

Das metastasierte kolorektale Karzinom von 1998-2008 (3438 Patienten)

Entwicklung eines Qualitätssicherungsprojektes in onkologischen Schwerpunktpraxen

Ammon/Meyer, Göttingen; Müller, Leer; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Tessen, Goslar; Kindler, Berlin; Ströbback/Speidel, Berlin; Otremba/Reschke/Zirpel, Oldenburg; Hilsheger, Peine; Eschenburg, Güstrow; Valdivia, Schwerin; Sauer/Günther, Potsdam; Rohrbach/Hurtz/Schmidt/Oppenhorst/Frank-Gleich, 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; Schwind, Plauen; Hauch, Erfurt; Schwittay, Rötha; Schmidt/Schneider-Obermeyer/Schweigert, Berlin; Heine/Haessner, Wolfsburg; Lebach, Berlin; Maiwirth, Berlin; Peuser, Leipzig; Keitel-Wittig/Herenberger/Kirsch, Berlin; Dobberstein, Hoyerswerda; IORC, Hamburg; Junkers/Weitenfels/Koschuth/Kingreen, Berlin; Schick/Schick/Thiem, München; Schwend/Strache, Berlin; Tschechne/Luft, Lehn; 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; Krönig, Magdeburg; Walter, Wismar; Reichert, Oldenburg; Grundeis/Teich, Chemnitz; Göhler/Dörfel, Dresden; Franz-Werner/Pfeiffer, Speyer; Hoffknecht, Demnighausen; Hauke/Weiß/Schwindt/Bonn; Naumann, Berlin; Fett/Camphausen; Petersen, Heidenheim; Schulze, Zittau; Wolf/Freid, Dresden; Weidenbach/Balser, Marburg; Rusanov, Hameln; Neise/Lohrlert/Neise, Krefeld; Schauer/Noll/Zinlfuss, Pirmasens; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Münster; v. Grünhagen, Cottbus; Möller/Jacobasch, Dresden; Weber, Homburg; Homberger/Tanzer, Bad Reichenhain; Harich/Kasper, Hof; Schwedtfeger, Köthen; Abenhardt/Bojko/Bosse, München; Schmidt, Neunkirchen; Burkhard/Reinmann, Worms; Hayung, Rheine; Ridwelski, Maderbach; Blumenstengel, Eisenach; Kalhorn/Nusch/Velbert/Prügl, Wiesels; Papke, Neustadt/Sachsen; Hoffmeister, Bad Säckingen; Rodmer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Ripper/Ertl/Paul, Friedberg; Schneider, Hildesheim; Siegmund/Penke, Damm; Hansen/Reeb, Kaiserslautern; Bittner/Bittich, Erfurt; Hahn, Herne; Germeroth, Reichenbach; Karcher/Fusius, Heideberg; Seipel/Koch, Bad Soden; Domagalski/Hegge, Osnabrück; Haack, Elstern; Gaud/Gerhardt/Kanis, Gera; Münter/Müller, Gernsheim; Egger/Wiegand, Moers; Adami, Walsrode; Arzberger, Meissen; Pribe-Richter, Stadthagen; Hünermund/Braun, Ludwigshafen; Weinert, Bad Salzuflen; Obst, Burgwedel; Rief, Nierem-Oschelbronn; Ringel/Ringel/Wartenberg, Friedberg; Köhler, Langen; Detken/Seraphin, Northheim; Elsel, Zwickau; Hoffmann/Zimmermann, Leipzig; Kleinsorge/Weise/Levknecht, Detmold; Lange, Bonn; Lanzan/Wamhoff, Osnabrück; Marquard, Celle; Meyer, Plauen; Risse/Nacke, Remagen; Scherpe/Steffens, Stade; Schneider-Kappus, Ulm; Stern, Altdorf; Uhlir, Nannhof; Waberzeck, Hartha bei Döbeln; Weber, Schwalmstedt

Datenlage

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

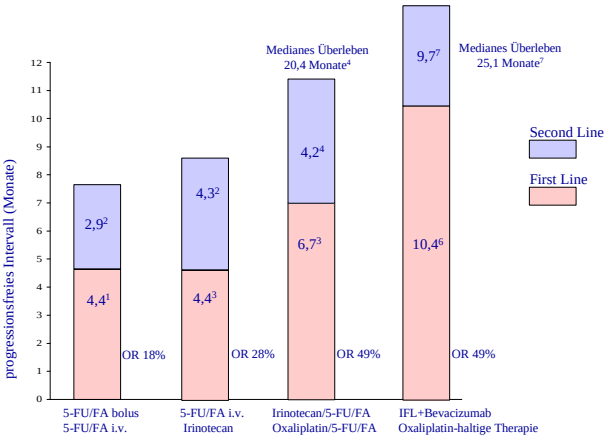
Eine 5-FU-Bolustherapie in der 1st-line-Therapie¹, gefolgt von einer 5-FU/FA-Infusionsgabe in der 2nd-line-Therapie² ergab ein progressionsfreies Intervall von 7,3 Monaten. Mit einem 5-FU/FA-Infusionsregime³ gefolgt von einer Irinotecan-Monotherapie² wurden bereits 8,7 Monate erreicht. Setzt man jedoch 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)⁵, 1st-line: IFL+Bevacizumab, 2nd-line: Oxaliplatin-haltige Therapie (medianes Überleben: 25,1 Mo.)⁶.

