

**Aus der Klinik für Gynäkologie,
Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg**

**Bestimmung des
immunologischen Therapieeffekts und der
Sicherheit der Vakzinierung mit dem
anti-idiotypischen murinen monoklonalen
Antikörper mAb ACA125 (Anti-Id OC125) bei
Patientinnen mit fortgeschrittenem
Ovarialkarzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von
Patrick Giffels aus Bonn**

2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
17.04.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: **Professor Dr. med. Matthias Rothmund**

Referent: **Professor Dr. med. Uwe Wagner**

1. Korreferent: **Professor Dr. med. Andreas Neubauer**

Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Das Ovarialkarzinom..... | 1 |
| 1.1.1 | Epidemiologie und Ätiologie..... | 1 |
| 1.1.2 | Histologie, Wachstumsformen und Metastasierung..... | 6 |
| 1.1.3 | Klassifikationen..... | 8 |
| 1.1.4 | Klinik und Diagnostik..... | 9 |
| 1.1.5 | Therapie des Ovarialkarzinoms..... | 13 |
| 1.1.5.1 | Primäre Prävention..... | 13 |
| 1.1.5.2 | Therapie in den Frühstadien eines Ovarialkarzinoms..... | 13 |
| 1.1.5.3 | Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom..... | 15 |
| 1.1.5.4 | Rezidivtherapie..... | 18 |
| 1.2 | Tumorimmunologie und idiotypische Netzwerke..... | 20 |
| 1.2.1 | Tumorimmunität und Tumorantigene..... | 20 |
| 1.2.2 | Immuntherapie in der Onkologie..... | 24 |
| 1.2.3 | Idiotypische Netzwerke..... | 28 |
| 1.3 | Das tumorassoziierte Antigen CA125..... | 35 |
| 1.4 | Erfahrungen mit immunologischen Therapiekonzepten bezogen auf das Tumorantigen CA125..... | 37 |
| 1.5 | Zielsetzungen der Studie..... | 40 |
| 2 | Patientinnen und Methoden..... | 41 |
| 2.1 | Patientinnen..... | 41 |
| 2.1.1 | Einschlusskriterien..... | 41 |
| 2.1.2 | Ausschlusskriterien..... | 41 |
| 2.1.3 | Vorzeitiger Studienabbruch..... | 41 |
| 2.2 | Ethik..... | 42 |
| 2.2.1 | Ethikkommission..... | 42 |
| 2.2.2 | Aufklärung der Patientinnen..... | 42 |
| 2.3 | Studiendesign und -ablauf..... | 42 |
| 2.4 | Behandlungsregime..... | 45 |
| 2.4.1 | Verabreichte Studienmedikation..... | 45 |
| 2.4.2 | Beschreibung und Zusammensetzung des Prüfpräparates..... | 45 |
| 2.4.3 | Vakzinationsschema..... | 46 |
| 2.4.4 | Begleittherapie..... | 46 |
| 2.4.5 | Therapietreue (Compliance)..... | 46 |
| 2.5 | Erfassung der Wirksamkeit..... | 47 |
| 2.5.1 | Klinisches Ansprechen..... | 47 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.5.1.1 | Überlebenszeit | 47 |
| 2.5.1.2 | Beurteilung des klinischen Ansprechens | 47 |
| 2.5.2 | Immunologisches Ansprechen | 47 |
| 2.5.2.1 | Humorale Immunantwort..... | 47 |
| 2.5.2.1.1 | Ab3-Antikörper..... | 47 |
| 2.5.2.1.2 | Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) | 48 |
| 2.5.2.1.3 | Ab1'-Bindungskapazität für CA125-positive Zelllinien (OAW42) und CA125-negative Zelllinien (SKOV3)..... | 48 |
| 2.5.2.1.4 | Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe..... | 48 |
| 2.5.2.1.5 | Freie Ab1'-Antikörper gegen das CA125-Antigen | 49 |
| 2.5.2.1.6 | Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) | 49 |
| 2.5.2.2 | Zelluläre Immunantwort (zellvermittelte Zytotoxizität gegen humane Ovarialkarzinomzellen)..... | 49 |
| 2.6 | Erfassung der Sicherheit..... | 50 |
| 2.6.1 | Unerwünschte Ereignisse | 50 |
| 2.6.2 | Laboruntersuchungen | 50 |
| 2.6.3 | Vitalparameter und klinische Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung | 50 |
| 2.7 | Wirksamkeitsparameter | 51 |
| 2.7.1 | Klinisches Ansprechen..... | 51 |
| 2.7.2 | Immunologisches Ansprechen | 51 |
| 2.7.2.1 | Humorale Immunantwort..... | 51 |
| 2.7.2.2 | Zelluläre Immunantwort (zellvermittelte Zytotoxizität gegen humane Ovarialkarzinomzellen)..... | 52 |
| 2.8 | Sicherung der Datenqualität | 52 |
| 2.9 | Geplante statistische Methoden und Bestimmung der Fallzahl | 52 |
| 2.9.1 | Geplante statistische Methoden..... | 52 |
| 2.9.2 | Bestimmung der Fallzahl | 53 |
| 2.10 | Eingesetzte statistische Methoden..... | 53 |
| 2.10.1 | Festlegung der Datensätze für die statistische Auswertung | 53 |
| 2.10.2 | Auswertung der Wirksamkeitsparameter | 53 |
| 2.10.3 | Auswertung der Sicherheitsparameter..... | 54 |
| 3 | Ergebnisse..... | 55 |
| 3.1 | Beschreibung des Patientinnenkollektivs..... | 55 |
| 3.1.1 | Abweichungen vom Prüfplan | 55 |
| 3.1.2 | Demographische Daten und weitere bei Studienbeginn erhobene Daten | 55 |
| 3.1.2.1 | Demographische Daten | 55 |

| | | |
|-------------|--|----|
| 3.1.2.2 | Begleiterkrankungen | 56 |
| 3.1.2.3 | Begleitmedikation..... | 56 |
| 3.1.2.4 | Indikation zur Studienteilnahme | 57 |
| 3.1.2.4.1 | Tumorentität..... | 57 |
| 3.1.2.4.2 | Dauer der Erkrankung..... | 58 |
| 3.1.2.4.3 | FIGO-Stadium des Tumors | 58 |
| 3.1.2.4.4 | Vorausgegangene antitumorale Therapie..... | 59 |
| 3.1.2.4.5 | Erfassung des Ansprechens auf die vorausgegangene antitumorale Therapie | 59 |
| 3.1.3 | Erfassung der Therapietreue (Compliance) | 60 |
| 3.1.4 | Ergebnisse der Wirksamkeitsuntersuchungen | 60 |
| 3.1.4.1 | Auswertung der Wirksamkeitsdaten..... | 60 |
| 3.1.4.1.1 | Klinisches Ansprechen..... | 60 |
| 3.1.4.1.1.1 | Überlebenszeit..... | 60 |
| 3.1.4.1.1.2 | Beurteilung des klinischen Ansprechens | 61 |
| 3.1.4.1.2 | Immunologisches Ansprechen | 62 |
| 3.1.4.1.2.1 | Humorale Immunantwort..... | 62 |
| 3.1.4.1.2.2 | Zelluläre Immunantwort (zellvermittelte Zytotoxizität) | 68 |
| 3.1.4.2 | Statistisch-biometrische Aspekte | 69 |
| 3.1.4.2.1 | Berücksichtigung von Kovariaten..... | 69 |
| 3.1.4.2.2 | Umgang mit Studienabbrüchen und fehlenden Daten | 69 |
| 3.1.4.2.3 | Zwischenanalysen und Datenmonitoring | 70 |
| 3.1.4.2.4 | Multicenterstudien..... | 70 |
| 3.1.4.2.5 | Multipler Vergleich / Multiplizität..... | 72 |
| 3.1.4.2.6 | Betrachtung eines Wirksamkeitskollektivs von Patientinnen..... | 72 |
| 3.1.4.2.7 | Untersuchungen mit einer aktiven Kontrolle zum Äquivalenznachweis | 72 |
| 3.1.4.3 | Auswertung von Subgruppen..... | 72 |
| 3.1.4.4 | Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit..... | 76 |
| 3.2 | Bewertung der Sicherheit..... | 79 |
| 3.2.1 | Umfang der Behandlungen | 79 |
| 3.2.1.1 | Dauer der Behandlung..... | 79 |
| 3.2.1.2 | Dosierung | 80 |
| 3.2.2 | Unerwünschte Ereignisse | 81 |
| 3.2.2.1 | Zusammenfassende Darstellung der unerwünschten Ereignisse | 82 |
| 3.2.2.2 | Aufstellung unerwünschter Ereignisse | 83 |
| 3.2.2.3 | Auswertung unerwünschter Ereignisse..... | 84 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 3.2.3 | Todesfälle, andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und weitere bedeutsame unerwünschte Ereignisse | 88 |
| 3.2.4 | Bewertung der klinischen Laborparameter | 89 |
| 3.2.5 | Vitalparameter und klinische Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung | 89 |
| 3.2.6 | Schlussfolgerungen zur Sicherheit..... | 90 |
| 3.3 | Wichtige Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten | 92 |
| 3.4 | Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Patientinnen mit Mammakarzinom | 93 |
| 4 | Diskussion und zusammenfassende Schlussfolgerungen | 95 |
| 4.1 | Wirksamkeit | 95 |
| 4.2 | Sicherheit..... | 97 |
| 4.3 | Schlussfolgerungen | 98 |
| 4.4 | Implikationen für die klinische Praxis | 98 |
| 5 | Zusammenfassung | 101 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 104 |
| 7 | Kurzfassung/Abstract..... | 112 |
| 8 | Lebenslauf..... | 113 |
| 9 | Verzeichnis der akademischen Lehrer..... | 117 |
| 10 | Danksagung | 118 |
| 11 | Ehrenwörtliche Erklärung | 119 |
| 12 | Anhang | 120 |
| 12.1 | Laboruntersuchungen | 121 |
| 12.1.1 | Klinisch-chemische Blutparameter..... | 121 |
| 12.1.2 | Elektrolyte | 125 |
| 12.1.3 | Gerinnungsparameter | 126 |
| 12.1.4 | Blutbild | 126 |
| 12.2 | Wichtige Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten | 131 |

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

| | | |
|------------------|---|----|
| Abbildung 1.2–1: | Die Antidiotypen-Kaskade | 31 |
| Abbildung 3.1–1: | Überlebenszeit (Monate) in Abhängigkeit der Ab3-Antwort | 74 |
| | | |
| Tabelle 1.1–1: | Die zehn häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen in Deutschland (Tumorregister-München 2002)..... | 1 |
| Tabelle 1.1–2: | Protektive Faktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms (Pfisterer 2002) | 3 |
| Tabelle 1.1–3: | Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms (Pfisterer 2002) | 3 |
| Tabelle 1.1–4: | Ovarialkarzinomrisiko bei positiver Familienanamnese (Nguyen 1994) | 4 |
| Tabelle 1.1–5: | Suszeptibilitätsgene des hereditären Ovarialkarzinoms (Kiechle 2001) | 5 |
| Tabelle 1.1–6: | Wahrscheinlichkeit für die Nachweisbarkeit von BRCA1-/BRCA2-Mutationen in Abhängigkeit von der familiären Belastung mit Mamma-(BC) und/oder Ovarialkarzinomen (OC) (Eeles 2000) | 5 |
| Tabelle 1.1–7: | Krebserkrankungsrisiko bei Trägerinnen von BRCA1-/BRCA2-Mutationen (Kiechle 2001) | 5 |
| Tabelle 1.1–8: | Übersicht der Ovarialtumoren (OT) nach Histogenese | 7 |
| Tabelle 1.1–9: | Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO Stadien und TNM-Kategorien (UICC 1997) | 9 |
| Tabelle 1.2–1: | Übersicht der verschiedenen Ansätze der Immuntherapie von Tumoren (modifiziert nach Beatty, 1992 und Beverley, 1995) | 25 |
| Tabelle 1.2–2: | Konventionelle Nomenklatur von Idiotypischen Determinanten (nach Cerny und Hiernaux, 1990) | 31 |
| Tabelle 3.1–1: | Alter (Jahre)..... | 55 |
| Tabelle 3.1–2: | Altersgruppenverteilung | 56 |
| Tabelle 3.1–3: | Begleiterkrankungen..... | 56 |
| Tabelle 3.1–4: | Begleitmedikation | 57 |
| Tabelle 3.1–5: | Antitumorale Therapie | 57 |
| Tabelle 3.1–6: | Tumorentitäten | 57 |
| Tabelle 3.1–7: | Dauer der Erkrankung (Jahre)..... | 58 |
| Tabelle 3.1–8: | Häufigkeitsverteilung der Dauer der Erkrankung | 58 |
| Tabelle 3.1–9: | FIGO-Stadium des Tumors | 59 |
| Tabelle 3.1–10: | Bestes Gesamtansprechen auf die vorausgegangene antitumorale Therapie | 60 |
| Tabelle 3.1–11: | Überlebenszeit (Monate) | 61 |
| Tabelle 3.1–12: | Beurteilung des klinischen Ansprechens..... | 61 |
| Tabelle 3.1–13: | Bei Studienbeginn nachgewiesene Ab3..... | 62 |
| Tabelle 3.1–14: | Während des Behandlungszeitraums gemessene Ab3 (arb. U/ml) | 62 |
| Tabelle 3.1–15: | Ab3-Antwort (> 1000 arb. U/ml) | 63 |

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabelle 3.1–16: | Anzahl der ACA125-Applikationen bis zum Eintreten einer Ab3-Antwort | 63 |
| Tabelle 3.1–17: | Bei Studienbeginn nachgewiesene HAMA..... | 63 |
| Tabelle 3.1–18: | Während des Behandlungszeitraums gemessene HAMA (ng/ml)..... | 64 |
| Tabelle 3.1–19: | HAMA-Antwort (> 100 ng/ml) | 64 |
| Tabelle 3.1–20: | Ab1'-Bindungskapazität für CA125-positive Zelllinien (OAW42) und CA125-negative Zelllinien (SKOV3)..... | 65 |
| Tabelle 3.1–21: | Ab1'-Bindungskapazität..... | 65 |
| Tabelle 3.1–22: | Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe..... | 66 |
| Tabelle 3.1–23: | Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe (semiquantitative Einstufung) | 66 |
| Tabelle 3.1–24: | Freie Ab1'-Antikörper..... | 67 |
| Tabelle 3.1–25: | Freie Ab1'-Antikörperantwort..... | 67 |
| Tabelle 3.1–26: | ADCC-Lyserate (%) für OAW42-Zelllinien (CA125-positiv) und SKOV3-Zelllinien (CA125-negativ)..... | 68 |
| Tabelle 3.1–27: | ADCC-Antwort | 68 |
| Tabelle 3.1–28: | CMC-Lyserate (%) für OAW42-Zelllinien (CA125-positiv) und SKOV3-Zelllinien (CA125-negativ) | 69 |
| Tabelle 3.1–29: | CMC-Antwort | 69 |
| Tabelle 3.1–30: | Zuordnung der Patientinnen zu den Studienzentren..... | 70 |
| Tabelle 3.1–31: | Überlebenszeit (Monate) in den einzelnen Studienzentren | 71 |
| Tabelle 3.1–32: | Klinisches Ansprechen in den einzelnen Studienzentren | 71 |
| Tabelle 3.1–33: | Ab3-Antwort (> 100 arb. U/ml) in den einzelnen Studienzentren..... | 71 |
| Tabelle 3.1–34: | Überlebenszeit (Monate) in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort | 73 |
| Tabelle 3.1–35: | Alter, Anzahl der ACA125-Applikationen während der Behandlung und Anzahl der ACA125-Applikationen bis zum Auftreten messbarer Ab3-Titer in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort | 74 |
| Tabelle 3.1–36: | FIGO-Stadium des Tumors in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort | 75 |
| Tabelle 3.1–37: | Bestes Gesamtansprechen auf die vorausgegangene antitumorale Therapie in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort..... | 75 |
| Tabelle 3.1–38: | Antitumorale Therapie während und nach der ACA125-Behandlung in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort..... | 76 |
| Tabelle 3.2–1: | Dauer der Behandlung (Monate)..... | 80 |
| Tabelle 3.2–2: | Unterteilung der Dauer der Behandlung in Gruppen..... | 80 |
| Tabelle 3.2–3: | Anzahl der ACA125-Applikationen pro Patientin..... | 81 |
| Tabelle 3.2–4: | Unterteilung der Anzahl der ACA125-Applikationen in Gruppen | 81 |
| Tabelle 3.2–5: | Dosis der einzelnen ACA125-Applikationen | 81 |
| Tabelle 3.2–6: | Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen | 82 |
| Tabelle 3.2–7: | Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach ihrem Zusammenhang mit der Studienmedikation (N = 101) | 83 |
| Tabelle 3.2–8: | Kausaler Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse mit der Studienmedikation..... | 85 |
| Tabelle 3.2–9: | Toxizitätseinstufung gemäß NCI CTC..... | 86 |
| Tabelle 3.2–10: | Ausgang der unerwünschten Ereignisse..... | 87 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Tabelle 3.2–11: | Therapeutische Maßnahmen | 87 |
| Tabelle 3.2–12: | Anzahl Applikationen bis zum Auftreten eines behandlungsbedingten UE..... | 87 |
| Tabelle 3.2–13: | Anzahl Applikationen bis zum Auftreten eines UE (PT-Code: 0047) | 88 |
| Tabelle 3.2–14: | Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse..... | 88 |
| Tabelle 3.4–1: | Kenndaten der Patientinnen mit Mammakarzinom bei Studienbeginn | 93 |
| Tabelle 3.4–2: | Wirksamkeitsergebnisse der Patientinnen mit Mammakarzinom | 94 |
| Tabelle 12.1–1: | Gesamtbilirubin (mg/dl) | 121 |
| Tabelle 12.1–2: | Kreatinin (mg/dl) | 121 |
| Tabelle 12.1–3: | GOT (U/l) | 121 |
| Tabelle 12.1–4: | GPT (U/l) | 122 |
| Tabelle 12.1–5: | Gamma-GT (U/l)..... | 122 |
| Tabelle 12.1–6: | Cholinesterase (U/l)..... | 122 |
| Tabelle 12.1–7: | Blutharnstoff (mg/dl)..... | 123 |
| Tabelle 12.1–8: | Harnsäure (mg/dl) | 123 |
| Tabelle 12.1–9: | AP (U/l)..... | 123 |
| Tabelle 12.1–10: | LDH (U/l)..... | 124 |
| Tabelle 12.1–11: | Albumin (g/dl) | 124 |
| Tabelle 12.1–12: | Glukose (mg/dl) | 124 |
| Tabelle 12.1–13: | Natrium (mmol/l) | 125 |
| Tabelle 12.1–14: | Kalium (mmol/l)..... | 125 |
| Tabelle 12.1–15: | Calcium (mmol/l)..... | 125 |
| Tabelle 12.1–16: | PTT (sec)..... | 126 |
| Tabelle 12.1–17: | PT (%) | 126 |
| Tabelle 12.1–18: | Erythrozyten (Mio.) | 126 |
| Tabelle 12.1–19: | Hämoglobin (g/dl) | 127 |
| Tabelle 12.1–20: | Hämatokrit (%)..... | 127 |
| Tabelle 12.1–21: | MCV (fl) | 127 |
| Tabelle 12.1–22: | MCH (pg) | 128 |
| Tabelle 12.1–23: | MCHC (%) | 128 |
| Tabelle 12.1–24: | Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$) | 128 |
| Tabelle 12.1–25: | Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$)..... | 129 |
| Tabelle 12.1–26: | Neutrophile Granulozyten (%)..... | 129 |
| Tabelle 12.1–27: | Eosinophile Granulozyten (%)..... | 129 |
| Tabelle 12.1–28: | Basophile Granulozyten (%)..... | 130 |
| Tabelle 12.1–29: | Lymphozyten (%)..... | 130 |
| Tabelle 12.1–30: | Monozyten (%) | 130 |
| Tabelle 12.2–1: | Tabellarische Aufstellung wichtiger Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten..... | 131 |

Verzeichnis der Abkürzungen und Definitionen

| Abkürzung | Erklärung |
|---------------------|--|
| Ab | antibody = Antikörper |
| Ab1 | Idiotypen-Antikörper |
| Ab1' | Anti-anti-Idiotypen-Antikörper |
| Ab2 | Anti-Idiotypen-Antikörper |
| Ab3 | Anti-anti-Idiotypen-Antikörper |
| ADCC | antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity = antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität |
| AE | adverse event = unerwünschtes Ereignis (UE) |
| Al(OH) ₃ | Aluminiumhydroxid (Adjuvans) |
| BRCA | breast cancer antigen |
| CA125 | Ovarialkarzinom-Antigen |
| CMC | cell-mediated cytotoxicity = zellvermittelte Zytotoxizität |
| CR | complete response = komplette Remission, Vollremission |
| CRF | case report form = Prüfbogen |
| CRO | Clinical Research Organization = Auftragsforschungsinstitut |
| DFG | Deutsche Forschungsgemeinschaft |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay = enzymgekoppelter Immunadsorptionstest |
| Fab | fragment, antigen-binding = antigenbindendes Fragment (eines Antikörpers) |
| FACS | fluorescence-activated cell sorter = fluoreszenzaktivierter Zellsortierer |
| FIA | Fluoreszenz-Immunoassay |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique = Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| Follow-up | Beobachtungszeitraum |
| Gamma-GT | Gammaglutamyltransferase, Gammaglutamyltranspeptidase |
| GCP | Good Clinical Practice = gute klinische Praxis: internationaler Qualitätsstandard zur Planung, Ausführung, Aufzeichnung und Berichterstattung klinischer Studien |
| GOT | Glutamatoxalacetattransaminase |
| GPT | Glutamatpyruvattransaminase |
| HAMA | humane Anti-Maus-Antikörper |
| HBOC | hereditary breast-ovarian cancer |
| HNPCC | hereditäres nichtpolypöses Kolorektalkarzinom-Syndrom |
| HSA | human serum albumin = menschliches Serumalbumin |
| IgG | Immunglobulin G |
| LDH | Laktatdehydrogenase |

| Abkürzung | Erklärung |
|-----------|--|
| MCH | mean corpuscular hemoglobin = mittlerer Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten |
| mAb | monoclonal antibody = monoklonaler Antikörper |
| MAk | monoklonale(r) Antikörper |
| MCHC | mean corpuscular hemoglobin concentration = mittlere Hämoglobinkonzentration im Einzelerythrozyten |
| MCV | mean corpuscular volume = mittleres Erythrozyteneinzelvolumen |
| NC | No Change = keine Veränderung |
| NCI CTC | National Cancer Institute Common Toxicity Criteria |
| OA W42 | Ovarialkarzinom-Zelllinien, die CA 125 exprimieren |
| OD405 | optische Dichte bei 405 nm |
| PBL | Peripheral Blood Lymphocytes = Lymphozyten im peripheren Blut |
| PBS | phosphate buffered saline = phosphatgepufferte Kochsalzlösung |
| PD | Progressive Disease = fortschreitende Erkrankung |
| PR | Partial Response = partielle Remission, Teilremission |
| PT | Preferred Term = bevorzugter Begriff |
| PTT | partial thromboplastin time = partielle Thromboplastinzeit |
| SD | Stable Disease = stabile Erkrankung im Sinne einer gleich bleibenden Ausprägung |
| SDS-PAGE | Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese |
| SKOV | Ovarialkarzinom-Zelllinien, die CA 125 nicht exprimieren |
| SOC | System Organ Class |
| SAE | Serious Adverse Event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis = Serious Adverse Event (SAE) |
| UE | unerwünschtes Ereignis = Adverse Event (AE) |
| WHO | World Health Organization |
| WHO-ARD | World Health Organization Adverse Reaction Dictionary |
| WHO-ART | World Health Organization Adverse Reaction Terminology |

1 Einleitung

1.1 Das Ovarialkarzinom

Gegenstand dieser Arbeit ist eine Studie an Patientinnen mit Rezidivkrankung eines Ovarialkarzinoms, sodass zunächst die Grunderkrankung selbst und die etablierten Therapiekonzepte vorgestellt werden sollen, auch um die Notwendigkeit neuer innovativer Therapieformen zu verdeutlichen.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Ovarialkarzinom stellt die zweithäufigste maligne Erkrankung des weiblichen Genitaltraktes dar und betrifft 10 bis 25 % aller Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen. Es ist mit etwa 8000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zwar nur die sechsthäufigste Malignomerkrankung bei Frauen, doch ist es in Relation zur Anzahl der Erkrankten die Krebserkrankung mit den meisten Todesfällen und somit die Problemerkrankeung Nr. 1 der Frau (Pfisterer 2002).

Tabelle 1.1–1: Die zehn häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen in Deutschland (Tumorregister-München 2002)

| Tumor | Neuerkrankungen pro Jahr | Sterbefälle pro Jahr (Rangfolge) |
|-----------------|---------------------------------|---|
| 1. Mamma | 50 000 | 18674 (1) |
| 2. Kolon/Rektum | 33 000 | 16966 (2) |
| 3. Endometrium | 10 600 | 1975 (14) |
| 4. Magen | 8 800 | 7502 (4) |
| 5. Lunge | 8 700 | 8260 (3) |
| 6. Ovar | 8 000 | 6258 (5) |
| 7. Zervix | 6 300 | 3171 (9) |
| 8. Blase | 6 300 | 2229 (13) |
| 9. Pankreas | 6 100 | 6017 (6) |
| 10. Niere | 5 600 | 2792 (10) |

Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr wurde aus den Daten des Saarländischen Krebsregisters von 1992/93 hochgerechnet, die Zahl der Sterbefälle entspricht den amtlichen Mortalitätszahlen von 1995.

Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter an. Frauen unter 40 Jahren erkranken nur selten und knapp die Hälfte der Patientinnen ist über 60 Jahre alt. Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms auf molekularer Ebene ist noch weitgehend unbekannt. Die Eierstöcke enthalten verschiedene Zelltypen (epitheliale Zellen, Stromazellen, Keimzellen), die potenziell maligne entarten können. Fast 90 % aller malignen Ovarialtumoren entstehen aus dem Epithel, das die Oberfläche des Organs bildet. Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass die Entstehung eines Ovarialkarzinoms mit der wiederholten Ruptur des Oberflächenepithels bei der Ovulation und den damit einhergehenden (letztendlich fehlerhaften) Reparaturmechanismen zusammenhängt (Fathalla 1971).

Diese Hypothese der „incessant ovulation“ wird durch epidemiologische Daten gestützt, wonach Multiparae ein geringeres Ovarialkarzinomrisiko besitzen als Nulliparae. Auch Stillen und die Anwendung oraler Kontrazeptiva senken das Risiko eines Ovarialkarzinoms, während eine frühe Menarche bzw. späte Menopause das Risiko erhöht. Mittlerweile wurden auch experimentelle Befunde vorgelegt, die für die Ovulationshypothese sprechen (Godwin 1992; Testa 1994).

Demnach könnte also die Entstehung eines Ovarialkarzinoms in direkter Beziehung zur Zahl der ovulatorischen Zyklen im Leben einer Frau stehen, wobei als Kofaktoren erworbene oder angeborene genetische Anomalien und möglicherweise Umweltfaktoren (Kanzerogen-Exposition über die Tuben ?) eine Rolle spielen.

Eine weitere Hypothese geht davon aus, dass die Entstehung eines Ovarialkarzinoms durch die übermäßige Sekretion von Gonadotropinen (FSH oder LH) hervorgerufen wird (Cramer 1982).

Eine Übersicht über die bislang bekannten und vermuteten Schutz- bzw. Risikofaktoren geben die folgenden Tabellen 1.1–2 und 1.1–3.

Tabelle 1.1–2: Protektive Faktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms (Pfisterer 2002)

Endokrine Schutzfaktoren

- Ovulationshemmer (Risikominderung je nach Dauer der Anwendung um 30–80 %)
 - Anzahl ausgetragener Schwangerschaften (Risikominderung um 13–19 % pro Schwangerschaft)
 - Anzahl nicht ausgetragener Schwangerschaften
 - Lange Stillperiode (?)
-

Sonstige Schutzfaktoren

- Hysterektomie oder Tubenligatur (Geringere Blutversorgung?, kein retrograder Transport von Karzinogenen?)
 - Fenretinid (synthetisches Retinoid)
-

Tabelle 1.1–3: Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms (Pfisterer 2002)

-
- Belastete Familienanamnese
 - Alter
 - Endokrine Risikofaktoren („natürlich“)
 - Frühe Menarche (< 11 Jahre)
 - Primäre Sterilität
 - Polyzystische Ovarien (?)
 - Endokrine Risikofaktoren (iatrogen)
 - Anwendung von Clomifen in der Reproduktionsmedizin (?)
 - Reine Östrogensubstitution (Risikofaktor für endometrioides und klarzelliges Ovarialkarzinom)
 - Hormonsubstitution > 10 Jahre
 - Diätetische Risikofaktoren (?)
 - Hoher Anteil an tierischen Fetten
 - Hoher Fleischkonsum
 - Adipositas
 - Chronische Entzündungen
 - Umweltfaktoren
 - Asbest (?)
 - Talk-Puder (?)
 - Ionisierende Strahlen (?)
-

Es treten 95 % der Ovarialkarzinome sporadisch auf, während 5 % auf dem Boden einer erblichen Vorbelastung entstehen. So erhöht sich das Lebenszeitrisiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, von 1,6 % bei familiär unbelasteten Frauen auf über 5 %, wenn bei einer Verwandten 1. Grades ein Ovarialkarzinom aufgetreten ist.

Tabelle 1.1–4: Ovarialkarzinomrisiko bei positiver Familienanamnese (Nguyen 1994)

| | relatives Risiko | Lebenszeitrisiko |
|----------------------------|------------------|------------------|
| Negative Familienanamnese | 1 | 1,6 % |
| Positive Familienanamnese | 2,9–7,2 | 4,6–11,5 % |
| 1 x 2. Verwandtschaftsgrad | 2,9 | 4,6 % |
| 1 x 1. Verwandtschaftsgrad | 3,1–3,6 | 5,0–5,7 % |
| ≥ 2 betroffene Verwandte | 4,6 | 7,2 % |

Nach ihrem Phänotyp lassen sich hereditäre Ovarialkarzinome zwei definierten Syndromen zuordnen:

- Das Brust-Ovarialkarzinom-Syndrom (hereditary breast-ovarian cancer, HBOC) ist für 85–90 % aller erblich bedingten Krebsfälle verantwortlich.
- Das hereditäre nichtpolypöse Kolorektalkarzinom-Syndrom (HNPCC) oder Lynch II ist gekennzeichnet durch Kolorektalkarzinome mit Prädilektion im proximalen Kolon, durch metachrone Kolorektalkarzinome und ein erhöhtes Risiko für verschiedene andere Tumoren, z. B. des Endometriums, der Ovarien und des Magens. Ovarialkarzinome treten bei 5–10 % der HNPCC-Patienten auf.

Die meisten Fälle von HBOC gehen auf inaktivierende Mutationen des BRCA1-Gens, seltener auf Mutationen des BRCA2-Gens zurück (s. Tabelle 1.1–5). Der Ausfall dieser Gene fördert die maligne Entartung, da beide Gene entscheidend an Mechanismen der DNA-Reparatur beteiligt sind. Somatische Mutationen von BRCA1 oder BRCA2 sind bei sporadisch auftretenden Mamma- oder Ovarialkarzinomen nur selten (bei höchstens 10 % der Patientinnen) nachzuweisen, die Inzidenz steigt jedoch mit zunehmender familiärer Belastung deutlich an (s. Tabelle 1.1–6).

Tabelle 1.1–5: Suszeptibilitätsgene des hereditären Ovarialkarzinoms (Kiechle 2001)

| Gen | Häufigkeit |
|------------------------|------------|
| BRCA1 | 80 % |
| BRCA2 | 15 % |
| MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 | 1–2 % |
| Nicht identifiziert | 3 % |

Tabelle 1.1–6: Wahrscheinlichkeit für die Nachweisbarkeit von BRCA1-/BRCA2-Mutationen in Abhängigkeit von der familiären Belastung mit Mamma-(BC) und/oder Ovarialkarzinomen (OC) (Eeles 2000)

| Familienanamnese | Wahrscheinlichkeit |
|---|--------------------|
| Einzelfall von BC oder OC | < 10 % |
| Einzelfall von BC < 35 Jahre | 10 % |
| 2 Fälle von BC < 50 Jahre | 10–30 % |
| 3 Fälle von BC < 50 Jahre oder 4–5 Fälle von BC, kein OC oder je 1 Fall von BC und OC | 10–30 % |
| > 1 Fall von BC und OC oder > 6 Fälle von BC oder > 4 Fälle von BC und Fälle von OC | > 50 % |

Liegt bei einer Patientin eine BRCA-Mutation vor, besteht für sie ein extrem hohes Risiko, an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken (s. Tabelle 1.1–7).

Tabelle 1.1–7: Krebserkrankungsrisiko bei Trägerinnen von BRCA1-/BRCA2-Mutationen (Kiechle 2001)

| Krebsart | BRCA1 | BRCA2 |
|--------------------|---------|----------------------|
| Mammakarzinom (XX) | 85 % | 80 % |
| Mammakarzinom (XY) | – | 6 % |
| Ovarialkarzinom | 45–65 % | 25–30 % OCCR 75 % |
| Prostatakarzinom | 15 % | 20 % |
| Andere Tumoren | Erhöht | 25 % |

OCCR = Ovarian Cancer Cluster Region

1.1.2 Histologie, Wachstumsformen und Metastasierung

Aus histologischer Sicht sind Ovarialtumoren sehr heterogen. Es gibt zahlreiche histologische Hauptklassen, von denen die meisten noch weiter differenziert werden können. 60 % aller Tumoren gehören in die Gruppe der epithelialen Tumoren, 20 % in die der Keimzelltumoren und 5 % in die der Keimstrang-/Keimdrüsenstromatumoren. Etwa 15 % der gefundenen Ovarialtumoren sind Metastasen eines anderen Organs, wobei am ehesten die Genitalorgane, der Gastrointestinaltrakt und die Mamma Sitz des Primärtumors sind. Tabelle 1.1–8 unten zeigt eine Übersicht der Ovarialtumoren nach der Histogenese (Maaßen und Pietschmann 2005).

Vor- und Frühformen werden bei den Ovarialkarzinomen sehr selten gesehen. Erklärungen hierfür könnten das späte Auftreten von Symptomen und das vereinzelte Auftreten eines multizentrisch wachsenden Ovarialkarzinoms sein. Ein Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IA ist eine Rarität. Mehr als die Hälfte der serösen Ovarialkarzinome liegen schon bei Diagnosestellung bilateral vor und breiten sich frühzeitig intraperitoneal aus. Den Druckverhältnissen im Bauchraum folgend, kommt es überwiegend zu einer Absiedelung des Tumors im unteren Teil des kleinen Beckens, im Oberbauch und Zwerchfell (Aspirationsunterdruck) sowie im Bereich des Omentum majus. Eine Lymphknotenmetastasierung wird im pelvinen und paraaortalen Bereich in etwa gleicher Größenordnung erwartet. Bei frühzeitig diagnostizierten Karzinomen liegt die Lymphknotenbeteiligung in einer Größenordnung von 10–20 %. Bei fortgeschrittenen Karzinomen steigt sie auf 60–70 % an. Die hämatogene Ausbreitung von Fernmetastasen in Leber, Lunge und Knochen ist selten und liegt bei 5–10 % (Maaßen und Pietschmann 2005).

