

## Pilotstudie

Anwendungsbeobachtung zur Evaluierung der  
therapeutischen Wirksamkeit und Sicherheit bei  
Durchführung der Galvanotherapie zur  
Behandlung des Prostata-Karzinoms.

Principal investigator

Prof. Dr. T.J. Vogl

Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologische Diagnostik

-Universität Frankfurt

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt / Main

**Tel.: 069/6301-7277**

## **Inhaltsverzeichnis**

- 1. Zusammenfassung**
- 2. Hintergrund**
  - 2.1 Epidemiologie**
  - 2.2 Neue Therapieansätze**
  - 2.3 Galvanotherapie**
- 3. Studienziel**
- 4. Studiendesign**
- 5. Ethikkommission**
- 6. Patientenaufklärung**
- 7. Einschluss- / Ausschlusskriterien**
  - 7.1 Einschlusskriterien**
  - 7.2 Ausschlusskriterien**
- 8. Begleitmedikation**
- 9. Behandlungsplan**
- 10. Prüfmaterial und Zubehör**
- 11. Wirksamkeitskriterien**
- 12. Klinische unerwünschte Ereignisse**
- 13. Statistik**
  
- Anhang I (Ablaufschema)**
  
- Anhang II (Literatur)**

## 1.0 ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE

Titel	Anwendungsbeobachtung zur Evaluierung der therapeutischen Wirksamkeit und Sicherheit bei Durchführung einer Galvanotherapie zur Behandlung des Prostata-Karzinoms.
Studienleiter	Prof. Vogl, Dr. Zangos, Dr. Mayer
Ziele der Studie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ermittlung der therapeutischen Wirksamkeit der Galvanotherapie zur Therapie von Prostatakarzinomen.</li> <li>2. Ermittlung der Verträglichkeit der Galvanotherapie zur Therapie von Prostatakarzinomen.</li> </ol>
Studiendesign	monozentrische Anwendungsbeobachtung
Anzahl der Patienten	45
Rekrutierungsdauer	12-15 Monate
Studiendauer	24 Monate
Beginn	Juli 2003
Art der Anwendung Dosierung	Galvanotherapie
Behandlungsschema	3 malige Galvanotherapie mit einem Therapie-Intervall von 1-2 Wochen

Einschluss- kriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nachweis eines Prostatakarzinoms in der kontrastmittelunterstützten MRT sowie histologische Sicherung des Primärtumors</li><li>• PSA-Wert erhöht</li><li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li><li>• Allgemeinzustand nach ECOG 0 oder 1</li><li>• Geschätzte Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen</li><li>• Adäquate Knochenmarkfunktion (Leukozyten <math>\geq 3,5 \times 10^9/l</math>, Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, Hb <math>&gt; 10</math> g/dl)</li><li>• Kein Gerinnungsdefekt (Quick <math>&gt; 50\%</math>; PTT <math>&lt; 150</math> sek.)</li><li>• Ablehnung einer operativen Therapie des Karzinoms</li><li>• Ablehnung einer Strahlentherapie</li><li>• Schriftliche Einwilligung des Patienten</li></ul>
Ausschluss- kriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten mit Rezidiv des Primärtumors oder/ und extrahepatischen Metastasen</li><li>• Weitere primäre maligne Erkrankung (außer Basalzellkarzinom der Haut)</li><li>• Immunsupprimierte oder HIV-seropositive Patienten</li><li>• Aktive Infektion (nach Einschätzung des Prüfers)</li><li>• Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen</li><li>• Psychiatrische Erkrankung</li><li>• Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen</li></ul>

## **2.0 HINTERGRUND**

### **2.1 Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom stellt den häufigsten Tumor des Mannes dar. Ca. 10000 Männer sterben pro Jahr an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Die Inzidenz ist stark altersabhängig und bei Patienten unter 40 Jahren extrem selten zu finden.

Das Prostatakarzinom hat keine Frühsymptome und die Diagnose kann heute durch eine Vorsorgeuntersuchung sowie verbesserter diagnostischer Möglichkeiten sicher erfolgen. Zum Screening eignet sich die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA). Zusammen mit der endorektalen Sonographie und der gesteuerten Feinnadelbiopsie können Prostatakarzinome frühzeitig entdeckt werden.

