

Die Qualität der Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland

Eine Qualitätssicherungserhebung im Rahmen des Aktionsprogramms der AGO Kommission OVAR (QS-OVAR)

A. du Bois¹, J. Rochon², C. Lamparter³, J. Pfisterer⁴ für die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission OVAR

Seit 2000 führt die AGO-Kommission Ovar ein Aktionsprogramm zur Verbesserung der Therapie des Ovarialkarzinoms durch (siehe auch FRAUENARZT 9/2009, S. 742–751). Im Rahmen der dritten nationalen Qualitätssicherungserhebung wurde erstmals die Rezidivtherapie erfasst. Die Auswertung zeigt, dass beim Ovarialkarzinomrezidiv zu wenige Patientinnen eine leitliniengerechte Therapie erhalten. Da diese einen positiven Effekt bezüglich des Überlebens hat, ist eine Verbesserung der Umsetzung der Leitlinien dringend erforderlich.

Trotz der Fortschritte in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms erleiden etwa zwei Drittel der Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre ein Rezidiv. Da die Erkrankung bei diesen Frauen nicht mehr heilbar ist, liegt das Ziel der Therapie primär nicht in einer Kuration, sondern in einer Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Symptomen und wenn möglich in einer Verlängerung der Lebensdauer. Dass Letzteres erreichbar ist, konnte in mehreren Studien erfolgreich gezeigt werden (1–7). Als Therapieoption steht neben der Rezidivchirurgie, die in selektionierten Patientinnenkollektiven von klinischem Nutzen sein kann, hauptsächlich die systemische Therapie im Vordergrund (8–10).

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens wird ein Rezidiv als platin-sensibel oder platinrefraktär bezeichnet: Platinsensible Karzinome sind dadurch charakterisiert, dass sie später als 6 Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Primärtherapie auftreten und die Patientinnen auf die Primärtherapie angesprochen hatten. Platinrefraktäre Rezidive bzw. Progressionen hingegen treten bereits während der Primärtherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach deren Abschluss auf (11, 12).

Für das platinsensible Ovarialkarzinomrezidiv liegen mittlerweile vier randomisierte Studien vor, die den Nutzen einer platinhaltigen Kombinationstherapie mit entweder Paclitaxel oder pegyliertem, liposomalem Doxorubicin oder Gemcitabin zeigen (2, 6, 13, 14). Entsprechend empfehlen die deutschen Leitlinien eine solche Platinkombinationstherapie (8). Als weitere Option empfehlen die Leitlinien bei Kontraindikation gegen eine Platinkombinationstherapie nach einem rezidivfreien Intervall von 6–12 Monaten als Alternative pegyliertes, liposomales Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit

Trabectedin (3, 15). Beim platinrefraktären Rezidiv ist die Prognose schlechter und die Balance zwischen erwartetem Nutzen der Therapie und Nebenwirkungen muss noch intensiver abgewogen werden. Aufgrund der vorliegenden Studiendaten empfiehlt die Leitlinie die Durchführung einer nicht-platinhaltigen Monotherapie, z.B. mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin oder Topotecan oder Gemcitabin (1, 16–19). Bisher ist wenig bekannt, wie und ob diese differenzierten Leitlinien in die Praxis umgesetzt werden.

Die in dieser Arbeit dargestellte Qualitätssicherungserhebung ist Teil eines im Jahr 2000 von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Ovar ins Leben gerufenen Aktionsprogramms, das zum Ziel hat, die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland zu verbessern. Vor kurzem haben wir die Ergebnisse der dritten Qualitätssicherungserhebung für die Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms in Deutschland präsentiert (20). Wir konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Ovarialkarzinom zu überleben, von der Qualität der operativen und systemischen Primärtherapie abhängt. Im Vergleich zur Erhebung der in 2001 diagnostizierten Patientinnen konnten wir für 2004 bereits eine leichte Verbesserung der Therapiequalität verzeichnen. Bei der Erhebung im dritten Quartal 2004 wurde nun erstmals auch die Therapie der in der Folge aufgetretenen Rezidive erfasst und ausgewertet.