Tabelle 1.1–8: Übersicht der Ovarialtumoren (OT) nach Histogenese

| Klassifikation | Tumoren | Dignität bzw. Häufigkeit sekundärer Entartung | Merkmale | Vorkommen, Metastasierung, Besonderes |
|---|--|--|--|---|
| Epitheliale Tumoren (ca. 60 % aller OT) | serös: – Ovarialkystom (60 % der serösen OT) | benigne | Epithel ähnelt der Tubenschleimhaut, zystisch, flüssigkeitsgefüllt | doppelseitig in 15 % |
| | – <i>niedrig maligne OT</i> (10 % der serösen OT) | niedrig maligne | Zelltypen, keine Infiltration | Beim Nachweis epithelialer Atypien ohne invasives Wachstum spricht man von einem Borderline-Tumor; in 50 % doppelseitig |
| | – Ovarialkarzinom (30 % der serösen OT) | sehr maligne | zystisch/solide; Psammom-Körper in 60 % | in 5 % doppelseitig |
| | muzinös: – Ovarialkystome (80 % der muzinösen OT) | benigne | Epithel ähnelt der Zervixschleimhaut, schleimgefüllt | |
| | – <i>niedrig maligne OT</i> (10–15 % d. muzinösen OT) | niedrig maligne | | |
| | – Ovarialkarzinom (5 % der muzinösen OT) | maligne | | |
| | endometrioide Ovarialtumoren | häufig maligne endometrioides Adenokarzinom | Epithel ähnelt dem Endometrium | Karzinome treten 1/3 beidseits auf, meist auf d. Becken beschränkt; in 20 % mit einem Endometriumkarzinom vergesellschaftet (Simultankarzinogenese) |
| | Klarzelltumoren | maligne Entartung Klarzell-Karzinom | kleinzystisch | häufig im Stadium IA (einseitig) |
| | Brenner-Tumoren | meist benigne, sehr selten maligne Entartung | Stammt vom Zölomepithel ab, Epithel vom Übergangstyp | kann endokrin aktiv sein (Östrogenbildung) |
| | Keimzelltumoren (ca. 20 % aller OT) | – <i>Dysgerminome</i> | maligne | solider Tumor, stammt von Urkeimzellen ab, doppelter DNA-Gehalt der Tumorzellen |
| – <i>Dottersacktumoren</i> | | sehr maligne | solide/kleinzystisch, oft gallertartiger Tumor, bildet α -Fetoprotein | v. a. im Kindes- und Jugendalter, metastasiert frühzeitig lympho- und hämatogen |
| – <i>Teratome</i> | | benigne („reifes Teratom“) und maligne (undifferenziert) | stammt von Keimzellen oder differenzierten pluripotenten embryonalen Zellen ab | enthält Organanlagen (Zähne, Knorpel, Knochen u. a.) |
| – <i>embryonale Karzinome und Polyembryome</i> | | sehr maligne | Stammzelltumoren mit multipotenzialer Entwicklungsmöglichkeit | v. a. bei jungen Frauen, Prognose infaust |
| – <i>primäres Chorionkarzinom</i> | | sehr maligne | Wucherung extra-embryonaler fetaler Zellen | frühzeitige Metastasierung in Lunge und Vagina |

| Klassifikation | Tumoren | Dignität bzw. Häufigkeit sekundärer Entartung | Merkmale | Vorkommen, Metastasierung, Besonderes |
|--|---|---|------------------------------|--|
| Fibrome (5 % aller OT) | – <i>Fibrome</i> | benigne | solide | meist einseitig, z. T. mit Aszites und Pleuraerguss, Meigs-Syndrom |
| | – <i>Sarkome</i> | maligne | | |
| metastasierte Tumoren (ca. 15 % aller OT) | – <i>Krukenberg-Tumor bei Magenkarzinom („Abtropfmetastase“)</i> | maligne | abhängig vom Primärtumor | |
| | – <i>Metastasen bei Primärtumoren in Uterus, GI-Trakt und Mamma</i> | maligne | abhängig vom Primärtumor | |
| Keimstrang- und Keimdrüsenstromatumoren (ca. 8 % aller OT) | – <i>Granulosazelltumoren</i> | niedrig maligne | teils zystisch, teils solide | meist einseitig, Östrogenproduktion, häufig postmenopausal |
| | – <i>Sertoli-Leydig-Zelltumoren</i> | benigne, maligne Entartung | gelblicher solider Tumor | in 80 % Androgenproduktion, eher junge Frauen |
| | – <i>Androblastome</i> | selten | | |
| | – <i>Thekome</i> | benigne | solide | einseitig, hormonaktiv |

Quelle: Maaßen und Pietschmann 2005

1.1.3 Klassifikationen

Die Festlegung des Stadiums einer Ovarialkarzinom-Erkrankung erfolgt postoperativ unter Einbeziehung klinischer und pathologisch anatomischer Befunde. Die Klassifikation gilt für so genannte primäre maligne Ovarialkarzinome (entsprechend den so genannten common primary epithelial tumors).

Die Definitionen der T-, N- und M-Kategorien entsprechen den verschiedenen FIGO-Stadien.

Die histologische Diagnosesicherung ist zur Unterteilung der Fälle nach histologischem Typ erforderlich. In Übereinstimmung mit der FIGO wird eine vereinfachte Version der von der WHO vorgelegten histologischen Einteilung (international histological classification of tumors No. 9, WHO, Geneva 1973) empfohlen. Zusätzlich sollte der Differenzierungsgrad dokumentiert werden. Regionäre Lymphknoten sind die Lymphknoten an Aa. iliaca interna (hypogastrische, einschließlich Obturatorlymphknoten), communes und externa, sowie die lateralen sakralen, paraaortalen (einschließlich parakavaler

und intraaortokavaler) und inguinalen Lymphknoten. Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M- Kategorien.

Tabelle 1.1–9: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO Stadien und TNM-Kategorien (UICC 1997)

| FIGO-Stadium | TNM-Kategorien | Beschreibung |
|--------------|-----------------|--|
| I | T1 | Tumor begrenzt auf die Ovarien |
| IA | T1a | Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung |
| IB | T1b | Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche der beiden Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung |
| IC | T1c | Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung |
| II | T2 | Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus |
| IIA | T2a | Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung |
| IIB | T2b | Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung |
| IIC | T2c | Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung |
| III | T3 und/oder N1 | Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen, Leberkapselmetastasen |
| IIIA | T3a | Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens |
| IIIB | T3b | Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2 cm oder weniger |
| IIIC | T3c und/oder N1 | Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen |
| IV | M1 | Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen) Pleuraerguss bei positivem zytologischen Befund |

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Charakteristische klinische Symptome, die auf einen Ovarialtumor hinweisen sind selten, da Ovarialtumoren lange Zeit im kleinen Becken frei beweglich sind und die Nachbarorgane Blase und Darm gut ausweichen bzw. verdrängt werden können. Meist suchen die Patientinnen erst einen Arzt auf wenn es zu einer Bauchumfangsvermehrung oder zu einem uncharakteristischen Druckgefühl im Bauch oder Bauchschmerzen kommt. In ca. 25 % der Ovarialkarzinome treten vaginale Blutungen auf (Metastasen, Simultankarzinome im Bereich der Uterusschleimhaut oder Endometriumhyperplasie durch Östrogenproduktion des

Tumors). Durch verdrängendes oder infiltratives Größenwachstum kann es zur Behinderung der umliegenden Organe mit folgenden Beschwerden kommen: Miktionsstörungen (Polyurie, Stress-/Urge-Inkontinenz, erschwerte Miktion), Harnleiterstauungen (Hydronephrose, sekundäre Pyelonephritis), Uterusverdrängung (Leistenschmerz durch Zug an den Ligamenta rotunda), Gastrointestinale Beschwerden (Völlegefühl, Übelkeit, Obstipation), Schmerzen im Lumbalbereich.

In mehr als der Hälfte der Fälle liegt bei Diagnosestellung bereits eine Peritonealkarzinose mit begleitendem Aszites vor. Eine tumorbedingte Kachexie mit typischem eingefallenen Gesicht (Facies ovarica) und dem durch den Tumor und Aszites aufgetriebenem Abdomen sind typische Zeichen eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Bei Drehung eines Ovarialtumors um den Gefäßstiel oder Ruptur eines Tumors kann das Bild eines akuten Abdomens auftreten. Bei unzureichender Blutversorgung können Nekrosen und Hämorrhagien innerhalb des Tumors entstehen, die das klinische Bild eines entzündlichen Adnextumors mit Schmerzen, Entzündungszeichen und peritonealer Reizung hervorrufen (Maaßen und Pietschmann 2005).

Die Mehrzahl der Adnextumoren werden durch Palpation oder Ultraschalluntersuchung im Rahmen einer routinemäßigen gynäkologischen Untersuchung entdeckt, wobei zu beachten ist, dass die Mehrzahl der palpablen Adnextumoren gutartig ist. In der Prämenopause liegt der Anteil an Ovarialkarzinomen bei unter 5 %. Wichtigste Differenzialdiagnose palpabler Adnextumoren in der Prämenopause sind Follikelzysten (sonographisch unilokulärer zystischer Tumor, Durchmesser < 6–8 cm). Eine Abklärung ist hierbei nur indiziert bei einer Persistenz über 3 Menstruationszyklen, bei Wachstumstendenz oder bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Ein zystischer oder zystisch solider Adnextumor in der Postmenopause muss grundsätzlich operativ abgeklärt werden es sei denn es handelt sich um eine unilokuläre, glattwandige, unilaterale Zyste von < 5 cm Durchmesser bei völliger Beschwerdefreiheit und negativem Tumormarker CA125 (abwartendes Verhalten bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen möglich).

Zur differenzialdiagnostischen und präoperativen Diagnostik bei Ovarialtumoren kommen folgende Untersuchungsverfahren zum Einsatz (Pfisterer 2002):

- **bimanuelle rektovaginale Palpation**
wenig aussagekräftig in den Frühstadien, aber in fortgeschrittenen Stadien nutzbar zur Beurteilung von Beweglichkeit, Oberflächenstruktur, Konsistenz, Größe, Ausbreitung auf Vagina, Uterus, Douglas, Parametrien, Rektum und Blase, Druckschmerz, Vorliegen einer Peritonealkarzinose
- **transvaginale Sonographie (B-Bild)**
essentielles Verfahren zur Dignitätsbeurteilung; eine bessere Diskriminierung zwischen benignen und malignen Veränderungen kann mit Hilfe von sogenannten morphologischen Scores erreicht werden (z. B. Mainzer Score), (Merz 1998)
- **Sonographie mit Farbdoppler**
Als zusätzliche Information kann der Farbdoppler-Nachweis einer zentralen Vaskularisation im Adnextumor den diagnostischen Aussagewert der B-Bild-diagnostik möglicherweise erhöhen.
- **Abdominalsonographie**
Beurteilung von Tumorausdehnung, Aszites, Metastasen, Harnstauung
- **Computertomographie und Magnetresonanztomographie**
nur bei gezielter Fragestellung sinnvoll (z. B. Ausschluss Malignom im Oberbauch oder retroperitonealer Befall)
- **Tumormarker**
CA 125 (> 35 U/ml bei ca. 80 % aller Ovarialkarzinome; bei Keimzelltumoren AFP, hCG und LDH, bei Stromatumoren Östradiol und Testosteron (ggf. Inhibin – besonders bei Granulosazelltumoren)
- **Röntgen Thorax**
Nachweis von Metastasen oder eines Pleuraergusses
- **Mammographie**
Ausschluss eines Zweitkarzinoms

- **Endoskopische Untersuchungen (Zystoskopie, Rekto-/Koloskopie, Gastroskopie)**

Ausschluss eines gastrointestinalen Karzinoms, Beteiligung von Rektum, Blase und Darm, Planung interdisziplinärer operativer Maßnahmen)

- **Punktionen**

Die diagnostische Punktion eines zystisch soliden oder soliden Adnextumors ist kontraindiziert (Tumorzellverschleppung).

Eine Aszitespunktion sollte nur bei ausgeprägter Beschwerdesymptomatik (Gefahr von Bauchdeckenmetastasen) durchgeführt werden.

Die Indikation zur diagnostischen Punktion eines Pleuraergusses (Zytologie) ist großzügig zu stellen.

Die Prognose eines Ovarialkarzinoms ist erheblich günstiger, wenn es bereits in einem frühen, noch lokal begrenzten Stadium (FIGO I–IIA) diagnostiziert wird. 5-Jahresüberlebensraten von etwa 80 % sind unter diesen Voraussetzungen möglich. Eine Früherkennung könnte daher zu einer erheblichen Verbesserung der Gesamtprognose dieses Tumors führen. Theoretisch könnten besonders Hochrisikogruppen aus Früherkennungsmaßnahmen einen Nutzen ziehen. Mit Ausnahme der wenigen Patientinnen mit einer hereditären Belastung ist es jedoch mit den heute zur Verfügung stehenden Daten und Methoden nicht möglich, eine Frau einer Hochrisikogruppe zuzuordnen.

Das ungerichtete Screening zur Früherkennung von Ovarialkarzinomen in einer Normalpopulation (d. h. bei symptomfreien Frauen ohne hereditäre Belastung) kann derzeit nicht empfohlen werden (Schelling 2001).

Bei jedem in der Umfelddiagnostik suspekten Ovarialtumor muss eine histologische Klärung durch Laparoskopie oder Laparotomie erfolgen. Ist die Dignität nicht eindeutig, z. B. bei sonographisch suspekten Ovarialzysten ohne klare Zusatzbefunde, ist eine Diagnosesicherung durch die Laparoskopie möglich, wobei auf eine Entfernung unter entsprechenden onkologischen Kautelen (Entfernung des Tumors in toto bzw. Adnexektomie sowie Bergung im Bergebeutel) geachtet werden muss, um eine intraoperative Tumorzellverschleppung und die damit einhergehende Prognoseverschlechterung (z. B. FIGO-Stadium IA durch Punktion oder Inzision eines zystischen Ovarialkarzinoms zu Stadium IC) zu

vermeiden. Im Falle eines durch Laparoskopie gesicherten malignen Befundes sollte eine anschließende tumorangepasste Radikaloperation möglichst sofort (intraoperative Schnellschnittdiagnose) oder zumindest innerhalb von kurzer Zeit (2–4 Tage) unter Exzision der Stichkanäle der Laparoskopie erfolgen (Schmalfeldt 2006).

1.1.5 Therapie des Ovarialkarzinoms

1.1.5.1 Primäre Prävention

Die prophylaktische Adnexektomie ist nach neueren prospektiven Studien eine sehr effektive Maßnahme zur Prävention hereditärer Ovarialkarzinome. Sie ist bei Frauen mit hohem Ovarialkarzinomrisiko unter folgenden Umständen in Erwägung zu ziehen:

- Alter über 35 Jahre mit abgeschlossenem Kinderwunsch
- Nachgewiesene Mutation eines Suszeptibilitätsgens oder Verwandte 1. Grades aus Hochrisikofamilien bei negativem oder nicht durchgeführtem Gentest in der Familie.

Zur medikamentösen Prophylaxe erscheinen orale Kontrazeptiva und GnRH-Analoga geeignet. In einer Fall-Kontroll-Studie reduzierte die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Erkrankungsrisiko von Trägerinnen von BRCA1-/BRCA2-Mutationen um 50 %, bei mehr als 6-jähriger Einnahme sogar um 60 % (Narod 1998).

1.1.5.2 Therapie in den Frühstadien eines Ovarialkarzinoms

Bei etwa 30 % der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das kleine Becken beschränkt (Stadium FIGO I oder II). In diesen Frühstadien ist die Prognose noch relativ gut. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegt bei Patientinnen im Stadium IA bei etwa 80 %, im Stadium IC bei 70 %, in Stadium II bei etwa 55 % und in Stadium III bei 25 %.

Grundvoraussetzungen für einen dauerhaften Therapieerfolg bei der operativen Behandlung des Ovarialkarzinoms sind eine vollständige Entfernung aller makroskopisch erkennbaren Tumormanifestationen sowie ein exaktes und

systematisches intraoperatives Staging (Pfisterer 2002; Schmalfeldt 2006). Zur abdominalen Inspektion und Befunderhebung gehören: Entnahme einer Abdominalzytologie (Peritonealflüssigkeit/Aszites oder Spülung), Begutachtung beider Ovarien, des Uterus und der Tuben, des kleinen Beckens (auch bei Normalbefunden Biopsien aus Douglas, Ligg. sacrouterina, Beckenwänden, Blasenumschlagsfalte), Begutachtung von Rektum/Sigma, Dünndarm, Appendix, Dickdarm inklusive Mesenterien, Biopsien aus Bauchwand und parakolischen Rinnen, Begutachtung von Netz, Magen, Leber, Milz, Biopsien oder zytologische Abstriche von beiden Zwerchfellkuppeln, Begutachtung des Retroperitoneums mit Nieren und Pankreas sowie von pelvinen und paraaortalen Lymphknoten) (AGO 2000). Auch bei Karzinomen, die makroskopisch auf das Becken beschränkt sind (Stadium FIGO I und II), ist ein entsprechendes intraoperatives Staging im Oberbauch notwendig (Omentektomie, multiple Peritonealbiopsien und Lymphonodektomie), da in über 40 % nach histologischer Auswertung mit einem so genannten Upstaging, d. h. der Eingruppierung in ein höheres Stadium zu rechnen ist (Young 1983). Als operativer Standard gilt heute die mediane Längsschnittlaparotomie mit einem nach kranial über den Bauchnabel reichenden Schnitt mit Entfernung beider Adnexe und des Uterus (hohe Absetzung der Ovarialgefäßbündel), wobei der Primärtumor in toto reseziert werden sollte, um eine Tumorzellaussaat im Abdominalraum zu vermeiden. Des Weiteren werden das Beckenperitoneum, das große Netz und die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (bis zur Vena renalis) reseziert.

5–15 % aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind im reproduktiven Alter, wobei in dieser Gruppe das FIGO-Stadium I überrepräsentiert ist. In Abhängigkeit von Grading, Tumorgröße, Metastasierungsrisiko und dem Wunsch der Patientin kann in diesem Stadium (FIGO IA G1, u. U. auch G2) eine fertilitätserhaltende Operation in Betracht gezogen werden, wobei auf das Rezidivrisiko von 5–7 % hinzuweisen ist. Nur bei Vorliegen eines makroskopisch auffälligen Befundes am kontralateralen Ovar sollte von dort eine Probenbiopsie entnommen werden. Die früher empfohlene Keilexzision ist heute nicht mehr indiziert (Meier 2001). Eine Ausschabung der Gebärmutter ist in diesen Fällen erforderlich, um mögliche Metastasen oder Simultankarzinome im Bereich der Schleimhaut auszuschließen (v. a. endometrioider Typ des Ovarialkarzinoms

und Klarzellkarzinom). Nach Abschluss der Familienplanung sollte eine Komplettierung der Operation erfolgen.

Hinsichtlich einer adjuvanten Chemotherapie bei den Frühstadien des Ovarialkarzinoms benötigen Patientinnen mit einem hochdifferenzierten Ovarialkarzinom (Stadium FIGO IA/IB G1) wegen ihres geringen Rezidivrisikos (5-Jahres-Überlebensrate > 90 %) keine adjuvante Chemotherapie. Alle anderen Patientinnen (Stadium FIGO IA/IB G2/3, IC, IIA) sollten eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie über 4–6 Zyklen (Carboplatin, z. B. AUC 5 oder Cisplatin) erhalten (Vergote 2001).

1.1.5.3 Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Aufgrund der häufig späten Diagnose – bei Diagnosestellung befinden sich bereits über 50 % der Patientinnen im Stadium FIGO III und 20 % bereits im Stadium FIGO IV – ist das Ovarialkarzinom mit einer extrem schlechten Prognose verbunden.

Das Ziel bei der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms ist auch bei fortgeschrittenen Karzinomen eine maximale zytoreduktive Chirurgie zu erreichen, da der postoperativ verbleibende Tumorrest den wichtigsten Prognoseparameter für den weiteren Verlauf darstellt. Gelingt es, makroskopisch tumorfrei zu operieren liegen die Heilungschancen bei 60 %. Liegt der Durchmesser des Resttumors über 1 cm fällt die 5-Jahres-Überlebensrate rapide auf ca. 10 % ab (Bristow 2002).

Ziel der Operation ist somit die möglichst vollständige Resektion aller Tumormanifestationen (Tumorrest 0 cm oder zumindest < 0,5–1 cm). Dies ist die unabdingbare Voraussetzung für eine mögliche Heilung durch die anschließende Chemotherapie. Der operative Zugangsweg und die intraoperative Diagnostik entsprechen denen beim frühen Ovarialkarzinom.

Als operativer Standard gilt heute die mediane Längsschnittlaparotomie mit einem nach kranial über den Bauchnabel reichenden Schnitt, da in deutlich mehr als der Hälfte der Fälle eine Mitbeteiligung im oberen Bauchraum zu erwarten ist. Nach Möglichkeit sollten bei der Operation die folgenden Strukturen reseziert werden (Pfisterer 2002):

- beide Adnexe und Uterus (hohes Absetzen der Ovarialgefäßbündel)
- bei Befall das Peritoneum des kleinen Beckens
- befallenes (parietales) Peritoneum einschließlich des Zwerchfellperitoneums
- Appendix vermiformis
- Omentum majus (infrakolisch), bei Befall infragastrisch
- pelvine und paraaortale Lymphknoten bis zur Vena renalis (Überlebensvorteil bisher nur für Patientinnen mit einem Tumorrest < 1 cm gesichert)

Wenn durch die nachfolgenden Maßnahmen ein Tumorrest < 1 cm erreichbar ist, zusätzlich:

- Resektion des Omentum minus
- Resektion von befallenen Darmabschnitten (möglichst ohne Anus praeter); im Falle eines vorliegenden Konglomerattumors von Adnexen, Uterus und Rektum/Sigma ist eine En-bloc-Resektion des inneren Genitale zusammen mit dem Rektosigmoid sinnvoll.
- ggf. Blasenteilresektion
- Die Indikation zu oberbauchchirurgischen Eingriffen (z. B. Splenektomie, Pankreasteilresektion) muss aufgrund der erheblichen perioperativen Morbidität und Mortalität individuell gestellt werden.

Ist während der Operation absehbar, dass größere Tumorreste zurückbleiben werden, sollten darmchirurgische Eingriffe oder chirurgische Maßnahmen an den harnableitenden Organen nur dann vorgenommen werden, wenn funktionell bedeutsame Stenosen vorliegen. Auf die Resektion der in den vorangegangenen Punkten genannten Strukturen sowie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten kann dann ebenfalls verzichtet werden.

Im Stadium FIGO IV wird bei intraabdominal erreichbarem Tumorrest < 1 cm genauso radikal operiert wie im Stadium FIGO III.

Um eine entsprechende Radikalität der Operation zu gewährleisten, welche häufig eine interdisziplinäre Kooperation mit Chirurgen, Urologen und intensivmedizinischer Behandlung notwendig machen, sollte die Operation in einem Krankenhaus mit entsprechender personeller und logistischer Ausstattung durchgeführt werden (du Bois 2005).

Eine so genannte Second-look-Operation wenn nach Operation und Chemotherapie eine klinisch, laborchemisch und apparativ gesicherte Komplettremission vorliegt gilt heute als obsolet, da sie keinen Überlebenszeitvorteil für die Patientin bringt. Eine so genannte Komplettierungsoperation ist nur sinnvoll, wenn beim ersten Eingriff die apparativen, strukturellen und personellen Möglichkeiten für eine radikale Tumorsektion fehlten. Diese Operation sollte so früh wie möglich – spätestens nach 3 Zyklen Chemotherapie – durchgeführt werden. Ist die Primäroperation adäquat durchgeführt worden, so haben die Patientinnen von einem sekundären Intervalldebulking keinen Vorteil, auch dann nicht wenn der Tumor auf eine primäre Chemotherapie angesprochen hat (Hoskins 1992; van der Burg 1995; Rose 2002).

Die zweite Säule in der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist neben der Operation die Chemotherapie.

Standardchemotherapie außerhalb klinischer Studien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist die Kombination von Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m² als 3-h-Infusion über 6 Zyklen alle 3 Wochen. Eine gleich wirksame, allerdings toxischere und mit schlechterer Lebensqualität einhergehende Alternative ist die Kombination Cisplatin/Paclitaxel (Ozols 1999; du Bois 2003a).

Obwohl mit der derzeitigen Standardtherapie hohe Remissionsraten erreicht werden, erleiden 65 % der Frauen mit Karzinomen im FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Progression und versterben daran.

Zu Konsolidierungstherapien mit dem Zweck verbliebene vitale Tumorzellen vollständig zu eliminieren wurden verschiedene Studien mit verschiedenen Therapiemodalitäten nach Primärtherapie durchgeführt (Weiterführung der primären Chemotherapie, andere Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, intraperitoneale Chemotherapie, Strahlentherapie, unspezifische Immuntherapie oder gerichtete Radioimmun-

therapie), welche keine Verbesserung von progressionsfreiem Intervall und Gesamtüberleben zeigen konnten (du Bois 2001; du Bois 2003b; du Bois 2006).

1.1.5.4 Rezidivtherapie

Die weitaus häufigste Rezidivmanifestation ist die Peritonealkarzinose, die zumeist mit Aszitesbildung einhergeht. Selten sind lokale und lokoregionäre Rezidive, die auf das kleine Becken beschränkt sind und isolierte Lymphknotenrezidive. Fernmetastasen treten vor allem in Leber, Lunge, Gehirn und Pleura auf.

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv sind die therapeutischen Optionen in Abhängigkeit von der Primärtherapie begrenzt. In der Rezidivtherapie unterscheidet man die prognostisch ungünstige primäre Progression, bei der ein Resttumor trotz Primärtherapie weiter progredient ist; das Frührezidiv, innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Primärtherapie und das Spätrezidiv mindestens 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie. Nur beim Spätrezidiv ist eine Revisionsoperation bei gegebener Chance durch den Zweiteingriff makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen sinnvoll. Für Patientinnen mit primärer Progression, Frührezidiv oder Fernmetastasen kommt eine Rezidivoperation im Allgemeinen nicht in Betracht, da die Überlebensprognose dadurch nicht verbessert wird. Bei Ileus ist eine Chemotherapie meist nicht wirksam, sodass sich der Allgemeinzustand durch eine palliative chirurgische Intervention ggf. verbessern lässt, eine Überlebensverlängerung wird dadurch aber zumeist nicht erreicht (Pfisterer 2007).

Wichtige Anforderungen an Chemotherapien beim Ovarialkarzinomrezidiv sind Symptomkontrolle, geringe Toxizität, einfacher Applikationsmodus, Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und eine günstige Kosten-Nutzen-Relation. Um eine geeignete Second-line-Therapie auszuwählen müssen Art und Erfolg der Primärtherapie berücksichtigt werden (Pfisterer 2002):

- **platinrefraktäres Ovarialkarzinomrezidiv:**

Die Erkrankung sprach entweder auf eine platinhaltige Primärtherapie nicht an, oder es kam bereits innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie zu einer Tumorprogression.

- **(vermutlich) platinsensibles Ovarialkarzinomrezidiv:**

Die Erkrankung wurde entweder noch nicht mit Platin behandelt, oder nach einer vorausgegangenen Platintherapie betrug das progressionsfreie Intervall mindestens 6 Monate.

Die Ergebnisse einer Second-line-Chemotherapie beim platinrefraktären Ovarialkarzinom sind schlecht. Es werden nur selten Remissionsraten > 20 % erreicht und das mediane progressionsfreie Intervall beträgt etwa 22 Wochen. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 40 Wochen. Es besteht dabei ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer Remission und dem medianem Überleben. Außerhalb klinischer Studien sollten die Patientinnen eine Monotherapie erhalten. Noch die besten Erfolgsaussichten bieten ein Taxan, die Topoisomerasehemmer Etoposid oder Topotecan sowie Epirubicin, liposomales Doxorubicin oder Gemcitabin. Wurde eine Patientin bereits mit dem aktuellen Standard, d. h. mit Platin und Paclitaxel behandelt so ist weder eine erneute Platin- noch eine erneute Taxantherapie sinnvoll (du Bois 2000).

Bei kleinem Überlebensvorteil gewinnen selbst bei hoher Remissionsrate andere Faktoren wie Lebensqualität oder das Nebenwirkungsspektrum an Bedeutung.

Die Ergebnisse der Second-line-Chemotherapie beim platinsensiblen Ovarialkarzinom sind deutlich besser als bei platinrefraktären Tumoren. Die Remissionsraten liegen teilweise über 30 % und das mediane progressionsfreie Intervall (etwa 40 Wochen) sowie das mediane Gesamtüberleben (etwa 60 Wochen) sind ungefähr doppelt so lang wie beim platinrefraktären Ovarialkarzinom. Auch in dieser Situation besteht ein Zusammenhang zwischen Ansprechen und medianem Überleben. Die Substanzen mit der größten Monoaktivität sind die Platinanaloga und die Taxane. Mit ihnen lassen sich Ansprechraten von über 30 % erzielen. Alle anderen Substanzen zeigen schlechtere Ergebnisse. Mittlere Aktivität besitzen die Topoisomerasehemmer Topotecan und Etoposid. Im Gegensatz zur Situation beim platinrefraktären Ovarialkarzinom zeigen Kombinationsregime, die mindestens eine der beiden wirksamen Monosubstanzen enthalten, bessere Ergebnisse als die Monotherapie (Pfisterer 2002).

1.2 Tumorimmunologie und idiotypische Netzwerke

Die Geschichte der Tumorimmunologie ist gekennzeichnet durch Phasen großer Begeisterung, gefolgt von Perioden ebenso tiefer Enttäuschung. Jeder neue Fortschritt in der Immunologie bringt neue Möglichkeiten für das Verständnis und die Bekämpfung von Tumoren, doch werden die Erwartungen im Regelfall bei weitem nicht erfüllt.

Seit vielen Jahren nimmt das Interesse an der Manipulation des Immunsystems von Karzinomträgern stetig zu, um die Heilung von Malignomen über diesen alternativen (nicht zytotoxischen) Therapieansatz zu überprüfen und zu optimieren (Beatty 1992; Chatterjee 1994; Herlyn 1996). Obwohl die Immuntherapie eine lange Geschichte hat, ist sie selten die Behandlung der ersten Wahl. Wo sie eingesetzt werden kann, erfolgt sie zumeist als adjuvante Maßnahme, nachdem die Erkrankung mit konventionellen Therapien in einen vorläufig kontrollierten und stabilen Zustand gebracht worden ist (Chatterjee 1994).

1.2.1 Tumorimmunität und Tumorantigene

Die Vorstellung, dass es gegen Tumore gerichtete Immunreaktionen geben könnte ist schon alt. Geschichtlich gesehen stellen die Vermutungen von Paul Ehrlich um die Jahrhundertwende, dass es beim Menschen mit hoher Frequenz „anomale Keime“ gibt, die den Menschen bei fehlender Überwachung des Immunsystems überwältigen, die Basis dar. Seine „Seiten-Ketten-Theorie“ im Sinne einer Toxin/Anti-Toxin-Reaktion wurde von Burnett und Thomas zur Theorie der Immunüberwachung („immune surveillance“) ausgearbeitet, welche davon ausgeht, dass das Immunsystem den Körper kontinuierlich überwacht und abnorme Zellen erkennt und zerstört noch bevor sie klinisch in Erscheinung treten bzw. zumindest eine Verzögerung oder eine Regression des Tumorstwachstums durch das Immunsystem erfolgt (Beverly 1995).

Beobachtungen anderer Forschergruppen, dass bei Immunsupprimierten das Spektrum der Tumorarten limitiert ist und bei diesen eine virale Genese angenommen wurde und tierexperimentelle Daten, die eine Immunüberwachung eher gegen Viren als gegen Tumore nahe legten, wurden kontrovers diskutiert. Es ist mittlerweile als sicher anzunehmen, dass das Immunsystem in das

Tumorgeschehen eingreift, denn operativ entfernte Tumoren lassen oft Infiltrate von so genannten inflammatorischen Zellen (mononukleären Phagozyten, Lymphozyten verschiedener Subtypen wie auch Plasmazellen oder Mastzellen) erkennen. Diese Immunantwort scheint jedoch bei der Mehrzahl der Tumoren relativ spät zu erfolgen und/oder nur bedingt wirksam zu sein (Beverly 1995; Zhang 2003).

Bei Krebserkrankungen in einem frühen Stadium scheinen die Zellen des Immunsystems für die Bekämpfung des Tumors noch erfolgreich und von großer Bedeutung zu sein. Nur ein Bruchteil der Zellen, die sich täglich spontan transformieren, wächst überhaupt zu einem Tumor aus. Die durch Onkogenaktivierung bewirkte Fehlinformation innerhalb einer Zelle muss beispielsweise erst etliche Millionen Male reproduziert werden, damit ein entarteter Klon klinisch entdeckt werden kann.

Zellen in ihrer normalen Gewebslokalisation werden nicht nur von innen – von ihrem genetischen Programm her – kontrolliert, sondern auch von außen: zum einen durch die Gewebsmikroumgebung, die neben den angrenzenden Zellen auch die extrazelluläre Matrix sowie lösliche Faktoren umfasst, und zum anderen durch übergeordnete Steuerungssysteme, zu denen auch das Immunsystem gehört (Wagner 1995).

Die *natürliche Immunität* gegen Tumorzellen wird von mononukleären Phagozyten, polymorphkernigen Leukozyten sowie natürlichen Killerzellen (NK) ausgeübt. Sie können Tumoren spontan, d. h. ohne vorausgegangene Antigenerkennung lysieren und unterliegen nicht der MHC-Restriktion. Ihre Erkennungsstrukturen auf neoplastischen Zellen sind nicht genau geklärt; wahrscheinlich lysieren sie unterschiedlich veränderte Zellen, nachdem sie durch Interferone oder andere Lymphokine aktiviert worden sind.

Verschiedene *adaptive Immunreaktionen* können die natürliche Immunität unterstützen und ergänzen.

Ein möglicher Ansatz für eine adaptive Immunreaktion gegen Tumorgewebe ist die Expression modifizierter Proteine auf und in den Tumorzellen. Bei fast allen Tumoren sind genetische Veränderungen (Mutation, Genamplifikation, chromosomale Deletion oder Translokation) nachweisbar. Von einigen dieser

Veränderungen ist bekannt, dass sie eine Expression solcher modifizierter Proteine bewirken. Man nimmt an, dass diese Proteine antigenische Zielstrukturen für die Immunabwehr darstellen. Dem Konzept der „immune surveillance“ zufolge werden diese Strukturen durch zytotoxische T-Zellen als fremd erkannt und eliminiert (Wheelock 1983; Beverly 1995).

Bei den tumorassoziierten Antigenen (TAA) unterscheidet man Neoantigene, also Antigene, die die Krebszellen vor ihrer malignen Transformation noch nie besessen haben, von Onkofetalantigenen, welche schon während der Fetalperiode exprimiert wurden (Riede 1995). Wettendorff et al. (1990) teilten die tumorassoziierten Antigene (TAAs) in drei Klassen ein: Klasse-I-TAAs werden nur auf einem individuellen Tumor und nicht auf anderen Tumoren desselben histologischen Typs oder normalen Zellen exprimiert. Klasse-II-TAAs werden von verschiedenen Tumoren desselben histologischen Typs von unterschiedlichen Individuen aber nicht von normalen Zellen exprimiert. Und die am häufigsten vorkommenden Klasse-III-TAAs werden sowohl auf Tumorzellen, wie auch auf normalen Zellen gefunden, jedoch auf letzteren in wesentlich geringerer Dichte (Wettendorff 1990).

Mit speziellen Methoden lassen sich bei den meisten Krebserkrankungen zellgebundene und humorale Immunreaktionen gegen solche tumorassoziierten Antigene feststellen.

Zu den humoralen Reaktionen führen Antikörper, die gegen die tumorassoziierten Oberflächenantigene gerichtet sind. In einigen Fällen sind sie in der Lage, das Tumorwachstum bis zu einem gewissen Grad zu hemmen. Dies geschieht, indem sie entweder als komplementbindende Antikörper zytotoxisch gegen die Tumorzellen vorgehen, oder indem sie eine Eliminierung von Tumorzellen über Killerzellen, natürliche Killerzellen und armierte Makrophagen vermitteln. Leider können sie aber auch das Gegenteil bewirken, indem sie die tumorspezifischen Membranantigene bedecken und sie so für die zytotoxischen Zellen unkenntlich machen.

Das T-Zell-System, also die zellvermittelte Immunität, ist mit seinen zytotoxischen Effektorzellen nach Erkennung der tumorassoziierten Oberflächenantigene in der Lage, Tumorzellen direkt zu zerstören, oder es kann indirekt durch Absonderung bestimmter Lymphokine zur Tumorzellenvernichtung beitragen,

indem diese Makrophagen aktivieren. Hierbei stellt sich das Problem, dass die Oberflächenantigene abschilfern können und dann nur noch die Antigenrezeptoren auf den T-Effektorzellen blockieren.

Die Frage, warum ein Organismus, der auf die Entstehung von Tumorzellen immunologisch reagieren kann dennoch nicht in der Lage ist, das Wachstum des Tumors effizient zu bekämpfen, wurde von Generationen von Forschern untersucht, sodass heute viele „immune-escape“-Mechanismen bekannt sind mit denen Tumoren der „immune surveillance“ entgehen und von denen hier neben den beiden oben erwähnten nur einige Mechanismen exemplarisch dargestellt werden sollen (Wheelock und Robinson 1983; Beverly 1995; Chouaib 1997):

- Wenn Tumoren keine echten Neoantigene ausbilden (lediglich TAAs der Klasse III), ist es verständlich, dass das Immunsystem die neoplastischen Veränderungen nicht erkennt und somit auch keine Abwehr aktiviert.
- Selbst wenn fremde Strukturen auf den Zellen ausgebildet werden, besteht das Problem, dass der Organismus gegen das TAA tolerant wird. Bei Tumorpatienten, in denen der Tumor langsam wächst und konstant geringe Mengen an TAA ins Blut abgibt, ist es denkbar, dass das Immunsystem durch die ständig vorhandenen geringen Mengen Antigen tolerant gemacht wird.
- Die kritische Tumorantigenmasse ist zu klein oder zu groß, um eine effektive immunologische Gegenreaktion auszulösen.
- Die Immunregulationsgene (HLA) werden fehlerhaft exprimiert.