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 Monate⁷.

2nd-line bzw. 3rd-line: Der neue monoklonale IgG2 Antikörper (Panitumumab) bindet mit hoher Aktivität an den EGF-Rezeptor, verhindert die Bindung und nachfolgende Rezeptoraktivierung durch EGF und TGF- α und hemmt somit das Wachstum und Überleben von EGFR-exprimierenden Tumorzellen. Van Cutsem et al.⁸ führten eine Phase III-Studie mit Panitumumab in Kombination mit BSC vs. BSC allein durch. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches mit 96 vs. 60 Tagen signifikant länger im Panitumumab-Arm war (p < 0,0001).



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 Eribut/Campto in der 2nd-line-Therapie 2005 Avastin in der 1st-line-Therapie 2007 Vectibix nach Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Regimen

Hintergrund

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 200 Praxen in diesem „Qualitätszirkel ambulante Onkologie“ (davon 82 Praxen als „Projektgruppe Internistische Onkologie“).

Ergebnisse

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 5/6	seit 03/2004	58	1.011	576	484	Projekt offen
PIO 2	seit 04/2005	92	1.080	678	613	Projekt offen
PIO 3	Seit 04/2005	53	275 (2 nd -line)	183	159	Projekt offen
gesamt	1998-2008	118	3438	2346	2105	

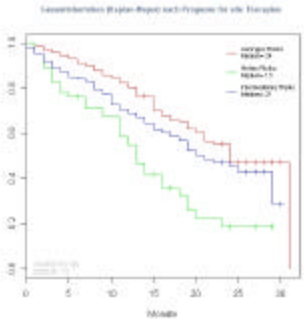
Köhne⁹ et al. haben 3.825 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, die im Rahmen von EORTC-Studien behandelt und dokumentiert worden sind, nach Prognoseparametern ausgewertet. Alle Patienten wurden mit einer 5-FU-basierten Erstlinientherapie behandelt. Letztendlich konnten mit 4 klinischen Parametern 3 Patientengruppen definiert werden, deren Überlebenszeiten sich signifikant unterscheiden haben. Die Patienten mit einem hohen Risiko (n = 534) hatten eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten (5,6-7,2), die mit einem intermediären Risiko (n = 962) von 11 Monaten (9,9-11,9) und die mit einem geringen Risiko (n = 1.111) von 15 Monaten (13,5-15,8). Mit diesem Prognosemodell lässt sich eine Vorhersage hinsichtlich der voraussichtlichen Überlebenszeit treffen. Das gilt aber bisher nur für Therapien mit 5-FU/Folinsäure oder 5-FU/ Methotrexat. **PIO 2:** Die Prognosegruppen laut Köhne werden in diesem Projekt festgelegt und beschrieben. Die Patienten werden von den teilnehmenden Ärzten vor Beginn der Therapie in eine der Prognosegruppen eingeteilt. Erweiterung von PIO 2/3 Die Crystal-Studie¹⁰ untersuchte die Kombination FOLFIRI+Eribut im Vergleich zu FOLFIRI. Das primäre Ziel, die Verlängerung der PFS, wurde auch hier mit 8,9 vs. 8,0 Monaten (p = 0,048) erreicht. Alle Patienten waren vor Beginn der Therapie primär inoperabel. Nach der Therapie war bei dreimal so vielen Patienten der Eribut-Gruppe eine R0-Resektion möglich. Es profitierten insbesondere die Patienten mit einer Lebermetastasierung (11,4 vs. 9,2 Monate). Auch mit Bevacizumab addiert zu einer Chemotherapie kann bei 19,2% der Patienten eine R0-Resektion nach einer Hepatektomie (Oxaliplatin-haltige Chemotherapie) erreicht werden¹¹.

Ergebnisse

PIO 2

Prognose	n PIO 2	n Köhne	Ansprechen (CR/PR)	n PIO 2
hohes Risiko	66 (10,8%)	534 (20,5%)	hohes Risiko	19 (28,8%)
intermediäres Risiko	260 (42,4%)	962 (36,9%)	intermediäres Risiko	97 (37,3%)
geringes Risiko	287 (46,8%)	1111 (42,6%)	geringes Risiko	127 (44,3%)

Überleben in Monaten	PIO 2	Köhne
hohes Risiko	13	6
intermediäres Risiko	21	11
geringes Risiko	24	15



Diskussion

In 8 Jahren wurden **3438** nicht selektierte Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom in unseren Schwerpunktpraxen behandelt, **2346** dokumentiert und bereits **2105** 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 8 Jahre andauern 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. 2008 werden diese Projekte um die Erfassung des Einsatzes von Panitumumab erweitert. Auch die Operabilität von isolierten Lungen- und/oder Lebermetastasen soll dokumentiert werden.