

## 4 Behandlung des Glioblastoms mit Taurolidin intravenös

### 4.1 Einführung

Glioblastome sind die häufigsten primären Hirntumoren des Erwachsenen. Pro Jahr kommt es in Westeuropa zu etwa 30 000 Neuerkrankungen. Die Patienten sind bei Diagnosestellung durchschnittlich 61 Jahre alt. Männer sind in einem Verhältnis von 1,3:1 häufiger betroffen (Ohgaki und Kleihues 2005a).

Trotz der "Standardtherapie" – Entfernung des Tumors mit nachfolgender Schädelbestrahlung und evtl. Chemotherapie – bleibt die Prognose von Patienten mit einem Glioblastom sehr schlecht. Weniger als 3 % der Patienten überleben länger als 5 Jahre (Ohgaki und Kleihues 2005a). Wegen des infiltrativen Wachstums kommt es trotz scheinbar vollständiger Tumorentfernung in der Mehrzahl der Fälle zu einem Tumorrezidiv (Hochberg und Pruitt 1980; Choucair *et al.* 1986; Wallner *et al.* 1989). Dies resultiert in einer der höchsten Mortalitätsraten unter allen Krebserkrankungen des Menschen (Deen *et al.* 1993).

Bei Rezidiv-Tumoren ist die Operation mit einer erhöhten Morbidität verbunden. So ist die Infektionsrate bei Patienten nach Rezidiv-Tumor-Operation bis zu 3 mal höher als bei der ersten Operation (Harsh *et al.* 1987; Landy *et al.* 1994). Die Indikationen für eine Reoperation sind nicht völlig gesichert. Allgemein anerkannt ist lediglich, dass der Karnofsky-Index mindestens 70 % betragen sollte (Young *et al.* 1981; Ammirati *et al.* 1987; Harsh *et al.* 1987; Landy *et al.* 1994). Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit einem Glioblastom nach einer Rezidivoperation beträgt 14-36 Wochen, wobei die Überlebenszeit geringer ist, wenn nur die Operation, nicht aber eine zusätzliche Therapie durchgeführt wird (Young *et al.* 1981; Ammirati *et al.* 1987; Harsh *et al.* 1987; Landy *et al.* 1994).

Bei nicht resezierbaren Fällen wird der Verlauf durch die Bestrahlung bzw. Chemotherapie bestimmt. Bei Rezidiv-Gliomen kommt hinzu, dass die applizierbare Strahlendosis in der Regel durch die postoperative Bestrahlung schon erreicht wurde. Dann kann höchstens noch eine kleine zusätzliche Dosis als „Boost“ appliziert werden.

Die Chemotherapie maligner Gliome wird aus adjuvanter und palliativer Indikation durchgeführt (Petersdorf und Berger 1996). Die Weiterentwicklung der Chemotherapie wird dabei sowohl durch die Effektivität der verfügbaren Medikamente als auch durch methodologische Probleme behindert. Das größte Problem ist die intrinsische Chemoresistenz der Glioblastome gegen die bestehenden Medikamente (Petersdorf und Berger 1996). Die Rolle der Blut-Hirn-Schranke und Blut-Tumor-Schranke bei der Verhinderung einer adäquaten Medikamentenkonzentration im Tumor bleibt unklar (Mak *et al.* 1995). Es scheint jedoch, dass ihre Bedeutung oft überschätzt wird. So findet sich gerade

bei hochgradigen Gliomen im Gegensatz zum normalen Hirnparenchym meist eine intensive Kontrastmittelanreicherung in den MRT- und CT-Aufnahmen. Da vor allem das in der MR-Diagnostik verwendete Gadolinium-EDTA ein relativ großes Molekül ist, besteht Konsens darin, dass die Kontrastmittelanreicherung auf eine defekte Blut-Tumor-Schranke zurückzuführen ist (Galanis et al. 1997) (Sebag-Montefiore et al. 1992). Außerdem wurden hohe Ansprechraten mit Medikamenten, die die Blut-Hirn-Schranke *nicht* leicht passieren, erreicht. So ist Cisplatin bei Patienten mit embryonalen Tumoren des ZNS (Galanis et al. 1997) und Germzelltumoren (Sebag-Montefiore et al. 1992) äußerst wirksam. Dies deutet darauf hin, dass eher die Sensitivität des Tumors als die Eigenschaften der Blut-Hirn bzw. Blut-Tumor-Schranke das Ansprechverhalten auf eine intravenöse Chemotherapie bestimmen. Zusätzlich kann die Pharmakokinetik von Medikamenten für die Behandlung maligner Gliome durch simultan verabreichte Medikamente, wie Antikonvulsiva und Cortison, beeinflusst werden. Durch die Induktion der hepatischen Oxidation und des Cytochrom P450 können diese Interaktionen zu suboptimalen Arzneimittelkonzentrationen führen, wie es für Paclitaxel (Chang et al. 1998), Camptothecin (Grossman et al. 1998) und Dacarbazin (Safgren et al. 1998) nachgewiesen wurde. Auch Kortison, das bei fast allen Patienten mit einem malignen Gliom angewendet wird, steht in dem Verdacht, die Wirksamkeit einer Chemotherapie herabzusetzen oder zumindest zu modulieren (Weller et al. 1997).

Die adjuvante Chemotherapie maligner Gliome hat nicht die vollständige Entfernung von Tumorrestgewebe zum Ziel. Sie soll lediglich eine bessere lokale Kontrolle erreichen (Galanis und Buckner 2000). BCNU wurde als eines der ersten Medikamente für die Chemotherapie maligner Gliome eingesetzt (Walker und Hurwitz 1970; Wilson et al. 1970). Der Vergleich der konservativen Therapie mit der BCNU-Behandlung oder mit Bestrahlung zeigte einen signifikanten Vorteil der Bestrahlung im Gegensatz zur konservativen Therapie und zur Chemotherapie (36 vs 14 bzw. 19 Wochen). Die Kombination aus Strahlentherapie und CCNU steigerte die mediane Überlebenszeit nicht, aber erhöhte die Überlebensrate nach 18 Monaten von 4 auf 10 % (Walker et al. 1978). Corticoide haben hingegen keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (Green et al. 1983a). Basierend auf Daten randomisierter Studien wurden als wichtigste prognostische Variablen für die Überlebenszeit von Patienten mit einem Glioblastom das Alter, die Tumorhistologie und der präoperative Karnofsky-Index festgestellt (Frankel und German 1958; Levin et al. 1980; Prados et al. 1989; Winger et al. 1989b; Longee et al. 1990; Levin und Prados 1992; Deavaux et al. 1993; Dinapoli et al. 1993; Schold et al. 1993). In einigen Untersuchungen haben die Dauer der Symptome, das Ausmaß der Resektion und die Menge des postoperativ residuellen Tumors ebenfalls prognostischen Wert (Frankel und German 1958; Levin et al. 1980; Wood et al. 1988; Winger et al. 1989b; Longee et al. 1990; Deavaux et al. 1993; Dinapoli et al. 1993; Scott et al. 1999).

In prospektiven randomisierten Studien mit Patienten mit malignem Gliom, die eine adjuvante Therapie erhielten, konnte hinsichtlich des medianen Überlebens keine signifikante Differenz

zwischen der Bestrahlung allein und Bestrahlung plus Nitrosoharnstoff gesehen werden. Lediglich die Überlebensrate nach 18 Monaten unterschied sich signifikant (Walker et al. 1978; Walker et al. 1980; Chang et al. 1983; Nelson et al. 1988).

Neue Daten gibt es dagegen zur Anwendung von Temozolomid in der Primärtherapie des Glioblastoms (EORTC Studie 26981). Dabei wurde eine simultane Radiochemotherapie mit 60 Gy Gesamtdosis und Temodal, gefolgt von 6 Zyklen adjuvanter Temozolomidtherapie durchgeführt (Stupp et al. 2004). Während sich die 2-Jahres-Überlebensrate von 8 auf 26 % mehr als verdreifachte, erhöhte sich die mediane Überlebenszeit lediglich von 12 auf 15 Monate, und die Überlebenszeit ohne Progression von 5 auf 7,2 Monate (Stupp et al. 2004). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Responder (ca. 30 %) von der längeren Chemotherapie-Dauer profitieren und damit die 2-Jahres-Überlebensrate steigt, während die Non-Responder weiterhin nicht auf die Therapie reagieren.

Die bisher bekannten adjuvanten Therapieansätze haben bei teilweise erheblichen Nebenwirkungen nur eine begrenzte Ansprechrate und Wirksamkeit. Besonders Patienten mit einem Rezidiv-Glioblastom kann daher nach erfolgter Bestrahlung und Chemotherapie bisher meist keine therapeutische Option angeboten werden (Davis et al. 1990; Levin et al. 1993). Bei diesen Patienten ist das Alter prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie, die Zeit bis zur Progression, das Überleben und das Risiko myelosuppressiver Komplikationen (Grant et al. 1995). So wurde bei Patienten der Altersgruppen „jünger als 40“, „40-59“ bzw. „60 Jahre oder älter“ ein partielles Ansprechen in 39, 17 bzw. 5 % der Patienten beobachtet. Patienten, die 60 Jahre oder jünger waren, hatten eine längere Zeit bis zur Progression (23 vs 6 Wochen) und auch das mediane Überleben war im Vergleich zu über 60jährigen (Grant et al. 1995) länger (43 vs 24 Wochen).

In einer Metaanalyse von 12 randomisierten Studien konnte durch die adjuvante Chemotherapie eine Zunahme der mittleren Überlebenszeit von 2 Monaten festgestellt werden (Glioma-Meta-analysis-Trialists-Group 2002). Die limitierten Therapieoptionen machen die Suche nach alternativen Behandlungsstrategien notwendig. Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, hat Taurolidin eine direkte und selektive antineoplastische Wirkung, die auf der Auslösung einer Mischform des programmierten Zelltodes und auf dem anti-angiogenetischen Effekt beruht (Kapitel 2)(Stendel et al. 2002d; Stendel et al. 2003a; Stendel et al. 2004a; Stendel et al. 2005). Die Kombination aus diesen beiden Effekten ist für die Behandlung von Glioblastomen optimal, da diese immer Gefäßproliferationen und meistens eine erhöhte VEGF Expression aufweisen (Johansson et al. 1999). Taurolidin wurde bei vielen Patienten im Rahmen von Studien bei schweren Infektionen intravenös angewendet. Dabei zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit bei sehr geringen Nebenwirkungen (McCartney und Browne 1988a; Reith 1997; Jurewitsch et al. 1998; McCourt et al. 2000). Aus diesem Grund lag die Möglichkeit nahe, Taurolidin intravenös zur Behandlung von Hirntumoren einzusetzen. Die Anforderungen an eine solche Therapie sind eine ausreichende

Effektivität, die zum Aufhalten des Tumorwachstums oder zu seinem Rückgang führt, geringe Nebenwirkungen, und eine gleichbleibende oder verbesserte Lebensqualität (Aiken 1994). In einzelnen Therapieversuchen kam es durch die Behandlung von Patienten mit progredientem Glioblastom mit intravenöser Taurolidingabe zu einer Verbesserung der Symptome und zu einem partiellen Tumorrückgang (Stendel et al. 2004b). Daher ergaben sich folgende Fragen:

## 4.2 Fragestellung

1. Ist die Infusionstherapie mit Taurolidin bei Patienten mit progredientem/rezidivierendem Glioblastom wirksam und sicher?
2. Wie hoch sind die Ansprechrate, das progressionsfreie Intervall und die mediane Überlebenszeit?
3. Welche Nebenwirkungen treten auf, und wie wird die Lebensqualität beeinflusst?

## 4.3 Patienten und Methoden

Das Ziel dieser offenen, prospektiven, klinischen Studie war es, die Wirksamkeit und die Sicherheit der intravenösen Anwendung von Taurolidin 2 %-Lösung bei Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem Glioblastom zu untersuchen. Als Beurteilungsgrundlage dienten klinische, neuro-radiologische und laborchemische Kriterien.

### 4.3.1 Prüfziele

#### Primäre Prüfziele

- Anzahl von Patienten mit „Complete Remission“, „Partial Remission“, „Minor Response“, „Stable Disease“ und „Progressive Disease“
- Überlebensrate nach 6 Monaten
- mediane Überlebenszeit
- Mediane Zeit bis zur Progression

#### Sekundäre Prüfziele

- Verträglichkeit der intravenösen Applikation von Taurolidin 2 % Lösung durch Erfassung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen.

### 4.3.2 Ethik

Die unabhängige Ethikkommission der Freien Universität Berlin unter dem Vorsitz von Prof.Dr.Detlev Ganten hat die Studie überprüft und am 13. Dezember 2001 positiv bewertet und ohne Auflagen genehmigt.

### 4.3.3 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Die Patienten wurden detailliert aufgeklärt, erhielten das Patienteninformationsmaterial und unterzeichneten die Patienteneinverständniserklärung. Wenn Patienten (z.B. durch eine Hemiparese) nicht zum eigenhändigen Unterzeichnen in der Lage waren, konnte die Unterschrift durch einen durch Gerichtsbeschluss festgelegten Angehörigen geleistet werden.

### 4.3.4 Patientenselektion

#### Einschlusskriterien

- Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18-75 Jahren. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine akzeptierte Methode der Geburtenkontrolle einsetzen.
- Solitärer intraaxialer Hirntumor, der histologisch als Glioblastom klassifiziert wurde (die histologische Diagnose muss durch den Referenz-Neuropathologen bestätigt werden) und rezidiert bzw. unter/nach Standardtherapie (Operation und/oder Bestrahlung und/oder Chemotherapie) fortschreitet
- Der Patient ist kein Kandidat für eine weitere Standardtherapie
- Wenn eine Operation erfolgte, hat sich der Patient von der unmittelbaren postoperativen Phase erholt.
- Der Karnofsky-Index ist größer als 50 %.
- Der Patient wurde über die Studie aufgeklärt, ist mit seiner Teilnahme einverstanden und hat ein Einverständnisprotokoll unterzeichnet.

#### Ausschlusskriterien

- Allergie auf Taurolidin oder Taurin
- Schwangerschaft und Stillperiode
- HIV - Infektion
- Akute Hepatitis, chronische aggressive Hepatitis
- Leberinsuffizienz
  - o Anstieg von ASAT und/oder ALAT auf mehr als das 3fache
  - o  $\gamma$ -GT > 70 U/l
  - o Bilirubin > 3 mg/dl
  - o Quickwert < 60 %
- Niereninsuffizienz
  - o Kreatinin > 2 mg/dl
- Neutropenie (Neutrophile  $\leq$  1500 Zellen pro Kubikmillimeter)
- Thrombozytopenie (< 100,000 Thrombozyten pro Kubikmillimeter)
- Andere aktive maligne Erkrankung oder anders als kurativ behandeltes Carcinoma in situ der Zervix oder Basalzellkarzinom der Haut.
- Eine andere klinisch bedeutende Erkrankung, welche die Teilnahme an der Studie nicht zulässt.

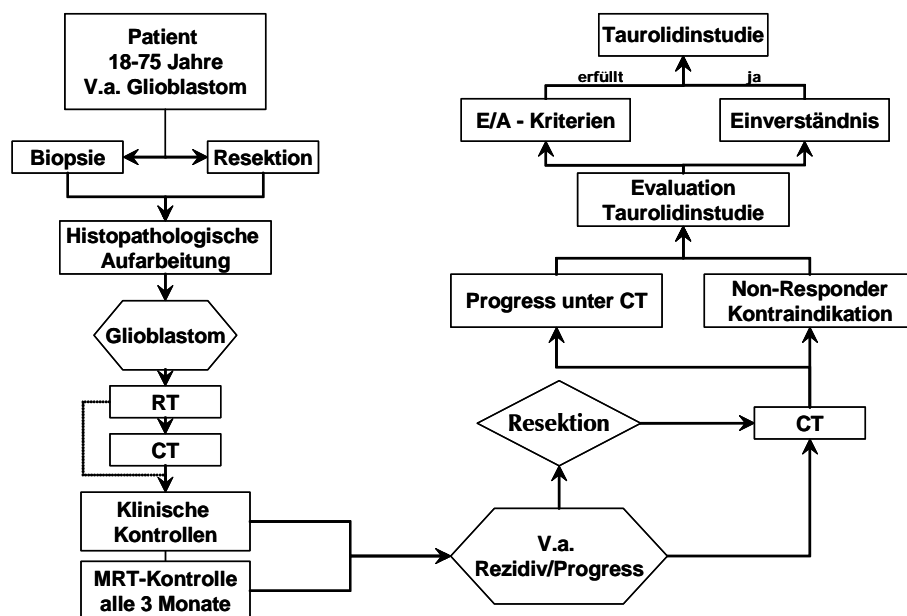
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Applikation eines anderen experimentellen Medikamentes im Zeitraum von 30 Tagen vor der Untersuchung
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls

#### Patienten

Es wurden 14 Patienten (8 m, 5 w, mittleres Alter  $54,2 \pm 12,05$  Jahre) in die Studie eingeschlossen. Ein Patient musste wegen der Revision der Diagnose Glioblastom durch den Referenz-Neuropathologen ausgeschlossen werden.

