

Das metastasierte kolorektale Karzinom von 1998-2006 (1478 Patienten)

Entwicklung eines Qualitätssicherungsprojektes in onkologischen Schwerpunktpraxen

Ammon/Meyer, Göttingen; Müller, Leer; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Tessen, Goslar; Kindler, Berlin; Strohbach/Speidel, Berlin; Otremba/Reschke/Zirpel, Oldenburg; Hülshager, Peine; Eschenburg, Güstrow; Valdix, Schwerin; Sauer/Günther, Potsdam; Rohrbeg/Hurtz/Schmidt/Oppenhorst, Halle; Däßler, Freital; Aldaoud/Schwarzer, Leipzig; Söling, Kassel; Nawka/Kühn, Berlin; Lakner/Decker, Rostock; Spohn, Halle; Ruffert/Hofmann, Jena; Kairies, Greifswald; Becker/Kreisel-Büstgens, Minden; Schwindt, Plauen; Hauch, Erfurt; Schwittay, Rötha; Schmidt/Schneider-Obemeyer/Schweigert, Berlin; Heine/Haessner, Wolfsburg; Lebahn, Berlin; Maiwirth, Berlin; Peuser, Leipzig; Keitel-Wittig/Herrenberger/Kirsch, Berlin; Dobberstein, Hoyerswerda; IORC, Hamburg; Junkers/Weßenfels/Koschuth, Berlin; Schick/Schick/Theml, München; Schwend/Strache, Berlin; Tschechne/Luft, Lehrte; Schürer, Leipzig; Mohr, Berlin; Groß, Berlin; Blau, Berlin; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Müller-Hagen/Bertram, Hamburg; Kayser, Dannenberg; Bredt, Bremervörde; Heim/Reichert, Berlin; Keppler/Wußling, Nordhausen; Kröning, Magdeburg; Walter, Wismar; Reichert, Oldenburg; Grundeis/Teich, Chemnitz; Göhler/Dörfel, Dresden; Franz-Werner/Feustel, Speyer; Hoffknecht, Demhard; Hauke/Weiß/Schwindt, Bonn; Zippel, Berlin; Fett, Wuppertal; Hansen, Kaiserslautern; Petersen, Heidenheim; Schulze, Zittau; Wolf/Freidt, Dresden; Weidenbach/Balser, Marburg; Rubanov, Hameln; Neise/Lollert/Neise, Krefeld; Scheuer/Noll/Zinßlus, Pirmasens; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Münster; v. Grünhagen, Cottbus; Mölle, Dresden; Weber, Homburg; Homberger/Tanzer, Bad Reichenhall; Harich/Kasper, Hof; Schwerdtfeger, Köthen; Abenhardt/Bojko/Bosse, München; Schmidt, Neunkirchen; Burkhard/Reimann, Worms

Einleitung

Während Kliniken angehalten sind, sich an klinischen Studien zu beteiligen, ist die rechtliche Situation im niedergelassenen Bereich unklar. Die Leistungserbringer (Krankenkassen und MDK) sind der Auffassung, dass sich die niedergelassenen onkologisch tätigen Ärzte der Versorgung zu widmen haben. Eine Übernahme der Kosten aus klinischen Studien erfolgt nicht über die GKV.

Andererseits haben auch die niedergelassenen Ärzte eine Dokumentationspflicht gegenüber den Patienten und Kostenträgern zu erfüllen.

Um der Dokumentationspflicht gerecht zu werden und eine gute Standardqualität zu erreichen, begannen im Herbst 1998 niedergelassene Onkologen aus Niedersachsen den Verlauf von Therapien bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom gemeinsam standardisiert zu dokumentieren. Kurze Zeit später kamen onkologisch tätige Ärzte aus anderen Bundesländern hinzu. Inzwischen engagieren sich mehr als 130 Praxen in diesem „Qualitätszirkel ambulante Onkologie“ (davon 82 Praxen als „Projektgruppe Internistische Onkologie“).

