

Aus der Praxisklinik
für Hämatologie und internistische Onkologie
PD Dr. med. H. Köppler, Dr. med. J. Heymanns, PD Dr. med. R. Weide
Koblenz

**Palliative Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem
kolorektalem Karzinom mit prolongierten Hochdosis
5-Fluorouracil /Folinsäure-Protokollen unter besonderer
Berücksichtigung des Toxizitätsprofils von Natriumfolinat als 24h
Mischinfusion mit 5-FU im Vergleich zur sequenziellen Applikation
von Calciumfolinat (2h) und 5-FU (24h).**

Inaugurale Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Nicole Spychalski
aus Hochdorf-Assenheim

Erlangen 2007

Meiner Mutter in Liebe
und Dankbarkeit gewidmet.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

am 08.02.2007

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Professor Dr. med. B. Maisch

Referent: Privatdozent Dr. med. H. Köppler

Korreferent: Professor Dr. med. A. Neubauer

1. Einleitung.....	1
2. Patienten und Methoden	12
2.1. Studienrahmen.....	12
2.2. Patientendaten	13
2.2.1. Einschlusskriterien	13
2.2.2. Aktivitätsindex	13
2.3. Tumordaten	14
2.3.1. Lokalisation	14
2.3.2. Vorbehandlung	14
2.3.3. Tumorstadium zu Therapiebeginn.....	14
2.3.4. Metastasen und Rezidiv.....	15
2.4. Therapiedaten	16
2.4.1. Therapieschema	16
2.4.2. Therapiegruppe.....	16
2.4.3. Anzahl der Applikationen.....	17
2.4.4. Maximal verträgliche 5-Fluorouracil Dosis	17
2.5. Verträglichkeit und Verlauf	18
2.5.1. Toxizitäten.....	18
2.5.2. Therapieansprechen	20
2.5.3. Time to Progression.....	20
2.6. Lebensqualität	21
2.7. Statistische Methoden	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1. Studienrahmen.....	22
3.2. Patientendaten	22
3.2.1. Epidemiologische Daten.....	22
3.2.2. Vorerkrankungen	24
3.2.3. Aktivitätsindex	24
3.3. Tumordaten	25
3.3.1. Lokalisation	25
3.3.2. Tumorstadium zu Therapiebeginn.....	25
3.3.3. Metastasen und Rezidiv.....	25
3.3.4. Vorbehandlung	27

3.4. Therapiedaten	28
3.4.1. Therapiegruppen	28
3.4.2. Dosierung	29
3.4.3. Anzahl der Applikationen.....	29
3.5. Verträglichkeit und Verlauf	31
3.5.1. Toxizitäten	31
3.5.2. Tumoransprechen	45
3.5.3. Time to Progression.....	46
3.5.4. Überlebensdaten	47
3.6. Lebensqualität	49
3.6.1. Therapieaufwand	49
3.6.2. Hospitalisierung.....	50
3.6.3. Todesort.....	51
3.7. Ökonomische Aspekte	52
4. Diskussion	53
4.1. Studienrahmen.....	53
4.2. Patientendaten	54
4.3. Tumordaten	55
4.4. Therapiedaten.....	58
4.5. Verträglichkeit und Verlauf	60
4.5.1. Toxizitäten	60
4.5.2. Tumoransprechen	64
4.5.3. Time to Progression.....	67
4.5.4. Überlebensdaten	67
4.6. Lebensqualität	68
4.7. Ökonomische Aspekte	70
5. Zusammenfassung	71
6. Literaturverzeichnis	73

1. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen der westlichen Industrieländer. Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, ist für Männer und Frauen in etwa gleich hoch. In Deutschland erkranken jährlich auf Grund der unterschiedlichen Alterstruktur der Geschlechter und der altersabhängigen Inzidenz circa 23 700 Männer und 29 600 Frauen (66). Bei Männern ist das kolorektale Karzinom mit 16.1% die dritthäufigste maligne Erkrankung nach dem Prostatakarzinom (18.7%) und dem Bronchialkarzinom (16.6%), bei Frauen ist es mit 16.7% das zweithäufigste Malignom nach dem Mammakarzinom (25.9%) (66). Der Altersgipfel liegt um das 65. Lebensjahr mit einem exponentiellen Anstieg der Inzidenz ab dem 45. Lebensjahr (63).

Entscheidend für die Prognose des kolorektalen Karzinoms ist das Stadium und die Vollständigkeit der Tumorresektion. Erwartungsgemäß ist die Prognose von R₁- bzw. R₂-resezierten Patienten gegenüber Patienten mit einer R₀-Resektion signifikant schlechter. Die mediane Überlebenszeit beträgt nach unvollständiger Tumorresektion, je nach Vorhandensein von Tumormetastasen 10-20 Monate (31, 32). Stärkster prognostischer Faktor in der Gruppe der R₀-resezierten Patienten ist das Stadium der Erkrankung. Die Prognose von Rektum- und Kolonkarzinom muss getrennt betrachtet werden, da die Prognose des Rektumkarzinoms per se schlechter ist (52). Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für das Rektumkarzinom im UICC^I-Stadium I 72-98%, II 54-85%, III 39-60% und im Stadium IV 3-7%, beim Kolonkarzinom ist die 5-Jahresüberlebensrate geringfügig besser mit im UICC-Stadium I 70-100%, II 60-91%, III 44-60% und im Stadium IV ebenfalls 3-7% (5, 30, 31, 35). Trotz intensiver Grundlagen- und klinischer Forschung in den letzten Jahrzehnten ist die Langzeitprognose bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung weiterhin schlecht (48).

Die Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms erfolgt sowohl per continuitatem als auch lymphogen und hämatogen. Die Tumorausbreitung per continuitatem beschreibt die Ausbreitung in der Darmwand und die Infiltration benachbarter Strukturen. Nach

^I Union International Contre le Cancer, gegründet 1933, unabhängige, internationale, nichtstaatliche Gesellschaft mit gegenwärtig 290 Mitgliedsorganisationen in 87 Staaten (70)

Einbruch von Tumorzellen in die Lymphbahn kommt es zur lymphogenen Aussaat. Die Lymphknotenmetastasierung erfolgt im Wesentlichen sequentiell, das heißt über die epi- und parakolischen Lymphknoten zu den intermediären an den arteriellen Gefäßstämmen und zu den zentralen Lymphknoten am Hauptgefäßstamm (43). Die hämatogene Streuung erfolgt über den venösen Abstrom beim Kolon- und hohen Rektumkarzinom über die V. mesenterica inferior et superior und die V. portae und führt zu Lebermetastasen. Beim tiefen Rektumkarzinom ist über die Vv. rectales mediae et inferiores eine direkte hämatogene Metastasierung in die Lunge möglich (79).

Die systemische Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom ist anerkannter Bestandteil des Behandlungskonzepts in einer palliativen Therapiesituation. Bei moderater bis geringer Toxizität und ambulanter Durchführbarkeit einer palliativen Behandlung wird die mediane Lebenserwartung gegenüber nicht therapierten Patienten signifikant verbessert, die tumorbedingten Symptome werden verringert und darüber die Lebensqualität gesteigert (17). Die mediane Dauer vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Progress beträgt bei einem fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinom ca. 3-12 Monate. Nach Nachweis eines Krankheitsprogresses beträgt die mediane Überlebenszeit unter Durchführung einer palliativen Chemotherapie 11-12 Monate, während unter alleinigem „best supportive care“ mit einem mittleren Überleben von 5-7 Monaten bei schlechterer Lebensqualität gerechnet werden muss (9, 17, 61, 63). Von dieser Vorgehensweise profitieren Patienten aller Altersklassen, auch ältere Patienten (38). Die Therapie sollte frühzeitig eingeleitet werden, wenn der Patient sich in gutem Allgemeinzustand befindet, da ein Aufschub bis zum Auftreten tumorbedingter Symptome die Prognose verschlechtert (53).

Unter dem Aspekt einer palliativen Tumortherapie sollte die gewählte Therapieform möglichst geringe Nebenwirkungen mit sich bringen. Der Patient sollte in seiner Lebensführung durch die Therapie möglichst wenig eingeschränkt werden. Es wird empfohlen, die palliative Therapie im Rahmen des Möglichen ambulant durchzuführen, um die begrenzte Lebenszeit nicht durch stationäre Aufenthalte zu belasten (63).

Seit der Synthetisierung von 5-Fluorouracil (5-FU) durch Heidelberger et al. im Jahre 1957 entwickelte sich dieses zum Medikament der Wahl in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms. 5-Fluorouracil unterscheidet sich vom physiologisch gebildeten Uracil durch die Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Fluoratom in Position C-5 des Pyrimidinrings (vgl. Abb. 1). Die Arbeitsgruppe beobachtete, dass Tumorzellen die Pyrimidinbase Uracil für die DNA-Synthese effizienter nutzen als nicht entartete Darmmukosazellen (29).

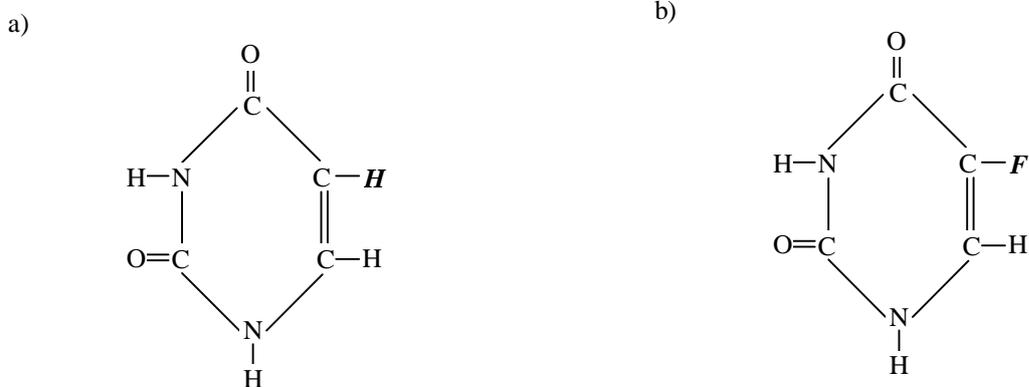


Abb. 1: Uracil und 5-Fluorouracil (55)

a) Strukturformel der Pyrimidinbase Uracil (44)

b) Strukturformel von 5-Fluorouracil mit einem Fluoratom in Position C-5 des Pyrimidinrings

Die Pyrimidinbase Uracil ist physiologischer Baustein der RNA. Aus Uracil wird durch Reaktion mit dem Enzym Thymidylatsynthetase die Pyrimidinbase Thymidin synthetisiert. Thymidin ist ein wichtiger DNA-Bestandteil. Wichtigstes Coenzym ist hierbei die Folsäure, die zu den wasserlöslichen B₆-Vitaminen gehört. Ihre Funktion in ihrer biologisch aktiven Form, der Tetrahydrofolsäure besteht in der Übertragung von C₁-Resten (Methyl-, Formyl-, Formiatresten). Physiologischerweise stabilisiert die Folsäure den ternären Komplex aus dem Enzym Thymidylatsynthetase, Uracil in Form von Desoxy-Uridinmonophosphat (dUMP) und Folsäure in Form von 5,10-Dimethyl-Tetrahydrofolsäure. Die aktivierte Folsäure (5,10-Dimethyl-Tetrahydrofolsäure) liefert die Methylgruppe bei der Thymidinsynthese (51) (vgl. Abb. 2).

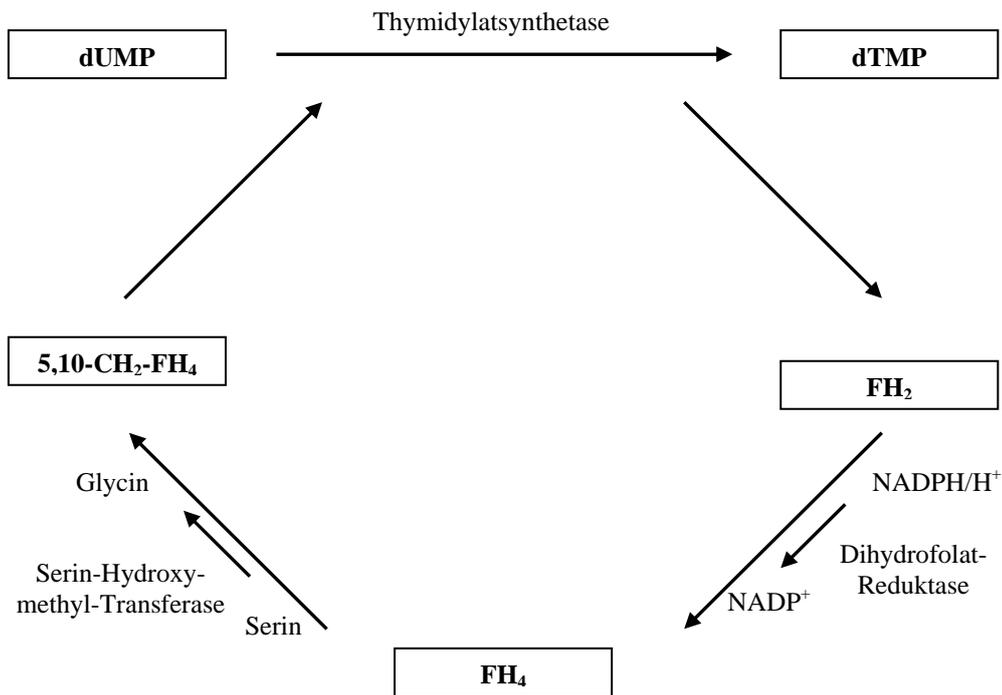


Abb. 2: Physiologische Funktion der Folsäure:

Die Thymidylatsynthetase ist das verantwortliche Enzym für die Synthese der für die DNA essentiellen Base Thymin (Desoxy-Thyminmonophosphat, dTMP) aus Uracil (Desoxy-Uracilmonophosphat, dUMP). Der Donor der Methylgruppe ist das 5,10-Methyltetrahydrofolat (5,10-CH₂-FH₄); die Umwandlung des Methylrestes des 5,10-Methyltetrahydrofolats in die Methylengruppe des Thyminylats erfolgt durch die Thymidylatsynthetase. Dabei kommt es zur Oxidation des Tetrahydrofolats zu Dihydrofolat (FH₂), welches durch die Dihydrofolatreduktase zu Tetrahydrofolat (FH₄) regeneriert werden muss. Danach ist die erneute Katalyse durch die Serin-Hydroxymethyl-Transferase zu 5,10-Methyltetrahydrofolat (5,10-CH₂-FH₄) möglich (44).

5-Fluorouracil ist der Pyrimidinantagonist von Uracil. Es ist selbst nicht aktiv, sondern muss als "prodrug" erst durch intrazelluläre Enzymsysteme an Desoxy-Ribose gekoppelt und phosphoryliert werden, bevor es seine Wirkung entfalten kann. Hauptangriffspunkt ist die Thymidylatsynthetase (36, 55, 56). Das fluorierte Nucleotid (5-FdUMP) hat eine höhere Affinität zu dem Enzym Thymidylatsynthetase als das natürliche Uridinphosphat. Es hemmt die Thymidylatsynthetase und damit die Bereitstellung von Thymin, und inhibiert so die DNA-Synthese und Reparatur. Der hemmende Effekt wird durch Folsäure als Coenzym verstärkt, indem ein stabiler inaktiver ternärer Komplex gebildet wird (36) (vgl. Abb. 3).

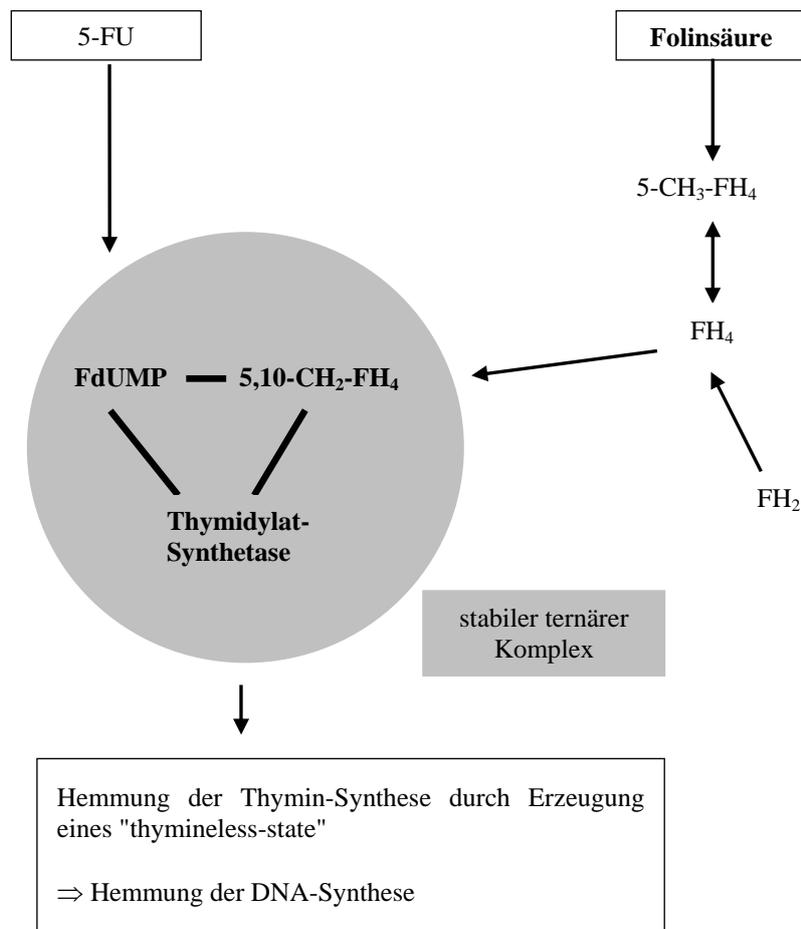


Abb. 3: Wirkmechanismus von 5-FU und Folsäure:

Der ternären Komplex aus dem Enzym Thymidylatsynthetase, dem Metaboliten der Folsäure 5,10-Dimethyl-Tetrahydrofolsäure (5,10-CH₂-FH₄) und dem 5-Fluorouracil Produkt 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat (FdUMP) hemmt das Enzym in seiner physiologischen Funktion und somit die Synthese des Nucleotids Thymidin, einem essentiellen DNA-Baustein.

5-FU wird *in vivo* außerdem zu Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) oder zu Fluorodeoxyuridin-Triphosphat (FdUTP) aktiviert (vgl. Abb. 4); der Einbau dieser Nucleotide in die RNA bzw. DNA hat zelluläre Funktionsstörungen und den Zelltod zur Folge (36).

Seit seiner Entwicklung hat sich das Zytostatikum 5-Fluorouracil bei einer Vielzahl von Tumoren als wirksam gezeigt. Es gilt heute als Standardmedikament sowohl als Monosubstanz als auch als Kombinationsprodukt mit anderen Präparaten für die Behandlung von unterschiedlichen Tumorentitäten, vor allem von gastrointestinalen Tumoren, als auch des Mammakarzinoms und einigen Plattenepithelkarzinomen (55).

In der Therapie des kolorektalen Karzinoms wurde 5-FU initial als Kurzinfusion oder Bolus verabreicht. Seit den späten 60er Jahren versuchte man, die Wirksamkeit von 5-FU durch die Kombination mit modulierenden Substanzen zu verbessern. Dabei kam vor allem Folinsäure in Form von Calciumfolinat seit der Beschreibung durch Machover et al. 1986 (46) zu einer weiten Anwendung. In Metaanalysen randomisierter Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten (23 % versus 11 %) durch die biochemische Modulation von 5-FU mit Folinsäure im Vergleich zu einer 5-FU-Monotherapie gezeigt werden. Der Einfluss auf das mediane Überleben blieb gering (2).

Es wurden verschiedene Protokolle entwickelt. Bei einmal wöchentlicher intermittierender Bolusgabe von 5-FU zeigten sich unter gleichzeitig hochdosierter Folinsäureapplikation im Vergleich zu einer niedrig dosierten Folinsäuregabe bessere Ansprechraten von 30 % versus 19 % (56). Für die Bolusapplikation von 5-FU an 5 aufeinanderfolgenden Tagen („Mayo-Clinic-Protokoll“) konnte jedoch gezeigt werden, dass eine niedrige Dosis von Folinsäure ausreichte, eine weitere Dosiserhöhung keine Verbesserung mit sich brachte (14, 54). In einer vergleichenden Studie konnte gezeigt werden, dass beide Protokolle sich bezüglich Ansprechrate (31 % versus 35 %) und medianem Überleben (10,7 Monate versus 9,3 Monate) nicht unterschieden, jedoch ein signifikanter Unterschied bezüglich der Toxizitäten bestand. Unter dem Mayo-Clinic-Protokoll zeigten sich weit weniger Nebenwirkungen, was zu einer geringeren Hospitalisierung der Patienten führte. Häufigste Nebenwirkungen waren die Mukositis, Diarrhoen und mäßige Leukopenien (14).

Eine weitere Verbesserung brachte die Verlängerung der Infusionszeit und eine Dosissteigerung von 5-FU. Das von Ardan et al. 1991 (3) vorgestellte Protokoll mit einer 5-FU-Infusionsdauer von 24 Stunden in Kombination mit Calciumfolinat und einer Steigerung der Dosis bis zur maximal tolerierten Dosis von 2600 mg/m^2 zeigte gute Ergebnisse. Durch die Verlängerung der Infusionszeit konnte eine Steigerung der

Gesamtdosis bei gleicher Nebenwirkungsrate erzielt werden, und damit eine höhere Effektivität im Sinne der Ansprechrate (58 % für nicht vorbehandelte Patienten, 45 % für alle Patienten) und des medianen Überlebens (22 Monate bei nicht vorbehandelten Patienten, 10 Monate bei vorbehandelten Patienten).

Die Wirkung des hochdosierten 5-FU über 24 Stunden in Kombination mit Folinsäure wurde vor allem in der Inhibition der Thymidylatsynthetase vermutet (vgl. Abb. 3). Dies erklärte die hohe Potenz der Hochdosistherapie bei vorher bestehender Tumorzellresistenz gegenüber der 5-FU-Bolusgabe, deren Wirkung vor allem in der Modulation der RNA- und DNA-Synthese besteht (vgl. Abb. 4) (28). Durch eine Variation der Infusionsart als Bolusgabe oder Dauerinfusion konnten die verschiedenen Wirkmechanismen von 5-FU optimal ausgenutzt werden.

Ursprünglich sollte 5-FU und Calciumfolinat nach dem Ardalán-Schema als Mischinfusion in einer Pumpe über 24 Stunden appliziert werden. Man beobachtete jedoch, dass es durch das Mischen der beiden Arzneimittel zu einer Ausfällung von Calciumsalzen kommt, eine Okklusion des Katheters war die Folge (4, 13). In Studien wurde die Inkompatibilität von 5-FU und Calciumfolinat bestätigt, auch ein Verdünnen der Lösungen konnte das Problem nicht beheben (13, 69).