#### 4.3.5 Ablauf der Studie

Während der *Evaluation* wird die Eignung des Patienten für die Teilnahme an der Studie anhand der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. In der Phase der *Taurolidin-Therapie* wird die eigentliche Behandlung als „single-shot“ Therapie durchgeführt. In der *Beobachtungsperiode* werden die Patienten einmal monatlich untersucht, um einen Tumorprogress zu erkennen. Den Ablauf der Patientenselektion für die Studie illustriert das Bild 4.1.



**Bild 4.1** Ablauf der Patientenselektion für die Taurolidin-Studie

#### Evaluationsperiode

Jeder potentielle Patient wurde über die Studienziele und das Vorgehen aufgeklärt, zur Teilnahme an der Studie eingeladen und hatte nach der Aufklärung die Einverständniserklärung unterschrieben. Dann werden folgende Untersuchungen/Maßnahmen durchgeführt: Anamneseerhebung und Feststellung der Medikation, Klinische und neurologische Untersuchung (Untersuchung und Beurteilung entsprechend dem Evaluationsbogen (Bild 7.1), Körpergröße, Körpergewicht, Körpertemperatur, Karnofsky-Index, EKG, MRT des Schädels mit und ohne Kontrastmittel, Sonographie Abdomen, Anlegen eines zentralen Venenkatheters, Röntgenaufnahme des Thorax,

Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, Großes Blutbild, HIV-Test, bei Frauen im gebärfähigen Alter Serum-Schwangerschaftstest, Quick-Wert, PTT, Fibrinogen, Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit, CRP, Kalium, Natrium, Chlorid, Calcium, Magnesium, Osmolalität, Glucose, ASAT, ALAT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Amylase, Lipase, Bilirubin gesamt, Albumin, Gesamtprotein, Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff. Bei der Urinanalyse wurde bestimmt: Erscheinung/ Farbe, Spezifisches Gewicht, Glucose, Protein, pH, Erythrozyten, Ketone, Sediment (Zelldifferenzierung).

### Taurolidin - Therapie

Wenn die während der Evaluationsperiode erhobenen Daten keine Kontraindikation erkennen lassen, erfolgt der Beginn der Infusionstherapie mit Taurolidin. Die intravenöse Infusion des Taurolidin 2 % erfolgte über einen zentralen Venenkatheter mit 0,22 Mikron Sterilfilter. Dabei wurden 250 ml Taurolidin Lösung 2% intravenös verabreicht. Die Infusionszeit betrug 2 Stunden, gefolgt von einer 1-stündigen Pause, beginnend um 07.00 Uhr (Tabelle 4.1). Während der Taurolidin-Therapie wurden die oben beschriebenen Untersuchungen täglich bzw. wöchentlich durchgeführt.

**Tabelle 4.1** Infusionsschema für die Taurolidintherapie

Tag 1 - 5	4x/Tag	Taurolidin 2 % 250 ml iv	7:00 – 9:00 Uhr 10:00 – 12:00 Uhr 13:00 – 15:00 Uhr
Tag 6 - 7	Keine Therapie		
Tag 8 - 12	4x/Tag	Taurolidin 2 % 250 ml iv	7:00 – 9:00 Uhr 10:00 – 12:00 Uhr 13:00 – 15:00 Uhr
Tag 13 - 14	Keine Therapie		
Tag 15 - 19	4x/Tag	Taurolidin 2 % 250 ml iv	7:00 – 9:00 Uhr 10:00 – 12:00 Uhr 13:00 – 15:00 Uhr
Tag 20 - 21	Keine Therapie		
Tag 22 - 26	4x/Tag	Taurolidin 2 % 250 ml iv	7:00 – 9:00 Uhr 10:00 – 12:00 Uhr 13:00 – 15:00 Uhr
Tag 27 - 28	Keine Therapie		
Tag 29 - 33	4x/Tag	Taurolidin 2 % 250 ml iv	7:00 – 9:00 Uhr 10:00 – 12:00 Uhr 13:00 – 15:00 Uhr
Tag 34 - 35	Keine Therapie		
Tag 36 - 40	4x/Tag	Taurolidin 2 % 250 ml iv	7:00 – 9:00 Uhr 10:00 – 12:00 Uhr 13:00 – 15:00 Uhr
Tag 41 - 42	Keine Therapie		

### **Beobachtungsperiode**

Die Patienten wurden einmal im Monat, und zusätzlich, wenn der klinische Zustand es erforderte, untersucht. Dabei wurden wiederum die eingangs beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

### **Begleitende medikamentöse Therapie**

Alle Wirkstoffe (Antikonvulsiva, Kortikosteroide, Antibiotika), die nicht mit Taurolidin und dessen Metaboliten interferieren, waren gestattet. Eine Chemotherapie war nicht gestattet.

#### **4.3.6 Ermittlung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit wurde anhand neurologischer Untersuchungen und durch die Auswertung von Kernspintomographien ermittelt. Für die Bestimmung der primären Studienziele wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Beurteilung des aktiven Tumoranteiles und Tumorgrößenbestimmungen auf der Basis der Kernspintomogramme 2-wöchentlich während der Taurolidin-Therapie und einmal monatlich während der Beobachtungsperiode
- Kontrolle des neurologischen Status täglich während der Taurolidin-Therapie und monatlich während der Beobachtungsperiode (Bild 7.1)
- Bestimmung des Karnofsky-Index täglich während der Taurolidin-Therapie und monatlich während der Beobachtungsperiode

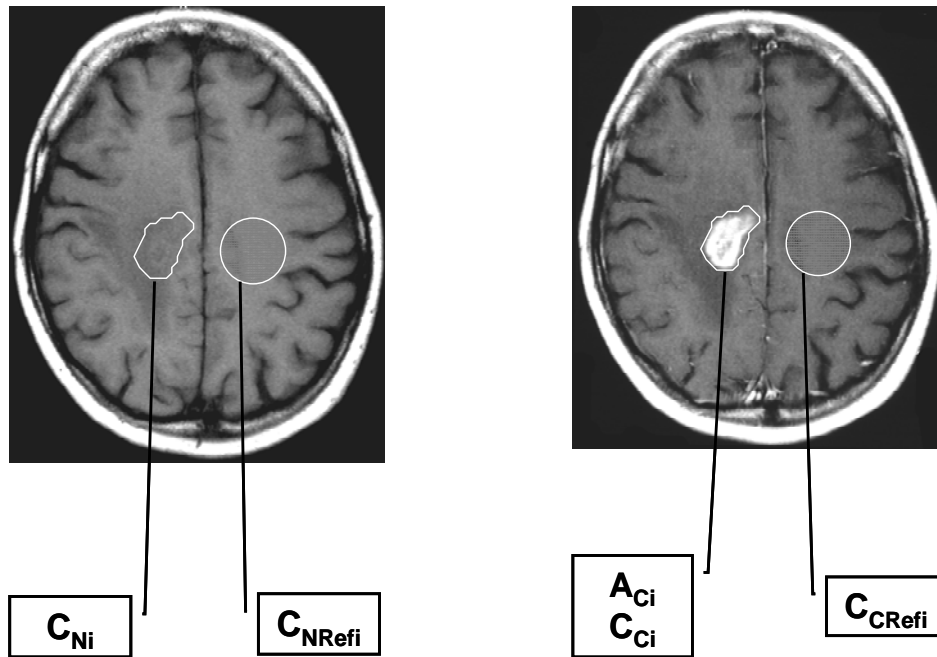
#### **Neuroradiologische Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit**

- Beurteilung des aktiven Tumoranteils und Tumorgrößenbestimmung anhand des Ausmaßes der Blut-Hirn-Schrankenstörung, also des nach intravenöser Kontrastmittelapplikation anreichernden Anteils.
- Die Tumorgrößenbestimmung erfolgt durch eine Volumenberechnung mittels einer geräteeigenen Auswertesoftware (Magnetom Vision, Firma Siemens, Erlangen, FRG) aus einer hochauflösenden, kontrastangehobenen 3D- Spinechosequenz.
- Beurteilung des raumfordernden Effektes des Tumors anhand von Mittellinienstrukturen, Weite und Symmetrie des Ventrikelsystems, sowie Weite, Symmetrie und Vorhandensein der äußeren Liquorräume.

Für die MRT Untersuchungen wurde ein Siemens Magnetom mit 1,5 Tesla Kopfspule verwendet. Die folgenden Sequenzen wurden durchgeführt: T1-Gewichtung axial nativ, T2-Gewichtung axial nativ, T1-Gewichtung nach Kontrastmittelgabe in 3 Ebenen (axial, coronar, sagittal).

Die Volumetrie erfolgte neuroradiologisch anhand der MRT-Aufnahmen. Basis war die Ermittlung von Rotationsellipsoiden aus den maximalen Tumordurchmessern in 3 Dimensionen bei kompakten und annähernd kugeligen Tumoren. Bei schalenförmigen Tumoren musste das analog ermittelte Volumen des zentralen Resektionsdefektes vom Volumen des durch die äußeren Tumorgrenzen festgelegten Raumes subtrahiert werden. Bei kompliziert konfigurierten Tumorumfängen musste gegebenenfalls das Volumen segmentiert werden und die Summe der Einzelvolumina ermittelt werden. Das ermittelte Tumorumfang wird in Kubikzentimeter angegeben (Bild 4.2).





**Bild 4.2** Die Berechnung des Tumolvolumens erfolgt nach Formel 4.1 aus den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen nach Gadoliniumgabe. Dazu wird die Tumorausdehnung auf den einzelnen Schichten ( $A_{Ci}$ ) ausgemessen. Die Contrast-to-Noise-Ratio als Mass für die Stärke der Kontrastmittelanreicherung des Tumors wird nach der Formel 4.2 aus dem Verhältnis der Intensität des Tumorareals im Vergleich zu einer Referenzregion bestimmt. ( $A_{Ci}$  = Fläche des Tumors auf der jeweiligen Schicht [ $\text{cm}^2$ ]; CNR = Contrast-to-Noise-Ratio;  $C_{Ci}$  = gemittelter Intensitätswert des Tumorbezirkes auf der T1-gewichteten MRT-Schicht nach Gadoliniumgabe;  $C_{CRefi}$  = gemittelter Intensitätswert des Referenzareals auf der T1-gewichteten MRT-Schicht nach Gadoliniumgabe;  $C_{Ni}$  = gemittelter Intensitätswert des Tumorbezirkes auf der T1-gewichteten MRT-Schicht ohne Gadoliniumgabe;  $C_{NRefi}$  = gemittelter Intensitätswert des Referenzareals auf der T1-gewichteten MRT-Schicht ohne Gadoliniumgabe;  $n$  = Anzahl der Schichten).

$$V_{Tm} = \sum_i^n (A_{Ci} \cdot SD)$$

**Formel 4.1**

$V_{Tm}$  = Tumolvolumen [ $\text{cm}^3$ ];  $A_{Ci}$  = Fläche des Tumors auf der jeweiligen Schicht [ $\text{cm}^2$ ];  $SD$  = Schichtdicke [ $\text{cm}$ ];  $n$  = Anzahl der Schichten

$$CNR = \frac{\sum_i^n \left( \frac{C_{Ci}}{C_{CRefi}} \right)}{n} \div \frac{\sum_i^n \left( \frac{C_{Ni}}{C_{NRefi}} \right)}{n}$$

**Formel 4.2**

CNR = Contrast-to-Noise-Ratio;  $C_{Ci}$  = gemittelter Intensitätswert des Tumorbezirkes auf der T1-gewichteten MRT-Schicht nach Gadoliniumgabe;  $C_{CRefi}$  = gemittelter Intensitätswert des Referenzareals auf der T1-gewichteten MRT-Schicht nach Gadoliniumgabe;  $C_{Ni}$  = gemittelter Intensitätswert des Tumorbezirkes auf der T1-gewichteten MRT-Schicht ohne Gadoliniumgabe;  $C_{NRefi}$  = gemittelter Intensitätswert des Referenzareals auf der T1-gewichteten MRT-Schicht ohne Gadoliniumgabe;  $n$  = Anzahl der Schichten

### Ansprechkriterien

Das Ansprechen auf die Therapie wird anhand leicht modifizierter Kriterien nach MacDonald et al (MacDonald 1990) beurteilt. Dabei wurden unterschieden:

**I. Komplette Remission (Complete Remission; CR):** Vollständige Rückbildung aller Kontrastmittel (KM) aufnehmenden Läsionen im Magnetresonanztomogramm (MRT) mit KM ohne

Steroidmedikation, ohne Verschlechterung des Neurostatus und des Karnofsky-Index bei Dokumentation durch 2 zwei mindestens 4 Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen

**2. Partielle Remission (Partial Remission; PR):** Mindestens 50%-ige Größenabnahme des Tumolvolumens (bzw. der Summe der Flächenmasse) aller Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT mit KM ohne Steigerung der Steroidmedikation und ohne Verschlechterung des Neurostatus und des Karnofsky-Index für mindestens 4 Wochen.

**3. Geringes Ansprechen (Minor Response; MR):** Mindestens 25%-ige Größenabnahme des Tumolvolumens (bzw. der Summe der Flächenmasse) aller Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT mit KM ohne Steigerung der Steroidmedikation und ohne Verschlechterung des Neurostatus und des Karnofsky-Index für mindestens 4 Wochen.

**4. Stabilisierung (Stable Disease; SD):** Größenkonstanz oder Rückbildung aller Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT mit KM um weniger als 25 % oder Zunahme um weniger als 25% ohne Steigerung der Steroidmedikation und ohne Verschlechterung des Neurostatus und des Karnofsky-Index über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen.

**5. Progression (Progressive Disease; PD):** Zunahme von Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im MRT mit KM um mindestens 25 %.

#### **Untersuchung der Lebensqualität**

Die Erfassung und Auswertung der Lebensqualität wurde während der Therapie wöchentlich und während der Beobachtungsperiode monatlich mittels des QLQ-C30 Tests und dem Brain Cancer Module QLQ-BN20 der EORTC (EORTC) erfasst sowie mit dem Auswertehandbuch (Fayers et al. 2001) analysiert.

#### **Nachweis der Tumor-Proliferation in vivo mittels <sup>123</sup>J-Methylthyrosin-SPECT**

Um den Aminosäurestoffwechsel im Tumor zu untersuchen, wurden <sup>123</sup>IMT-SPECT Aufnahmen vor, während und nach der Taurolidin-Therapie durchgeführt.

Für die Herstellung des <sup>123</sup>IMT wurde eine modifizierte Methode verwendet (Plotkin et al. 2004), die von Krummreich et al. beschrieben wurde (Krummreich et al. 1994). Die Patienten fasteten über Nacht vor der Untersuchung. Um die Aufnahme freien Jods zu verhindern, erfolgte eine Schilddrüsenblockade mit 400 mg Kaliumperchlorat 30 Minuten vor der Applikation des Radionuklids. Dazu wurden nach ausführlicher Aufklärung der Patienten und deren Einverständnis ca. 370 MBq <sup>123</sup>J-Methylthyrosin (IMT) intravenös appliziert. Die Bildaufnahme begann 10 Minuten nach der Tracer-Applikation. Dazu wurde ein Drei-Kopf-System (Multispect 3, Siemens Medical Systems) mit hochauflösenden Niedrigenergie-Kollimatoren verwendet. Die Standbilder wurden im „Stepp and shoot“ Modus mit 120 Projektionswinkeln über 360° mit einem individuell minimierten

Rotationsradius aufgenommen. Die Matrixgröße betrug 128 x 128. Das Energiefenster (20 %) wurde auf 159 keV zentriert. Die resultierende Abtastzeit betrug 40 Minuten. Transversale, koronare und sagittale Schnitte mit einer Schichtdicke von 3,5 mm wurden unter Anwendung eines Butterworth Filters („cut-off-Frequenz“ 0,38 Nyquist, order 6) durch gefilterte Rückprojektion rekonstruiert. Die rekonstruierte Bildauflösung betrug 13 mm „full width at half maximum“ (FWHM). Die SPECT-Aufnahmen wurden mit zeitnahe aufgenommenen MRT-Aufnahmen mit Hilfe der „MPI Tool Software“ (ATV Inc., Kerpen, Deutschland) fusioniert. Für die quantitative Auswertung wurden irreguläre regions-of-interest (ROIs) auf die Tumorregion platziert und eine Vergleichsregion auf normale Hirnareale. Diese ROIs wurden dann in die korrespondierenden SPECT-Aufnahmen transferiert. Die „tumor-to-brain-ratios“ wurden berechnet als maximale und als mittlere <sup>123</sup>IMT-Aufnahme im Tumor dividiert durch die mittlere Aufnahme im normalen Gewebe (Wilken et al. 2000; Plotkin et al. 2004).

#### **4.3.7 Ermittlung der Sicherheit**

Die Sicherheit der Infusionstherapie wurde beurteilt durch die Erfassung und Dokumentation jeder Nebenwirkung bzw. jedes unerwünschten Ereignisses, sowie die Erfassung und Dokumentation jeder Veränderung von dem Ausgangswert bei der körperlichen Untersuchung, den Laborparametern, dem EKG und der Röntgenaufnahme des Thorax.

Als unerwünschte Ereignisse wurden alle Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome, Laborwertveränderungen, EKG-Veränderungen und interkurrente Erkrankungen bezeichnet, die während oder im Anschluß an die Taurolidin-Therapie auftreten, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wird oder nicht. Beginn und Ende, Schwere, Signifikanz und Folge bzw. Verlauf jeder Nebenwirkung wurden erfasst.