Chouaib et al. (1997) diskutierten ebenfalls einige „immune escape“-Mechanismen der Tumorzellen und stellten die Problematik als „Wirt-Tumor-Immunkonflikt“ dar. So können Tumorzellen immunsuppressiv wirkende Zytokine produzieren (z. B. Interleukin-10, Transforming Growth Factor- β) und entwickeln Strategien mit denen sie die Abwehrsysteme des Wirtskörpers schwächen oder umgehen können (z. B. Abwehr der durch den Tumornekrosefaktor vermittelten Zellabtötung).

Trotz dieser mittlerweile zum Teil erkannten Mechanismen von Tumorzellen, einer effektiven Immunabwehr zu entgehen nimmt die Identifizierung menschlicher Tumorantigene eine Schlüsselstellung für die Entwicklung von Strategien der Tumorummunisierung ein. Sie stellen einen spezifischen Angriffsort dar, über den zytotoxisch wirkende Mechanismen an die Tumorzellen herangebracht werden können. Boon et al. (1995) fassten einige aussichtsreiche Erkenntnisse diesbezüglich zusammen: so wurden Antigene, welche durch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) erkannt werden und selektiv in Tumoren angetroffen werden, identifiziert; auf Melanomzellen wurden Differenzierungsantigene entdeckt; veränderte Mucinmoleküle können als tumorspezifische Antigene dienen. Sie betonten, dass die Aufdeckung der Zusammenhänge zwischen immunmodulatorischen Faktoren (wie z. B. den Zytokinen) und Tumorantigenen bedeutsam für die Immunisierungsstrategien sind (Boon 1995).

1.2.2 Immuntherapie in der Onkologie

Neben einer Optimierung derzeitiger Standardtherapieregime und der Entwicklung neuer Substanzen in der Behandlung von Tumoren besteht eine weitere Option in der immuntherapeutischen Intervention. Wenn auch die anfangs überhöhten Ansprüche an die Effektivität unterschiedlicher Vakzinierungsstrategien bislang nicht erfüllt werden konnten, so trägt doch die wachsende Kenntnis der hochkomplexen immunologischen Zusammenhänge zunehmend dazu bei, Schlüsselfunktionen in der Induktion und Regulation des Immunsystems zu definieren und in die Entwicklung neuer Ansätze einzubeziehen (Reinartz 2006).

Bei den Tumorummuntherapien werden aktive und passive, spezifische und unspezifische unterschieden. Tabelle 1.2–1 soll einen Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten aufzeigen (nach Beatty, 1992 und Beverley, 1995).

Tabelle 1.2–1: Übersicht der verschiedenen Ansätze der Immuntherapie von Tumoren (modifiziert nach Beatty, 1992 und Beverley, 1995)

| Aktiv | |
|---------------------|---|
| <i>unspezifisch</i> | Immunstimulanzien mit adjuvanten Agenzien wie z. B. BCG, Corynebacterium parvum, Levamisol |
| <i>spezifisch</i> | präventive Vakzine aus Tumorzellen, Zellextrakten, gereinigten oder rekombinanten Antigenen oder Idiotypen (z. B. wird ein nichtspezifisches Immunadjuvans mit einem TAA kombiniert, sodass sich eine tumorspezifische Immunität entwickeln kann); monoklonale anti-idiotypische Antikörper (Ab2) |
| Passiv | |
| <i>unspezifisch</i> | adoptive Immuntherapie (= Immuntherapie mit Zellen des Immunsystems) z. B. mit LAK-Zellen; biologische „Response Modifier“ (regulatorische Polypeptide) = Zytokine |
| <i>spezifisch</i> | monoklonale Antikörper allein (Ab1) oder als Immunkonjugat mit Wirkstoffen, Wirkstoffvorstufen, Toxinen, Enzymen, oder Radioisotopen gekoppelt; bispezifische Antikörper; T-Zellen (TIL-Zellen) |
| <i>kombiniert</i> | LAK-Zellen und bispezifische Antikörper; „Response Modifier“ und monoklonale Antikörper; Radioimmuntherapie und Immunotoxine |

Viele dieser Strategien sind erst am Beginn ihrer Umsetzung in die klinische Praxis, doch sind auch schon einige sehr erfolgreich im klinischen Einsatz (Beatty, 1992; Beverley, 1995).

Für die aktiven unspezifischen und passiven Immuntherapien seien hier nur exemplarisch einige der in den letzten zwei Jahrzehnten erforschten verschiedenen Ansätze dargestellt, um die für diese Arbeit relevanten Ansätze einer spezifischen Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern genauer abzubilden.

Die aktive unspezifische Immuntherapie hat bisher leider nur geringe Erfolge erzielt. Die meisten immunologisch adjuvanten Agenzien bestehen aus toxischen bakteriellen Zellwänden. Sie werden kombiniert mit spezifischen Antigenen, wie Freund's komplettes Adjuvans, und sollen die humorale und zelluläre Immunabwehr eines Wirtsorganismus gegenüber der bakteriellen Infektion oder neoplastischen Erkrankungen steigern. Erfolge konnten aber lediglich mit intraläsional verabreichten BCG beim Melanom oder auch bei lokaler Anwendung bei Blasen Tumoren erzielt werden. Einen Ansatz stellt hier Levamisol, eine halbsynthetische niedermolekulare Substanz dar. Es potenziert die Funktion von T-Lymphozyten, Makrophagen und Neutrophilen und wurde bei kolorektalen Karzinomen angewendet (Beatty 1992).

Bei der aktiven spezifischen Immuntherapie wird ein nicht spezifisches Immunadjuvans mit einem spezifischen Substrat, wie z. B. Tumorzellen, Antigenen oder Zellextrakten kombiniert, sodass sich eine spezifische Immunabwehr entwickeln kann. Als Beispiele seien hier Gray et al. genannt, die eine subkutan zu verabreichende Vakzine aus autologen Tumorzellen, die durch Neuraminidase-Behandlung und BCG-Scarifizierung modifiziert war, entwickelten und Hanna et al. (1987), die eine Vakzine aus enzymatisch dissoziierten autologen Karzinomzellen herstellten und BCG zusetzten, erwähnt (Hanna 1987; Gray 1989; Beatty 1992). Auf die aktive spezifische Immuntherapie mit anti-idiotypischen Antikörpern wird folgend im Kapitel über idiotypische Netzwerke eingegangen.

Die passive unspezifische Immuntherapie erfolgt im Allgemeinen als Immuntherapie mit Zellen des Immunsystems, mit regulatorischen Polypeptiden (Zytokinen), oder mit lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK-Zellen). Mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut, die zusammen mit IL-2 kultiviert werden, bekommen hoch zytotoxische Eigenschaften für eine Vielzahl von Tumorziellstrukturen. Nach anfänglich guten Ergebnissen waren die Ergebnisse in kontrollierten Untersuchungen weniger ermutigend, zudem die IL-2-Gaben ausgesprochen toxisch sind. Hier gibt es aber noch zahlreiche Versuchansätze mit verschiedenen Zytokinen, z. B. mit Interferon-alpha/gamma und Tumornekrosefaktor-alpha. Von diversen Arbeitsgruppen wurde an verschiedenen Tumorentitäten eine passive spezifische Immuntherapie mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) untersucht. In Tiermodellen konnten mit diesen tumorspezifischen zytotoxischen T-Zellen enorme Tumorregressionen bewirkt werden (Beverly 1995).

Monoklonale Antikörper (MAk) wurden auf vielerlei Art verwendet, eine Immunantwort gegen einen Tumor zu erzielen. So wurde z. B. das „Immunotargeting“ im Sinne einer passiven spezifischen Immuntherapie untersucht, wobei ein MAk mit Pharmaka, anderen Chemikalien, Toxinen oder Enzymen konjugiert wird. Auch hier wurden ermutigende Ergebnisse erzielt (Takahashi 1988; Schneck 1990; Senter 1990). Radioaktiv markierte MAk wurden in erster Linie zur Lokalisation von Karzinomen eingesetzt, z. B. beim Kolonkarzinom (Beatty 1992) oder beim Ovarialkarzinom (Bast 1981; Thor 1986). Sie wurden aber

auch direkt therapeutisch, vor allem bei Hepatomen und beim Morbus Hodgkin, angewendet (Dykes 1987).

Die meisten klinisch angewendeten monoklonalen Antikörper werden aus Hybridomzellen murinen Ursprungs abgeleitet. Daher besitzen sie konstante Regionen, die für murine Antikörper typisch sind. Diese murinen Antikörper haben im Menschen im Allgemeinen eine Halbwertszeit von ein bis zwei Tagen und führen zu einer Immunantwort, die u. a. durch eine Produktion von humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMA) charakterisiert ist. Dies verhindert aber nicht die Gabe von hohen Dosierungen oder multiplen Injektionen (Mellstedt 1989; Beatty 1992).

Erste valide Daten bezüglich der Therapie mit monoklonalen Antikörpern wurden Anfang der 90-er Jahre generiert. Eine Vielzahl von Untersuchungen bezogen sich auf die Immuntherapie des kolorektalen Karzinoms, wobei MAK gegen das karzinoembryonale Antigen (CEA), TAG-72 und CO17-1A entwickelt und untersucht wurden und u. a. zur Zulassung von "Panorex[®]" (MOAB17-1A) führten. Die Zulassungsstudie für diese passive spezifische Immuntherapie mit einem monoklonalen Antikörper hatte bei Patienten mit reseziertem kolorektalen Karzinomen im Stadium Dukes C bei einer medianen Follow-up-Zeit von fünf Jahren eine Reduktion der Gesamttodesrate um 30 % und der Rezidivrate um 27 % gezeigt (zusammengefasst in Herlyn 1996 und Wettendorff 1990; Riethmüller 1994). Spätestens seit der Entdeckung von Herceptin[®], Genentech, Inc.; einem monoklonalen Antikörper, der gegen das HER2/neu-Antigen gerichtet ist und zur Therapie des Mammakarzinoms mit HER2/neu-Überexpression zugelassen ist fokussiert die onkologische Forschung zunehmend auf immuntherapeutische Ansätze. (Eiermann 1998; Baselga 1998; Pegram 1998).

Im Gegensatz zu der in diesen Arbeiten verfolgten passiven spezifischen Immuntherapie mit Antikörpern wurden beim Melanom erste Studien mit monoklonalen anti-idiotypischen Antikörpern im Sinne einer aktiven spezifischen Immuntherapie durchgeführt (Mittelman 1992; Bender 1997). In der klinischen Studie von Mittelman et al. (1992) konnte eine humorale anti-HMW-MAA (HMW-MAA = human high molecular weight melanoma-associated antigen) Immunreaktion und eine Verlängerung der Überlebensrate festgestellt werden. Uemura et al. untersuchten verschiedene MAK, die ein Nierenzellkarzinom-

Antigen imitieren (Uemura 1994). In ihrem Tiermodell erreichten sie deutliche Anti-Tumor-Effekte. Smorodinsky et al. (1988) und Chakraborty et al. (1995) generierten jeweils einen Anti-Idiotypen-Antikörper gegen brustkrebsassoziierte Antigene und beide konnten eine antitumorale Immunreaktion feststellen (Smorodinsky 1988; Chakraborty 1995).

Mittlerweile sind unüberschaubar viele Studien beschrieben, die den Einsatz von monoklonalen Antikörpern untersuchten. Sie zeigen, dass Antikörper zu einer Induktion der humoralen und zellulären Immunantwort bei verschiedenen Tumorentitäten führen, was sich schließlich in einer Regression des Tumorstadiums und verlängerten Überlebenszeiten widerspiegelt.

Ziel bei der Therapie mit monoklonalen Antikörpern ist das Abwehrsystem des Karzinomträgers zu aktivieren, sodass dieses dann imstande ist, die Karzinomzellen abzutöten. Dies gilt sowohl für die aktive, als auch für die passive Antikörpertherapie. Die genauen In-vivo-Mechanismen im Menschen, über die der Zelltod von Karzinomzellen durch monoklonale Antikörper vermittelt wird, sind noch nicht endgültig geklärt. Man vermutet jedoch, dass mehrere Mechanismen an diesem Vorgang beteiligt sind, wie z. B. eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die Lyse durch Komplement, die Opsonisierung und Destruktion innerhalb des retikuloendothelialen Systems (RES) und die Induktion von anti-idiotypischen (Ab2) und anti-anti-idiotypischen (Ab3) Antikörpern (Wettendorff 1990; Riethmüller 1993; Wagner 1995).

Das nun folgende Kapitel „Idiotypische Netzwerke“ gibt einen tieferen Einblick in diese Theorien.

1.2.3 Idiotypische Netzwerke

1974 formulierten Lindemann und Jerne eine immunologische Netzwerk-Hypothese, die zunächst als Gedankenspiel ohne experimentelle Grundlagen angelegt war, um die vielen offenen Fragen in der Immunologie zu klären.

Zwar war das Vorkommen von Auto-Antikörpern im Immunsystem schon früher bekannt, und 1963 war es zwei Arbeitsgruppen gelungen anti-idiotypische Antikörper herzustellen (Kunkel 1963; Oudin 1963), doch wurde den Anti-Antikörpern zunächst keine biologische Bedeutung beigemessen. Lewis et al

äußerten als erste, dass anti-idiotypische Antikörper eine Rolle in der Regulation der Immunantwort spielen könnten (Lewis 1971), welche in der Entdeckung, dass Anti-Idiotypen erfolgreich die Expression von Antikörpern mit einer komplementären idiotypischen Spezifität unterdrücken konnten bestätigt wurde (Cosenza 1972; Hart 1972).

Aber erst mit der Veröffentlichung der Netzwerk-Hypothese gelang der Durchbruch einer neuen Anschauung des Immunsystems als Netzwerk von interagierenden Antikörpern und Lymphozyten.

Die Hypothese basiert auf dem dualen Charakter des Antikörpermoleküls: Es kann Antigene mit seiner Bindungsstelle, dem Paratop, das sich aus verschiedenen Idiotopen zusammensetzt, erkennen, und seine Idiotope können selbst als antigene Strukturen (also als Epitop) von anderen Antikörpern erkannt werden (Jerne 1974; Cerny 1990). Beide Funktionen werden durch die hypervariablen Schleifen des Immunglobulinmoleküls ermöglicht. Die Idiotope, auch idiotypische Determinanten genannt, sind einzelne, charakteristische Formen der hypervariablen Schleifen, die von Antikörpermolekülen erkannt werden können (Roitt 1993). Die Gesamtheit der idiotypischen Determinanten eines Immunglobulinmoleküls, das sind etwa 15–20 Idiotope, stellt den Idiotypen dar (Cerny und Hiernaux 1990). Jedes Individuum trägt hunderttausende – wenn nicht noch mehr – solcher idiotypischer Varianten (Roitt 1993).

Jerne unterteilte die Idiotyp-Anti-Idiotyp-Wechselwirkungen in verschiedene Kategorien; zum einen nach der Lokalisation des Zielidiotops in Relation zur Antigenbindungsstelle des ersten Antikörpers (Ab1) und zum anderen nach der Häufigkeit der Idiotope im idiotypischen Repertoire. Ein antigenbindender Antikörper (Ab1) kann demnach mit Hilfe seiner variablen Region das Antigen binden, aber auch anti-idiotypische Antikörper (Ab2), die exakt in die Antigenbindungsstelle passen (Ab2 β), mit der Bindungsstelle überlappen (Ab2 γ) oder entfernt von dieser binden (Ab2 α). Diese ursprüngliche Einteilung von Niels Jerne (1984) wurde von Bona und Köhler später modifiziert und gilt heute als anerkannte Klassifizierung der anti-idiotypischen Antikörper (Kohler 1985). Im Hinblick auf den Grad der Vernetzung in Abhängigkeit von der Anzahl der Kontaktpunkte eines Idiotops wurden von Jerne parallele Sets von Idiotop-Anti-Idiotop-Paaren erkannt, die nicht paratopische Idiotope (Ab2 α) enthalten.

Sie sind die gedanklichen Vorgänger der später von Bona definierten regulatorischen Idiotope. Darunter versteht man Idiotope, die immunogen sind, wiederholt vorkommen, nicht mit der Antigenbindungsstelle konkurrieren, von der gleichen Gen-Familie abstammen und die Expression von Antikörpern verschiedener Spezifität kontrollieren.

Das Idiotope des Ab2 β hat die Form der ursprünglichen antigenen Determinante und fungiert als „inneres Abbild“ des Antigens. Diese Antikörper werden auch „internal image“-Anti-Idiotypen, oder „Homobodies“ wie von Lindenmann vorgeschlagen, genannt und passen exakt in die Bindungsstelle des Ab1 (Lindenmann 1973).

Ab2 γ , die ein Idiotope in der Nähe der Bindungsstelle des Antigens erkennen, aber nicht exakt in diese passen, können im Gegensatz zum Ab2 β keine biologische Mimikry des Antigens ausführen, inhibieren jedoch wie Ab2 β die Antigenbindung (Lindenmann 1973). Die Unterscheidung der Ab2 spielt eine Rolle in der weiteren Kaskade des idiotypischen Netzwerks. Anti-idiotypische Antikörper gegen Ab2 (Anti-anti-idiotypische Antikörper (Ab3) können ebenfalls am Paratop oder von diesem entfernt binden, jedoch stellen Ab3, die in das Paratop des Ab2 β passen, einen Sonderfall dar. Solche Antikörper binden ähnlich wie der Ab1 das Antigen (s. Abbildung 1.2–1 unten).

Tabelle 1.2–2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Formen der Idiotypen (Cerny und Hiernaux 1990). Die Bezeichnungen für Ab1/Ab2-Relationen treffen auch für Ab2/Ab3-Beziehungen zu. Bestimmte Idiotope erscheinen auf einer großen Anzahl von Antikörpern von einzelnen Tieren eines Stammes; solche Determinanten werden als kreuzreagierend, dominant oder ubiquitär bezeichnet. Im Gegensatz dazu erscheinen manche Idiotope nur auf wenigen Antikörpern einiger Inzuchtstämme; diese Idiotope heißen Nebenidiotope oder „private“ Idiotope. Es wurde vermutet, dass die häufig vorkommenden, ubiquitären Idiotope eine Rolle in der Steuerung der Immunantwort spielen, weshalb sie auch als „regulative Idiotope“ bezeichnet werden.

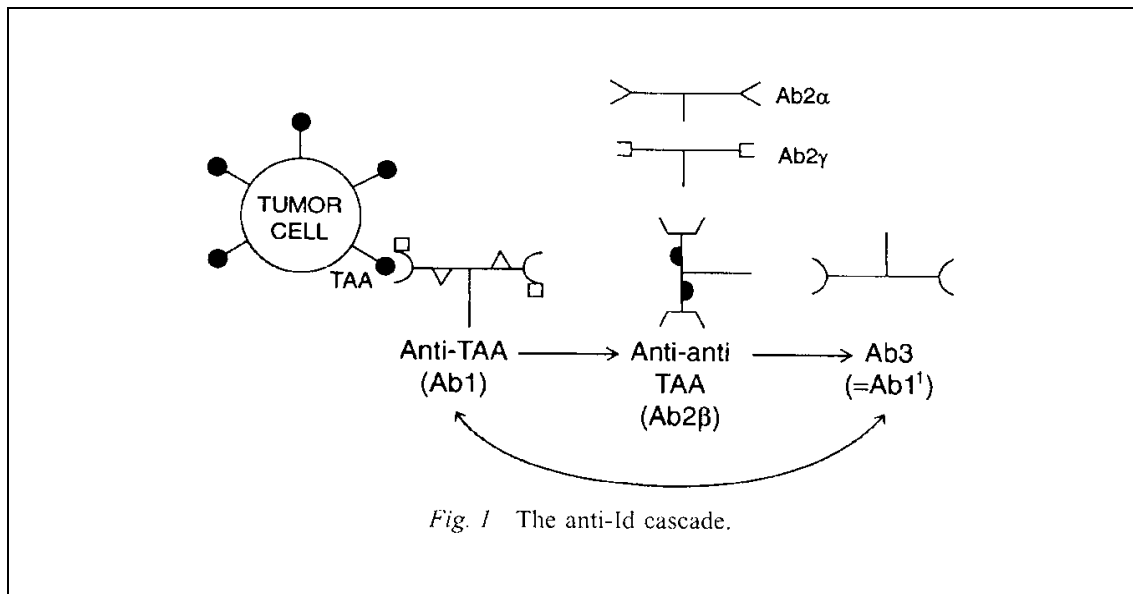


Abbildung 1.2–1: Die Antidiotypen-Kaskade

Die Immunisierung mit einem gegebenen Antigen, hier einem TAA, führt zur Produktion von Antikörpern gegen dieses Antigen, so genannten Ab1 (hier Anti-TAA). Dadurch kann es zur Produktion einer ganzen Serie von gegen den Ab1 gerichteten anti-idiotypischen Antikörpern kommen, den so genannten Ab2. Einige dieser Ab2-Antikörper können effektiv die dreidimensionale Struktur von äußeren Antigenen imitieren. Diese besonderen anti-idiotypischen Antikörper, sog. Ab2β, welche in das Paratop des Ab1 passen, können eine spezifische Immunantwort auslösen, welche vergleichbar ist mit der Immunreaktion gegen nominale Antigene. Anti-idiotypische Antikörper des β-Typs zeigen das „Innere Abbild“ des Antigenes und können als Surrogat-Antigene fungieren. Eine Immunisierung mit Ab2β kann zu einer Entwicklung von anti-anti-idiotypischen Antikörpern, so genannten Ab3 führen, die das korrespondierende Original-Antigen erkennen. Aufgrund dieser Ab1-ähnlichen Reaktivität wird der Ab3 auch Ab1' genannt, um anzudeuten, dass er in seinen anderen Idiotypen differieren kann vom Ab1 (Foon 2001).

Tabelle 1.2–2: Konventionelle Nomenklatur von Idiotypischen Determinanten (nach Cerny und Hiernaux, 1990)

| Name des Idiotypen | Beschreibung | Abkürzung | Korrespondierender Idiotyp |
|---------------------------------|---|-----------|----------------------------|
| Kreuzreaktiv (major oder minor) | wird auf Antikörpern der meisten Individuen einer Spezies oder Art exprimiert | CRI, Idx | |
| Privat | wird nur auf Antikörpern einiger Individuen einer Spezies oder Art exprimiert | IdI, Idi | |
| Paratopisch | überlappt mit dem antigenbindenden Abschnitt | | Ab2β |
| Nahe-paratopisch | bindet nahe dem antigenbindenden Abschnitt | | Ab2γ |
| Nicht-paratopisch | bindet fern dem antigenbindenden Abschnitt | | Ab2α |
| Inneres Abbild | Idiotyp des Ak2β | Idβ | |

Die Elemente zur Bildung idiotypischer Netzwerke sind im Körper zweifellos vorhanden. Individuen können gegen die Idiotypen ihrer eigenen Antikörper sensibilisiert werden. Sie werden dazu mit gereinigten autologen Antikörpern immunisiert und produzieren daraufhin spezifische Auto-Anti-Idiotyp-Antikörper (Roitt 1993). Jerne's Hypothese postuliert, dass das Repertoire der unterschiedlichen Antigen-Epitope und die Idiotop-Strukturen sich überlappen, sodass ein Antikörper sowohl mit einem Antigen als auch mit dem Idiotop eines anderen Antikörpermoleküls reagieren kann. Über diese Funktion bilden die Antikörper produzierenden Lymphozyten ein Netzwerk, in welchem Zellklone, die verschiedene immunologische Spezifitäten aufweisen, interagieren und sich gegenseitig regulieren können (Cerny und Hiernaux 1990).

In der 1974 präsentierten Form der Netzwerk-Hypothese ging Jerne lediglich von einem B-Zell-Netzwerk aus, in dem die interlymphozytäre Kommunikation über komplementäre Strukturen der variablen Regionen von Antikörpern abläuft.

Die T-Lymphozyten, die die Schlüsselemente für den zellulären Schenkel des Immunsystems darstellen, waren nicht in die Vorstellung involviert. An der Einbindung des T-Zell-Systems arbeiteten zahlreiche andere Forscher (Cerny und Hiernaux 1990).

Die Forschungen, die sich mit der Einbindung des T-Zell-Systems in das Idiotypen-Netzwerk beschäftigen, wurden durch neue Erkenntnisse über die Struktur des T-Zell-Rezeptors (TCR) belebt. Der TCR ist ein Heterodimer aus zwei Ketten, und es gibt zwei Arten des TCR: TCR1 besteht aus γ - und δ -Ketten und TCR2 besteht aus α - und β -Ketten. Jede Kette ist in zwei Domänen gefaltet, von denen eine strukturell wenig variiert, während die andere ein hohes Maß an Variabilität zeigt (V-Region). Auf diesen V-Regionen werden zahlreiche idiotypische Determinanten exprimiert. Diese können mit klonotypspezifischen Antisera (z. B. konventionelle Antikörper gegen Antigen-spezifische T-Zell-Klone) und mit monoklonalen Antikörpern, die spezifisch an Peptide der V-Gene des TCR-Gen-Komplex binden, nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass spezifische T-Suppressor-Zell-Untereinheiten als idiotypische (Id+) und anti-idiotypische Lymphozyten miteinander agieren, wenn sie über komplementäre Rezeptoren verfügen (Cerny und Hiernaux 1990; Varela 1991; Roitt 1993).

Weiterhin wurde die Beziehung zwischen dem Immunglobulin und den T-Zell-Idiotopen und die Erkennung der Immunglobulin-Idiotope durch die T-Zellen untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Immunisierung von Mäusen mit syngemem, monoklonalem Immunglobulin, welches einen definierten Idiotypen repräsentiert, zu einer Aktivierung von T-Zellen führt, die diesen Idiotypen erkennen. Diese anti-idiotypischen T-Zellen können nun eine spezifische Hilfe sein oder eine Suppression der Antikörperantwort gegen die Haptene bewirken, die an dieses Id+-Immunglobulin gekoppelt sind. In anderen Worten: die T-Zellen scheinen die Eigen-Idiotypen in einer Weise wiederzuerkennen, die der Erkennung von Fremd-Carrier-Proteinen ähnlich ist. Tatsächlich zeigte die weitere Analyse der T-Zell-Klone, dass die Idiotypenerkennung EigenMHC-Molekül-restringiert ist, und dass diese anti-idiotypischen T-Zellen spezifisch für lineare Peptide, so genannte „Idiopeptide“, sind, die bei der Verarbeitung der V-Abschnitte der Immunglobulin H- und L-Ketten durch die Antigen präsentierenden Zellen (APC) entstehen (Cerny und Hiernaux 1990).

Zusammenfassend demonstrierten die Veröffentlichungen, dass T-Zellen das Potenzial zur Reaktion gegen Eigen-Idiotypen besitzen, Anti-idiotypische T-Zellen durch Immunisierung mit Idiotyp-Molekülen aktiviert werden können, und T-Zellen kleine Fragmente der V-Regionen erkennen können (Varela und Coutinho 1991).

Der Ablauf einer Netzwerk-Kaskade kann aufgrund der Erkenntnisse, die Cerny und Hiernaux (1990) und Varela und Coutinho (1991) darstellen, folgendermaßen aussehen:

Ein Ab1 kann zur Induktion von B2-Lymphozyten führen, die ein Ab2-Immunglobulin bilden. Dieser Ab2 ist gegen die variable Region der Ab1 gerichtet und kann das ursprüngliche Antigen imitieren. Die Ab1 und Ab2 können von Antigen präsentierenden Zellen (APC) als Idiopeptide verarbeitet werden und mit MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert werden. Dieser Komplex kann eine spezifische T-Zell-Antwort induzieren (TH2- bzw. TH3-Zellen führen zu weiterer Aktivierung von B2- bzw. B3-Lymphozyten mit Produktion von Ab2 bzw. Ab3 oder T-Suppressor-Zellen werden aktiviert). Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass B-Zellen eine selbständige Verarbeitung des Antigens und Assoziation zum MHC-Komplex durchführen und damit eine unabhängige Aktivierung der idiotypreaktiven TH1/2/3-Zellen ermöglichen.

Hinsichtlich neuerer theoretischer Ansätze der Idiotypen-Netzwerk-Theorie wiesen Bhattacharya-Chatterjee et al. In einem „Review“-Artikel 1994 darauf hin, dass das originäre "internal image" (inneres Abbild)-Konzept wahrscheinlich nicht der einzige bestimmende Faktor bei der Therapie mit anti-idiotypischen Antikörpern ist.

Stattdessen scheint die Immunantwort, die durch die Anti-Idiotypen-Therapie induziert wird, das Ergebnis komplexer Netzwerkinteraktionen, inklusive anti-klonotypischer Stimulation zu sein. Die anti-idiotypischen Antikörper können wahrscheinlich als anti-klonotypische Antikörper wirken, die, wie anti-klonotypische T-Zell-Rezeptor-Antikörper, dreidimensionale Idiotopstrukturen auf Ig-Rezeptoren erkennen können. Sie stimulieren somit direkt B- und T-Zellen, die diese klonotypischen Marker tragen (Chatterjee 1994).

Jefferis (1993) stellte heraus, dass die Struktur und die Polymorphismen der Immunglobulin-Loci zeigen, dass zahlreiche idiotypische Effekte auf isotypische oder allotypische Strukturen zurückzuführen sind und nicht nur auf kreuz-reagierende Idiotypen. Für die Anwendung der Idiotypen in Therapiekonzepten verlangte er eine genaue Identifikation der Idiotypie und eine genaue Unterscheidung der Mechanismen der isotypischen, allotypischen und idiotypischen Regulation (Jefferis 1993).

Kazatchkine und Coutinho (1993) stellten dagegen fest, dass es funktionell nur einen kleinen oder gar keinen Unterschied macht, ob die idiotypischen Interaktionen auf V_H, V_L oder beiden, auf CDR1, CDR2 oder CDR3 oder auch eventuell auf allotypischen oder isotypischen Spezifitäten beruht. Aber auch sie definieren die Idiotypen als antigene Determinanten auf V-Regionen (Kazatchkine 1993).

Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Heinz Köhler, welche Anti-Idiotypen Antikörper mit unterschiedlicher Spezifität generierten, die unterschiedliche Immunantworten im Tiermodell erzeugten weisen, darauf hin, dass durch Veränderungen an der dreidimensionalen Struktur der Anti-Idiotypen Antikörper die antitumorale Immunantwort optimiert werden kann (Raychaudhuri 1987a; Raychaudhuri 1987b; Chen 1993). Die Suche nach dem Anti-Idiotypen Antikörper mit dem günstigsten biologischen Effekt auf die Tumorregression, hervorgerufen durch eine passende Immunantwort des tumortragenden

Organismus, wird auch „Idiotyp Matching“ genannt (Chen 1990). Chen et al. (1990) gehen dabei davon aus, dass es nicht richtig ist, sich mit dem bloßen Auffinden von „internal image“-Antikörpern (Ab 2β) zu beschäftigen. Vielmehr sollte man sich auf die Entwicklung eines so genannten „Netzwerk-Antigens“ konzentrieren, welches zu einer effektiven biologischen Tumorkontrolle fähig ist. Die ursprüngliche Differenzierung in Ab 2α , β oder γ bleibt dabei unbeachtet. Sie führten Beispiele an, in denen auch, „non-internal image“-Antikörper eine effektive Immunantwort induzierten.

Ein „Netzwerk-Antigen“ wird durch folgende Kriterien definiert: a) sie werden gegen Antikörper, die mit krankheitsspezifischen Epitopen reagieren, entwickelt; b) sie imitieren serologisch und/oder biologisch das immunologische Ziel der Erkrankung; c) sie korrelieren positiv mit der Regression der Erkrankung (Chen 1990).

Raychaudhuri et al. untersuchten die strukturellen, idiotypischen und biologischen Eigenschaften von den protektiv und nichtprotektiv wirkenden Ab 2 und kamen unter anderem zu dem Schluss, dass die biologisch schützende Aktivität der Antikörper auf individuelle Strukturen der V L Regionen zurückzuführen ist (Raychaudhuri 1990).

Dies kann nur ein kleiner Auszug aus dem großen Feld der anhaltenden Forschungen zur Idiotypen-Netzwerk-Theorie sein und wird verdeutlicht mit Jefferis' Ausspruch: „Idiotypy remains an intellectually challenging field of study.“

Als immunologische Zielstruktur des in dieser Arbeit verfolgten Konzeptes einer Therapie mit einem anti-idiotypischen Antikörper vor dem Hintergrund des beschriebenen Idiotypen-Netzwerkes dient das tumorassoziierte Antigen CA125 auf Ovarialkarzinomzellen, welches daher detaillierter beschrieben werden soll.

1.3 Das tumorassoziierte Antigen CA125

Das Tumorantigen CA125 ist auf über 80 % der Ovarialkarzinome exprimiert und nur in niedriger Expressionsrate auf nicht-malignem Gewebe, wie z. B. Uterus, Endometrium, Tuben, Ovarien und Serosa der Peritoneal- und Pleurahöhle lokalisiert. Es handelt sich dabei um ein außergewöhnlich großes, hoch glykosyliertes Transmembran-Protein (ca. 3,5 MDa), dessen molekulare Struktur erst

in den letzten Jahren aufgeklärt werden konnte und als Mucin 16 (MUC16) identifiziert wurde (O'Brien 2001; Yin 2001; Yin 2002).

Demnach setzt sich das CA125 Molekül aus drei Hauptregionen zusammen: Die erste carboxyterminale Domäne beinhaltet eine kurze cytoplasmatische Region mit einer potentiellen Tyrosin-Phosphorylierungsstelle und der Transmembranregion. Die zweite Domäne (> 22.000 AS) befindet sich extrazellulär und besteht aus bis zu 60 Tandem Repeats mit je 156 AS, die Bindungsstellen für diagnostisch eingesetzte anti-CA125 Antikörper (z. B. MAk OC125, M11) enthalten. Dabei existieren unterschiedliche Varianten des CA125-Antigens, die sich in der Anzahl der Tandem Repeats unterscheiden. Komplementiert wird die Struktur des CA125-Antigens durch eine dritte, hoch glykosylierte, aminotermi-nale Domäne (> 12.000 AS).

Obwohl CA125 als Tumormarker routinemäßig in der Verlaufskontrolle bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingesetzt wird, ist die physiologische Funktion aufgrund der enormen Größe und Komplexität des Antigens noch nicht abschließend geklärt. Basierend auf den neueren Erkenntnissen über die molekulare Struktur werden unterschiedliche Funktionen für das CA125 Antigen spekuliert, die den malignen Phänotyp von Ovarialkarzinomzellen unterstreichen.

Dabei scheint es wahrscheinlich, dass CA125 eine wichtige Funktion im Rahmen der Zelladhäsion, Invasion und peritonealen Metastasierung einnehmen könnte, vermutlich über Interaktion mit Mesothelin. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass eine Blockade der Mesothelin-CA125-Interaktion, z. B. über anti-CA125-Antikörper, eine Zelladhäsion verhindert (Rump 2004). Andererseits existieren Hinweise auf immunsuppressive Eigenschaften, da die NK-Zellzytolyseaktivität in Anwesenheit von CA125 *in vitro* inhibiert wird (Patankar 2005).

Über die Regulation der CA125-Expression und Sekretion ist nur wenig bekannt. Beobachtungen aus *In-vitro*-Versuchen zeigten beispielsweise eine erhöhte Sekretion von CA125 unter serumfreien Bedingungen. Die Regulation der Sekretion könnte über Phosphorylierung von Threonin-/Serin- oder Tyrosinresten innerhalb der zytoplasmatischen Domäne erfolgen, da die Zugabe von Phosphatase-Inhibitoren die CA125-Sekretion verstärkt (O'Brien 2001). Ergebnisse aus Studien mit anderen Mucinen deuten auf eine Regulation der

CA125-Expression über Wachstumsfaktor-Rezeptoren wie z. B. EGFR und Aktivierung des P13K-AKT und/oder MAPK-Pathways, oder alternativ auf eine zytokininduzierte Aktivierung des STAT-Pathways hin (Andrianifahanana 2006).

Vor diesem Hintergrund erscheint das CA125-Tumorantigen als hoch interessantes Target für eine gerichtete Immuntherapie des Ovarialkarzinoms.

1.4 Erfahrungen mit immunologischen Therapiekonzepten bezogen auf das Tumorantigen CA125

Erste Erkenntnisse bezüglich einer immunologischen Reaktion auf die Applikation eines gegen das CA125-Antigen gerichteten Antikörpers wurden zwischen 1985 und 1993 generiert. In dieser Zeit wurde der von Bast entwickelte Antikörper OC125 (MAk OC 125 = Ab1) gegen das tumorassoziierte CA125-Antigen für Immunszintigraphien eingesetzt, um mit Hilfe radioaktiver Markierung Metastasen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach erfolgter chirurgischer Therapie und adjuvanter Chemotherapie zu entdecken (Bast 1981; Bast 1983). Einige dieser Patientinnen zeigten nach mehrfachen Immunszintigraphien in den üblichen Testkits deutlich erhöhte CA125-Serumspiegel ohne dass in diagnostischen Verfahren ein Tumorprogress nachweisbar war.