Fortan wurde ein modifiziertes Ardalán-Schema angewandt, das sich in Deutschland als AIO¹-Schema etablierte (64). Hierbei wurde Calciumfolinat als Kurzinfusion über 2 Stunden vorab gegeben, gefolgt von der 5-FU-Gabe über 24 Stunden. In verschiedenen Studien (64, 76) konnte die Überlegenheit des Protokolls gegenüber der Bolusgabe von 5-FU bestätigt werden. Es zeigten sich Gesamtansprechraten zwischen 23 und 40 % bei first line behandelten Patienten und ein medianes Überleben von 14,5 bis 22,6 Monaten (39, 64, 67, 75, 76). Die von Ardalán beschriebene Ansprechrate von 58 % bei nicht vorbehandelten Patienten konnte nicht erreicht werden (3).

Man konnte des Weiteren zeigen, dass Patienten bei einem Nichtansprechen auf die herkömmliche Bolusgabe von 5-FU von einer Anwendung des modifizierten Ardalán-Schemas als second line Therapie profitierten. Ansprechraten zwischen 9 % und 35 % konnten erzielt werden (27, 44, 75).

¹ Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

Weitere etablierte Substanzen zur intravenösen Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms sind Irinotecan und Oxaliplatin. Beide Substanzen können mit 5-FU und Folinsäure kombiniert werden.

Irinotecan ist ein Camptothecinderivat, das mittels Carboxylesterase zur eigentlich zytotoxischen Wirksubstanz metabolisiert wird. Diese hemmt die Topoisomerase, ein essentielles Zellkernenzym, das bei der Replikation der DNA eine wichtige Rolle spielt. Die Folge sind Einzelstrangbrüche, die während der DNA Verdopplungsphase einer Zelle zu einer irreversiblen Schädigung der DNA und letztlich zum Absterben der Zelle führen. Es wurde festgestellt, dass Kolorektalkarzinomzellen eine besonders hohe intratumorale Topoisomeraseaktivität besitzen (19, 72). Die Wirksamkeit von Irinotecan mit 5-FU und Folinsäure in der Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinoms wurde in randomisierten Studien nachgewiesen. Für die first-line therapierten Patienten konnten Remissionsraten von 35 % bis 54 % und ein medianes Überleben von 14,8 bis 20,1 Monaten erreicht werden (22, 40, 59). Basierend auf diesen Studien gilt die Kombination von Irinotecan und 5-FU mit Folinsäure derzeit als Referenztherapie in der first-line Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (73). Vorzugsweise sollte hierbei 5-FU und Folinsäure in einer Dauerinfusion appliziert werden, da hierdurch geringere Toxizitäten als mit der Bolusgabe von 5-FU beobachtet wurden (41).

Oxaliplatin ist ein Diaminocyclohexanderivat und wirkt ähnlich wie andere Platinanaloga über eine Hemmung der DNA-Replikation durch Querverknüpfungen zwischen den beiden DNA-Einzelsträngen zytotoxisch (73). Limitierende Nebenwirkungen sind kumulative neuropathische Symptome, die sich in der Regel nach Absetzen der Therapie zurückbilden (19). Die Bedeutung von Oxaliplatin als Kombinationstherapeutikum mit einer 5-FU/Folinsäure-Behandlung wurde ebenfalls in randomisierten Studien geprüft (21, 24, 26). Es zeigten sich signifikant bessere Remissionsraten von 48 % bis 53 % versus 16 % bis 23 % unter alleiniger Therapie mit 5-FU/Folinsäure und eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls (7,9 - 9 Monate versus 5,3 - 6,2 Monate). Die mediane Überlebenszeit konnte nicht verlängert werden. Unter der Therapie mit Oxaliplatin kam es jedoch zu einem gesteigerten Auftreten von Nebenwirkungen (Neutropenie, Diarrhoe, periphere Polyneuropathie) (21, 24, 26).

Das Natriumsalz der Folsäure, Natriumfolinat ist eine neue Darreichungsform der Folsäure, die seit Dezember 2001 in Deutschland zugelassen ist. Pharmakokinetische Studien konnten zeigen, dass es die gleichen pharmakologischen Parameter wie Calciumfolinat aufweist, die beiden Arzneimittel sind bioäquivalent (47). Der entscheidende Unterschied besteht darin, dass Natriumfolinat mit 5-FU gemischt werden kann. Eine Kompatibilität konnte für mindestens 72 Stunden in verschiedenen Behältnissen gezeigt werden (47). Es kommt zu keiner Auskristallisation von Salzen, womit eine simultane Applikation mit 5-FU in einer tragbaren Pumpe über 24 Stunden entsprechend der Forderungen des Ardan-Regimes möglich war.

In einer Studie von Hartung et al. (28) erhielten 51 Patienten mit einem nicht vorbehandelten metastasierten kolorektalen Karzinom in sechswöchigen Zyklen einmal wöchentlich 2600 mg/m^2 5-FU in einer Mischinfusion mit 500 mg/m^2 Natriumfolinat über 24 Stunden. Ein Ansprechen im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission konnte bei 37,2 % der Patienten nachgewiesen werden, die mediane Zeit bis zum Tumorprogress betrug 8,5 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate 62,7 %, bezüglich des medianen Überlebens wurden 16,5 Monate erreicht. Hartung folgerte eine vergleichbare Effektivität von Natriumfolinat und Calciumfolinat.

In einer weiteren palliativen Phase-III-Studie durch Hofhein et.al. im Jahr 2003 wurde der Einsatz von 5-FU/ Natriumfolinat als 24-Stunden Infusion an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 versus 5-FU/Natriumfolinat als 24-Stundeninfusion an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 plus Oxaliplatin als 2-stündige Infusion an den Tagen 1, 15, und 29 untersucht. Die Zwischenauswertung konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Regimen zeigen. Der Einsatz von Natriumfolinat anstellen von Calciumfolinat erbrachte soweit keinen Nachteil.

Die genannten Studien zeigten, dass Natriumfolinat eine attraktive Alternative zu Calciumfolinat darstellt. Die nicht notwendige Vorlaufzeit in Form einer Kurzinfusion von Natriumfolinat im Vergleich zu Calciumfolinat bringt im Wesentlichen eine Zeitersparnis für den Patienten, die für ihn Lebensqualität bedeuten. Die kürzere Verweildauer des Patienten in der Therapieeinheit könnte für das behandelnde Institut einen positiven ökonomischen Effekt darstellen.

Die vorliegende, retrospektive Studie wurde in der Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie PD Dr. Köppler, Dr. Heymanns und PD Dr. Weide in Koblenz durchgeführt und beschäftigt sich vor allem mit folgenden Schwerpunkten:

1. Darstellung der Therapieergebnisse einer ambulanten palliativen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom mit prolongierten Hochdosis 5-FU/Folinsäureprotokollen.
2. Vergleich mit Literaturdaten unter der Fragestellung, in wie fern Therapieergebnisse der täglichen Praxis Studienergebnisse widerspiegeln.
3. Toxizitätsprofil bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom unter der 5-FU/FA-Hochdosistherapie als Mischinfusion aus Natriumfolinat und 5-Fluorouracil über 24 Stunden
4. Vergleich des Toxizitätsprofils der 5-FU/FA-Hochdosistherapie bei sequentieller Applikation von Calciumfolinat als 2-Stunden Kurzinfusion und 5-Fluorouracil als 24 Stunden-Infusion bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv.
5. Vergleich des Therapieaufwands einer 5-Fluorouracil-Hochdosistherapie mit Natriumfolinat versus Calciumfolinat. Bedeutung für den Patienten und sozioökonomische Bedeutung für das behandelnde Institut.
6. Ansprechraten und medianes Überlebens.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienrahmen

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv anhand von Patientenakten in der Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie PD Dr. med. H. Köppler, Dr. med. J. Heymanns und PD Dr. med. R. Weide in Koblenz erhoben.

Die Beobachtungszeit umfasst die Zeit von Juni 1995 bis Januar 2002. Eine Behandlung mit Calciumfolinat erfolgte während der gesamten Zeit, eine Behandlung mit Natriumfolinat war seit Oktober 2000 möglich. Patientendaten wurden in die Analyse aufgenommen, wenn die Therapie bis spätestens September 2001 begonnen wurde. Die Beobachtungsdauer betrug also minimal 5 Monate.

Die Daten wurden anhand eines selbst erstellten anonymisierten Fragebogens erhoben. Zur Erhebung dienten die Patientenakten mit verlaufsbeurteilenden Eintragungen des behandelnden Arztes und des an der Therapie beteiligten Personals, Befunden und Arztbriefen von Krankenhäusern und anderen mitbehandelnden niedergelassenen Ärzten. Die Anonymisierung erfolgte anhand des praxisintern verwendeten Identifizierungs-Codes.

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Allgemeine Patientendaten (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) (vgl. 2.2.)
- Aktivitätsindex (vgl. 2.2.2.)
- Tumordaten (Primärtumor, Rezidiv, Metastasen) (vgl. 2.3.)
- Vorbehandlung (vgl. 2.3.2.)
- Therapiedaten (vgl. 2.4.)
- Toxizitäten (vgl. 2.5.1.)
- Verlauf (Remissionsrate, Überlebenszeit) (vgl. 2.5.2, 2.5.3.)
- Lebensqualität (Hospitalisation, Todesort) (vgl. 2.6.)

2.2. Patientendaten

2.2.1. Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, die mit der Diagnose eines metastasierten kolorektalen Karzinoms eine palliative Hochdosistherapie mit 5-Fluorouracil in Kombination mit Natriumfolinat respektive Calciumfolinat erhielten. Es wurden nur die Therapiezyklen beurteilt, die in der Schwerpunktpraxis appliziert wurden.

Alle Patienten waren älter als 18 Jahre, es gab keine obere Altersgrenze. Eine vorausgegangene adjuvante oder palliative Chemotherapie war möglich, ebenso wie eine radiotherapeutische Vorbehandlung. Vorerkrankungen stellten kein Ausschlusskriterium dar, frühere maligne Erkrankungen mussten länger als zwei Jahre zurückliegen und durften zum Zeitpunkt des Therapiebeginns keine Behandlung erfordern.

2.2.2. Aktivitätsindex

Als standardisiertes Bewertungsschema zur Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten zu Therapiebeginn wurde der nach WHO-Kriterien definierte Performance Status (PS) genutzt (vgl. Tab.1). Die Beurteilung erfolgte anhand der Dokumentation oder der nachträglichen Einschätzung des behandelnden Arztes.

Tab.1: Performance Status (Aktivitätsindex nach WHO) (65)

WHO-Grad	Definition
0	Uneingeschränkte normale körperliche Aktivität möglich, keine besondere Pflege erforderlich
1	Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig
2	Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung; wachsendes Ausmaß an Pflege mit Unterstützung notwendig; weniger als 50% bettlägerig
3	Unfähig sich selbst zu versorgen; kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig; rasche Progredienz des Leidens; mehr als 50% bettlägerig
4	100% krankheitsbedingt bettlägerig

2.3. Tumordaten

2.3.1. Lokalisation

In der vorliegenden Arbeit wurde bezüglich der Tumorlokalisation zwischen Kolon und Rektum unterschieden. Als Rektumkarzinom gelten Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt sind (57).

2.3.2. Vorbehandlung

Es wurden alle vorausgegangenen adjuvanten und palliativen Maßnahmen dokumentiert. Von Interesse waren vor allem vorausgegangene palliative Therapiemaßnahmen. Handelte es sich bei der aktuellen Therapie um die erste Palliativbehandlung, so wurde diese als „first line“-Therapie gewertet, ansonsten entsprechend als „second line“- oder „third line“-Therapie.

2.3.3. Tumorstadium zu Therapiebeginn

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der UICC-Klassifikation mit den TNM-Kriterien. Aufgrund der weit fortgeschrittenen Krankheit des hier betrachteten Patientenkollektivs waren ausschließlich die UICC-Stadien III und IV zur Beurteilung von Bedeutung. Aus Gründen der Vollständigkeit soll in der nachfolgenden Tabelle trotzdem die komplette Stadieneinteilung dargestellt werden. Ebenso wird die früher gebräuchliche Einteilung nach Dukes zur Übersicht genannt (vgl. Tab.2).

Tab. 2: Tumorstadien (71)

UICC-Stadium	Definition	TNM-Stadium			Dukes
0	Carcinoma in situ	T _{is}	N0	M0	
I	Ia Beschränkung auf Mukosa und Submukosa	T1	N0	M0	A
	Ib Infiltration der Muscularis propria	T2	N0	M0	
II	Infiltration aller Wandschichten, Überschreitung der Darmwand	T3	N0	M0	B
		T4	N0	M0	
III	Regionale Lymphknoten oder Infiltration der Umgebung	T _x	N1-3	M0	C
IV	Fernmetastasen	T _x	N _x	M1	D

2.3.4. Metastasen und Rezidiv

Es wurden alle im Verlauf aufgetretenen Metastasen dokumentiert. Haben sich mehrfach Metastasen im gleichen Organ entwickelt, so wurde diese Lokalisation entsprechend oft gezählt.

Beim kolorektalen Karzinom folgt der hämatogene Metastasierungsweg dem venösen Hauptabfluss über die V.portae zur Leber und von dort über die untere Hohlvene zur Lunge. Daraus ergeben sich die beiden Prädilektionsorte Leber und Lunge. Beim distalen Rektumkarzinom besteht via V.cava inferior der direkte Weg zur Lunge. Wesentlich später treten Metastasen in anderen Organsystemen wie Knochen und Gehirn auf.

Leber und Lunge wurden als häufigste Lokalisationen für hämatogene Metastasen im speziellen in der Dokumentation aufgeführt. Die weiteren Metastasenlokalisationen unter „andere“ subsummiert.

Lokale Rezidive wurden unter Metastasen dokumentiert und als „lokal“ vermerkt. Vor allem beim Rektumkarzinom sind häufig metachrome Metastasen mit Peritonealkarzinose und Kreuzbeininfiltration zu beobachten.

2.4. Therapiedaten

2.4.1. Therapieschema

Alle Patienten haben eine wöchentliche intravenöse 5-Fluorouracil Hochdosistherapie (1500-3000 mg/m²) über 24 Stunden per tragbarem Ballonpumpensystem erhalten. Es wurden 500 mg/m² Folsäure als Calciumfolinat (Rescuvolin, Medac GmbH, Wedel, Deutschland) respektive Natriumfolinat (Sodiofolin, Medac GmbH, Wedel, Deutschland) appliziert. Calciumfolinat wurde als Kurzinfusion über zwei Stunden vor der 5-Fluorouracil-Gabe gegeben, Natriumfolinat wurde simultan mit 5-Fluorouracil über 24 Stunden appliziert. Ein Zyklus bestand aus 6 Applikationen über 6 Wochen mit Wiederholung in der 9. Woche. Die Therapie wurde beim Auftreten höhergradiger Toxizitäten ausgesetzt.

2.4.2. Therapiegruppe

Jeder Patient wurde entsprechend der erhaltenen Hochdosisbehandlung mit 5-Fluorouracil und Natriumfolinat respektive Calciumfolinat in eine Therapiegruppe eingeteilt:

- Primär Calciumfolinat (Prim.Ca)
- Primär Natriumfolinat (Prim.Na)
- Primär Calciumfolinat / Sekundär Natriumfolinat (Prim.Ca / Sek.Na)

Die Gruppen "Primär Ca-Folinat" bzw. "Primär Na-Folinat" enthalten die Patienten, die ausschließlich Calcium- bzw. Natriumfolinat erhalten haben. Die Gruppe „Primär Ca-Folinat/Sekundär Na-Folinat“ schließt die Patienten ein, die im Verlauf der Behandlung von Calciumfolinat auf Natriumfolinat umgestellt wurden. Ebenfalls in dieser Gruppe sind Patienten, die tertiär erneut Calciumfolinat erhalten haben. Da dies nur sehr wenige Patienten betroffen hat, wurde keine eigene Gruppe gebildet.

Durch Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan ergaben sich folgende sechs Untergruppen:

- 5-FU / Ca-FA
- 5-FU / Ca-FA / Oxaliplatin
- 5-FU / Ca-FA / Irinotecan
- 5-FU / Na-FA
- 5-FU / Na-FA / Oxaliplatin
- 5-FU / Na-FA / Irinotecan

2.4.3. Anzahl der Applikationen

Es wurde die genaue Anzahl der Applikationen pro Patient dokumentiert. Dabei wurden nur die ambulant in der Schwerpunktpraxis applizierten Therapien gewertet. Auf Grund der häufig unzureichenden Dokumentation bezüglich der aufgetretenen Toxizitäten konnten außerhalb durchgeführte Therapien nicht in die Auswertung einbezogen werden.

2.4.4. Maximal verträgliche 5-Fluorouracil-Dosis

Als maximal verträgliche 5-Fluorouracil-Dosis wurde die Dosierung gewählt, die dauerhaft gut vertragen wurde und nicht weiter reduziert werden musste.

2.5. Verträglichkeit und Verlauf

Die Beurteilung von Qualität und Quantität aufgetretener Toxizitäten, die Evaluation des besten Ansprechens jedes Patienten auf die Therapie, die progressionsfreien Zeit (Time to Progression) und die Überlebensraten waren die Hauptzielkriterien dieser Arbeit. Die Beurteilungskriterien sollen hier klar definiert werden.

2.5.1. Toxizitäten

Die im Verlauf aufgetretenen Toxizitäten wurden anhand der nach WHO definierten Klassifikation dokumentiert (vgl. Tab. 3). Dabei wurde zwischen den Schweregraden I bis IV unterschieden. In der graphischen Auswertung wurden zum einen die Schweregrade I und II und zum anderen III und IV zu Gruppen zusammengefasst.

Die am häufigsten beobachteten Toxizitäten Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom, Fieber und Polyneuropathie wurden im Einzelnen dargestellt. Ebenso die Hämatotoxizitäten, unterschieden wurde zwischen Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Weitere, nur vereinzelt aufgetretene Nebenwirkungen wurden unter „andere Toxizitäten“ ausgewertet. In der nachfolgenden Tabelle sind alle aufgetretenen Toxizitäten definiert und klassifiziert.

Tab. 3: Toxizitäten nach WHO (Empfehlung für die Bemessung von akuten und subakuten Toxizitäten beim Erwachsenen nach WHO) (80)

	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Hämoglobin (g/dl)	> 11.0	10.9 – 9.5	9.4 – 8.0	7.9 – 6.5	< 6.4
Thrombozy. ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	> 100	99 – 75	74 – 50	49 - 25	< 24
Leukozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	> 4.0	3.9 – 3.0	2.9 – 2.0	1.9 – 1.0	< 0.9
Stomatitis	Keine	Schmerzlose Erytheme, Ulzera oder mildes Wundsein ohne Läsion	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, Essen und Schlucken möglich	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, i.v. Flüssigkeit erforderlich	Schwere Ulzera, parenterale bzw. enterale Substitution o. prophylakt. Intubation

Übelkeit	Keine	Nahrungsaufnahme möglich	Deutlich reduzierte Nahrungsaufnahme	Keine signifikante Nahrungsaufnahme; i.v. Flüssigkeit erforderlich	
Erbrechen	Kein	1x pro Tag mehr verglichen zum Ausgangsbefund	2-5x pro Tag mehr verglichen zum Ausgangsbefund	>6 pro Tag mehr verglichen zum Ausgangsbefund; i.v. Flüssigkeit erforderlich	Parenterale Ernährung oder Intensivbehandlung notwendig; hämodynam. Kollaps
Diarrhoe	Keine	Zunahme um <4 Stühle pro Tag verglichen zum Ausgangsbefund	Zunahme um 4-6 Stühle pro Tag verglichen zum Ausgangsbefund oder nächtliche Stühle	Zunahme um >7 Stühle pro Tag verglichen zum Ausgangsbefund oder parenterale Flüssigkeitssubstitution	Intensivbehandlung erforderlich; hämodynam. Kollaps
Obstipation	Keine	Diätische Maßnahme erforderlich	Abführmittel notwendig	Manuelle Ausräumung oder Einlauf notwendig	Obstruktion oder Megakolon
Hand-Fuß-Syndrom	Kein	Erythem	Trockene Abschuppung, Bläschenbildung, Pruritus	Feuchte Abschuppung, Ulzeration	Schwerste Ulzerationen, Nekrosen
Dermatitis	Keine	Makuläres oder papulöses Erythem ohne assoziierte Symptome	Makuläres oder papulöses Erythem mit Pruritus oder anderen ass. Symptomen	Makuläres oder papulöses Erythem mit Ulzerationen	Schwerste Ulzerationen, Nekrosen
Fieber	Kein	38.0 – 39.0 °C	39.1 – 40.0°C	>40.0°C für <24h	>40.0°C für >24h
Polyneuropathie	keine	Parästhesien ohne Funktionseinbußen	Objektiver sensibler Verlust oder Parästhesie ohne Beeinträchtigung d. täglichen Lebens	Sensibler Verlust oder Parästhesie mit Beeinträchtigung d. täglichen Lebens	Permanenter sensibler Verlust mit Funktionseinbußen
Arrhythmie	Keine	Asymptomatisch und nicht therapiebedürftig	Symptomatisch jedoch nicht therapiebedürftig	Symptomatisch und therapiebedürftig	Lebensbedrohliche Arrhythmie
Schmerzen	Keine	wenig	mäßig	schwer	unerträglich
Gemütslage	normal	Leichte Veränderung der Gemütslage ohne Funktionseinbußen	Mäßige Veränderung der Gemütslage mit Funktionseinbußen ohne Beeinträchtigung d. täglichen Lebens	Schwere Veränderung der Gemütslage mit Beeinträchtigung des täglichen Lebens	Schwerste Veränderung der Gemütslage mit Gefährdung des Lebens

2.5.2. Therapieansprechen

Es wurde das beste nachgewiesene Tumoransprechen im Verlauf der Hochdosistherapie dokumentiert. Nach WHO definierten Richtlinien wurden 4 Verlaufsentscheidungen unterschieden (vgl. Tab. 4).

Tab. 4: Tumoransprechen (CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung, PD = progressive Erkrankung) (49, 68)

CR	Verschwinden aller messbaren und nachweisbaren Tumorparameter
PR	Reduktion der Tumormasse um > 50 % verglichen zum Ausgangsbefund
SD	Reduktion der Tumormasse um < 50 % verglichen zum Ausgangsbefund oder Zunahme der Tumormasse um < 25 %
PD	Zunahme der Tumormasse um > 25 %

2.5.3. Time to Progression

Der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Fortschreiten der Erkrankung, also dem Nachweis eines progredienten Krankheitsprozesses mit einem Tumorwachstum von mehr als 25% (vgl. Definition PD Tab. 4) wird mit der Time to Progression (TTP) beschrieben. Bei Patienten, die kein Therapieansprechen im Sinne eines Krankheitsstopps oder einer Verringerung der Tumormasse gezeigt haben, wurde der Zeitraum bis zum ersten Staging als TTP dokumentiert. Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keinen Progress aufgewiesen haben, konnten durch die statistische Berechnung der Ereigniskurve nach der Methode von Kaplan-Meyer (vgl. 2.7.) mit in die Auswertung einbezogen werden.