Ein Großteil der Prostatakarzinome wird heute als Frühkarzinom festgestellt, ohne dass eine sichere Aussage über die biologische Potenz gemacht werden kann. Dies erschwert die therapeutische Empfehlungen.

### **2.2.2 Neue Therapieansätze**

Vielen Patienten mit Prostatakarzinom lehnen eine radikale operative Therapie mit den möglichen Nebenwirkungen, wie z.B. Inkontinenz, Impotenz, etc., ab. Neben einer Radiatio und einer Hormontherapie stehen verschieden lokale Therapieoptionen, wie die laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die Mikrowellentherapie, die Kryotherapie und die Radiofrequenztherapie (RF) zur Verfügung. Aber auch neue Therapieansätze, wie die ECT (Exogen-Cancer-Therapie sive Electronic Cancer Therapie sive Elektro-Chemo-Therapie sive Galvanotherapie), finden inzwischen eine klinische Anwendung zur Behandlung der Karzinome.

Die Behandlung maligner Tumore mittels Elektro-Therapie wurde erstmals durch Nordenström, dem Leiter der diagnostischen Abteilung für Radiologie am Karolinska-Krankenhaus in Stockholm und früherem Vorsitzenden des Nobelpreis-Komitees für Medizin und Physiologie, auf moderne naturwissenschaftliche Grundlagen gestellt.

Der Zweck einer jeden Krebsbehandlung zielt auf die (Zer)Störung des Tumors bzw. der Tumorzellen ab. Das bedeutet, dass letztendlich eine Vorgehensweise zur Anwendung kommen sollte, die es ermöglicht, gesundes Gewebe zu erhalten und

Krebszellen auf Grund ihrer biologischen Besonderheiten möglichst vollständig zu eliminieren. Die Galvanotherapie ist eine physikalisch-elektrische Methode, die die Form der intratumoralen Applikation von Gleichstrom für die Eliminierung von Krebszellen nutzt. Mit der Ausnutzung der galvanisch-elektrischen Wirkung speziell auf Zellen mit maligner Proliferation wird eine bekannte und alte Heilmethode durch neueste Technologie auf klinisch relevante und sichere Grundlagen gestellt.

Bei normaler Organfunktion sind die elektrischen Ladungen der Zellen getrennt. Über die Kapillarmembranen und zwischen den Endothelzellen der interstitiellen Flüssigkeit schließt sich der postulierte vaskulär-interstitielle Stromkreis bei Prozessen wie Nekrosen oder Blutungen. Greift man in dieses elektrische System ein und verändert die Unterschiede im elektrischen Potential zwischen normalem und geschädigtem Gewebe, so soll dies die Heilung beeinflussen können.

Spricht ein Tumor auf die Elektrodenbehandlung an, kommt es im Tumor zu multiplen traumatischen Okklusionen kleiner Gefäße und zur Tumornekrose. Durch die von den positiv und negativ geladenen Elektroden verursachten massiven Ionenwanderungen im Gewebe wird das Mikromilieu so massiv gestört, dass die für solche Störungen besonders empfindlichen Tumorzellen schließlich früher oder später absterben. Zusätzlich sammeln sich um die Anode massenhaft weiße Blutkörperchen, was möglicherweise die lokale Immunabwehr erhöht.

Steigern konnte Nordenström den Effekt der Elektrotherapie durch gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Doxorubizin. Die Kathode bleibt währenddessen im Tumor, so dass sich das positiv geladene Zytostatikum dort konzentriert, und die systemische Belastung durch die Substanz verringert wird.

### **3. Studienziel**

#### Primärziel:

Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit (Response) der Galvanotherapie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms.

#### Sekundärziele:

- Ermittlung des Nebenwirkungsprofils
- Erfassung der progressionsfreien Zeit

### **4. Studiendesign**

Die Anwendungsbeobachtung wird prospektiv monozentrisch durchgeführt. Es werden hierfür Patienten mit messbaren Prostatakarzinomen aufgenommen. Die Therapie wird ambulant durchgeführt. Die Galvanotherapie erfolgt 3 malig im Abstand von 1 bis 2 Wochen.