Methoden

Diese Untersuchung wurde im Rahmen der Qualitätssicherungserhebung der im dritten Quartal 2004 neu mit

¹ Klinik für Gynäkologie u. Gynäkologische Onkologie, Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden

² Zentrum für klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg

³ MMF-Marktforschung GmbH, Herdecke

⁴ Frauenklinik, Städtisches Klinikum, Solingen

einem Ovarialkarzinom diagnostizierten Patientinnen durchgeführt. Details zur Methodik haben wir bereits anderweitig ausführlich dargestellt (20). Im Rahmen der Follow-up-Erhebung wurden jährlich bis März 2009 das Auftreten eines Rezidivs und die Rezidivtherapie erfragt. Todesfälle bei unklarem Status der Erkrankung wurden ebenfalls als Rezidiv gewertet.

Als Endpunkte wurden „Rezidivtherapie gemäß Standard (= „leitliniengerecht“)" und das „Überleben nach Rezidiv“ untersucht. Die Anzahl der durchgeführten Rezidivoperationen wurde ebenfalls erfasst. Der Endpunkt „Rezidivtherapie gemäß Standard“ beinhaltete für das platinrefraktäre Ovarialkarzinomrezidiv die Gabe einer Monotherapie mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin, Topotecan oder Gemcitabin, beim platinresistenten Rezidiv die Gabe einer platinhaltigen Kombinationstherapie. Bei Patientinnen mit Rezidiv innerhalb von 6–12 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie wurde außerdem eine Monotherapie mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin als Standard gemäß der Leitlinie gewertet. Die Auswertung der Endpunkte wurde auf die Patientinnen beschränkt, die eine Primärtherapie erhalten hatten, da nur dann eine sichere Unterteilung in platinrefraktäre und platinresistente Rezidive möglich war.

Bei der finalen Analyse der Endpunkte wurden nur die Patientinnen berücksichtigt, die nach Auftreten des Rezidivs noch mindestens 28 Tage lebten. Damit wurden die Patientinnen ausgeschlossen, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs eine bereits deutliche Einschränkung der Lebenserwartung und damit auch der Therapierbarkeit aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung vorhanden war. Natürlich stellt bei diesen Patientinnen nicht eine Chemotherapie, sondern die symptomorientierte palliative Medizin den Standard dar, und sie sind nicht nach den glei-

chen Kriterien zu beurteilen wie Patientinnen, die sich mit Therapiewunsch und dafür adäquatem Allgemeinzustand vorstellen. In die gleiche Kategorie fielen auch Patientinnen, bei denen der Tod auftrat, bevor ein Rezidiv diagnostiziert worden war (diese konnten keine „leitliniengerechte“ Therapie erhalten).

Details zu den statistischen Methoden sind im elektronischen Anhang (www.frauenarzt.de) zu finden.

Ergebnisse

515 (67,5%) der 763 Patientinnen, die im 3. Quartal 2004 an einem Ovarialkarzinom erkrankten, erlitten bis März 2009 ein Rezidiv. Darunter sind 131 Patientinnen, die verstarben, ohne dass das Rezidiv vorher diagnostiziert worden war (dies wurde auch als Rezidiv gewertet, siehe Methoden). Insgesamt waren 395 (51,8%) der 763 Frauen bis 2009 verstorben. 155 (20,3%) der 763 Patientinnen hatten keine Primärtherapie erhalten. Bei 101 (65,2%) von diesen Patientinnen wurde im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv diagnostiziert.