2.6. Lebensqualität

Objektive Beurteilungsparameter umfassen bei palliativen Therapiekonzepten den Nutzen einer Behandlung nur unvollständig. Die Lebensqualität des behandelten Patienten sollte daher bei der Gesamtbeurteilung einer Therapie berücksichtigt werden. In dieser Arbeit wurde als ein Kriterium zur Beurteilung der Lebensqualität unter der Therapie mit 5-FU und Natrium- versus Calciumfolinat der zeitliche Aufwand des Patienten für die Behandlung geprüft. Dabei wurden die reinen Behandlungszeiten betrachtet, Warte- und Untersuchungszeiten sind hier nicht mit eingeflossen, da diese therapieartunabhängig sind. Die Werte für die Dauer der Therapien beruhen auf der Einschätzung des an der Therapie beteiligten Personals, die Zeiten wurden nicht durch exakte Messungen eruiert.

Des Weiteren flossen in die Beurteilung der Lebensqualität die Hospitalisationshäufigkeit und deren Ursachen, und der Ort des Versterbens ein. Hier wurde zwischen „Krankenhaus“, „zu Hause“ und „unbekannt“ unterschieden.

2.7. Statistische Methoden

Die Daten wurden in absoluten (Anzahl n) und relativen (in %) Zahlen angegeben. Es wurde der Median ermittelt und das Range angegeben. Die Überlebens- und TTP-Kurven wurden als Ereigniskurven nach Kaplan-Meier dargestellt (37). Die Analysen wurden mit Hilfe eines computergestützten Programmes vorgenommen (Graph Pad Prism, Version 2, © 1994-1997).

3. Ergebnisse

3.1. Studienrahmen

Im Verlauf der Studie konnten die Therapie- und Verlaufsparemeter von 100 Patienten erfasst werden. Alle Patienten waren an einem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom erkrankt und wurden palliativ mit einer wöchentlichen systemischen 5-Fluorouracil-Hochdosistherapie in Kombination mit Folinsäure behandelt. Das Patientenkollektiv wurde in drei Therapiegruppen aufgeteilt, dabei erhielten 65 Patienten (65 %) Folinsäure ausschließlich in Form von Calciumfolinat, 18 Patienten (18 %) wurden mit Natriumfolinat therapiert, und bei 17 Patienten (17 %) wurde im Verlauf der Therapie sowohl Calcium- als auch Natriumfolinat appliziert.

Es konnten alle Therapiezyklen bezüglich ihrer Verträglichkeit beurteilt werden. Der komplette Krankheitsverlauf wurde bei 96 Patienten dokumentiert, bei vier Patienten waren die Verlaufsparemeter auf Grund einer Weiterbehandlung außerhalb der Praxis unvollständig oder bei fehlenden Staginguntersuchungen nicht dokumentiert. Diese Patienten sind bezüglich des Tumoransprechens in die Auswertung nicht mit eingegangen. Ein Patient war unbekannt verzogen, hier wurde der letzte Besuch in der Praxis als Ende der Beobachtungszeit dokumentiert, der Patient hat die Studie als „lebend“ abgeschlossen.

Die Beobachtungszeit betrug im Median 12 Monate, bei einer Spannweite von minimal 1 Monat bei zwei Patienten, die innerhalb des ersten Therapiemonats verstorben sind, und maximal 56 Monaten.

3.2. Patientendaten

3.2.1. Epidemiologische Daten

Das Patientenkollektiv bestand aus 58 Männern und 42 Frauen. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zeigt einen Median von 65 Jahren bei einer Spannbreite von minimal 32 bis maximal 82 Jahren. In der graphischen Darstellung

wurden die Patienten in Altersgruppen zusammengefasst (Abb. 5). Nur 8 Patienten (8 %) waren jünger als 50 Jahre, 28 Patienten (28 %) waren zwischen 50-59 Jahre alt, der Altersgipfel wurde mit 35 Patienten (35 %) durch die Altersgruppe 60-69 Jahre gebildet, und 22 Patienten (22 %) waren im Alter zwischen 70-79 Jahre. Älter als 80 Jahre waren zu Therapiebeginn nur 2 Patienten (2 %).

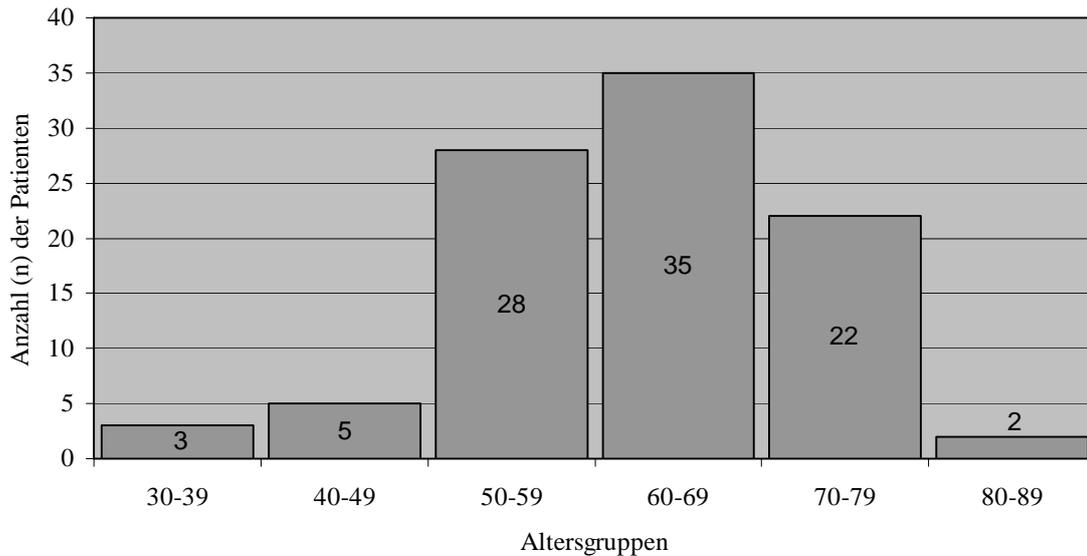


Abb. 5: Altersstruktur des Patientenkollektivs

Die Geschlechterverteilung und Altersstruktur wird in Tabelle 5 für die drei Therapiegruppen wiedergegeben und dem Gesamtkollektiv gegenüber gestellt. In jeder Gruppe werden Altersmedian und Range dargestellt.

Tab. 5: Patientencharakteristiken, Anzahl n (% in Bezug auf Anzahl der Patienten pro Gruppe)

		Gesamt	Prim.Ca	Prim.Na	Prim.Ca/Sek.Na
Anzahl Pat.		100 (100 %)	65 (100 %)	18 (100 %)	17 (100 %)
Geschlecht	männl.	58 (58 %)	37 (57 %)	10 (56 %)	11 (65 %)
	weibl.	42 (42 %)	28 (43 %)	8 (44 %)	6 (35 %)
Alter	Range	32-82	32-82	40-79	41-82
	Median	65	62	66	68

3.2.2. Vorerkrankungen

Vorerkrankungen stellten kein Ausschlusskriterium dar. Bei 61 Patienten (61 %) waren Vorerkrankungen bekannt, bei 39 Patienten (39 %) lag keine weitere Erkrankung vor.

13 Patienten (13 %) wiesen in der Krankheitsanamnese eine maligne Vorerkrankung auf, wobei sich zum Beobachtungszeitpunkt alle Patienten bezüglich dieser Erkrankung in einer kompletten Remission befanden.

Häufigste Vorerkrankungen waren die arterielle Hypertonie (22 Patienten), Diabetes mellitus (10 Patienten), koronare Herzkrankheit (7 Patienten), vaskuläre Erkrankungen und Thrombose (10 Patienten) und die Hyperlipoproteinämie und Hyperurikämie bei jeweils 2 Patienten.

Vorerkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Trakts waren die gastroduodenale Ulkuskrankheit (4 Patienten), die Refluxösophagitis (2 Patienten) und die Divertikulose (1 Patient).

Andere Vorerkrankungen sind nur vereinzelt aufgetreten und werden hier nicht mehr erwähnt.

3.2.3. Aktivitätsindex

Die Beurteilung des Allgemeinzustandes nach WHO-Kriterien erfolgte jeweils zu Therapiebeginn (vgl. Tab. 6). Eine uneingeschränkte körperliche Aktivität (PS 0) wiesen zu diesem Zeitpunkt 51 Patienten (51 %) auf, 39 Patienten (39 %) waren mäßig eingeschränkt, jedoch noch arbeitsfähig und nicht bettlägerig (PS 1). Weitere 9 Patienten (9 %) waren bei Antritt der Therapie bereits arbeitsunfähig, zu einer selbständigen Lebensführung aber noch fähig und weniger als 50 % bettlägerig (PS 2). Nur ein Patient (1 %) war bereits zu diesem Zeitpunkt soweit in seiner Lebensführung eingeschränkt, dass er sich nicht mehr ausreichend selbst versorgen konnte und zu mehr als 50 % bettlägerig war (PS 3). Bei diesem Patienten spielten weitere Vorerkrankungen eine große Rolle, die Einschränkung war nicht allein dem Tumorleiden zuzuschreiben.

Tab. 6: Patientencharakteristiken, Anzahl n (% in Bezug auf Anzahl der Patienten pro Gruppe)

		Gesamt	Prim.Ca	Prim.Na	Prim.Ca/Sek.Na
Performance Status	0	51 (51 %)	34 (52 %)	7 (39 %)	10 (59 %)
	1	39 (39 %)	25 (38 %)	8 (44 %)	6 (35 %)
	2	9 (9 %)	5 (8 %)	3 (17 %)	1 (6 %)
	3	1 (1 %)	1 (2 %)	-	-

3.3. Tumordaten

3.3.1. Lokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors war bei allen Patienten dokumentiert. Bei 68 Patienten (68 %) war der Tumor primär im Kolon lokalisiert, die übrigen 32 Patienten (32 %) litten an einem Rektumkarzinom (vgl. Tab. 7).

3.3.2. Tumorstadium zu Therapiebeginn

Zu Therapiebeginn lag bei allen Patienten ein weit fortgeschrittenes kolorektales Karzinom vor. Bei 19 Patienten wurde ein lokales Tumorrezidiv mit Infiltration der Umgebung ohne Fernmetastasen nachgewiesen, entsprechend dem UICC-Stadium III. Der größere Anteil der Patienten (81 Patienten) wies bei Antritt der Therapie bereits Fernmetastasen auf, womit ein Tumor UICC-Stadium IV bestand (vgl. Tab. 7).

3.3.3. Metastasen und Rezidiv

Bei 39 der UICC-Stadium-IV-Patienten (48 %) waren Fernmetastasen nur in einer Lokalisation nachweisbar. Bei den übrigen 42 Patienten (52 %) lag ein multifokales Krankheitsgeschehen vor, Metastasen waren in mindestens zwei verschiedenen Lokalisationen aufgetreten.

Bei 66 Patienten (81 %) waren Fernmetastasen im Bereich der Leber nachweislich geworden, 29 Patienten (36 %) zeigten Filiae in der Lunge. Andere Metastasenlokalisationen wurden in 15 Fällen (19 %) nachgewiesen. Bei 5 Patienten zeigten sich Metastasen im Genitalbereich, 5 Patienten hatten ossäre Filiae, in 2 weiteren Fällen wurden Gehirnmastasen nachgewiesen, bei 2 Patienten lag eine Lymphangiosis carcinomatosa der Pleura vor und ein Patient zeigte Metastasen im Bereich der Nebennieren.

Insgesamt trat bei 35 Patienten (35 %) ein Lokalrezidiv auf. In 23 Fällen handelte es sich hierbei um Patienten mit einem Kolonkarzinom, die übrigen 12 Patienten mit lokalen Tumorrezidiven waren primär an einem Rektumkarzinom erkrankt.

Tab. 7: Tumordaten, Anzahl n (% in Bezug auf Anzahl der Patienten pro Gruppe)

		Gesamt	Prim.Ca	Prim.Na	Prim.Ca/Sek.Na
Lokalisation d. Primärtumors	Kolon	68 (68 %)	43 (66 %)	12 (67 %)	13 (76 %)
	Rektum	32 (32 %)	22 (34 %)	6 (33 %)	4 (24 %)
Tumorstadium zu Therapiebeginn	UICC III	19 (19%)	16 (25%)	1 (6%)	2 (12%)
	UICC IV	81 (81 %)	49 (75 %)	17 (94 %)	15 (88 %)
Metastasenlokalisation	Lokal	41 (41 %)	27 (42 %)	4 (22 %)	4 (24 %)
	Leber	66 (66 %)	40 (62 %)	12 (67 %)	14 (82 %)
	Lunge	29 (29 %)	18 (28 %)	7 (39 %)	3 (18 %)
	andere	15 (15 %)	7 (11 %)	3 (17 %)	3 (18 %)

3.3.4. Vorbehandlung

Bei 99 Patienten erfolgte nach der Erstdiagnose eine operative Behandlung des Primärtumors. Nur ein Patient konnte aufgrund schwerwiegender Vorerkrankungen keiner operativen Intervention zugeführt werden.

Bei 28 Patienten wurde nach der operativen Tumorresektion eine adjuvante Chemotherapie eingeleitet. Dabei erhielten 16 Patienten eine niedrig dosierte 5-Fluorouracil/Folinsäure-Therapie, 11 Patienten wurden mit einer 5-Fluorouracil-Monotherapie adjuvant behandelt und ein Patient wurde postoperativ mit MAB 17-1A (Panorex ®) therapiert.

Bei 23 Patienten wurde eine Strahlentherapie durchgeführt, wobei es sich bei einem Patienten um eine neoadjuvante Bestrahlung handelte. Postoperativ wurde bei 7 Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil durchgeführt, und bei 15 Patienten eine alleinige Radiotherapie.

42 Patienten waren palliativ vorbehandelt. 33 Patienten hatten eine systemische niedrig dosierte 5-Fluorouracil/Folinsäure-Therapie erhalten, 2 Patienten mit bestehenden Lebermetastasen waren einer lokalen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure zugeführt worden. 4 Patienten hatten eine 5-Fluorouracil-Monotherapie erhalten. Ebenfalls 4 Patienten wurden bereits in anderen Einrichtungen nach einem 5-Fluorouracil/Folinsäure-Hochdosistherapieprotokoll palliativ behandelt. Diese Therapiezyklen sind bezüglich dem Auftreten von Toxizitäten und Ansprechen nicht in die Auswertung mit eingegangen. 3 Patienten wurden mit Capecitabin (Xeloda ®) palliativ vorbehandelt, und jeweils ein Patient mit Oxaliplatin beziehungsweise Irinotecan.

Insgesamt handelte es sich also bei 58 Patienten bezüglich der hier untersuchten palliativen Hochdosistherapie um eine first line Therapie, 38 Patienten waren einfach vorbehandelt, so dass es sich bei ihnen um eine second line Therapie handelte, in 4 Fällen war es die dritte palliative Therapiemaßnahme, es lag somit eine third line Therapie vor (vgl. Tab. 8).

Tab. 8: Vorbehandlungen, Anzahl n (% in Bezug auf Anzahl der Patienten pro Gruppe)

		Gesamt	Prim.Ca	Prim.Na	Prim.Ca/Sek.Na
Vorbehand- lung	Operation	99 (99 %)	64 (98 %)	18 (100 %)	17 (100 %)
	Radio- therapie	22 (22 %)	13 (20 %)	5 (28 %)	5 (29 %)
	Chemo- therapie, adj.	28 (28 %)	20 (31 %)	3 (17 %)	5 (29 %)
	Chemo- therapie, pall.	42 (42 %)	31 (48 %)	6 (33 %)	5 (29 %)
Therapie- modus	First line	58 (58 %)	34 (52 %)	12 (67 %)	12 (71 %)
	Second line	38 (38 %)	27 (42 %)	6 (33 %)	5 (29 %)
	Third line	4 (4 %)	4 (6 %)	-	-

3.4. Therapiedaten

3.4.1. Therapiegruppen

Die Verteilung des Patientenkollektives auf die drei Therapiegruppen „Primär Calciumfolinat“, „Primär Natriumfolinat“ und „Primär Calciumfolinat/Sekundär Natriumfolinat“ wurde bereits unter 3.1. dargestellt.

In Bezug auf die Untergruppen haben sich folgende Häufigkeiten ergeben. Ein Patient, der im Verlauf der Therapie 5-FU in unterschiedlichen Kombinationen erhalten hatte, wurde in jeder entsprechenden Gruppe gewertet.

-	5-FU/Ca-FA	76 Patienten	(76 %)
-	5-FU/Ca-FA/Oxaliplatin	38 Patienten	(38 %)
-	5-FU/Ca-FA/Irinotecan	10 Patienten	(10 %)
-	5-FU/Na-FA	28 Patienten	(28 %)
-	5-FU/Na-FA/Oxaliplatin	15 Patienten	(15 %)
-	5-FU/Na-FA/Irinotecan	11 Patienten	(11 %)

3.4.2. Dosierung

Die maximal verträgliche 5-Fluorouracil-Dosis betrug im Median 2135 mg/m²KO mit einer Spannweite von 1471-2976 mg/m²KO (vgl.Tab. 9).

Tab. 9: Therapiedaten

		Gesamt	Prim.Ca	Prim.Na	Prim.Ca/Sek.Na
Maximale 5-FU-Dosis (mg/m²KO)	Range	1471-2976	1471-2976	1500-2584	1765-2647
	Median	2135	2222	2000	2000
Anzahl der Applikationen	insgesamt	2241	1214	302	725
	Range	1-74	1-55	3-31	17-74
	Median	19	17	18	49

3.4.3. Anzahl der Applikationen

In der Studie wurden insgesamt 2241 (100%) Hochdosistherapien mit 5-Fluorouracil und Folinsäure appliziert (vgl. Tab. 9). Bei 1634 Applikationen (72,9 %) wurde Folinsäure in Form von Calciumfolinat gegeben, davon in 331 Fällen in Kombination mit Oxaliplatin bzw. in 58 Fällen mit Irinotecan. Bei 607 Applikationen (27,1 %) wurde 5-Fluorouracil simultan mit Natriumfolinat gegeben, davon in 101 Fällen kombiniert mit Oxaliplatin bzw. in 156 Fällen mit Irinotecan (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: Anzahl und Art der Applikationen (% in Bezug auf Anzahl der Applikationen pro Gruppe)

5-FU/Ca-FA	Anzahl d. Patienten	76
	Anzahl d. Applikationen	1245 (55,6 %)
	Range	1-53
	Median	12
5-FU/Ca-FA/Oxaliplatin	Anzahl d. Patienten	38
	Anzahl d. Applikationen	331 (14,7 %)
	Range	1-25
	Median	9
5-FU/Ca-FA/Irinotecan	Anzahl d. Patienten	10
	Anzahl d. Applikationen	58 (2,6 %)
	Range	2-16
	Median	4
5-FU/Na-FA	Anzahl d. Patienten	28
	Anzahl d. Applikationen	350 (15,6 %)
	Range	1-26
	Median	12
5-FU/Na-FA/Oxaliplatin	Anzahl d. Patienten	15
	Anzahl d. Applikationen	101 (4,5 %)
	Range	1-19
	Median	5
5-FU/Na-FA/Irinotecan	Anzahl d. Patienten	11
	Anzahl d. Applikationen	156 (7,0 %)
	Range	4-30
	Median	12

3.5. Verträglichkeit und Verlauf

3.5.1. Toxizitäten

Im Verlauf der palliativen Chemotherapie wurde das Auftreten 15 verschiedener Toxizitäten dokumentiert. Zu den häufig beobachteten Nebenwirkungen gehörten Hämatoxizitäten, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Fieber und das Hand-Fuß-Syndrom. Bezüglich des Schweregrades waren weder unter 5-FU/Na-FA noch unter 5-FU/Ca-FA Toxizitäten WHO Grad IV beobachtet worden.

Von Toxizitäten betroffen waren 69 Patienten (69 %), die übrigen 31 Patienten (31 %) sind bis zum Abschluss des Beobachtungszeitraums nebenwirkungsfrei geblieben. Es musste kein therapiebedingter Tod verzeichnet werden. Die von Nebenwirkungen betroffenen Patienten haben insgesamt 1801 5-FU/FA-Applikationen bekommen, so dass durchschnittlich jeder Patient 26 Therapieeinheiten erhalten hat. In der Gruppe der nebenwirkungsfreien Patienten wurden absolut 440 5-FU/FA-Gaben appliziert, hier errechneten sich im Mittel 14 Applikationen pro Patient.

Tab. 11: Häufigkeiten der Toxizitäten

		Gesamt	Prim.Ca	Prim.Na	Prim.Ca/Sek.Na
Patienten mit Nebenwirkungen (NW)	Anzahl der Pat. mit NW	69	40	12	17
	Anzahl der Applikationen	1801	862	214	725
	Applikationen pro Patient (Mittel)	26	22	18	43
Patienten ohne Nebenwirkungen (NW)	Anzahl der Pat ohne NW	31	25	6	0
	Anzahl der Applikationen	440	352	88	-
	Applikationen pro Patient (Mittel)	14	23	5	-

In den Abbildungen 6-17 werden die relativen Häufigkeiten der jeweils maximal aufgetretenen Toxizität unter der Therapie mit 5-FU/Ca-FA versus 5-FU/Na-FA dargestellt. Die Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Toxizitäten erfolgte sowohl in Bezug auf die Anzahl der Patienten (Abb. 6a - 17a) als auch in Bezug auf die Anzahl der Applikationen (Abb. 6b - 17b), um eine möglichst umfassende Darstellung zu erreichen.

Die aufgetretenen Hämatotoxizitäten waren mild; weder unter 5-FU/Ca-FA noch unter 5-FU/Na-FA waren Leukopenien oder Thrombocytopenien Grad III/IV aufgetreten, eine Anämie Grad III war bei einem Patienten (2,9 %) nach 5-FU/Na-FA zu verzeichnen.

Häufiger war das Auftreten nicht hämatologischer Toxizitäten, wobei hier vor allem schwere Diarrhoen zu erwähnen sind. Bei 7 Patienten (8,5 %) unter 5-FU/Ca-FA-Therapie und bei 4 Patienten (11,4 %) unter 5-FU/Na-FA musste eine Diarrhoe Grad III dokumentiert werden. Damit war dies die am häufigsten registrierte schwerwiegende Toxizität.