### **5. Ethikkommission**

Die Anwendungsbeobachtung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll wird vor Beginn der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt. Verantwortlich dafür ist der Studienverantwortliche des Zentrums.

### **6. Patientenaufklärung**

Bevor ein Patient in die Studie aufgenommen werden kann, ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten notwendig. Hiervor muss der Patient eine schriftliche Aufklärung bezüglich der Durchführung und möglicher Nebenwirkungen der Studie lesen und durch den behandelnden Arzt aufgeklärt werden. Hierbei werden dem Patienten auch noch einmal die klassischen Therapieverfahren erläutert.

## **7. Einschluss- / Ausschlusskriterien**

### 7.1 Einschlusskriterien

- Nachweis eines Prostatatumors in der kontrastmittel-unterstützten MRT sowie histologische Sicherung des Primärtumor
- PSA-Wert > 10
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG 0 oder 1
- Geschätzte Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen
- Adäquate Knochenmarkfunktion (Leukozyten  $\geq$   $3,5 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $\geq$   $100 \times 10^9/l$ , Hb > 10 g/dl)
- Kein Gerinnungsdefekt (Quick > 50%; PTT < 150 sek.)
- Ablehnung einer Strahlentherapie oder operativen Therapie des Karzinoms
- Schriftliche Einwilligung des Patienten

### 7.2 Ausschlusskriterien

- Patienten mit Rezidiv des Primärtumors oder/ und extrahepatischen Metastasen
- Weitere primäre maligne Erkrankung (außer Basalzellkarzinom der Haut)
- Immunsupprimierte oder HIV-seropositive Patienten
- Aktive Infektion (nach Einschätzung des Prüfers)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Psychiatrische Erkrankung
- Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

## **8 Begleittherapie**

Während der Teilnahme an der Studie sind keine anderen Chemotherapien, Immuntherapien, Radiotherapie oder andere Prüfsubstanzen erlaubt. Erfordert die Krankheitsprogression andere spezifische antitumoröse Behandlungen, muss der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei einer peripheren TM-Progression und einer daraus resultierenden Schmerzsymptomatik kann unter Umständen eine palliative Strahlenbehandlung eingeleitet werden, unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles.

## **9. Behandlungsplan**

### 9.1 Grunderhebung:

- Körperliche Untersuchung und Anamneseerhebung
- Radiologische Sicherung des Prostata-Karzinoms
- Blutentnahme und Blutanalyse
- Erhebung der Tumorgröße mittels MRT
- Spektroskopie des Karzinoms zur Beurteilung der Aktivität
- Evaluierung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Schriftliche Einverständniserklärung

### 9.2 Prä 2. und 3. Galvano-Therapie:

- Körperliche Untersuchung und Anamneseerhebung
- Blutentnahme und Blutanalyse
- Evaluierung von Kontraindikationen
- Erfassung der Nebenwirkungen

### 9.3 Galvano-Therapie:

- Präinterventionelle Gabe von 10 mg Dipidolor
- Einbringung der Platin-Elektroden unter MRT-Steuerung
- Die Dauer jeder Behandlung sollte 180 Minuten je Behandlungseinheit nicht überschreiten.
  - Applikation von 100 Coulomb/cm<sup>3</sup> Tumormasse
  - Das Schmerz-Feed-Back des Patienten ergibt die Begrenzung der Stromzufuhr.
  - 6-8 Volt Spannung während der Behandlung.
  - Stromstärke zwischen 60 und 80 mA
- 2-stündige Überwachungsphase

### 9.4 Post-Galvano-Therapie:

- Native CT 2 Stunden nach Galvano-Therapie

### 9.5 Follow-Up

- Kontrastmittelverstärkte MRT mit Spektroskopie 3, 6 und 12 Monate nach Galvano-Therapie

### 9.6 Bedarfsmedikation

- Novalgin
- Tramal

## 10. Prüfmaterial und Zubehör:

Extronik 75/10

230 V Spannung und 60 Hz

Behandlungsspannung am Patienten: 0 bis Max. 30 Volt

Stromstärke : 0 bis max. 75 mA

Extronik75/10 kontrolliert laufend die Grundgrößen Spannung (in V), Stromstärke (in mA) und elektrischen Widerstand (in Ohm ), hierbei liefert Extronik maximal 30 V Spannung und begrenzt die Stromstärke auf maximal 75 mA.