Von 608 Patientinnen, die eine Primärtherapie erhalten hatten, erlitten 414 (68,1%) ein Rezidiv: 37 (6,1%) waren unter Primärtherapie progredient und 143 (23,5%) erlitten innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv. Diese beiden Subgruppen entsprechen der Klassifikation eines platinrefraktären bzw. -resistenten Rezidivs. Ein so genanntes platinresistentes Rezidiv hatten 95 (15,6%) Patientinnen mit Wiederauftreten der Erkrankung nach 6–12 Monaten und 139 (22,9%) Patientinnen mit Rezidiv nach mehr als 12 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie. Weitere 194 Patientinnen (31,9%) waren nach einem medianen Follow-up von 51 Monaten rezidivfrei. 300 (72,5%) der 414 Patientinnen mit Rezidiv waren bis 2009 verstorben, darunter 56 Patientinnen, die ohne vorherige Diagnose des Rezidivs verstarben.

Eine Übersicht über die Art der Rezidivtherapie gibt Tabelle 1 (S. 954). Hier sind alle Patientinnen berücksichtigt, die nach Rezidivdiagnose noch mindestens 28 Tage lebten (n=347). Die Mehrzahl der Patientinnen erhielt eine Chemotherapie (84,7%). 80 (23,1%) Patientinnen wurden operiert. 42 Patientinnen (12,1%) erhielten weder eine Chemotherapie noch eine Rezidivoperation.

■ Platinrefraktäres Ovarialkarzinom

Insgesamt 180 Patientinnen erlitten ein refraktäres Rezidiv, davon lebten 139 länger als 28 Tage nach Diagnose des Rezidivs und wurden bei der weiteren Auswertung berücksichtigt. Eine Chemotherapie gemäß Leitlinie erhielten 62 Patientinnen (44,6%), 49 Patientinnen (35,3%) erhielten eine andere, nicht der Leitlinie entsprechende Chemotherapie, darunter z.B. Monotherapien mit Treosulfan (18) oder Paclitaxel (7). 17 Patientinnen erhielten platinhaltige Therapien, davon 8 als Zweifachkombination mit Paclitaxel, Etoposid (2), Treosulfan (1) oder Gemcitabin (1) und 3 sogar als Dreifachkombination – Platin-Docetaxel-Gemcitabin (1), Platin-Capecitabin-Topotecan (1), Platin-Paclitaxel-Topotecan (1). Bei 28 Patientinnen (20,1%) wurde keine Chemotherapie appliziert (s. Abb. 1).

■ Platinresistentes Ovarialkarzinom

208 von 234 Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv lebten länger als 28 Tage nach Rezidivdiagnose. 104 Patientinnen (50,0%) wurden gemäß Leitlinie behandelt (s. Abb. 1 auf S. 954). Eine Platin-Kombination mit einem Taxan kam bei 57 Patientinnen, eine Kombination mit Gemcitabin bei 28 Patientinnen und mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin bei 6 Patientinnen zum Einsatz. 13 Patientinnen mit einem platinfreien Intervall von 6 bis 12 Monaten wurden mit einer Monotherapie mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin behandelt. Die übrigen Patientinnen

Art der Rezidivtherapie

Therapie	PD/Rezidiv 0–6 Monate n=139		Rezidiv 6–12 Monate n=84		Rezidiv 12+ Monate n=124		alle n=347	
	n	%	n	%	n	%	n	%
OP	13	9,4	17	20,2	50	40,3	80	23,1
Chemotherapie:	111	79,9	74	88,1	109	87,9	294	84,7
– Platin mono	2	1,4	6	7,1	16	12,9	24	6,9
– Platinkombination ^a	15	10,8	30	35,7	61	49,2	106	30,5
– peg. lip. Doxorubicin	26	18,7^b	13	15,5	7	5,6	46	13,3
– Topotecan	31	22,3	9	10,7	7	5,6	47	13,5
– Gemcitabin	5	3,6	5	6,0	1	0,8	11	3,2
– andere	32	23,0	11	13,1	17	13,7	60	17,3
keine OP und/oder Chemotherapie	27	19,4	7	8,3	8	6,5	42	12,1

fette Werte: Therapie gemäß Leitlinie

PD: Progression

^a Platinkombinationen enthalten Carbo- oder Cisplatin kombiniert mit Paclitaxel oder Docetaxel oder Gemcitabine oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin und/oder dritten Substanzen.