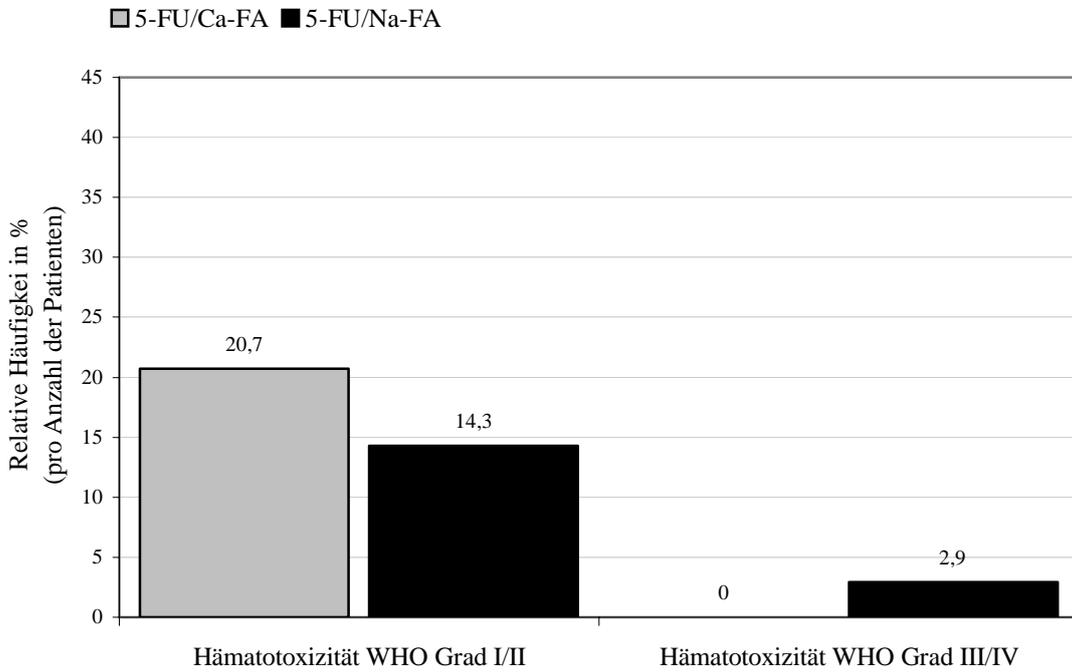
Andere Toxizitäten WHO Grad III/IV waren bei mit 5-FU/Ca-FA therapierten Patienten selten. In einem Fall (1,2 %) trat schwere Übelkeit auf, und ebenfalls in einem Fall (1,2 %) eine schwere Asthenie WHO Grad III.

Unter 5-FU/Na-FA waren in einem Fall (2,9 %) eine WHO Grad III Stomatitis aufgetreten, in 2 Fälle (5,7 %) schwere Emesis Grad III, ein Patient (2,9 %) zeigte eine Grad III Dermatitis und ein Patient (2,9 %) eine Arrhythmie WHO Grad III.

Polyneuropathien traten ausschließlich unter der Kombinationstherapie mit Oxaliplatin auf.

Abb. 6: Hämatotoxizität

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

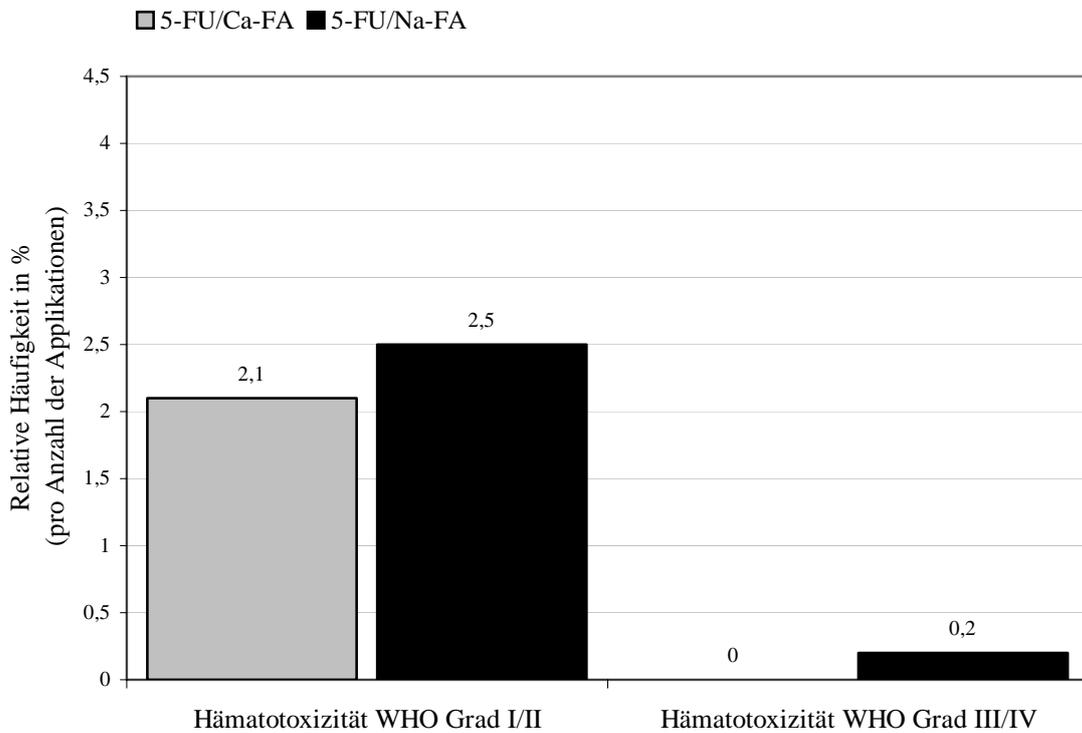
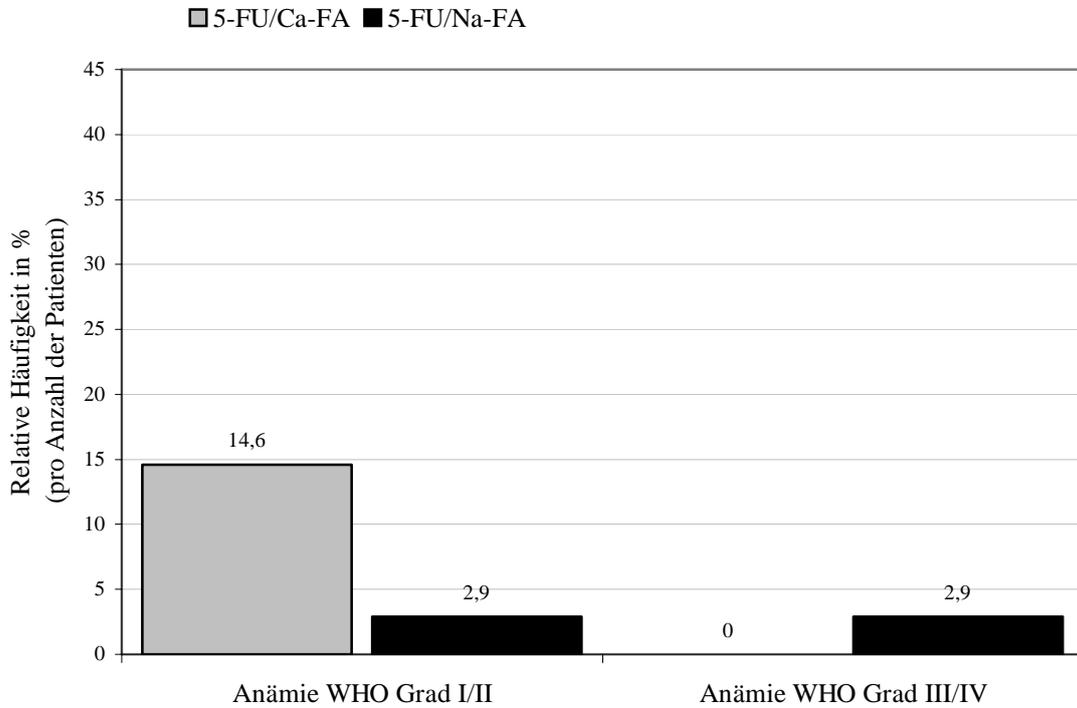


Abb. 7: Anämie

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

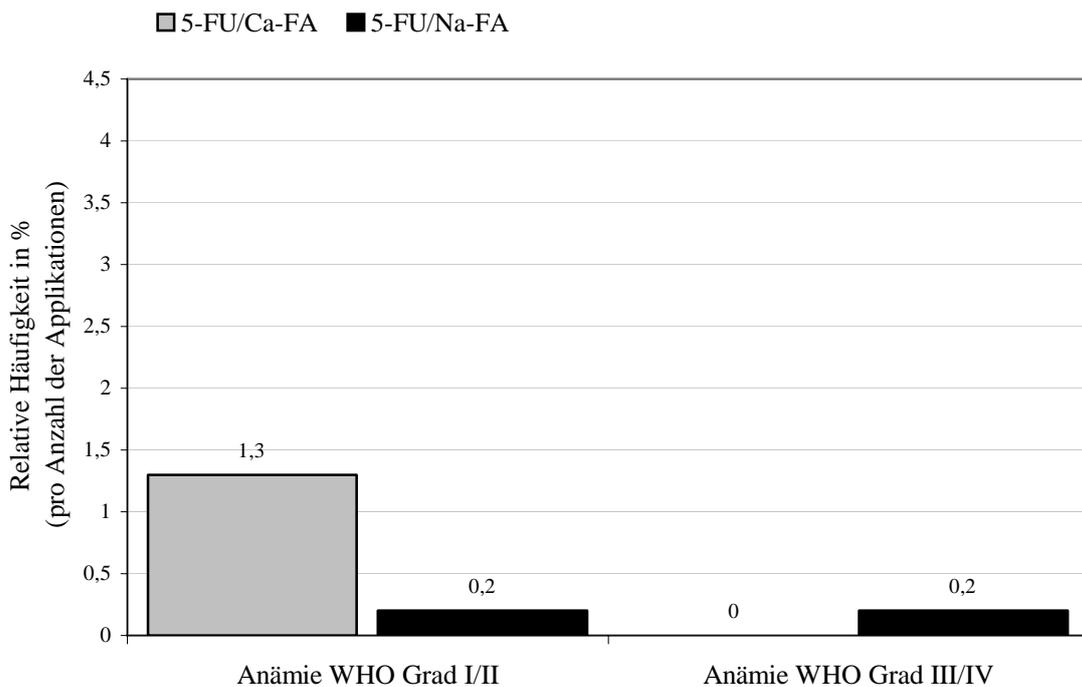
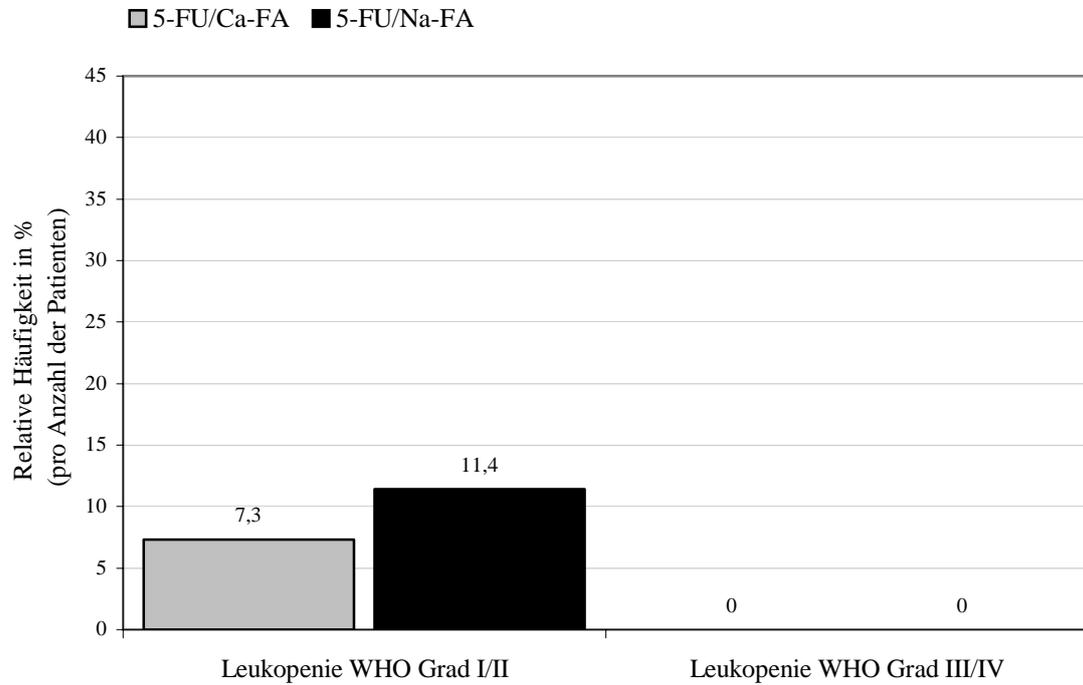


Abb. 8: Leukopenie

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

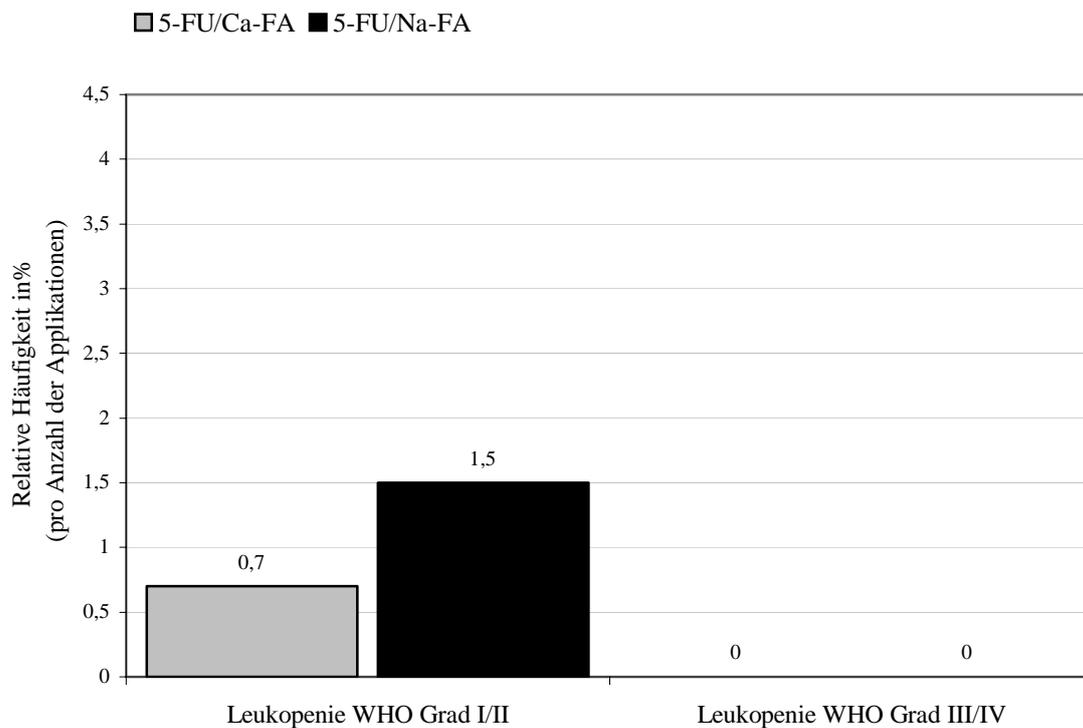
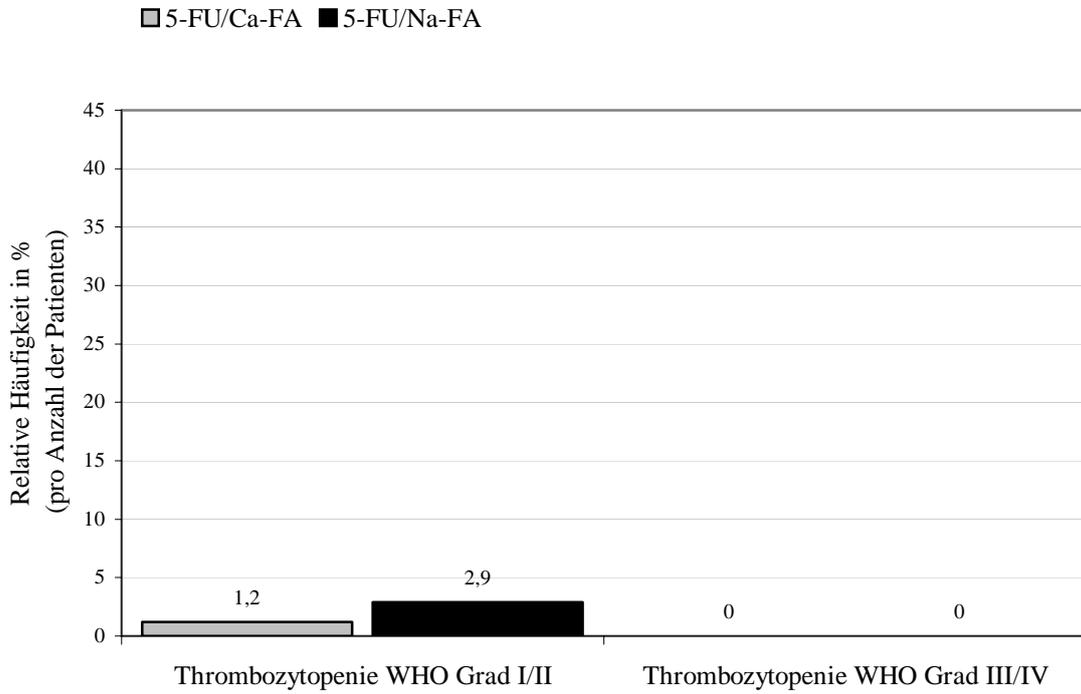


Abb. 9: Thrombozytopenie

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

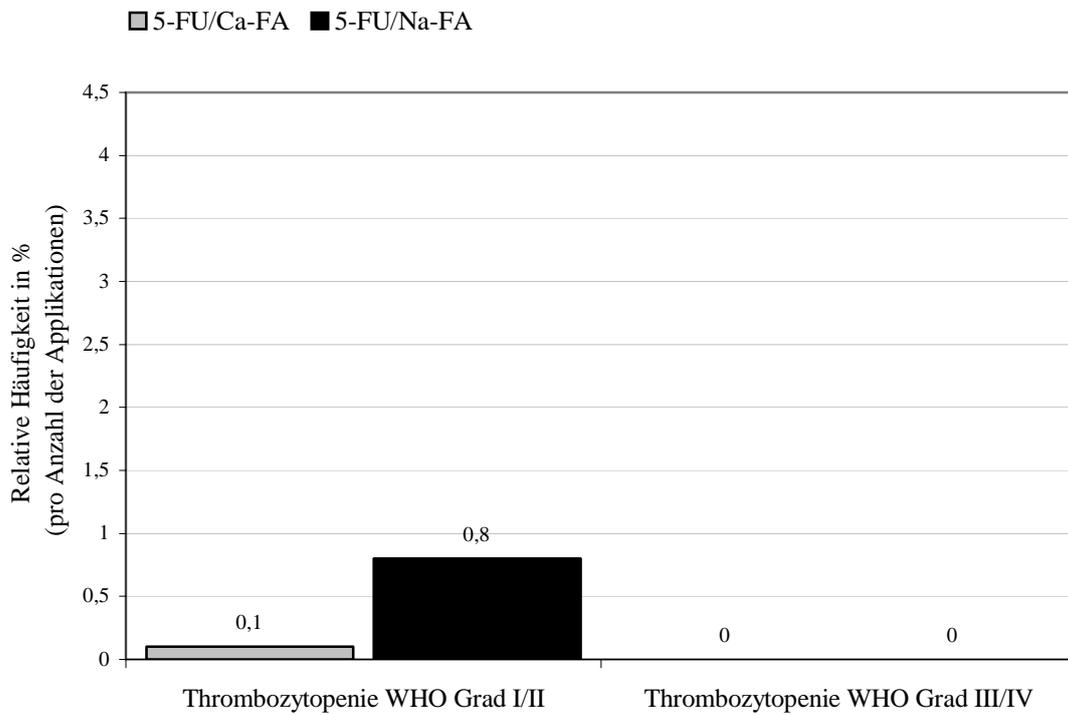
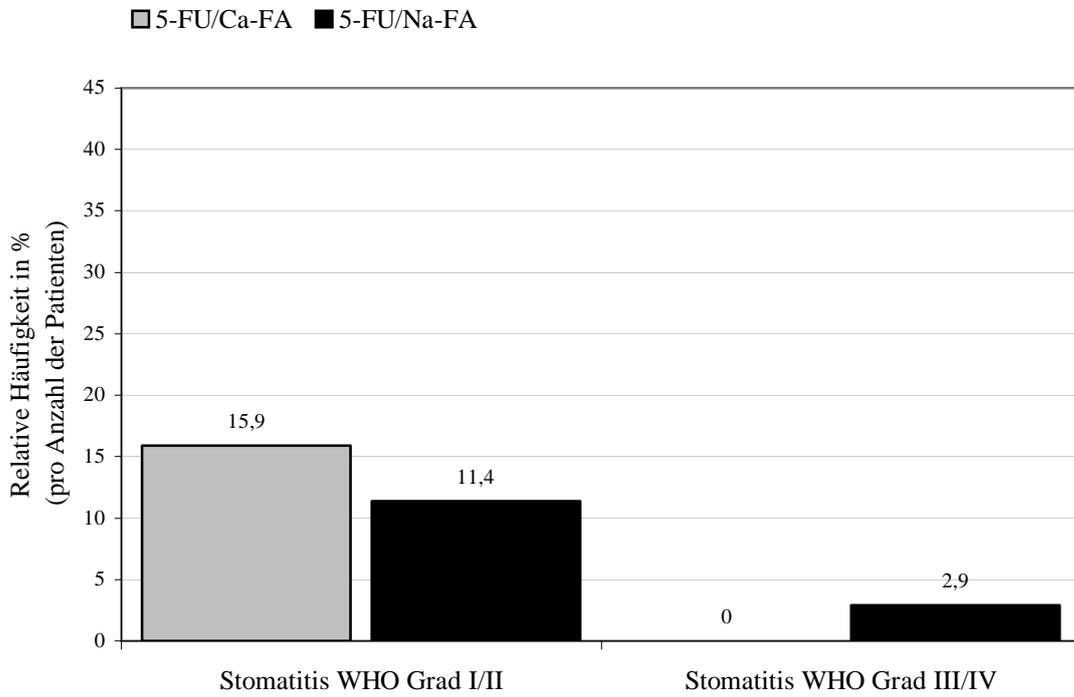


Abb. 10: Stomatitis

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5-FU/Ca-FA} = 82$ Pat.; $n_{5-FU/Na-FA} = 35$ Pat.)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5-FU/Ca-FA} = 1634$ Appl. ; $n_{5-FU/Na-FA} = 607$ Appl.)

