

Tessen, Goslar; Steffen, Wolfsburg; Keppler, Nordhausen; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Eschenburg, Güstrow; Göhler/Dörfel, Dresden; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Otremba/Reschke, Oldenburg; Kindler, Berlin; Söling, Kassel; Nawka/Kühn, Berlin; Müller, Leer; Daßler, Freital; Trümper, Erfurt; Kühn, Berlin; Hauch, Erfurt; Weiß, Weiden; Rodemer, Wilhelmshaven; Kayser, Dannenberg; Wabereczk, Hartha bei Döbeln; Ammon/Meyer, Göttingen; Strohbach/Speidel, Berlin; Sauer/Günther, Potsdam; Rohrberg/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 werden die Therapiegewohnheiten bei diesem Tumor erfasst und für etablierte, neuere Therapieregime dokumentiert. Grundlage hierfür bilden die Chemotherapeutika Gemcitabine, Paclitaxel und Docetaxel in Kombination mit einem Platinderivat, die ihre Effektivität in der ECOG-1594 Studie¹ bewiesen haben. Ausgehend von dieser Studie soll die Umsetzbarkeit und Effektivität dieser Regime im klinischen Alltag in onkologischen Praxen untersucht werden.

An diesem Projekt teilnehmende Praxen erfassen alle Patienten mit einem NSCLC. Die Anwendbarkeit der Therapieregime aus der ECOG-Studie 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 ist 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 zu treffen. Es werden damit detailliertere Daten zu den Therapieregimen der ECOG-Studie vorliegen. Eine Einschätzung zur Umsetzung dieser Regime außerhalb einer klinischen Studie mit Patienten, welche den Alltag in onkologischen Praxen darstellen, kann vorgenommen werden. Auch eine Aussage über die Abfolge der Chemotherapien kann getroffen werden.

Bisher wurden 164 Patienten angemeldet. Für eine Auswertung der primären und sekundären Ziele ist der Zeitpunkt dieser Darstellung noch zu früh.

Durchführung

Der Verlauf der First-line-Therapien, die Gemcitabine, Paclitaxel bzw. Docetaxel enthalten, sowie der Second-line-Therapie mit Alimta werden **dokumentiert** (Dokumentationsbogen), andere Schemata **registriert** (Registrierungsbogen). Mit dem Abfragebogen sollen die Gründe der abweichenden Applikation evaluiert werden.

Ziel des Projektes

Primäres Ziel

- Bestimmung des Gesamtüberlebens

Sekundäre Ziele

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

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, Gemcitabine, Docetaxel) behandelt werden¹⁻⁹. Ein Vergleich dieser Kombinationen untereinander konnte keinen Unterschied hinsichtlich Remissionsraten, TTP oder dem Überleben zeigen¹.

Eine platinhaltige Chemotherapie gilt heute als Standardtherapie, wobei eine Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel² bzw. Gemcitabine⁶ einer Cisplatin-Monotherapie überlegen ist.

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

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

Gemzar-Schemata

Gemzar	1.250 mg/m ² i.v., 30 min-Infusion, d1, 8
Cisplatin	75 mg/m ² i.v., d1 bzw. 40 mg/m ² , d1, 8
Wiederholung alle 21 Tage	
oder	
Gemzar	1.250 mg/m ² i.v., 30 min-Infusion, d1, 8
Carboplatin	300 mg/m ² bzw. AUC 5 i.v., 30 min-Infusion, d1
Wiederholung alle 21 Tage	
oder	
Gemzar	1.000 mg/m ² i.v., 30 min-Infusion, d1, 8, 15
Wiederholung alle 28 Tage	

Taxol-Schemata

Taxol	100 mg/m ² i.v., 60-min-Infusion , d 1, 8, 15
Carboplatin	350 mg/m ² oder AUC 6 i.v., 30 min-Infusion, d 1
Wiederholung alle 28 Tage	
oder	
Taxol	100 mg/m ² i.v., 60 min-Infusion , d1, 8, 15
Cisplatin	75 mg/m ² i.v., d1 bzw. 40 mg/m ² , d1, 8
Wiederholung alle 28 Tage	
oder	
Taxol	100 mg/m ² i.v., 1-Std-Infusion , d 1, 8, 15
Wiederholung alle 28 Tage	

Taxotere-Schemata

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

Die Monotherapien werden bei einer Kontraindikation gegen ein Platinderivat eingesetzt.

Therapiepläne Second-Line

Second-line-Therapie: Shepherd¹¹ 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 Taxotere erhielten, signifikant länger lebten (7 vs. 4,6 Monate, p = 0,047). Eine neue Studie von Hanna¹⁰ 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 (Alopezie 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).

Alimta (Pemetrexed)

Alimta 500 mg/m² i.v., 10-min-Infusion, d 1

Wiederholung alle 21 Tage

Begleitmedikation

Dexamethason	2 x 4 mg p.o., d-1, 1, 2 alle 21 Tage
Vitamin B12	1 mg i.m., d-7, 64
Folsäure	350-1.000 µg p.o. täglich, d-7 bis 21 Tage nach der letzten Alimta-Gabe

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. Aufgrund der Zulassung für Alimta in der 2nd-line-Therapie wurde dieses Medikament mit aufgenommen.

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 wie folgt aus:

angemeldete Patienten (n)	dokumentierte Patienten (n)	CR+PR n
135	69	23 (33%)

¹Schiller, NEJM 2002; 346: 92-98, ²Gatzemeier ASCO 1998, ³Bonomi, JCO 2000; 18: 623-631, ⁴Rosell, Annals of Oncology 2002; 13: 1539-1549, ⁵Belani, JCO 2003; 21: 2933-2939, ⁶Sandler, JCO 2000; 18: 122-130, ⁷Cardenal, JCO 1000; 17: 12-18, ⁸Crino, JCO 1999; 17: 3522-3530, ⁹Fossella, JCO 2003; 21: 3016-3024, ¹⁰Hanna, JCO 2004; 22: 1589-1597, ¹¹Shepherd, JCO 2000; 18: 2095-2103