^b Diesem Feld wurden auch 3 Patientinnen mit Anthrazyklintherapie zugeordnet, ohne dass diese in pegylierter (peg.) bzw. liposomal (lip.) formulierter Form appliziert wurde.

Tab. 1: Art der Rezidivtherapie bei Patientinnen mit Überleben >28 Tage nach Rezidivdiagnose (n=347).

Rezidivtherapie

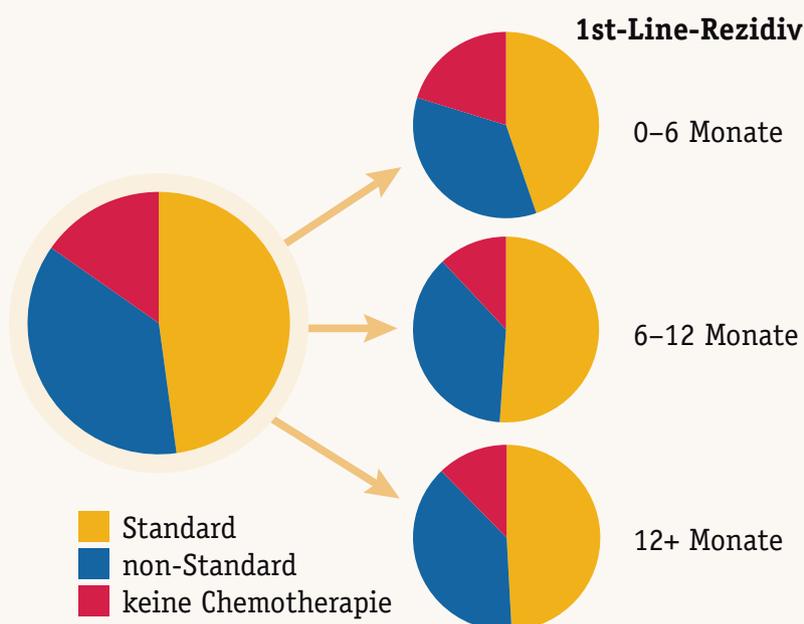


Abb. 1: Rezidivtherapie (347 Patientinnen mit Überleben nach Rezidiv >28 Tage).

erhielten entweder keine (12,0%) oder eine nicht dem Standard entsprechende Therapie (38,0%). Hierbei kamen u.a. Monotherapien mit Platin, Topotecan, Taxanen, Gemcitabin oder Treosulfan und selten auch Kombinationen dieser Substanzen zum Einsatz.

■ Überleben nach Rezidiv

Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 300 der insgesamt 414 Patientinnen mit Primärtherapie und Rezidiv verstorben. Darunter sind 56 Patientinnen, die verstarben, ohne dass vorher ein Rezidiv diagnostiziert worden war und 11 Patientinnen, die innerhalb von 28 Tagen nach Feststellung des Rezidivs verstarben. Diese wurden bei der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

Bei den verbleibenden 347 Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Therapiequalität auf die Überlebenschancen.

(HR=1,30, 95% KI: 1,0–1,68, p= 0,049) (s. Abb. 2). Von den Frauen, die eine Standardtherapie erhalten hatten, waren innerhalb der Beobachtungsdauer 107 (64,5%) von 166 verstorben, die mediane Überlebenszeit betrug 20,2 Monate. Dagegen waren im Kollektiv der Patientinnen, die keine Standardtherapie (also gar keine oder eine nicht dem Standard entsprechende Rezidiv-Chemotherapie) erhalten hatten, 126 (69,6%) von 181 Frauen verstorben, die mediane Überlebensdauer nach Rezidivdiagnose betrug 14,2 Monate.