In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden dass 28 von 58 Patientinnen anti-idiotypische Antikörper (Ab2), welche das CA125 imitierten, entwickelt hatten und damit die erhöhten Serum Spiegel erklärt werden konnten. Auffällig war, dass die Patientinnen, die anti-idiotypische Antikörper entwickelten eine vergleichsweise höhere Überlebensrate zeigten als Patientinnen ohne diese Antikörper, was auf eine möglicherweise veränderte Immunitätslage durch Induktion einer Idiotypenkaskade zurückgeführt wurde. Durch das Einführen eines stellvertretenden Antigens in Form eines anti-idiotypischen Antikörpers könnte eine Immunreaktion auf zellulärem und humoralem Weg, trotz genereller Suppression, durch Präsentation des Antigens in einer anderen Umgebung induziert worden sein (Wagner 1993; Wagner 1994; Wagner 1995).

Daraufhin wurde eine prospektive Studie mit MAk OC125 (Ab1)-Vakzination eingeleitet und es zeigten sich höhere Überlebensraten bei Patientinnen, die

eine starke Bildung von anti-idiotypischen Antikörpern („high responder“) aufweisen konnten. Außerdem bestand eine Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Anzahl der Antikörperapplikationen. Patientinnen mit drei oder mehr Applikationen überlebten signifikant länger als Patientinnen mit nur ein oder zwei Applikationen (Wagner 1993; Schmolling 1995). Es schloss sich eine immunologische Evaluation der Patientinnen anhand von Leukozyten-Migrations-Inhibitionstests, sowie der Plasmakonzentrationen der immunologischen Markerparameter IL-6, sCD8- und sIL-2-Rezeptor und ICAM-1 an. Auch hier wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass die Bildung anti-idiotypischer Antikörper durch die Patientinnen mit einer zum „besseren“ veränderten Immunitätslage einhergeht (Wagner 1993a, 1993b).

Um die Möglichkeiten der prinzipiellen Ausdehnung des Ansatzes auf andere Epitope und damit auch Antikörper zu studieren, und die Theorie auf Allgemeingültigkeit zu überprüfen, wurde die Studie zur Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms durch Vakzination mit Ab1-B72.3 (Anti-TAG-72) fortgesetzt (Wagner 1993; Wagner 1994). Dieser Antikörper richtet sich gegen ein anderes TAA (TAG-72) des Ovarialkarzinoms. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei 49 % der Patientinnen (n = 28) die Ab2-Serumspiegel nach Immunisierung anstiegen, wobei die Ab2-Konzentrationen mit der Anzahl der Applikationen stiegen. Dabei wiesen Patientinnen, die sowohl den OC125 als auch den B72.3 erhalten hatten, individuell völlig unterschiedliche Immunreaktionen auf die beiden Antikörper auf. Zusammenfassend zeigte sich also, dass Patientinnen, die nicht auf den einen Antikörper reagierten, durchaus einen Benefit durch Applikation des anderen Antikörpers haben konnten und umgekehrt. Nach 40 Monaten (bei n = 31) zeigten knapp zwei Drittel der Patientinnen erhöhte Ab2-Serumspiegel, wovon neun Patientinnen besonders hohe Werte erreichten („high responder“). Auch hier zeigte sich ein längeres krankheitsfreies Intervall und eine längere Überlebenszeit bei den High-Respondern gegenüber den Low-/Non-Respondern (Schmolling 1995; Schmolling 1997). Der MAb B72.3 schien also eine sinnvolle Ergänzung in der Immuntherapie des Ovarialkarzinoms zu sein.

Diese Ergebnisse führten dazu, dass die Arbeitsgruppen um Wagner und Schlebusch das immunologische Therapiekonzept im Rahmen des Idiotypen-

Netzwerks von Jerne weiterverfolgten (Jerne 1974; Jerne 1984). Sie generierten einen murinen monoklonalen anti-idiotypischen Antikörper ACA125 (Ab2), der das TAA CA125 funktionell imitiert, also einen „internal image“-Antikörper darstellt. Nach Applikation des F(ab)'2-Fragments des ACA125 in Ratten konnte eine Produktion von IgG- und IgM-Antikörpern (Ab3 = anti-anti-idiotypisch), die an ACA125 und an CA125 binden, festgestellt werden. Neben dieser humoralen Reaktion wurde auch eine zell-spezifische Immunreaktion gegen CA125-exprimierende Tumorzellen in einem Tiermodell gezeigt. Es wurde eine nicht-MHC-restringierte zellvermittelte Zytotoxizität, eine komplementvermittelte Zytotoxizität (CDC) und eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) nachgewiesen (Wagner 1994; Wagner 1995; Schlebusch 1995).

Im Rahmen einer Phase-I-Studie mit kleiner Fallzahl folgte eine klinische Prüfung des ACA125 (Ab2) bei Patientinnen, die sich in fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms befanden. Es wurde insbesondere das Auftreten von Nebenwirkungen und die immunologische Reaktion auf die Applikation des Antikörpers beobachtet. Es zeigte sich lediglich bei einer Patientin eine Nebenwirkung in Form von abdominellen Beschwerden, jeweils zwei bis drei Tage nach Gabe des Antikörpers. Eine In-vivo-Bindung des Antikörpers an wichtige Organstrukturen konnte durch eine radioaktive Markierung des Antikörpers mit Jod-123 über Ganzkörperszintigraphie ausgeschlossen werden (Wagner 1997). Hinsichtlich der immunologischen Reaktionen bei diesen und weiteren Patientinnen (Fortgang der Studie) entwickelten neun von 16 Patientinnen anti-ACA125-Antikörper, die an gereinigtes CA125 banden. Bei diesen neun Patientinnen konnte eine Lyse von CA125-tragenden Tumorzellen durch ihre peripheren Blutlymphozyten (PBL) nachgewiesen werden. Interessanterweise bestand eben bei diesen Patientinnen auch ein klinischer Benefit. Die Ab3-Antwort wurde bei drei Patientinnen von erhöhten Interferon-gamma-Konzentrationen begleitet.

Zudem wurde ein längeres tumorprogressionsfreies Intervall, sowie eine längere Überlebenszeit bei den Patientinnen mit Ab3-Produktion beobachtet (wegen kleiner Fallzahl statistisch nicht signifikant). In zwei Fällen wurde eine Regression von soliden Tumormassen beobachtet (Wagner 1997).

Zur Bestätigung dieser ermutigenden Ergebnisse wurde eine Studie initiiert, welche 42 Patientinnen mit einem Platin-vorbehandeltem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms einschloss und die Ergebnisse der vorangegangenen Studie auch statistisch signifikant bestätigen konnte. Nach 4-maliger Vakzinierung mit dem anti-idiotypischen Antikörper ACA125 in einer Dosierung von 2 mg alle 2 Wochen, gefolgt von monatlichen Applikationen, zeigten sich in einem Überwachungszeitraum von 56 Monaten und im Mittel 12,6 Applikationen des Antikörpers keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, und 27 von 42 Patientinnen (64,2 %) entwickelten erhöhte Konzentrationen von HAMA. Spezifische anti-anti-idiotypische Antikörper (Ab3) als Marker einer immunologischen Antwort konnten bei 28 von 42 Patientinnen (66,7 %) nachgewiesen werden, wobei dieses immunologische Ansprechen statistisch signifikant mit einer längeren Überlebenszeit korreliert war ($19,9 \pm 13,1$ Monate bei Patientinnen mit positiver Immunantwort vs. $5,3 \pm 4,3$ Monaten bei Patientinnen ohne Nachweis von Ab3, $p < 0,0001$) (Wagner 2001).

Unter Einbeziehung dieser Patientinnen wurde die Studie daraufhin im Sinne einer Phase Ib/II- Studie als Multicenterstudie fortgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Vakzinierung mit dem anti-idiotypischen Antikörper ACA125 auch anhand weiterer immunologischer Parameter zu untersuchen, was letztendlich den Gegenstand dieser Arbeit darstellt.

1.5 Zielsetzungen der Studie

Die Zielsetzung der vorliegenden Phase-Ib/II-Studie bestand darin, die Wirksamkeit der anti-idiotypischen Vakzinierung mit ACA125 unter Berücksichtigung klinischer und immunologischer Parameter sowie insbesondere auch die Sicherheit dieser Behandlung bei der Konsolidierung der Behandlungsergebnisse von Patientinnen mit platinvorbehandelten Ovarialkarzinomrezidiven zu bewerten.

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Patientinnen

Für die vorliegende Studie wurden die Daten von 119 Patientinnen retrospektiv erfasst. Die Patientinnen mussten die nachfolgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Es galten folgende Kriterien für den Einschluss von Patientinnen in die Studie:

- Alter \geq 18 Jahre
- Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, oder ein CA125-positiver maligner Tumor
- vorausgegangene Debulking-Operation
- vorausgegangene platinhaltige Chemotherapie
- Unterschriebene Einverständniserklärung nach Aufklärung

2.1.2 Ausschlusskriterien

Es galten folgende Kriterien für den Ausschluss von Patientinnen aus der Studie:

- Vorliegen einer anderen aktiven malignen Erkrankung
- Vorliegen einer aktiven unkontrollierten Infektion
- Vorliegen einer bekannten aktiven Autoimmunerkrankung oder Immunschwäche
- Vorliegen einer bekannten Allergie gegen Mausproteine

2.1.3 Vorzeitiger Studienabbruch

In der vorliegenden Studie galten folgende Kriterien für den frühzeitigen Studienabbruch:

- Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen aufgrund der Gabe von ACA125
- Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme seitens der Patientin

2.2 Ethik

2.2.1 Ethikkommission

Es wurde bei den zuständigen Ethikkommissionen hinsichtlich aller die vorliegende klinische Prüfung betreffenden ethischen, rechtlichen und medizinischen Aspekte ein Votum eingeholt. Die zuständigen Ethikkommissionen bestätigten, dass gegen die klinische Studie in ihrer aktuellen Form keine Bedenken bestanden.

2.2.2 Aufklärung der Patientinnen

Vor Aufnahme in die Studie waren die Patientinnen vollständig über Umfang und Zielsetzung der diagnostisch konzipierten Interventionen als einer Zusatzbehandlung gemäß den Empfehlungen der *Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln*, veröffentlicht im *Bundesanzeiger* Nr. 243, Dezember 30, 1987, S. 16617, aufzuklären.

Insbesondere mussten die Patientinnen über nicht therapeutische invasive Maßnahmen, wie die Entnahme von Blutproben zur Kontrolle der immunologischen Wirkung, aufgeklärt werden.

Jede Studienteilnehmerin musste nach erfolgter Studienaufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung datieren und unterschreiben.

2.3 Studiendesign und -ablauf

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine offene Multicenterstudie der Phase Ib/II mit einer Behandlungsgruppe. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mithilfe standardisierter Prüfbögen (case report forms (CRFs)).

Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung wurden folgende Daten dokumentiert:

Patientenstatus bei Einschluss:

- Einverständniserklärung nach Aufklärung
- Demographische Daten
- Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Tumoranamnese (Tumorentität (Histologie), Datum der Erstdiagnose, FIGO-Stadium des Tumors, vorausgegangene Operationen in Zusammenhang mit dem Tumor, vorausgegangene antitumorale medizinische Behandlungen (z. B. Chemotherapieregime, Bestrahlung)
- Allgemeinmedizinische Anamnese (Begleiterkrankungen, Begleitmedikation)
- Antikörperstatus (antikörperabhängige Zytotoxizität (ADCC) gegenüber OAW42-Zelllinien, ADCC gegenüber SKOV3-Zelllinien, FACS-Analyse zur Bestimmung der Ab1' gegen OAW42-Zelllinien, FACS-Analyse zur Bestimmung der Ab1' gegen SKOV3-Zelllinien, ELISA mit CA125-Antigen zur Bestimmung von Ab1'-Komplexen, ELISA mit CA125-Antigen zur Bestimmung von freiem Ab1')
- Vitalparameter
- Körperliche Untersuchung.

Während der Behandlung wurden folgende Daten dokumentiert:

- Wiederholte Vakzinationen (Datum und Dosis der Vakzination)
- Beurteilung der humoralen Immunantwort durch wiederholte Messungen der Ab3-Werte und HAMA-Werte
- Wiederholte Messungen des Tumormarkers CA125
- Laboratoruntersuchungen (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, Differentialblutbild, Gesamtbilirubin, Kreatinin, GOT, GPT, Gamma-GT, Cholinesterase, Blutharnstoff, Harnsäure, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Albumin, Eisen, Cholesterin, Triglyzeride, Glukose, Natrium, Kalium, Calcium, partielle Thromboplastinzeit
- Tumorprogression

- Änderungen der Begleitmedikation
- Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Nebenwirkungen
- Tod (falls innerhalb der aktiven Behandlungsperiode): Todesdatum, Todesursache, Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Bei Beendigung der aktiven Behandlung erhobene Daten:

- Status bei Studienabschluss
- Grund für die Beendigung der Behandlung/Grund für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung
- Beurteilung des Tumors (Ansprechen während der Dauer der aktiven Behandlung mit ACA125)
- Vitalparameter
- Veränderungen in der klinischen Untersuchung im Vergleich zur Eingangsuntersuchung bei Einschluss in die Studie
- Antikörperstatus (antikörperabhängige Zytotoxizität (ADCC) gegenüber OAW42-Zelllinien, ADCC gegenüber SKOV3-Zelllinien, FACS-Analyse zur Bestimmung der Ab1' gegen OAW42-Zelllinien, FACS-Analyse zur Bestimmung der Ab1' gegen SKOV3-Zelllinien, ELISA mit CA125-Antigen zur Bestimmung von Ab1'-Komplexen, ELISA mit CA125-Antigen zur Bestimmung von freiem Ab1')
- Beurteilung der zellvermittelten Zytotoxizität (CMC) in einer Subgruppe von Patientinnen
- Follow-up
- Beurteilung des Tumors (Ansprechen nach Abschluss der aktiven Behandlung mit ACA125).

2.4 Behandlungsregime

2.4.1 Verabreichte Studienmedikation

Alle Patientinnen erhielten Injektionen des monoklonalen Antikörpers ACA125. Die Studienmedikation musste in einem Injektionsmedium aufgelöst werden. Als Injektionsmedium diente eine sterile mykoplasmen-, polynukleotid-, virus- und pyrogenfreie Lösung mit einem pH-Wert von 7,4.

2.4.2 Beschreibung und Zusammensetzung des Prüfpräparates

Das eigentliche Prüfpräparat, der monoklonale anti-idiotypische Antikörper ACA125 (mAb ACA125), wurde wie folgt hergestellt:

BALB/c-Mäuse wurden mit dem gegen das tumorassoziierte Antigen CA125 gerichteten murinen monoklonalen Antikörper OC125 immunisiert. Durch Fusion von Milzzellen der immunisierten Mäuse mit Myelomzellen wurde ein ACA125-produzierender Hybridomzellklon erzeugt, der an das serumfreie Medium adaptiert wurde. Die Herstellung von mAb ACA125 in größerem Maßstab erfolgte mithilfe eines Hollow-Fiber-Systems, das die Gewinnung von täglich 10–15 mg des Antikörpers erlaubte. Der mAb ACA125 wurde mit Protein-G-Sepharose affinitätschromatographisch aus dem überstehenden Kulturmedium isoliert und die Präparation durch SDS-PAGE-Analyse auf einen Reinheitsgrad > 95 % überprüft. Die lymphozytotoxischen Eigenschaften sowie die Sterilität, der Pyrogengehalt und die allgemeine Sicherheit des Antikörpers wurden vor Studienbeginn getestet. Die für die Patientinnen zubereitete Injektionslösung wurde auf Virusfreiheit untersucht. Während dieses Verfahrens ließen sich keine zytopathogenen Viren (inklusive Retroviren) isolieren. Des Weiteren ergaben sich keine Hinweise auf toxikologische Wirkungen auf Zellkulturen. Das Endprodukt für die Vakzination enthielt 2 mg Ab2-IgG1 in steriler pyrogen-, polynukleotid-, mykoplasmen-, viren- und retrovirenfreier PBS-Lösung.

Die Studienmedikation besaß folgende Zusammensetzung:

| | |
|--|---------|
| Monoklonaler ACA125-Antikörper (komplett), gebunden an Al(OH) ₃ : | 2 mg |
| Dinatriumphosphat (wasserfreies Produkt): | 19,6 mg |
| Mononatriumphosphat (wasserfreies Produkt): | 7,45 mg |
| Natriumchlorid | 16,2 mg |
| Menschliches Serumalbumin (HSA) | 9 mg |
| Aqua ad iniectabilia q.s.: | 2 ml |

2.4.3 Vakzinationsschema

Das in dieser Studie verwendete Vakzinationsschema basierte auf klinischen Voruntersuchungen.

Die Patientinnen sollten zunächst 4 ACA125-Immunisierungen im Abstand von zwei Wochen erhalten und in der Folge monatlich weiter immunisiert werden. Die Dauer der Behandlung war vom klinischen Verlauf abhängig.

An jedem Vakzinationstermin wurden 2 mg des anti-idiotypischen Antikörpers ACA125 intramuskulär in den Glutealmuskel appliziert. Die Dosierung von 2 mg wurde gewählt, weil sie in einer vorausgegangenen Phase-I-Studie eine effektive Immunisierung mit wenigen unerwünschten Nebenwirkungen gezeigt hatte.

2.4.4 Begleittherapie

Es gab in dieser Studie keine Behandlungseinschränkungen bezüglich einer begleitenden Therapie der Grunderkrankung oder eventueller Begleiterkrankungen. Jegliche Begleitmedikation musste im Prüfbogen (CRF) dokumentiert werden.

2.4.5 Therapietreue (Compliance)

Aufgrund der Applikationsart (intramuskuläre Injektion durch den Prüfarzt) war die Therapietreue (Compliance) hinsichtlich der Behandlung sichergestellt.

2.5 Erfassung der Wirksamkeit

2.5.1 Klinisches Ansprechen

2.5.1.1 Überlebenszeit

Für Patientinnen, die während der Studie oder innerhalb des Follow-up-Zeitraums verstarben, wurde das Intervall zwischen dem Tag der ersten ACA125-Applikation und dem Todestag errechnet. Die Daten der Patientinnen, die nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes noch lebten, wurden zensiert. Für diese Patientinnen wurde die Zeit zwischen dem Datum der ersten ACA125-Applikation und dem Tag der letzten Untersuchung innerhalb der Studie errechnet.

2.5.1.2 Beurteilung des klinischen Ansprechens

Das klinische Ansprechen wurde durch den Prüfer unter Berücksichtigung klinischer Parameter, diagnostischer und therapeutischer Prozeduren und des Verlaufs des Tumormarkers CA125 beurteilt. Das Ansprechen wurde im Prüfbogen dokumentiert. Die Analyse des Ansprechens während der aktiven Behandlungsphase mit ACA125 und während des Follow-up-Zeitraums basiert auf den Eintragungen in den Prüfbögen.

2.5.2 Immunologisches Ansprechen

2.5.2.1 Humorale Immunantwort

2.5.2.1.1 Ab3-Antikörper

Die Ab3-Antikörper wurden mittels ELISA bestimmt. Bei alle Patientinnen wurden die Ab3-Antikörper im Zentrallabor der Universität Tübingen bestimmt. HAMA, die zu Messstörungen und damit verbundenen möglichen falsch positiven Resultaten hätten führen können, wurden vor der Messung eluiert. Nach Entfernung der HAMA aus den Seren der Patientinnen wurden die gereinigten Überstände zur Durchführung einer Bindungsreaktion auf ACA125-F(ab)₂-beschichtete Mikrotiterplatten gegeben. Kompletter ACA125 wurde zugegeben, gefolgt von Ziegen-Anti-Maus-IgG. Nach mehrfachem Waschen wurde die Farbentwicklung photometrisch gemessen. Die Ab3-Konzentrationen in den

Patientenseren sind in willkürlichen („arbiträren“) Einheiten/ml („arb. U/ml“) angegeben, entsprechend 1 ng/ml des Ab1-Antikörpers.

Eine Ab3-Antwort wurde dann als positiv eingestuft, wenn die Ab3-Konzentration mindestens einmal im Zeitraum der ACA125-Behandlung einen Wert von 1000 arb. U/ml überstieg.

2.5.2.1.2 Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)

Anti-allo- und anti-isotypische unspezifische humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) wurden mithilfe eines kommerziell erhältlichen ELISA-Systems bestimmt.

Eine HAMA-Antwort wurde dann als positiv eingestuft, wenn die HAMA-Konzentration mindestens einmal im Zeitraum der ACA125-Behandlung einen Wert von 100 ng/ml überstieg.

2.5.2.1.3 Ab1'-Bindungskapazität für CA125-positive Zelllinien (OAW42) und CA125-negative Zelllinien (SKOV3)

Die Ab1'-Bindungskapazität für CA125-positive Zelllinien (OAW42) und CA125-negative Zelllinien (SKOV3) wurde mittels FACS-Analyse bestimmt.

Die Ab1'-Bindungskapazität wurde als positiv eingestuft, wenn die Bindung an CA125-positive Zellen (OAW42) bei den nach Immunisierung gewonnenen Seren 15 % überstieg und sich die Bindungskapazitäten der vor und nach Immunisierung gewonnenen Seren um mehr als 5 % unterschieden.

2.5.2.1.4 Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe

Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe wurden mittels ELISA bestimmt. Die Patientenseren wurden im Verhältnis 1:30 verdünnt. Bei jeder Messung wurden die jeweiligen Werte der Negativkontrolle (OD405-Werte) abgezogen.

Die Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexantwort wurde als positiv eingestuft, wenn die Messungen nach ACA125-Behandlung einen OD405-Wert von > 0,05 ergaben (als zweites Kriterium zur Beurteilung einer positiven Antwort musste der OD405-Wert mindestens das Zweifache der Negativkontrolle betragen).

2.5.2.1.5 Freie Ab1'-Antikörper gegen das CA125-Antigen

Freie Ab1'-Antikörper gegen isoliertes CA125-Antigen wurden mittels ELISA bestimmt. Die Patientenserum wurden im Verhältnis 1:10 verdünnt. Bei jeder Messung wurden die jeweiligen Werte der Negativkontrolle (OD405-Werte) abgezogen.

Die freie Ab1'-Antikörperantwort wurde als positiv eingestuft, wenn die Messungen nach ACA125-Behandlung einen OD405-Wert von > 0,05 ergaben (als zweites Kriterium zur Beurteilung einer positiven Antwort musste der OD405-Wert mindestens das Zweifache der Negativkontrolle betragen).

2.5.2.1.6 Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC)

Die ADCC misst eine zelluläre Immunantwort. In der vorliegenden Studie wurde der Test zur Beurteilung der Ab3-vermittelten Zellyse eingesetzt. Deshalb werden sowohl die Testmethode als auch die Resultate in den entsprechenden, die humorale Immunantwort betreffenden Kapiteln dargestellt.

Um die ADCC zu bestimmen, wurden Lymphozyten von gesunden Probanden mit den Patientenserum zusammen inkubiert. Es wurde die prozentuale Lyse der CA 125-positiven Zellen (OAW42) und CA125-negativen Zellen (SKOV3) bestimmt.

Die ADCC wurde als positiv eingestuft, wenn die spezifische Lyse von CA125-positiven OAW42-Zellen nach der ACA125-Behandlung 10 % überstieg und sich die Zellyseraten der vor und nach Immunisierung gewonnenen Seren um mehr als 5 % unterschieden.

2.5.2.2 Zelluläre Immunantwort (zellvermittelte Zytotoxizität gegen humane Ovarialkarzinomzellen)

Die zytolytische Aktivität von peripheren Blutlymphozyten immunisierter Patientinnen gegen CA125-positive Zellen (OAW42) und CA125-negative Zellen (SKOV3) wurde mithilfe eines üblichen Europium-Release-Assays untersucht. Die prozentuale Lyserate wurde wie folgt berechnet:

$$\% \text{ Lyse} = 100 \times (\text{experimentelle Freisetzung} - \text{spontane Freisetzung}) / (\text{maximale Freisetzung} - \text{spontane Freisetzung}).$$

Die CMC wurde als positiv eingestuft, wenn die spezifische Lyse von CA125-positiven OAW42-Zellen nach der ACA125-Behandlung 25 % überstieg und sich die Zellyseraten der vor und nach Immunisierung gewonnenen Seren um mehr als 5 % unterschieden.

2.6 Erfassung der Sicherheit

2.6.1 Unerwünschte Ereignisse

Jedes während der Studie auftretende unerwünschte Ereignis wurde im Prüfbogen unter Angabe der Ausprägung im Sinne eines schwerwiegenden UEs, des Zusammenhangs mit der Studienmedikation, der Dauer, etwaiger therapeutischer Maßnahmen und des Verlauf dokumentiert. Bei unerwünschten Ereignissen, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde der Schweregrad bzw. die Intensität nach den NCI CTC, den Toxizitätskriterien des National Cancer Institute, klassifiziert.

2.6.2 Laboruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen wurden auf freiwilliger Basis ohne fest vorgegebenen Zeitplan durchgeführt. Die Laboranalysen erfolgten mit den gebräuchlichen standardisierten Labormethoden. Alle während der Studie durchgeführten Laborbestimmungen wurden im Prüfbogen dokumentiert. Jeglicher klinisch relevante pathologische Laborwert wurde zusätzlich als ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert.

2.6.3 Vitalparameter und klinische Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung

Es wurden Vitalparameter (Blutdruck, Pulsrate) bestimmt und jeweils eine körperliche Untersuchung bei Studienaufnahme und Studienende vorgenommen. Vitalparameter und klinische Zeichen und Symptome wurden im Prüfbogen dokumentiert. Die Messung des Blutdruckes erfolgte mithilfe üblicher Messgeräte, die Pulsrate wurde manuell bestimmt.

2.7 Wirksamkeitsparameter

2.7.1 Klinisches Ansprechen

- Überlebenszeit
- Bewertung des klinischen Ansprechens (bestes Ansprechen nach der Behandlung mit ACA125): Vollremission, Teilremission, unveränderter Zustand (stabile Erkrankung) oder progredienter Krankheitsverlauf nach ACA125-Therapie und während der Follow-up-Periode.

2.7.2 Immunologisches Ansprechen

2.7.2.1 Humorale Immunantwort

- Mittelwert, Minimum, Maximum sowie Ab3-Spannweite und positive Ab3-Antwort
- Mittelwert, Minimum, Maximum sowie HAMA-Spannweite und anti-isotypische (HAMA)-Antwort
- Verlauf der Ab1'-Antikörperbindungskapazität für CA125-positive (OAW42) und CA125-negative (SKOV3) Zelllinien und positive Ab1'-Antikörperbindungskapazität für CA125-positive (OAW42) und CA125-negative (SKOV3) Zelllinien
- Verlauf des Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexes und positive Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe
- Verlauf der freien Ab1'-Antikörper gegen das CA125-Antigen und positive Reaktion der freien Ab1'-Antikörper gegen das CA125-Antigen
- Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC): Verlauf der prozentualen Zelllyse und der Induktion der antikörperabhängigen zellvermittelten zytotoxischen (ADCC) Lyse CA125-positiver (OAW42) und CA125-negativer (SKOV3) Zelllinien

2.7.2.2 Zelluläre Immunantwort (zellvermittelte Zytotoxizität gegen humane Ovarialkarzinomzellen)

- Zellvermittelte Zytotoxizität (CMC): Verlauf der prozentualen Zellyse und der Induktion der zellvermittelten (CMC) Lyse CA125-positiver (OAW42) und CA125-negativer (SKOV3) Zelllinien

2.8 Sicherung der Datenqualität

Das Monitoring dieser Studie erfolgte durch Frau Dr. med. Gabriele Kenkenberg im Auftrag der Fa. Cell Control Biomedical Laboratories AG. Die klinische Monitorin kontrollierte die Prüfbögen in den Studienzentren hinsichtlich der Korrektheit der Datenerhebung und der Plausibilität. Im Falle unvollständiger oder unplausibler Daten wurden die Fragen der Monitorin mit den Prüfern geklärt. Die vollständig überprüften Prüfbögen wurden an die Fa. GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH gesandt. Die dort eingegangenen Daten wurden in die projektspezifische Datenbank (MS ACCESS 97) eingegeben. Die eingegebenen Daten wurden durch die bei der Fa. GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH zuständigen Personen hinsichtlich der Vollständigkeit und Plausibilität ausgewählter Datenelemente erneut manuell überprüft. Wurden weiterhin unvollständige oder unplausible Daten festgestellt, wurden Rückfragen formuliert und der klinischen Monitorin mit dem Auftrag übermittelt, die offenen Fragen mit dem Prüfer zu klären. Nach Abschluss der Dateneingabe erfolgte die Übermittlung der Daten an das Programm SAS (Version 8.02) zur biometrischen Auswertung.

2.9 Geplante statistische Methoden und Bestimmung der Fallzahl

2.9.1 Geplante statistische Methoden

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie erfolgte vorab keine Festlegung der biostatistischen Auswertungsmethoden.

2.9.2 Bestimmung der Fallzahl

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie wurde vorab keine Fallzahl-schätzung vorgenommen.

2.10 Eingesetzte statistische Methoden

2.10.1 Festlegung der Datensätze für die statistische Auswertung

Es wurden die Daten aller dokumentierten Patientinnen ausgewertet. Die bio-statistische Auswertung erfolgte gemäß den GCP-Kriterien.

2.10.2 Auswertung der Wirksamkeitsparameter

Wie oben beschrieben, wurde als Überlebenszeit die Zeit zwischen der ersten ACA125-Applikation und dem Todestag bzw. dem Tag der letzten Studienmaßnahme (sog. zensierte Daten) berücksichtigt. Bei 4 Patientinnen (Nr. 007, 092, 110 und 120), die während des Beobachtungszeitraums verstarben, lag das Todesdatum nicht vor. In diesen Fällen wurde anstelle des Todesdatums das Datum der letzten Untersuchung eingesetzt.

Die Überlebenszeitanalysen wurden nach dem Kaplan-Meier-Schätzverfahren durchgeführt. Es wurden der Median und der Mittelwert der Verteilungsfunktion der Überlebenszeit sowie die Spannweite der Überlebenszeiten berechnet.

In Bezug auf die Überlebenszeit erfolgte in einer Subgruppenanalyse der Vergleich zwischen Patientinnen mit positiver ($n = 81$) und solchen mit negativer Ab3-Immunantwort ($n = 38$) auf die ACA125-Behandlung. Die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen wurden mithilfe des Log-Rank-Tests statistisch getestet ($\alpha = 0,05$).

Alle übrigen Parameter wurden deskriptiv ausgewertet. Für quantitative Variablen (z. B. Laborparameter) wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum berechnet. Für qualitative und ordinale Variablen (z. B. das klinische Ansprechen) wurden die absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen ermittelt.

2.10.3 Auswertung der Sicherheitsparameter

Alle Sicherheitsparameter wurden deskriptiv ausgewertet.

Die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse wurden unter Berücksichtigung der bevorzugten Ausdrücke (preferred terms (PT)) für die entsprechenden System-Organ-Klassen (system organ classes (SOC)) zusammen mit dem Schweregrad, dem Zusammenhang mit der Studienmedikation, der Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen und dem Ausgang der unerwünschten Ereignisse berechnet. Für unerwünschte Ereignisse mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Gabe von ACA125 wurde zusätzlich der Schweregrad gemäß den NCI-CTC-Kriterien abgebildet.

Es bestand kein festgelegter Zeitplan für die Erhebung der Laborparameter. Laborparameter wurden erhoben, wenn dies durch den klinischen Verlauf oder zur Überwachung von Begleitbehandlungen, insbesondere antitumoralen Begleittherapien, angezeigt war. Daher ergaben sich zwischen den Patientinnen Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der erhobenen Laborparameter. Des Weiteren schwankten die zeitlichen Abstände der Laboruntersuchungen bei den Patientinnen sowohl intra- als auch interindividuell.

Um diese interindividuelle Inhomogenität der Patientendaten zu überwinden, wurde die statistische Auswertung der Laborparameter wie folgt durchgeführt: In einem ersten Schritt wurden für jeden Laborparameter der Mittelwert, das Minimum und Maximum sowie die Spannweite (Maximum minus Minimum) aller im Beobachtungszeitraum erhobenen Werte für jede Patientin berechnet. In einem zweiten Schritt wurden Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite jedes Laborparameters für jede Patientin deskriptiv statistisch ausgewertet.

Vitalparameter wurden nur bei 2 Patientinnen, klinische Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung nur für eine Patientin dokumentiert. Daher erfolgte keine statistische Auswertung der Vitalparameter und klinischen Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs

Insgesamt wurden 119 Patientinnen mit ACA125 behandelt. Zwei Studienabbrüche konnten als Dropout angesehen werden. In einem Fall entschied sich die Patientin selbst zum Studienabbruch. Bei einer weiteren Patientin erfolgte der Studienabbruch aus unbekanntem (nicht näher bezeichneten) Gründen.

3.1.1 Abweichungen vom Prüfplan

Bei 110 Patientinnen war mindestens eine platinhaltige Chemotherapie vorausgegangen. Fünf Patientinnen (Nr. 017, 023, 070, 099 und 129) hatten vorab keine platinhaltige Chemotherapie erhalten und erfüllten daher das entsprechende Einschlusskriterium nicht. Bei weiteren 4 Patientinnen (Nr. 012, 018, 100 und 124) fehlten die Angaben zu der vorausgegangenen Tumorbehandlung ganz, oder sie waren unvollständig.

3.1.2 Demographische Daten und weitere bei Studienbeginn erhobene Daten

3.1.2.1 Demographische Daten

Die Altersspanne der Patientinnen lag zwischen 20 und 79 Jahren. Der Mittelwert betrug 56,9 Jahre.

Tabelle 3.1–1: Alter (Jahre)

| | |
|--------------------|------|
| N | 115 |
| Mittelwert | 56,9 |
| Standardabweichung | 12,0 |
| Minimum | 20 |
| Median (50 %) | 58 |
| Maximum | 79 |

Tabelle 3.1–2: Altersgruppenverteilung

| Altersgruppenverteilung | n | % |
|--------------------------------|----------|----------|
| < 40 | 7 | 5,9 |
| 40 bis < 50 | 24 | 20,2 |
| 50 bis < 60 | 35 | 29,4 |
| 60 bis < 70 | 31 | 26,1 |
| 70 bis < 80 | 18 | 15,1 |
| Fehlende Angaben | 4 | 3,4 |
| Gesamt | 119 | 100,1 |

3.1.2.2 Begleiterkrankungen

Wesentliche Vor- und Begleiterkrankungen wurden durch die Prüfer dokumentiert.

Bei 34 Patientinnen (28,6 %) wurde mindestens eine klinisch relevante Erkrankung dokumentiert. Bei 11 Patientinnen (9,2 %) fand sich mehr als ein Eintrag (Maximum: 6 Erkrankungen). Die Gesamtzahl der Einträge belief sich auf 55.

Tabelle 3.1–3: Begleiterkrankungen

| Begleiterkrankungen | n | % |
|----------------------------|----------|----------|
| Ja | 34 | 28,6 |
| Nein | 85 | 71,4 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

3.1.2.3 Begleitmedikation

Insgesamt erhielten 65 Patientinnen (54,6 %) eine Begleitmedikation. Es erhielten 64 Patientinnen (53,8 %) neben der Behandlung mit ACA125 eine weitere antitumorale Therapie (d. h. Chemotherapie, Bestrahlung, Interleukin, andere Immunisierungen und Misteltherapie). Die Gesamtzahl der dokumentierten Einträge betrug 118. Bei 105 Einträgen lag der Grund für eine Begleitmedikation in der Progression der Erkrankung.

Tabelle 3.1–4: Begleitmedikation

| Begleitmedikation | n | % |
|-------------------|-----|-------|
| Ja | 65 | 54,6 |
| Nein | 54 | 45,4 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Tabelle 3.1–5: Antitumorale Therapie

| Antitumorale Therapie | n | % |
|-----------------------|-----|-------|
| Ja | 64 | 53,8 |
| Nein | 55 | 46,2 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

3.1.2.4 Indikation zur Studienteilnahme

3.1.2.4.1 Tumorentität

Bis auf 5 Patientinnen waren alle an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Dokumentiert wurden 2 Patientinnen mit einem Mammakarzinom (Nr. 042 und 051) und jeweils eine Patientin mit einem primären Peritonealkarzinom (Nr. 067) bzw. einem Mesothelkarzinom (Nr. 102). Bei weiteren 3 Patientinnen fehlten Angaben zur Tumorentität (Nr. 017, 041, 101).

Tabelle 3.1–6: Tumorentitäten

| Tumorentitäten | n | % |
|------------------|-----|-------|
| Ovarialkarzinom | 112 | 94,1 |
| Anderes Karzinom | 4 | 3,4 |
| Fehlende Angaben | 3 | 2,5 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

3.1.2.4.2 Dauer der Erkrankung

Die Dauer der Erkrankung (gerechnet vom Zeitpunkt der ersten Diagnose bis zum Einschluss in die Studie) bewegte sich zwischen 12 Tagen und 13 Jahren. Der Mittelwert der Erkrankungsdauer betrug 3,0 Jahre.