## 11. Wirksamkeitskriterien

Die Messbarkeit eines Tumors wird wie folgt definiert:

*Zweidimensional messbar.* Alle Tumormessungen erfolgen in Zentimeter. Dabei werden die größte Tumorausdehnung und der zu dieser Linie senkrecht verlaufende größte Durchmesser bestimmt.

Folgende Befunde gelten als *nicht messbar*:

Gewebeläsionen in zuvor bestrahlten Bezirken, Aszites, Pleuraergüsse, blastäre oder gemischtzellige Knochenmetastasen

**Dieselben zur Bestimmung des ursprünglichen Krankheitsstatus benutzten Bewertungsmethoden werden während der gesamten Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit verwendet. Zur Beurteilung werden die folgenden WHO-Kriterien herangezogen:**

**Komplette Remission (CR):** Verschwinden des vorhandenen Tumors, Bestätigung anhand einer Kontrolle im Abstand von mindestens 4 Wochen.

**Partielle Remission (PR):** Mindestens 50%ige Verkleinerung der Gesamttumorgröße jener Läsionen, die zur Beurteilung des Therapieeffekts gemessen wurden; die Bestätigung erfolgt anhand einer Kontrolle im Abstand von mindestens 4 Wochen. Außerdem dürfen keine neuen Gewebeveränderungen entstanden und keine Anzeichen für eine Progression bereits bestehender Gewebeveränderungen vorhanden sein.

**Stable disease (SD):** Es ist weder eine 50%ige Verkleinerung der Gesamttumorgröße noch eine 25%ige Größenzunahme einer oder mehrerer messbarer Gewebeläsionen nachweisbar, und es besteht kein Anzeichen für das Auftreten einer neuen Läsion.

**Progression (PD):** Zunahme der Größemindestens einer messbaren Gewebeläsion um mindestens 25% oder Entstehung neuer Gewebeläsionen.

Die *Dauer der partiellen Remission* ist definiert als Zeitraum ab der ersten Gabe von Gemcitabin bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Beginns der Progression. Die *Dauer der kompletten Remission* ist definiert als Zeitraum ab dokumentiertem Beginn der kompletten Remission bis zum Zeitpunkt, an dem die Krankheitsprogression erstmalig beobachtet wurde. Die *Überlebenszeit* ist definiert als Zeitraum ab Gabe der ersten Dosis bis zum Todeszeitpunkt.

*Stabile Erkrankung* ist die Dauer zwischen der ersten Gemcitabin-Gabe und dem Auftreten der Progression.

Die *progressionsfreie Zeit* ist definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gemcitabin-Gabe und dem Auftreten einer Progression.

Sicherheit

Die Prüfarzte sind für die Überwachung der Sicherheit der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, verantwortlich.

## 12. Klinische unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei einem Patienten (hier: einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung) nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich einem anomalen Laborbefunde), jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung eines Arzneimittels (hier: eines Prüfpräparates) einhergehende Erkrankung sein, ob diese nun mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht.

Bei der ersten Visite wird der Patient vom Prüfarzt des Prüfzentrums im Hinblick auf Auftreten und Art von Störungen und vorbestehenden Erkrankungen befragt, die

Befunde werden dokumentiert. Bei den folgenden Visiten wird der Patient erneut befragt, und etwaige Veränderungen der aufgetretenen Störungen und vorbestehenden Erkrankungen und/oder Auftreten und Art unerwünschter Ereignisse werden protokolliert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind alle Ereignisse, die:

- zum Tode führen ( außer Tod in Folge der Tumorprogression ),
- zu stationärer Aufnahme oder Verlängerung des stationären Aufenthalts führen,
- lebensbedrohlich sind,
- zu dauernder Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit führen,
- ein Krebsleiden induzieren (andere Krebsleiden als jene, die vor Studienrekrutierung bereits diagnostiziert wurden),
- zu kongenitaler Anomalie führen.
- 

### **Eignung und Konsistenz der Messungen**

Sämtliche in dieser klinischen Prüfung verwendeten Methoden zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit gehören zum Standard einer onkologischen Studie.