Bei Subgruppenanalysen zeigte sich, dass vor allem die Patientinnen mit platinempfindlichem Ovarialkarzinom von einer leitliniengerechten Therapie profitierten. Diese lebten im Median 9,0 Monate länger als die Patientinnen, die keine Therapie oder keine leitliniengerechte Therapie erhalten hatten (HR=1,58, 95% KI: 1,08–2,31, p=0,017) (s. Abb. 3). Bei den Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv hatte die Qualität der Therapie zwar keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, die mediane Überlebensdauer betrug jedoch für Patientinnen, die eine Standardtherapie erhalten hatten, 10,4 Monate, während Patientinnen, die nicht nach Standard behandelt wurden, im Median 8,0 Monate überlebten (HR=1,00, 95% KI: 0,71–1,43, p=0,985).

Diskussion

Ziel dieser ersten Untersuchung zur Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom war es, den Status quo der Therapiequalität in Deutschland zu erfassen. Auch wenn die Beurteilung der Qualität der Rezidivtherapie im Rahmen einer retrospektiven Analyse schwierig ist, da einige Faktoren, die in der Palliativsituation möglicherweise zur Therapieentscheidung beigetragen haben (wie z.B. Patientinnenwunsch, Allgemeinzustand, vorbestehende Toxizitäten), nicht erfasst werden können, wird durch unsere Analyse deutlich, dass mit nur knapp 50% viel zu

Rezidivtherapie und Überlebenschance

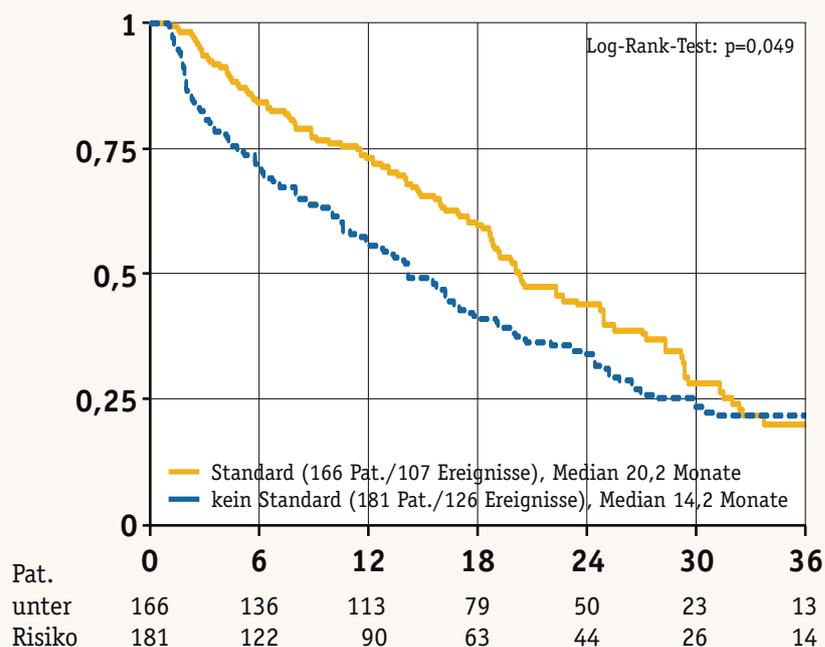


Abb. 2: Rezidivtherapie und Überlebenschance nach Rezidiv (347 Patientinnen mit First-Line-Chemotherapie und Überleben nach Rezidiv >28 Tage).