Tabelle 3.1–7: Dauer der Erkrankung (Jahre)

| | |
|--------------------|------|
| N | 119 |
| Mittelwert | 3,0 |
| Standardabweichung | 2,9 |
| Minimum | 0,0 |
| Median (50 %) | 2,1 |
| Maximum | 13,3 |

Tabelle 3.1–8: Häufigkeitsverteilung der Dauer der Erkrankung

| Häufigkeitsverteilung der | | |
|---------------------------|-----|-------|
| Dauer der Erkrankung | n | % |
| < 1 Jahr | 28 | 23,5 |
| 1 bis < 2 Jahre | 30 | 25,2 |
| 2 bis < 3 Jahre | 20 | 16,8 |
| 3 bis < 4 Jahre | 13 | 10,9 |
| 4 bis < 5 Jahre | 9 | 7,6 |
| ≥ 5 Jahre | 19 | 16,0 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

3.1.2.4.3 FIGO-Stadium des Tumors

Das FIGO-Stadium des Tumors wurde jeweils durch den Prüfer erhoben.

Bei 88 Patientinnen (73,9 %) fand sich ein Stadium FIGO III oder IV. Lediglich 6 (5,0 %) Patientinnen wiesen ein Stadium FIGO I oder II auf. Bei 25 Patientinnen (21,0 %) fehlte eine Dokumentation des FIGO-Stadiums.

Tabelle 3.1–9: FIGO-Stadium des Tumors

| FIGO-Stadium | n | % |
|------------------|-----|-------|
| I | 4 | 3,4 |
| II | 2 | 1,7 |
| III | 74 | 62,2 |
| IV | 14 | 11,8 |
| Fehlende Angaben | 25 | 21,0 |
| Gesamt | 119 | 100,1 |

3.1.2.4.4 Vorausgegangene antitumorale Therapie

Bei allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom (n = 112) war vorab eine Debulking-Operation durchgeführt worden. Insgesamt hatten 110 Patientinnen mindestens eine platinhaltige Chemotherapie erhalten. Weitere 5 Patientinnen (Nr. 017, 023, 070, 099 und 129) hatten vorab keine platinhaltige Chemotherapie erhalten und erfüllten daher das entsprechende Einschlusskriterium nicht. Bei weiteren 4 Patientinnen (Nr. 012, 018, 100 und 124) fehlten die Angaben zu der vorausgegangenen Tumorbehandlung ganz, oder sie waren unvollständig.

3.1.2.4.5 Erfassung des Ansprechens auf die vorausgegangene antitumorale Therapie

Das Ansprechen auf die vorausgegangene antitumorale Therapie war für 40 der 119 Patientinnen dokumentiert. Diese Patientinnen zeigten als bestes Gesamtansprechen: eine Vollremission bei 29 Frauen (24,4 %), eine Teilremission bei 3 (2,5 %), eine stabile Erkrankung bei 5 (4,2 %) und eine Progression bei 3 Frauen (2,5 %).

Tabelle 3.1–10: Bestes Gesamtansprechen auf die vorausgegangene antitumorale Therapie

| Bestes Gesamtansprechen | n | % |
|--------------------------------|------------|--------------|
| Vollremission | 29 | 24,4 |
| Teilremission | 3 | 2,5 |
| Stabile Erkrankung | 5 | 4,2 |
| Progrediente Erkrankung | 3 | 2,5 |
| Fehlende Angaben | 79 | 66,4 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

3.1.3 Erfassung der Therapietreue (Compliance)

Aufgrund der Applikationsart (intramuskuläre Injektion durch den Prüfarzt) erübrigte sich eine Ermittlung der Therapietreue (Compliance) in dieser Studie. Es kann eine Therapietreue von 100 % angenommen werden.

3.1.4 Ergebnisse der Wirksamkeitsuntersuchungen

3.1.4.1 Auswertung der Wirksamkeitsdaten

3.1.4.1.1 Klinisches Ansprechen

3.1.4.1.1.1 Überlebenszeit

Das mediane Überleben, bezogen auf alle mit ACA125 behandelten Patientinnen, betrug 19,4 Monate und bewegte sich zwischen 0,5 und 56,1 Monaten (Mittelwert: 22,2 Monate, Spannweite: 55,6 Monate).

Tabelle 3.1–11: Überlebenszeit (Monate)

| | |
|-----------------------------------|------|
| N | 119 |
| Zensiert | 68 |
| Mittelwert | 22,2 |
| Standardfehler | 2,1 |
| Minimum | 0,5 |
| Median (50 %) | 19,4 |
| Maximum | 56,1 |
| Spannweite (Maximum – Minimum) | 55,6 |

3.1.4.1.1.2 Beurteilung des klinischen Ansprechens

Am Ende der Studie wurde das klinische Ansprechen durch den Prüfer jeweils anhand der WHO-Kriterien beurteilt.

Eine Vollremission wurde bei 4 Patientinnen (3,4 %) beobachtet. Eine stabile Erkrankung wurde bei 30 Patientinnen (25,2 %) dokumentiert. Bei 62 Patientinnen (52,1 %) zeigte sich ein Fortschreiten der Tumorerkrankung.

Tabelle 3.1–12: Beurteilung des klinischen Ansprechens

| Klinisches Ansprechen | n | % |
|-------------------------|-----|-------|
| Vollremission | 4 | 3,4 |
| Teilremission | 0 | 0,0 |
| Stabile Erkrankung | 30 | 25,2 |
| Progrediente Erkrankung | 62 | 52,1 |
| Fehlende Angaben | 23 | 19,3 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

3.1.4.1.2 Immunologisches Ansprechen

3.1.4.1.2.1 *Humorale Immunantwort***Ab3**

Bereits vor der Behandlung mit ACA125 wurden Ab3 bei 6 Patientinnen nachgewiesen (Nr. 023: 1620 arb. U/ml, Nr. 059: 70 arb. U/ml, Nr. 078: 55 arb. U/ml, Nr. 097: 178 arb. U/ml, Nr. 133: 83 arb. U/ml, Nr. 138: 3761 arb. U/ml).

Tabelle 3.1–13: Bei Studienbeginn nachgewiesene Ab3

| Bei Studienbeginn nachgewiesene Ab3 | n | % |
|-------------------------------------|-----|-------|
| Ja | 6 | 5,0 |
| Nein | 113 | 95,0 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Für jede Patientin wurden Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite aller während des Behandlungszeitraums ermittelten Ab3-Werte biometrisch ausgewertet.

Tabelle 3.1–14: Während des Behandlungszeitraums gemessene Ab3 (arb. U/ml)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite |
|--------------------|------------|----------|------------|------------|
| N | 118 | 118 | 118 | 118 |
| Mittelwert | 142990,0 | 4927,2 | 487322,7 | 482395,5 |
| Standardabweichung | 946151,6 | 52527,9 | 2627222,9 | 2575853,6 |
| Minimum | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 5586,9 | 0,0 | 19625,0 | 19625,0 |
| Maximum | 10272839,6 | 570657,0 | 28174666,0 | 27604009,0 |

Eine positive Ab3-Antwort (> 1000 arb. U/ml) zeigte sich bei 81 Patientinnen (68,1 %). Die mittlere Anzahl ACA125-Applikationen bis zum Eintreten einer Ab3-Antwort betrug 5,6 und schwankte zwischen 1 und 21.

Tabelle 3.1–15: Ab3-Antwort (> 1000 arb. U/ml)

| Ab3-Antwort | n | % |
|-------------|-----|-------|
| Ja | 81 | 68,1 |
| Nein | 38 | 31,9 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Tabelle 3.1–16: Anzahl der ACA125-Applikationen bis zum Eintreten einer Ab3-Antwort

| | |
|--------------------|-----|
| N | 81 |
| Mittelwert | 5,6 |
| Standardabweichung | 3,4 |
| Minimum | 1 |
| Median (50 %) | 5 |
| Maximum | 21 |

HAMA

HAMA wurden bereits vor der Behandlung mit ACA125 bei 27 Patientinnen nachgewiesen.

Tabelle 3.1–17: Bei Studienbeginn nachgewiesene HAMA

| HAMA bei Studienbeginn | n | % |
|------------------------|-----|-------|
| Ja | 27 | 22,7 |
| Nein | 92 | 77,3 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Für jede Patientin wurden Mittelwert, Minimum, Maximum und Spannweite aller während des Behandlungszeitraums ermittelten HAMA-Werte biometrisch ausgewertet.

Tabelle 3.1–18: Während des Behandlungszeitraums gemessene HAMA (ng/ml)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite |
|--------------------|------------|-----------|-----------|------------|
| N | 119 | 119 | 119 | 119 |
| Mittelwert | 87671,0 | 19623,4 | 247487,1 | 227863,7 |
| Standardabweichung | 439859,4 | 173985,7 | 853741,6 | 741539,5 |
| Minimum | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 3492,0 | 0,0 | 11000,0 | 10619,0 |
| Maximum | 4646152,0 | 1884610,0 | 6689500,0 | 4804890,0 |

Eine positive HAMA-Antwort (> 100 ng/ml) zeigte sich bei 93 Patientinnen (78,2 %).

Tabelle 3.1–19: HAMA-Antwort (> 100 ng/ml)

| HAMA-Antwort | n | % |
|--------------|-----|-------|
| Ja | 93 | 78,2 |
| Nein | 26 | 21,8 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Ab1'-Bindungskapazität für CA125-positive (OAW42) und CA125-negative (SKOV3) Zelllinien

Für diese Auswertung wurden nur Patientinnen berücksichtigt, für die Werte sowohl vor Studienbeginn als auch bei Studienende vorlagen.

Nach der Behandlung mit ACA125 zeigte sich für CA125-positive (OAW42) Zelllinien ein Anstieg der Ab1'-Bindungskapazität um im Mittel 6,0 Prozent. Hingegen betrug die Zunahme der Ab1'-Bindungskapazität für CA125-negative Zelllinien (SKOV3) im Mittel nur 1,4 %.

Tabelle 3.1–20: Ab1'-Bindungskapazität für CA125-positive Zelllinien (OAW42) und CA125-negative Zelllinien (SKOV3)

| | OAW42 | | | SKOV3 | | |
|--------------------|-------|------|------------|-------|-------|------------|
| | vor | nach | nach – vor | vor | nach | nach – vor |
| N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| Mittelwert | 14,8 | 20,8 | 6,0 | 13,1 | 14,5 | 1,4 |
| Standardabweichung | 12,3 | 17,2 | 17,8 | 18,4 | 20,5 | 19,6 |
| Minimum | 3,6 | 2,9 | –69,5 | –0,3 | 0,0 | –85,4 |
| Median (50 %) | 11,2 | 13,0 | 3,1 | 6,6 | 5,1 | 0,1 |
| Maximum | 90,4 | 89,2 | 74,9 | 94,7 | 105,0 | 86,6 |

Zusätzlich zur Ermittlung der Absolutwerte wurde die Ab1'-Bindungskapazität durch den Prüfer auch semiquantitativ eingestuft. Die Ab1'-Bindungskapazität wurde bei 47 Patientinnen (39,5 %) als positiv eingestuft.

Tabelle 3.1–21: Ab1'-Bindungskapazität

| Ab1'-Bindungskapazität | n | % |
|------------------------|-----|-------|
| Positiv | 47 | 39,5 |
| Negativ | 64 | 53,8 |
| Fehlende Angaben | 8 | 6,7 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe

Für diese Auswertung wurden nur Patientinnen berücksichtigt, für die Werte sowohl vor Studienbeginn als auch bei Studienende vorlagen.

Nach der Behandlung mit ACA125 zeigten die Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe einen Anstieg der OD405-Werte um im Mittel 0,09.

Tabelle 3.1–22: Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe

| | vor | nach | nach – vor |
|--------------------|------------|-------------|-------------------|
| N | 108 | 108 | 108 |
| Mittelwert | 0,00 | 0,09 | 0,09 |
| Standardabweichung | 0,00 | 0,18 | 0,18 |
| Minimum | 0,00 | 0,00 | –0,01 |
| Median (50 %) | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Maximum | 0,02 | 1,35 | 1,33 |

Zusätzlich zur Ermittlung der Absolutwerte wurde die Bildung von Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexen durch den Prüfer auch semiquantitativ eingestuft. Die Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexreaktion war bei 42 Patientinnen (35,3 %) positiv.

Tabelle 3.1–23: Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe (semiquantitative Einstufung)

| Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe | n | % |
|---|----------|----------|
| Positiv | 42 | 35,3 |
| Negativ | 70 | 58,8 |
| Fehlende Angaben | 7 | 5,9 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Freie Ab1'-Antikörper gegen das CA125-Antigen

Für diese Auswertung wurden nur Patientinnen berücksichtigt, für die Werte sowohl vor Studienbeginn als auch bei Studienende vorlagen.

Nach der Behandlung mit ACA125 zeigte sich ein Anstieg der OD405-Werte um im Mittel 0,05 bei den freien Ab1'-Antikörpern.

Tabelle 3.1–24: Freie Ab1'-Antikörper

| | vor | nach | nach – vor |
|--------------------|------|------|------------|
| N | 107 | 107 | 107 |
| Mittelwert | 0,00 | 0,05 | 0,05 |
| Standardabweichung | 0,00 | 0,21 | 0,21 |
| Minimum | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Median (50 %) | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Maximum | 0,00 | 1,88 | 1,88 |

Zusätzlich zur Ermittlung der Absolutwerte wurde die freie Ab1'-Antwort gegen das CA125-Antigen durch den Prüfer auch semiquantitativ eingestuft. Die freie Ab1'-Antikörperantwort war bei 14 Patientinnen (11,8 %) positiv.

Tabelle 3.1–25: Freie Ab1'-Antikörperantwort

| Freie Ab1'-Antikörperantwort | n | % |
|------------------------------|-----|-------|
| Positiv | 14 | 11,8 |
| Negativ | 98 | 82,4 |
| Fehlende Angaben | 7 | 5,9 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC)

Für diese Auswertung wurden nur Patientinnen berücksichtigt, für die Werte sowohl vor Studienbeginn als auch bei Studienende vorlagen. Nach der Behandlung mit ACA125 zeigte sich eine mittlere Änderung der antikörperabhängigen zellvermittelten zytotoxischen (ADCC) Lyse von 3,8 % für (CA125-positive) OAW42- und von –0,3 % für (CA125-negative) SKOV3-Zelllinien.

Tabelle 3.1–26: ADCC-Lyserate (%) für OAW42-Zelllinien (CA125-positiv) und SKOV3-Zelllinien (CA125-negativ)

| | OAW42 | | | SKOV3 | | |
|--------------------|-------|-------|------------|-------|-------|------------|
| | vor | nach | nach – vor | vor | nach | nach – vor |
| N | 110 | 110 | 110 | 110 | 110 | 110 |
| Mittelwert | 1,2 | 5,0 | 3,8 | 0,8 | 0,5 | –0,3 |
| Standardabweichung | 11,8 | 17,7 | 12,9 | 11,6 | 11,9 | 7,2 |
| Minimum | –31,3 | –33,3 | –29,5 | –19,0 | –23,6 | –29,7 |
| Median (50 %) | 2,7 | 4,4 | 1,6 | –1,5 | –0,8 | 0,0 |
| Maximum | 35,4 | 100,0 | 64,6 | 45,3 | 51,7 | 39,7 |

Zusätzlich zur Ermittlung der Absolutwerte wurde die ADCC durch den Prüfer auch semiquantitativ eingestuft. Die ADCC-Antwort war bei 32 Patientinnen (26,9 %) positiv.

Tabelle 3.1–27: ADCC-Antwort

| ADCC-Antwort | n | % |
|------------------|-----|-------|
| Positiv | 32 | 26,9 |
| Negativ | 80 | 67,2 |
| Fehlende Angaben | 7 | 5,9 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

3.1.4.1.2.2 Zelluläre Immunantwort (zellvermittelte Zytotoxizität)

Für 18 Patientinnen wurde die zellvermittelte Zytotoxizität (CMC) ausgewertet. Nach der Behandlung mit ACA125 zeigte sich eine mittlere Änderung der zellvermittelten Lyse von 18,2 % für (CA125-positiv) OAW42- und von –0,2 % für (CA125-negativ) SKOV3-Zelllinien. Die CMC war bei 9 Patientinnen (50,0 %) positiv.

Tabelle 3.1–28: CMC-Lyserate (%) für OAW42-Zelllinien (CA125-positiv) und SKOV3-Zelllinien (CA125-negativ)

| | OAW42 | | | SKOV3 | | |
|--------------------|-------|------|------------|-------|------|------------|
| | vor | nach | nach – vor | vor | nach | nach – vor |
| N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| Mittelwert | 14,9 | 33,1 | 18,2 | 14,3 | 14,2 | –0,2 |
| Standardabweichung | 11,4 | 22,4 | 19,0 | 8,6 | 9,7 | 13,2 |
| Minimum | 0,0 | 10,0 | –9,0 | 0,0 | 6,0 | –21,0 |
| Median (50 %) | 17,5 | 25,0 | 16,0 | 11,5 | 12,0 | –0,5 |
| Maximum | 40,0 | 72,0 | 56,0 | 31,0 | 46,0 | 37,0 |

Tabelle 3.1–29: CMC-Antwort

| CMC-Antwort | n | % |
|-------------|----|-------|
| Positiv | 9 | 50,0 |
| Negativ | 9 | 50,0 |
| Gesamt | 18 | 100,0 |

3.1.4.2 Statistisch-biometrische Aspekte

3.1.4.2.1 Berücksichtigung von Kovariaten

Die vorliegende Studie war eine offene Multicenterstudie mit einer einzigen Behandlungsgruppe. Daher war eine Berücksichtigung von Kovariaten nicht erforderlich.

3.1.4.2.2 Umgang mit Studienabbrüchen und fehlenden Daten

Insgesamt waren 2 Studienabbrüche (Dropouts) zu verzeichnen. Es wurden keine zusätzlichen biometrischen Auswertungen zur Berücksichtigung dieser beiden Fälle vorgenommen.

Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.

3.1.4.2.3 Zwischenanalysen und Datenmonitoring

Die Daten von 42 Patientinnen wurden vorab ausgewertet und publiziert (Wagner 2001).

3.1.4.2.4 Multicenterstudien

Insgesamt nahmen vier Studienzentren in Deutschland (Bonn, Tübingen, Ulm, Frankfurt/Main) an der vorliegenden Studie teil. Datenauswertungen hinsichtlich möglicher zentrumsabhängiger Effekte der teilnehmenden Kliniken erfolgten für die Überlebenszeit, das klinische Ansprechen und die Ab3-Antwort. Hierbei wurden die beiden Studienzentren Frankfurt/Main und Ulm, deren Anteile am Gesamtpatientinnenkollektiv geringer waren, zu einem Zentrum zusammengelegt. Zentrumseffekte konnten für die ausgewerteten Parameter nicht beobachtet werden.

Tabelle 3.1–30: Zuordnung der Patientinnen zu den Studienzentren

| Studienzentrum | n | % |
|----------------|-----|-------|
| Bonn | 54 | 45,4 |
| Tübingen | 32 | 26,9 |
| Ulm | 21 | 17,6 |
| Frankfurt/Main | 12 | 10,1 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Tabelle 3.1–31: Überlebenszeit (Monate) in den einzelnen Studienzentren

| | Bonn | Frankfurt + Ulm | Tübingen |
|-----------------------------------|------------|-----------------|----------|
| N | 54 | 33 | 32 |
| Zensiert | 26 | 21 | 21 |
| Mittelwert | 23,9 | 20,0 | 14,8 |
| Standardfehler | 2,9 | 3,0 | 2,4 |
| Minimum | 1,3 | 1,0 | 0,5 |
| Median (50 %) | 20,6 | 15,3 | 17,1 |
| Maximum | 56,1 | 32,6 | 26,1 |
| Spannweite (Maximum – Minimum) | 54,8 | 31,7 | 25,6 |
| Log-Rank | p = 0,5190 | | |

Tabelle 3.1–32: Klinisches Ansprechen in den einzelnen Studienzentren

| Klinisches Ansprechen | Bonn | | Frankfurt + Ulm | | Tübingen | |
|----------------------------|------|------|-----------------|-------|----------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Vollremission | 2 | 3,7 | 2 | 6,1 | 0 | 0,0 |
| Teilremission | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Stabile Erkrankung | 24 | 44,4 | 4 | 12,1 | 2 | 6,3 |
| Progrediente Erkrankung | 20 | 37,0 | 22 | 66,7 | 20 | 62,5 |
| Fehlende Angaben | 8 | 14,8 | 5 | 15,2 | 10 | 31,3 |
| Gesamt | 54 | 99,9 | 33 | 100,1 | 32 | 100,1 |

Tabelle 3.1–33: Ab3-Antwort (> 100 arb. U/ml) in den einzelnen Studienzentren

| Ab3-Antwort | Bonn | | Frankfurt + Ulm | | Tübingen | |
|-------------|------|-------|-----------------|-------|----------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Ja | 37 | 68,5 | 22 | 66,7 | 22 | 68,8 |
| Nein | 17 | 31,5 | 11 | 33,3 | 10 | 31,3 |
| Gesamt | 54 | 100,0 | 33 | 100,0 | 32 | 100,0 |

3.1.4.2.5 Multipler Vergleich / Multiplizität

Die primäre biometrische Auswertung erfolgte deskriptiv. Daher ergaben sich keine Probleme hinsichtlich der Multiplizität.

3.1.4.2.6 Betrachtung eines Wirksamkeitskollektivs von Patientinnen

Es erfolgte keine Auswertung eines Wirksamkeitskollektivs (sog. „efficacy subset“) von Patientinnen.

3.1.4.2.7 Untersuchungen mit einer aktiven Kontrolle zum Äquivalenznachweis

Das Design dieser Studie umfasste keinen Äquivalenznachweis.

3.1.4.3 Auswertung von Subgruppen

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse bezüglich der Überlebenszeit unter Vergleich der Patientinnen mit einer positiven humoralen Immunantwort (Ab3-positiv: N = 81) mit denen mit einer negativen Ab3-Antwort (N = 38).

Die mittlere Überlebenszeit für Patientinnen mit einer positiven Ab3-Antwort betrug 23,4 Monate im Vergleich zu 4,9 Monaten für Patientinnen, bei denen sich keine Ab3-Antwort fand. Der Unterschied in der Überlebenszeit der beiden Subgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$, Log-Rank-Test). Es wurden in dieser Studie auch zwei Patientinnen mit Mammakarzinom behandelt. Eine dieser Patientinnen sprach auf die Behandlung mit ACA125 an und überlebte 8,8 Monate, während die andere Patientin nicht ansprach und nur 1,5 Monate überlebte.

Beide Subgruppen können in Bezug auf Alter, FIGO-Stadium des Tumors, bestes Ansprechen auf die vorausgegangene antitumorale Therapie sowie antitumorale Therapie während und nach der Behandlung mit ACA125 als homogen angesehen werden (s. Tabelle 3.1–34 bis 3.1–38 sowie Abbildung 3.1–1).

Es bestand zwischen den Gruppen ein Unterschied bezüglich der mittleren Anzahl ACA125-Applikationen während der Behandlungsperiode ($12,3 \pm 9,5$ für Ab3-positive vs. $4,3 \pm 2,1$ für Ab3-negative Patientinnen). Messbare Ab3-Titer zeigten sich im Mittel nach $4,4 \pm 3,1$ Applikationen (Median: 4) in der Ab3-

positiven und nach $4,6 \pm 3,0$ Applikationen (Median: 4,0) in der Ab3-negativen Gruppe.

Tabelle 3.1–34: Überlebenszeit (Monate) in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort

| | Ab3-positiv | Ab3-negativ |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| N | 81 | 38 |
| Zensiert | 51 | 17 |
| Mittelwert | 26,9 | 9,1 |
| Standardfehler | 2,6 | 2,2 |
| Minimum | 2,2 | 0,5 |
| Median (50 %) | 23,4 | 4,9 |
| Maximum | 56,1 | 32,6 |
| Spannweite (Maximum – Minimum) | 53,9 | 32,1 |
| Log-Rank | p < 0,0001 | |

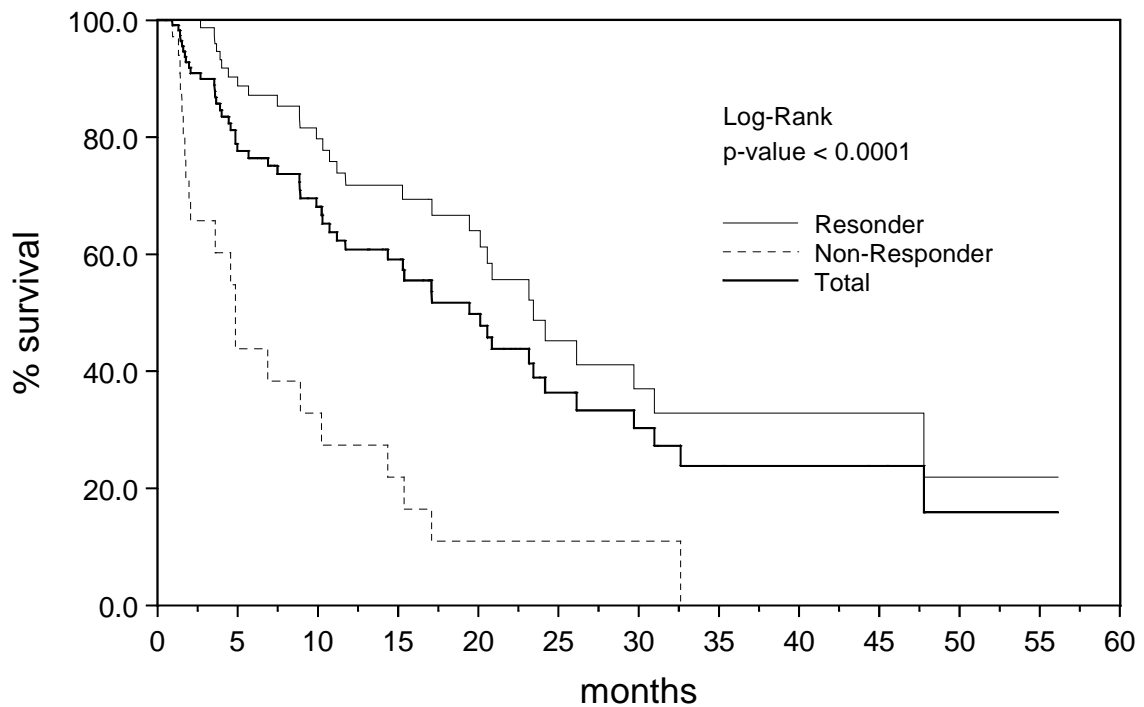


Abbildung 3.1–1: Überlebenszeit (Monate) in Abhängigkeit der Ab3-Antwort

Tabelle 3.1–35: Alter, Anzahl der ACA125-Applikationen während der Behandlung und Anzahl der ACA125-Applikationen bis zum Auftreten messbarer Ab3-Titer in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort

| | Ab3-positiv | | | Ab3-negativ | | |
|--------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Alter (Jahre) | ACA125-Applikationen ¹ | ACA125-Applikationen ² | Alter (Jahre) | ACA125-Applikationen ¹ | ACA125-Applikationen ² |
| N | 79 | 81 | 81 | 36 | 38 | 12 |
| Mittelwert | 56,9 | 12,3 | 4,4 | 56,8 | 4,3 | 4,6 |
| Standardabweichung | 11,8 | 9,5 | 3,1 | 12,5 | 2,1 | 3,0 |
| Minimum | 20 | 4 | 1 | 27 | 2 | 2 |
| Median (50 %) | 57 | 9 | 4 | 58,5 | 4 | 4 |
| Maximum | 79 | 46 | 21 | 76 | 12 | 13 |

¹ Anzahl der ACA125-Applikationen während der Behandlung

² Anzahl der ACA125-Applikationen bis zum Auftreten einer nachweisbaren Ab3-Antwort

Tabelle 3.1–36: FIGO-Stadium des Tumors in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort

| | Ab3-positiv | | Ab3-negativ | |
|------------------|-------------|-------|-------------|-------|
| | n | % | n | % |
| I | 1 | 1,2 | 3 | 7,9 |
| II | 2 | 2,5 | 0 | 0,0 |
| III | 49 | 60,5 | 25 | 65,8 |
| IV | 9 | 11,1 | 5 | 13,2 |
| Fehlende Angaben | 20 | 24,7 | 5 | 13,2 |
| Gesamt | 81 | 100,0 | 38 | 100,1 |

Tabelle 3.1–37: Bestes Gesamtansprechen auf die vorausgegangene antitumorale Therapie in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort

| | Ab3-positiv | | Ab3-negativ | |
|-------------------------|-------------|-------|-------------|-------|
| | n | % | n | % |
| Vollremission | 20 | 24,7 | 9 | 23,7 |
| Teilremission | 3 | 3,7 | 0 | 0,0 |
| Stabile Erkrankung | 4 | 4,9 | 1 | 2,6 |
| Progrediente Erkrankung | 2 | 2,5 | 1 | 2,6 |
| Fehlende Angaben | 52 | 64,2 | 27 | 71,1 |
| Gesamt | 81 | 100,0 | 38 | 100,0 |

Tabelle 3.1–38: Antitumorale Therapie während und nach der ACA125-Behandlung in Abhängigkeit von der Ab3-Antwort

| | Ab3-positiv | | Ab3-negativ | |
|-------------|-------------|-------|-------------|-------|
| | n | % | n | % |
| Ja | 46 | 56,8 | 18 | 47,4 |
| Nein | 35 | 43,2 | 20 | 52,6 |
| Gesamt | 81 | 100,0 | 38 | 100,0 |
| $\chi^2(1)$ | p = 0,3365 | | | |

3.1.4.4 Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit

Ziel der vorliegenden Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen anti-idiotypischen Antikörpers ACA125 in der Therapie von Ovarialkarzinomrezidiven. Die Ermittlung der Wirksamkeit erfolgte durch Evaluierung des klinischen Ansprechens und der Immunantwort auf die Vakzination mit ACA125.

Klinisches Ansprechen: In Bezug auf das klinische Ansprechen betrug die mediane Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv aller Patientinnen 19,4 Monate und lag zwischen 0,5 und 56,1 Monaten.

Eine Vollremission wurde bei 4 (3,4 %), eine stabile Erkrankung bei 30 (25,2 %) und eine Progression der Erkrankung bei 62 (52,1 %) Patientinnen beobachtet. Bei der Interpretation der Remissionsraten sollte berücksichtigt werden, dass die Behandlung mit ACA125 für den Großteil der Patientinnen eine der letzten Behandlungsoptionen darstellte und die Mehrheit der Patientinnen schon bei der Erstdiagnose an einem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III oder IV erkrankt war. Des Weiteren wurde das Ansprechen nicht anhand eines regulären Stagings, sondern vielmehr anhand des individuellen klinischen Verlaufes und dem Verlauf des CA125 beurteilt.

Immunologisches Ansprechen: Die Beurteilung des immunologischen Ansprechens erfolgte anhand der humoralen und zellulären Immunantwort.

Bei 6 Patientinnen wurden Ab3-Antikörper bereits vor der Behandlung mit ACA125 nachgewiesen. Nach der Behandlung mit ACA125 wurden spezifische

Ab3 mit Werten von über 1000 arb. U/l bei 81 Patientinnen gefunden, was einer spezifischen humoralen anti-anti-idiotypischen Ab3-Antwort bei 68 % aller Patientinnen entspricht.

HAMA waren bereits vor der Behandlung mit ACA125 bei 27 Patientinnen nachweisbar. Eine positive HAMA-Antwort (> 100 ng/ml) wurde bei 93 Patientinnen (78,2 %) während der ACA125-Behandlung beobachtet.

Nach Behandlung mit ACA125 stieg als Zeichen für die Anti-CA125-Reaktivität die mittlere Ab1'-Bindungskapazität für die humane Ca125-exprimierende Ovarialkarzinomzelllinie OAW42 um 6,0 Prozent, wohingegen die Ab1'-Bindungskapazität für CA125-negative Ovarialkarzinomzelllinien (SKOV3) lediglich um 1,4 Prozent anstieg. Die Ab1'-Bindungskapazität wurde bei 47 Patientinnen (39,5 %) als positiv eingestuft.

Während der ACA125-Therapie zeigten die Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe einen mittleren Anstieg der OD405-Werte um 0,09. Die mittlere freie Ab1'-Antikörperkonzentration zeigte einen Anstieg der OD405-Werte von 0,05. Die Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexbildung wurde bei 42 Patientinnen (35,3 %) als positiv eingestuft. Wesentliche Mengen freier Ab1'-Antikörper (freie Ab1'-Antikörperantwort) wurden bei 14 Patientinnen (11,8 %) nachgewiesen.

Die relativ geringe Häufigkeit einer positiven freien Ab1'-Antikörperantwort liegt in der Nachweismethodik begründet, da diese nur die freien Ab1' misst, während die an der Zelloberfläche von z. B. Tumorzellen gebundenen Ab1'-Antikörper nicht erfasst werden.

Der mittlere Prozentsatz der antikörperabhängigen zellvermittelten zytotoxischen (ADCC) Lyse von CA125-exprimierenden OAW42-Ovarialkarzinomzelllinien stieg um 3,8 %-Punkte, wohingegen bei CA125-negativen SKOV3-Ovarialkarzinomzelllinien keine relevanten Veränderungen der ADCC (mittlerer Abfall: $-0,3$ %) gefunden wurden. Eine relevante Induktion von antikörperabhängiger zellvermittelter Lyse von OAW42-Ovarialkarzinomzelllinien (positive ADCC-Antwort) fand sich bei 32 Patientinnen (26,9 %).

Zur Erfassung der zellulären Immunantwort wurde eine Untergruppe von 18 Patientinnen hinsichtlich der zellvermittelten Zytotoxizität (CMC) ausgewertet. Der mittlere Prozentsatz der zellvermittelten Zytotoxizität (CMC) gegenüber

CA125-exprimierenden OAW42-Ovarialkarzinomzelllinien stieg um 18,2 %-Punkte, während eine relevante Änderung der CMC für CA125-negative SKOV3-Ovarialkarzinomzelllinien (mittlerer Abfall der CMC: -0,2 %) nicht nachgewiesen wurde. Eine relevante Induktion der zellvermittelten Lyse von OAW42-Ovarialkarzinomzelllinien (positive CMC-Antwort) wurde bei 9 Patientinnen aus der Subgruppe von 18 Patientinnen beobachtet (50 %).

Klinisches und immunologisches Ansprechen: Es erfolgte eine Subgruppenanalyse bezüglich der Überlebenszeit unter Vergleich der Patientinnen mit einer positiven Immunantwort im Sinne einer Induktion spezifischer anti-anti-idiotypischer Ab3-Antikörper nach Behandlung mit ACA125 (Ab3-Antwort: N = 81) mit denen mit einer negativen Ab3-Antwort (N = 38). Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen mit einer positiven Ab3-Antwort betrug 23,4 Monate im Vergleich zu nur 4,9 Monaten für Patientinnen, bei denen sich keine Ab3-Antwort fand. Der Unterschied in der Überlebenszeit der beiden Subgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$, Log-Rank-Test). Beide Subgruppen können in Bezug auf Alter, FIGO-Stadium des Tumors, bestes Ansprechen auf die vorausgegangene antitumorale Therapie sowie antitumorale Therapie während und nach der Behandlung mit ACA125 als homogen angesehen werden. Daher hatten diese Faktoren – einschließlich des FIGO-Stadiums vor der ACA125-Behandlung und der zusätzlichen antitumoralen Begleittherapie – keinen Einfluss auf die Resultate dieser Subgruppenanalyse, was die Wirksamkeit von ACA125 belegt.

Obgleich es in beiden Subgruppen hinsichtlich der Gesamtanzahl der ACA125 Applikationen Unterschiede gab, fanden sich messbare Ab3-Titer in der Ab3-Responder-Gruppe nach etwa der gleichen mittleren Anzahl von Applikationen ($4,4 \pm 3,1$ Applikationen, Median: 4) wie in der Non-Responder-Gruppe ($4,3 \pm 2,1$ Applikationen). Somit erhielt auch die Gruppe der Non-Responder eine ausreichende Anzahl Applikationen, um eine spezifische humorale Immunantwort entwickeln zu können. Es scheint daher wahrscheinlich, dass der Unterschied im Überleben von der Induktion einer Immunantwort nach Vakzination mit ACA125 abhängig war und dass die größere Anzahl von ACA125-Applikationen bei Ab3-Respondern vermutlich aufgrund des besseren Thera-

pieeffekts und günstigeren klinischen Verlaufs zu einem längeren Überleben dieser Patientinnen führte.

