grad (Vers. 3.0)	Datum Beginn	Datum Ende	Ausgang	Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie	Therapie erforderlich	therapie_text	SAE
7	Platelets		4	01-MAR-2011	.	3	5	ja	platelets concentrates	nein
	Platelets		1	02-MAR-2011	.	3	5	nein		nein
	Platelets		2	04-MAR-2011	12-MAR-2011	1	5	nein		nein
	Leukocytes (total WBC)		4	01-MAR-2011	.	3	5	ja	Neulasta injection	nein
	Leukocytes (total WBC)		1	04-MAR-2011	06-MAR-2011	1	5	ja	Neulasta	nein
	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		1	01-NOV-2010	15-APR-2011	1	5	nein		nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		2	31-DEC-2010	15-APR-2011	1	5	nein		nein
	Nausea		1	21-DEC-2010	16-MAR-2011	1	5	nein		nein
	Diarrhea		1	16-MAR-2011	.	1	4	nein		nein
8	Diarrhea	Inflammation mons pubis	1	21-MAR-2011	28-JUN-2011	1	1	nein		nein
	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		1	15-MAR-2011	.	2	4	nein		nein
	Nausea		1	15-MAR-2011	07-AUG-2011	1	4	nein		nein
	Infection - Other (Specify, __)		1	17-MAR-2011	11-APR-2011	1	4	nein		nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		2	21-MAR-2011	.	1	4	nein		nein
	Constipation	abscess	2	29-APR-2011	01-MAY-2011	1	4	nein		ja
	Constipation		2	03-MAY-2011	05-MAY-2011	1	4	nein		ja
	Infection - Other (Specify, __)		3	20-MAY-2011	27-MAY-2011	1	4	ja	Antibiotika Ciprobay i.v.	ja
	Infection with unknown ANC - Pelvis NOS		3	06-JUN-2011	10-JUN-2011	1	5	ja	Drainage, Spülung	ja

Tab. 3.5 Unerwünschte Ereignisse

Pat.	Unerwünschtes Ereignis nach NCI	nci_text	NCI-Grad (Vers. 3.0)	Datum Beginn	Datum Ende	Ausgang	Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie	Therapie erforderlich	therapie_text	SAE
8	Pain - Abdomen NOS	pimple	1	16-FEB-2011	28-JUN-2011	1	5	ja	Metoclopramid Tropfen	nein
	Neuropathy: sensory		1	29-JUN-2011	.	2	5	nein		nein
	Dermatology/Skin - Other (Specify, __)		1	13-JUL-2011	07-AUG-2011	1	5	nein		nein
9	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		1	06-APR-2011	.	2	4	nein		nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		1	19-APR-2011	.	2	4	nein		nein
	Neuropathy: sensory		1	12-MAY-2011	.	2	5	nein		nein
	Nausea		1	05-MAY-2011	.	2	4	nein		nein
	Diarrhea		1	05-MAY-2011	.	2	4	nein		nein
	Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic) - Anus		1	18-MAY-2011	10-JUN-2011	1	4	nein		nein
	Cystitis		1	18-MAY-2011	29-MAY-2011	1	4	nein		nein
10	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		2	24-JAN-2012	30-JAN-2012	1	4	nein		nein
	Hair loss/alopecia (scalp or body)		2	.	.	1	2	nein		nein
	Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)		4	30-JAN-2012	06-FEB-2012	1	4	nein		nein
	Leukocytes (total WBC)		3	30-JAN-2012	06-FEB-2012	1	4	nein		nein
	Sweating (diaphoresis)		2	.	.	1	2	nein		nein