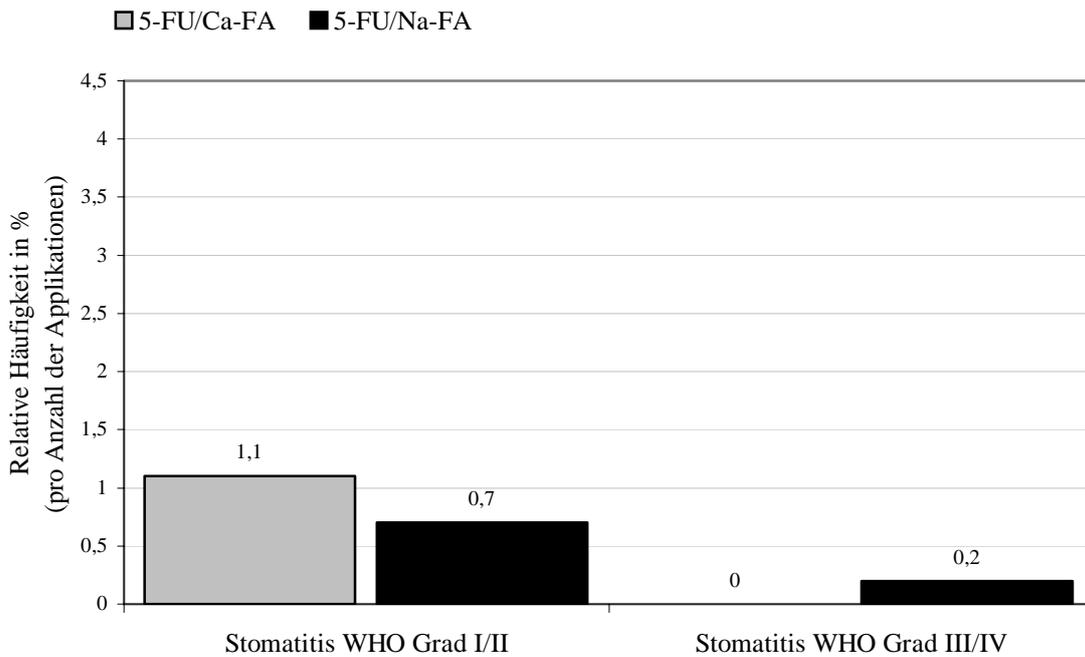
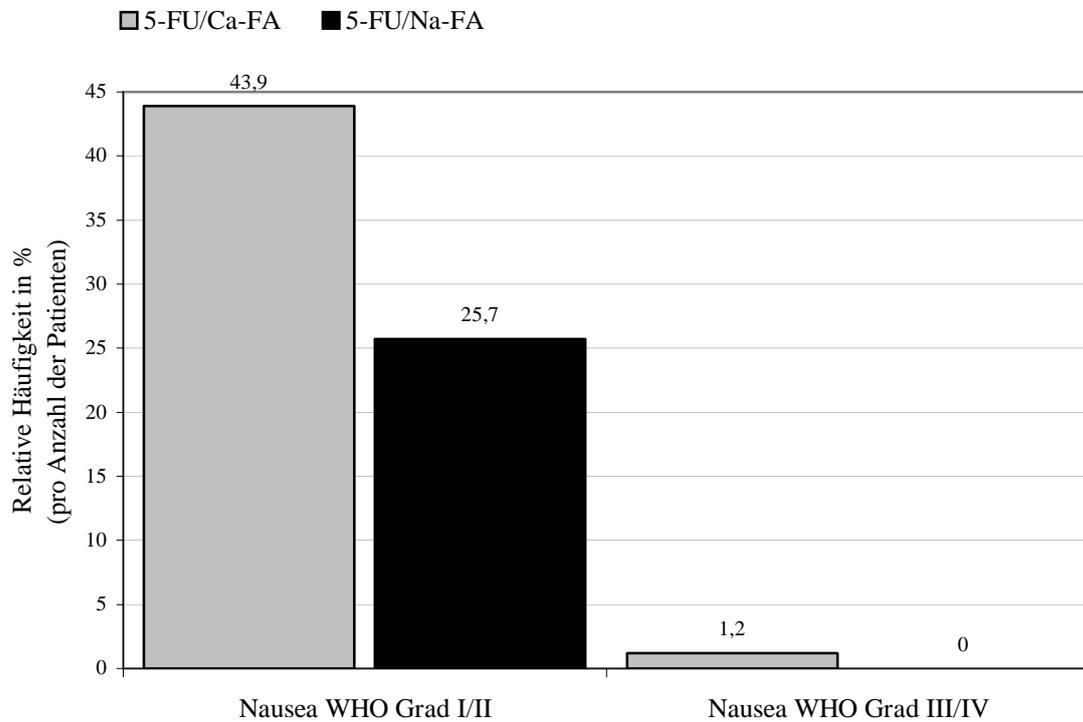


Abb. 11: Nausea

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5-FU/Ca-FA} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5-FU/Na-FA} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5-FU/Ca-FA} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5-FU/Na-FA} = 607 \text{ Appl.}$)

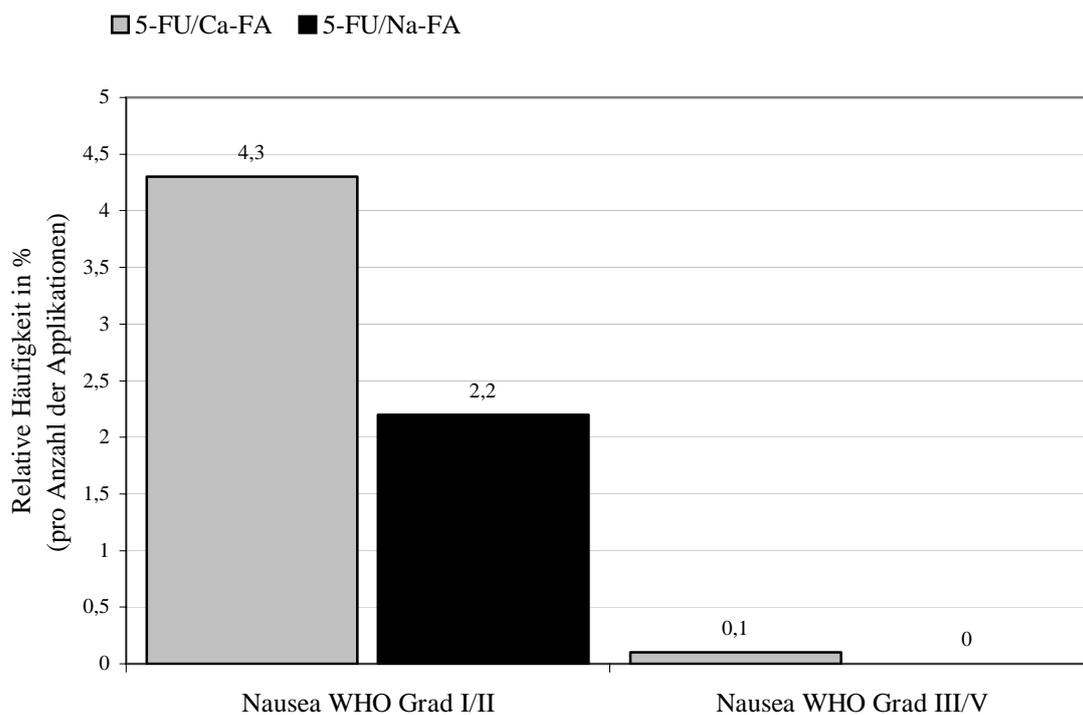
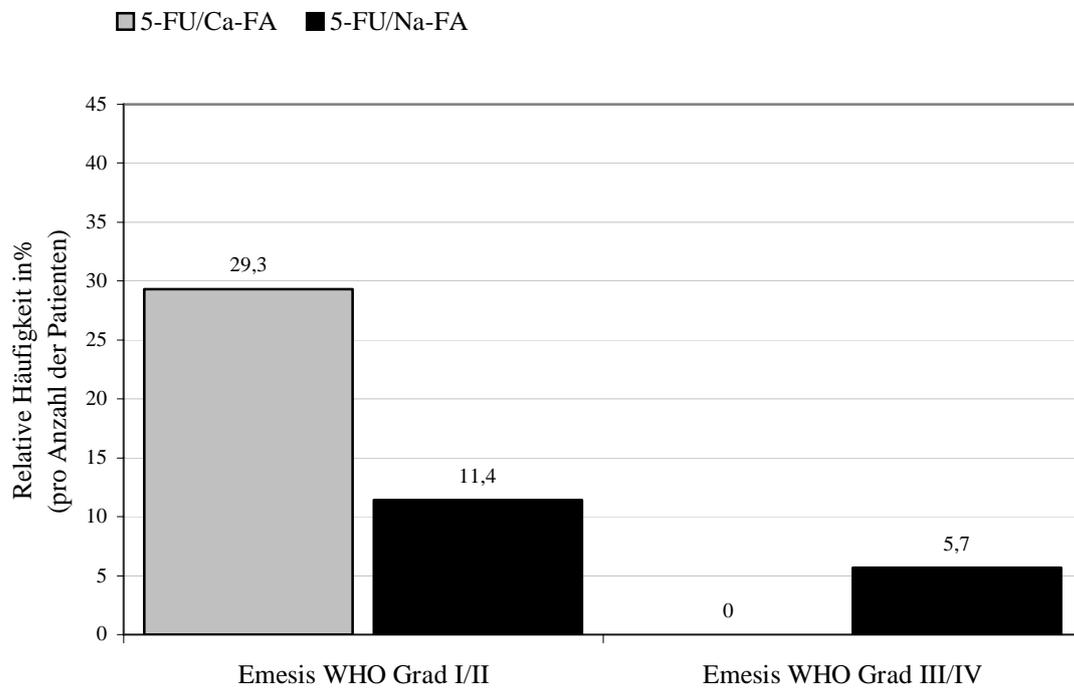


Abb. 12: Emesis

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

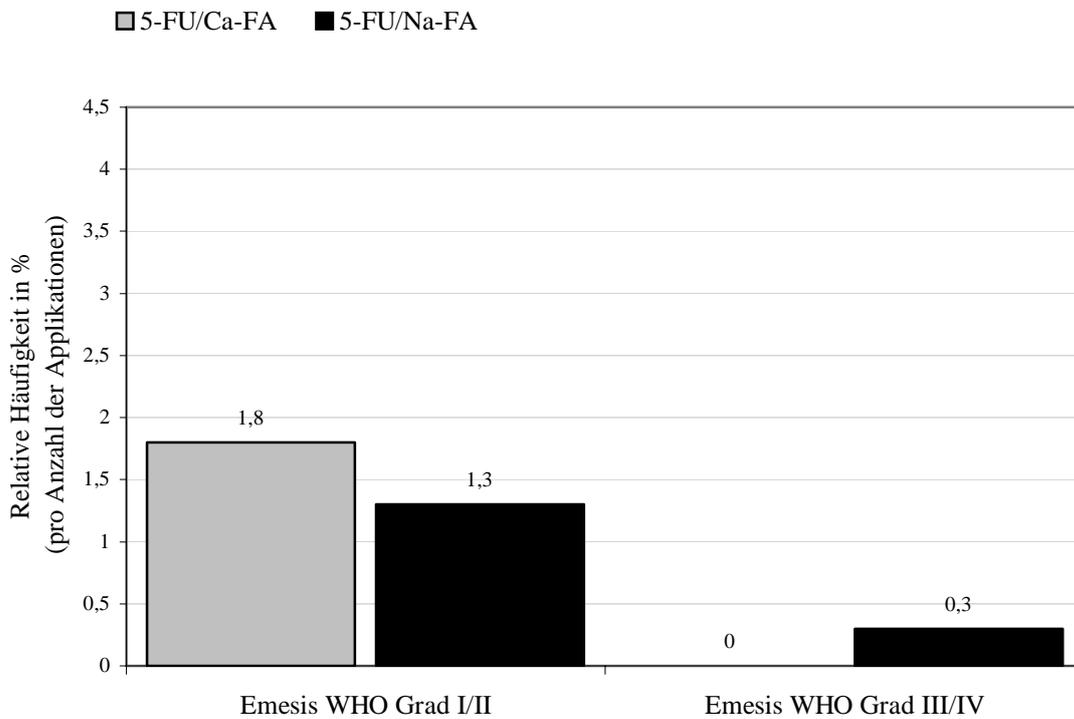
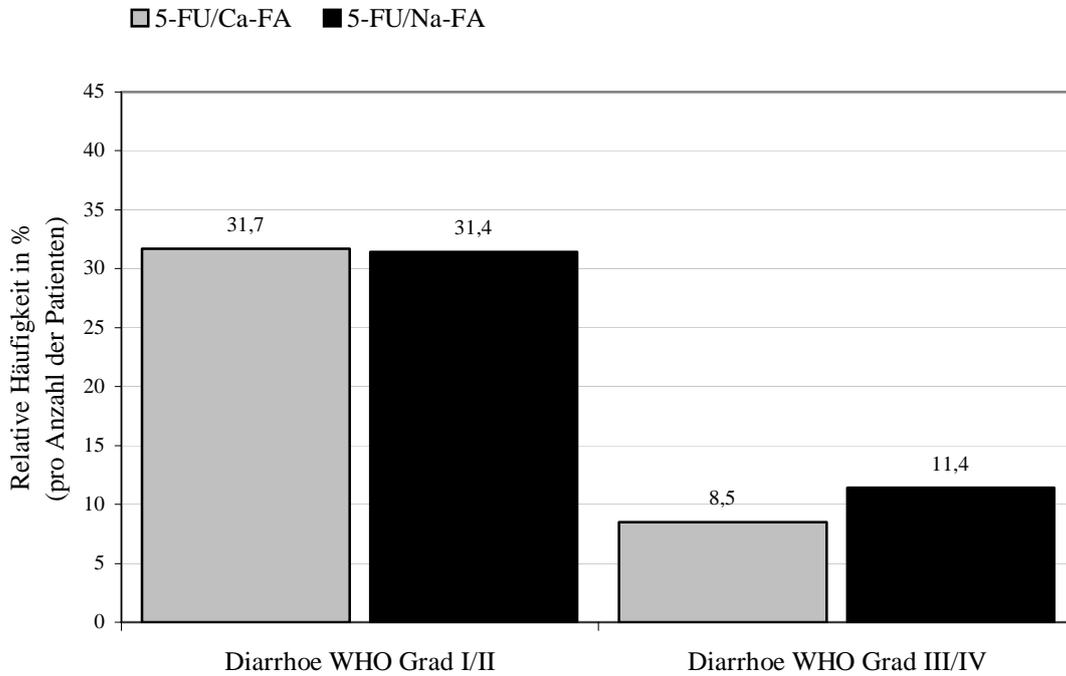


Abb. 13: Diarrhoe

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5-FU/Ca-FA} = 82$ Pat.; $n_{5-FU/Na-FA} = 35$ Pat.)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5-FU/Ca-FA} = 1634$ Appl. ; $n_{5-FU/Na-FA} = 607$ Appl.)

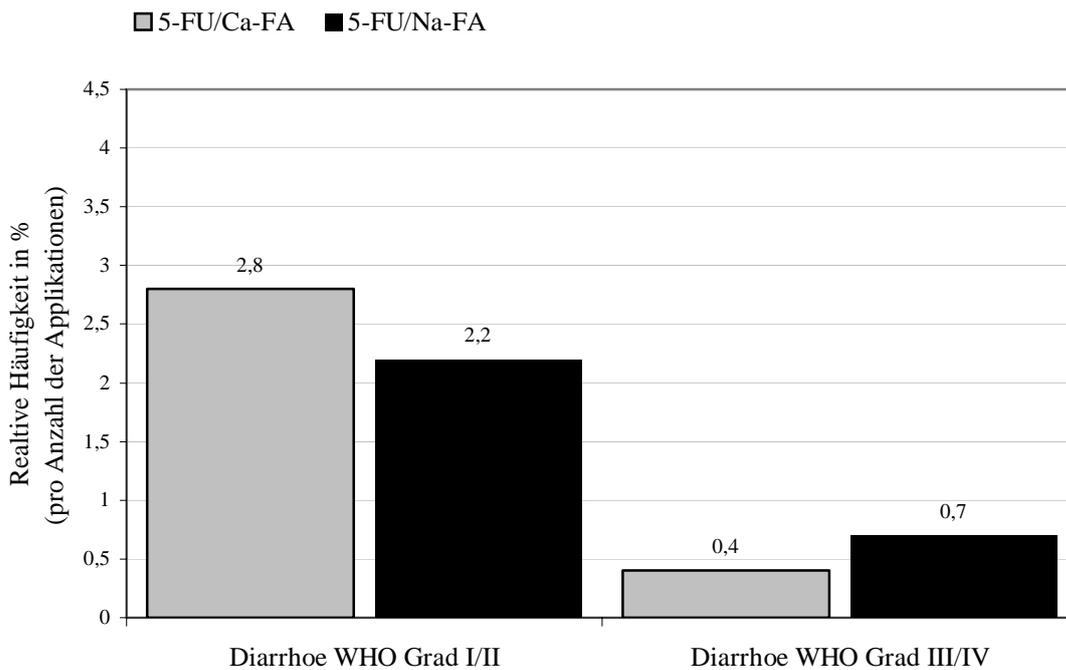
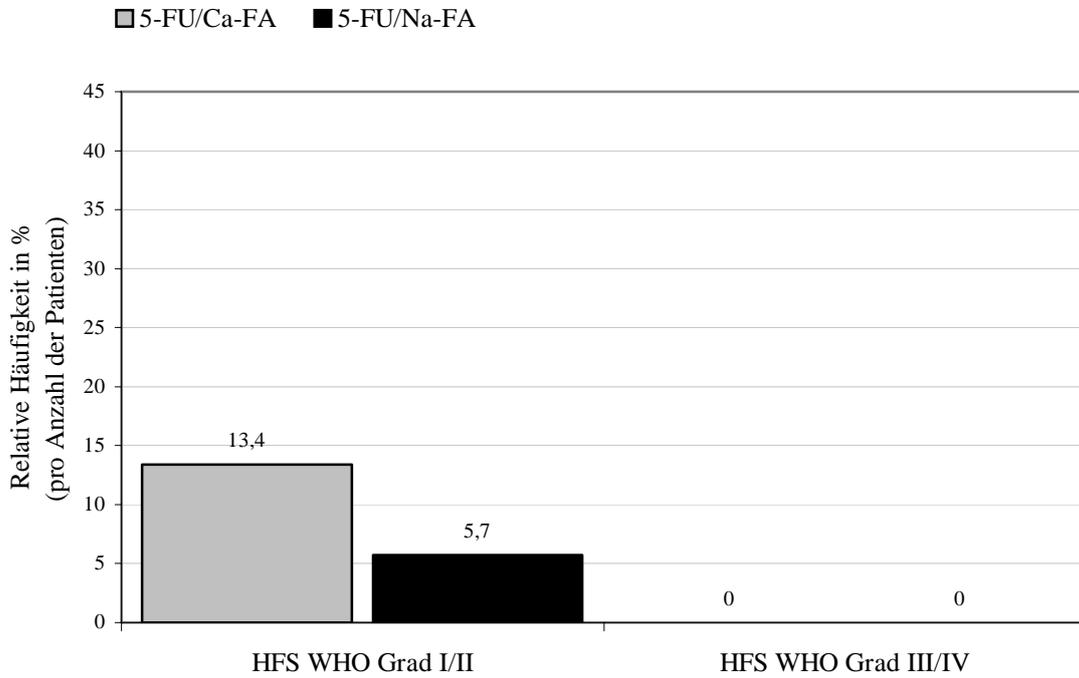


Abb. 14: Hand-Fuß-Syndrom (HFS)

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

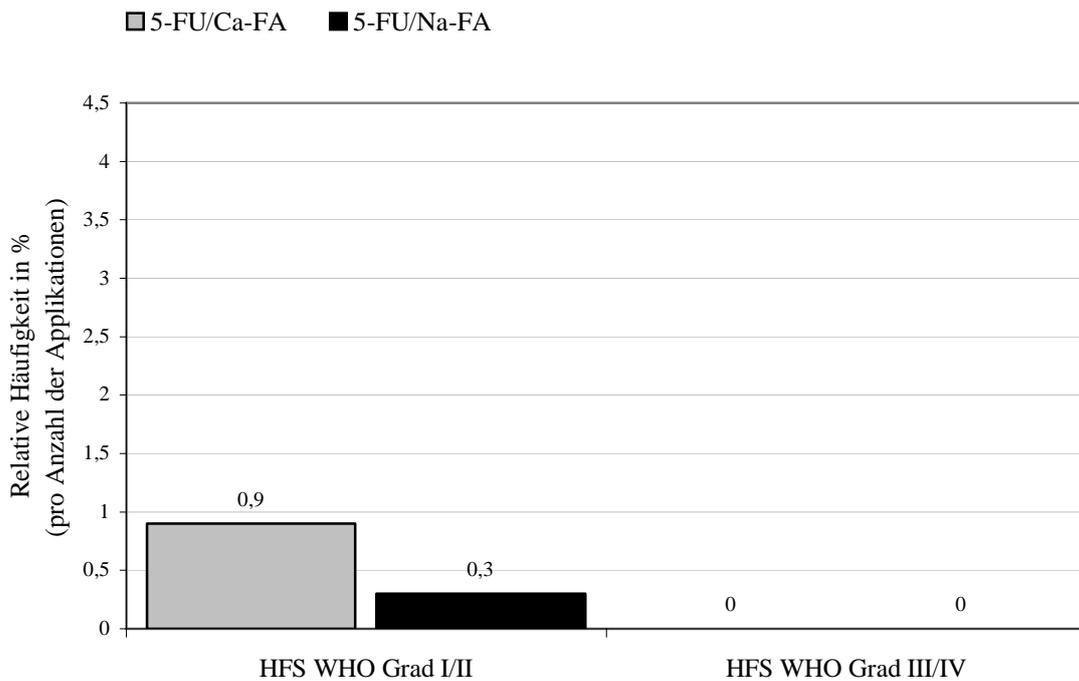
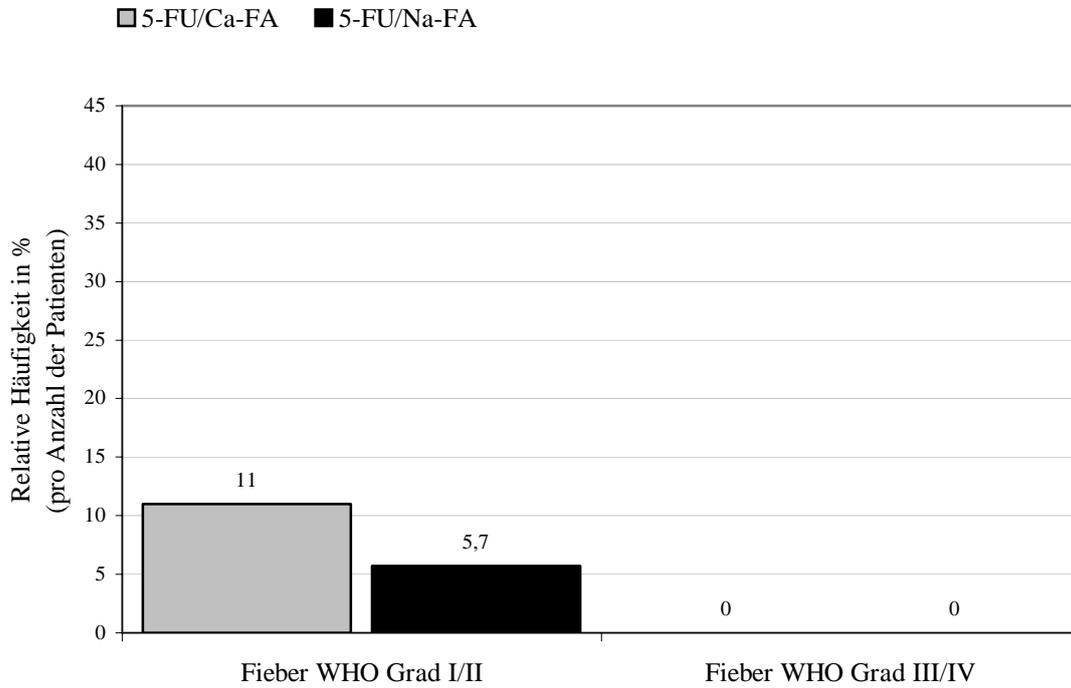