### **Kriterien für die Patientendisposition**

#### Studienabbruch:

In folgenden Fällen ist ein Patient von der weiteren Teilnahme an der Studie auszuschließen:

- Anzeichen von Krankheitsprogression.
- Falls der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der Patient von einem Therapiewechsel mehr profitiert.
- Wunsch des Patienten.
- Wenn durch die Prüfsubstanz inakzeptable toxische Reaktionen (WHO Grad 4) ausgelöst werden
- Bei Eintritt einer Schwangerschaft oder unzureichendem Kontrazeptionsschutz (nur bei konzeptionsfähigen Patientinnen).

## **14. Statistik**

### **14.1 Allgemeine Überlegungen**

Ziel der Studie ist es zu zeigen, dass eine Remissionsrate von mehr als 5% erreicht wird. Die Annahme einer Remissionsrate von 20% wird für die folgende Studie angestrebt.

Die Interpretation der Studienergebnisse ist Aufgabe des für die klinische Prüfung zuständigen Arztes sowie des Statistikers. Darüber hinaus sind der für die klinische Prüfung zuständige Arzt und Statistiker für die ordnungsgemäße interne Überprüfung des Abschlussberichts der Studie sowie aller studienrelevanten Daten verantwortlich.

### **14.2 Zielkriterien**

Das primäre Ziel der Studie ist die Evaluation der objektiven Remissionsrate (Summe aus kompletter und partieller Remissionsrate) der behandelten Patientinnen.

Sekundäre Zielkriterien sind:

- Ermittlung des Nebenwirkungsprofils
- Erfassung der Überlebenszeit
- Erfassung der progressionsfreien Zeit

### **14.3 Hypothesenbildung und statistische Tests**

Ziel der Studie ist es, die objektive Remissionsrate der Therapie zu bestimmen. Es soll gezeigt werden, ob unter einer Galvanotherapie eine Remissionsrate von 20% zu erreichen ist.

**Für die objektive Rate  $R$  wird definiert:**

$p_0$  = klinische uninteressante Rate: 0,05

$p_1$  = klinisch interessante Rate: 0,20

Die klinisch interessierende Rate über 20% soll als Akzeptanz der Therapie und die uninteressante Rate unter 5% als Ablehnung der Therapie angesehen werden.

Die Fragestellung wird mit Hilfe folgender Hypothesenformulierung untersucht:

$$H_0: p < p_0$$

$$H_1: p > p_1$$

Der Hypothesentest selbst erfolgt auf der Grundlage eines Fehlers 1. Art (eines fälschlichen Ablehnens der Nullhypothese  $H_0$  (Annahme der Substanz als wirksam)) von  $\alpha = 0.05$  und des Fehlers 2. Art (einer fälschlichen Annahme der Nullhypothese (zurückweisen der Substanz als unwirksam)) von  $\beta = 0.10$ , was einer Power von 90% entspricht.

#### **14.4 Angaben zur Fallzahl und zur Rekrutierungszeit**

Die Patientenaufnahme erfolgt nach dem optimalen Zwei-Stufen-Plan für Studien nach Simon, in dem bei nicht ausreichender Wirksamkeit auf der ersten Stufe abgebrochen werden kann und, andererseits, bei einer klar nachweisbaren Wirksamkeit die notwendige Gesamtpatientenzahl reduziert werden kann.

Entsprechend der für diese Studie definierten objektive Rate  $R$  werden maximal 41 Patienten in die Studie aufgenommen. Wird unter den ersten 21 Patienten bei mindestens 2 eine komplette/partielle Remission erreicht, wird die Studie fortgesetzt, sonst wird die Studie abgebrochen. Bei zwei oder mehr Respondern werden 20 weitere Patienten rekrutiert, so dass insgesamt 41 Patienten zur Endauswertung zur Verfügung stehen. Sind unter diesen 5 oder mehr Responder, so wird dies als ein Erfolg der Therapie, also als Erreichen der objektiven Remissionsrate von 20% gedeutet. Falls nach der Auswertung aller 41 Patienten 4 oder weniger Patienten eine Remission zeigen, gilt die minimal interessierende Remissionsrate von 20% als nicht erreicht.