Datenlage

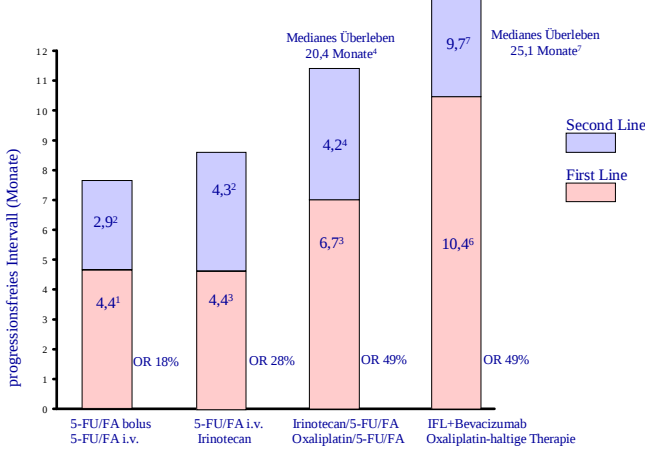
Durch die Hinzunahme neuer Substanzen wie Irinotecan oder Oxaliplatin konnte in den letzten Jahren die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms wesentlich verbessert werden.

Eine 5-FU-Bolustherapie in der 1st-line-Therapie¹, gefolgt von einer 5-FU/FA-Infusionsgabe in der 2nd-line-Therapie² ergab ein progressionsfreies Intervall von 7,3 Monaten. Mit einem 5-FU/FA-Infusionsregime³ gefolgt von einer Irinotecan-Monotherapie² wurden bereits 8,7 Monate erreicht. Setzt man jedoch Irinotecan³ bzw. Oxaliplatin in Kombination mit einem 5-FU/FA-Infusionsregime ein, werden progressionsfreie Zeiten von 10,9 Monaten erreicht. Das mediane Überleben kann damit auf mehr als 20 Monate gesteigert werden⁴.

Durch den VEGF-Antikörper Bevacizumab ist zu erwarten, dass die 2 Jahresgrenze für das mediane Überleben des metastasierten kolorektalen Karzinoms überschritten werden kann:

IFL+Bevacizumab vs. IFL+Placebo (medianes Überleben: 20,3 vs. 15,6 Monate)⁶, 1st-line: IFL+Bevacizumab, 2nd-line: Oxaliplatin-haltige Therapie (medianes Überleben: 25,1 Mo.)⁷.

2nd-line: Irinotecan/Cetuximab ist einer alleinigen Cetuximab-Therapie bei Patienten mit einer progredienten Erkrankung und einer vorausgegangenen Irinotecan-haltigen Chemotherapie überlegen (OR 22,9% vs. 10,8% (p=0,007), TTP 4,1 vs. 1,5 Monate (p<0,001) und das mediane Überleben 8,6 vs. 6,9 Monate⁸.



Seit 1998 erfolgten mehrere Zulassungen in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms:
1998 Campto in der 2nd-line-Therapie
1999 Eloxatin/5-FU/FA in der 1st-line-Therapie und Campto/5-FU/FA in der 1st-line Therapie
2002 Xeloda in der 1st-line-Therapie
2002 UFT in der 1st-line-Therapie
2004 Erbitux/Campto in der 2nd-line-Therapie
2005 Avastin in der 1st-line-Therapie

Im Rahmen des Qualitätssicherungsprojektes wurden unter Berücksichtigung der zugelassenen Substanzen Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom, die mit einer definierten Therapie behandelt wurden, dokumentiert und ausgewertet. Dabei wurde der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Daten berücksichtigt.

Projekt	Laufzeit	teiln. Praxen	eingeschlossene Patienten	dokumentierte Patienten	ausgewertete Patienten	Stand
NIO 1	09/1998-06/2000	18	100	93	93	Endauswertung
NIO 2	03/2000-10/2003	25	170	129	80	Endauswertung
NIO 3	03/2000-12/2002	25	222 (1 st -line) 113 (2 nd -line) 19 (3 rd -line)	184 65 11	184 65 0	Endauswertung
NIO 4	12/2002-12/2003	28	216	195	195	Endauswertung
PIO 1	02/2003-9/2005	29	232	232	232	Endauswertung
NIO 5	seit 03/2004	14	213	67	0	Projekt läuft
PIO 2/3	seit 04/2005	47	296	43	0	Projekt läuft
gesamt	1998-2006	50	1478	943	784	

