

Qualitätssicherungsprojekt in der Therapie des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Tessen, Goslar; Steffen, Wolfsburg; Keppler, Nordhausen; Wusk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Eschenburg, Güstrow; Göhler/Dörfler, Dresden; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Otremba/Reschke, Oldenburg; Kindler, Berlin; Söling, Kassel; Nawka/Kühn, Berlin; Müller, Leer; Däßler, Freital; Trümper, Erfurt; Kühn, Berlin; Hauch, Erfurt; Weiß, Weiden; Rodemer, Wilhelmshaven; Kayser, Dannenberg; Waberzcek, Hartha bei Döbeln; Ammon/Meyer, Göttingen; Strohbach/Spedel, Berlin; Sauer/Günther, Potsdam; Rohrbeg/Hurtz/Schmidt/Oppenhorst, Halle; Schwittay, Rötha; Maiwirth, Berlin; Peuser, Leipzig; Schwend/Strache, Berlin; Groß, Berlin; Müller-Hagen/Bertram, Hamburg; Stauch, Kronach; Obst, Burgwedel; Hübner, Bayreuth

Einleitung

In diesem Qualitätssicherungsprojekt zum NSCLC sollen die Therapiegewohnheiten bei diesem Tumor erfasst und für etablierte, neuere Therapieregime weiter dokumentiert werden. Grundlage hierfür bilden die Chemotherapeutika Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbin in Kombination mit Platin, die ihre Effektivität in der ECOG 1594 bzw. in der italienischen Studie^{1,10} bewiesen haben. Ausgehend von diesen Studien soll die Umsetzbarkeit und Effektivität dieser Regime im klinischen Alltag in onkologischen Praxen untersucht werden.

An diesem Projekt teilnehmende Praxen, sind verpflichtet alle Patienten mit NSCLC zu erfassen. Die Anwendbarkeit der Therapieregime aus den Studien wird geprüft und Entscheidungen über Therapiemodifikationen, wie Änderung der Dosierung oder der Therapieabfolge werden dokumentiert. Der Therapieverlauf mit Erfassung der Nebenwirkungen erfolgt dann entsprechend. Es werden weiterhin die Second-line-Therapien erfasst und dokumentiert.

Somit wäre es erstmalig möglich, über eine große Anzahl von onkologischen Praxen hinweg eine Aussage über die verwendeten Therapieregime zu erhalten und damit eine Aussage zur Qualität der Therapie treffen zu können. Darüber hinaus würden detailliertere Daten zu den Therapieregimen der Studien erfasst werden und eine Einschätzung der Umsetzung dieser Regime außerhalb klinischer Studien mit Patienten, welche den Alltag in onkologischen Praxen darstellen, könnte vorgenommen werden. Auch eine Aussage über die Abfolge der Chemotherapien kann getroffen werden. Bisher wurden 235 Patienten angemeldet. Für eine Auswertung der primären und sekundären Ziele ist der Zeitpunkt dieser Darstellung noch zu früh.

Durchführung

Die Verläufe der First- und Second-line-Therapien werden dokumentiert. Die Gründe für eine Behandlung bzw. für die Entscheidung, keine Therapie oder BSC durchzuführen, werden erfasst.

Ziel des Projektes

Primäres Ziel

- Bestimmung des Gesamtüberlebens

Sekundäre Ziele

- Einhaltung von Therapie- und Qualitätsstandards
- Bestimmung des Tumoransprechens
- Bestimmung der Remissionsdauer
- Bestimmung der progressionsfreien Überlebenszeit
- Messung und Dokumentation der Nebenwirkungen

Logistik und Unterlagen zu diesem Projekt

rgb GmbH, Sarstedt

homepage: www.rgb-onkologie.de

E-mail: info@rgb-onkologie.de

Tel.: 05066/69 20 71 Fax: 05066/69 20 64

Therapiepläne First-Line

First-line-Therapie: Patienten mit einem NSCLC haben ein medianes 1-Jahres-Überleben von bis zu 47%, sofern sie mit einer platinhaltigen Chemotherapie kombiniert mit einem der neuen Zytostatika (Paclitaxel, Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin) behandelt werden¹⁻¹¹. Ein Vergleich dieser Kombinationen untereinander konnte keinen Unterschied hinsichtlich Remissionsraten, TTP oder dem Überleben zeigen^{1,10,12}. Nur Fossella et al.⁹ konnten zeigen, dass eine Kombination aus Docetaxel/Cisplatin einer Kombination aus Docetaxel/Carboplatin bzw. Vinorelbin/Cisplatin überlegen ist.