Insgesamt konnte bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Patientinnen (81 von 119; 68,1 %) durch die Vakzination mit ACA125 eine positive spezifische anti-anti-idiotypische Ab3-Antwort induziert werden. Diese Patientinnen können als sog. Responder auf die Behandlung mit ACA125 betrachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen mit einer positiven im Vergleich zu denen mit einer negativen humoralen anti-anti-idiotypischen Ab3-Antwort signifikant ($p < 0,0001$) länger überlebten (mediane Überlebenszeit: 23,4 Monate gegenüber 4,9 Monate) und somit für die Behandlung mit ACA125 ein klarer Therapienutzen bestand. Unter denjenigen Patientinnen, die auf die ACA125-Vakzinierung ansprachen, war eine der beiden Patientinnen mit einem Mammakarzinom; dies ist ein Hinweis darauf, dass auch Patientinnen mit anderen CA125-exprimierenden Tumorentitäten als dem Ovarialkarzinom von einer Therapie mit ACA125 profitieren könnten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich bei 39,5 % der Patientinnen eine spezifische anti-CA125-Reaktion gegen humane Ovarialkarzinomzelllinien (OAW42) auslösen ließ. Gegenüber menschlichen Ovarialkarzinomzelllinien (OAW42) zeigten 27 % der Patientinnen eine relevante Induktion der antikörperabhängigen zellvermittelten Lyse, und bei der Hälfte der Patientinnen einer Untergruppe (N = 18) wurde die zellvermittelte Lyse relevant induziert.

3.2 Bewertung der Sicherheit

3.2.1 Umfang der Behandlungen

3.2.1.1 Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung war vom klinischen Verlauf abhängig.

Die statistische Auswertung der Behandlungsdauer bezog sich auf den Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Applikation von ACA125. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 9,7 Monate (Minimum: 0,5 Monate, Maximum: 54,8 Monate). Bei 108 Patientinnen (90,8 %) betrug die Dauer der Behandlung mit ACA125 weniger als 2 Jahre.

Tabelle 3.2–1: Dauer der Behandlung (Monate)

| | |
|--------------------|------|
| N | 118 |
| Mittelwert | 9,7 |
| Standardabweichung | 11,6 |
| Minimum | 0,5 |
| Median (50 %) | 4,9 |
| Maximum | 54,8 |

Tabelle 3.2–2: Unterteilung der Dauer der Behandlung in Gruppen

| | n | % |
|-----------------------|-----|------|
| < 6 Monate | 65 | 54,6 |
| 6 Monate bis < 1 Jahr | 21 | 17,6 |
| 1 bis < 2 Jahre | 22 | 18,5 |
| 2 bis < 3 Jahre | 3 | 2,5 |
| ≥ 3 Jahre | 7 | 5,9 |
| Fehlende Angaben | 1 | 0,8 |
| Gesamt | 119 | 99,9 |

3.2.1.2 Dosierung

Die Patientinnen erhielten 4 ACA125-Immunisierungen im Abstand von zwei Wochen und in der Folge monatlich 2 mg anti-idiotypischen ACA125-Antikörper.

Insgesamt wurden 1156 ACA125-Applikationen durchgeführt, wobei eine Patientin die maximale Anzahl von 46 Injektionen erhielt. Die mittlere Anzahl von Applikationen pro Patientin betrug 9,7.

Einer Patientin wurden die initialen 10 von insgesamt 36 Applikationen als 1-mg-Dosis des anti-idiotypischen Antikörpers ACA125 verabreicht. Alle übrigen 118 Patientinnen erhielten bei jeder Vakzination eine Injektion des anti-idiotypischen Antikörpers ACA125 in der 2-mg-Dosis.

Tabelle 3.2–3: Anzahl der ACA125-Applikationen pro Patientin

| | |
|--------------------|-----|
| N | 119 |
| Mittelwert | 9,7 |
| Standardabweichung | 8,8 |
| Minimum | 2 |
| Median (50 %) | 6 |
| Maximum | 46 |

Tabelle 3.2–4: Unterteilung der Anzahl der ACA125-Applikationen in Gruppen

| | n | % |
|-------------|-----|-------|
| < 5 | 29 | 24,4 |
| 5 bis < 10 | 51 | 42,9 |
| 10 bis < 20 | 23 | 19,3 |
| ≥ 20 | 16 | 13,4 |
| Gesamt | 119 | 100,0 |

Tabelle 3.2–5: Dosis der einzelnen ACA125-Applikationen

| | n | % |
|------------------|------|-------|
| 1 mg | 10 | 0,9 |
| 2 mg | 1140 | 98,6 |
| Fehlende Angaben | 6 | 0,5 |
| Gesamt | 1156 | 100,0 |

3.2.2 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des WHO Adverse Reaction Dictionary gemäß der System-Organ-Klasse (system organ class (SOC), WHO A) und dem bevorzugten Begriff (preferred term (PT), WHO B) codiert.

3.2.2.1 Zusammenfassende Darstellung der unerwünschten Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse sollten im Prüfbogen (CRF) dokumentiert werden.

Insgesamt wurden 101 unerwünschte Ereignisse bei 43 Patientinnen berichtet. Bei Patientinnen, die während der Studie verstarben, wurde der Tod nicht als unerwünschtes Ereignis (UE) oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) dokumentiert. Es wurden nur das Todesdatum und die Todesursache im CRF erfasst. Außer den während der Studie aufgetretenen Todesfällen wurden 6 unerwünschte Ereignisse als „schwerwiegend“ klassifiziert.

Der am häufigsten dokumentierte bevorzugte Begriff (PT) war „lokale Reaktion an der Applikations-/Injektions-/Inzisions-/Insertionsstelle (n = 25). Den CRF-Origineleinträgen zufolge handelte es sich bei diesen unerwünschten Wirkungen um lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle) in Zusammenhang mit der Applikation von ACA125. Weitere häufige unerwünschte Ereignisse waren Übelkeit (n = 8), Erbrechen (n = 6), Thrombozytopenie (n = 6) und Leukozytopenie (n = 6).

Ein kausaler Zusammenhang mit der Applikation der Studienmedikation konnte bei 46 unerwünschten Ereignissen (45,5 %) nicht ausgeschlossen werden.

Von den unerwünschten Ereignissen bildeten sich 68 komplett zurück, während 19 zum Zeitpunkt des individuellen Studienendes noch weiterbestanden. Im Falle von 9 unerwünschten Ereignissen war der Ausgang unbekannt, oder es fehlten die entsprechenden Angaben.

Tabelle 3.2–6: Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen

| | n | % |
|------------------|-----|------|
| Ja | 43 | 36,1 |
| Nein | 75 | 63,0 |
| Fehlende Angaben | 1 | 0,8 |
| Gesamt | 119 | 99,9 |

3.2.2.2 Aufstellung unerwünschter Ereignisse

Die folgende Tabelle zeigt die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Jedes unerwünschte Ereignis wurde samt der System-Organ-Klasse, dem bevorzugten Begriff (PT), dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation sowie der absoluten und relativen Häufigkeit seines Auftretens tabellarisch erfasst. Für ein unerwünschtes Ereignis wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen, wenn im CRF ein „gesicherter Zusammenhang“, ein „wahrscheinlicher Zusammenhang“ oder ein „möglicher Zusammenhang“ vermerkt war, wenn der Zusammenhang „nicht zu beurteilen“ war oder wenn „fehlende Angaben“ zur Einstufung vorlagen.

Tabelle 3.2–7: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach ihrem Zusammenhang mit der Studienmedikation (N = 101)

| System-Organ-Klasse/ Bevorzugter Begriff | Bestehender Zusammenhang | | Kein Zusammenhang | | Gesamt | |
|--|-----------------------------|-------------|----------------------|-------------|-----------|-------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| 0100: Skin and appendages disorders | 37 | 68,5 | 22 | 66,7 | 22 | 68,8 |
| 0012: Eczema | 17 | 31,5 | 11 | 33,3 | 10 | 31,3 |
| 0024: Pruritus | 37 | 68,5 | 22 | 66,7 | 22 | 68,8 |
| 0200: Musculo-skeletal system disorders | 1 | 2,2 | 1,8 | 1,8 | 2 | 2,0 |
| 1347: Skeletal pain | 1 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 1 | 1,0 |
| 0300: Collagen disorders | 0 | 0,0 | 1,8 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0079: Arthritis Rheumatoid | 0 | 0,0 | 3,6 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 0410: Central & peripheral nervous system disorders | 0 | 0,0 | 3,6 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 0124: Neuralgia | 1 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 1 | 1,0 |
| 0420: Autonomic nervous system disorders | 1 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 1 | 1,0 |
| 0207: Flushing | 0 | 0,0 | 1,8 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0600: Gastro-intestinal system disorders | 0 | 0,0 | 1,8 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0228: Vomiting | 1 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 1 | 1,0 |
| 0268: Abdominal pain | 1 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 1 | 1,0 |
| 0291: Gastritis | 10 | 21,7 | 12,7 | 12,7 | 17 | 16,8 |
| 0700: Liver and biliary system disorders | 0 | 0,0 | 7 | 12,7 | 7 | 6,9 |
| 0339: Bilirubinemia | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 1334: Gamma-GT increased | 0 | 0,0 | 4 | 7,3 | 4 | 4,0 |
| 1346: Hepatic enzymes increased | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0800: Metabolic and nutritional disorders | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 0394: LDH increased | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0777: Iron metabolism disorder | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |

| System-Organ-Klasse/ Bevorzugter Begriff | Bestehender Zusammenhang | | Kein Zusammenhang | | Gesamt | |
|---|-----------------------------|-------------|----------------------|-------------|-----------|-------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| 1010: Metabolic and nutritional disorders | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0210: Hypertension | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1040: Vascular (extrac.) disorders | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0471: Thrombophlebitis leg | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1100: Respiratory system disorders | 0 | 0,0 | 4 | 4,0 | 4 | 4,0 |
| 0524: Pleural effusion | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0527: Pleurisy | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0540: Sinusitis | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0543: Upper respiratory tract infection | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1210: Red blood cell disorders | 0 | 0,0 | 6 | 10,9 | 6 | 5,9 |
| 0544: Anemia | 0 | 0,0 | 4 | 7,3 | 4 | 4,0 |
| 1251: Erythrocytes abnormal | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 1220: White cell and RES disorders | 2 | 4,3 | 5 | 9,1 | 7 | 6,9 |
| 0576: Leucocytosis | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0908: Leucopenia | 2 | 4,3 | 4 | 7,3 | 6 | 5,9 |
| 1230: Platelet, bleeding & clotting disorders | 1 | 2,2 | 7 | 12,7 | 8 | 7,9 |
| 0451: Embolism pulmonary | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0593: Thrombocytemia | 1 | 2,2 | 5 | 9,1 | 6 | 5,9 |
| 0594: Thrombocytopenia | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1300: Urinary system disorders | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 0367: BUN Increased | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0599: Cystitis | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1420: Reprod. disorders, female | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0668: Vaginal hemorrhage | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1700: Neoplasms | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 0854: Hepatic neoplasm malignant | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1067: Lipoma | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 1810: Body as a whole – general disorders | 5 | 10,9 | 3 | 5,5 | 8 | 7,9 |
| 0715: Ascites | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 0725: Fever | 3 | 6,5 | 0 | 0,0 | 3 | 3,0 |
| 0730: Pain | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 0731: Chills | 2 | 4,3 | 0 | 0,0 | 2 | 2,0 |
| 1820: Application site disorders | 25 | 54,3 | 1 | 1,8 | 26 | 25,7 |
| 0047: Application/injection/incision/ insertion site reaction | 25 | 54,3 | 0 | 0,0 | 25 | 24,8 |
| 1035: Application/injection/incision/ insertion/ device complication | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | 1 | 1,0 |
| 2000: Secondary terms – events | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |
| 2027: procedure (medical/surgical/health service) | 0 | 0,0 | 2 | 3,6 | 2 | 2,0 |

3.2.2.3 Auswertung unerwünschter Ereignisse

Die Beurteilung eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen einem unerwünschten Ereignis und der Prüfbehandlung sollte durch den Prüfer

erfolgen. Es standen folgende Kategorien zur Verfügung: „gesicherter Zusammenhang“, „wahrscheinlicher Zusammenhang“, „möglicher Zusammenhang“, „kein Zusammenhang“ bzw. „nicht zu beurteilen“.

Tabelle 3.2–8: Kausaler Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse mit der Studienmedikation

| | n | % |
|-------------------------------|-----|-------|
| Gesicherter Zusammenhang | 5 | 5,0 |
| Wahrscheinlicher Zusammenhang | 24 | 23,8 |
| Möglicher Zusammenhang | 15 | 14,9 |
| Kein Zusammenhang | 55 | 54,5 |
| Nicht zu beurteilen | 2 | 2,0 |
| Fehlende Angaben | 0 | 0,0 |
| Gesamt | 101 | 100,2 |

Unerwünschte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte (d. h. für die Kategorien „gesicherter Zusammenhang“, „wahrscheinlicher Zusammenhang“, „möglicher Zusammenhang“, „nicht zu beurteilen“ oder „fehlende Angaben“), wurden gegebenenfalls gemäß den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) beurteilt. Der Toxizität wird dabei ein Schweregrad von I bis IV zugeordnet. Die folgende Tabelle zeigt Toxizitätsgrade der unerwünschten Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte (N = 46). Die Mehrzahl dieser unerwünschten Ereignisse waren vom Toxizitätsgrad I (93,5 %). Das häufigste unerwünschte Ereignis, für das ein Zusammenhang mit der Applikation von ACA125 nicht ausgeschlossen werden konnte, war die „lokale Reaktion an der Applikations-/Injektions-/Inzisions-/Insertionsstelle (n = 25). Den CRF-Originaleinträgen zufolge handelte es sich bei diesen 25 unerwünschten Ereignissen um lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle) in Zusammenhang mit der Applikation von ACA125 bei 13 Patientinnen.

Weitere unerwünschte Ereignisse, bei denen möglicherweise ein Zusammenhang mit der Applikation von ACA125 bestand, waren Übelkeit (n = 5), Fieber (n = 3), Erbrechen (n = 3), Schüttelfrost (n = 2) und Leukozytopenie (n = 2). Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden jeweils einmal dokumentiert: Abdominalschmerzen, rheumatoide Arthritis, Ekzem, Flush, Gastritis und Thrombozytämie. Mit Ausnahme zweier unerwünschter Ereignisse waren alle genannten Reaktionen von leichter Intensität (Grad I gemäß den NCI-CTC-Kriterien). Der Flush (Histamin-Flush) und eine der beiden Leukozytopenien wurden als Grad II gemäß NCI CTC klassifiziert. Auf die Thrombozytämie ist das NCI-CTC-Klassifikationssystem nicht anwendbar. Daher erfolgte keine Einstufung. Die maximale Thrombozytenzahl bei dieser Patientin betrug 727.000 pro μl .

Bei allen anderen unerwünschten Ereignissen schien kein kausaler Zusammenhang mit der Applikation von ACA125 zu bestehen. Gleiches gilt auch für weitere klinisch relevante pathologische Laborwerte. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ohne kausalen Zusammenhang mit ACA125 waren Anämie oder Veränderungen der Erythrozyten (n = 6), Thrombozytämie (n = 5), Leukozytopenie (n = 4), Erhöhung der Gamma-GT (n = 4) und Übelkeit und Erbrechen in jeweils 3 Fällen.

Tabelle 3.2–9: Toxizitätseinstufung gemäß NCI CTC

| Grad der Toxizität | n | % |
|--------------------|----|-------|
| 1 | 43 | 93,5 |
| 2 | 2 | 4,3 |
| 3 | 0 | 0,0 |
| 4 | 0 | 0,0 |
| Fehlende Angaben | 1 | 2,2 |
| Gesamt | 46 | 100,0 |

Bei 68 unerwünschten Ereignissen (67,3 %) war das Ereignis bereits vor Ende der Studie vollständig rückläufig.

Tabelle 3.2–10: Ausgang der unerwünschten Ereignisse

| | n | % |
|------------------------|-----|-------|
| Vollständig rückläufig | 68 | 67,3 |
| Andauernd | 19 | 18,8 |
| Unbekannt | 5 | 5,0 |
| Fehlende Angaben | 9 | 8,9 |
| Gesamt | 101 | 100,0 |

Therapeutische Maßnahmen waren bei 9 unerwünschten Ereignissen erforderlich.

Tabelle 3.2–11: Therapeutische Maßnahmen

| | n | % |
|------------------|-----|-------|
| Ja | 9 | 8,9 |
| Nein | 68 | 67,3 |
| Fehlende Angaben | 24 | 23,8 |
| Gesamt | 101 | 100,0 |

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten im Mittel nach 4,5 ACA125-Applikationen auf.

Tabelle 3.2–12: Anzahl Applikationen bis zum Auftreten eines behandlungsbedingten UE

| | |
|--------------------|-----|
| N | 44 |
| Mittelwert | 4,5 |
| Standardabweichung | 2,6 |
| Minimum | 1 |
| Median (50 %) | 4 |
| Maximum | 11 |

Unter den unerwünschten Ereignissen mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation entwickelten sich lokale Reaktionen am Applikationsort

(PT-Code 0047 gemäß WHO-ART-Klassifikation) im Mittel nach 4,7 Applikationen von ACA125.

Tabelle 3.2–13: Anzahl Applikationen bis zum Auftreten eines UE (PT-Code: 0047)

| | |
|--------------------|-----|
| N | 24 |
| Mittelwert | 4,7 |
| Standardabweichung | 2,9 |
| Minimum | 1 |
| Median (50 %) | 4 |
| Maximum | 11 |

3.2.3 Todesfälle, andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und weitere bedeutsame unerwünschte Ereignisse

Insgesamt verstarben 51 Patientinnen (42,9 %) während des Beobachtungszeitraumes. Es ereigneten sich in dieser Studie 6 weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Originaleinträge: „Lebermetastasen“, „Lungenembolie“, „Pleuraerguss“, „Aszites“ (n = 2), „Totalendoprothese“). Keines dieser Ereignisse stand in kausalem Zusammenhang mit der Applikation der Studienmedikation, und alle Ereignisse bildeten sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes vollständig zurück bzw. der Ausgang war unbekannt oder die Einträge bezüglich des Ausgangs fehlten.

Tabelle 3.2–14: Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

| | n | % |
|--------|-----|-------|
| Ja | 6 | 5,9 |
| Nein | 95 | 94,1 |
| Gesamt | 101 | 100,0 |

3.2.4 Bewertung der klinischen Laborparameter

Es wurden die folgenden Parameter statistisch ausgewertet:

Klinisch-chemische Blutparameter: Gesamtbilirubin (mg/dl), Kreatinin (mg/dl), GOT (U/l), GPT (U/l), Gamma-GT (U/l), Cholinesterase (U/l), Blutharnstoff (mg/dl), Harnsäure (mg/dl), AP (U/l), LDH (U/l), Albumin (g/dl), Glukose (mg/dl);

Elektrolyte: Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Calcium (mmol/l);

Gerinnungsparameter: PTT (sec), PT (%);

Blutbild: Erythrozyten (Mio.), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%), MCV (fl), MCH (pg), MCHC (%), Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$), Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$), neutrophile Granulozyten (%), eosinophile Granulozyten (%), basophile Granulozyten (%), Lymphozyten (%), Monozyten (%).

Klinisch relevante Veränderungen der Laborparameter während der Studie wurden als unerwünschte Ereignisse dokumentiert und sind in Abschnitt 3.2.2.2 beschrieben.

Auf eine detaillierte Beurteilung der einzelnen erhobenen Laborparameter wird bewusst verzichtet, da, wie oben erwähnt, lediglich zwei der erfassten Leukozytopenien sowie eine Thrombozytämie möglicherweise mit der Applikation von ACA125 in Zusammenhang standen. Bei der Beurteilung der Laborparameter sollte des Weiteren die fortgeschrittene Erkrankungssituation der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und die Möglichkeit der gleichzeitig mit der Applikation von ACA125 verabreichten antitumoralen Therapie (z. B. Chemotherapie) mit den entsprechenden Laborwertveränderungen (Hämatotoxizität, Nephrotoxizität etc.) berücksichtigt werden.

3.2.5 Vitalparameter und klinische Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung

Vitalparameter und klinische Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung wurden nur für eine Patientin dokumentiert. Daher erfolgte keine statistische Auswertung der Vitalparameter und klinischen Zeichen und Symptome bei der körperlichen Untersuchung.

3.2.6 Schlussfolgerungen zur Sicherheit

Ziel der vorliegenden Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen anti-idiotypischen Antikörpers ACA125 in der Therapie von Ovarialkarzinomrezidiven. Die Ermittlung der Sicherheit erfolgte durch Evaluierung von Behandlungsumfang, unerwünschten Ereignissen und Laborparametern.

Umfang der Behandlungen: Insgesamt wurden 1156 Vakzinationen mit ACA125 durchgeführt. Im Mittel erhielten die Patientinnen 9,7 Applikationen von ACA125 über einen Zeitraum von 2 Wochen bis zu 54,8 Monaten. Eine Patientin erhielt bei den ersten 10 von insgesamt 30 ACA125-Vakzinationen initial eine Dosis von 1 mg. Alle übrigen Patientinnen erhielten bei jeder Injektion 2 mg des anti-idiotypischen Antikörpers ACA125.

Unerwünschte Ereignisse: Insgesamt wurden 101 unerwünschte Ereignisse bei 43 Patientinnen berichtet. Von diesen wurden 6 als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert. 51 Patientinnen (43 %) verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Diese Todesfälle wurden nicht als unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Bei keinem der Todesfälle bzw. 6 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand ein kausaler Zusammenhang mit der Applikation von ACA125.

Für 46 (45,5 %) der nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnte ein kausaler Zusammenhang mit der Applikation der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden. Die Mehrzahl (93,5 %) dieser unerwünschten Ereignisse waren vom Toxizitätsgrad I gemäß NCI CTC.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen mit einem möglichen Zusammenhang mit der Applikation von ACA125 handelte es sich um 25 lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle), die bei 13 Patientinnen nach Applikation von ACA125 auftraten. Weitere unerwünschte Ereignisse, bei denen möglicherweise ein Zusammenhang mit der Applikation von ACA125 bestand, waren Übelkeit (n = 5), Fieber (n = 3), Erbrechen (n = 3), Schüttelfrost (n = 2) und Leukozytopenie (n = 2). Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden jeweils einmal dokumentiert: Abdominalschmerzen, rheumatoide Arthritis, Ekzem,

Flush, Gastritis und Thrombozytämie. Mit Ausnahme zweier unerwünschter Ereignisse waren alle genannten Reaktionen von leichter Intensität (Grad I gemäß den NCI-CTC-Kriterien). Der Flush (Histamin-Flush) und eine der Leukozytopenien wurden als Grad II gemäß NCI CTC klassifiziert. Auf die Thrombozytämie ist das NCI-CTC-Klassifikationssystem nicht anwendbar. Daher erfolgte keine Schweregradeinstufung. Die maximale Thrombozytenzahl bei dieser Patientin betrug 727.000 pro μl . Der Kausalzusammenhang zwischen lokalen Reaktionen auf die Vakzination mit ACA125 erscheint offensichtlich. Lokale Reaktionen traten bei 13 % der Patientinnen auf. Alle übrigen unerwünschten Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit ACA125 nicht ausgeschlossen werden konnte, waren wesentlich seltener und möglicherweise zum Teil eher allergische Reaktionen oder Intoleranzen (z. B. Histamin-Flush, Ekzem, Übelkeit, Erbrechen). Aufgrund der Beschaffenheit des anti-idiotypischen Antikörpers und der Art der Behandlungsmethode sind allergische Reaktionen auf ACA125 nicht auszuschließen. Die klinisch relevanten Veränderungen von Laborparametern (Leukozytopenie, $n = 2$; Thrombozytämie, $n = 1$) sind jedoch wahrscheinlich eher durch die Grunderkrankung (d. h. Progression der Erkrankung bzw. Metastasenbildung und -wachstum) oder andere Faktoren wie eine zusätzliche antitumorale Begleittherapie (z. B. Chemotherapie) bedingt, wenn auch ein Zusammenhang mit ACA125 bis heute nicht auszuschließen ist.

Bei allen anderen unerwünschten Ereignissen schien kein kausaler Zusammenhang mit der Applikation von ACA125 zu bestehen. Gleiches gilt auch für weitere klinisch relevante pathologische Laborwerte. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ohne kausalen Zusammenhang mit ACA125 waren Anämie oder Veränderungen der Erythrozyten ($n = 6$), Thrombozytämie ($n = 5$), Leukozytopenie ($n = 4$), Erhöhung der Gamma-GT ($n = 4$) und Übelkeit und Erbrechen in jeweils 3 Fällen. Diese unerwünschten Ereignisse waren höchstwahrscheinlich durch die begleitende zusätzliche Chemotherapie und die daraus resultierende Knochenmarkdepression oder durch eine Verschlechterung der als Studienindikation definierten Erkrankung mit Tumorprogression oder Metastasenbildung bzw. -wachstum bedingt.

Bewertung der klinischen Laborparameter: Es bestand kein festgelegter Zeitplan für die Erhebung der Laborparameter. Laborparameter wurden

erhoben, wenn dies durch den klinischen Verlauf oder zur Überwachung von Begleitbehandlungen, insbesondere antitumoralen Begleittherapien, angezeigt war. Alle klinisch relevanten Veränderungen der Laborparameter während der Studie wurden als unerwünschte Ereignisse dokumentiert und werden im Abschnitt über die unerwünschten Ereignisse in den Schlussfolgerungen zur Sicherheit dargestellt und diskutiert.

Schlussfolgerung: Im Allgemeinen wurde die wiederholte Vakzination mit ACA125 gut vertragen. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit kausalem Zusammenhang zur Applikation von ACA125 auf. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse mit kausalem Zusammenhang zur Applikation von ACA125 waren lokale Reaktionen am Injektionsort. Zusätzlich traten vereinzelt gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen, Gastritis oder Übelkeit auf, die der Vakzination mit ACA125 zugeschrieben wurden. Des Weiteren wurden drei Fälle von Fieber, jeweils zwei Fälle von Leukozytopenie und Schüttelfrost sowie jeweils ein Fall von Abdominalschmerzen, rheumatoider Arthritis, Ekzem, Flush, Gastritis und Thrombozytämie dokumentiert. Mit Ausnahme des Histamin-Flush und des einen Falles von Leukozytopenie (beide Fälle waren Grad II gemäß den NCI-CTC-Kriterien) waren alle genannten Ereignisse von leichter Intensität (Grad I gemäß den NCI-CTC-Kriterien).

Bei allen übrigen unerwünschten Ereignissen, einschließlich klinisch relevanter Veränderungen der Laborparameter, bestand kein kausaler Zusammenhang mit der Applikation von ACA125; hier erschien ein Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Ovarialkarzinomerkkrankung oder mit anderen, parallel zu der Prüfbehandlung durchgeführten antitumoralen Therapiemaßnahmen (z. B. einer Chemotherapie) wahrscheinlicher.

3.3 Wichtige Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten

Eine zusammenfassende tabellarische Aufstellung der wichtigen Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten findet sich in Anhang (Kap. 12.2) der vorliegenden Arbeit.

3.4 Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Patientinnen mit Mammakarzinom

Zwei Patientinnen mit Mammakarzinom (Nr. 042 und 051) wurden mit ACA125-Vakzinationen behandelt. Für diese beiden Patientinnen sind die Hauptmerkmale bei Studienbeginn in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3.4–1: Kenndaten der Patientinnen mit Mammakarzinom bei Studienbeginn

| Pat.-Nr. | Alter (Jahre) | Dauer der Erkrankung (Jahre) | Bestes Gesamtansprechen auf die vorausgegangene Therapie CR = Vollremission PR = Teilremission SD = stabile Erkrankung PD = progrediente Erkrankung k. A. = keine Angaben | Ab3 bei Studienbeginn J = Ja N = Nein | HAMA bei Studienbeginn J = Ja N = Nein |
|----------|---------------|------------------------------|--|---|--|
| 042 | 41 | 3,26 | k. A. | N | N |
| 051 | 45 | 2,06 | k. A. | N | N |

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Behandlung mit ACA125. Eine Patientin (Nr. 042) sprach auf die Vakzination mit ACA125 an, die in einer Überlebenszeit von fast 9 Monaten resultierte und eine Ab3- und eine HAMA-Antwort, aber keine positive ADCC-Antwort zeigte. Bei der anderen Patientin (Nr. 051) zeigte sich keine positive humorale (Ab3-) oder zelluläre (ADCC-) Antwort und die Überlebenszeit war mit 1,5 Monaten im Vergleich zu der Patientin, die auf ACA125 ansprach, erheblich kürzer. Für Patientin Nr. 042 wurde ein unerwünschtes Ereignis (Erhöhung der Gamma-GT) dokumentiert. Es bestand hier kein kausaler Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Applikation von ACA125.

Tabelle 3.4–2: Wirksamkeitsergebnisse der Patientinnen mit Mammakarzinom

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Überleben | Klinisches Ansprechen | Ab3-Antwort | HAMA-Antwort | Ab1'-Bindungs-kapazität | Ab1'-Antikörper-CA125-Antigen-Komplexe | Freie Ab1'-Antikörper | ADCC-Antwort |
|----------|------------|-----------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| | | | CR = Vollremission PR = Teilremission SD = stabile Erkrankg. PD = progr. Erkrankg. k. A. = keine Angaben | p = positiv n = negativ | p = positiv n = negativ | p = positiv n = negativ | p = positiv n = negativ | p = positiv n = negativ | p = positiv n = negativ |
| 042 | 41 | 8,85 | k. A. | p | p | n | n | n | n |
| 051 | 45 | 1,54 | k. A. | n | n | n | n | n | n |

4 Diskussion und zusammenfassende Schlussfolgerungen

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die Behandlung mit dem anti-idiotypischen Antikörper ACA125 bei Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms in der Responder-Gruppe zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen. Ferner wurde die Behandlung im Allgemeinen gut vertragen.

Die Studie bestätigt außerdem die Ergebnisse vorausgegangener präklinischer Untersuchungen und klinischer Studien der Phase I, indem sie zeigen konnte, dass der monoklonale anti-idiotypische Antikörper ACA125 sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort gegen das tumorassoziierte Antigen CA 125 auszulösen vermag.

4.1 Wirksamkeit

Eine spezifische humorale Immunantwort (Ab3-Antwort) ließ sich durch wiederholte Vakzination mit ACA125 bei 68 % der Patientinnen induzieren. Diese Ansprechrate ist vergleichbar mit den Raten, die bei der Behandlung von Melanomen und Kolorektal- oder Bronchialkarzinomen mit anderen Ab2s beobachtet wurden. Eine mögliche Störung der Ab3-Messungen durch humane Anti-Maus-Antigene konnte dadurch ausgeschlossen werden, dass die HAMA vor der Untersuchung auf Ab3-Antikörper aus den Seren der Patientinnen entfernt wurden. Im Mittel wurden zur Induktion einer positiven spezifischen humoralen Immunantwort (Ab3 > 1000 arb. U/ml) etwa 4–5 Vakzinationen pro Patientin benötigt. Bei Patientinnen mit einer positiven spezifischen humoralen Antwort war die mediane Überlebenszeit mit 23,4 Monaten statistisch signifikant länger als bei Patientinnen ohne Induktion einer spezifischen humoralen Antwort (mediane Überlebenszeit: 4,9 Monate). Dieses Ergebnis wurde durch bestimmte wichtige Patientinneneigenschaften wie etwa das FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder die Durchführung einer zusätzlichen anti-tumoralen Begleittherapie (z. B. eine Chemo- oder Interleukintherapie) nicht beeinflusst, wobei 64 der Patientinnen während oder nach der Immunisierung mit ACA125 eine zusätzliche Behandlung erhielten. Eine Patientin mit Mamma-

karzinom sprach auch auf die ACA125-Behandlung an, ein Hinweis darauf, dass auch Patientinnen mit anderen CA125-exprimierenden Tumorentitäten als dem Ovarialkarzinom von einer Therapie mit ACA125 profitieren könnten.

Bei einer Untergruppe von 18 Patientinnen fand sich bei 50 % eine positive zelluläre Immunantwort, die sich in einer entsprechenden Induktion der zellvermittelten Zytotoxizität äußerte.

Bezüglich der CA125-exprimierenden humanen Ovarialkarzinomzelllinie OAW42 konnte eine Bindungskapazität bei 39 % der Patientinnen nachgewiesen werden. Daher liegt der Schluss nahe, dass die Bestimmung polyklonaler Ab3-Antworten in einigen Fällen nicht notwendigerweise mit einer nachweisbaren anti-CA125-Reaktivität korreliert. Es sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass es möglicherweise zu einer Bindung induzierter anti-CA125-Antikörper an CA125-exprimierende Tumorzellen oder an zirkulierendes CA125-Antigen gekommen ist, sodass die Konzentration freier Antikörper eventuell unterhalb der Nachweisgrenze lag. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass bei 35 % der Patientinnen zirkulierende Antikörperkomplexe in bedeutenden Mengen nachweisbar waren, während relevante Konzentrationen freier Ab1'-Antikörper in den nach der Immunisierung erhaltenen Seren nur bei 12 % der Patientinnen nachweisbar waren. Diese Messungen zeigen, dass die Konzentrationen freier Ab1'-Antikörper in den Seren nach der Immunisierung aufgrund der Bildung zirkulierender Antikörper-Antigen-Komplexe, welche die Ab1'-Antikörper funktionell inaktivieren, vergleichsweise niedrig sind und eventuell auch durch die Bindung an CA125-exprimierende Tumorzellen beeinflusst werden. Unter Berücksichtigung dieser Resultate scheint die Gesamtmenge an Ab3 bei der Routineüberwachung der spezifischen Immunantwort nach der ACA125-Impfung als Surrogatparameter zuverlässiger und besser geeignet zu sein als die Bindungskapazität für ACA125-positive Ovarialkarzinomzellen.

In Bezug auf das klinische Ansprechen der Patientinnen insgesamt kam es bei 4 Patientinnen (3,4 %) zu einer Vollremission. Bei 30 Patientinnen (25 %) zeigte sich eine Stabilisierung, bei 62 Frauen (52 %) wurde eine Tumorprogression beobachtet. Bei den übrigen 23 Patientinnen (19 %) fehlte eine Beurteilung des klinischen Ansprechens. Bei der vorliegenden Studie ist die Beurteilung des klinischen Ansprechens mit Vorsicht zu interpretieren, da die Vakzinationstherapie

mit ACA125 für die meisten Patientinnen eine der letzten Behandlungsoptionen darstellte und die Mehrzahl der Patientinnen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erkrankt war. Des Weiteren ist die Behandlung mit ACA125 im Gegensatz zu chemotherapeutischen Behandlungsregimen nicht auf eine bestimmte Anzahl von Applikationen beschränkt, und das klinische Ansprechen wurde nicht anhand eines regulären Stagings, sondern vielmehr anhand des individuellen klinischen Verlaufes und des CA125-Verlaufs beurteilt.

4.2 Sicherheit

Im Allgemeinen wurde die wiederholte Vakzination mit ACA125 gut vertragen. Insgesamt wurden 1156 Applikationen durchgeführt, wobei im Mittel pro Patientin zirka 10 Vakzinationen verabreicht wurden. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit kausalem Zusammenhang zur Applikation von ACA125 auf. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse mit kausalem Zusammenhang zur Applikation von ACA125 waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Zusätzlich traten vereinzelt gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen, Gastritis oder Übelkeit auf, die der Vakzination mit ACA125 zugeschrieben wurden. Des Weiteren wurden drei Fälle von Fieber, jeweils zwei Fälle von Leukozytopenie und Schüttelfrost sowie jeweils ein Fall von Abdominalschmerzen, rheumatoider Arthritis, Ekzem, Flush, Gastritis und Thrombozytämie dokumentiert. Mit Ausnahme des Histamin-Flush und des einen Falles von Leukozytopenie (beide Fälle waren Grad II gemäß den NCI-CTC-Kriterien) waren alle genannten Ereignisse von leichter Intensität (Grad I gemäß den NCI-CTC-Kriterien). Bei allen übrigen unerwünschten Ereignissen, einschließlich klinisch relevanter Veränderungen der Laborparameter, bestand kein kausaler Zusammenhang mit der Applikation von ACA125; hier erschien ein Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Ovarialkarzinomkrankung oder mit anderen, parallel zu der Prüfbehandlung durchgeführten antitumoralen Therapiemaßnahmen (z. B. einer Chemotherapie) wahrscheinlicher.

4.3 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Vakzination mit einem geeigneten Ab2 eine wirksame und sichere Methode zur Erzeugung einer spezifischen Immunität gegenüber einem primär nicht immunogenen tumorassoziierten Antigen wie ACA125 darstellt, obwohl Krebspatientinnen allgemein, insbesondere aber nach einer Chemotherapie, immungeschwächt sind.

Im Vergleich zu Patientinnen, bei denen keine positive Immunreaktion ausgelöst werden konnte, zeigten solche mit einer positiven spezifischen Ab3-Antwort eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens. Somit spiegelt sich die Behandlung mit ACA125 nicht nur auf der immunologischen Ebene wider. Allem voran zeigte ACA125 bei den Patientinnen, die auf die Behandlung ansprachen, den sog. Respondern, eine positive klinische Wirkung. Darüber hinaus stellt sich das Konzept der anti-idiotypischen Antikörpertherapie angesichts geringer Nebenwirkungen bei einigen wenigen Patientinnen allgemein als sicher dar.