Rezidivtherapie und Überlebenschance nach platinempfindlichem Rezidiv

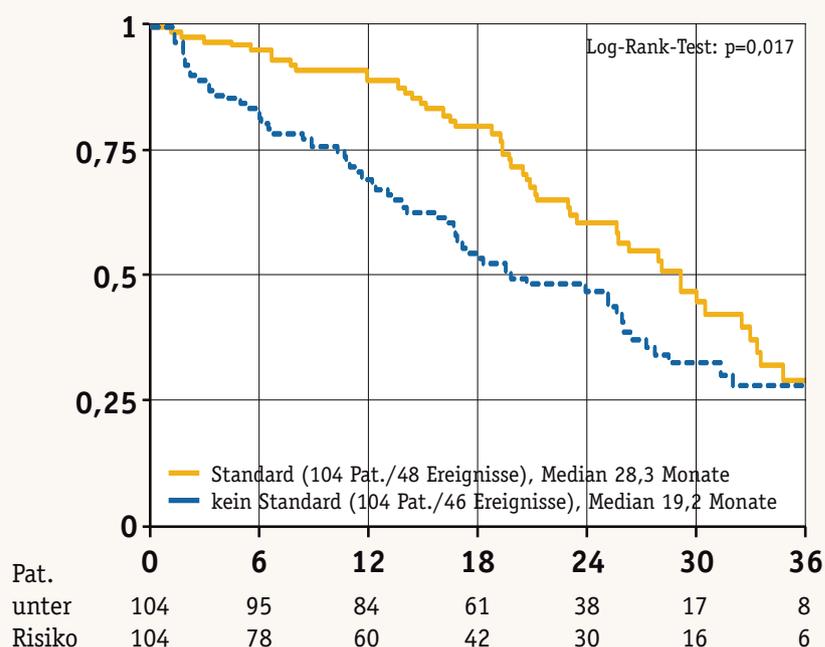


Abb. 3: Rezidivtherapie und Überlebenschance nach platinempfindlichem Rezidiv (Rezidiv 6+ Monate nach First-Line-Chemotherapie, 208 Patientinnen mit Überleben nach Rezidiv >28 Tage).

wenige Patientinnen eine leitlinien-gerechte Therapie erhalten haben. Dies gilt sowohl für das platinrefraktäre als auch für das platinsensible Rezidiv. Bemerkenswert ist, dass sich der Anteil der Therapie nach Leitlinie in den verschiedenen Subgruppen der Rezidive nicht wesentlich unterscheidet, was letztlich dagegen spricht, dass Patientinnenfaktoren für die Therapiewahl eine entscheidende Rolle gespielt haben.

In den letzten Jahren gibt es zunehmende Evidenz dafür, dass beim Ovarialkarzinomrezidiv durch den Einsatz von systemischen Therapien eine verbesserte Symptomkontrolle, eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit und vor allem bei platinsensiblen Rezidiv auch eine Verlängerung der Lebensdauer mit zum Teil mehrjährigen Überlebenszeiten erreicht werden kann (1–7). Das heißt, dass Patientinnen mit ausreichend gutem Allgemeinzustand und Therapiewunsch eine Therapie gemäß den Leitlinien angeboten werden sollte (8). Der Tatsache, dass manche Patientinnen aufgrund ihres Allgemeinzustands keine Chemotherapie erhalten konnten, wurde in unserer Analyse durch Ausschluss der Patientinnen, die nach Diagnose des Rezidivs weniger als 29 Tage lebten, bereits Rechnung getragen.

Es ist aus unseren Daten nicht zu erklären, dass dennoch 15% der Patientinnen keine Therapie erhielten. Noch weniger nachzuvollziehen ist der Einsatz von Nicht-Standardtherapien bei 37% der Patientinnen mit Rezidiv. Diese wurden zum Teil sogar als nebenwirkungsreiche Zweifach- oder Dreifachkombination appliziert, wenn eine Monotherapie indiziert gewesen wäre. Sowohl beim platinrefraktären als auch beim platinsensiblen Rezidiv stehen gemäß Leitlinie eine ausreichende Anzahl von Therapieoptionen mit verschiedenen Nebenwirkungsprofilen zur Verfügung, die entsprechend bestehender Vor-Toxizitäten und Patientinnenwunsch zum Einsatz kommen können. Ein Abweichen von der Leitlinie sollte da-

her nur in Einzelfällen notwendig sein. Die in unserer Analyse beobachtete große Heterogenität der applizierten Therapien reflektiert eine Unsicherheit der behandelnden Ärzte, die möglicherweise auch auf fehlendes Wissen zurückzuführen ist.