#### **4.3.8 Statistische Methoden**

Sämtliche Merkmale aller Patienten wurden in individuellen Datenlisten erfasst. Die explorativen Datenanalysen wurden für alle Merkmale in entsprechenden Tabellen präsentiert. Deskriptive Statistik für Merkmale, die in kontinuierlichen Skalen gemessen wurden: Median, 25. und 75. Perzentile, Minimum, Maximum (entspr. Box-Whisker Plots), Mittelwert, Standardabweichung, n. Zusätzlich werden 95%-Konfidenzintervalle für die Mittelwerte berechnet. Deskriptive Statistik für Merkmale, die in kategorialen Skalen gemessen wurden: absolute und relative Häufigkeiten. Zusätzlich werden 95%-Konfidenzintervalle für die relativen Häufigkeiten berechnet.

Die primären Zielgrößen wurden in Verlaufstests (Kruskal-Wallis-Test für stetige Merkmale, Jonckheere-Terpstra-Test für qualitative Merkmale) auf signifikante Veränderungen geprüft. Die Überlebensdaten wurden in Kaplan-Meier-Schätzungen überführt. Die errechneten p-Werte wurden

sowohl deskriptiv interpretiert, als auch mit anderen Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven verglichen. Die Ergebnisse der Studie sollen die Basis für eine kontrollierte und randomisierte Studie bilden.

## 4.4 Ergebnisse

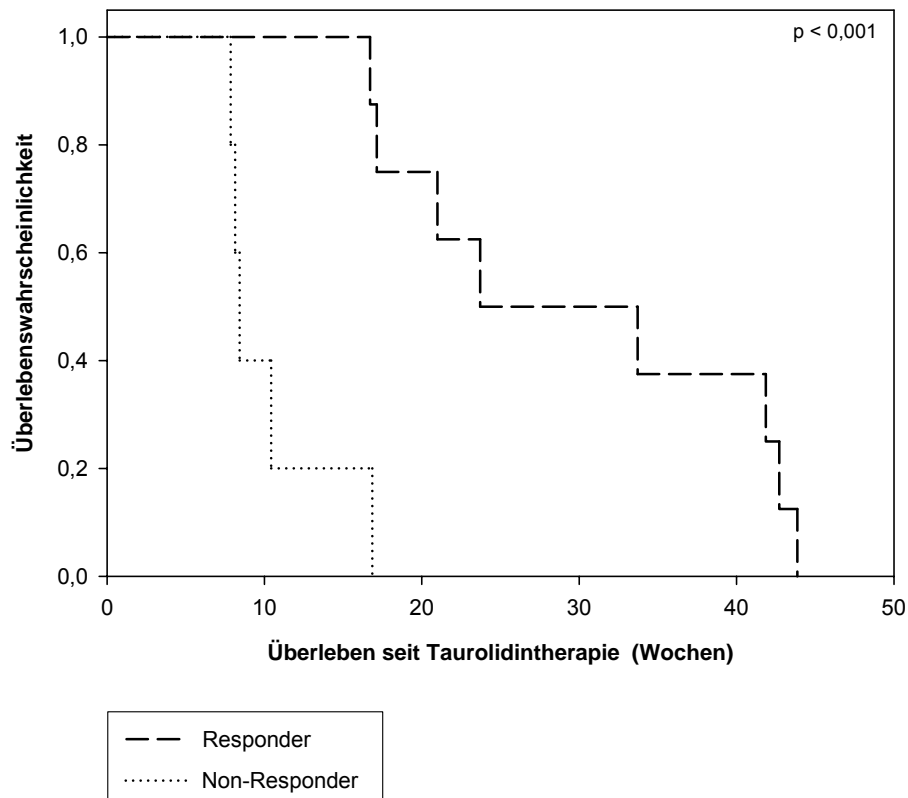
### 4.4.1 Patienten

Geplante Patientenzahl	10
Evaluierte Patienten	14
Ausschluss vor Studienbeginn	1
Grund für Ausschluss	Die histologische Diagnose wurde durch den Referenz-Neuropathologen nicht bestätigt.
Eingeschlossene Patienten	13
Geschlecht	8 männlich, 5 weiblich
Alter	mittleres Alter 54.2 ± 12.1 years
Chemotherapie vor Beginn der Studie durchgeführt	11 (Temozolomid : 9 Patienten; Topotecan : 1 Patient; BCNU : 1 Patient)

### 4.4.2 Wirksamkeit und Ansprechverhalten

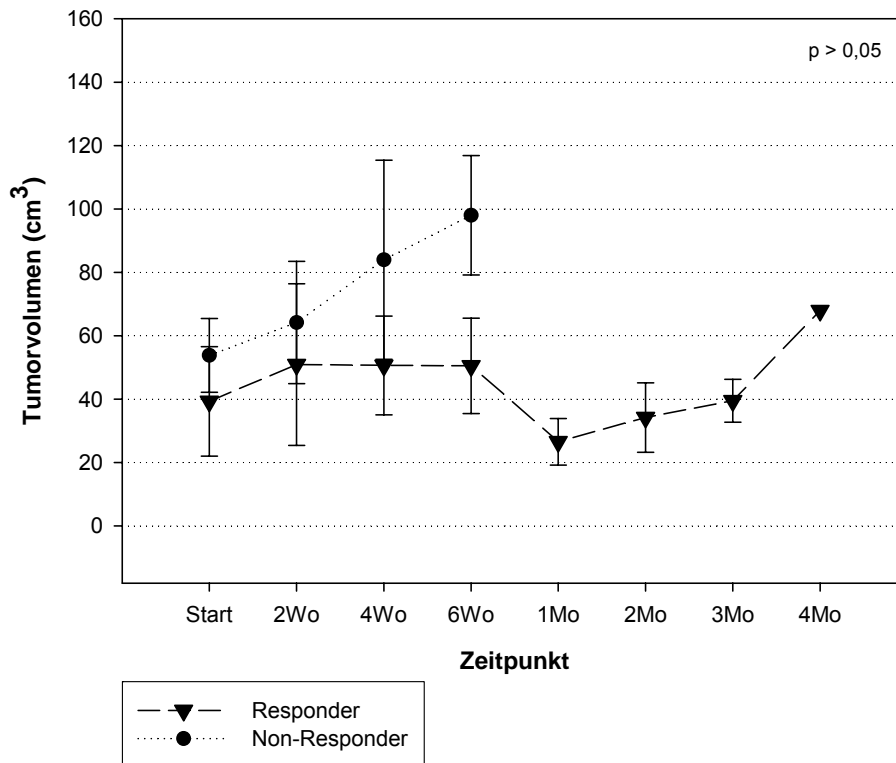
Bei 8 Patienten (61,5 %) kam es zu einem Ansprechen auf die Therapie. Entsprechend der Ansprechkriterien war eine Partial Remission (PR) bei einem Patienten (7,7 %) zu beobachten, Minor Response (MR) bei 2 Patienten (15,4 %), Stable Disease (SD) bei 5 Patienten (38,5 %) und Tumorprogress (PD) bei 5 Patienten (28,5 %). Nach 6 Monaten lebten noch 4 Patienten, was einer 6-Monate-Überlebensrate von 30,8 % entspricht.

Die mediane Überlebenszeit nach Beginn der Taurolidintherapie betrug für das gesamte Patientenkollektiv 17,1 Wochen, für die Gruppe der Responder 23,7 Wochen und für die Non-Responder 8,4 Wochen. Die medianen Überlebenszeiten der Responder und Non-Responder nach Beginn der Taurolidintherapie unterschieden sich signifikant (Log-Rank-Test;  $p < 0,001$ ) (Bild 4.3).



**Bild 4.3** Die Überlebenszeiten seit der Taurolidintherapie sind für die Responder und die Non-Responder signifikant verschieden (Log-Rank-Test;  $p < 0,001$ ).

Das mittlere progressionsfreie Intervall bei den Respondern betrug  $13,5 \pm 4,10$  Wochen, der Median 14 Wochen. Bei den Respondern kam es 2 Wochen nach Beginn der Taurolidintherapie zu einer Stagnation des Tumorwachstums. Nach der 6-wöchigen Therapie kam es zu einem Rückgang der Tumorgröße. Bei den Non-Resondern zeigte sich keine Inhibition des Tumorwachstums. Wahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahl ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede (Bild 4.4).



**Bild 4.4** Entwicklung des Tumolvolumens (Mittelwert  $\pm$  standard error of means) bei den Respondern im Vergleich zu den Non-Respondern. Es zeigt sich eine Reduktion des Tumolvolumens unter der Therapie bei den Respondern, die auch 2 Monate nach Beendigung der Therapie noch anhält.

### Neurologischer Status

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen im Punktwert des neurologischen Status während der Studie (Wilcoxon-test;  $p > 0.05$ ).

Der neurologische Status der Responder änderte sich während der Therapie, aber diese Änderungen waren statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-test;  $p > 0.05$ ) (Tabelle 4.2).

**Tabelle 4.2** Score des neurologischen Status der Responder während der Behandlungs- und der Observationsperiode. Der Score ist im Monat I der Observationsperiode verbessert.

	Mittelwert	Std.abw.	Median	Minimum	Maximum	N
Nerolog. Status Summe initial	5,5	3,5	7	1	10	N=8
Nerolog. Status Summe d1	5,8	3,7	7	1	10	N=8
Nerolog. Status Summe d2	5,6	3,6	7	1	10	N=8
Nerolog. Status Summe d3	5,3	3,8	7	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d4	5,3	3,8	7	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d5	4,8	4,0	6	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d8	4,8	3,5	5	0	9	N=8
Nerolog. Status Summe d9	4,9	3,6	5	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d10	5,1	3,9	5	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d11	5,0	3,8	5	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d12	4,9	3,6	5	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d15	4,9	3,6	5	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d16	4,9	3,6	5	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d17	4,9	3,6	5	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d18	5,1	3,7	6	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d19	5,3	3,8	6	0	10	N=8
Nerolog. Status Summe d22	5,3	4,2	7	0	10	N=7
Nerolog. Status Summe d23	5,4	4,3	7	0	10	N=7
Nerolog. Status Summe d24	5,4	4,3	7	0	10	N=7
Nerolog. Status Summe d25	5,4	4,3	7	0	10	N=7
Nerolog. Status Summe d26	5,7	4,5	8	0	10	N=7
Nerolog. Status Summe d29	6,3	5,2	8	0	13	N=7
Nerolog. Status Summe d30	6,4	5,4	8	0	14	N=7
Nerolog. Status Summe d31	6,9	6,0	8	0	16	N=7
Nerolog. Status Summe d32	6,4	5,6	8	0	15	N=7
Nerolog. Status Summe d33	6,3	5,3	8	0	14	N=7
Nerolog. Status Summe d36	6,3	5,7	8	0	16	N=7
Nerolog. Status Summe d37	6,6	6,6	6	0	19	N=7
Nerolog. Status Summe d38	6,9	6,6	8	0	19	N=7
Nerolog. Status Summe d39	6,7	6,3	8	0	18	N=7
Nerolog. Status Summe d40	6,7	6,3	8	0	18	N=7
Nerolog. Status Summe Monat 1	3,8	4,3	2	1	10	N=4
Nerolog. Status Summe Monat 2	8,5	7,6	7	1	19	N=4
Nerolog. Status Summe Monat 3	7,3	5,0	8	2	12	N=3
Nerolog. Status Summe Monat 4	2,0	.	2	2	2	N=1

Der neurologische Status der Non-Responder verschlechterte sich kontinuierlich während der Therapie, jedoch waren diese Veränderungen statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-test;  $p > 0.05$ )(Tabelle 4.3).



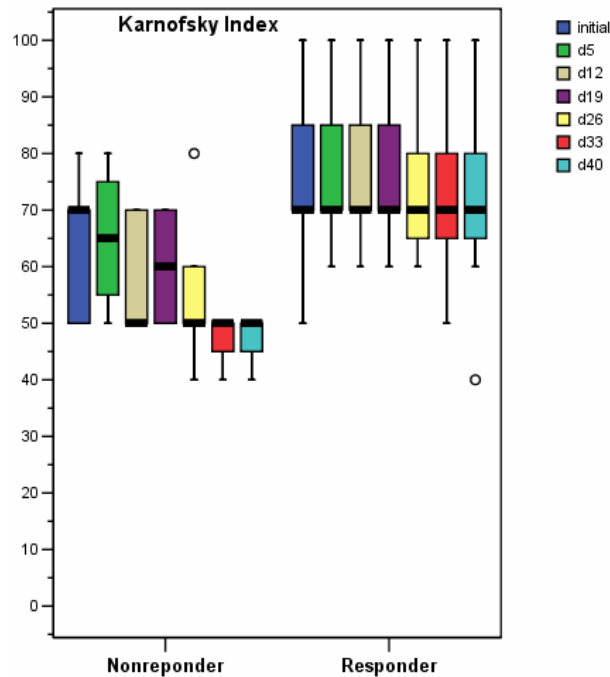
**Tabelle 4.3** Score des neurologischen Status für die Non-Responder während der Behandlungs- und Observationsperiode. Der score steigt beständig an, was durch eine Verschlechterung des neurologischen Status verursacht wird.

	Mittelwert	Std.abw.	Median	Minimum	Maximum	N
Nerolog. Status Summe initial	8,4	3,6	7	5	14	N=5
Nerolog. Status Summe d1	8,4	3,6	7	5	14	N=5
Nerolog. Status Summe d2	8,0	4,1	7	4	14	N=5
Nerolog. Status Summe d3	8,6	3,6	8	5	14	N=5
Nerolog. Status Summe d4	9,6	3,0	10	6	14	N=5
Nerolog. Status Summe d5	9,8	3,0	10	6	14	N=5
Nerolog. Status Summe d8	10,0	3,2	10	6	14	N=5
Nerolog. Status Summe d9	10,0	3,2	10	6	14	N=5
Nerolog. Status Summe d10	10,6	3,8	10	6	15	N=5
Nerolog. Status Summe d11	10,4	3,6	10	6	14	N=5
Nerolog. Status Summe d12	10,8	4,1	10	6	16	N=5
Nerolog. Status Summe d15	10,8	4,5	9	6	17	N=5
Nerolog. Status Summe d16	10,6	4,2	9	6	16	N=5
Nerolog. Status Summe d17	10,8	4,5	9	6	17	N=5
Nerolog. Status Summe d18	10,8	3,4	9	8	15	N=5
Nerolog. Status Summe d19	11,6	3,4	11	8	16	N=5
Nerolog. Status Summe d22	11,8	4,9	11	7	19	N=5
Nerolog. Status Summe d23	13,2	7,7	11	7	26	N=5
Nerolog. Status Summe d24	13,2	7,7	11	7	26	N=5
Nerolog. Status Summe d25	13,6	7,4	11	7	26	N=5
Nerolog. Status Summe d26	13,6	7,4	11	7	26	N=5
Nerolog. Status Summe d29	15,3	7,4	13	10	26	N=4
Nerolog. Status Summe d30	15,3	7,4	13	10	26	N=4
Nerolog. Status Summe d31	15,3	7,4	13	10	26	N=4
Nerolog. Status Summe d32	15,3	7,4	13	10	26	N=4
Nerolog. Status Summe d33	15,3	7,4	13	10	26	N=4
Nerolog. Status Summe d36	15,5	7,1	13	11	26	N=4
Nerolog. Status Summe d37	15,5	7,1	13	11	26	N=4
Nerolog. Status Summe d38	15,8	7,6	13	11	27	N=4
Nerolog. Status Summe d39	16,0	6,8	14	11	26	N=4
Nerolog. Status Summe d40	16,0	6,8	14	11	26	N=4
Nerolog. Status Summe Monat 1	18,0	5,7	18	14	22	N=2
Nerolog. Status Summe Monat 2	23,0	.	23	23	23	N=1
Nerolog. Status Summe Monat 3	.	.	.	.	.	N=0
Nerolog. Status Summe Monat 4	.	.	.	.	.	N=0

### Karnofsky-Index

Für das gesamte Patientenkollektiv gab es keine statistisch signifikante Differenz zwischen dem mittleren Karnofsky-Index zu Beginn der Therapie ( $70,8 \pm 15$ ) und dem am Ende der Therapie ( $62,7 \pm 19,5$ ; Wilcoxon-Test,  $p > 0,05$ ).