Eine platinhaltige Chemotherapie gilt heute als Standardtherapie, wobei eine Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel² bzw. Gemcitabin⁶ einer Cisplatin-Monotherapie und eine Kombination aus Cisplatin mit Vinorelbin¹¹ einer Vinorelbin-Monotherapie überlegen ist.

Diese Kombinationstherapien (Paclitaxel/Cisplatin³ bzw. Gemcitabin/Cisplatin^{7,8}) lösten auch die älteren Schemata wie Cisplatin/Etoposid bzw. Mitomycin/Ifosphamid/Cisplatin ab.

Paclitaxel/Carboplatin ist besser verträglich als Paclitaxel/Cisplatin⁴. Belani⁵ entwickelte ein Therapieschemata, welches sich durch ein 1-Jahresüberleben von 47% und einer guten Verträglichkeit auszeichnet (Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15, Carboplatin AUC 6, alle 21 Tage).

Behandlungspläne

Gemcitabin-Schemata

Gemcitabin 1.250 mg/m² i.v., d1+8
Cisplatin/Carboplatin 75 mg/m² i.v., d1 bzw. 40 mg/m², d1+8 / 300 mg/m² bzw. AUC 5 i.v., d1
Wiederholung alle 21 Tage
oder
Gemcitabin mono 1.000 mg/m² i.v., d1, 8, 15
Wiederholung alle 28 Tage

Paclitaxel-Schemata

Paclitaxel 100 mg/m² i.v., d 1, 8, 15
Cisplatin/Carboplatin 75 mg/m² i.v., d1 bzw. 40 mg/m², d1+ 8 / 350 mg/m² oder AUC 6 i.v., d 1
oder
Paclitaxel mono 100 mg/m² i.v., d 1, 8, 15
Wiederholung alle 28 Tage

Docetaxel-Schemata

Docetaxel 35 mg/m² i.v., d1, 8, 15
Cisplatin/Carboplatin 40 mg/m² i.v., d1+8 (bzw. d1+2) / 350 mg/m² oder AUC 6 i.v., d1
oder
Docetaxel mono 35 mg/m² i.v., 15-30 min-Infusion, d1, 8, 15
Wiederholung alle 28 Tage

Vinorelbin-Schemata

Vinorelbin 25 mg/m² i.v., bzw. 60 mg/m² p.o. (80 mg/m² ab Tag 22), d1+ 8
Cisplatin/Carboplatin 80 mg/m² i.v., d1 bzw. 40 mg/m², d1+8 / AUC 5 bzw. 300 mg/m² i.v., d1
oder
Vinorelbin mono 25 mg/m² i.v., bzw. 60 mg/m² p.o. (80 mg/m² ab Tag 29), d1, 8, 15
Wiederholung alle 28 Tage

Die Monotherapien werden bei einer Kontraindikation gegen ein Platinderivat eingesetzt.

Therapiepläne Second-Line

Second-line-Therapie: Shepherd¹³ et al. behandelten Patienten, die eine platinhaltige Vortherapie erhalten hatten, mit Docetaxel (75 mg/m²) und verglichen diese mit Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, jedoch bestmöglich behandelt wurden (BSC). Dabei zeigte sich, dass die Patienten, die Docetaxel erhielten, signifikant länger lebten (7 vs. 4,6 Monate, p=0,047). Eine Studie von Hanna¹⁴ et al. verglich nun Docetaxel mit dem Multitarget Antifolat Pemetrexed. Dabei konnten keine Unterschiede bezüglich der Ansprechraten und des Überlebens festgestellt werden. Pemetrexed ist allerdings sehr viel besser verträglich (Alopecie I-III: 37,7 vs. 6,4%, Neutropenie III/IV: 40,2 vs. 5,3%, febrile Neutropenie: 12,7 vs. 1,9%, Infektionen: 3,3 vs. 0%, Hospitalisierung: 13,4 vs. 1,5%, Gabe von Wachstumsfaktoren: 19,2 vs. 2,6% - alle Parameter waren signifikant).