Abb. 15: Fieber

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

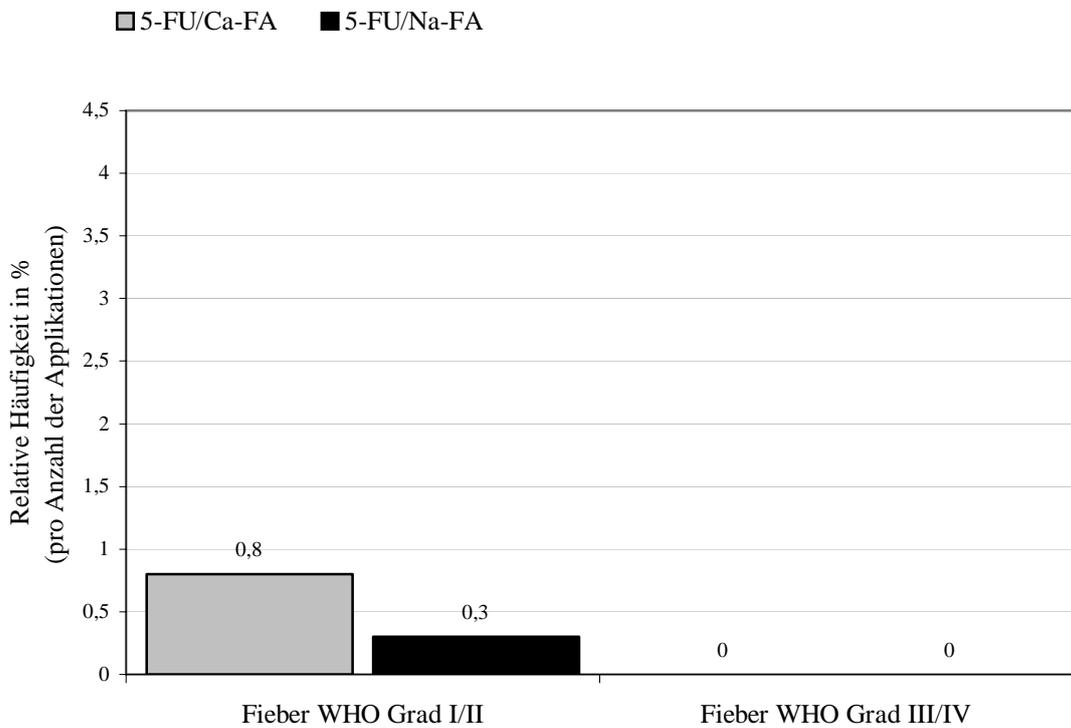
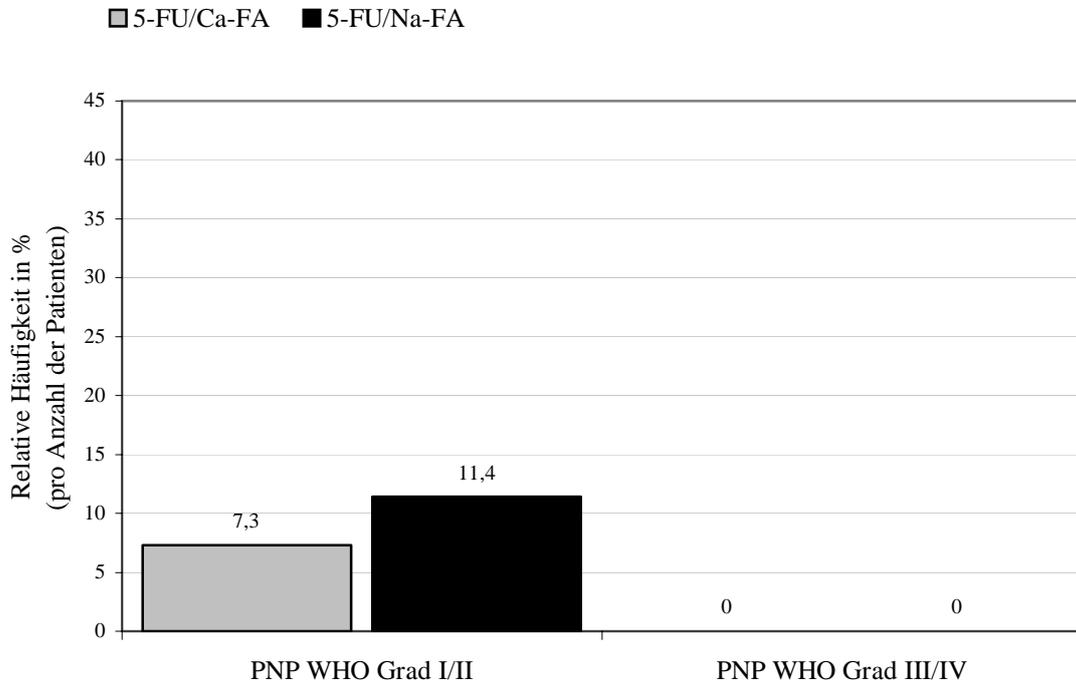


Abb. 16: Polyneuropathie

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5\text{-FU/Ca-FA}} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5\text{-FU/Na-FA}} = 607 \text{ Appl.}$)

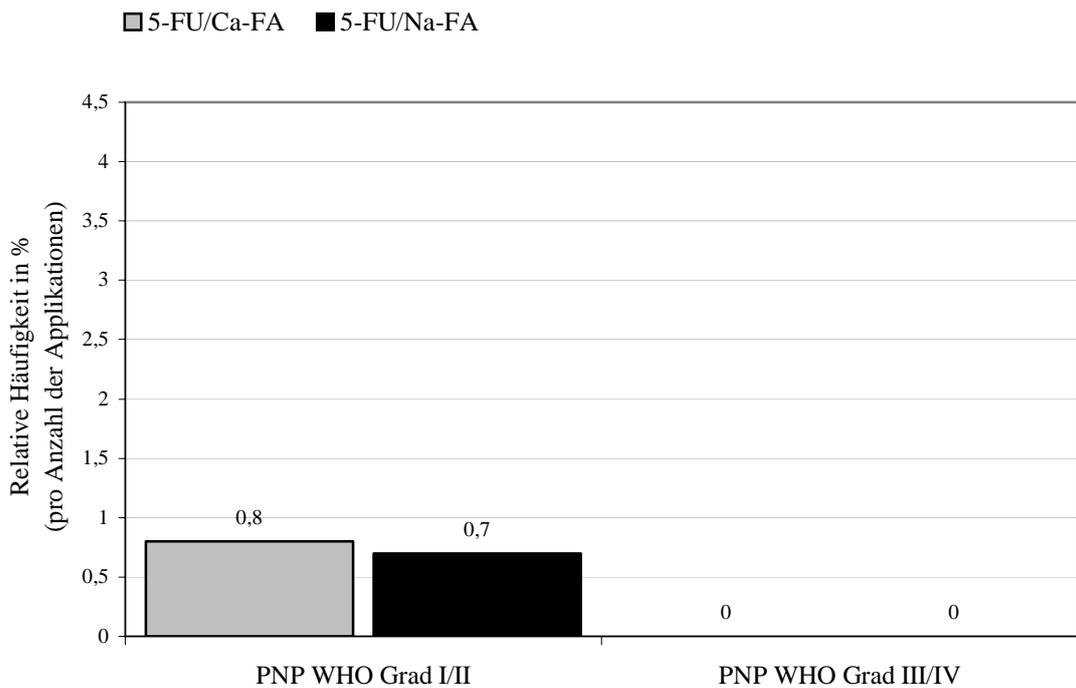
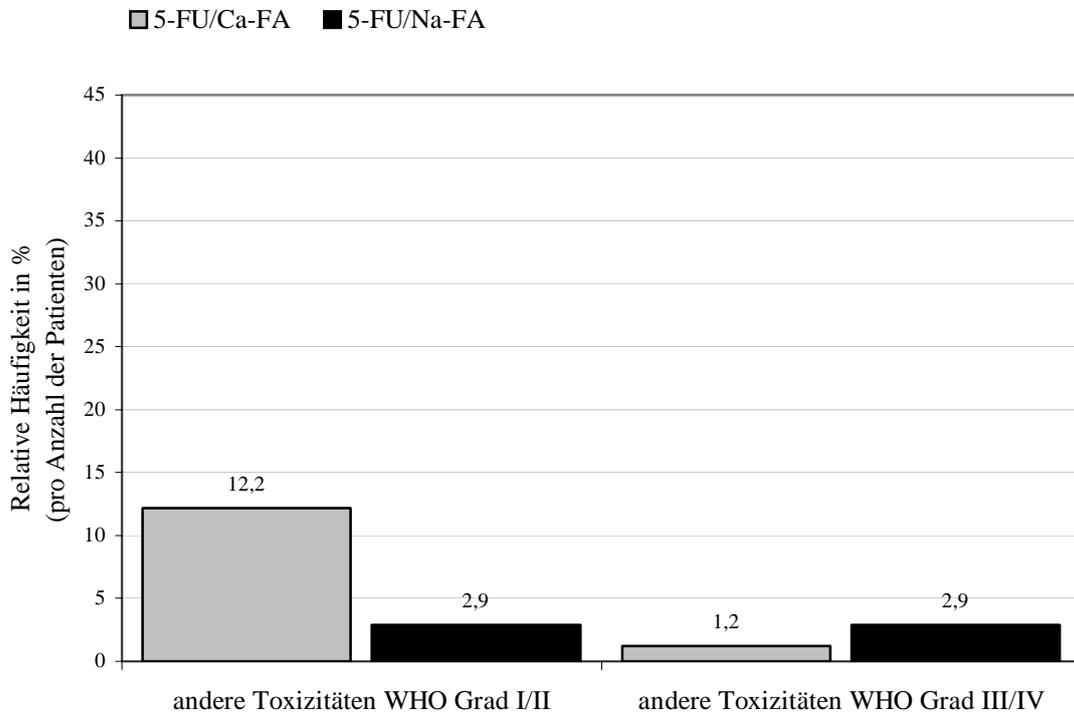
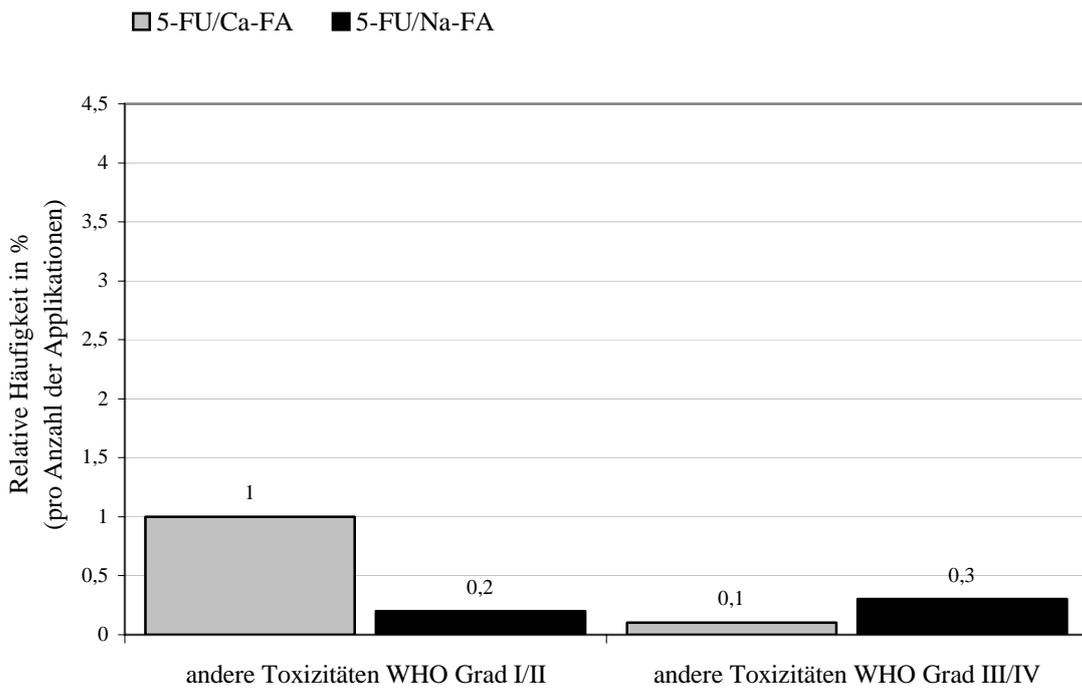


Abb. 17: andere Toxizitäten

a) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Patient ($n_{5-FU/Ca-FA} = 82 \text{ Pat.}$; $n_{5-FU/Na-FA} = 35 \text{ Pat.}$)



b) Relative Häufigkeit der maximalen Toxizität pro Applikation ($n_{5-FU/Ca-FA} = 1634 \text{ Appl.}$; $n_{5-FU/Na-FA} = 607 \text{ Appl.}$)



3.5.2. Tumoransprechen

Im Verlauf der palliativen Therapie konnte insgesamt bei 36 Patienten (36 %) ein Ansprechen im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission registriert werden. In der Gruppe der primär mit Ca-FA therapierten Patienten handelt es sich dabei um 16 Patienten (25 %), in der Gruppe „Prim. Na-FA“ um 8 Patienten (44 %) und in der sowohl mit Ca-FA als auch mit Na-FA behandelten um 12 Patienten (71 %), wobei das gute Ansprechen in dieser Gruppe bei 11 Patienten bereits vor dem Therapiewechsel, also unter 5-FU/Ca-FA vermerkt wurde (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Tumoransprechen, Anzahl n (% in Bezug auf Anzahl der Patienten pro Gruppe)

	Alle Patienten	Prim.Ca	Prim.Na	Prim.Ca/Sek.Na
Ansprechrate CR+PR	36 (36 %)	16 (25 %)	8 (44 %)	12 (71 %)
CR	9 (9 %)	5 (8 %)	1 (5 %)	3 (18 %)
PR	27 (27 %)	11 (17 %)	7 (39 %)	9 (53 %)
SD	28 (28 %)	18 (28 %)	5 (28 %)	5 (29 %)
PD	32 (32 %)	27 (41 %)	5 (28 %)	-
kein Staging erfolgt	4 (4 %)	4 (6 %)	-	-

3.5.3. Time to Progression

Der Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) unter der Therapie wird in Abb. 18 dargestellt. Die Kurven zeigen sowohl den Verlauf des Gesamtkollektiv, als auch der drei Therapiegruppen.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ergab sich eine mediane TTP von 7 Monaten mit einem Range von 0-56 Monaten. Die mediane TTP betrug in der Gruppe „Prim. Ca-FA“ 5 Monate mit einem Range von 0-56 Monaten. Bei 6 Patienten (9 %) kam es hier bereits während des ersten Therapiemonats zu einem deutlichen Progress, so dass diese Patienten mit einer TTP von 0 Monaten in die Studie eingegangen sind. Unter der Therapie mit Na-FA ergab sich eine mediane TTP von 7 Monaten (Range: 1-11 Monate), und in der Gruppe „Prim. Ca/Sek. Na“ lag die mediane TTP bei 11 Monaten (Range 5-20 Monate).

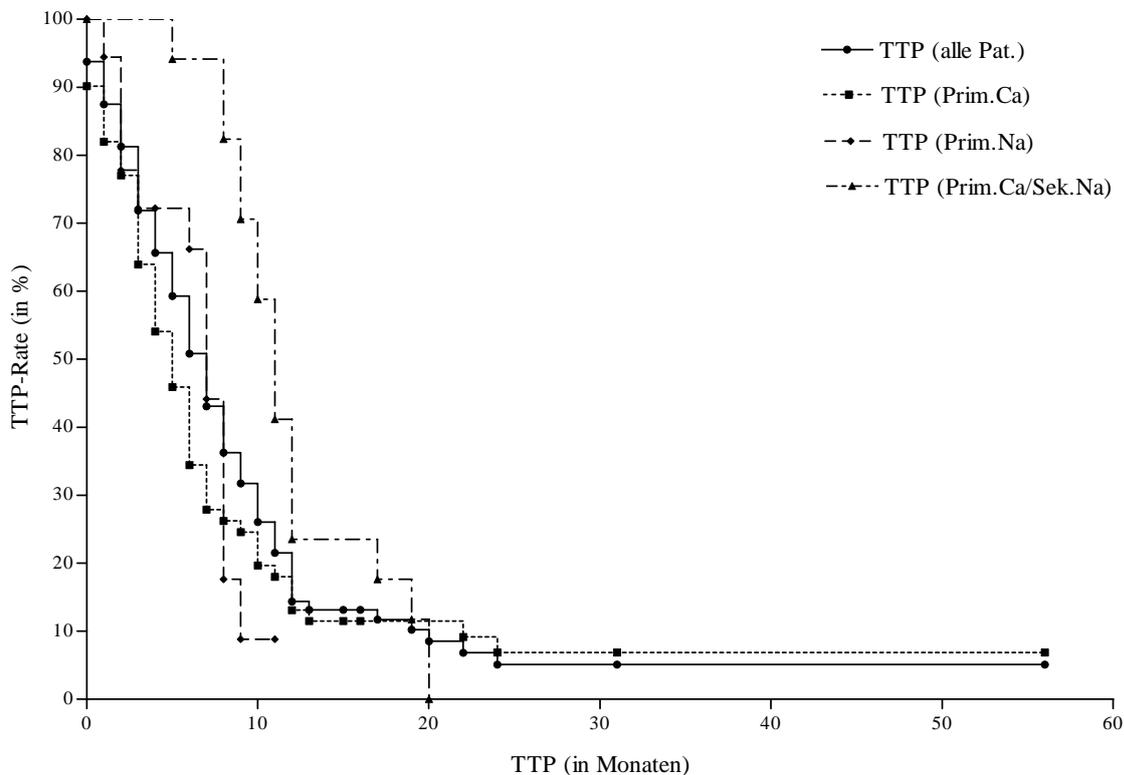


Abb.18: Kaplan-Meier-Kurve der TTP (Time to Progression) für die Gruppe aller Patienten (n=100; Median= 7 Monate), die Gruppe Prim.Ca (n=65; Median= 5 Monate), die Gruppe Prim.Na (n=18; Median= 7 Monate) und die Gruppe Prim.Ca/Sek.Na (n=17; Median= 11 Monate).

3.5.4. Überlebensdaten

Die Überlebensdaten wurden in Abb. 19 und 20 dargestellt. Initial wurden in Abb. 19 die Überlebensdaten des Gesamtpatientenkollektivs seit Beginn einer palliativen Tumorbehandlung dargestellt. In Abb. 20 erfolgte dann die gezielte Betrachtung der first line mit einem 5-FU-Hochdosisprotokoll behandelten Patienten. Hier erfolgte eine Gegenüberstellung der primär mit Natriumfolinat behandelten Patientengruppe (Prim. Na) respektive der primär mit Calciumfolinat behandelten Patienten (Prim. Ca).

Das mediane Überleben des Gesamtpatientenkollektivs seit Beginn der palliativen Tumorthherapie lag bei 21 Monaten mit einem Range von 1 Monat bis 64 Monate. Bei 65 Patienten (65 %) wurde ein Überleben > 12 Monate erreicht.

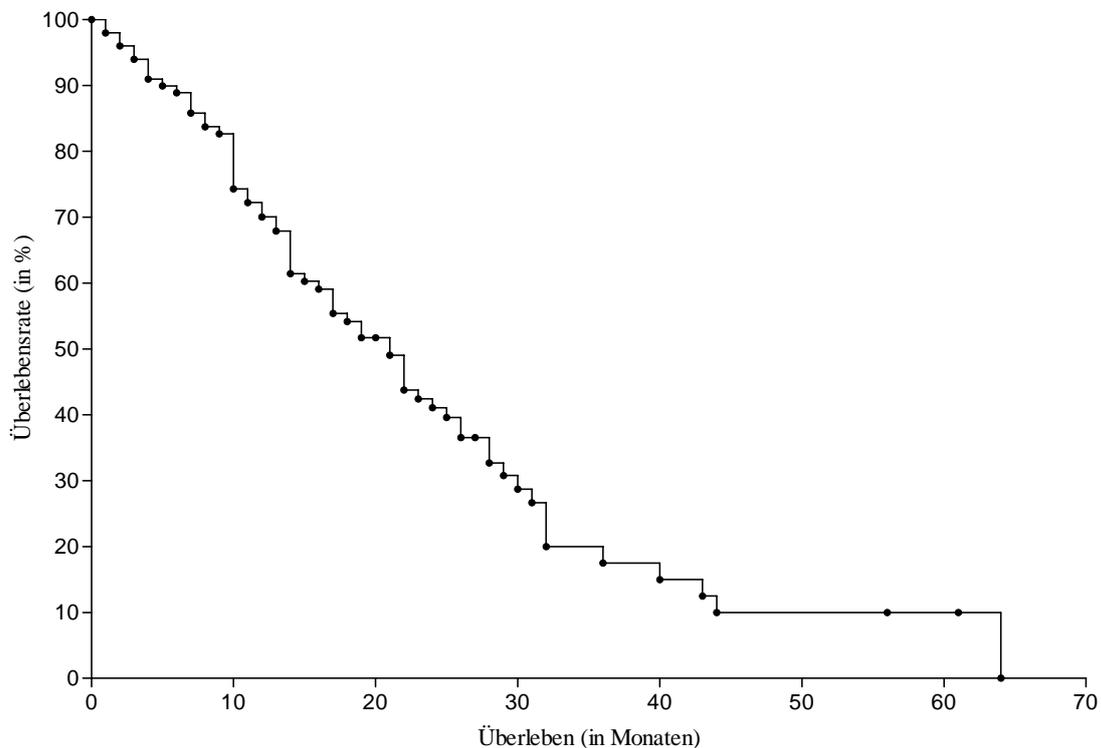


Abb.19: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate aller Patienten seit Beginn der palliativen Tumorthherapie (n=100), medianes Überleben = 21 Monaten, Range = 1 Monat – 64 Monate.

Die Abbildung 20 zeigt die Überlebenskurven der Patienten mit einem Hochdosis 5-FU/FA-Protokoll. Es wurden lediglich die first line behandelten Patienten betrachtet. Das mediane Überleben lag in der Gruppe „Prim. Ca-FA“ bei 14 Monaten mit einem Range von 1-56 Monaten. In dieser Gruppe wurde bei 18 Patienten (53 %) ein Überleben von > 12 Monaten verzeichnet. In der first line primär mit Na-FA therapierten Patientengruppe war am Ende des Beobachtungszeitraums die Rate der Verstorbenen zu gering, so dass nach der Kaplan-Meier-Schätzung noch keine Aussage über das mediane Überleben getroffen werden konnte. Es lag zu diesem Zeitpunkt ein Range von 4-15 Monaten vor, wobei bereits 4 Patienten (30 %) länger als 12 Monate überlebt hatten. Die Überlebenskurven werden in Abb. 20 dargestellt.