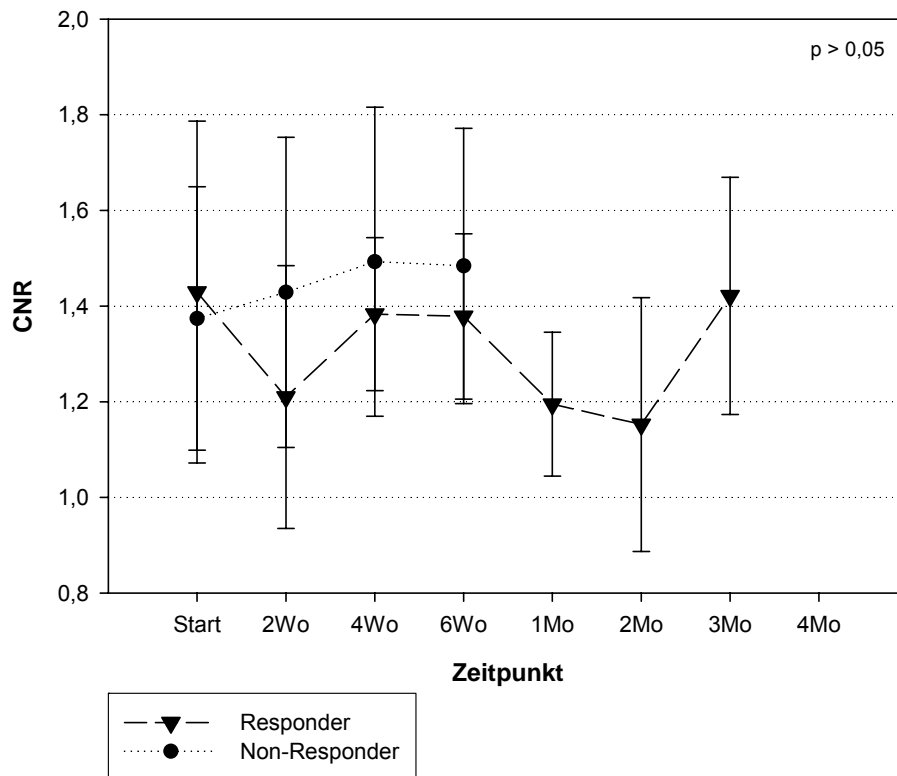
Der Karnofsky-Index von Respondern und Non-Respondern unterschied sich vor Beginn der Therapie nicht signifikant (Wilcoxon-test,  $p > 0,05$ ). Ab dem Tag 12 der Therapie war er bei den Respondern statistisch signifikant höher (Wilcoxon-Test,  $p < 0,05$ ) (Bild 4.5).



**Bild 4.5** Karnofsky-Index von 13 Patienten mit progredientem/rezidivierendem Glioblastom vor und während der Taurolidin-Therapie.

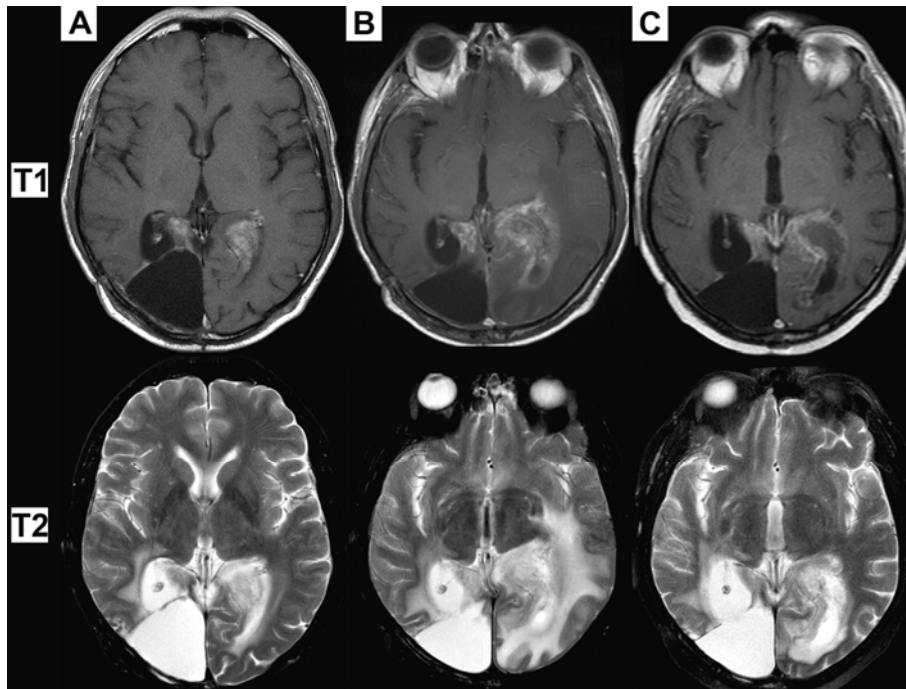
### MRT-Veränderungen

Bereits etwa 2 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in den T1-gewichteten Bildern nach Kontrastmittelgabe eine „körnige“ Struktur und Abnahme der Intensität des kontrastmittelaufnehmenden Tumorbereiches. Im Verlauf kam es bei den Respondern dann zu einer Verringerung der Kontrastmittelaufnahme, die als Verringerung der CNR dargestellt werden konnte (Bild 4.6). Bei den Respondern kam es zu einer Verkleinerung oder Stabilisierung des Tumors (Bild 4.4; Bild 4.7, Bild 4.8, Bild 4.9, Bild 4.10).

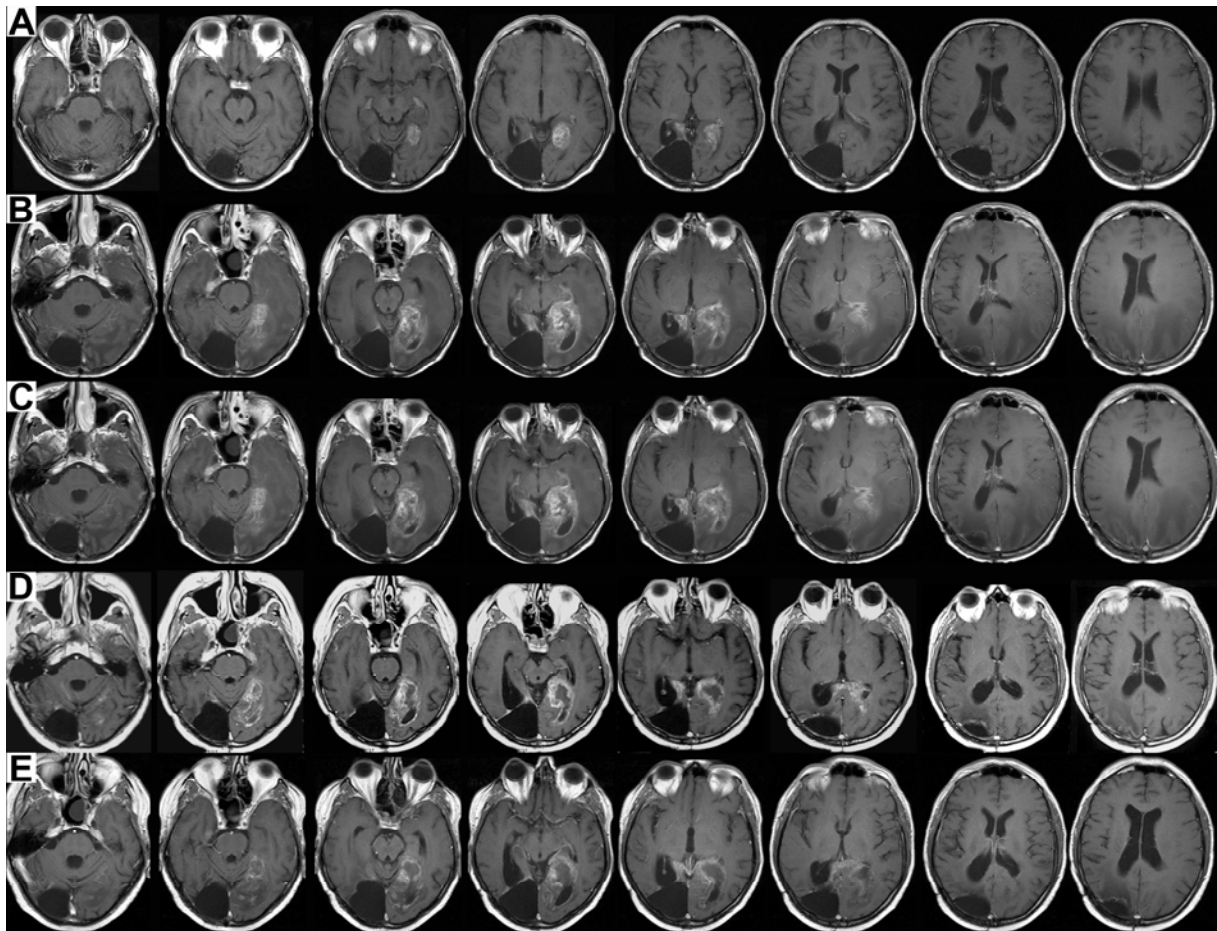


**Bild 4.6** Entwicklung der CNR (Contrast-to-Noise-Ratio) (Darstellung als  $CNR \pm SEM$ ) als Maß für die Kontrastmittelaufnahme während der Taurolidintherapie. Bei den Respondern zeigt sich eine Abnahme der Kontrastmittelaufnahme, die bis 2 Monate nach Beendigung der Therapie anhält. Auch bei den Non-Respondern zeigt sich nach 4-wöchiger Therapie eine leichte Abnahme der CNR. Signifikanzen bestehen nicht.

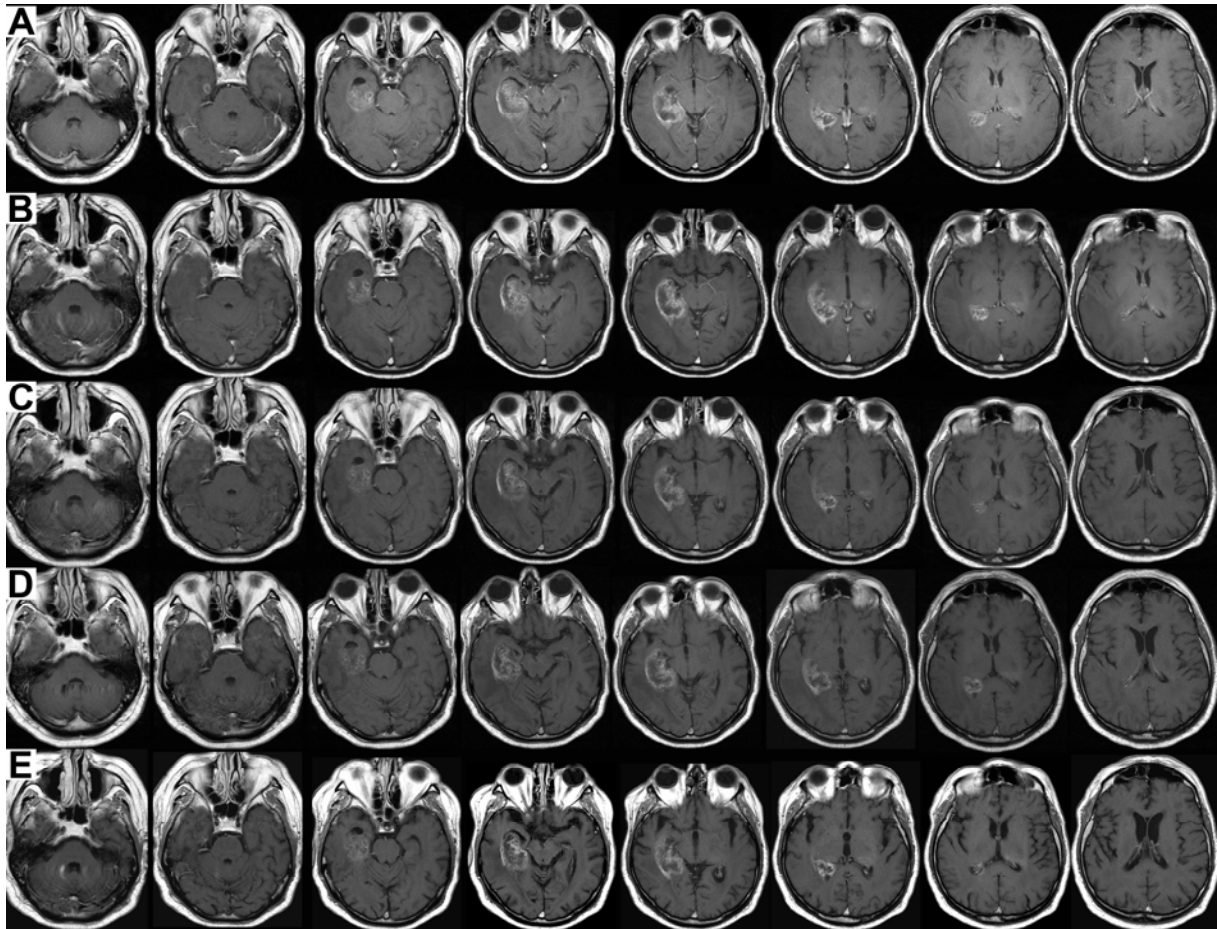
Bei den Respondern kam es bei gleichbleibender oder verringerter Steroidmedikation bei 3 Patienten vorübergehend zu einer Verstärkung des perifokalen Ödems, die sich im Verlaufe einiger Wochen zurückbildete (Bild 4.7).



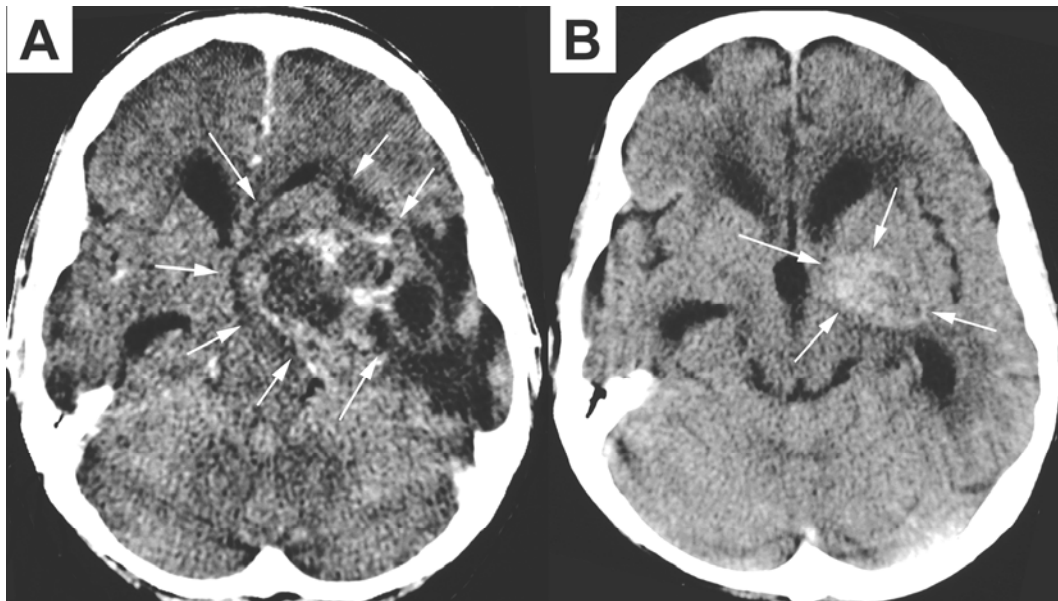
**Bild 4.7** Veränderungen im T1 und T2 - gewichteten MRT-Bild im Verlauf der Taurolidintherapie. Vor der Therapie (A) parietookzipitaler kontrastmittelaufnehmender Rezidiv-Tumor beidseits bei Zustand nach Tumorexstirpation rechts.. Während der Therapie (B) zunächst Tumorprogress mit linksbetonter Vergrößerung der kontrastmittelaufnehmenden Bereiche und Verstärkung des perifokalen Ödems. Drei Monate nach Beendigung der Therapie (C) Abnahme der Intensität und Größe der kontrastmittelaufnehmenden Areale und deutliche Abnahme des perifokalen Ödems bei gleichbleibender Kortison dosis.



**Bild 4.8** MRT-Aufnahmen in T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe eines 42-jährigen Patienten mit einem Rezidiv-Glioblastom. Die Bilder vor Therapie (A), nach 2-wöchiger Therapie (B), nach Beendigung der Therapie (C), 2 Monate nach Therapieende (D) und 3 Monate nach Therapieende (E) zeigen zunächst einen Tumorprogress. Zwei und 3 Monate nach Therapieende (D und E) sind eine diskrete Tumorverkleinerung und Abnahme des perifokalen Ödems zu erkennen.



