

Das metastasierte kolorektale Karzinom von 1998-2007 (2575 Patienten)

Entwicklung eines Qualitätssicherungsprojektes in onkologischen Schwerpunktpraxen



Ammon/Meyer, Göttingen; Müller, Leer; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Tessen, Goslar; Kindler, Berlin; Strohbach/Spedel, Berlin; Oremba/Reschke/Zirpel, Oldenburg; Hülshöger, Peine; Eschenburg, Güstrow; Valdiv, Schwerin; Sauer/Günther, Potsdam; Rohrborg/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/Kreisler-Büstgens, Minden; Schwindt, Plauen; Hauch, Erfurt; Schwittay, Rötha; Schmidt/Schneider-Oberneyer/Schweigert, Berlin; Heine/Haessner, Wolfsburg; Lebahn, Berlin; Maiwirth, Berlin; Peuser, Leipzig; Keitel-Wittig/Herrenberger/Kirsch, Berlin; Dobberstein, Hoyerswerda; IORC, Hamburg; Junkers/Weißenfels/Koschuth/Kingreen, Berlin; Schick/Schick/Thiem, München; Schwend/Strache, Berlin; Tschache/Luft, Lehrte; Schürer, Leipzig; Mohr, Berlin; Groß, Berlin; Blau, Berlin; Hutzenreuter/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-Zwiesler, Bad Säckingen; Rodemer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Wilhelmshaven; Ripper/Ertl/Paul, Friedberg; Schröder, Hannover; Siegmund/Penke, Damme; Hansen/Reeb, Kaiserslautern; Weniger/Bittrich, Erfurt; Hahn, Herne; Germeroth, Reichenbach; Karcher/Fuxius, Heidelberg; Seipelt/Koch, Bad Soden; Kalhorn/Nusch/Velbert; Prügl, Zwiesel; Papke, Neustadt/Sachsen; Schwerdtfeger, Köthen; Hoffmeister, Bad Säckingen; Rodemer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Ripper/Ertl/Paul, Friedberg; Schröder, Hannover; Siegmund/Penke, Damme; Hansen/Reeb, Kaiserslautern; Weniger/Bittrich, Erfurt; Hahn, Herne; Germeroth, Reichenbach; Karcher/Fuxius, Heidelberg; Seipelt/Koch, Bad Soden; Domagalski/Hegge, Osnabrück; Haack, Elstra; Gauch/Gerhardt/Kanis, Gera; Mittermüller, Germering; Eggert/Wiegand, Moers; Adari, Walsrode; Arztberger, Meissen; Pribe-Richter, Stadthagen; Hünermund/Braun, Ludwigshafen; Weinert, Bad Salzuflen; Obst, Burgwedel; Rieß, Niefern-Öschelbronn; Ringel/Ringel/Wartenberg, Friedberg; Köhler, Langen

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

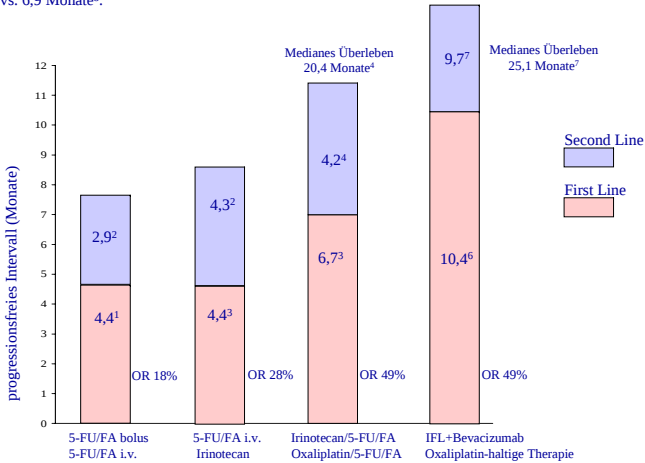
Durch die Hinzunahme neuer Substanzen wie Irinotecan oder Oxaliplatin konnte in den letzten Jahren die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms wesentlich verbessert werden.

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 Eribut/Campto in der 2nd-line-Therapie
2005 Avastin in der 1st-line-Therapie

Literatur: 1 Saltz et al. (2000), 2 Rougier et al. (1998), 3 Douillard et al. (2000), 4 Tournigand et al. (2001), 5 Köhne et al. (2002), 6 Hurwitz et al. (2004), 7 Hedrick et al. (2004), 8 Cunningham et al. (2004)

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	40	534	229	159	Projekt läuft
PIO 2/3	seit 04/2005	84	969	386	276	Projekt läuft
gesamt	1998-2007	103	2575	1524	1284	

Behandlungspläne

Behandlungspläne		Projektleiter:
<u>NIO 1</u> 2 nd -4 th -line	Irinotecan wöchentlich	Ammon, Göttingen
<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	Ammon, Göttingen
<u>NIO 4</u> 1 st -line	Campto/AIO	Kairies, Greifswald
<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	Keppler, Nordhausen

<u>PIO 1</u> 1 st -line 2 nd -line		Ammon, Göttingen
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 CapTri 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	Strohbach, Berlin

Patientencharakteristik

Projekt	Altersmedian (Jahre)	Leber-/Lungen-Metastasen (%)	Vorthapien 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	Behandlungsdauer (Monate)	OR	NC	PD	Toxizität WHO-Grad 3/4 (>10%)	Mediane TTP (Monate)	Medianes Überleben¹ (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 3²	4,9	59%	21%	9%	13% Diarrhoe	6,8	25
NIO 4²	4,8	55%	28%	8%	15% Diarrhoe	9,0	19+
PIO 1³	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 7 Jahren wurden 2575 nicht selektierte Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom in unseren Schwerpunktpraxen behandelt, 1524 dokumentiert und bereits 1284 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.