

Einleitung

Derzeit erkranken in Deutschland jährlich ca. 53 000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom. Auf Grund der in den letzten Jahren angestiegenen Inzidenz nimmt das kolorektale Karzinom in der Häufigkeit inzwischen den 1. Platz unter den Krebserkrankungen ein, gefolgt vom Mamma- und Bronchialkarzinom. Parallel zum Inzidenzverlauf ist auch die Mortalität des kolorektalen Karzinoms gestiegen.

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt für alle kolorektalen Karzinome bei nur 50-60%, da ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Operation eine meist occulte Metastasierung ausgebildet hat. Sobald eine manifeste Metastasierung vorliegt, benötigen diese Patienten in der Regel palliative Therapiekonzepte. Neben der Verlängerung der Überlebenszeit ist das wichtigste Therapieziel in der Palliation die Lebensqualität der Patienten.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom, die eine adäquate Chemotherapie erhalten, im Vergleich zu Patienten, die rein supportiv behandelt werden, durch eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität profitieren. Nachdem in den letzten Jahrzehnten fast ausschließlich 5 FU-basierte Therapieprotokolle in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms eingesetzt wurden, stehen jetzt neuere Substanzen wie Irinotecan oder Oxaliplatin zur Verfügung. Diese Substanzen scheinen auch bei 5 FU-refraktären Patienten noch einen Benefit zu erbringen.

Beobachtungsplan

Im Rahmen einer standardisierten Begleitdokumentation sollten bei Patienten mit einem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom und erfolgloser chemotherapeutischer Vorbehandlung bzw. bei Patienten mit Kontraindikation gegen 5 FU-basierte Regime, Daten zur Handhabung und Wirksamkeit von Irinotecan als ambulant durchgeführte Monotherapie gewonnen werden. Darüber hinaus sollten die Nebenwirkungen dieser Substanz dokumentiert werden, insbesondere die Häufigkeit der verzögerten Diarrhoe bei prophylaktischer Gabe von Prednisolon. Es wurden ausschließlich unselektierte Patienten onkologischer Schwerpunktpraxen, die im Rahmen eines Palliativkonzepts mit Irinotecan behandelt wurden, in diese Begleitdokumentation aufgenommen.

Therapieplan

Irinotecan 100 mg/m² i.v. (60-min-Infusion)

an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 (entsprechend Woche 1, 2, 3, 4, 5, 6)

Eine Woche Pause, dann Wiederholung der Therapie.

Die Therapie wurde bis zum Progress bzw. inakzeptablen Toxizitäten fortgeführt.

Ein Therapieblock entsprach 6 Wochen Therapie und einer Woche Pause.

Begleitmedikation

Übelkeit und Erbrechen

Es konnten prophylaktisch 5-HT₃-Antagonisten oder andere Antiemetika eingesetzt werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Sofern dieses Symptom auftrat, wurde vor jeder weiteren Infusion 0,25 mg Atropin subkutan, wenn nicht kontraindiziert, gegeben.

Verzögert einsetzende Diarrhoe

Loperamid 1 Kapsel (2 mg) alle 2 Stunden

- Beginn sofort nach dem Auftreten des ersten flüssigen Stuhls

- Dauer bis 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl

- Höchstdauer der Gabe 48 Stunden (ohne Unterbrechung)

Prophylaxe der verzögerten Diarrhoe

1 x 50 mg Prednisolon pro Tag p.o., Tag 8-15 pro Therapieblock

Patientencharakteristik

Demographische Angaben

Anzahl der dokumentierten Patienten: 93 (diese waren nicht immer für alle Zielparameter auswertbar, so dass die Anzahl auswertbarer Patienten jeweils gesondert angegeben ist)

Altersmedian der Patienten: 65 Jahre (33 bis 80 Jahre)

medianer Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Ersterhebung: 90% (60%-100%).

Diagnose, Anamnese, Metastasenlokalisation

Tumordiagnose bei Ersterhebung	Patienten
Rektumkarzinom	46 (50%)
Colonkarzinom	45 (48%)

Vorbehandlung	n = 93
Operation	93 (100%)
Immuntherapie	5 (5%)
Strahlentherapie	25 (27%)
Chemotherapie	92 (99%)
Chemotherapie, adjuvant	37 (40%)
Chemotherapie, palliativ	78 (84%)

Metastasenlokalisationen	n = 93
Leber	64 (46%)
Lunge	24 (17%)
Peritoneum	14 (10%)
Lymphknoten	7 (5%)
Sonstiges	30 (22%)
Multipel	34 (37%)

Anzahl der gesamten Vortherapiezyklen (palliativ)	n = 70
Zyklen	0-55
Median	11,5

Anzahl der Vortherapien (palliativ)	n = 75
keine Vortherapie	3
1 Vortherapie	46
2 Vortherapien	19
3 Vortherapien	6
4 Vortherapien	1
Median	1

Ergebnisse

Von September 1999 bis Mitte 2000 wurden 93 Patienten behandelt.