Shepherd¹⁵ et al. führten eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppel-blinde Studie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib nach Versagen einer 1st- bzw. 2nd-line-Therapie durch. Die Remissionsrate unter Erlotinib lag bei 9%. Weitere 35% der Patienten erreichten eine Krankheitsstabilisierung. Die Remissionsdauer lag bei 7,9 Monate. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit aller Patienten zeigte einen hochsignifikanten Überlebensvorteil für die Erlotinib-Therapie (6,7 vs. 4,7 Monate, p < 0,001). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautausschlag (75%) und Diarrhoe (54%), meist vom Schweregrad 1 und 2.

Behandlungspläne

Erlotinib	150 mg/m ² p.o./Tag
Docetaxel	35 mg/m ² i.v. (1h-Infusion), d 1, 8, 15, q28d
Paclitaxel	100 mg/m ² i.v. (1h-Infusion), d 1, 8, 15, q28d
Pemetrexed	500 mg/m ² i.v., 10-min-Infusion, d 1, q21d
Vinorelbin	25 mg/m ² i.v., 10-min-Inf., bzw. 60 mg/m ² p.o. (80 mg/m ² ab Tag 22), d1, 8, q21d

Ergebnisse

Dieses Projekt startete mit einem Einzelprojekt: „Taxotere-Monotherapie als 2nd-line-Therapie“ im Juli 2002. Im Januar 2003 kam aufgrund der Zulassung von Taxotere/Cisplatin diese Kombination als 1st-line-Therapie hinzu. Es folgten im Januar 2004 die Kombinationen in der 1st-line Taxol/Cisplatin und Gemzar/Cisplatin. Inzwischen ist das Taxotere-2nd-line-Projekt geschlossen. Ab Januar 2006 sollen nun alle 1st- und 2nd-line-Therapien erfasst werden, insbesondere unter Einschluss der neu zugelassenen Medikamente Alimta und Tarceva.

2nd-line-Therapie mit Taxotere mono:

Von 29 angemeldeten Patienten wurden 22 dokumentiert und ausgewertet. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (46-92), der Allgemeinzustand 1 (ECOG). Es wurden im median 9 Gaben verabreicht.

Remissionen*	n	Dauer der Remission
CR	2 (9,1%)	91 Tage (median)
PR	5 (22,7%)	
NC	9 (40,9%)	
PD	5 (22,7%)	

*ein Patient n.b.

Es traten keine Grad 4 -Toxizitäten auf.

Die Bilanz der First-line-Therapie sieht bis heute wie folgt aus:

angemeldete Patienten (n)	dokumentierte Patienten (n)	ausgewertete Patienten (n)	CR+PR n
249	168	143	42 (29,4%)

Die mediane Überlebenszeit vom Tag der Erstmetastasierung liegt bisher bei 9,9 Monaten.

¹Schiller, NEJM 2002; ²Gatzemeier ASCO 1998; ³Bonomi, JCO 2000; ⁴Rosell, Annals of Oncology 2002; ⁵Belani, JCO 2003; ⁶Sandler, JCO 2000; ⁷Cardenal, JCO 1000; ⁸Crino, JCO 1999; ⁹Fossella, JCO 2003; ¹⁰Scagliotti, JCO 2002; ¹¹Le Chevalier, The Oncologist 2001; ¹²Kelly, JCO 2001; ¹³Shepherd, JCO 2000;

¹⁴Hanna, JCO 2004; ¹⁵Shepherd, NEJM 2005