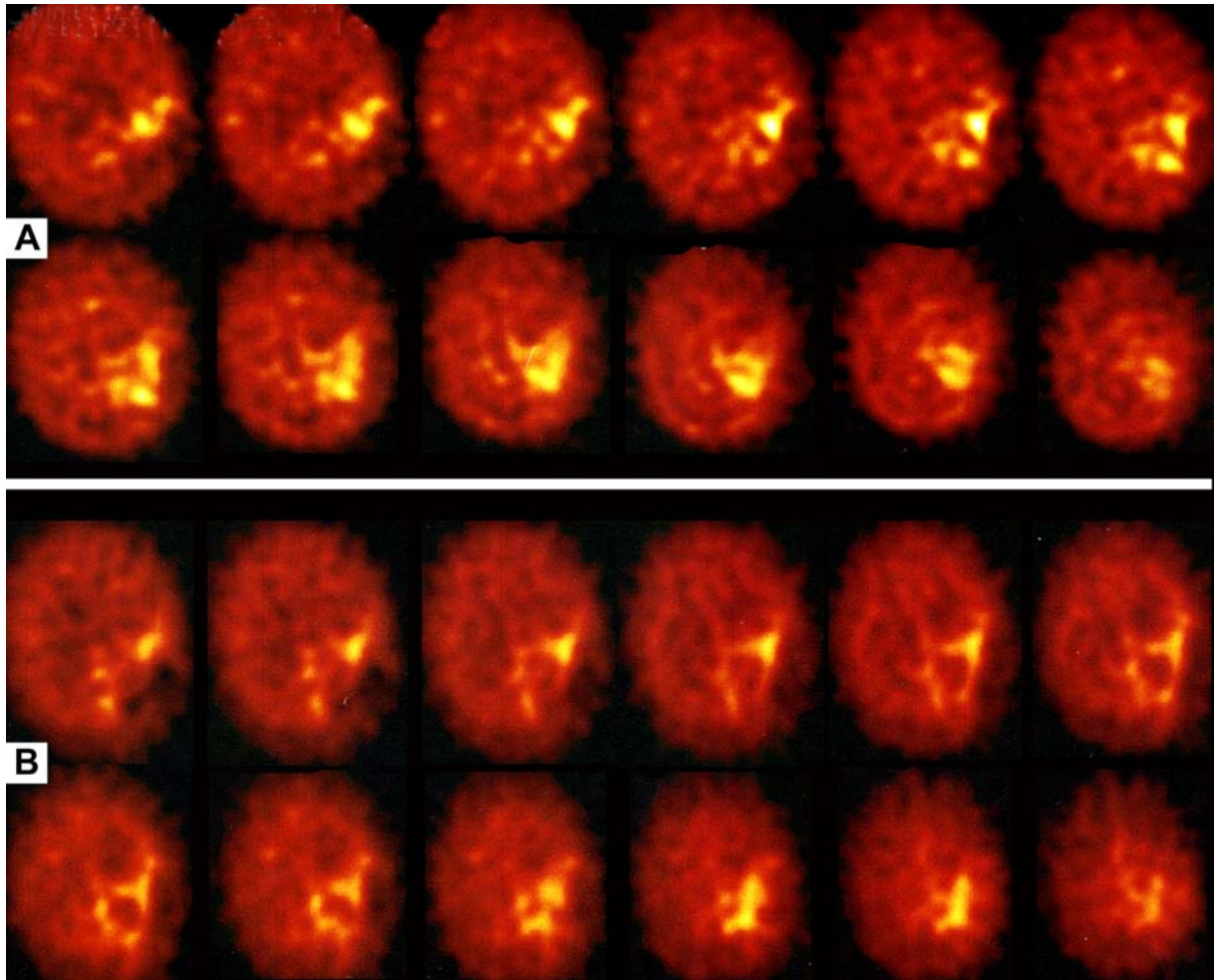
**Bild 4.9** MRT-Aufnahmen in T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe eines 42-jährigen Patienten mit einem Glioblastom. Die Bilder 3 Wochen vor Therapiebeginn (A), unmittelbar vor Therapiebeginn (B), nach 2wöchiger Therapie (C), nach Beendigung der Therapie (D) und 2 Monate nach Therapieende (E) zeigen zunächst einen Tumorprogress. 2 Monate nach Therapieende ist es zu einer leichten Tumorverkleinerung gekommen.



**Bild 4.10** CCT-Aufnahmen mit Kontrastmittel eines 42-jährigen Patienten mit einem links temporalen Glioblastom, welches unter einer simultanen Radiochemotherapie progredient war, vor (A) und 2 Monate nach (B) der Taurolidintherapie.. Der Tumor und das perifokale Ödem haben sich partiell zurückgebildet.

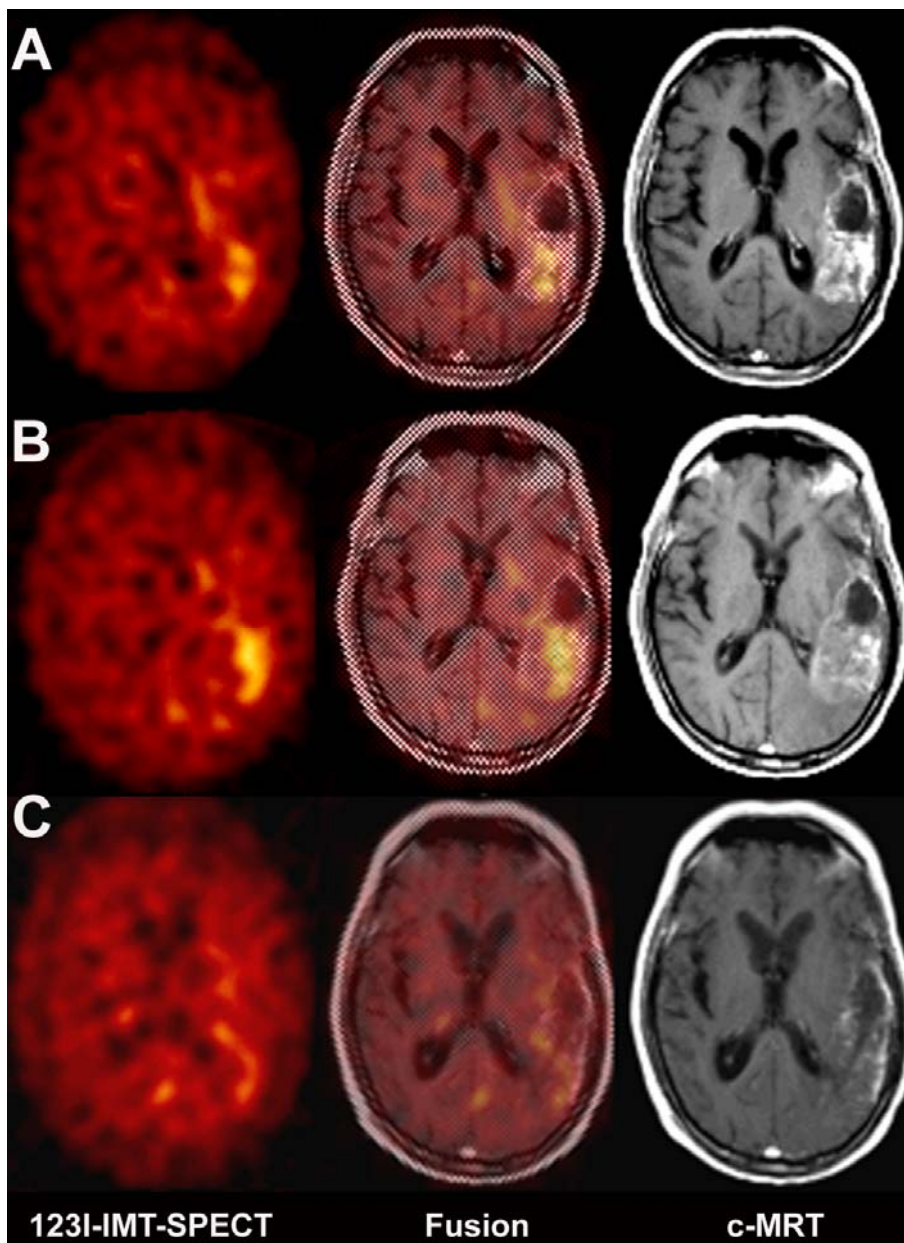
#### Untersuchungen des Tumorstoffwechsels mittels $^{123}\text{I}$ -Methylthirosin -SPECT

Der Tumorstoffwechsel wurde mittels  $^{123}\text{I}$ -Methylthirosin-(IMT)-SPECT vor, während und nach der Taurolidintherapie bei 3 Patienten (1m, 2 w; mittleres Alter  $58,3 \pm 6,7$  Jahre; 54-66 Jahre) durchgeführt. Davon waren 2 Patienten Non-Responder. Insgesamt kam es zu einer deutlichen Reduktion der Intensität der mittleren Radionuklidanreicherung im Tumor bezogen auf die Referenzregion um  $13,6 \% \pm 13,2$  im Vergleich zum Befund vor der Therapie (Bild 4.11, Bild 4.12, Bild 4.13). Bei dem Responder wurde eine Reduktion um 28 % erreicht. Diese Abnahme der Intensität der Radionuklidanreicherung resultiert aus einer Abnahme des Aminosäurestoffwechsels im Tumor. Es zeigte sich in allen Fällen eine Abnahme des Aminosäurestoffwechsels im Tumor nach der Therapie, was gleichbedeutend mit einer Abnahme der Tumorzellproliferation ist (Plotkin et al. 2004). Die SPECT-Bilder wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr Amthauer/Dr. Plotkin, Strahlenklinik Charité, CVK.

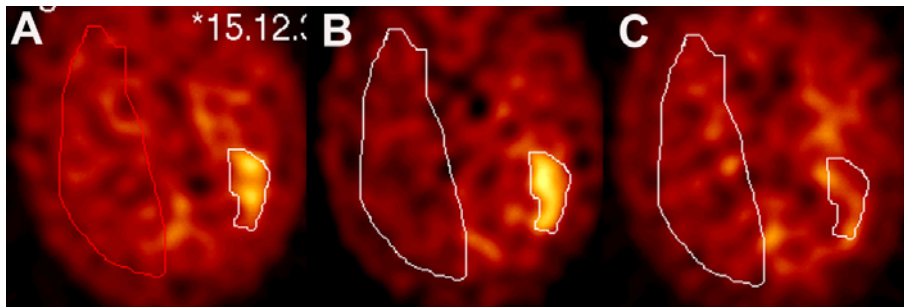


**Bild 4.11**  $^{123}\text{I}$ -Methylthymosin-SPECT zur Darstellung des Aminosäurestoffwechsels im Tumor am Beispiel einer Patientin mit einem Rezidiv-Glioblastom. Die Bilder nach 4-wöchiger Taurolidin-Therapie zeigen (B) im Vergleich zu den Aufnahmen vor der Therapie (A) eine Reduktion der Intensität der Radionuklid-speicherung (gelb = hohe Intensität, dunkelrot = geringe Intensität). Dies bestätigte sich auch in der quantitativen Auswertung.





**Bild 4.12**  $^{123}\text{I}$ -Methylthytrosin-SPECT eines Patienten mit Rezidiv-Glioblastom. Die Bilder nach 4-wöchiger Taurolidin-Therapie zeigen (B) im Vergleich zu den Aufnahmen vor der Therapie (A) einen Tumorprogress, jedoch nach 8 Wochen einen Tumorrückgang (C). In der quantitativen Analyse zeigt sich zunächst eine Zunahme der Radionuklid-speicherung (B), 4 Wochen später jedoch eine deutliche Abnahme als Korrelat einer Abnahme der Tumorzellproliferation (gelb = hohe Intensität, dunkelrot = geringe Intensität).



**Bild 4.13** Festlegung der regions-of-interest (ROIs) bei einer Patientin mit Rezidiv-Glioblastom vor (A) während (B) und 2 Wochen nach (C) der Taurolidin-Therapie. (siehe Bild 4.12).

### Lebensqualität

Die Erfassung und Auswertung der Lebensqualität wurde mittels des QLQ-C30 Tests und des Brain-Cancer-Module QLQ-BN20 der EORTC (EORTC) sowie des dazugehörigen scoring manuals (Fayers et al. 2001) durchgeführt.

Es erfolgten Auswertungen zu:

1. dem allgemeinen Gesundheitszustand
2. Funktionen (Körperfunktionen, Rollenfunktion, Emotionen, Kognition, soziale Funktionen)
3. einzelnen Symptomen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Probleme).

In der Gesamtgruppe der Patienten (Responder und Non-Responder) besserten sich die in Tabelle 4.4 aufgeführten Parameter durch die Taurolidinbehandlung. Bei den anderen untersuchten Parametern kam es nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen (Wilcoxon Test,  $p > 0,05$ ).

**Tabelle 4.4** Beurteilung der Lebensqualität von 13 Patienten (Responder + Non-Respondern) mit einem rezidivierenden/fortschreitenden Glioblastom (Mittelwerte der scores  $\pm$  SD) mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BN20 am Beispiel ausgewählter Parameter (SD = Standardabweichung)(Wilcoxon-Test).

Parameter	Mittelwert $\pm$ SD initial	Mittelwert $\pm$ SD nach Therapie	p
Körperfunktionen	62,8 $\pm$ 25,81	73,3 $\pm$ 32,73	> 0,05
Emotionen	58,1 $\pm$ 15,10	62,8 $\pm$ 19,16	> 0,05
Kognitive Funktionen	48,6 $\pm$ 27,02	50 $\pm$ 24,85	> 0,05
Übelkeit/Erbrechen	15,3 $\pm$ 27,94	5,0 $\pm$ 8,05	> 0,05
Schmerz	13,9 $\pm$ 22,29	10 $\pm$ 16,10	> 0,05
Schlaflosigkeit	36,1 $\pm$ 33,21	23,3 $\pm$ 27,44	> 0,05
Obstipation	11,1 $\pm$ 16,41	6,7 $\pm$ 14,05	> 0,05

Bei Therapiebeginn bestanden keine signifikanten Differenzen zwischen den Ausgangswerten der Responder und denen der Non-Responder (Wilcoxon-Test,  $p > 0,05$ ).

Bei den Respondern besserten sich die Fähigkeit, ein soziales Leben zu führen, und die Müdigkeit durch die Therapie statistisch signifikant (Wilcoxon-Test,  $p < 0,05$ ). Die allgemeine Gesundheit sowie die Parameter Emotionen, kognitive Funktionen und Übelkeit/Erbrechen verbesserten sich ebenfalls (Wilcoxon-Test,  $p > 0,05$ ). Die anderen Parameter, die mit den angegebenen Lebensqualitäts-tests untersucht wurden, veränderten sich nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test,  $p > 0,05$ ) (Tabelle 4.5).

**Tabelle 4.5** Beurteilung der Lebensqualität der auf die intravenöse Taurolidintherapie ansprechenden Patienten ( $n = 8$ ) mit einem rezidivierenden/fortschreitenden Glioblastom (Mittelwerte der scores  $\pm$  Standardabweichung) mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BN20 am Beispiel ausgewählter Parameter (Res = Responder; Non-Res = Non-Responder)(Wilcoxon-Test).

Parameter	Mittelwert $\pm$ SD initial		Mittelwert $\pm$ SD nach Therapie		p
	Res	Non-Res	Res	Non-Res	
Allgemeine Gesundheit	45,2 $\pm$ 11,64	40 $\pm$ 13,69	41,7 $\pm$ 26,87	29,2 $\pm$ 8,33	> 0,05
Emotionen	62,7 $\pm$ 12,82	51,7 $\pm$ 17,08	69,9 $\pm$ 14,85	52,1 $\pm$ 21,92	> 0,05
Kognitive Funktionen	52,4 $\pm$ 24,4	43,3 $\pm$ 32,49	61,1 $\pm$ 17,21	33,3 $\pm$ 27,22	> 0,05
Soziales Leben	47,6 $\pm$ 15,00	46,7 $\pm$ 38,01	61,1 $\pm$ 22,77	16,7 $\pm$ 19,25	< 0,05
Müdigkeit	42,9 $\pm$ 22,62	48,9 $\pm$ 33,88	31,5 $\pm$ 19,48	69,4 $\pm$ 18,98	< 0,05
Übelkeit/Erbrechen	21,4 $\pm$ 35,63	6,7 $\pm$ 9,13	2,8 $\pm$ 6,80	8,3 $\pm$ 9,62	> 0,05

#### 4.4.3 Sicherheit

##### Schwere unerwünschte Ereignisse

Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse auf.

##### Unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen)

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand der „Common Toxicity Criteria“ (CTC) des National Cancer Institute Version 2.0 (Oken et al. 1982). Die Auswertung erfolgte unter Nutzung des „Common Toxicity Criteria Manual“ (National-Cancer-Institute 1999).

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die sicher mit der Taurolidintherapie in Zusammenhang standen. Es traten keine CTC-Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen auf, die sicher, wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Taurolidinbehandlung im Zusammenhang standen.

Während der Taurolidinbehandlung traten die in der Tabelle 4.6 aufgeführten unerwünschten Ereignisse auf, die in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Taurolidinbehandlung standen:

**Tabelle 4.6** Unerwünschte Ereignisse, die in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Taurolidinbehandlung von 13 Patienten mit rezidivierendem/progredienten Glioblastom standen. (CTC-Grad = Graduierung der Nebenwirkungen nach den „common-toxicity-criteria“ (National-Cancer-Institute 1999); n = Anzahl der Patienten).

Nr.	Unerwünschtes Ereignis	CTC-Grad	n	Häufigkeit [%]	Erklärung
1	PTT Anstieg	2x3, 1x2, 4x1	7	53,8	Interferenz mit Testverfahren
2	Hyperglycämie	4x1, 1x0	5	38,5	Cortisontherapie
3	Hemiparese	1x4, 1x3, 1x2	3	23,1	Tumorprogress
4	Erniedrigung Hämoglobin	2x1	2	15,4	Z.n. Chemotherapie
5	Erhöhung GGT	1	2	15,4	Z.n. Chemotherapie
6	Thrombozytopenie	1x1, 1x0	2	15,4	Z.n. Chemotherapie
7	Leucopenie	1	2	15,4	Z.n. Chemotherapie
8	Müdigkeit	1x2, 1x1	2	15,4	Tumorprogress
9	Sprachstörung	2x3	2	15,4	Tumorprogress
10	Hypoglycämie	1x4, 1x1	2	15,4	Diabetiker, Insulintherapie
11	Monozytose	1	1	7,7	Z.n. Chemotherapie
12	Anstieg AP	1	1	7,7	Z.n. Chemotherapie
13	Unterschenkelödeme	3	1	7,7	Tiefe Thrombose
14	Verwirrtheit	4	1	7,7	Tumorprogress
15	Pneumothorax	2	1	7,7	nach ZVK-Anlage
16	Dyspnoe	2	1	7,7	bei Pneumothorax nach ZVK

*Erläuterung der in Tabelle 4.6 aufgeführten unerwünschten Ereignisse:*

1. Die PTT-Erhöhung wird durch eine Interferenz des PTT-Nachweisverfahrens durch das in der Taurolidinlösung enthaltene Polyvidon verursacht. Dies kann durch die Verwendung eines anderen PTT-Testverfahrens vermieden werden (Moehler 1995).
2. Es handelte sich um Blutzuckererhöhungen unter der Cortisontherapie (Steroiddiabetes).
- 3., 8., 9., 14. Die Ereignisse waren durch einen Tumorprogress bedingt
- 4-7., 11., 12. Die Patienten hatten kurz vor der Taurolidintherapie eine Chemotherapie bekommen, so dass die niedrigen Werte vorbestanden und bereits in die Phase der

Taurolidintherapie fiel. Alle Veränderungen waren trotz Weiterführung der Taurolidinapplikation rückläufig.