Zentren (n = 18)	Anzahl der Patienten
4 (22%)	> 10
10 (56%)	2-5
4 (22%)	1

Behandlungsdauer

Die individuelle Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei 84 Tagen (1-293 Tage).

Anwendung von Irinotecan

923 Infusionen (durchschnittlich 9,9 pro Patient) sind dokumentiert.

Insgesamt wurden 169 Therapieblöcke gegeben. Die mittlere Anzahl der Therapieblöcke beträgt 1,8 pro Patient.

Therapiedauer

Die Dauer der Therapie betrug im Median 3 Monate (Spanne zwischen 1-8 Monate).

Begleitmedikation

Atropin-Begleitmedikation im Verlauf. Von 923 Gaben war bei 277 Gaben (30%) eine derartige Begleitmedikation dokumentiert.

Gründe für Therapiebeendigung

Grund	n = 89
Tumorprogression	37 (40%)
andere Gründe	19 (20%)
Therapieverweigerung	14 (15%)
Toxizität	11 (12%)
Tod	7 (8%)
lost to follow up	1 (1%)

Wirksamkeit

Während der Behandlung mit Irinotecan war der Therapieerfolg bei 79 Patienten auswertbar. In 10 Fällen war das Therapieansprechen nicht beurteilbar, bei weiteren 4 Patienten wurde die Art des Ansprechens nicht genauer angegeben.

Therapieerfolg	n = 79
CR	1 (1%)
PR	10 (11%)
NC	51 (55%)
PD	17 (18%)

Überlebenszeiten

Von 87 Patienten lagen bis zum Stichtag der letzten Verlaufsdocumentation (31. Mai 2003) Überlebensdaten vor. Von diesen Patienten waren 74 verstorben, während für die übrigen 13 das Datum des letzten Kontaktes zensiert wurde.

Nimmt man als Ausgangsdatum für die Berechnung der Überlebenszeiten das Datum der Diagnosestellung des kolorektalen Karzinoms an, beträgt die Überlebenszeit im Median 38 Monate (Spanne 9 - 156 Monate). Wird jedoch das Datum des erstmaligen Nachweises einer manifesten Fernmetastasierung herangezogen, ergibt sich ein medianes Überleben mit metastasiertem kolorektalen Karzinom von 25 Monaten (Spanne 8 - 75 Monate).

Überlebenszeiten	Spanne (Monate)	Median (Monate)
Erstdiagnose – Tod/letzter Kontakt	9 - 156	38
Metastasierung – Tod/letzter Kontakt	8 - 75	25

Toxizität

maximale Toxizität eines Nebenwirkungsereignisses pro Patient

Nicht-hämatologische Toxizität	gesamt n	WHO-Grad 1/2 n	WHO-Grad 3/4 n
Diarrhoe	38	26 (28%)	12 (13%)
Übelkeit	34	29 (31%)	5 (5%)
Alopezie	25	16 (17%)	9 (10%)
Schmerzen	17	12 (13%)	5 (5%)
Anämie	14	13 (14%)	1 (1%)
Erbrechen	12	9 (10%)	3 (3%)

Hämatologische Toxizität	gesamt n	WHO-Grad 1/2 n	WHO-Grad 3/4 n
Leukozytopenie	12	11 (12%)	1 (1%)
Infektion	3	3	0

Bei 224/923 Gaben (24,3%) waren Angaben zu der durchschnittlichen Anzahl wässriger Stühle pro Tag dokumentiert. Im Mittel betrug die Anzahl wässriger Stühle pro Tag 2,6 (0 bis 20). Leider war die vorgesehene Gabe von Prednisolon nur bei einer geringen Anzahl von Patienten durchgeführt worden, so dass keine Aussage über die Wirksamkeit einer solchen Prophylaxe gemacht werden kann.

Die Applikation von Loperamid wurde bei 203/923 Gaben (22%) als erforderlich betrachtet. Insgesamt trat das „Akute cholinerge Syndrom“ bei 15/923 Gaben (1,6%) auf. In 4 Fällen (0,4%) war eine mittelschwere bzw. schwere Symptomatik dokumentiert.

Diskussion

Die Therapie mit Irinotecan bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom ist hinsichtlich Handhabung und Verträglichkeit unter ambulanten Bedingungen gut durchführbar. Die Rate objektiver Remissionen ist zwar mit 11% niedrig, auffällig hoch ist jedoch die Anzahl der Patienten, die unter dieser Monotherapie einen Stillstand der Krankheitsprogression erfahren. Die unter palliativen Aspekten wichtige Gesamtansprechrate (CR/PR/NC) ist mit 71% dementsprechend deutlich höher als die Rate der objektiven Remissionen. Bei einem progressionsfreien Intervall von 3,6 Monaten erscheint uns die Irinotecan-Monotherapie bei Patienten, die 5 FU-refraktär sind (bzw. eine Kontraindikation gegen 5 FU haben) ein durchaus sinnvolles palliatives Therapiekonzept zu sein. Das mediane Gesamtüberleben ab erstmaligem Nachweis der Metastasierung ist mit 25 Monaten erfreulich hoch.