Tab. 3.5 Unerwünschte Ereignisse

Pat.	Unerwünschtes Ereignis nach NCI	nci_text	NCI-Grad (Vers. 3.0)	Datum Beginn	Datum Ende	Ausgang	Zusammenhang mit der GnRH-Analoga-Therapie	Therapie erforderlich	therapie_text	SAE
10	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		2	14-FEB-2012	.	2	4	nein		nein
	Leukocytes (total WBC)		3	20-FEB-2012	28-FEB-2012	1	4	nein		nein
	Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)		4	20-FEB-2012	28-FEB-2012	1	4	nein		nein
	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		2	15-FEB-2012	17-FEB-2012	1	4	ja	Ciprofloxacin	nein
	Diarrhea		3	21-FEB-2012	23-FEB-2012	1	4	nein		nein
	Vomiting		2	21-FEB-2012	23-FEB-2012	1	4	nein		nein
	Pain - Muscle		3	07-MAY-2012	14-MAY-2012	1	4	nein		nein
	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		3	07-MAY-2012	14-MAY-2012	1	4	nein		nein
	Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)		4	14-MAY-2012	23-MAY-2012	1	4	nein		nein
	Leukocytes (total WBC)		4	14-MAY-2012	23-MAY-2012	1	4	nein		nein
	Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)		3	16-APR-2012	23-APR-2012	1	3	nein		nein
	Leukocytes (total WBC)		4	23-APR-2012	07-MAY-2012	1	4	nein		nein
	Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)		4	23-APR-2012	07-MAY-2012	1	4	nein		nein
	Nausea		2	.	20-FEB-2012	1	4	nein		nein
	Mucositis/stomatitis (clinical exam) - Oral cavity		2	05-MAR-2012	.	1	4	nein		nein

Ausgang: 1 = wiederhergestellt, 2 = noch andauernd, 3 = noch andauernd mit verändertem Schweregrad, 4 = bleibender Schaden,
Zusammenhang: 1 = sehr wahrscheinlich, 2 = wahrscheinlich, 3 = möglich, 4 = unwahrscheinlich, 5 = kein Zusammenhang

Tab 3.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Pat	gewicht	sue	aufgetreten	beendet	Krankenhaus	Ausgang
7	42	Pneumonitis, Pancytopenia	22-MAR-2011	31-MAR-2011	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt
	42	Wound complication, non-infectious	05-DEC-2010	22-DEC-2010	Verlängerung Krankenhaus	wiederhergestellt
	42	Pancytopenia (platelets 15 GPT/l, leukocytes 0,2GPT/l, hemoglobin 5,3mmol/l 29.12.2010)	28-DEC-2010	31-DEC-2010	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt
	42	pancytopenia (hemoglobin 4,8mmol/l, platelets 13GPT/l, leucocytes 0,6GPT/l 08.02.2011)	08-FEB-2011	10-FEB-2011	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt
	42	Hemoglobin (3,7mmol/l), Leukopenia(0,2GPT/l), Thrombocytopenia(10GPT/l)	01-MAR-2011	04-MAR-2011	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt
8	56	Constipation	03-MAY-2011	05-MAY-2011	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt
	56	Constipation	30-APR-2011	02-MAY-2011	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt
	56	abscess (infected lymphcele in the left musculus psoas)	20-MAY-2011	27-MAY-2011	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt
	56	Infection - Other (Specify, ___) Abscess left m. psoas	06-JUN-2011	10-JUN-2011	Einweisung Krankenhaus	wiederhergestellt