Damit sind höchstens  $n = 41$  auswertbare Fälle in die Studie zu rekrutieren. Bei einer Annahme von 10 % bis 15% Ausfällen, worunter Patienten fallen, die aufgenommen aber nicht auswertbar sind, ergibt sich eine geplante Aufnahme von  **$n = 45$  Patienten.**

#### **14.5 Zwischenauswertung**

Eine Zwischenauswertung ist nicht vorgesehen.

## 14.6 Statistische Auswertung

### 14.6.1 Patientendisposition

Eine detaillierte Beschreibung der Patientendisposition wird die folgenden Punkte beinhalten:

- Ein- und Ausschlusskriterien.
- Eine Zusammenfassung der Daten von abgebrochenen Patienten.
- Eine Zusammenfassung aller Protokollverletzungen.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten werden in dieser Auflistung berücksichtigt. Aufgrund dieser Informationen werden die Kollektive der Auswertung festgelegt.

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten, die die Behandlung begonnen haben werden zur Auswertung der Safety-Daten herangezogen (**SAFETY-Kollektiv**).

Das primäre Auswertungskollektiv für die Analyse des Hauptzielkriteriums ist das **Full-Analysis Kollektiv (FAS)**. In diesem Kollektiv sind alle Patienten vertreten, bei denen keine schwerwiegenden Verletzungen der Ein- Ausschlusskriterien, wie z.B. andere Diagnose etc., vorliegen.

### 14.6.2. Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika werden eine Zusammenfassung der folgenden Punkte beinhalten:

- Demographische Daten.
- Krankheitscharakteristika bei Studienaufnahme.

Diese Zusammenfassung stützt sich auf die "Safety Evaluable Population". Weitere Charakteristika werden je nach Bedarf aufgeführt.

### 14.6.3 Statistischer Auswertepan

Ein statistischer Analyseplan wird vor Database Lock erstellt.

## Wirksamkeitsanalyse

### - **Objektive Remissionsrate**

Die Berechnung des Zielkriteriums der objektiven Remissionsrate nach Therapiebeginn erfolgt nach der Formel

$$\text{(ORR)} = \frac{\text{Anzahl der Patienten mit kompletter/partieller Remission}}{\text{Anzahl der für die Wirksamkeitsanalyse geeigneten Patienten}} \times 100.$$

Die Prüfung der Nullhypothese wird mittels der Konfidenzintervalle vorgenommen. Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalles der Remissionsrate die vorgegebene Grenze (s. Studienhypothesen Kap. 14.3) nicht überdeckt.

## Sicherheitsanalyse

Zur Analyse der Sicherheit werden die dokumentierten Nebenwirkungen sowohl in ihrer Häufigkeit, als auch in ihrem Schweregrad herangezogen. Laborwerte werden entsprechend den WHO Toxicity Criteria ebenfalls analysiert. Die Analyse erfolgt rein deskriptiv.

Unterschrift des Studienleiters  
Institut

Unterschrift des Direktors der Klinik/

## Anhang I

Ablaufschema für Untersuchungszeitpunkte

Untersuchungen	vor jeder Behandlung	nach jeder Behandlung	Follow-Up (Vierteljährlich)
<i>Klinisch</i>			
Anamnese	x		x
Kontraindikation	x		x
Nebenwirkungen	x	x	x
<i>Labor</i>			
Blutbild.	X		x
Gerinnung	x		
Blutchemie <sup>2</sup>	x		x
PSA	x		x
Cholinesterase	x		x
<i>Radiologische Diagnostik<sup>1</sup></i>			
Radiol. Tumorstaging (MRT)	x	x	x
Radiol. Aktivitäts- Beurteilung (MRT-Spektroskopie)	x		x

1) kann bei Notwendigkeit auch öfter erhoben werden

2) Na, K, Urea oder BUN, Krea, , Albumin