10. Zu der Hypoglycämie kam es nach der Insulintherapie eines Diabetikers.

13. Die Unterschenkelödeme entstanden im Rahmen einer beidseitigen tiefen Beinvenenthrombose.

15., 16. Es handelte sich um Komplikationen nach Anlage eines zentralen Venenkatheters.

Bei den in der Tabelle 4.7 aufgeführten Ereignissen war ein Zusammenhang mit der Taurolidintherapie unwahrscheinlich:

**Tabelle 4.7** Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein ursächlicher Zusammenhang mit der Taurolidinbehandlung von 13 Patienten mit rezidivierendem/progredienten Glioblastom unwahrscheinlich ist. (CTC-Grad = Graduierung der Nebenwirkungen nach den „common-toxicity-criteria“ (National-Cancer-Institute 1999); n = Anzahl der Patienten).

Nr.	Unerwünschtes Ereignis	CTC-Grad	n	Häufigkeit [%]	Erklärung
1	Erniedrigung Hämoglobin	I	5	38,5	Z.n. Chemotherapie
2	Erhöhung ALT	I	5	38,5	Z.n. Chemotherapie
3	Erhöhung GGT	Ix3, 3xI	4	30,8	Z.n. Chemotherapie
4	Monozytose	I	3	23,1	Z.n. Chemotherapie
5	Thrombozytopenie	Ix3, IxI	2	15,4	Z.n. Chemotherapie
6	Lymphopenie	I	2	15,4	Z.n. Chemotherapie
7	Unterschenkelödeme	I	1	7,7	Tiefe Beinvenenthrombose
8	Verwirrtheit	I	1	7,7	Tumorprogress
9	Übelkeit	I	1	7,7	Tumorprogress
10	Erhöhung AST	3	1	7,7	Z.n. Chemotherapie
11	Anstieg Lipase	I	1	7,7	Laborchemische Pankreatitis

*Erläuterung der in der Tabelle 4.7 aufgeführten unerwünschten Ereignisse:*

1.-6., 10. Die Patienten hatten kurz vor der Taurolidintherapie eine Chemotherapie bekommen, so dass die Erniedrigung der Werte vorbestand und bereits in die Phase der Taurolidintherapie fiel. Alle Veränderungen waren rückläufig trotz Weiterführung der Taurolidinapplikation.

7. Es handelte sich um die Auswirkungen einer tiefen Beinvenenthrombose.

8., 9. Die Veränderungen waren durch Tumorprogress erklärbar.

11. Hier kam es zu einer laborchemisch nachweisbaren Lipase-Erhöhung, die ohne Therapie innerhalb weniger Tage rückläufig war.

Es traten keine CTC Grad 1 oder 2 Nebenwirkungen auf, die sicher mit der Taurolidinbehandlung in Zusammenhang standen.

Unerwünschte Ereignisse, wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Taurolidinbehandlung in Zusammenhang standen, sind in der Tabelle 4.8 aufgeführt. Dabei war das einzige unerwünschte Ereignis, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Taurolidinbehandlung stand, die Erhöhung der Miktionsfrequenz auf das maximal 2-fache des Ausgangswertes bei 5 von 13 Patienten (38,5 %) der Patienten.

**Tabelle 4.8** Unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich\* oder möglicherweise mit der Taurolidinbehandlung von 13 Patienten mit rezidivierendem/progredienten Glioblastom in Verbindung stehen. Ereignisse bezeichnet die Gesamtzahl des Auftretens der jeweiligen Nebenwirkung. (CTC-Grad = Graduierung der Nebenwirkungen nach den „common-toxicity-criteria“ (National-Cancer-Institute 1999); n = Anzahl der Patienten).

Unerwünschtes Ereignis	CTC-Grad	n	Häufigkeit [%]	Ereignisse
Hypo-Osmolalität	I	7	53,8	8
*Erhöhte Miktionsfrequenz	I	5	38,5	5
Hypokaliämie	I	5	38,5	5
Hypocalcämie	I	5	38,5	5
Erniedrigung freies T4	I	5	38,5	5
Hypoalbuminämie	I	3	23,1	3
vorübergehende Hautrötung	I	2	15,4	2
Erhöhung AP	I	1	7,7	2
Hypothyreoidismus	I	1	7,7	2
Hyponatriämie	I	2	7,7	1

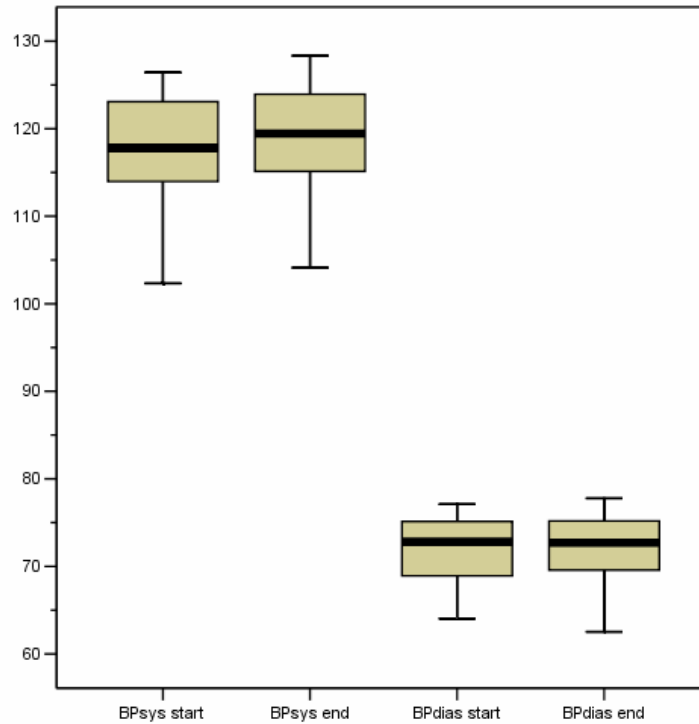
Die Hypokaliämie erforderte in allen 4 Fällen eine orale Substitution während der Taurolidinbehandlung. Alle anderen in der Tabelle 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen machten keine Behandlung notwendig. Die Hypo-Osmolalität, Hypocalcämie, Hypokaliämie und die Hypalbuminämie sind möglicherweise Folge der hypotonen Taurolidin-Infusionslösung. Sie waren nach Beendigung der Infusionsbehandlung spontan rückläufig und benötigten dann keine weitere Therapie.

Alle Nebenwirkungen und ihr Zusammenhang mit der Taurolidintherapie sind in der aufgeführt.



### Arterieller Blutdruck

Der systolische und diastolische Blutdruck vor und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller Infusionen pro Tag und aller Therapietage) zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen (Wilcoxon-Test; systolischer Blutdruck  $p = 0,152$ ; diastolischer Blutdruck  $p = 0,311$ ) (Bild 4.14).

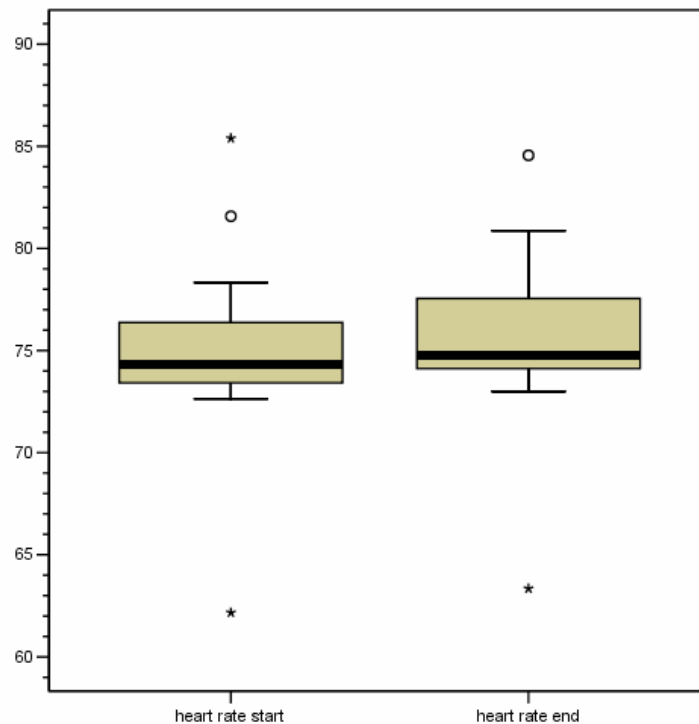


**Bild 4.14** Systolische und diastolische Blutdruckwerte [mmHg] vor und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller 4 Infusionen pro Tag und aller Therapietage) (BP = Blutdruck, sys = systolisch, dias = diastolisch, start = vor Taurolidin – Infusion; end = nach Taurolidin – Infusion).



### Herzfrequenz

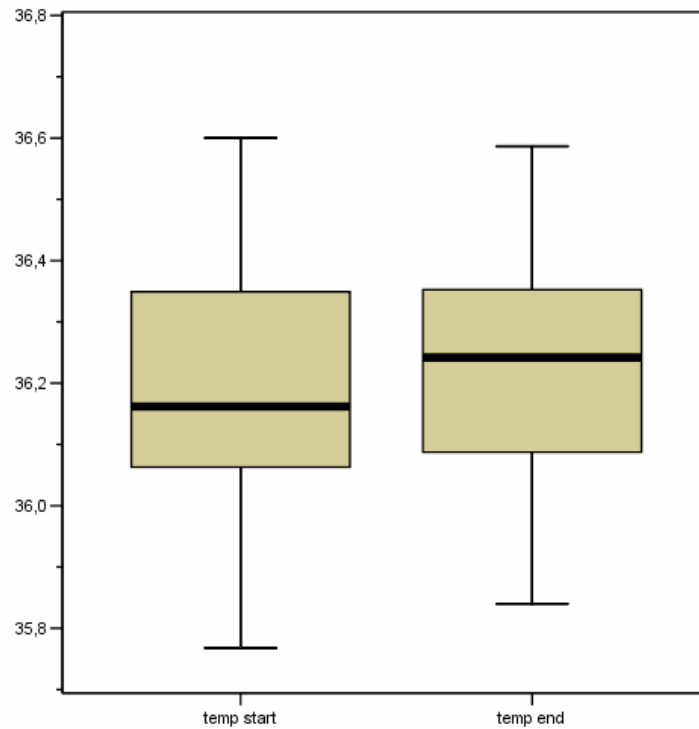
Die Herzfrequenz vor und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller Infusionen und aller Therapietage) veränderten sich nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test;  $p = 0,116$ )(Bild 4.15).



**Bild 4.15** Herzfrequenz [1/min] vor und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller Infusionen und aller Therapietage)(heart rate = Herzfrequenz, start = vor Taurolidin-Infusion, end = nach Taurolidin-Infusion).

### Körpertemperatur

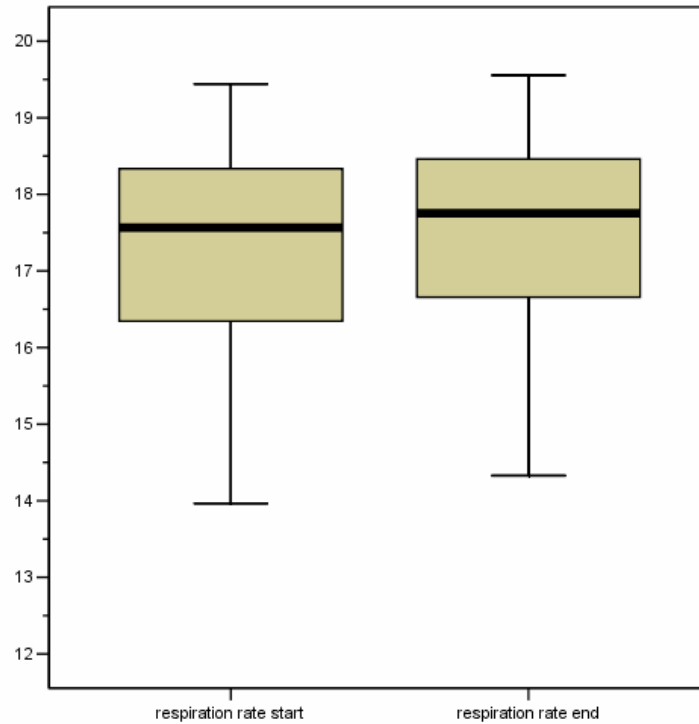
Die axillär gemessene Körpertemperatur vor und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller Infusionen und aller Therapietage) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (Wilcoxon-Test;  $p = 0,152$ )(Bild 4.16).



**Bild 4.16** Körpertemperatur [°C] vor und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller Infusionen und aller Therapietage)(temp = Körpertemperatur, start = vor Taurolidin-Infusion, end = nach Taurolidin-Infusion).

### Atemfrequenz

Die Atemfrequenz vor und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller Infusionen und aller Therapietage) wies keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Wilcoxon-Test;  $p = 0,152$ )(Bild 4.17).



**Bild 4.17** Atemfrequenz vor [1/min] und nach den Taurolidin-Infusionen (Mittelwerte aller Infusionen und aller Therapietage)(respiration rate = Atemfrequenz, start = vor Taurolidin-Infusion, end = nach Taurolidin-Infusion).

## Laborwertveränderungen

### Hämoglobin

Während der Behandlung kam es nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der Hämoglobinkonzentration (Friedman-Test,  $p = 0,685$ )(Tabelle 4.10).

**Tabelle 4.10** Veränderungen der Hämoglobinkonzentration während der Taurolidin-Therapie (Hb = Hämoglobinkonzentration in g/100ml; d = Tag).

	Hb d5	Hb d12	Hb d19	Hb d26	Hb d33	Hb d40
Median	13,5	13,0	13,4	12,8	12,8	12,8
25. Perzentil	12,6	12,6	12,1	12,1	11,4	11,5
75. Perzentil	13,9	14,1	13,9	13,8	13,6	14,2
Minimum	11,3	11,0	10,8	10,4	10,5	10,6
Maximum	14,8	15,1	14,9	15,6	14,4	14,5
Mittelwert	13,28	13,25	13,00	12,90	12,62	12,59
Standardabweichung	1,04	1,10	1,21	1,39	1,26	1,39
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=11	N=11

### Hämatokrit

Es kam nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen des Hämatokrit während der Taurolidin-Therapie (Friedman-Test;  $p=0.36$ )(Tabelle 4.11).

**Tabelle 4.11** Veränderungen des Hämatokrit (Hk) während der Taurolidin-Therapie (Hk = Hämatokrit; d = Tag).

	Hk d5	Hk d12	Hk d19	Hk d26	Hk d33	Hk d40
Median	,39	,38	,39	,38	,38	,37
25. Perzentil	,38	,37	,35	,35	,33	,33
75. Perzentil	,41	,41	,39	,39	,39	,39
Minimum	,35	,34	,32	,30	,30	,30
Maximum	,44	3,28	,41	,45	,42	,41
Mittelwert	,39	,61	,37	,37	,37	,36
Standardabweichung	,02	,80	,03	,04	,04	,04
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=11	N=11

### Erythrozyten

Die Erythrozytenzahl wies während der Taurolidin-Therapie keine statistisch signifikanten Veränderungen auf (Friedman-Test;  $p=0.956$ )(Tabelle 4.12)

**Tabelle 4.12** Veränderungen der Erythrozytenzahl während der Taurolidin-Behandlung (Ery = Erythrozytenzahl in  $10^{12}/l$ ; d = Tag).