Behandlungspläne

<u>NIO 1</u> 2 nd -4 th -line	Irinotecan wöchentlich
<u>NIO 2</u> 2 nd -line	Campto/AIO
<u>NIO 3</u> 1 st -line 2 nd -line	Campto/AIO Oxaliplatin 85 mg/m ² , d 1, 15, 29 Folinsäure/5-FU 500/2000 mg/m ² an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 Wiederholung am Tag 50 Irinotecan wöchentlich 24h-Infusion
<u>NIO 4</u> 1 st -line	Campto/AIO
<u>NIO 5</u> 1 st -line	Therapieoptimierung unter Berücksichtigung der Prognosegruppen ⁵ Therapieauswahl zwischen (+/- Avastin seit Zulassung): Campto/AIO, FOLFIRI, FUFOX, FOLFOX 4, AIO, DeGramont

<u>PIO 1</u> 1 st -line 2 nd -line	FUFOX Campto/AIO
bzw. für alle Patienten, die für eine 24-h-Pumpentherapie nicht in Betracht kommen	
1 st -line oder oder oder	Capecitabin 2.500 mg/m ² p.o., d 1-14, Wiederholung am Tag 22 CapOx CapIri Tegafur/Uracil 320/672 mg/m ² /d p.o./ Folinsäure 3 x 30 mg p.o. an den Tagen 1-28 Wiederholung ab Tag 36

<u>PIO 2</u> 1 st -line	Therapieoptimierung unter Berücksichtigung der Prognosegruppen ⁵ Campto- bzw. Avastin-haltige Therapien
---------------------------------------	---

<u>PIO 3</u> 2 nd -line	Campto/Cetuximab
---------------------------------------	------------------

Patientencharakteristik

Projekt	Altersmedian (Jahre)	Leber-/Lungen-Metastasen (%)	Vorthera-pien Anzahl
NIO 1	65	63	1-4
NIO 2	61	69	1
NIO 3	62	65	0
NIO 4	64	68	0
PIO 1	66	n.a.	0
NIO 5	Projekt läuft		0
PIO 2/3	Projekt läuft		0

Ergebnisse

Projekt	Behand-lungsdauer (Monate)	OR	NC	PD	Toxizität WHO-Grad 3/4 (>10%)	Mediane TTP (Monate)	Medianes Überleben ¹ (Monate)
NIO 1	3	12%	55%	18%	13% Diarrhoe 10% Alopezie	n.a.	25
NIO 2	4,9	44%	40%	9%	17% Diarrhoe	7,0	33
NIO 3 ²	4,9	59%	21%	9%	13% Diarrhoe	6,8	25
NIO 4 ²	4,8	55%	28%	8%	15% Diarrhoe	9,0	19+
PIO 1 ³	n.a.	29%	14%	31%	keine > 10%	n.a.	nicht erreicht
NIO 5	Projekt läuft						
PIO 2/3	Projekt läuft						

¹ab erster Metastasierung, ²First-line-Therapie mit Campto/AIO, ³First-line-Therapie mit FUFOX

Diskussion

In nur 7 Jahren wurden **1478** nicht selektierte Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom in unseren Schwerpunktpraxen behandelt, **943** dokumentiert und bereits **784** Patienten ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Ergebnisse zu Ansprechraten und Toxizität mit den Daten aus vorhandenen Phase-III-Studien gut übereinstimmen. Erfreulicherweise liegen die Überlebenszeiten allerdings deutlich über den aus diesen klinischen Studien.

Dies zeigt, dass die ambulante Behandlung von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom in onkologischen Schwerpunktpraxen effektiv und von großem Nutzen für die Patienten ist. Das Ergebnis dieser 7 Jahre andauernden eigenen Überprüfung ergibt auch, dass eine palliative Therapie für den Patienten in der Praxis bei guter Lebensqualität möglich ist. Eine Behandlung in der Klinik kann somit bei dieser Tumorentität vermieden werden.

Die Dokumentation von Patientendaten ist zu einem festen Bestandteil in den Praxen geworden. Dem Vorhaben, nicht nur einzelne Therapien, sondern die jeweilige Tumorentität vollständig in allen Therapiesequenzen zu dokumentieren, sind wir mit den neuen Projekten (PIO 2+3) näher gekommen.