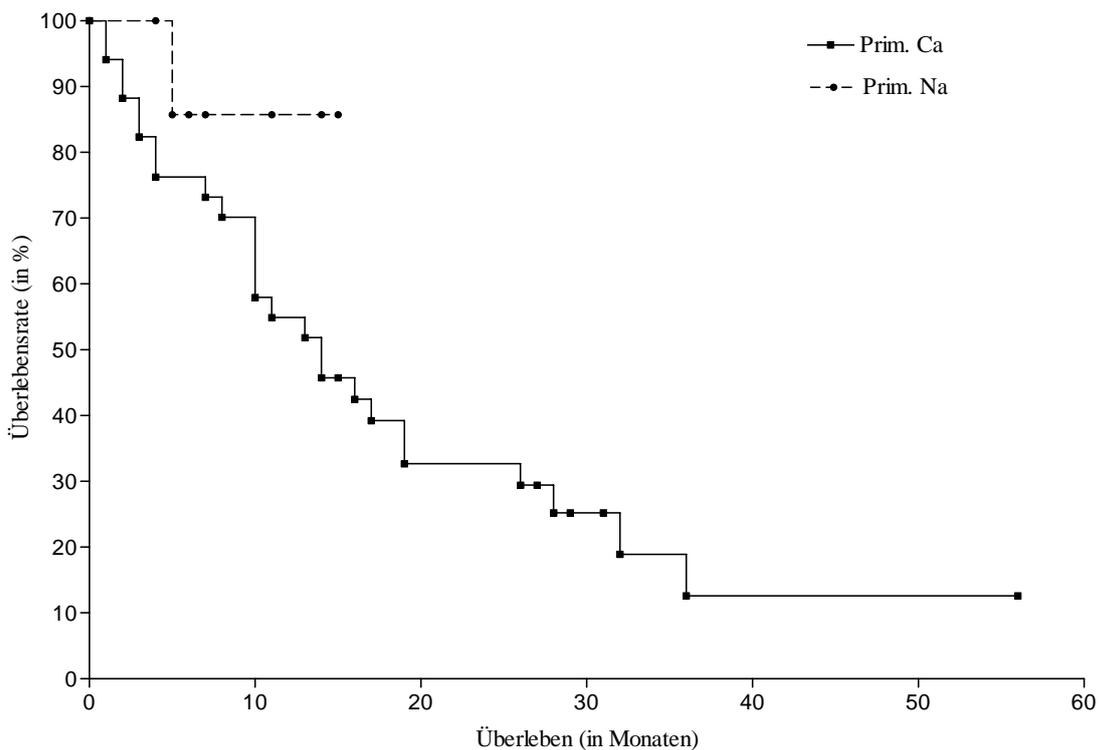


Abb.20: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate für die Gruppe der first line primär mit Calciumfolinat behandelten Patienten (n=34; medianes Überleben= 14 Monate) und für die Gruppe der first line primär mit Natriumfolinat behandelten Patienten (n=12; medianes Überleben= nicht bestimmbar).

3.6. Lebensqualität

3.6.1. Therapieaufwand

Die reine Therapiedauer betrug für einen Patienten unter 5-FU/Ca-FA auf Grund der notwendigen Vorlaufzeit von Ca-Folinat pro Applikation ca. 2 Stunden. Die Zeit, die ein Patient therapiebedingt unter der Behandlung mit 5-FU/Na-FA in der Praxis verbringen musste betrug ca. 10 Minuten.

Im Median hatte ein Patient 19 Applikationen der 5-FU-Hochdosistherapie erhalten unabhängig vom Kombinationsprodukt (vgl. Tab.10, Kap. 3.4.3.). So ergab sich für einen Patienten unter Calciumfolinat, eine Therapiezeit von ca. 38 Stunden. Der zeitliche Aufwand in der Praxis für die Therapie unter Na- FA betrug währenddessen nur 3,2 Stunden (vgl. Tab. 13).

Tab. 13: Vergleich des zeitlichen Aufwands der Patienten in der Praxis

		5-FU/Ca-FA	5-FU/Na-FA
Anzahl der Applikationen	Median	19	
	Range	1-74	
Zeitlicher Aufwand des Patienten in der Praxis	Pro Applikation	2 Std.	10 Min.
	Bezogen auf mediane Anzahl d. Applikationen	38 Std.	190 Min.= 3,2 Std.
	Bezogen auf Range	2 Std.- 148 Std.	10 Min- 740 Min.= 0,2 Std.- 12,3 Std.

3.6.2. Hospitalisierung

Unter der Therapie mit 5-FU/Ca-FA kam es in 38 Fällen (46%) zu einer stationären Einweisung, 13 Patienten (16 %) wurden mehrfach stationär behandelt. 29 Patienten (35 %) dieser Gruppe wurden tumorbedingt eingewiesen, 8 Patienten (10 %) therapiebedingt und ebenfalls 8 Patienten (10 %) waren aus anderen Gründen hospitalisiert.

Während der Behandlung mit 5-FU/Na-FA wurden 9 Patienten (26 %) zeitweise stationär aufgenommen. Hierbei war die Ursache der Hospitalisierung in 4 Fällen (11 %) tumorbedingt, in 6 Fällen (17 %) therapiebedingt, und in einem Fall (3 %) lag eine andere Ursache vor (vgl. Tab. 14).

Tab.14: Hospitalisation unter der Therapie mit 5-FU/Ca-FA (n=82 Patienten) versus 5-Fu/Na-FA (n=35 Patienten) (% in Bezug auf Anzahl der Patienten pro Gruppe)

		5-FU/Ca-FA	5-FU/Na-FA
Hospitalisation	Ja	38 (46 %)	9 (26 %)
	Nein	44 (54 %)	26 (74 %)
Gründe der Hospitalisation	Tumor	29 (35 %)	4 (11 %)
	Therapie	8 (10 %)	6 (17 %)
	Andere	8 (10 %)	1 (3 %)

3.6.3. Todesort

Bis zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes waren 69 Patienten (69 %) verstorben. Todesursache war bei allen Patienten die maligne Erkrankung und Folgen derer. Da die Zugehörigkeit zur jeweiligen Therapiegruppe keinen Einfluss auf den Todesort genommen hat, wurde diesbezüglich keine Darstellung innerhalb der Gruppen gewählt.

41 Patienten (60 %) waren zu Hause verstorben, weitere 21 Patienten (30 %) starben im Krankenhaus. Bei 7 Patienten (10 %) war der Ort des Versterbens nicht mehr zu recherchieren.

Tab. 15: Todesort (n=29 Patienten)

Todesort	Absoluter Wert	Relativer Wert
zu Hause	41	60 %
Krankenhaus	21	30 %
unbekannt	7	10 %

3.7. Ökonomische Aspekte

In der Praxis wurden pro Quartal ca. 200 Applikationen Hochdosis-5-FU/FA gegeben, wobei es sich hierbei nicht ausschliesslich um Patienten mit kolorektalem Karzinom handelte.

Würde bei allen Applikationen 5-FU in Kombination mit Ca-FA gegeben werden, so ergäbe sich eine notwendige Therapiezeit von 400 Stunden. Bei einem durchschnittlichen Arbeitstag von 8 Stunden bedeutet dies die Belegung eines Therapieplatzes von 50 Tagen pro Quartal.

Bei der Verwendung von Na-FA ergäbe sich für die Praxis eine Belastung von 33,3 Stunden pro Quartal zur Applikation der durchschnittlichen Anzahl von 5-FU-Hochdosistherapien. Hierfür wäre ein Therapieplatz insgesamt 4,25 Tage belegt.

Tab.16: Vergleich des zeitlichen Aufwands des Patienten in der Praxis bzw. der Dauer der Belegung des Therapieplatzes pro Quartal

		5-FU/Ca-FA	5-FU/Na-FA
Dauer der Belegung des Therapieplatzes	Anzahl der Applikationen pro Quartal	ca. 200	
	Dauer der Belegung pro Applikation	2 Std.	10 Min.
	Dauer der Belegung pro Quartal (in Std.)	400 Std.	33,3 Std.
	Dauer der Belegung pro Quartal (in Tagen, wobei 1 Arbeitstag = 8 Std.)	50 Tage	4,25 Tage

4. Diskussion

4.1. Studienrahmen

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Verlaufsdaten 100 konsekutiv behandelter Patienten ausgewertet, die an einem weit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom erkrankt waren. Alle erfassten Patienten hatten eine palliative Hochdosischemotherapie mit 5-Fluorouracil und Folsäure in Form von Natriumfolinat respektive Calciumfolinat erhalten. Die Therapie wurde ambulant in einer internistisch-onkologischen Schwerpunktpraxis durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Patientenakten und in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten.

Untersucht wurde das Toxizitätsprofil unter einer Hochdosischemotherapie mit 5-Fluorouracil und Natriumfolinat. Vergleichend wurde die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter der Therapie mit 5-Fluorouracil und Calciumfolinat betrachtet. Ausblickend sollten erste Aussagen über das Ansprechen und Überleben unter der Therapie mit 5-Fluorouracil und Natriumfolinat gemacht werden. Des Weiteren wurde der zeitliche Aufwand für den Patienten und für die behandelnde Praxis unter der jeweiligen Therapie (Natriumfolinat respektive Calciumfolinat) dargestellt und bewertet. Außerdem sollte die Effizienz und Durchführbarkeit der Therapie unter ambulanten Bedingungen beurteilt werden.

Die Daten wurden retrospektiv erhoben, spiegeln so zwar „tatsächliche“ Therapieergebnisse wider, die Daten sind aber nicht oder nur bedingt vergleichbar mit Ergebnissen prospektiv durchgeführter klinischer Studien. Der Vorteil der retrospektiven Studie war, ein reales Patientenkollektiv und die entsprechenden Therapieergebnisse zu analysieren, wie es behandelnden Ärzten in der täglichen Praxis gegenüber steht. Man muss sich jedoch bewusst sein, dass die Ergebnisse einer retrospektiven Studie einen niedrigen Evidenzgrad haben, es können anhand der Daten lediglich richtungsweisende Hypothesen ausgesprochen werden. Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit den Daten prospektiver Studien muss das grundlegend unterschiedliche Vorgehen und die damit eingeschränkte Vergleichbarkeit der Daten stets bedacht werden. Interessant ist die Betrachtung jedoch unter der Fragestellung, in wie fern klinische Studien Ergebnisse der täglichen Praxis widerspiegeln.

4.2. Patientendaten

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms kann in Deutschland anhand des saarländischen Krebsregister nur geschätzt werden, man geht von 30-40 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr aus (63). Das kolorektale Karzinom betrifft die Geschlechter in nahezu gleicher Häufigkeit, das Erkrankungsrisiko ist für Männer nur ca. 1,3-mal höher als für Frauen. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird vom Robert Koch-Institut auf ca. 23.700 Männer, und für Frauen auf Grund der anderen Alterszusammensetzung auf 29.600 geschätzt (66). Die vorliegende Arbeit spiegelt das statistische Geschlechterverhältnis sehr gut wider. Mit 58 Männern versus 42 Frauen waren Männer mit einem Faktor von 1,38 häufiger vertreten als Frauen, was nahezu deckungsgleich den Daten des Robert-Koch-Instituts entspricht.

Das kolorektale Karzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Nur etwa 7 % der Patienten sind jünger als 50 Jahre (57). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 65 und 70 Jahren, Männer erkranken im Mittel mit 68,1 Jahren, Frauen mit 72,3 Jahren (66).

Das mediane Alter bei Therapiebeginn lag beim vorliegenden Patientenkollektiv bei 65 Jahren mit einem Range von 32 – 82 Jahren. In vergleichbaren Therapiestudien findet man einen niedrigeren Altersmedian zwischen 57 und 62 Jahren (3, 44, 46, 60, 75). Obwohl das kolorektale Karzinom vor allem ältere Patienten betrifft, sind diese in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert. Eine obere Altersgrenze limitiert meist die Rekrutierung älterer Patienten in prospektiven klinischen Studien. Die Colorectal Cancer Collaboration Group stellte in einer Metaanalyse fest, dass Patienten über 70 Jahre in Therapiestudien bezüglich des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms in der Regel nicht berücksichtigt werden (17). Auf diese Weise wird der Altersmedian „studienbedingt“ herabgesetzt, es erfolgt keine Repräsentation eines realen Patientenkollektivs. In der vorliegenden Arbeit stellte ein hohes Lebensalter kein Ausschlusskriterium dar, da in Studien gezeigt werden konnte, dass Patienten aller Altersgruppen, also auch ältere Patienten von einer palliativen Chemotherapie profitieren (10, 23, 34, 38).

Neben einem hohen Lebensalter schließen häufig weitere Kriterien Patienten von prospektiven Therapiestudien aus, wie zum Beispiel ein schlechter Allgemeinzustand ab einem Performance Status (PS) > 3 (3, 11, 15). Auch in der vorliegenden Studie wurde lediglich ein Patient mit einem PS 3 eingeschlossen. Ein schlechter Allgemeinzustand stellte per se zwar kein Ausschlusskriterium dar, limitierend war aber die Tatsache, dass der Patient in der Lage sein musste, zur ambulanten Therapie eine Praxis aufsuchen zu können. Anzunehmen ist, dass bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, eine weitere Therapie eher unter stationären Bedingungen vorgenommen wurde.

Schwerwiegende Vorerkrankungen, auch, wenn diese zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie keine Behandlungsbedürftigkeit darstellten, sind ebenfalls meist Ausschlusskriterium in Therapiestudien (15, 20). In der vorliegenden Studie stellten Vorerkrankungen nach Indikationsstellung der Therapie kein Ausschlusskriterium dar. Bei keinem Patienten musste auf Grund einer Vorerkrankung das Therapieregime verändert oder vorzeitig abgebrochen werden.

Auf Grund der weiten Einschlusskriterien kann behauptet werden, dass das hier repräsentierte Patientenkollektiv einem Durchschnittskollektiv an fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom erkrankter Patienten aus der täglichen Praxis sehr nahe kommt.

4.3. Tumordaten

Das kolorektale Karzinom entsteht mit unterschiedlicher Häufigkeit in den verschiedenen Abschnitten des Dick- und Enddarms. Die häufigsten Lokalisationen sind das Sigma (25 %) und das Rektum (23 %), danach folgen das Coecum (14 %) sowie das Colon transversum (12 %), ascendens (10 %), descendens (7 %) und der rektosigmoidale Übergang (9 %) (63). Bezüglich der Lokalisation zeigte sich in den letzten Jahren ein Trend zur „Rechtsverschiebung“, das heißt einer Abnahme des Rektumkarzinoms und einer Zunahme des Kolonkarzinoms mit einer Verschiebung nach proximal bzw. einer Manifestation im rechten Hemikolon (5, 57, 81). Bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv war der Primärtumor mit 68 % überwiegend im Kolon lokalisiert. Bei den übrigen 32 % der Patienten lag ein Rektumkarzinom vor, womit der Anteil der Rektumkarzinompatienten etwas höher war als im Bundesdurchschnitt.

Das kolorektale Karzinom breitet sich entlang typischer Metastasierungswege aus. Entsprechend des T-Stadiums durchdringt es die Schichten und wächst ins perikolische bzw. perirektale Gewebe ein, daneben streut es nach Einbruch in die Gefäße lympho- und hämatogen. Typischerweise entwickeln sich beim Kolonkarzinom sukzessive Lymphknotenmetastasen in 3 Lymphknotenstationen, in der epikolischen, parakolischen und mesenterialen Lymphknotengruppe, bevor Fernmetastasen bestehen (63). Über das Pfortadersystem streut der Tumor in Leber, Lunge und Skelett, im Spätstadium zeigen sich auch Filiae in Gehirn. Weiss et al. (78) beschrieb 1982 eine heute angezweifelte „Metastasen-kaskade“, wonach Metastasen sich zuerst in der Leber ansiedeln, danach in der Lunge und erst dann in anderen Lokalisationen. Seine Hypothese besagt, dass bei Patienten ohne Lebermetastasen sich in der Regel auch anderenorts keine Fernmetastasen finden. Beim Rektumkarzinom zeigen sich häufiger lokoregionäre Rezidive mit Peritonealkarzinose und Kreuzbeinfiltration (63).

Das Verteilungsmuster der Metastasen des hier betrachteten Patientenkollektivs entsprach dem der Literatur. Häufigste Lokalisation von Fernmetastasen waren die Leber bei 66 Patienten und die Lunge bei 29 Patienten. Damit waren 69 % der Kolonkarzinompatienten von Lebermetastasen betroffen, aber auch 59 % der Rektumkarzinompatienten. Nur vereinzelt waren ossäre Filiae (5 Patienten) und Gehirnmastasen (2 Patienten) aufgetreten. Widersprechend der Hypothese von Weiss (78) wurden bei einigen Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom primär keine Leberfiliae nachgewiesen (7 % der Patienten). Bei 5 Patienten zeigten sich initial Lungenmetastasen, bei 1 Patienten wurden zuerst ossäre Metastasen gefunden und ebenfalls bei 1 Patienten Filiae im Bereich der Nebenniere. Bei 41 Patienten entwickelte sich ein Lokalrezidiv, 38 % der Rektumkarzinompatienten waren davon betroffen und 33 % der Kolonkarzinompatienten.

Bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Tumorleiden ist die Indikation bezüglich des weiteren Procedere streng zu prüfen. Bei einem fortgeschrittenen Karzinom mit Lokalrezidiv oder dem Vorliegen von Fernmetastasen muss zunächst die Resektabilität interdisziplinär diskutiert werden. Wird diese verneint, ist eine systemische Chemotherapie zu erwägen. Auch wenn nur in Einzelfällen Langzeitremissionen erreicht werden, so hat die palliative Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom einen nachweisbaren Nutzen. Bei moderater bis geringer Toxizität und ambulanter

Durchführbarkeit wird die mediane Lebenserwartung gegenüber nicht behandelten Patienten signifikant verbessert (63). Dies entspricht den Empfehlungen in den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (1). Bei Patienten im Rezidivstadium UICC III muss geprüft werden, ob eine chirurgische Resektion möglich und sinnvoll, und ob anschließend eine adjuvante oder palliative Therapie einzuleiten ist. Man geht davon aus, dass bei 5-10 % der Patienten durch frühzeitige chirurgische Rezidiv- oder Metastasentherapie eine Lebensverlängerung bzw. Heilung erreicht werden kann (62). Voraussetzung hierfür ist eine R₀-Resektion. Ist der Tumor nicht operabel, so ist entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft die Indikation für eine palliative Chemotherapie gegeben (1).

Bei 19 Patienten lag ein UICC-Stadium III vor mit lokalem Tumorrezidiv und Infiltration der Umgebung ohne Fernmetastasen. Bei 9 Patienten war vor Einleitung der palliativen Chemotherapie eine adjuvante Therapie erfolgt. Bei 7 Patienten war bereits eine palliative Therapie voraus gegangen, die Hochdosistherapie mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bedeutete hier bereits die second line Therapie. Ein Patient befand sich bei Diagnosestellung in schlechtem Allgemeinzustand (PS 3), weswegen von einer primären chirurgischen Resektion abgesehen werden musste und lediglich die palliative Tumorthherapie eingeleitet werden konnte. Auch dies entspricht den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft, wonach ein schlechter Allgemeinzustand im UICC-Stadium III (PS > 2) eine Kontraindikation für eine adjuvante Chemotherapie darstellt (1). Bei ebenfalls einem Patienten wurde die palliative Chemotherapie im Rezidivstadium III auf Grund seines hohen Lebensalters und der fortgeschrittenen Krankheitssituation eingeleitet. Lediglich bei einem Patienten, der mit 60 Jahren vergleichsweise jung und in gutem Allgemeinzustand war (PS 0), war nicht ersichtlich, warum im UICC Stadium III keine adjuvante Therapie entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft erfolgte.

Bei 81 Patienten bestand zu Therapiebeginn ein Tumor im UICC-Stadium IV, womit die Indikation einer Palliativtherapie entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft gegeben war. Bei insgesamt 58 % der Patienten stellte die Therapie die first line Therapie dar, bei 38 % der Patienten handelte es sich um die second line Therapie, und bei 4 % der Patienten war die Hochdosistherapie mit 5-FU/Folinsäure bereits die third line Therapie.

Betrachtet man also das Gesamtkollektiv, so wurde bei 99 % der Patienten mit einer palliativen Chemotherapie den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft entsprochen.

4.4. Therapiedaten

In vitro Experimente von Houghton et al (33) zeigten 1990 eine effektivere 5-fluorouracilvermittelte Hemmung der Thymidylatsynthetase durch eine verlängerte Applikation von Folsäure. Die Konzentration der Tetrahydrofolsäure in den Tumorzellen war deutlich höher, wenn die Folsäure über 24 Stunden gegeben wurde als bei einer 4-stündigen Gabe. Im Jahre 1991 zeigten Moran und Scanlo (50), dass durch eine längere Applikationsdauer von beiden Substanzen, 5-Fluorouracil und Folsäure die zytotoxischen Effekte in menschliche Karzinomzelllinien weiter verbessert werden. Ein Jahr später zeigten auch Boarman und Allegra, dass die längere Gabe bereits niedriger Dosen Folsäure günstige Auswirkungen auf die Stabilisierung des intrazellulären ternären Komplexes aus Thymidylatsynthetase, 5-Fluorouracilmetabolite und Folsäure hatte (8).

Ardalan war der erste, der diese experimentellen Daten in einer klinischen Studie anwendete. Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom mit einer simultanen Infusion von hochdosiertem 5-Fluorouracil und Calciumfolinat über 24 Stunden zeigte gute Ergebnisse (3), limitierend waren jedoch Ausfällungen von Calciumsalzen im Katheter (4, 13). Aus diesem Grund ging man dazu über, Calciumfolinat als 2-h-Kurzinfusion vor der hochdosierten 24-h-Dauerinfusion vom 5-Fluorouracil zu applizieren. Die Überlegenheit dieses Schemas gegenüber der Bolusgabe von 5-Fluorouracil und Folsäure konnte nachgewiesen werden (76). Vor allem im europäischen Raum kam dieses Schema seitdem zu einer weiten Anwendung.

In dieser Studie untersuchten wir Patienten, die entsprechend dem Ardalan-Schema eine Hochdosistherapie mit 5-Fluorouracil und Folsäure erhalten haben. Bei einem Teil der Patienten wurde Folsäure in Form von Natriumfolinat gegeben, welches simultan mit 5-Fluorouracil über 24 Stunden appliziert werden konnte. Vergleichend hierzu hatte

eine zweite Patientengruppe die Hochdosistherapie in herkömmlicher Form mit Calciumfolinat wie oben beschrieben erhalten.

Insgesamt wurden 607 simultane 5-Fluorouracil/Natriumfolinat-Infusionen appliziert. Hierbei war kein Infusionszwischenfall zu verzeichnen, es kam in keinem Fall zu einer erkennbaren Ausfällung von Salzen oder zu einer Katheterokklusion. Ähnlich Ergebnisse lieferte Hartung et al. (28), der ebenfalls unter simultaner Gabe von Natriumfolinat und 5-Fluorouracil (1178 Applikationen) keine Katheterkomplikation beobachten musste. So kann postuliert werden, dass die beiden Arzneimittel 5-Fluorouracil und Natriumfolinat für die simultane Applikation kompatibel sind.