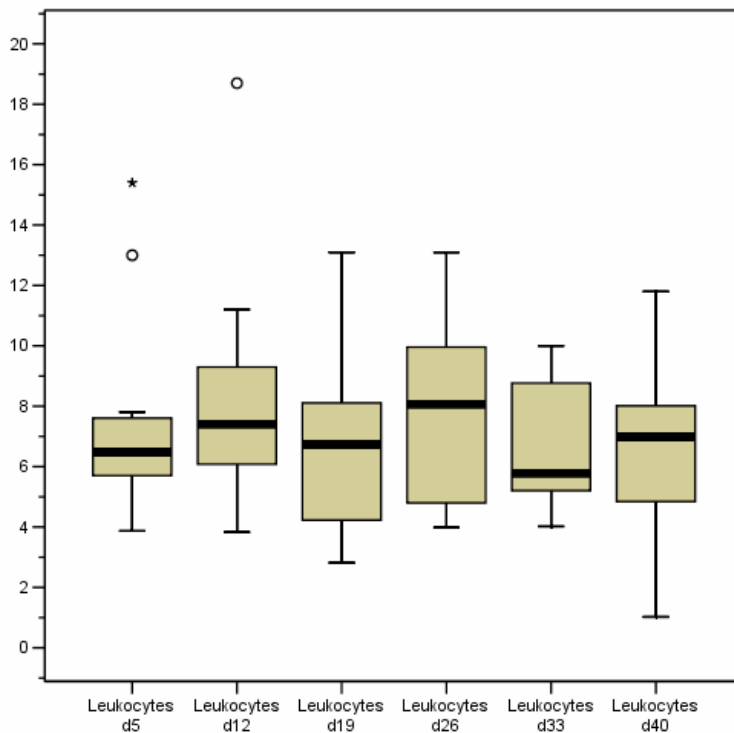
	Ery d5	Ery d12	Ery d19	Ery d26	Ery d33	Ery d40
Median	4,02	3,92	3,84	3,83	3,82	3,74
25. Perzentil	3,57	3,67	3,68	3,69	3,42	3,43
75. Perzentil	4,27	4,19	3,96	3,98	4,24	4,01
Minimum	3,35	3,36	3,27	3,13	3,17	3,18
Maximum	4,36	4,60	4,61	5,08	4,76	4,72
Mittelwert	3,93	3,94	3,84	3,88	3,85	3,75
Standardabweichung	,35	,40	,36	,49	,48	,46
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=11	N=11

### Leukozyten

Es kam zu statistisch signifikanten Veränderungen der Leukozytenzahl während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.021$ ) (Tabelle 4.13, Bild 4.18). Die Leukozytenzahl normalisierte sich jedoch spontan ohne Unterbrechung oder Dosisreduktion der Taurolidin-Behandlung.

**Tabelle 4.13** Veränderungen der Leukozytenzahl während der Taurolidinbehandlung (Leukocytes = Leukozytenzahl in  $10^9/l$ ; d = Tag).

	Leukocytes d5	Leukocytes d12	Leukocytes d19	Leukocytes d26	Leukocytes d33	Leukocytes d40
Median	6,48	7,41	6,74	8,07	5,78	6,99
25. Perzentil	5,61	5,48	4,20	4,60	4,67	4,50
75. Perzentil	7,71	9,95	9,36	10,47	9,01	8,86
Minimum	3,87	3,83	2,82	3,98	4,02	1,02
Maximum	15,40	18,70	13,10	13,10	10,00	11,80
Mittelwert	7,50	8,12	6,94	7,89	6,81	6,63
Standardabweichung	3,36	3,97	3,31	3,34	2,12	2,87
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=11	N=11



**Bild 4.18** Veränderungen der Leukozytenzahl während der Taurolidinbehandlung (Leucocytes = Leukozytenzahl; d = Tag).

### Lymphozyten

Während der Taurolidinbehandlung kam es nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der Lymphozytenzahl (Friedman-test;  $p=0.689$ ; Tabelle 4.14)

**Tabelle 4.14** Veränderungen der Lymphozytenzahl während der Taurolidinbehandlung. (Lymphocytes = Lymphozytenzahl in %; d = Tag).

	Lymphocytes d5	Lymphocytes d12	Lymphocytes d19	Lymphocytes d26	Lymphocytes d33	Lymphocytes d40
Median	20,10	15,60	21,05	23,30	25,25	18,25
25. Perzentil	14,40	7,39	14,13	12,35	13,30	15,38
75. Perzentil	22,30	25,88	26,23	28,70	26,48	20,60
Minimum	5,20	4,40	6,57	8,00	6,30	8,10
Maximum	25,00	29,40	29,00	38,90	31,20	29,30
Mittelwert	18,25	16,09	19,72	21,90	21,30	18,29
Standardabweichung	5,92	9,35	7,29	10,06	8,12	5,49
Gültige N	N=11	N=12	N=12	N=9	N=10	N=10

### Thrombozyten

Es kam nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der Thrombozytenzahl während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.786$ ; Tabelle 4.15).

**Tabelle 4.15** Veränderungen der Thrombozytenzahl während der Taurolidinbehandlung (Platelets = Thrombozytenzahl in  $10^9/l$ ; d = Tag)

	Platelets d5	Platelets d12	Platelets d19	Platelets d26	Platelets d33	Platelets d40
Median	194	206	216	219	195	181
25. Perzentil	142	161	166	165	126	132
75. Perzentil	230	252	267	249	236	245
Minimum	70	41	31	99	82	82
Maximum	296	277	359	260	271	269
Mittelwert	192,55	197,00	204,00	203,30	181,36	183,64
Standardabweichung	66,14	69,08	93,43	56,73	61,24	63,24
Gültige N	N=11	N=13	N=13	N=10	N=11	N=11

### Monozyten

Die Monozytenzahl veränderte sich nicht statistisch signifikant während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.246$ )(Tabelle 4.16).

**Tabelle 4.16** Veränderungen der Monozytenzahl während der Taurolidinbehandlung (Monocytes = Monozytenzahl in %; d = Tag)

	Monocytes d5	Monocytes d12	Monocytes d19	Monocytes d26	Monocytes d33	Monocytes d40
Median	8,60	8,20	8,55	9,70	9,30	9,40
25. Perzentil	6,20	6,68	6,43	7,60	7,45	8,30
75. Perzentil	10,80	13,35	10,40	11,00	10,90	10,70
Minimum	6,00	4,90	2,90	6,10	6,80	7,20
Maximum	15,20	21,50	20,10	15,90	12,20	17,40
Mittelwert	9,06	9,87	8,77	9,79	9,22	10,00
Standardabweichung	3,11	4,81	4,27	2,86	1,88	2,89
Gültige N	N=11	N=12	N=12	N=9	N=10	N=10

### Glucose im Blut

Es kam nicht zu einer statistisch signifikanten Veränderung des Glucosespiegels im Blut während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.323$ )(Tabelle 4.17).

**Tabelle 4.17** Veränderungen des Glucosespiegels im Blut während der Taurolidinbehandlung (gluc = Glucosekonzentration im Blut in mmol/l; d = Tag).

	gluc d5	gluc d12	gluc d19	gluc d26	gluc d33	gluc d40
Median	5,21	5,85	4,70	5,60	5,40	6,10
25. Perzentil	4,70	4,78	4,05	4,95	4,68	4,10
75. Perzentil	6,90	9,75	6,40	7,80	7,48	8,60
Minimum	4,10	4,50	3,70	4,80	4,30	,50
Maximum	12,50	22,80	17,00	19,70	16,30	18,50
Mittelwert	6,24	8,58	6,22	7,53	6,88	7,06
Standardabweichung	2,56	5,96	3,74	4,72	3,97	5,02
Gültige N	N=12	N=12	N=13	N=9	N=8	N=11

### Serum Osmolalität

Es kam nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der Serum-Osmolalität während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.173$ )(Tabelle 4.18).

**Tabelle 4.18** Veränderungen der Serum-Osmolalität während der Taurolidinterapie (osmolality serum = Serum-Osmolalität in mosmol/kg; d = Tag).

	Osmolality serum d5	Osmolality serum d12	Osmolality serum d19	Osmolality serum d26	Osmolality serum d33	Osmolality serum d40
Median	291	294	295	289	290	288
25. Perzentil	289	288	285	270	281	274
75. Perzentil	297	297	300	295	293	295
Minimum	282	280	259	258	203	271
Maximum	300	309	325	295	312	304
Mittelwert	291,58	292,62	291,69	283,00	281,33	285,36
Standardabweichung	5,53	7,68	15,93	13,84	30,89	11,43
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=9	N=9	N=11

### Kalium

Es kam nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der Kaliumkonzentration im Serum während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.818$ )(Tabelle 4.19).

**Tabelle 4.19** Veränderungen des Kaliumspiegels während der Taurolidinbehandlung (potassium = Kaliumkonzentration im Serum in mmol/l; d = Tag).

	Potassium d5	Potassium d12	Potassium d19	Potassium d26	Potassium d33	Potassium d40
Median	3,93	3,95	3,95	3,73	3,97	4,02
25. Perzentil	3,63	3,83	3,85	3,67	3,67	3,48
75. Perzentil	4,05	4,13	4,36	4,01	4,37	4,08
Minimum	3,52	3,58	3,68	3,58	3,50	3,14
Maximum	4,43	4,76	5,01	4,25	4,55	4,30
Mittelwert	3,91	3,99	4,11	3,83	4,00	3,81
Standardabweichung	,28	,29	,37	,23	,37	,37
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=9	N=11

### Natrium

Es waren keine statistisch signifikanten Veränderungen der Natriumkonzentration im Serum während der Taurolidinbehandlung festzustellen (Friedman-Test;  $p=0.114$ )(Tabelle 4.20).

**Tabelle 4.20** Veränderungen der Natriumkonzentration während der Taurolidinbehandlung (sod = Natriumkonzentration im Serum in mmol/l; d = Tag)

	sod d5	sod d12	sod d19	sod d26	sod d33	sod d40
Median	140	139	140	139	139	138
25. Perzentil	138	136	137	136	137	136
75. Perzentil	141	142	142	139	140	140
Minimum	136	134	135	133	130	133
Maximum	142	145	152	140	141	141
Mittelwert	139,50	139,08	140,23	137,70	137,89	138,09
Standardabweichung	1,88	3,30	4,36	2,21	3,37	2,34
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=9	N=11

### Kalzium

Es kam nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der Kalziumkonzentration im Serum während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.745$ )(Tabelle 4.21).

**Tabelle 4.21** Veränderungen der Kalziumkonzentration während der Taurolidinbehandlung (ca = Kalziumkonzentration im Serum in mmol/l; d = Tag)

	ca d5	ca d12	ca d19	ca d26	ca d33	ca d40
Median	2,28	2,28	2,31	2,33	2,37	2,24
25. Perzentil	2,18	2,12	2,16	2,21	2,28	2,13
75. Perzentil	2,40	2,42	2,39	2,63	2,40	2,39
Minimum	2,09	2,01	2,00	1,99	2,16	,86
Maximum	2,51	2,49	2,49	2,87	2,49	2,52
Mittelwert	2,29	2,26	2,28	2,39	2,34	2,14
Standardabweichung	,12	,17	,14	,29	,10	,47
Gültige N	N=12	N=12	N=12	N=9	N=8	N=10

### Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT)

Es waren keine statistisch signifikanten Veränderungen der GOT-Aktivität während der Taurolidinbehandlung nachzuweisen (Friedman-Test;  $p=0.894$ )(Tabelle 4.22). (GOT ist gleichbedeutend mit SGOT; S = Serum).

**Tabelle 4.22** Veränderungen der GOT-Aktivität während der Taurolidinbehandlung (SGOT = Aktivität der GOT in U/l; d = Tag).

	SGOT d5	SGOT d12	SGOT d19	SGOT d26	SGOT d33	SGOT d40
Median	13	12	14	11	15	14
25. Perzentil	7	8	7	7	6	6
75. Perzentil	22	20	21	20	18	32
Minimum	4	3	3	4	5	5
Maximum	50	27	43	30	32	45
Mittelwert	16,42	13,54	14,54	13,40	14,60	19,20
Standardabweichung	12,77	7,24	11,07	8,96	8,17	14,61
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=10	N=10



**Serum-Glutamate-Pyruvate-Transferase (GPT)**

Es waren keine statistisch signifikanten Veränderungen der GPT-Aktivität während der Taurolidinbehandlung nachzuweisen (Friedman-Test;  $p=0.894$ )(Tabelle 4.23). (GPT ist gleichbedeutend mit SGPT; S = Serum).

**Tabelle 4.23** Veränderungen der GPT-Aktivität während der Taurolidinbehandlung (SGPT = Aktivität der GPT in U/l; d = Tag)

	SGPT d5	SGPT d12	SGPT d19	SGPT d26	SGPT d33	SGPT d40
Median	15	22	30	18	22	25
25. Perzentil	11	13	12	12	14	14
75. Perzentil	23	38	40	35	40	67
Minimum	8	6	6	7	11	11
Maximum	51	65	69	69	68	99
Mittelwert	18,42	26,62	28,31	25,10	27,30	37,20
Standardabweichung	11,57	17,30	18,41	19,35	17,91	30,10
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=10	N=10

**Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)**

Es kam nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der GGT –Aktivität während der Taurolidinbehandlung (Friedman-Test;  $p=0.543$ )(Tabelle 4.24).

**Tabelle 4.24** Veränderungen der GGT-Aktivität während der Taurolidinbehandlung (Gamma-GT = Aktivität der GGT in U/l; d = Tag)

	Gamma-GT d5	Gamma-GT d12	Gamma-GT d19	Gamma-GT d26	Gamma-GT d33	Gamma-GT d40
Median	42	83	65	80	90	58
25. Perzentil	25	42	39	31	20	20
75. Perzentil	107	105	98	105	139	114
Minimum	11	15	14	15	16	19
Maximum	205	187	269	164	542	309
Mittelwert	65,83	83,25	83,25	75,33	124,00	86,60
Standardabweichung	58,20	53,58	70,75	47,78	155,32	87,44
Gültige N	N=12	N=12	N=12	N=9	N=10	N=10

**Alkalische Phosphatase (AP)**

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase veränderte sich während der Taurolidinbehandlung nicht statistisch significant (Friedman-test;  $p=0.542$ )(Tabelle 4.25).

**Tabelle 4.25** Veränderungen der alkalischen Phosphatase während der Taurolidinbehandlung (AP = Aktivität der AP in U/l; d = Tag)

	AP d5	AP d12	AP d19	AP d26	AP d33	AP d40
Median	78	78	78	76	79	66
25. Perzentil	55	57	55	52	48	45
75. Perzentil	126	125	121	127	114	121
Minimum	41	40	42	40	37	33
Maximum	154	147	146	137	173	346
Mittelwert	88,83	86,85	83,92	83,40	85,70	101,91
Standardabweichung	38,42	34,49	36,14	36,60	43,53	89,54
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=10	N=11

### Quick – Wert

Es gab keine statistisch signifikanten Veränderungen des Quick-Wertes während der Taurolidinbehandlung (Friedman-test;  $p=0.497$ )(Tabelle 4.26).

**Tabelle 4.26** Veränderungen des Quick-Wertes während der Taurolidinbehandlung (quick = Quick-Wert in %; d = Tag)

	quick d5	quick d12	quick d19	quick d26	quick d33	quick d40
Median	100	100	100	100	98	96
25. Perzentil	100	94	94	95	92	92
75. Perzentil	101	100	100	101	101	101
Minimum	75	83	72	82	84	84
Maximum	101	101	101	101	101	189
Mittelwert	98,00	96,82	95,33	97,00	96,30	104,10
Standardabweichung	7,29	6,03	9,16	5,96	5,60	30,33
Gültige N	N=12	N=11	N=12	N=10	N=10	N=10

### Bilirubin

Die Bilirubin-Konzentration veränderte sich während der Taurolidinbehandlung nicht statistisch significant (Friedman-test;  $p=0.288$ )(Tabelle 4.27).

**Tabelle 4.27** Veränderungen des Gesamt-Bilirubins im Serum während der Taurolidinbehandlung (bili total = Konzentration des Gesamt-Bilirubins im Serum in mg/100ml; d = Tag)

	bili total d5	bili total d12	bili total d19	bili total d26	bili total d33	bili total d40
Median	5,0	5,2	7,1	5,8	6,2	6,0
25. Perzentil	4,4	4,6	6,1	4,8	5,4	4,4
75. Perzentil	6,8	7,7	7,7	7,3	7,9	7,6
Minimum	3,4	2,7	3,8	4,0	3,6	2,4
Maximum	8,3	10,5	11,7	8,0	8,4	10,1
Mittelwert	5,59	5,98	7,05	5,97	6,32	6,10
Standardabweichung	1,53	2,36	1,80	1,37	1,53	2,14
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=10	N=11

### Lipase

Es kam nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der Lipase-Aktivität während der Taurolidinbehandlung (Friedman-test;  $p=0.056$ )(Tabelle 4.28).

**Tabelle 4.28** Veränderungen der Lipase-Aktivität während der Taurolidinbehandlung (lip = Aktivität der Lipase in U/l; d = Tag).

	lip d5	lip d12	lip d19	lip d26	lip d33	lip d40
Median	37	25	29	25	32	25
25. Perzentil	22	21	24	21	23	17
75. Perzentil	51	33	50	35	40	35
Minimum	16	19	19	17	15	12
Maximum	92	82	118	60	51	62
Mittelwert	40,00	30,46	39,92	28,70	32,00	29,45
Standardabweichung	21,27	16,63	27,91	12,77	12,27	14,73
Gültige N	N=12	N=13	N=12	N=10	N=10	N=11

### Kreatinin

Es gab keine statistisch signifikanten Veränderungen der Kreatininkonzentration während der Taurolidinbehandlung (Friedman-test;  $p=0.536$ )(Tabelle 4.29).

**Tabelle 4.29** Veränderungen der Kreatininkonzentration während der Taurolidinbehandlung (Creatinine = Kreatininkonzentration im Serum in  $\mu\text{mol/l}$ ; d = Tag).