Tab 3.7 Behandlung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

SUE	Pat.	Medikament	Beginn	Ende	Fortlaufend	Indikation	Zusammenhang
1	7	Studientherapie	25-NOV-2010	17-FEB-2011	.	ovarprotection	unwahrscheinlich
		L-thyroxin	01-JAN-2005	.	1	hypothyreosis	unwahrscheinlich
		Neupo	28-DEC-2010	23-FEB-2011	.	intermittend prophylaxis	5
		Targin	22-MAR-2011	22-MAR-2011	.	pain	5
2	7	Studientherapie	25-NOV-2010	.	1	ovar protection	4
		L-Thyroxin	01-JAN-2005	.	1	hypothyreosis	5
		Targi	18-NOV-2010	.	1	pain prophylaxis	5
3	7	Studientherapie	25-NOV-2010	.	1	ovar protection	5
		L-thyroxin	01-JAN-2005	.	1	hypothyroidism	5
		Neupo	31-DEC-2010	.	1	prophylaxis neutropenia	5
		Dexamethason	17-DEC-2010	21-DEC-2010	.	concomitant to chemotherapy	4
4	7	Studientherapie	25-NOV-2010	.	1	ovar protection	5
		L-thyroxin	01-JAN-2005	.	1	hypothyroidism	5
		Neupo	31-DEC-2010	.	1	prophylaxis leucopenia intermittend	5
		Tavanic	30-JAN-2011	09-FEB-2011	.	antibiotic prophylaxis	5
5	7	Studientherapie	17-FEB-2011	.	1	ovar protection	5
		L-thyroxin	01-JAN-2005	.	1	hypothyroidism	5
		Neula	31-DEC-2010	.	1	prophylaxis leucopenia intermittend	5
		Dexamethason	17-DEC-2010	.	1	concomitant therapy to chemotherapy	5
6	8	Studientherapie	04-MAR-2011	.	1	ovar protection	4
		Mestinon	03-MAY-2011	.	.	bowel stimulation	4
		Prost	04-MAY-2011	04-MAY-2011	.	bowel stimulation	4
		Metoclopramid	04-MAY-2011	04-MAY-2011	.	bowel stimulation	4
7	8	Studientherapie	04-MAR-2011	04-MAR-2011	.	Ovar Protection	4
		Novaminsulfon	25-FEB-2011	.	1	pain	4
		Dipid	30-MAY-2011	.	.	pain	4
		Movicol	30-APR-2011	.	1	constipation	4
8	8	Studientherapie	27-MAY-2011	.	1	Ovarprotection	5
		Ciprofloxacin	18-MAY-2011	31-MAY-2011	.	infection (abscess)	4
		Eryth	27-MAY-2011	27-MAY-2011	.	anemia	5
		Fraxiparin	25-MAY-2011	27-MAY-2011	.	thrombosis prophylaxis	5
9	8	Studientherapie	04-MAR-2011	.	1	ovar protection	5
		Movicol	27-MAY-2011	.	1	constipation	5

Zusammenhang: 1 = sehr wahrscheinlich, 2 = wahrscheinlich, 3 = möglich, 4 = unwahrscheinlich, 5 = kein Zusammenhang

4 Wirksamkeit

4.1 Primäres Zielkriterium „intakte Ovarialfunktion“

Menstruationszyklus nach der Hormontherapie

	Anzahl	%
ja	8	80
davon Dauer 24-35 Tage	4	40
nein	1	10
Nach HE, keine Menstruation	1	10

5. Zusammenfassung

Die Behandlung mit den Studienmedikamenten erfolgte nach den Angaben des Studienprotokolls und im Bezug auf die onkologische Situation leitliniengerecht. Das Studienkollektiv zeigte eine normale Verteilung der wichtigsten pathologischen und klinischen Charakteristiken. Unter der systemischen Therapie kam es bei nur einer Patientin zu Dosisreduktion und schlussendlich zu einem vorzeitigen Ende der Behandlung, diese Ereignisse sind aber nicht auf eine Behandlung mit Leuprorelinacetat, sondern auf die bekannte Toxizität der Chemotherapie (in diesem Fall PEI-Schema) zurückzuführen.

Trotz sehr eingeschränkter Aussagenkraft aufgrund der geringen Anzahl der Probanden zeigt sich deutlich, dass eine Behandlung mit Leuprorelinacetat unter dem gesamtonkologischen Ziel einer Fertilitätserhaltung bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen und gleichzeitiger zytostatischen Chemotherapie eine klinisch relevante gute Verträglichkeit und Wirksamkeit aufweist.