

Studien als Mittel der Qualitätssicherung

17. Norddeutscher Zytostatika
Workshop in Hamburg am
24.01.2008

Gisela Sproßmann-Günther

Jochem Potenberg

Ev. Waldkrankenhaus

Warum Studien?

- Studien sind zur Zertifizierung von Zentren erforderlich
- Patienten in Studien erhalten innovative Medikamente
- In Studien werden Nebenwirkungen durch Anwendung von CTC (common toxicity criteria des NCI) genau erfasst
- Häufig besteht Schema zur Anpassung von Dosen

Kolonkarzinom

- Zweithäufigste Todesursache an Krebs in westlichen Ländern
- Kurative chirurgische Therapie in Abhängigkeit vom Stadium
- Adjuvante Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen verbessert das Gesamtüberleben
- Oxaliplatin und Antikörper (z.B. Cetuximab) sind weitere Ansätze
- Cetuximab wird im Rahmen der PETACC 8 Studie in der Adjuvanz untersucht (Dukes III)

5-Fluorouracil und Leukovorin in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms

- Mayo Schema (6 Zyklen 425 mg/qm FU plus 20 mg/qm LV q 4weeks)
- Roswell Park (4 Zyklen 500 mg/qm LV 2h, 500 mg/qm FU/Bolus nach 1 h LV, Woche 1-6, q 8weeks)
- De Gramont (12 Zyklen 200 mg/qm LV 2h, 400 mg/qm FU/Bolus, 600 mg/qm FU/cont d1+2 q 2weeks)

Vergleich von FS/5-FU gegenüber FOLFOX4 in der Adjuvanz auf das ereignisfreie Überleben (n=2248):

De Gramont. ASCO 2003. 22. P154. #1015. MOSAIC-Studie.

Medianes Follow-up 37 Monate	Stadium II/III	Stadium II	Stadium III	Nebenwirkungen
5-FU/FS	72,9 %	83,9 %	65,5 %	4,7 % Neutropenie 0,5 % Mortalität
FOLFOX4	77,8 % p < 0.01	86,3 %	71,8 %	41 % Neutropenie 12 % Neuropathie 0,5 % Mortalität

Cetuximab in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms

- In der PETACC 8 wird Cetuximab beim Kolonkarzinom untersucht
- Cetuximab ist ein gegen EGF (epidermal growth factor) gerichteter Antikörper
- Die PETACC 8 Studie wurde gestoppt, weil bei der Verwendung von Cetuximab in der Palliation bei Mutationen im Onkogen KRAS nicht wirkt
- Die Untersuchung auf diese Mutation bzw. dem Surrogatmarker EGF wurde obligat

EGFR epidermal growth factor receptor

- EGFR ist ein Glykoprotein der Tyrosinkinase Familie
- EGFR wird durch ein Gen kodiert, das in humanen Tumoren häufig überexprimiert ist
- Die Aktivierung von EGFR führt zu Wachstum, Angiogenese und Invasion

Präsenz des EGF in verschiedenen Tumoren

- 72% im Kolonkarzinom
- 92% in Kopf-Hals-Tumoren
- 95% in Pankreaskarzinomen
- 50-90% im Nierenzellkarzinom
- 40-80% in nichtkleinzelligen Lungenkarzinom
- 40-50% in Gliomen

KRAS

- KRAS = Kirsten rat sarcoma 2 (homolog eines viralen Onkogens), codiert ein G-Protein, das „downstream“ die Expression von EGF reguliert
- KRAS Aktivierung führt zu Wachstum und Proliferation
- Mutationen in KRAS sind in 40% der kolorektalen Karzinomen nachweisbar
- Beim Vorliegen einer Mutation ist Cetuximab nicht wirksam und das Gesamtüberleben niedrig

Toxizität von Cetuximab

Akne: makulopapulöser oder pustulöser Ausschlag, trockene Haut	76 %
Fatigue	24 %
Übelkeit / Erbrechen	30 %
Mukositis / Stomatitis	18 %
Infusionsreaktionen	16 %
Diarrhoe	15 %
Missempfindungen an den Nägeln	11 %
Allergische Reaktionen	5 %

CRYSTAL: FOLFIRI +/-Cetuximab

Van Cutsem J Clin Oncol 26. 2008

KRAS Wildtyp	FOLFIRI	FOLFIRI + Cetuximab
RR	43 %	59 % p < 0,0025
PFS	8,7 Monate	9,9 Monate p < 0,017
Kein Einfluss auf Tumore mit Mutationen im KRAS.		