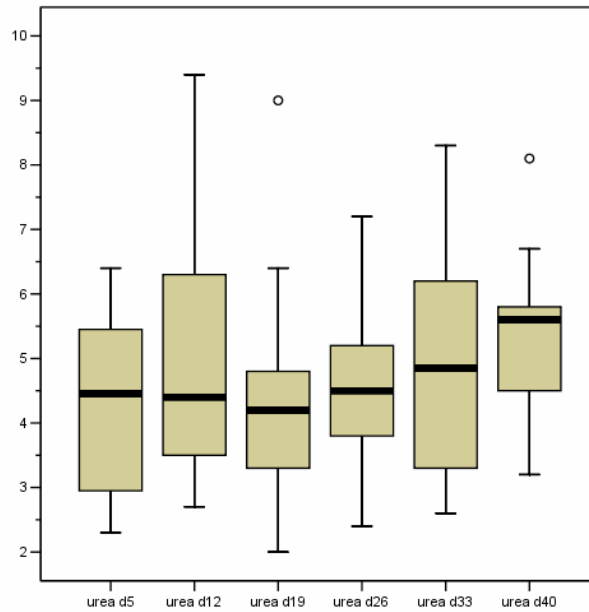
	Creatinine d5	Creatinine d12	Creatinine d19	Creatinine d26	Creatinine d33	Creatinine d40
Median	67	64	59	61	61	61
25. Perzentil	52	59	56	51	52	49
75. Perzentil	78	72	75	70	73	71
Minimum	46	48	53	39	47	30
Maximum	100	99	108	72	79	74
Mittelwert	66,92	66,85	67,00	59,70	62,10	58,18
Standardabweichung	16,76	13,25	15,91	11,25	11,67	13,53
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=10	N=10	N=11

### Harnstoff

Es kam zu statistisch signifikanten Veränderungen der Harnstoffkonzentration im Serum während der Taurolidinbehandlung (Friedman-test;  $p=0.023$ )(Tabelle 4.30; Bild 4.19).

**Tabelle 4.30** Veränderungen der Harnstoffkonzentration während der Taurolidinbehandlung (urea = Harnstoffkonzentration im Serum in  $\text{mmol/l}$ ; d = Tag).

	urea d5	urea d12	urea d19	urea d26	urea d33	urea d40
Median	4,45	4,40	4,2	4,50	4,85	5,60
25. Perzentil	2,88	3,50	3,2	3,70	3,15	4,50
75. Perzentil	5,48	6,85	5,4	5,45	6,48	6,03
Minimum	2,30	2,70	2,0	2,40	2,60	3,20
Maximum	6,40	9,40	9,0	7,20	8,30	8,10
Mittelwert	4,28	5,05	4,43	4,60	4,94	5,49
Standardabweichung	1,41	2,06	1,85	1,37	1,92	1,32
Gültige N	N=12	N=13	N=13	N=9	N=10	N=10



**Bild 4.19** Harnstoffkonzentration im Serum während der Taurolidinbehandlung (Urea = Harnstoffkonzentration im Serum in mmol/l; d = Tag).

#### Freies T4 (fT4)

Es gab keine statistisch signifikanten Veränderungen des freien T4 während der Taurolidinbehandlung (Friedman-test;  $p=0.088$ )(Tabelle 4.31).

**Tabelle 4.31** Veränderungen des fT4 während der Taurolidinbehandlung (fT4 = Konzentration des freien T4 im Serum in nmol/l; d = Tag).

	fT4 d5	fT4 d12	fT4 d19	fT4 d26	fT4 d33	fT4 d40
Median	14	16	16	17	16	14
25. Perzentil	14	13	14	15	15	13
75. Perzentil	18	39	46	39	20	16
Minimum	11	11	10	14	13	11
Maximum	108	84	117	89	45	22
Mittelwert	28,64	29,00	33,27	29,00	19,44	14,56
Standardabweichung	32,57	28,68	35,37	24,89	9,91	3,13
Gültige N	N=11	N=10	N=11	N=9	N=9	N=9

**Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)**

Es gab keine statistisch signifikanten Veränderungen des TSH während der Taurolidintherapie (Friedman-test;  $p=0.704$ )(Tabelle 4.32).

**Tabelle 4.32** Veränderungen des TSH während der Taurolidinbehandlung (TSH = TSH-Konzentration im Serum in mU/l; d = Tag).

	TSH d5	TSH d12	TSH d19	TSH d26	TSH d33	TSH d40
Median	1,100	,682	1,100	,962	,935	,944
25. Perzentil	,344	,338	,720	,620	,535	,452
75. Perzentil	1,210	1,166	1,790	1,760	1,305	1,675
Minimum	,241	,321	,502	,237	,194	,177
Maximum	2,460	2,420	4,200	3,860	1,400	2,240
Mittelwert	1,005	,911	1,366	1,316	,919	1,080
Standardabweichung	,625	,712	1,040	1,088	,412	,720
Gültige N	N=11	N=10	N=11	N=9	N=10	N=9

Die Veränderungen ausgewählter Laborwerte in der Beobachtungsperiode in Beziehung zu den Werten während der Therapie sind in der Tabelle 4.33 zusammengefasst. Die Erhöhung der Leberenzyme ließ sich auf die Einnahme von Antikonvulsiva zurückführen. Es traten bei keinem Patienten Symptome einer Organschädigung auf. Bei 2 obduzierten Patienten fanden sich keine Hinweise auf Organ- oder Gefäßschädigung.

**Tabelle 4.33** Veränderung ausgewählter Laborparameter in der Beobachtungsperiode im Vergleich zu den Werten bei Therapiebeginn und bei Therapieende.

Parameter	Therapiebeginn	Therapieende	Beobachtungsperiode	Signifikanz
Mittelwert $\pm$ SD				
Hämoglobin [g/100 ml]	13,8 $\pm$ 1,1	12,6 $\pm$ 1,4	13,7 $\pm$ 0,5	n.s.
Leukozyten [ $\times 10^9/l$ ]	8,2 $\pm$ 3,0	6,6 $\pm$ 2,9	7,8 $\pm$ 0,7	n.s.
Lymphozyten [%]	17,9 $\pm$ 8,5	18,3 $\pm$ 5,5	16,8 $\pm$ 6,4	n.s.
Thrombozyten [ $\times 10^9/l$ ]	230 $\pm$ 52	184 $\pm$ 63	156 $\pm$ 23	n.s.
Monozyten [%]	7,9 $\pm$ 3,5	10 $\pm$ 2,89	5,9 $\pm$ 3,5	n.s.
Kalium [mmol/l]	4,2 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 1,2	n.s.
Osmolalität [mosmol/kg]	286 $\pm$ 9	285 $\pm$ 11	297 $\pm$ 6	n.s.
SGOT [U/l]	15 $\pm$ 11	19 $\pm$ 15	19 $\pm$ 11	n.s.
SGPT [U/l]	25 $\pm$ 23	<sup>a</sup> 37 $\pm$ 30	<sup>b</sup> 57 $\pm$ 40	<sup>a</sup> n.s. <sup>b</sup> $p < 0,05$
GGT [U/l]	76 $\pm$ 71	87 $\pm$ 87	190 $\pm$ 232	n.s.
Kreatinin [ $\mu$ mol/l]	72 $\pm$ 14	58 $\pm$ 14	54 $\pm$ 10	$p < 0,05$

## 4.5 Diskussion

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös applizierter Taurolidin-2%-Lösung bei Patienten mit rezidivierendem/progredientem Glioblastom. Die erzielte Ansprechrates von 61,5 % ist beachtlich, da es sich bis auf 2 Fälle (bei denen Kontraindikationen bestanden) um Patienten handelte, die unter der Chemotherapie einen Progress hatten. Die Ansprechrates liegt damit höher als die für eine Temozolomid-Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten und beim primären Glioblastom (O'Reilly et al. 1993; Yung et al. 1999b; Brada et al. 2001; Brandes et al. 2002; Tatter 2002). Vergleicht man die Responder mit den Non-Respondern, ergibt sich eine statistisch hochsignifikante Verlängerung der Überlebenszeit nach Taurolidin-Therapie. Es waren keine schwerwiegenden (Grad 3 und 4) Nebenwirkungen zu beobachten, die in sicherem oder möglichem Zusammenhang mit der Applikation von Taurolidin standen. Die beobachteten Elektrolytstörungen und die erhöhte Miktionsfrequenz sind möglicherweise Folge der hypotonen Zubereitung der Taurolidin-2%-Lösung. Für die Responder zeigte sich eine Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter der Taurolidin-Therapie.

Eine Metaanalyse mit Patienten mit rezidivierendem malignen Gliom zeigte nach Temozolomid-Therapie ein progressionsfreies Intervall von 9 Wochen und eine progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten von 15 % (Wong et al. 1999). Bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom oder anaplastischem Oligoastrozytom, die mit Temozolomid behandelt wurden, zeigte sich ein progressionsfreies Intervall von 11 Wochen und eine progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten von 21 % (Yung et al. 1999a). In diesen Studien wurden Glioblastome trotz ihrer deutlich schlechteren Prognose nicht gesondert betrachtet. Es ist selbstverständlich, dass das Glioblastom ein aggressiveres Wachstumsverhalten hat und kürzere Überlebenszeiten und progressionsfreie Intervalle zur Folge hat als das anaplastische Astrozytom und das anaplastische Oligoastrozytom (Dietz et al. 1981; Witham et al. 1999; Brandes et al. 2001; Tatter 2002). Letztere sind – im Gegensatz zum Glioblastom – insbesondere bekannt für ihre Chemosensitivität (Levin et al. 1980; Levin et al. 1990; Jeremic et al. 1999; Prados et al. 1999; Boiardi 2001; Chinot et al. 2001; Kappelle et al. 2001). Einen Überblick über Studien mit second-line Chemotherapie an Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv zeigt die Tabelle 4.34.

**Tabelle 4.34** Ergebnisse der second-line Chemotherapie mit verschiedenen Wirkstoffen bei Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv.

Autor/Jahr	<sup>a</sup> n	Therapie	<sup>b</sup> RR [%]	<sup>c</sup> MTTP [Wochen]	<sup>d</sup> MST [Wochen]	<sup>e</sup> SR-6 [%]	<sup>f</sup> AE [%]
(Brandes et al. 1999)	28	<sup>g</sup> PCB+ <sup>h</sup> DMT	53,1	13	27	-	11
(Fazeny-Dorner et al. 2003)	31	<sup>i</sup> DAC+ <sup>k</sup> FTM	54,8	17	45	-	12,9
(See et al. 2004)	82	<sup>l</sup> 13cis-RA	46	10	24,6	19	16
(Rich et al. 2004)	53	Gefitinib	0	8,1	29,4	13	6
(Galanis et al. 2005)	65	Temsirolimus	36	20	18	7,8	62
Mittelwert ± <sup>m</sup> SD	-	-	37,9±22,5	13,6±4,9	28,8±10,0	13,3±5,6	21,6±22,9
Stendel et al. 2005	13	Taurolidin	61,5	13,5	23,7	30,8	0

<sup>a</sup>n = Patientenzahl<sup>b</sup>RR = Ansprechrate<sup>c</sup>MTTP = mittlere Zeit bis zum Progress<sup>d</sup>MST = mediane Überlebenszeit<sup>e</sup>SR-6 = 6-Monate-Überlebensrate<sup>f</sup>AE = Anteil der Patienten mit schweren (CTC-Grad 3 und 4 (National-Cancer-Institute 1999)

Nebenwirkungen

<sup>g</sup>PCB = Procarbazin<sup>h</sup>DMT = Dimethyl-Tamoxifen<sup>i</sup>DAC = Dacarbazin<sup>k</sup>FTM = Fotemustin<sup>l</sup>13cis-RA = 13cis-Retinsäure<sup>m</sup>SD = Sstandardabweichung

Dabei zeigt sich, dass nach Anwendung von Taurolidin die Ansprechrate sowie die 6-Monats-Überlebensrate die besten Ergebnisse zeigen. Die mittlere Zeit bis zur Progression ist auch im Vergleich mit den vorgenannten Studien beachtlich. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es die einzige Studie ist, wo eine (wenn auch länger dauernde) „single-shot“ Applikation statt der Verabreichung in Zyklen erfolgte. Es wurde also nur ein Zyklus durchgeführt. Bei künftigen Studien ist in Anbetracht der Daten eine längerfristige Therapie mit zyklischer Applikation von Taurolidin zu empfehlen. Die Nebenwirkungen der anderen Therapieprotokolle sind zum Teil beachtlich hoch (bis zu 62 % Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen!). Im Gegensatz zeigten sich nach Taurolidingabe keine Grad 3 oder Grad 4 Nebenwirkungen. Bei 2 Patienten wurde eine Autopsie durchgeführt. Diese ergab in beiden Fällen keinen Anhalt für Schädigungen der Gefäße oder Organe durch die Taurolidin-Therapie.

Die Vergleichbarkeit der Studien ist allerdings eingeschränkt. So wurden bei der vorliegenden Studie keine Obergrenzen für die Tumorgöße vor der Therapie festgelegt, und der erforderliche initiale Karnofsky-Index wurde mit 50 % sehr niedrig gewählt, so dass die Voraussetzungen für die Therapie in vielen Fällen schlecht waren. Die Tumoren von 3 Patienten wiesen sehr hohe Wachstumsfraktionen (bis 90 %) auf. Einige der zitierten Studien hatten keine vielfach vorbehandelten Patienten eingeschlossen und der Karnofsky-Index musste mindestens 70 % betragen. Dennoch spiegelt dies die Realität wider, da es für solche Patienten in der Regel keine vernünftige Therapieoption mehr gibt (Brandes et al. 2002; Trent et al. 2002; Fazeny-Dorner et al. 2003; Brandes et al. 2004; Rich et al. 2004; See et al. 2004; Silvani et al. 2004; Galanis et al. 2005).

Die Wirkung zeigte sich an neuroradiologischen Kriterien oft erst nach einer Latenz von bis zu 6 Wochen im vollen Ausmaß. Möglicherweise ist dies eine Folge des bereits beschriebenen anti-angiogenetischen Effektes, der in nicht unerheblichem Ausmaß zur Wirkung beiträgt. In den letzten 2 Jahrzehnten ermöglichte die Entwicklung von radioaktiv markierten Aminosäuren für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) die Untersuchung der Tumorpheriferation in vivo (Plotkin et al. 2004). Ausgehend von der Tatsache, dass die Aminosäureakkumulation spezifischer für die Tumorzell-Proliferation ist als der Glucoseverbrauch, konnte festgestellt werden, dass die PET-Untersuchung mit radioaktiv markierten Aminosäuren zur Diagnostik von Hirntumoren besser geeignet ist die mit  $^{18}\text{F}$  markiertem Fluorodeoxyglucose (Ogawa et al. 1996; Kaschten et al. 1998). Seit 1989 wird das radioaktiv markierte Aminosäurederivat 3- $^{123}\text{I}$ -iodo-L-methyl-L-tyrosin ( $^{123}\text{I}$ -IMT) als Tracer für die SPECT-Untersuchung genutzt (Biersack et al. 1989). Die Aufnahme von  $^{123}\text{I}$ -IMT korreliert sehr eng mit dem gut untersuchten PET-Marker für die Proteinsynthese, dem  $^{11}\text{C}$ -MET (Langen et al. 1997; Langen et al. 1998). Zum ersten Mal konnte der direkte Nachweis erbracht werden, dass die Infusionsbehandlung mit Taurolidin bei Patienten mit einem Glioblastom die Tumorpheriferation herabsetzt. Dies gelang durch die im Verlauf durchgeführten  $^{123}\text{I}$ -IMT-SPECT-Aufnahmen.

Durch die Therapie kam es bei den Respondern zu einer Stabilisierung, teilweise zu einer deutlichen Abnahme der Tumorgöße. Allerdings gelang es in keinem Fall, eine vollständige und dauerhafte Remission zu erreichen. Das mittlere Tumolvolumen konnte bei den Respondern nach etwa 6 Wochen deutlich reduziert werden, wobei diese Reduktion etwa 2 Monate anhielt. Für kommende Therapiestudien sind daher zyklische Gaben von Taurolidin und ein früher Behandlungsbeginn empfehlenswert.

Zusammenfassend ist die Infusionstherapie mit Taurolidin wegen der Effektivität und den sehr geringen Nebenwirkungen eine mögliche Alternative für die Behandlung von Patienten mit Rezidiv-Glioblastomen ist. Allerdings müssen die Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv unter



kontrollierten Bedingungen überprüft werden. In Folgestudien sollte nach einer einleitenden längerdauernden Gabe eine zyklische Applikation erfolgen.

## 4.6 Schlussfolgerungen

Die Infusionstherapie mit Taurolidin bei Patienten mit progredientem/rezidivierendem Glioblastom zeigte eine Ansprechrate von 61,5 %. Das mediane Überleben betrug für die Responder 23,7 Wochen im Vergleich zu 8,4 Wochen für die Non-Responder (Log-Rank-test;  $p < 0,001$ ).

Bei den Respondern kam es zu einer Abnahme des mittleren Tumorumfanges und der durchschnittlichen Kontrastmittelaufnahme unter der Taurolidin-Therapie. Außerdem kam es bei den Respondern zu einer Reduktion der Tumorzellproliferation (überprüft an 3 Patienten). Schwere Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4) traten nicht auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Taurolidintherapie standen, waren Elektrolytstörungen und eine erhöhte Miktionsfrequenz.

Betrachtet man den Verlauf des Ansprechens wäre eine zyklische Therapie sinnvoll. Da bis zum Wirkungseintritt einige Wochen vergehen, sollte die Therapie so früh wie möglich begonnen werden. Weitere Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse unter kontrollierten Bedingungen zu bestätigen und die Wirkung einer zyklischen Therapie zu untersuchen.