Ähnliches haben wir bereits in der Primärtherapie beobachtet und hoffen, dass es durch konsequente Weiterbildung gelingen wird, die Qualität der Rezidivtherapie – ebenso wie der Primärtherapie – zu verbessern. Hierzu wird hoffentlich auch die Einführung der Schwerpunktweiterbildung „Gynäkologische Onkologie“ in Deutschland seit 2005 beitragen, ebenso wie die Einführung eines Gütesiegels „Gynäkologisches Krebszentrum“ seit Herbst 2008, was für Patientinnen und einweisende niedergelassene Gynäkologen die Wahl der behandelnden Klinik möglicherweise einfacher macht. In unserer Analyse zur Primärtherapie konnten wir zeigen, dass Patientinnen, die in Studienkliniken und Kliniken mit höherer Fallzahl behandelt worden waren, mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Standardbehandlung erhalten hatten (20). Daten zum Zusammenhang zwischen Therapiequalität beim Rezidiv und Klinikmerkmalen liegen bisher nicht vor. In Zukunft wird die Auswertung der Therapiequalität in den zertifizierten Zentren für gynäkologische Krebserkrankungen zeigen, ob sich Verbesserungen in der Strukturqualität umsetzen lassen.

Ein kleiner Teil der Patientinnen mit Rezidiv (18%) wurde operiert. Laut Leitlinie ist der Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom noch unklar, retrospektive Daten sprechen für den klinischen Nutzen bei selektionierten Patientinnenkollektiven (3). Die Analyse von Selektionskriterien und Operationserfolg beim Ovarialkarzinomrezidiv war bereits Gegenstand einer umfangreichen retrospektiven Analyse sowie einer prospektiven Validierung im Rahmen einer internationalen Studie der AGO-Studiengruppe (DESKTOP I + II) (10, 21). Eine prospektive

Studie zur Wertigkeit der Rezidivchirurgie ist gerade in Planung (DESKTOP III). In die Qualitätssicherung wird die Rezidivchirurgie erst aufgenommen werden können, wenn diese Studie den Wert einer solchen Maßnahme nachgewiesen hat.

Zusammenfassend zeigt diese erste Qualitätssicherungserhebung für das Ovariakarzinomrezidiv deutliche Defizite in der Umsetzung der Leitlinien in die Praxis auf. Dies hat Bedeutung, da durch eine leitliniengerechte Therapie auch in der Rezidivsituation eine Lebensverlängerung erreicht werden kann. Diese Ergebnisse tragen hoffentlich ebenso wie die oben erwähnten Weiterbildungsmaßnahmen zur Bewusstseinschaffung und zu vermehrtem Umsetzen der Leitlinie bei. Kliniken mit Studienteilnahme sowie weitere Informationen zum Qualitätssicherungsprogramm können unter www.eierstock-krebs.de abgerufen werden; dort und im elektronischen Anhang zu diesem Beitrag sind

auch alle an der QS-Ovar teilnehmenden Kliniken aufgelistet.

Danksagung

Die AGO-Kommission Ovar dankt allen teilnehmenden Kliniken. Wir danken den Studiengruppen und Fachgesellschaften für die Unterstützung, der Firma Essex Pharma für die Förderung des Projekts, Frau Elser von der AGO-Studiengruppe für die Stichprobenkontrolle der Datenqualität und Dr. Michaela Kandel für die substanzielle Hilfe bei der Erstellung der Publikation.

Literatur, Statistik und teilnehmende Kliniken

im elektronischen Anhang, siehe www.frauenarzt.de

Interessenkonflikt: Keiner der Autoren gab einen Interessenkonflikt bezüglich des Inhalts dieser Arbeit an. Das QS-OVAR-Programm wurde von der

Firma Essex Pharma München gefördert. Die Analysen und das Datenmanagement wurden unabhängig durchgeführt. Die QS-OVAR wurde von der AGO, der AGO Studiengruppe, der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (DGGG) unterstützt.



Für die Autoren

Prof. Dr. med.

Andreas du Bois

Direktor der Klinik
für Gynäkologie und
gynäkologische Onkologie
Dr. Horst-Schmidt-Klinik (HSK)
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
Fax +49 611 43-2672
prof.dubois@googlemail.com