Die Ergebnisse dieser Studie sind somit sehr ermutigend und können als ein starker Beleg für die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von ACA125 in der Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs angesehen werden. Da das in dieser Studie untersuchte Kollektiv aus Patientinnen bestand, deren Ovarialkarzinom bereits mit verschiedenen antitumoralen Therapien vorbehandelt war, und ein hoher Anteil der Patientinnen mit progredienter Grunderkrankung die Behandlung mit ACA125 als eine der letzten Therapieoptionen erhielten, erscheint eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie zur immunologischen Konsolidierung gerechtfertigt, um mehr Informationen über das klinische und immunologische Ansprechen auf die Behandlung mit ACA125 sowie die Sicherheit dieses monoklonalen Antikörpers zu erlangen.

4.4 Implikationen für die klinische Praxis

Die ermutigenden Ergebnisse der in dieser Arbeit beschriebenen Studie führten zur Vermarktung des modifizierten Antikörpers ACA125 durch die Firma Menarini. Unter dem Namen Abagovomab wurde eine amerikanische Phase I Studie zur Behandlung bei Patientinnen, mit rezidiviertem epitheliale Ovarial-

Tuben- oder Peritonealkarzinom durchgeführt (Sabbatini 2006). In dieser Studie wurden die Sicherheit und das immunologische Ansprechen auf eine Behandlung mit Abagovomab untersucht. Die eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Stadium FIGO I–IV bei Diagnosestellung und zeigten nach zytostatischer Behandlung eines eingetretenen Rezidivs eine komplette oder partielle Remission. Die Patientinnen wurden nach Randomisierung entweder mit einer Dosierung von 2,0 im Vergleich zu 0,2 mg Abagovomab und intramuskulär versus subkutan immunisiert. Alle Patientinnen erhielten 4 Immunisierungen im Abstand von 2 Wochen gefolgt von monatlichen Immunisierungen für weitere 2 Applikationen. Dabei erhielten 42 Patientinnen mindestens eine Immunisierung und konnten hinsichtlich der Beurteilung der Sicherheit ausgewertet werden. 33 Patientinnen konnten hinsichtlich des immunologischen Ansprechens (Ab3-Antwort gemessen nach 10 Wochen) ausgewertet werden (ausgeschlossen aufgrund: Progression der Erkrankung: 6 Patientinnen; Rücknahme der Einverständniserklärung: 2 Patientinnen; nicht in Zusammenhang mit der Behandlung stehendes unerwünschtes Ereignis: 1 Patientin). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle, Myalgien und Fieber. Es zeigte sich keine hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität > Grad II. Eine immunologische Antwort im Sinne eines Ab3-Titers fand sich bei allen Patientinnen (Median: 236,749 ng/mL). Weder die Applikationsweise ($p = 0,6268$), die Dosis ($p = 0,4602$) noch die Kohorte ($p = 0,4944$) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der maximalen Ab3-Titer nach 10 Wochen. Der Nachweis von HAMA fiel initial bei allen Patientinnen negativ, nach Behandlung in Woche 16 bei allen Patientinnen positiv aus (Spannweite: 488–45000 ng/mL). Es wurde somit die gute Verträglichkeit von Abagovomab und die Induktion einer Immunantwort unabhängig von der Dosierung und der Applikationsart bestätigt, sodass die Autoren ebenfalls eine randomisierte Phase III-Studie mit Abagovomab (2,0 mg subkutan appliziert) befürworteten (Sabbatini 2006).

Eine weitere deutsche Phase I Studie unter Schirmherrschaft der AGO-OVAR testete 2 unterschiedliche subkutane Vakzinationsschemata von Abagovomab an insgesamt 36 Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms (2 Gruppen mit jeweils 18 Patientinnen, wovon eine Gruppe 9 Injektionen und die andere 6

Injektionen von Abagovomab in einer Dosierung von 2,0 mg erhielten). Auch diese Studie bestätigte die Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit der Applikation von Abagovomab und das längere Applikationsschema schien effektiver hinsichtlich der Erzeugung einer spezifischen Ab3-Antwort bzw. einer zellulären Zytotoxizität (Pfisterer 2006).

Letztendlich haben die Ergebnisse der in dieser Arbeit beschriebenen Studie und der beiden gerade erwähnten Studien erfreulicherweise zur aktuell laufenden internationalen Multicenter-Phase II/III-Studie mit dem Projektnamen MIMOSA (**M**onoclonal antibody **I**mmunotherapy for **M**alignancies of the **O**vary by **S**ubcutaneous **A**bagovomab) geführt, welche an ca. 900 Frauen mit epithelalem Ovarialkarzinom und kompletter Remission nach Operation und Primärchemotherapie Abagovomab als Behandlung im Sinne einer Konsolidierungstherapie untersucht. Es handelt sich dabei um eine prospektiv randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie bei der die Patientinnen Verum versus Placebo in einem Verhältnis von 2:1 über einen Therapiezeitraum von bis zu 94 Wochen erhalten können und ein Vergleich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens untersucht wird, um die Wirksamkeit der Therapie mit Abagovomab zu bestätigen. Des Weiteren erfolgt erneut eine Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit und des immunologischen Ansprechens (HAMA, Ab3 und weitere immunologische Parameter).

5 Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom stellt die zweithäufigste maligne Erkrankung des weiblichen Genitaltraktes dar und betrifft 10 bis 25 % aller Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen. Aufgrund der häufig späten Diagnose – bei Diagnosestellung befinden sich bereits über 50 % der Patientinnen im FIGO-III- und 20 % bereits im FIGO-IV-Stadium – ist das Ovarialkarzinom mit einer extrem schlechten Prognose verbunden. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv sind die therapeutischen Optionen begrenzt. Dies führte in den letzten Jahren zur Entwicklung verschiedener immuntherapeutischer Behandlungsstrategien. Eine dieser Strategien besteht in der Impfung mit anti-idiotypischen Antikörpern (Ab2), die auf Nils Jerne's Immun-Netzwerk-Hypothese basiert. Dieser Theorie zufolge enthalten die variablen Antigenbindungsregionen von Antikörpern (Ab1) idiotypische Determinanten, die immunogen sind und die Bildung von so genannten anti-idiotypischen Antikörpern induzieren (Ab2). Ein Teil dieser Antikörper sind in der Lage, die dreidimensionale Struktur des ursprünglichen, eigentlichen Antigens funktionell nachzuahmen. Somit kann eine selektive Immunisierung mit einem Ab2 eine spezifische, gegen das ursprüngliche Antigen gerichtete Immunantwort auslösen.

Es liegen mehrere Studien zur Behandlung des Ovarialkarzinoms mit einem monoklonalen murinem Ab2 mit der Bezeichnung mAb ACA125 (monoklonaler anti-idiotypischer Antikörper ACA125) vor. Dieser Antikörper imitiert als sog. „internal image“-Antikörper das CA125-Antigen funktionell und induziert in vitro wie auch im Tierversuch sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Anti-CA125-Immunität. Wird das CA125-Antigen auf Ovarialkarzinomzellen exprimiert, richtet sich die durch den anti-idiotypischen Antikörper ACA125 ausgelöste Immunantwort somit gegen das CA125-Antigen.

Eine klinische Phase-I-Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv konnte zeigen, dass 67 % der Patientinnen spezifische anti-anti-idiotypische Antikörper entwickelten. Die Nebenwirkungen begrenzten sich auf Lokalschmerz (WHO/NCIC Grad I) am Applikationsort und Abdominalbeschwerden (WHO/NCIC Grad II) in einem einzelnen Fall.

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse und Schlussfolgerungen einer multizentrischen offenen klinischen Prüfung der Phase Ib/II dar, die zur Bewertung des immunologischen Therapieeffekts und der Sicherheit der Vakzinierung mit

dem monoklonalen anti-idiotypischen Antikörper ACA125 bei insgesamt 119 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv durchgeführt wurde. Die Datenerfassung mittels Prüfbögen (CRFs) erfolgte retrospektiv.

Als Studienmedikation wurde der monoklonale anti-idiotypische Antikörper ACA125 (2 mg) zunächst vier Mal im Abstand von 2 Wochen, dann monatlich intramuskulär in den Glutealmuskel injiziert. Die Dauer der Behandlung war vom klinischen Verlauf abhängig. Die Beurteilung der Wirksamkeit der Vakzination mit ACA125 erfolgte anhand der Bestimmung der Überlebenszeit, der Beurteilung des klinischen Ansprechens unter Berücksichtigung klinischer und immunologischer Parameter (humorale und zelluläre Immunantwort) diagnostischer und therapeutischer Prozeduren und der Entwicklung von CA125.

Die Beurteilung der Sicherheit der Vakzination mit ACA125 erfolgte anhand der Auswertung unerwünschter Ereignisse nach standardisierter Dokumentation und laborchemischer Parameter.

Hinsichtlich der Ergebnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit konnte bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Patientinnen (81 von 119; 68,1 %) durch die Vakzination mit ACA125 eine positive spezifische humorale anti-anti-idiotypische Ab3-Antwort induziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patientinnen im Vergleich zu denen mit einer negativen Ab3-Antwort signifikant ($p < 0,0001$) länger überlebten (mediane Überlebenszeit: 23,4 Monate gegenüber 4,9 Monate) und somit für die Behandlung mit ACA125 ein klarer Therapienutzen bestand. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich bei 39,5 % der Patientinnen eine spezifische anti-CA125-Reaktion gegen humane Ovarialkarzinomzelllinien (OAW42) auslösen ließ. Bei einer Untergruppe von 18 Patientinnen fand sich bei 50 % ebenfalls eine positive zelluläre Immunantwort, die sich in einer entsprechenden Induktion der zellvermittelten Zytotoxizität äußerte.

Hinsichtlich der Ergebnisse zur Sicherheit wurde die wiederholte Vakzination mit ACA125 im Allgemeinen gut vertragen. Insgesamt wurden 1156 Applikationen durchgeführt, wobei im Mittel pro Patientin zirka 10 Vakzinationen verabreicht wurden. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit kausalem Zusammenhang zur Applikation von ACA125 auf. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse mit kausalem Zusammenhang zur Applikation von ACA125 waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen somit, dass die Vakzination mit einem geeigneten Ab2 eine wirksame und sichere Methode zur Erzeugung einer spezifischen Immunität gegenüber einem primär nicht immunogenen tumorassoziierten Antigen wie ACA125 darstellt, obwohl Krebspatientinnen allgemein, insbesondere aber nach einer Chemotherapie, immungeschwächt sind. Im Vergleich zu Patientinnen, bei denen keine positive Immunreaktion ausgelöst werden konnte, zeigten solche mit einer positiven spezifischen Ab3-Antwort eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens. Darüber hinaus stellt sich das Konzept der anti-idiotypischen Antikörpertherapie angesichts geringer Nebenwirkungen bei einigen wenigen Patientinnen allgemein als sicher dar.

Die Ergebnisse dieser Studie sind somit sehr ermutigend und können als ein starker Beleg für die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von ACA125 in der Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs angesehen werden. Da das in dieser Studie untersuchte Kollektiv aus Patientinnen bestand, deren Ovarialkarzinom bereits mit verschiedenen antitumoralen Therapien vorbehandelt war, und ein hoher Anteil der Patientinnen mit progredienter Grunderkrankung die Behandlung mit ACA125 als letzte Therapieoption erhielten, erscheint eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie zur immunologischen Konsolidierung gerechtfertigt, um mehr Informationen über das klinische und immunologische Ansprechen auf die Behandlung mit ACA125 sowie die Sicherheit dieses monoklonalen Antikörpers zu erlangen.

Eine solche Studie ist erfreulicherweise mittlerweile initiiert und wird unter dem Namen MIMOSA (**M**onoclonal antibody **I**mmunotherapy for **M**alignancies of the **O**vary by **S**ubcutaneous **A**bagovomab) aktuell als internationale Multicenterstudie durchgeführt.

6 Literaturverzeichnis

- AGO (2000).** "Diagnostische und therapeutische Standards beim Ovarialkarzinom (Langversion)." Organkommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO).
- Andrianifahanana, M., Moniaux, N. Batra, S.K. (2006).** "Regulation of mucin expression: mechanistic aspects and implications for cancer and inflammatory diseases." *Biochim Biophys Acta* 1765(2): 189-222.
- Baselga, J., Norton, L., Albanell, J., et al. (1998).** "Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts." *Cancer Res.* 58(13): 2825-2831.
- Bast, R.C. Jr., Feeney, M., Lazarus, H., et al. (1981).** "Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma." *J. Clin. Invest* 68(5): 1331-1337.
- Bast, R.C. Jr., Klug, T.L., St John, E., et al. (1983).** "A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer." *N Engl J Med* 309(15): 883-887.
- Beatty, J.D. (1992).** "Immunotherapy of colorectal cancer." *Cancer* 70(5 Suppl): 1425-1433.
- Bender, H., Grapow, M., Schomburg, A., et al. (1997).** "Effects of diagnostic application of monoclonal antibody on survival in melanoma patients." *Hybridoma* 16(1): 65-68.
- Beverly, P. (1995).** *Tumorimmunologie. Kurzes Lehrbuch der Immunologie.* Roitt, Brostoff and Male. Stuttgart, New York, Thieme.
- Boon, T., Gajewski, T.F., Coulie, P.G. (1995).** "From defined human tumor antigens to effective immunization?" *Immunol. Today* 16(7): 334-336.
- Bristow, R.E., Tomacruz, R.S., Armstrong, D.K., et al. (2002).** "Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis." *J Clin Oncol* 20(5): 1248-1259.
- Cerny, J., Hiernaux, J. (1990).** *Concept of Idiotypic Network: Description and Functions. Idiotypic Network and Diseases.* Cerny and J. Washington D.C., American Society for Microbiology.
- Chakraborty, M., Mukerjee, S., Foon, K.A., et al. (1995).** "Induction of human breast cancer-specific antibody responses in cynomolgus monkeys by a murine monoclonal anti-idiotypic antibody." *Cancer Res.* 55(7): 1525-1530.
- Chatterjee, M.B., Foon, K.A. Kohler, H. (1994).** "Idiotypic antibody immunotherapy of cancer." *Cancer Immunol Immunother* 38(2): 75-82.

- Chen, J.J.**, Saeki, Y. Kohler, H. (1990). "Idiotype matching: correlation of expression of protective idiotype in sera with survival of tumor mice." *J. Immunol.* 144(2): 759-764.
- Chen, J.J.**, Kohler, H. (1993). "Tumor idiotype vaccines. VIII. Analysis of protective idiotype in sera and hybridomas derived from tumor-bearing mice with long-term survival." *Cancer Immunol. Immunother.* 37(6): 373-377.
- Chouaib, S.**, Asselin-Paturel, C., Mami-Chouaib, F., et al. (1997). "The host-tumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction." *Immunol. Today* 18(10): 493-497.
- Cosenza, H.**, Kohler, H. (1972). "Specific inhibition of plaque formation to phosphorylcholine by antibody against antibody." *Science* 176(38): 1027-1029.
- Cramer, D.W.**, Hutchison, G.B., Welch, W.R., et al. (1982). "Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer." *N. Engl. J. Med.* 307(17): 1047-1051.
- du Bois, A.** (2000). "2nd-line chemotherapie nach Platin-oder PlatinPaclitaxelhaltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom:eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998." *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 60.
- du Bois, A.**, Luck, H.J., Pfisterer, J., et al. (2001). "Second-line carboplatin and gemcitabine in platinum sensitive ovarian cancer-a dose-finding study by the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group." *Ann. Oncol.* 12(8): 1115-1120.
- du Bois, A.**, Luck, H.J., Meier, W., et al. (2003a). "A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer." *J. Natl. Cancer Inst.* 95(17): 1320-1329.
- du Bois, A.**, Pfisterer, J., Meier, W., et al. (2003b). "Improving first-line therapy of advanced ovarian cancer - the AGO Ovarian Cancer Study Group perspective." *Int. J. Gynecol. Cancer* 13 Suppl 2: 169-171.
- du Bois, A.**, Rochon, J., Lamparter, C., et al. (2005). "Impact of center characteristics on outcome in ovarian cancer in Germany." *Zentralbl. Gynakol.* 127(1): 18-30.
- du Bois, A.**, Schmalfeldt, B., Meier, W., et al. (2006). "[Ovarian cancer -- can peritoneal therapy be regarded as new standard?]." *Zentralbl. Gynakol.* 128(4): 202-206.
- Dykes, P.W.**, Bradwell, A.R., Chapman, C.E., et al. (1987). "Radioimmunotherapy of cancer: clinical studies and limiting factors." *Cancer Treat. Rev.* 14(2): 87-106.
- Eeles, R.A.** (2000). "Future possibilities in the prevention of breast cancer: intervention strategies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." *Breast Cancer Res.* 2(4): 283-290.

- Eiermann, W. (1998).** "[New antibody for breast cancer therapy. Interview by Brigitte Schalhorn.]" *Fortschr. Med.* 116(18-19): 18-19.
- Fathalla, M.F. (1971).** "Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?" *Lancet* 2(7716): 163.
- Foon, K.A., Bhattacharya-Chatterjee, M. (2001).** "Are solid tumor anti-idiotypic vaccines ready for prime time? Commentary re: U. Wagner et al., Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125: immune responses and survival in palliative treatment. *Clin. Cancer Res.*, 7: 1154-1162, 2001." *Clin. Cancer Res.* 7(5): 1112-1115.
- Godwin, A.K., Testa, J.R., Handel, L.M., et al. (1992).** "Spontaneous transformation of rat ovarian surface epithelial cells: association with cytogenetic changes and implications of repeated ovulation in the etiology of ovarian cancer." *J. Natl. Cancer Inst.* 84(8): 592-601.
- Gray, B.N., Walker, C., Andrewartha, L., et al. (1989).** "Controlled clinical trial of adjuvant immunotherapy with BCG and neuraminidase-treated autologous tumour cells in large bowel cancer." *J. Surg. Oncol.* 40(1): 34-37.
- Hanna, M.G. Jr., Hoover, H.C. Jr., Peters, L.C. (1987).** *Fundamental applied aspects of successful active specific immunotherapy of cancer. Principles of Cancer Biotherapy* New York, Raven.
- Hart, D.A., Wang, A.L., Pawlak, L.L., et al. (1972).** "Suppression of idiotypic specificities in adult mice by administration of antiidiotypic antibody." *J. Exp. Med.* 135(6): 1293-1300.
- Herlyn, D., Somasundaram, R., Li, W., et al. (1996).** "Anti-idiotypic cancer vaccines: past and future." *Cancer Immunol. Immunother.* 43(2): 65-76.
- Hoskins, W.J., Bundy, B.N., Thigpen, J.T., et al. (1992).** "The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study." *Gynecol. Oncol.* 47(2): 159-166.
- Jefferis, R. (1993).** "What is an idiotypic?" *Immunol. Today* 14(3): 119-121.
- Jerne, N.K. (1974).** "Towards a network theory of the immune system." *Ann. Immunol. (Paris)* 125C(1-2): 373-389.
- Jerne, N.K. (1984).** "Idiotypic networks and other preconceived ideas." *Immunol. Rev.* 79: 5-24.
- Kazatchkine, M.D., Coutinho, A. (1993).** "Are lymphocytes concerned with our definition of idiotypes?" *Immunol. Today* 14(10): 513-515.
- Kiechle, M. (2001).** *Das hereditäre Ovarialkarzinom. Ovarialkarzinom - State of the Art.* Pfisterer. Berlin, Heidelberg Springer Verlag.
- Kohler, H., Muller, S., Bona, C. (1985).** "Internal antigen and immune network." *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 178(2): 189-195.
- Kunkel, H.G., Mannik, M., Williams, R.C. (1963).** "Individual Antigenic Specificity of Isolated Antibodies." *Science* 140(3572): 1218-1219.

- Lewis, M.G.**, Phillips, T.M. (1971). "Immunological approach to cancer therapy." *Lancet* 2(7730): 927-928.
- Lindenmann, J.** (1973). "Speculations on idiotypes and homobodies." *Ann. Immunol. (Paris)* 124(2): 171-184.
- Schelling, M.**, de Waal, J.C. (2001). *Früherkennung. Manual maligne Ovarialtumoren.* Kuhn. München, W. Zuckerschwerdt Verlag. 6. Aufl.
- Maaßen, V.**, Pietschmann, D. (2005). *Ovarialtumore. Gynäkologie und Geburtshilfe.* Stauber and Weyerstahl. Stuttgart, Thieme.
- Meier, W.** (2001). *Ovarialkarzinom. Operative Therapie der Frühstadien. Möglichkeit der Organerhaltung. Ovarialkarzinom - State of the Art.* Pfisterer. Berlin, Heidelberg Springer Verlag.
- Mellstedt, H.**, Frodin, J.E., Masucci, G., et al. (1989). "Monoclonal antibodies (MAb 17-1A) for the treatment of patients with metastatic colorectal carcinomas." *Acta Chir. Scand. Suppl* 549: 63-70.
- Merz, E.**, Weber, G. Bahlmann, F. (1998). "A new sonomorphologic scoring System (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography." *Ultraschall in der Medizin* 19: 99-107.
- Mittelman, A.**, Chen, Z.J., Yang, H., et al. (1992). "Human high molecular weight melanoma-associated antigen (HMW-MAA) mimicry by mouse anti-idiotypic monoclonal antibody MK2-23: induction of humoral anti-HMW-MAA immunity and prolongation of survival in patients with stage IV melanoma." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 89(2): 466-470.
- Narod, S.A.**, Risch, H., Moslehi, R., et al. (1998). "Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group." *N. Engl. J. Med* 339(7): 424-428.
- Nguyen, H.N.**, Averette, H.E., Janicek, M. (1994). "Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention." *Cancer* 74(2): 545-555.
- O'Brien, T.J.**, Beard, J.B., Underwood, L.J., et al. (2001). "The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences." *Tumour Biol.* 22(6): 348-366.
- Oudin, J.**, Michel, M. (1963). "[A new allotype form of rabbit serum gamma-globulins, apparently associated with antibody function and specificity.]." *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci* 257: 805-808.
- Ozols, RF.**, Bundy, BN., Fowler, J. (1999). "Randomized phase III study of cisplatin (CIS/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group trial (GOG158)." *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*
- Patankar, M.S.**, Jing, Y., Morrison, J.C., et al. (2005). "Potent suppression of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125." *Gynecol. Oncol.* 99(3): 704-13.

- Pegram, M.D.**, Lipton, A., Hayes, D.F., et al. (1998). "Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment." *J. Clin. Oncol.* 16(8): 2659-2671.
- Pfisterer, J.** (2002). *Das Ovarialkarzinom: therapeutische Standards - klinische Empfehlungen.* Stuttgart; New York, Thieme.
- Pfisterer, J.**, du Bois, A. (2007). "[Therapeutic standards for ovarian cancer.]." *Pathologe* 28(3): 222-228.
- Pfisterer, J.**, du Bois, A., Sehouli, J., et al. (2006). "The anti-idiotypic antibody abagovomab in patients with recurrent ovarian cancer. A phase I trial of the AGO-OVAR." *Ann. Oncol.* 17(10): 1568-1577.
- Raychaudhuri, S.**, Saeki, Y., Chen, J.J., et al. (1987a). "Tumor-specific idiotype vaccines. II. Analysis of the tumor-related network response induced by the tumor and by internal image antigens (Ab2 beta)." *J. Immunol.* 139(1): 271-278.
- Raychaudhuri, S.**, Saeki, Y., Chen, J.J., et al. (1987b). "Tumor-specific idiotype vaccines. III. Induction of T helper cells by anti-idiotypic and tumor cells." *J. Immunol.* 139(6): 2096-2102.
- Raychaudhuri, S.**, Kang, C.Y., Kaveri, S.V., et al. (1990). "Tumor idiotype vaccines. VII. Analysis and correlation of structural, idiotypic, and biologic properties of protective and nonprotective Ab2." *J. Immunol.* 145(2): 760-767.
- Reinartz, S.**, Wagner, U. (2006). "Immuntherapie in der gynäkologischen Onkologie." *Gynäkologie* 39: 158-164
- Riede, U.N.**, Wiestler, O.D., Müller, H.J. (1995). *Autonomes Zellwachstum (Tumorpathologie). Allgemeine und spezielle Pathologie Riede and Schäfer.* Stuttgart New York, Thieme: 344-392.
- Riethmüller, G.**, Schneider-Gadicke, E., Johnson, J.P. (1993). "Monoclonal antibodies in cancer therapy." *Curr. Opin. Immunol.* 5(5): 732-739.
- Riethmüller, G.**, Schneider-Gadicke, E., Schlimok, G., et al. (1994). "Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. German Cancer Aid 17-1A Study Group." *Lancet* 343(8907): 1177-1183.
- Roitt, I.M.** (1993). *Idiotypische Netzwerke Leitfaden der Immunologie* Roitt. Berlin Blackwell-Wissenschaft. 4. Auflage: 164-170.
- Rose, P.G.**, Nerenstone, S., Brady, M.F. (2002). "A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease." *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* 802.
- Rump, A.**, Morikawa, Y., Tanaka, M., et al. (2004). "Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion." *J Biol Chem* 279(10): 9190-9198.

- Sabbatini, P.**, Dupont, J., Aghajanian, C., et al. (2006). "Phase I study of abagovomab in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer." *Clin Cancer Res* 12(18): 5503-5510.
- Schlebusch, H.**, Wagner, U., Grunn, U., et al. (1995). "A monoclonal anti-idiotypic antibody ACA 125 mimicking the tumor-associated antigen CA 125 for immunotherapy of ovarian cancer." *Hybridoma* 14(2): 167-174.
- Schmalfeldt, B.**, du Bois, A., Burges, A., et al. (2006). "[Diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors 2005: recommendations of the Kommission Ovar of the AGO]." *Zentralbl Gynakol* 128(1): 11-17.
- Schmolling, J.**, Wagner, U., Reinsberg, J., et al. (1995). "[Immune reactions and survival of patients with ovarian carcinomas after administration of 131I-F(Ab)₂ fragments of the OC 125 monoclonal antibody]." *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 55(4): 200-203.
- Schmolling, J.**, Reinsberg, J., Wagner, U., et al. (1997). "Anti-TAG-72 antibody B72.3--immunological and clinical effects in ovarian carcinoma." *Hybridoma* 16(1): 53-58.
- Schneck, D.**, Butler, F., Dugan, W., et al. (1990). "Disposition of a murine monoclonal antibody vinca conjugate (KS1/4-DAVLB) in patients with adenocarcinomas." *Clin. Pharmacol. Ther.* 47(1): 36-41.
- Senter, P.D.** (1990). "Activation of prodrugs by antibody-enzyme conjugates: a new approach to cancer therapy." *FASEB J.* 4(2): 188-193.
- Smorodinsky, N.I.**, Ghendler, Y., Bakimer, R., et al. (1988). "Towards an idioype vaccine against mammary tumors. Induction of an immune response to breast cancer-associated antigens by anti-idiotypic antibodies." *Eur. J. Immunol.* 18(11): 1713-1718.
- Takahashi, T.**, Yamaguchi, T., Kitamura, K., et al. (1988). "Clinical application of monoclonal antibody-drug conjugates for immunotargeting chemotherapy of colorectal carcinoma." *Cancer* 61(5): 881-888.
- Testa, J.R.**, Getts, L.A., Salazar, H., et al. (1994). "Spontaneous transformation of rat ovarian surface epithelial cells results in well to poorly differentiated tumors with a parallel range of cytogenetic complexity." *Cancer Res.* 54(10): 2778-2784.
- Thor, A.**, Gorstein, F., Ohuchi, N., et al. (1986). "Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3." *J. Natl. Cancer Inst.* 76(6): 995-1006.
- Tumorregister-München (2002).** <http://www.med.uni-muenchen.de/trm>.
- Uemura, H.**, Beniers, A.J., Okajima, E., et al. (1994). "Vaccination with anti-idiotypic antibodies mimicking a renal cell carcinoma-associated antigen induces tumor immunity." *Int. J. Cancer* 58(4): 555-561.
- UICC (1997).** *Klassifikation maligner Tumoren.* Berlin, Heidelberg, New York, Springer.

- van der Burg, M.E.**, van Lent, M., Buyse, M., et al. (1995). "The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer." *N. Engl. J. Med.* 332(10): 629-634.
- Varela, F.J.**, Coutinho, A. (1991). "Second generation immune networks." *Immunol. Today* 12(5): 159-166.
- Vergote, I.**, Trimbos, B., Guthrie, D. (2001). "Results of a randomized trial in 923 patients with high-risk early ovarian cancer, comparing adjuvant chemotherapy with no further treatment following surgery." *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20.
- Wagner, U.** (1993). "Antitumor antibodies for immunotherapy of ovarian carcinomas." *Hybridoma* 12(5): 521-528.
- Wagner, U.**, Chronides, A., Mallmann, P., Reinsberg, J., Schultes, B., Cui, H., Liu, Q., Oehr, P., Schlebusch, H., Schmidt, S., Biersack, H.J., Krebs, D. (1993a). "Induktion einer tumorspezifischen zellulären Immunität durch Idiotypen-Vakzination für das Ovarialkarzinom mit dem MAb OC125." *TumorDiagnostik und Therapie* 14: 125-131.
- Wagner, U.**, Reinsberg, J., Schmidt, S., Richter, H., Cui, H., Mallmann, P., Schmolling, J., Krebs, D. (1993b). "Immunologische Veränderungen nach Anti-Idiotypen-Antikörperbildung bei Patienten mit Ovarialkarzinom." *Ber. Gyn. Gebh.* 130: 674.
- Wagner, U.**, Reinsberg, J., Schmidt, S., et al. (1994). "Monoclonal antibodies and idiotypic network activation for ovarian carcinoma." *Cell Biophys.* 24-25: 237-242.
- Wagner, U.** (1995). "Anti-idiotypische Antikörper in der Immuntherapie des Ovarialkarzinoms " Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi der hohen medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn für das Lehrgebiet Gynäkologie und Geburtshilfe.
- Wagner, U.**, Schlebusch, H., Kohler, S., et al. (1997). "Immunological responses to the tumor-associated antigen CA125 in patients with advanced ovarian cancer induced by the murine monoclonal anti-idiotype vaccine ACA125." *Hybridoma* 16(1): 33-40.
- Wagner, U.**, Kohler, S., Reinartz, S., et al. (2001). "Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotype antibody ACA125: immune responses and survival in palliative treatment. See The biology behind: K.A. Foon and M. Bhattacharya-Chatterjee, Are solid tumor anti-idiotype vaccines ready for prime time? *Clin. Cancer Res.*, 7:1112-1115, 2001." *Clin. Cancer Res.* 7(5): 1154-1162.
- Wettendorff, M.**, Koprowski, H., Herlyn, D. (1990). Modulation of Antitumor Immunity by Anti-idiotypic Antibodies. Idiotypic Network and Diseases. Cerny and J. Washington D.C., American Society for Microbiology: 203-229.
- Wheelock, E.F.**, Robinson, M.K. (1983). "Biology of disease. Endogenous control of the neoplastic process." *Lab. Invest.* 48(2): 120-139.

- Yin, B.W.**, Lloyd, K.O. (2001). "Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16." *J. Biol. Chem.* 276(29): 27371-27375.
- Yin, B.W.**, Dnistrian, A., Lloyd, K.O. (2002). "Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene." *Int. J. Cancer* 98(5): 737-740.
- Young, R.C.**, Decker, D.G., Wharton, J.T., et al. (1983). "Staging laparotomy in early ovarian cancer." *JAMA* 250(22): 3072-3076.
- Zhang, L.**, Conejo-Garcia, J.R., Katsaros, D., et al. (2003). "Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer." *N. Engl. J. Med.* 348(3): 203-213.

7 Kurzfassung/Abstract

Zielsetzung: Es wurde eine Phase Ib/II Multicenterstudie bei 119 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durchgeführt, um den immunologischen Therapieeffekt und die Sicherheit der Vakzinierung mit dem anti-idiotypischen murinen monoklonalen Antikörper mAb ACA125, der funktionell das tumorassoziierte Antigen CA125 imitiert, zu evaluieren.

Design: Die Daten von insgesamt 119 Patientinnen, die im Mittel 10 Applikationen des Antikörpers erhielten wurden retrospektiv erfasst und anhand klinischer und laborchemischer Parameter hinsichtlich der Sicherheit und des immunologischen Ansprechens sowie hinsichtlich des Überlebens ausgewertet.

Ergebnisse: Bei 81 Patientinnen (68,1 %) konnte durch die Applikation des Antikörpers eine Produktion von spezifischen anti-anti-idiotypischen Antikörpern (Ab3) induziert werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich bei 39,5 % der Patientinnen eine spezifische anti-CA125-Reaktion gegen humane Ovarialkarzinomzelllinien (OAW42) auslösen ließ. Bei einer Untergruppe von 18 Patientinnen fand sich bei 50 % ebenfalls eine positive zelluläre Immunantwort, die sich in einer entsprechenden Induktion der zellvermittelten Zytotoxizität äußerte. Das mediane Überleben aller Patientinnen betrug 19,4 Monate (Spannweite: 0,5-56,1 Monate). Ab3-positive Patientinnen zeigten ein signifikant längeres Überleben (Median: 23,4 Monate, $p < 0,0001$) im Vergleich zu Ab3-negativen Patientinnen (Median: 4,9 Monate). Eine positive Ab3-Antwort korrelierte unabhängig von anderen prognostischen Faktoren (FIGO-Stadium des Tumors, Ansprechen und Art der First-line-Chemotherapie, Anzahl der vorausgegangenen Behandlungen oder simultane antitumorale Therapie) mit einem längeren Überleben. Hinsichtlich der Sicherheit der Therapie wurden die wiederholten Vakzinationen gut toleriert und es zeigten sich keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Schlussfolgerungen: Auch wenn das Design der Studie keine definitiven Schlussfolgerungen zulässt so weisen die Daten doch auf einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Ab3 Antikörpern und verlängertem Überleben hin. Daher sollten weitere kontrollierte randomisierte klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit der Vakzinierung mit dem anti-idiotypischen Antikörper ACA125 durchgeführt werden.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Patrick Giffels
Geburtsdatum: 1.3.1971
Geburtsort: Bonn
Anschrift: Ritterstraße 20
35037 Marburg

Gymnasium

1982–1990 Rhein-Sieg-Gymnasium, St. Augustin
1990 Abitur (Note 1,5), Rhein-Sieg-Gymnasium, St. Augustin

Wehrdienst

1990–1991 Wehrdienst: kombinierte militärische und fachliche Grundausbildung zum Sanitätssoldaten in Marburg und Koblenz

Hochschulstudium

10/1991–11/1998 Studium der Humanmedizin,
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
04/1994 Ärztliche Vorprüfung
09/1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/1997 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/1997–10/1998 Praktisches Jahr:
– Chirurgische Universitätsklinik Bonn (10/1997–
02/1998)
– Medizinische Universitätsklinik Bonn (02/1998–
05/1998)
– Universitäts-Frauenklinik Bonn (06/1998–10/1998)
11/1998 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Studienbegleitende und andere Tätigkeiten

09/1994–09/1996 Famulaturen:
– Innere Medizin/Kardiologie, Krankenhaus Siegburg
(09/1994)
– Rechtsmedizin, Universität Bonn (09/1995)
– Radiologie, Radiologische Praxis St. Augustin (02/1996)
– Gynäkologie, Universität Bonn (09/1996)
12/1996-11/1998 Studentische Hilfskraft, Universitäts-Frauenklinik Bonn:
Betreuung tierexperimenteller Studien mit anti-
idiotypischen Antikörpern

Berufsausbildung

- 01/1999–07/2000 Arzt im Praktikum an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. D. Wallwiener)
- 07/2000–07/2002 Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. D. Wallwiener)
- seit 07/2002 Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner)

Wissenschaftspreise

- 06/1997 Wissenschaftspreis der 196. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für den Vortrag der Arbeitsgruppe:
Giffels P, Köhler S, Schlebusch H, De Potter Ch, Coene E, Nagel D, Reinartz S, Wagner U, Krebs D. Anti-Idiotypen zur Immuntherapie des Mammakarzinoms – Tumor Kontrolle in einem In-vivo-Modell.

Projektarbeit

- DFG Wa 740/1-3: Versuch einer Immuntherapie des Ovarialkarzinoms durch Idiotypen-Vakzination mit den Antikörpern OC 125, B72.3 und ACA 125
- DFG Wa 740/3-1: Genimmuntherapie des Ovarialkarzinoms: Strategien zur Weiterentwicklung von Anti-Idiotypen-Vakzinen
- DFG Wa 740/2-1: Anti-Idiotypen Vakzine zur Immuntherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen mit dem murinen monoklonalen Anti-Idiotypen Antikörper ACA 125 (Anti-Id. OC 125)
- Fortüne-536 Zytokin-Anti-Idiotypen Fusionsprotein (ScFv-ACA 125/IL-6) zur Immuntherapie des Ovarialkarzinoms.
Universität Tübingen:

Originalpublikationen

- 1999 Wagner U, Köhler S, Prietl G, **Giffels P**, Schmidt-Nicolai S, Schlebusch H, Grün U, Bender H, Biersack H J, De Potter Ch, Krebs D, Wallwiener D: Monoklonale Anti-Idiotypen Antikörper zur Immuntherapie des Ovarialkarzinoms (MAK ACA125) und des Mammakarzinoms (MAK ACA14C5). Zentralbl Gynäkol 1999;121(4):190-195.
- 2000 Reinartz S, Wagner U, **Giffels P**, Gruenn U, Schlebusch H, Wallwiener D. Immunological Properties of a single chain fragment of the anti-idiotypic antibody ACA125. Cancer Immunol Immunother 2000;49(4-5):186-192.