OPUS: FOLFOX +/-Cetuximab

Bokemeyer JCO 26. #4000. 2008

KRAS Wildtyp	FOLFOX	FOLFOX + Cetuximab
RR	37 %	61 % p < 0,011
PFS	7,2 Monate	7,7 Monate p < 0,016
KRAS Mutation		
RR	49 %	33 % p = 0,108
PFS	8,6 Monate	5,5 Monate p = 0,0192

EGFR und KRAS

- EGFR wird immunhistologisch nachgewiesen
- Negativität besteht beim Fehlen der Anfärbung der Zellmembran
- Bei einem positiven Befund wird nach 1+, 2+ und 3+ stratifiziert und der Anteil der angefärbten Zellen angegeben
- Die KRAS Untersuchung erfolgt nach Extraktion der DNA durch einen Diskriminationsassay der Allele

Hypersensivität durch Cetuximab

CTCAE	Definition	Behandlung
Grad 1	Ausschlag; Temperatur < 38° C	Verminderung der Infusionsdauer auf 50% (Maximum 4 h)
Grad 2	Ausschlag, Urtikaria; Luftnot; Temperatur > 38° C	Stop Cetuximab; Inhalation Salbutamol; O2-Gabe; Wiederaufnahme unter enger klinischer Kontrolle
Grad 3	Deutlicher Bronchospasmus	Stop Cetuximab; Sterofundin, 250 mg Solu-Dekortin iv, 1 Amp. Tavegil. 0,24 g Theophyllin; Intensiv-Station erwägen. Keine weitere Ceztuximab Therapie
Grad 4	Anaphylaxie	Stop Cetuximab; Sterofundin, 250 mg Solu-Dekortin iv, 1 Amp. Tavegil. 0,24 g Theophyllin; Auf Intensiv-Station Katecholamine. Keine weitere Ceztuximab Therapie

Hauttoxizität durch Cetuximab

CTCAE	Definition	Behandlung
Grad 1	Makulöser oder papulöser Ausschlag oder Erythem ohne weitere Symptome	Clotrimazol Salbe
Grad 2	Makulöser oder papulöser Ausschlag oder Erythem mit Pruritus; > 50% der Hautoberfläche	7 Tage Doxycyclin 100 mg oral
Grad 3	Schwere generalisierte Erythrodermie oder Ausschlag mit Symptomen > 50% der Hautoberfläche	Verschiebung des Cetuximab bis zu 2 Wochen; Wiederaufnahme nur bei Rückgang auf Grad 2 unter Dosisreduktion möglich. Bei Pruritus Tavegil (1/0/1), Panthenol-Creme, Tetrazykline.
Grad 4	Generalisierte exfoliative, ulzeröse oder bullöse Dermatitis	Stop Cetuximab. Bei Pruritus Tavegil (1/0/1), Panthenol-Creme, Tetrazykline. Keine weitere Cetuximab Therapie

Hämatotoxizität durch FOLFOX4

Toxizität	Grad	5-FU Bolus	5-FU Infusion	Oxaliplatin
Hämoglobin	alle	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion
Neutropenie	2 / 3	300 mg/qm	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion
Neutropenie	4	Stop Bolus	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion
Febrile Neutropenie	3 / 4	Stop Bolus	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion
Thrombozytopenie	3 / 4	300 mg/qm	500 mg/qm	75 mg/qm

Neurotoxizität durch Oxaliplatin

- Die dosislimitierende Toxizität des Oxaliplatins ist die Neurotoxizität, kumulativ bei 95% der Patienten
- Charakteristisch sind Paraesthesien der Extremitäten, häufig getriggert durch Kälte (Eisschrank-Effekt)
- Das Auftreten von Schmerzen oder funktionellen Einschränkungen erfordern eine Dosisreduktion oder das Absetzen
- Das kumulative Risiko liegt bei 20% nach 12 Zyklen
- Die große Mehrheit der Neurotoxizität bildet sich zurück
- Selten ist die laryngopharyngeale Dysästhesie mit Missempfindung im Bereich der Zunge, Laryngospasmus oder Bronchospasmus

Einfluss von Oxaliplatin auf das metastasierte Kolonkarzinom

EFC2962 Zulassung 2007	LV5FU2 n=210	FOLFOX4 n=210
RR first line	22%	49% p=0.0001
PFS	6,0 Monate	8,2 Monate p=0.0003
OS	14,7 Monate	16,2 Monate p=0.12

Nicht-Hämatotoxizität durch FOLFOX4

Toxizität	Grad	5-FU Bolus	5-FU Infusion	Oxaliplatin
Allergie auf Oxaliplatin	3 / 4	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion	Permanentes Absetzen
Symptome einer pulmonale Fibrose	alle	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion	Unterbrechung und Untersuchung
Interstitielle pulmonale Fibrose	alle	Keine Dosis Reduktion	Keine Dosis Reduktion	Permanentes Absetzen
Übelkeit / Erbrechen	4	300 mg/qm	500 mg/qm	75 mg/qm
Diarrhoe	3 / 4	300 mg/qm	500 mg/qm	75 mg/qm
Stomatitis	3	300 mg/qm	500 mg/qm	Keine Dosisreduktion
Stomatitis	4	200 mg/qm	400 mg/qm	75 mg/qm
Kardiotoxizität	2/3/4	Permanentes Absetzen	Permanentes Absetzen	Permanentes Absetzen
Hand Fuß Syndrom	3 / 4	200 mg/qm	300 mg/qm	Keine Dosisreduktion

Zusammenfassung

- Zur Zertifizierung von Zentren für die Behandlung von neoplastischer Erkrankungen wird ein Einschluss von mindestens 10% der Patienten in Studien verlangt
- Studien ermöglichen Patienten den Zugang zu innovativer Substanzen
- In Studienprotokollen finden sich Hinweise zur sicheren Anwendung der innovativer Arzneimittel
- Studientreffen ermöglichen den Informationsaustausch über neuartige Behandlungskonzepte