- 2001 Wagner U, Köhler S, Reinartz S, **Giffels P**, Huober J, Renke K, Schlebusch H, Biersack H J, Möbus V, Kreienberg R, Bauknecht T, Krebs D, Wallwiener D: Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125 – Immune responses and survival in palliative treatment. *Clin Can Res* 2001;7(5): 1154-1162.
- 2002 **Giffels P**, Wagner U, Wallwiener D. Die laparoskopische Anlage einer Neovagina nach Vecchiotti beim Mayer-v.-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom. In: Malik E, Diedrich K, Hrsg. Gynäkologische Endoskopie pro und kontra. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag; 2002. S. 169-80.
- 2004 Reinartz S, Köhler S, Schlebusch H, Krista K, **Giffels P**, Renke K, Huober J, Mobus V, Kreienberg R, DuBois A, Sabbatini P, Wagner U. Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotypic ACA125: immunological response and survival (phase Ib/II). *Clin Cancer Res*. 2004 Mar 1;10(5):1580-1587.

Publizierte Vorträge

- 1997 **Giffels P**, Köhler S, DePotter Ch*, Coene E*, Nagel D, Krebs D, Schlebusch H, Wagner U. MAb 14C5 against a human cell substrate adhesion molecule for inhibition of tumor growth in-vivo. *Eur J Cancer* 1997;33(Suppl):S42.
Biological Therapy of Cancer, IVth International Symposium, München, 11.–14. Juni 1997.
- 1997 Köhler S, **Giffels P**, Coene E*, Nagel D, DePotter Ch*, Krebs D, Schlebusch H, Wagner U. Immunotherapy of breast cancer with an anti-idiotypic antibody mimicking a human cell substrate adhesion molecule in an in-vivo model. *Eur J Cancer* 1997;33(Suppl):S43.
Biological Therapy of Cancer, IVth International Symposium, München, 11.–14. Juni 1997.
- 1997 Köhler S, Schlebusch H, **Giffels P**, DePotter C, Coene E, Nagel D, Reinartz S, Krebs D, Wagner U. Anti-idiotypes for immunotherapy of breast cancer – Tumor control in an in-vivo model. *Eur J Cancer* 1997;33(Suppl 8):S8.
ECCO 9, Hamburg, 14.–18. September 1997.
- 1997 **Giffels P**, Köhler S, DePotter C, Nagel D, Schlebusch H, Wagner U, Krebs D. Inhibition of tumor growth by an antibody against a cell substrate adhesion antigen. *Eur J Cancer* 1997;33(Suppl 8):S12.
ECCO 9, Hamburg, 14.–18. September 1997.

- 1997 Wagner U, Köhler S, **Giffels P**, Schmolling J, Reinartz S, Krebs D, Schlebusch H. Immunotherapy of advanced ovarian cancer with the anti-idiotypic antibody MAb ACA125 – Results of a phase Ib Study. Eur J Cancer 1997;33 (Suppl 8):S118.
ECCO 9, Hamburg, 14.–18. September 1997.
- 1997 Reinartz S, Schlebusch H, **Giffels P**, Köhler S, Krebs D, Wagner U. CA125-mimicry by ScFv-fragments of the monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125 for immunotherapy of ovarian cancer. Eur J Cancer 1997;33(Suppl 8): S123
ECCO 9, Hamburg, 14.–18. September 1997.
- 1998 Schmitz-Nicolai S, **Giffels P**, Köhler S, Schlebusch H, De Potter C, Krebs D, Wagner U. Immunotherapy of breast cancer with anti-idiotypic antibodies for a cell substrate adhesion antigen – Results in different tumor situations in an in-vivo model. J Can Res Clin Oncol 1998;124:R137.
23. Deutscher Krebskongreß, Berlin 8.–12. Juni 1998.
- 1998 Schmitz S, **Giffels P**, Reinartz S, Köhler S, Schlebusch H, Krebs D, Wagner U. Einfluß von Dosierung und Aminosäuresequenz des Anti-Idiotypen Antikörpers auf seine in-vivo Aktivität. Arch Gyn Obst 1998;261:S161.
52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Nürnberg, 8.–12. September 1998.
- 2000 Wagner U, Köhler S, **Giffels P**, Reinartz S, Schlebusch H, Krebs D, Wallwiener D. Monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125 in the palliative treatment of recurrent ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2000;126(Suppl):R37.
24. Deutscher Krebskongreß, 20–23. März 2000.
- 2000 Wagner U, Köhler S, **Giffels P**, Reinartz S, Schlebusch H, Krebs D, Wallwiener D. Ein monoklonaler anti-idiotypischer Antikörper ACA125 zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Geburtsh Frauenheilk 2000;60(Suppl):S61.
53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), München, 13.–16. Juni 2000.

Mitgliedschaften

| | |
|----------|--|
| DGGG | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (seit 2000) |
| BVF e.V. | Berufsverband der Frauenärzte e.V. (seit 2000) |
| AGE | Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie (seit 2000) |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft (seit 2007) |

9 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren

in Bonn: Bartmann, Baur, Bien, Bidlingmaier, Brecht, Bung, Elger, Ewig, Exner, Fischer, Grube, Göthert, Hahn, Hanfland, Hansmann, Herberhold, Hesse, Hirner, Holz, Jerusalem, Kaminski, Kinsky, Krebs, Lentze, Linden, Lüderitz, Maier, Mallmann, Marx, Müller, Nadstawek Opitz, Plath, Pohl, Ross, Sauerbruch, Schäl, Schild, Schlebusch, Schmidt, Schumacher-Wandersleb, Spengler, Straehler-Pohl, van der Ven, Varschmin-Schultheiß, Wagner, Wartenberg, Wirtz, Stoeckel

in Tübingen: Aydeniz, Fersis, Franz, Göhring, Gonser, Huober, Kiesel, König, Lawrenz, Menton, Mewald, Neeser, Tornow, Tsang, Wagner, Wallwiener, Zubke

in Marburg: Albert, Baumann, Bock, Duda, Hadji, Hellmeyer, Hofstaetter, Jackisch, Kalder, Köhler, Kühnert, Schmidt, Schmitz, Wagner, Wörnle, Zwiorek.

10 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Uwe Wagner danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, sowie für zahlreiche Anregungen, fruchtbare Diskussionen und die Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. H. Schlebusch und Frau Dipl.-Biologin Silke Reinartz auf deren langjährige Unterstützung und kompetente Beratung hinsichtlich biologischer Fragen ich auch bei den initialen Versuchen zu immuntherapeutischen Konzepten stets bauen konnte.

Selbstverständlich richtet sich mein Dank auch an die vielen emsigen MitarbeiterInnen und KollegInnen der an dieser Studie beteiligten Kliniken, ohne deren Hilfe die Rekrutierung der Patientinnen und die Erfassung der Daten nicht denkbar gewesen wäre.

Ein ganz besonderer Dank soll an dieser Stelle auch den an dieser und anderen klinischen Studien beteiligten Patientinnen und Patienten zuteil werden, welche in oft aussichtslosen Lebenssituationen durch ihr Einverständnis zur Teilnahme an einer Studie die Basis für einen Zugewinn an medizinischem Wissen begründen.

Eine weitere Danksagung gebührt meiner Frau, deren emotionaler Unterstützung und Toleranz bezüglich des mit dieser Arbeit einhergehenden Zeitbedarfs mehr als mein Dank gilt.

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Bestimmung des immunologischen Therapieeffekts und der Sicherheit der Vakzinierung mit dem anti-idiotypischen murinen monoklonalen Antikörper mAb ACA125 (Anti-Id OC125) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom“ in der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Uwe Wagner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan: Journal of Clinical Cancer Research Vol. 10, S. 1580–1587, am 01.03.2004 veröffentlicht.

Marburg, den 18.01.2008

12 Anhang

12.1 Laboruntersuchungen

12.1.1 Klinisch-chemische Blutparameter

Tabelle 12.1–1: Gesamtbilirubin (mg/dl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|------------|---------|---------|--------------------------------------|
| N | 57 | 57 | 57 | 57 |
| Mittelwert | 0,4 | 0,6 | 0,9 | 0,6 |
| Standardabweichung | 0,2 | 0,8 | 2,3 | 2,3 |
| Minimum | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,0 |
| Median (50 %) | 0,3 | 0,5 | 0,6 | 0,2 |
| Maximum | 1,2 | 6,5 | 17,4 | 17,1 |

Tabelle 12.1–2: Kreatinin (mg/dl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|------------|---------|---------|--------------------------------------|
| N | 67 | 67 | 67 | 67 |
| Mittelwert | 0,8 | 0,9 | 1,0 | 0,2 |
| Standardabweichung | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 0,3 |
| Minimum | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,0 |
| Median (50 %) | 0,8 | 0,9 | 0,9 | 0,1 |
| Maximum | 2,0 | 2,3 | 2,5 | 1,5 |

Tabelle 12.1–3: GOT (U/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|------------|---------|---------|--------------------------------------|
| N | 63 | 63 | 63 | 63 |
| Mittelwert | 9,0 | 11,5 | 14,9 | 5,9 |
| Standardabweichung | 3,4 | 6,2 | 11,1 | 9,4 |
| Minimum | 5,0 | 5,7 | 6,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 9,0 | 10,0 | 12,0 | 3,0 |
| Maximum | 27,0 | 43,0 | 78,0 | 64,0 |

Tabelle 12.1–4: GPT (U/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 67 | 67 | 67 | 67 |
| Mittelwert | 9,0 | 12,1 | 15,8 | 6,9 |
| Standardabweichung | 5,6 | 7,1 | 11,4 | 8,7 |
| Minimum | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 8,0 | 10,0 | 13,0 | 4,0 |
| Maximum | 37,0 | 39,5 | 63,0 | 46,0 |

Tabelle 12.1–5: Gamma-GT (U/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 64 | 64 | 64 | 64 |
| Mittelwert | 21,9 | 47,8 | 77,6 | 55,6 |
| Standardabweichung | 44,7 | 159,2 | 274,4 | 234,2 |
| Minimum | 2,0 | 4,8 | 6,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 12,5 | 14,5 | 17,0 | 4,0 |
| Maximum | 346,0 | 1228,5 | 2111,0 | 1765,0 |

Tabelle 12.1–6: Cholinesterase (U/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 29 | 29 | 29 | 29 |
| Mittelwert | 3391,7 | 4094,0 | 4511,6 | 1119,9 |
| Standardabweichung | 2491,0 | 2467,2 | 2676,4 | 1760,3 |
| Minimum | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 4124,0 | 4927,3 | 5503,0 | 340,0 |
| Maximum | 7812,0 | 7972,0 | 8194,0 | 6042,0 |

Tabelle 12.1–7: Blutharnstoff (mg/dl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 61 | 61 | 61 | 61 |
| Mittelwert | 23,5 | 29,4 | 35,5 | 12,0 |
| Standardabweichung | 13,3 | 15,8 | 24,8 | 22,3 |
| Minimum | 3,1 | 3,1 | 3,1 | 0,0 |
| Median (50 %) | 24,0 | 28,9 | 31,3 | 7,5 |
| Maximum | 74,0 | 92,0 | 173,0 | 167,9 |

Tabelle 12.1–8: Harnsäure (mg/dl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 52 | 52 | 52 | 52 |
| Mittelwert | 4,4 | 4,9 | 5,5 | 1,1 |
| Standardabweichung | 1,1 | 1,2 | 1,4 | 0,9 |
| Minimum | 1,9 | 2,2 | 2,3 | 0,0 |
| Median (50 %) | 4,3 | 5,0 | 5,3 | 0,8 |
| Maximum | 7,4 | 7,7 | 8,6 | 3,6 |

Tabelle 12.1–9: AP (U/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 61 | 61 | 61 | 61 |
| Mittelwert | 112,2 | 135,8 | 168,3 | 56,1 |
| Standardabweichung | 62,8 | 77,7 | 138,2 | 123,8 |
| Minimum | 38,0 | 70,0 | 75,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 99,0 | 120,0 | 137,0 | 21,0 |
| Maximum | 491,0 | 491,0 | 900,0 | 750,0 |

Tabelle 12.1–10: LDH (U/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 45 | 45 | 45 | 45 |
| Mittelwert | 200,7 | 253,2 | 332,3 | 131,6 |
| Standardabweichung | 170,0 | 211,0 | 336,4 | 264,6 |
| Minimum | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 163,0 | 187,3 | 211,0 | 45,0 |
| Maximum | 1102,0 | 1278,5 | 1755,0 | 1618,0 |

Tabelle 12.1–11: Albumin (g/dl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 37 | 37 | 37 | 37 |
| Mittelwert | 6,4 | 6,7 | 7,0 | 0,6 |
| Standardabweichung | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 0,6 |
| Minimum | 1,9 | 2,0 | 2,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 6,7 | 7,0 | 7,5 | 0,5 |
| Maximum | 8,7 | 8,7 | 8,7 | 2,2 |

Tabelle 12.1–12: Glukose (mg/dl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 36 | 36 | 36 | 36 |
| Mittelwert | 96,9 | 107,2 | 119,5 | 22,6 |
| Standardabweichung | 27,4 | 28,2 | 37,6 | 28,4 |
| Minimum | 39,0 | 71,0 | 72,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 94,5 | 103,0 | 115,0 | 13,5 |
| Maximum | 190,0 | 223,0 | 259,0 | 102,0 |

12.1.2 Elektrolyte

Tabelle 12.1–13: Natrium (mmol/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 65 | 65 | 65 | 65 |
| Mittelwert | 137,4 | 139,7 | 141,9 | 4,5 |
| Standardabweichung | 3,0 | 2,3 | 2,8 | 3,4 |
| Minimum | 131,0 | 134,2 | 136,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 138,0 | 140,0 | 142,0 | 4,0 |
| Maximum | 143,0 | 143,6 | 148,0 | 13,0 |

Tabelle 12.1–14: Kalium (mmol/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 65 | 65 | 65 | 65 |
| Mittelwert | 3,8 | 4,2 | 4,5 | 0,7 |
| Standardabweichung | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,5 |
| Minimum | 2,3 | 3,1 | 3,6 | 0,0 |
| Median (50 %) | 3,9 | 4,2 | 4,5 | 0,6 |
| Maximum | 4,9 | 5,0 | 5,6 | 2,4 |

Tabelle 12.1–15: Calcium (mmol/l)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 59 | 59 | 59 | 59 |
| Mittelwert | 2,3 | 2,4 | 2,5 | 0,3 |
| Standardabweichung | 0,4 | 0,3 | 0,5 | 0,4 |
| Minimum | 1,6 | 2,1 | 2,1 | 0,0 |
| Median (50 %) | 2,2 | 2,3 | 2,4 | 0,2 |
| Maximum | 4,6 | 4,6 | 4,6 | 2,1 |

12.1.3 Gerinnungsparameter

Tabelle 12.1–16: PTT (sec)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|------------|---------|---------|--------------------------------------|
| N | 44 | 44 | 44 | 44 |
| Mittelwert | 30,4 | 32,3 | 34,5 | 4,1 |
| Standardabweichung | 15,3 | 15,1 | 16,3 | 6,9 |
| Minimum | 19,0 | 21,7 | 23,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 28,0 | 29,8 | 31,2 | 1,2 |
| Maximum | 115,0 | 115,0 | 115,0 | 36,0 |

Tabelle 12.1–17: PT (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|------------|---------|---------|--------------------------------------|
| N | 44 | 44 | 44 | 44 |
| Mittelwert | 89,4 | 94,6 | 98,3 | 8,9 |
| Standardabweichung | 21,7 | 18,0 | 17,6 | 16,6 |
| Minimum | 9,0 | 26,8 | 27,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 94,0 | 98,8 | 100,0 | 3,5 |
| Maximum | 116,0 | 120,5 | 126,0 | 89,0 |

12.1.4 Blutbild

Tabelle 12.1–18: Erythrozyten (Mio.)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|------------|---------|---------|--------------------------------------|
| N | 56 | 56 | 56 | 56 |
| Mittelwert | 3,8 | 4,1 | 4,5 | 0,7 |
| Standardabweichung | 0,6 | 0,5 | 1,3 | 1,3 |
| Minimum | 1,9 | 2,6 | 2,7 | 0,0 |
| Median (50 %) | 3,9 | 4,1 | 4,3 | 0,4 |
| Maximum | 4,9 | 5,3 | 11,4 | 8,5 |

Tabelle 12.1–19: Hämoglobin (g/dl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 75 | 75 | 75 | 75 |
| Mittelwert | 10,8 | 11,9 | 12,8 | 2,0 |
| Standardabweichung | 2,3 | 1,5 | 1,4 | 2,1 |
| Minimum | 1,3 | 8,2 | 8,8 | 0,0 |
| Median (50 %) | 11,1 | 12,2 | 12,9 | 1,4 |
| Maximum | 14,9 | 14,9 | 15,5 | 13,7 |

Tabelle 12.1–20: Hämatokrit (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 71 | 71 | 71 | 71 |
| Mittelwert | 33,0 | 35,8 | 38,3 | 5,3 |
| Standardabweichung | 5,6 | 4,4 | 4,2 | 4,2 |
| Minimum | 19,0 | 24,2 | 26,6 | 0,0 |
| Median (50 %) | 34,0 | 36,6 | 39,1 | 4,7 |
| Maximum | 43,0 | 43,0 | 45,0 | 18,0 |

Tabelle 12.1–21: MCV (fl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 59 | 59 | 59 | 59 |
| Mittelwert | 88,4 | 90,5 | 92,8 | 4,3 |
| Standardabweichung | 7,4 | 7,1 | 7,1 | 3,9 |
| Minimum | 72,3 | 77,0 | 80,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 88,0 | 90,0 | 92,1 | 4,0 |
| Maximum | 106,0 | 107,9 | 110,0 | 15,0 |

Tabelle 12.1–22: MCH (pg)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 49 | 49 | 49 | 49 |
| Mittelwert | 29,5 | 30,5 | 31,5 | 2,0 |
| Standardabweichung | 2,5 | 2,4 | 2,7 | 2,1 |
| Minimum | 23,0 | 24,3 | 24,4 | 0,0 |
| Median (50 %) | 29,6 | 30,5 | 31,3 | 1,5 |
| Maximum | 38,1 | 38,1 | 39,0 | 9,0 |

Tabelle 12.1–23: MCHC (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 37 | 37 | 37 | 37 |
| Mittelwert | 32,4 | 33,4 | 34,1 | 1,6 |
| Standardabweichung | 2,0 | 1,0 | 1,2 | 2,0 |
| Minimum | 23,0 | 31,0 | 31,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 33,0 | 33,5 | 34,0 | 1,0 |
| Maximum | 35,0 | 35,3 | 36,0 | 10,0 |

Tabelle 12.1–24: Thrombozyten (10³/µl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 75 | 75 | 75 | 75 |
| Mittelwert | 223,2 | 279,6 | 346,0 | 122,8 |
| Standardabweichung | 111,3 | 112,1 | 146,2 | 106,4 |
| Minimum | 8,0 | 101,6 | 149,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 211,0 | 255,5 | 302,0 | 90,0 |
| Maximum | 594,0 | 647,5 | 821,0 | 522,0 |

Tabelle 12.1–25: Leukozyten (10³/μl)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 76 | 76 | 76 | 76 |
| Mittelwert | 5,0 | 6,3 | 8,4 | 3,4 |
| Standardabweichung | 2,1 | 2,0 | 4,1 | 4,2 |
| Minimum | 1,1 | 3,2 | 4,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 5,0 | 6,1 | 7,4 | 2,5 |
| Maximum | 11,3 | 12,4 | 33,2 | 30,4 |

Tabelle 12.1–26: Neutrophile Granulozyten (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Mittelwert | 61,0 | 65,4 | 69,6 | 8,7 |
| Standardabweichung | 13,7 | 12,3 | 13,1 | 10,8 |
| Minimum | 28,0 | 28,0 | 28,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 61,5 | 64,5 | 71,2 | 2,6 |
| Maximum | 88,0 | 88,0 | 94,4 | 42,0 |

Tabelle 12.1–27: Eosinophile Granulozyten (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 36 | 36 | 36 | 36 |
| Mittelwert | 2,2 | 3,0 | 4,1 | 1,8 |
| Standardabweichung | 1,9 | 1,9 | 2,7 | 2,6 |
| Minimum | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,0 |
| Median (50 %) | 2,0 | 2,6 | 3,1 | 0,9 |
| Maximum | 7,0 | 7,0 | 11,3 | 10,4 |

Tabelle 12.1–28: Basophile Granulozyten (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 28 | 28 | 28 | 28 |
| Mittelwert | 0,6 | 0,8 | 1,0 | 0,5 |
| Standardabweichung | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,5 |
| Minimum | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 0,4 | 0,6 | 1,0 | 0,3 |
| Maximum | 2,8 | 2,8 | 2,8 | 2,0 |

Tabelle 12.1–29: Lymphozyten (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 39 | 39 | 39 | 39 |
| Mittelwert | 20,4 | 23,5 | 26,3 | 5,9 |
| Standardabweichung | 10,6 | 10,4 | 11,5 | 8,3 |
| Minimum | 1,7 | 7,0 | 7,0 | 0,0 |
| Median (50 %) | 17,9 | 24,0 | 28,0 | 2,0 |
| Maximum | 48,0 | 48,0 | 52,5 | 37,9 |

Tabelle 12.1–30: Monozyten (%)

| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Spannweite (Maximum – Minimum) |
|--------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
| N | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Mittelwert | 6,2 | 7,2 | 8,2 | 2,1 |
| Standardabweichung | 3,4 | 3,1 | 3,4 | 2,8 |
| Minimum | 1,5 | 1,7 | 1,7 | 0,0 |
| Median (50 %) | 5,2 | 6,6 | 8,0 | 0,9 |
| Maximum | 19,0 | 19,0 | 19,0 | 12,4 |

12.2 Wichtige Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten

Tabelle 12.2–1: Tabellarische Aufstellung wichtiger Patientenkenndaten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Zusätzliche antitumorale Therapie J = Ja N = Nein | Tumorentität Ov = Ovarial-CA Ma = Mamma-CA Ot = andere k. A. = keine Angaben | Ab3-Antwort p = positiv n = negativ | Überleben (Monate) | Zensiert z = zensiert nz = nicht zensiert | Unerwünschte Ereignisse | Kausalität |
|----------|------------|---|--|---|--------------------|---|--|---|
| | | | | | | | Bevorzugter Begriff (PT) | 1 = gesicherter Zusammenhang 2 = wahrscheinlicher Zus. 3 = möglicher Zusammenhang 4 = kein Zusammenhang 9 = nicht zu beurteilen |
| 001 | 68 | J | Ov | p | 44,30 | z | | |
| 002 | 43 | N | Ov | n | 4,85 | nz | | |
| 006 | 50 | J | Ov | p | 23,44 | nz | Pruritus | 4 |
| 007 | 57 | J | Ov | p | 47,77 | nz | | |
| 009 | 51 | J | Ov | p | 23,15 | nz | hepatic neoplasm malignant appl./inj./incision/insertion site reaction procedure (medical/surgical/health service) thrombocytopenia leucopenia | 4 1 4 4 4 |
| 010 | 75 | N | Ov | n | 8,92 | nz | | |
| 011 | 61 | N | Ov | n | 1,97 | nz | | |
| 012 | 55 | J | Ov | n | 10,23 | nz | nausea erythrocytes abnormal vomiting erythrocytes abnormal | 3 4 3 4 |
| 013 | 54 | J | Ov | n | 6,89 | nz | | |
| 014 | 71 | N | Ov | n | 3,61 | nz | | |
| 015 | 54 | J | Ov | p | 20,85 | nz | | |
| 016 | 72 | N | Ov | p | 20,56 | nz | | |
| 017 | 40 | N | k. A. | n | 1,41 | nz | | |
| 018 | 62 | N | Ov | n | 1,31 | nz | | |
| 019 | 58 | N | Ov | p | 6,23 | z | anemia | 4 |

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Zusätzliche antitumorale Therapie J = Ja N = Nein | Tumorentität Ov = Ovarial-CA Ma = Mamma-CA Ot = andere k. A. = keine Angaben | Ab3-Antwort p = positiv n = negativ | Überleben (Monate) | Zensiert z = zensiert nz = nicht zensiert | Unerwünschte Ereignisse | Kausalität |
|----------|------------|---|--|---|--------------------|---|--|-----------------------|
| | | | | | | | | |
| 020 | 55 | J | Ov | n | 15,38 | nz | gamma-GT increased | 4 |
| 023 | 66 | N | Ov | p | 17,11 | nz | thrombocytopenia gamma-GT increased embolism pulmonary Pleurisy pleural effusion | 4 4 4 4 4 |
| 024 | 44 | N | Ov | n | 4,56 | nz | | |
| 025 | 54 | N | Ov | p | 11,70 | z | flushing | 2 |
| 027 | 70 | J | Ov | p | 20,13 | nz | leucopenia anemia | 4 4 |
| 028 | 55 | N | Ov | n | 2,07 | nz | anemia anemia thrombocytopenia LDH increased | 4 4 4 4 |
| 029 | 44 | J | Ov | p | 31,18 | z | | |
| 033 | 64 | J | Ov | p | 24,16 | nz | | |
| 034 | 73 | J | Ov | p | 35,34 | z | | |
| 036 | 52 | J | Ov | p | 29,70 | nz | | |
| 038 | 63 | J | Ov | n | 1,77 | nz | vomiting | 4 |
| 039 | 59 | N | Ov | p | 4,43 | nz | | |
| 040 | 54 | N | Ov | p | 16,92 | z | | |
| 041 | 49 | J | k. A. | p | 3,70 | z | | |
| 042 | 41 | J | Ma | p | 8,85 | nz | gamma-GT increased leukocytosis | 4 4 |
| 044 | 52 | J | Ov | p | 20,00 | z | | |
| 046 | 40 | J | Ov | p | 11,74 | nz | appl./inj./incision/insertion site reaction thrombophlebitis leg | 2 4 |
| 047 | 61 | J | Ov | p | 10,72 | nz | | |

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Zusätzliche antitumorale Therapie J = Ja N = Nein | Tumorentität Ov = Ovarial-CA Ma = Mamma-CA Ot = andere k. A. = keine Angaben | Ab3-Antwort p = positiv n = negativ | Überleben (Monate) | Zensiert z = zensiert nz = nicht zensiert | Unerwünschte Ereignisse | |
|----------|------------|---|--|---|--------------------|---|---|------------|
| | | | | | | | Bevorzugter Begriff (PT) | Kausalität |
| 048 | 55 | N | Ov | p | 47,84 | z | | |
| 049 | 46 | J | Ov | n | 23,84 | z | | |
| 050 | 57 | J | Ov | p | 22,03 | z | | |
| 051 | 45 | J | k. A. | n | 1,54 | nz | | |
| 054 | 58 | J | Ov | p | 9,38 | z | | |
| 058 | 53 | J | Ov | p | 45,48 | z | | |
| 059 | 69 | J | Ov | p | 26,13 | nz | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| 060 | 73 | N | Ov | p | 3,90 | nz | vomiting | 4 |
| | | | | | | | nausea | 4 |
| 061 | 62 | N | Ov | p | 5,67 | nz | fever | 3 |
| | | | | | | | thrombocythemia | 3 |
| | | | | | | | chills | 3 |
| 062 | 61 | J | Ov | p | 11,18 | nz | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| 063 | 54 | J | Ov | p | 22,30 | z | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | abdominal pain | 4 |
| 064 | 67 | J | Ov | p | 19,44 | nz | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| 065 | 46 | J | Ov | p | 16,56 | z | | |

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Zusätzliche antitumorale Therapie J = Ja N = Nein | Tumorentität Ov = Ovarial-CA Ma = Mamma-CA Ot = andere k. A. = keine Angaben | Ab3-Antwort p = positiv n = negativ | Überleben (Monate) | Zensiert z = zensiert nz = nicht zensiert | Unerwünschte Ereignisse | |
|----------|------------|---|--|---|--------------------|---|---|---|
| | | | | | | | Bevorzugter Begriff (PT) | Kausalität 1 = gesicherter Zusammenhang 2 = wahrscheinlicher Zus. 3 = möglicher Zusammenhang 4 = kein Zusammenhang 9 = nicht zu beurteilen |
| 066 | 50 | J | Ov | p | 26,03 | z | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | fever | 3 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | fever | 3 |
| | | | | | | | chills | 2 |
| | | | | | | | neuralgia | 4 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| 067 | 57 | J | Ot | p | 15,28 | nz | | |
| 068 | 46 | J | Ov | p | 30,98 | nz | | |
| 069 | 59 | N | Ov | p | 22,62 | z | lipoma | 4 |
| | | | | | | | skeletal pain | 4 |
| 070 | 68 | J | Ov | p | 21,57 | z | nausea | 4 |
| | | | | | | | sinusitis | 4 |
| | | | | | | | appl./inj./incision/insertion site reaction | 1 |
| 071 | 52 | N | Ov | p | 9,90 | nz | | |
| 072 | 61 | N | Ov | p | 2,20 | z | upper respiratory tract infection | 4 |
| 073 | 78 | N | Ov | p | 3,70 | z | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| 074 | 52 | N | Ov | p | 4,00 | nz | | |
| 075 | 47 | N | Ov | p | 14,23 | z | | |
| 076 | 69 | J | Ov | p | 15,18 | z | thrombocythemia | 4 |
| 077 | 47 | N | Ov | p | 13,11 | z | appl./inj./incision/insertion site reaction | 2 |
| | | | | | | | skeletal pain | 4 |
| 078 | 30 | J | Ov | p | 3,21 | z | leucopenia | 4 |
| | | | | | | | iron metabolism disorder | 4 |
| 079 | 77 | N | Ov | p | 10,30 | nz | gastritis | 3 |

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Zusätzliche antitumorale Therapie J = Ja N = Nein | Tumorentität Ov = Ovarial-CA Ma = Mamma-CA Ot = andere k. A. = keine Angaben | Ab3-Antwort p = positiv n = negativ | Überleben (Monate) | Zensiert z = zensiert nz = nicht zensiert | Unerwünschte Ereignisse | |
|----------|------------|---|--|---|--------------------|---|--|----------------------------|
| | | | | | | | Bevorzugter Begriff (PT) | Kausalität |
| 080 | 48 | N | Ov | p | 10,13 | z | | |
| 081 | 49 | N | Ov | p | 3,54 | nz | ascites nausea vomiting | 4 4 4 |
| 082 | 63 | N | Ov | p | 6,66 | z | procedure (medical/surgical/health service) eczema leucopenia Thrombocythemia Leucopenia | 4 3 9 4 9 |
| 083 | 70 | J | Ov | p | 11,70 | z | vaginal hemorrhage | 4 |
| 084 | 68 | N | Ov | p | 7,05 | z | | |
| 085 | 45 | N | Ov | p | 5,74 | z | Pain | 4 |
| 086 | | N | Ov | p | 3,77 | z | Nausea Nausea Nausea Nausea Ascites appl./inj./incision/insertion site reaction | 3 3 3 3 4 2 |
| 087 | 45 | N | Ov | n | 1,08 | z | Arthritis Rheumatoid | 3 |
| 088 | 79 | J | Ov | p | 4,98 | nz | appl./inj./incision/insertion site reaction Vomiting Abdominal Pain | 2 2 2 |
| 089 | 76 | N | Ov | p | 4,23 | z | | |
| 090 | 65 | N | Ov | n | 0,92 | z | | |
| 091 | 45 | J | Ov | p | 2,85 | z | Hypertension | 4 |
| 092 | 58 | J | Ov | n | 17,08 | nz | | |
| 093 | 57 | J | Ov | p | 13,21 | z | | |
| 094 | 66 | J | Ov | n | 1,41 | z | | |

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Zusätzliche antitumorale Therapie J = Ja N = Nein | Tumorentität Ov = Ovarial-CA Ma = Mamma-CA Ot = andere k. A. = keine Angaben | Ab3-Antwort p = positiv n = negativ | Überleben (Monate) | Zensiert z = zensiert nz = nicht zensiert | Unerwünschte Ereignisse | Kausalität |
|----------|------------|---|--|---|--------------------|---|---|-------------|
| | | | | | | | | |
| 095 | 31 | N | Ov | n | 1,70 | nz | Bilirubinemia BUN Increased | 4 4 |
| 096 | 59 | J | Ov | n | 1,02 | z | | |
| 097 | 28 | N | Ov | p | 4,92 | z | | |
| 098 | 62 | J | Ov | p | 2,33 | z | | |
| 099 | 52 | J | Ov | n | 2,26 | z | | |
| 100 | | N | Ov | n | 0,49 | z | | |
| 101 | 58 | J | k. A. | n | 14,36 | nz | | |
| 102 | 67 | J | Ot | p | 6,82 | z | | |
| 103 | 62 | J | Ov | p | 2,59 | z | | |
| 104 | 60 | J | Ov | p | 14,03 | z | | |
| 105 | 71 | J | Ov | p | 2,69 | nz | | |
| 106 | 74 | N | Ov | n | 0,59 | z | vomiting | 3 |
| 107 | 65 | N | Ov | n | 2,46 | z | | |
| 108 | 43 | J | Ov | p | 3,67 | nz | Bilirubinemia Hepatic Enzymes Increased gamma-GT increased | 4 4 4 |
| 109 | 63 | J | Ov | n | 32,62 | nz | | |
| 110 | 27 | J | Ov | n | 1,61 | nz | leucopenia | 4 |
| 111 | 61 | J | Ov | n | 4,85 | nz | | |
| 112 | 44 | J | Ov | n | 1,54 | z | appl./inj./incision/insertion site reaction appl./inj./incision/insertion site reaction appl./inj./incision/insertion site reaction | 1 1 1 |
| 113 | 59 | J | Ov | n | 0,95 | z | | |
| 114 | 38 | J | Ov | n | 2,20 | z | | |
| 115 | 76 | J | Ov | n | 1,41 | z | | |
| 116 | 65 | J | Ov | p | 3,57 | nz | | |
| 117 | 70 | J | Ov | p | 4,36 | z | | |

| Pat.-Nr. | Alter (J.) | Zusätzliche antitumorale Therapie J = Ja N = Nein | Tumorentität Ov = Ovarial-CA Ma = Mamma-CA Ot = andere k. A. = keine Angaben | Ab3-Antwort p = positiv n = negativ | Überleben (Monate) | Zensiert z = zensiert nz = nicht zensiert | Unerwünschte Ereignisse | | Kausalität 1 = gesicherter Zusammenhang 2 = wahrscheinlicher Zus. 3 = möglicher Zusammenhang 4 = kein Zusammenhang 9 = nicht zu beurteilen |
|----------|------------|---|--|---|--------------------|---|--|---|---|
| | | | | | | | Bevorzugter Begriff (PT) | | |
| 118 | 67 | J | Ov | p | 7,28 | z | | | |
| 119 | 63 | N | Ov | p | 4,13 | z | | | |
| 120 | 60 | N | Ov | n | 1,44 | nz | | | |
| 121 | 66 | N | Ov | n | 3,48 | z | | | |
| 122 | 58 | N | Ov | n | 0,95 | nz | | | |
| 123 | 43 | N | Ov | p | 2,33 | z | | | |
| 124 | 67 | N | Ov | p | 56,13 | z | | | |
| 125 | | J | Ov | p | 24,20 | z | | | |
| 126 | 37 | N | Ov | p | 15,15 | z | Appl./Inj./Incision/Insertion/Device Complication | 4 | |
| 127 | | N | Ov | n | 2,30 | z | | | |
| 128 | 59 | J | Ov | p | 8,89 | nz | | | |
| 129 | 75 | N | Ov | n | 1,51 | z | | | |
| 130 | 49 | N | Ov | p | 4,16 | z | | | |
| 131 | 58 | N | Ov | p | 7,48 | nz | | | |
| 132 | 73 | N | Ov | p | 6,49 | z | | | |
| 133 | 56 | N | Ov | p | 6,23 | z | | | |
| 134 | 75 | N | Ov | n | 3,18 | z | | | |
| 135 | 51 | N | Ov | p | 5,28 | z | | | |
| 136 | 42 | J | Ov | p | 45,57 | z | thrombocytopenia | 4 | |
| 137 | 20 | N | Ov | p | 3,21 | z | | | |
| 138 | 49 | J | Ov | p | 4,56 | z | Cystitis | 4 | |