Ardalan et al. ermittelte in einer Phase I Studie die mittlere tolerierbare Dosis von 5-FU mit 2600 mg/m^2 . Im Verlauf seiner Phase II Studie musste die Dosis auf Grund von Unverträglichkeiten bei 4 von 22 Patienten auf 2100 mg/m^2 und bei einem Patienten auf 1600 mg/m^2 reduziert werden (3). In weiteren Studien zur wöchentlichen Hochdosisbehandlung mit 5-FU als 24-h-Infusion lagen die 5-FU-Dosen zwischen $2000\text{-}2600 \text{ mg/m}^2$. Wie bei Ardalan, musste auch hier bei schlechter Verträglichkeit die Dosierung einzelner Patienten angepasst werden (39, 42, 44, 64, 67, 75-77, 82).

Entsprechend der Studiendaten wurde bei unserem untersuchten Patientenkollektiv 5-FU im Median mit einer Dosierung von 2100 mg/m^2 , einem Maximum von 3000 mg/m^2 und einem Minimum von 1500 mg/m^2 angewendet. Beim Auftreten von schwerwiegenden Toxizitäten musste die Dosis bei 22 Patienten $< 2000 \text{ mg/m}^2$ angepasst werden (16 Patienten mit Calciumfolinat (25 %) versus 6 Patienten mit Natriumfolinat (33 %)). Eine Dosisanpassung war unter der Therapie mit Calciumfolinat also bei einem Viertel der Patienten notwendig, während unter Natriumfolinat dies bei einem größeren Anteil, bei einem Drittel der Patienten nötig war. Dieses Ergebnis ist sicher nur wenig aussagekräftig, da wie im folgend beschrieben wird insgesamt keine schlechtere Verträglichkeit von Natriumfolinat nachgewiesen werden konnte. Die Dosisreduzierung wurde nach individuell den Patienten betreffenden Kriterien und durch Einschätzung des jeweilig behandelnden Arztes vorgenommen. Es wurden keine „harten Kriterien“ definiert, die das Ergebnis objektivieren könnten.

Die Folsäure wurde von Ardalan et al. in seinem Therapieregime in Form von Calciumfolinat in einer hohen Dosierung von 500 mg/m^2 appliziert (3). Diese

Dosierung wurde konsequent und ausnahmslos bei allen Patienten angewandt, es gab keine Indikation, die Folinsäuredosis zu reduzieren. Identische Dosierungen wurden in weiteren vergleichbaren Studien verwandt (39, 42, 44, 64, 75-77). Stoffregen et al. berichtete in einer Studie über die dosisreduzierte Anwendung von Folinsäure im Ardalan-Regime. Fluorouracil wurde ebenfalls in einer relativ niedrigen Dosis von 2000 mg/m² appliziert mit nur 200 mg/m² Folinsäure. Bei guten Ergebnissen beschreibt er seine Dosierung als ein effektives Behandlungskonzept mit möglicherweise niedrigeren Nebenwirkungen und niedrigeren Kosten im Vergleich zum Schema von Ardalan (67).

In unserer Studie wurde die Folinsäure wie von Ardalan empfohlen in der Dosierung 500 mg/m² angewandt, unabhängig von der Darreichungsform als Natriumfolinat oder Calciumfolinat. Auch bei uns musste, wie in den obig zitierten Arbeiten, in keinem Fall eine Dosisreduzierung vorgenommen werden. Anhand unserer Daten ergaben sich keine Einwände gegen die Dosierung der Folinsäure entsprechend dem Ardalan-Schema.

4.5. Verträglichkeit und Verlauf

4.5.1. Toxizitäten

Ein wichtiger Aspekt in der Beurteilung einer palliativen Chemotherapie ist neben Ansprechen und Überleben die Verträglichkeit der Therapie. Ist ein Patient an einem fortgeschrittenem Malignom erkrankt, dass nur noch palliativ behandelt werden kann, ist es um so wichtiger, eine Therapie anzubieten, die möglichst wenig lebens einschränkend ist. Die Therapie sollte also in ihrer Durchführbarkeit patientenfreundlich sein und möglichst wenige Nebenwirkungen mit sich bringen.

Ardalan et al. berichtet in seiner Phase II Studie von nur 11 Episoden höhergradiger Toxizitäten bei insgesamt 560 Applikationen bei 22 Patienten (WHO Grad II/III Toxizitäten, keine Grad IV Toxizität). Beobachtet wurden vor allem das Auftreten von Diarrhoen, Mukositen und das Hand-Fuß-Syndrom. Ardalan beobachtete keine schweren hämatologischen Toxizitäten (3). Ähnliche Ergebnisse einer guten Verträglichkeit des Ardalan-Schemas zeigten vergleichbare Therapiestudien.

Bei Köhne et al. zeigten in einer randomisierten Phase III Studie 22 % der Patienten schwerwiegende Diarrhoen, was deutlich mehr Patienten waren als unter dem Mayo Clinic Protokoll (9 %). Ansonsten traten nur wenige Grad III/IV Toxizitäten auf (42). In der Studie von Lorenz et al. waren nur die Hälfte aller Applikationen ohne Nebenwirkungen, allerdings waren Grad III/IV Toxizitäten nur nach 23 von 580, also bei 4 % der Applikationen aufgetreten. Führende Nebenwirkung war auch hier die Diarrhoe (44). Stoffregen et al. beobachtete nur bei einem Patienten eine Grad III Diarrhoe von insgesamt 69 untersuchten Patienten. Die insgesamt geringe Anzahl von Toxizitäten war vereinbar mit der dosisreduzierten Anwendung von 5-FU/Ca-FA (67). In einer multizentrischen Studie berichtete Weh et al. 1994 von insgesamt moderaten Toxizitäten bei 48 untersuchten Patienten. Die häufigsten Toxizitäten waren Diarrhoe, Mukositis und Übelkeit. Auch hier kam es nur bei wenigen Patienten zum Auftreten von hochgradigen Toxizitäten. Diese Ergebnisse bestätigten sich in der auch von Weh et al. 1998 durchgeführten randomisierten Phase III Studie (76). Ebenfalls von ähnlichen Ergebnissen berichtete Wein et al. 2001 bei zwar adjuvant aber ebenfalls entsprechend dem Ardalan-Schema therapierten Patienten. Die einzige höhergradige Toxizität war auch hier die Diarrhoe (77) (vgl. Tab. 17).

In der Phase II Studie von Hartung et al. wurde Calciumfolinat durch Natriumfolinat ersetzt. Auch hier war wieder die Diarrhoe die am häufigsten beobachtete höhergradige Toxizität. Häufiger als in den vergleichbaren Studien mit Calciumfolinat wurde ein schwerwiegendes Hand-Fuß-Syndrom beobachtet (vgl. Tab. 17). Ansonsten schlussfolgerte Hartung, dass das Toxizitätsprofil von Natriumfolinat mit dem von Calciumfolinat vergleichbar sei (28).

Bei unserem Patientenkollektiv traten bei 62 % der Patienten unter 5-Fu/Ca-FA Toxizitäten auf. Höhergradige Toxizitäten waren auch hier insgesamt selten, eine Grad III/IV Diarrhoe trat bei 8,5 % der Patienten und einer Grad III/IV Nausea bei 1,2 % der Patienten auf. Diese Ergebnisse entsprachen den Literaturdaten.

Im Vergleichskollektiv mit 5-FU/Na-FA wurden bei 66 % der Patienten Nebenwirkungen beobachtet. Insgesamt waren höhergradige Toxizitäten ähnlich selten wie unter Calciumfolinat zu verzeichnen. Die Grad III/IV Diarrhoe war auch unter Natriumfolinat die häufigste schwerwiegende Toxizität (11,4 % der Patienten), bei 5,7 % trat schweres Erbrechen auf und bei 2,9 % eine Mukositis WHO Grad III. Das

häufige Auftreten schwerwiegender Hand-Fuß-Syndrome wie von Hartung et al. beschrieben konnte nicht beobachtet werden. Aufgefallen war bei einem Patienten unter der Therapie eine schwere Arrhythmie WHO Grad III. Bei diesem Patienten wurde die Therapie mit Natriumfolinat abgebrochen und mit Calciumfolinat weitergeführt. Auch Hartung berichtete von 2 Patienten mit erheblichen kardialen Problemen unter der Therapie mit Natriumfolinat (28), während unter Calciumfolinat derartige Probleme nicht beschrieben sind.

Der Therapieabbruch auf Grund von Nebenwirkungen war insgesamt selten. Unter Calciumfolinat hatten 5 Patienten die Therapie vorzeitig nach Auftreten schwerer Toxizitäten beendet (7,6 % der Patienten), unter der Therapie mit Natriumfolinat schieden 2 Patienten (11 % der Patienten) aus diesem Grund vorzeitig aus.

Schlussfolgernd konnte gesagt werden, dass Natriumfolinat bezüglich der Häufigkeit und Schwere der aufgetretenen Nebenwirkungen mit Calciumfolinat vergleichbar war. Betrachtet wurde die relative Häufigkeit der Toxizitäten pro Anzahl der Patient und pro Anzahl der Applikationen. Sowohl im Vergleich unserer beiden Therapiegruppen als auch im Literaturvergleich ergaben sich entsprechende Ergebnisse. Hervorzuheben war die beobachteten kardialen Komplikationen unter Natriumfolinat bei einem Patienten. Auf Grund dieser Beobachtung war zu empfehlen, bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen insbesondere Herzrhythmusstörungen, Natriumfolinat unter besonderer Überwachung anzuwenden und eventuell Calciumfolinat vorzuziehen.

Tab.17: Häufigkeit von Grad III/IV Toxizitäten pro Anzahl der Patienten (in %) , Vergleich mit Literaturdaten.

	Grad III/IV Toxizitäten				
	Nausea	Emesis	Diarrhoe	Mukositis	HFS
5-FU/Ca-Folinat	1,2 %	0 %	8,5 %	0 %	0 %
B. Ardalan et al. (3) J. Clin. Oncol., 1991	0 %	0 %	9 %	4,5 %	4,5 %
C.H. Köhne et al. (39) J. Clin. Oncol., 1998	3 %	5 %	21 %	2 %	7 %
C.H. Köhne et al. (42) J. Clin. Oncol., 2003	4 %	5,7 %	22 %	5 %	4 %
M. Lorenz et al. (44) Onkologie, 1997	9 %	9 %	31 %	-	-
C. Stoffregen et al. (67) Onkologie, 1996	4,3 %	-	1,4 %	1,4 %	1,4 %
H.J. Weh et al. (75) Ann. Oncol., 1994	10 %	-	10 %	4 %	4 %
H.J. Weh et al. (76) Onkologie, 1998	5,9 %	-	7,3 %	1,5 %	1,5 %
A. Wein et al. (77) Z. Gastroenterol., 2001	0 %	0 %	16 %	0 %	0 %
5-FU/Na-Folinat	0 %	5,7 %	11,4 %	2,9 %	0 %
G. Hartung et al. (28) Onkologie, 2001	2 %	3,9 %	21,5 %	9 %	11,7 %

4.5.2. Tumoransprechen

Wichtiger Verlaufsparemeter im Rahmen der Tumorthapie ist das Tumoransprechen. Bei jeder Staginguntersuchung wird dokumentiert, ob das Tumorleiden fortschreitend, gleich bleibend oder rüclläufig ist. Um eine Aussage über die Wirksamkeit eines Therapieschemas treffen zu können, ist das beste Tumoransprechen im Laufe der Therapie bedeutsam.

Wie schon dargestellt, handelte es sich bei unserer Studie um ein inhomogenes Patientenkollektiv. In beiden Therapiegruppen gab es einen großen Anteil bereits vorbehandelter Patienten. Die Hochdosistherapie war in der Calciumfolinat-Gruppe für 52 % der Patienten die first line Therapie, für 42 % die second line Therapie und für 6 % bereits die third line Therapie. In der Gruppe primär mit Natriumfolinat therapierten Patienten war es bei 67 % der Patienten die first line Therapie und bei 33 % die second line Therapie. Der Literaturvergleich ist hier schwierig, da in prospektiven Studien häufig nur first line therapierte Patienten untersucht wurden. Trotzdem soll eine kurze Darstellung erfolgen.

Ardalan stellte in seiner Phase II Studie ein ähnlich inhomogenes Patientenkollektiv vor. Von 22 Patienten waren 10 Patienten vorbehandelt, so dass die Hochdosistherapie mit 5-FU/Ca-FA für diese eine second line Therapie darstellte. In der Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten erreichte Ardalan ein Tumoransprechen bei 58 % der Patienten, in der Gruppe der vorbehandelten Patienten zeigten immerhin 30 % ein Ansprechen im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission. Im gesamten Patientenkollektiv zeigten 45 % ein Tumoransprechen (3). Köhne et al. berichtete 1998 in einer Studie von einer Ansprechrate von 40 % bei nicht vorbehandelten Patienten (39). In der von Köhne et al 2003 durchgeführten Phase III Studie wurden ebenfalls ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten untersucht. Köhne erreichte hier lediglich eine Ansprechrate von 17 % (42). Auch Lorenz et al. untersuchte ein Patientenkollektiv, welches bereits vortherapiert war (second line Therapie für 100 % der Patienten). Er beschrieb bei 34 % der Patienten ein Tumoransprechen, was der von Ardalan erreichten Rate bei vorbehandelten Patienten entsprach (44). Auch bei Stoffregen et al. wurden sowohl first als auch second line therapierte Patienten untersucht. Ein Tumoransprechen konnte bei 37 % der nicht vorbehandelten und bei 4 % der vorbehandelten Patienten dokumentiert werden (67). Für die Gruppe der second line therapierten Patienten stellte

dies ein erstaunlich schlechtes Ergebnis dar, wobei Stoffregen nicht näher darauf einging. Zu diskutieren wäre hier die Bedeutung der von ihm vorgenommenen Dosisreduktion. Weh et al. untersuchte 1994 in seiner Studie ein Patientenkollektiv, in dem alle Patienten zum Teil sogar mehrfach vorhertherapiert waren. Eine entsprechend niedrigere Ansprechrate von 9 % wurde erreicht (75). In einer 1998 durchgeführten Studie mit nicht vorherbehandelten Patienten hingegen erreichte Weh et al. eine Ansprechrate von 23,4 % (76). In der Arbeit von Wein et al. 2001 wurden keine Angaben bzgl. der Ansprechraten gemacht (77).

Bei unserem Patientenkollektiv der mit 5-FU und Calciumfolinat behandelten Patienten konnte ein Gesamtansprechen von 25 % erreicht werden, wobei in der Gruppe der first line therapierten Patienten 38 % der Patienten ein Ansprechen im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission zeigten und in der Gruppe der vorherbehandelten Patienten 10 %. Die Ergebnisse aus der „täglichen Praxis“ bezüglich der Remissionsrate waren also vergleichbar mit den Daten der zitierten Studien (Ansprechen bei nicht vorherbehandelten Patienten 17 - 58 %, bei vorherbehandelten Patienten 4 - 34 %).

Hartung et al. (28) erreichte in seiner Phase II Studie mit 5-FU und Natriumfolinat bei nicht vorherbehandelten Patienten eine Ansprechrate von 37,2 %, was ein vergleichbar gutes Ergebnis wie unter der herkömmlichen Therapie mit 5-FU und Calciumfolinat darstellte.

Unter der Therapie mit Natriumfolinat wurde in unserer Studie eine Remissionsrate von 44 % erreicht. Unter den first line therapierten Patienten zeigten 50 % ein Therapieansprechen. Die Gruppe der vorherbehandelten Patienten bestand nur aus 6 Patienten, so dass hier das gute Ergebnis mit einer Ansprechrate von 33 % nur wenig aussagekräftig ist. Insgesamt führte die Behandlung mit Natriumfolinat, wie schon von Hartung et al. gezeigt, zu vergleichbaren Therapieergebnissen bezüglich des Tumoransprechens wie Calciumfolinat.

Tab.18: Tumoransprechen pro Anzahl der Patienten (in %) , Vergleich mit Literaturdaten.

	Tumoransprechen (CR+PR)		
	nicht vorbehandelte Patienten	vorbehandelte Patienten	Gesamtergebnis
5-FU/Ca-Folinat	38 %	10 %	25 %
B. Ardalan et al. (3) J. Clin. Oncol., 1991	58 %	30 %	45 %
C.H. Köhne et al. (39) J. Clin. Oncol., 1998	40 %	-	40 %
C.H. Köhne et al. (42) J. Clin. Oncol., 2003	17 %	-	17 %
M. Lorenz et al. (44) Onkologie, 1997	-	34 %	34 %
C. Stoffregen et al. (67) Onkologie, 1996	37 %	4 %	25 %
H.J. Weh et al. (75) Ann. Oncol., 1994	-	9 %	9 %
H.J. Weh et al. (76) Onkologie, 1998	23,4 %	-	23,4 %
5-FU/Na-Folinat	50 %	33 %	44 %
G. Hartung et al. (28) Onkologie, 2001	37,2 %	-	37,2 %

4.5.3. Time to Progression

Neben dem Tumoransprechen ist die Zeit bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung ein wichtiger Verlaufsparemeter. Die progressionsfreie Zeit unter der palliativen Therapie mit 5-FU und Calciumfolinat beträgt in verschiedenen Studien zwischen 5,6 und 7,1 Monaten bei nicht vorbehandelten Patienten (39, 42). In unserem mit Calciumfolinat behandelten Patientenkollektiv betrug die TTP 5 Monate. Das etwas schlechtere Ergebnis ist auf das inhomogene Patientenkollektiv mit einem großen Anteil second bzw. third line behandelter Patienten zurückzuführen.

Hartung et al. (28) berichtete von einer etwas günstigeren medianen progressionsfreien Zeit von 8,5 Monaten unter der Hochdosistherapie mit 5-FU und Natriumfolinat im Vergleich zur Therapie mit Calciumfolinat. Auch hier ist unser erreichtes Ergebnis mit 7 Monaten etwas schlechter. Während Hartung et al. wiederum ein Kollektiv aus ausschließlich first line behandelten Patienten betrachtete, beinhaltet unser Ergebnis einen Anteil vorbehandelter Patienten. Beim Vergleich der eigenen beiden Therapiegruppen können auch wir wie Hartung ein längeres progressionsfreies Intervall unter der Therapie mit Natriumfolinat vermerken (5 versus 7 Monate).

4.5.4. Überlebensdaten

Die Colorectal Cancer Collaborativ Group veröffentlichte im Herbst 2000 Ergebnisse einer Metaanalyse bezüglich der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem KKK (17). Hier wurde ein medianes Überleben vom Beginn der palliativen Tumorbehandlung von 11,7 Monaten ermittelt. Einzelne Studien konnten bessere Ergebnisse zeigen. Das mediane Überleben unter der palliativen Therapie mit hochdosiertem 5-FU und Calciumfolinat betrug in verschiedenen Studien zwischen 11 und 19 Monaten (39, 42, 44, 67, 75, 76).

In unserer Arbeit wurde das mediane Überleben seit Beginn der palliativen Tumorthherapie des gesamte Patientenkollektiv betrachtet. In der Gruppe sind sowohl first als auch second oder third line behandelte Patienten. Es wurde eine medianes Überleben von 21 Monaten erreicht, was im Vergleich mit den Literaturdaten ein sehr gutes Ergebnis darstellt. Es ist davon auszugehen, dass hier für den einzelnen Patienten

in der individuellen Betreuung stets versucht wurde ein optimale Therapie anzubieten. Das gute Ergebnis spricht sehr dafür, dass dieses Ziel erreicht wurde.

Die Gruppe der first line mit 5-FU und Calciumfolinat behandelten Patienten erreichte ein medianes Überleben von 14 Monaten. Bei einem Range des medianen Überlebens von 11-19 Monaten ist dies ebenfalls ein mit den Literaturdaten vergleichbares Ergebnis.

Unter der Therapie mit Natriumfolinat ergab die Studie von Hartung et al. (28) ein mittleres Überleben von 16,5 Monaten. Bezüglich unseres Patientenkollektivs konnte nach Abschluss des Beobachtungszeitraums noch keine Aussage über das mittlere Überleben der first line behandelten Patienten getroffen werden. Zu diesem Zeitpunkt lebten 67 % der Patienten. 33 % der Patienten hatten bereits ein Überleben > 12 Monate erreicht. In Anlehnung an die Daten von Hartung et al. konnte auch hier gesagt werden, dass unter Natriumfolinat keine schlechteren Therapieergebnisse im Vergleich zu Calciumfolinat zu erwarten sind.

4.6. Lebensqualität

Neben Verträglichkeit, Tumorsprechen und Überleben gilt der Erhalt der Lebensqualität von Karzinompatienten als wichtiges erklärtes Ziel im Rahmen einer palliativen Chemotherapie (16, 18, 25). Allein die Überlebenszeit gilt als unzureichender Parameter zur Beurteilung der Qualität und Effizienz einer palliativen Tumorthherapie.

In Studien konnte gezeigt werden, dass ambulant durchgeführte Therapien eine wesentlich geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten bedeutet. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass bei ambulant versorgten Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Tumorleiden der Schmerzmittelverbrauch geringer ist als in einem vergleichbarem Kollektiv stationär behandelter Patienten. Die Autoren folgerten, dass allein die vertraute Umgebung und die Fürsorge der Angehörigen zu einer besseren Kompensation der Krankheit und der damit verbundenen Schmerzen führt (74). Smeenk et al. stellte 1998 in einer systematischen Übersicht Studien mit der Fragestellung nach der Effektivität der ambulanten Versorgung von Tumorpatienten vor. In keiner Arbeit

konnte ein negativer Effekt bezüglich der Lebensqualität nachgewiesen werden (66). Ardalan et al. berichtete, dass alle Patienten unter der Therapie mit 5-FU/Ca-FA einen Erhalt oder sogar eine Steigerung der Lebensqualität angaben. Zu einer Hospitalisierung auf Grund höhergradiger Toxizitäten kam es nur nach 2 von 560 Applikationen. Ansonsten war das Regime komplett ambulant durchführbar (3). Vor diesem Hintergrund war zu prüfen, ob die ambulante Durchführbarkeit der 5-FU Hochdosischemotherapie durch den Einsatz von Natriumfolinat in irgendeiner Form beeinflusst wurde.

Wie dargestellt, kam es unter der Therapie mit Natriumfolinat zu keinem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu Calciumfolinat. Im Verlauf der Therapien kam es sogar zu deutlich weniger Hospitalisierungen (26 % der Patienten versus 46 %), wobei die Anzahl der therapiebedingten Krankenhausaufenthalte unter Natriumfolinat etwas häufiger waren (17% versus 10%). Insgesamt war die Therapiedurchführung unter Natriumfolinat ebenso wie unter Calciumfolinat ambulant möglich.

Als eine Steigerung der Lebensqualität wurde gewertet, dass durch den Einsatz von Natriumfolinat die Verweildauer der Patienten in der Praxis verkürzt werden konnte. Bei der Gabe von Calciumfolinat musste der Patient pro Applikation 2 Stunden länger in der Praxis verbringen, auf Grund der notwendigen sequenziellen Applikation von Calciumfolinat und 5-FU. Im Laufe einer durchschnittlichen Therapie kam es so zu einer erheblichen Reduktion der notwendigen Aufenthaltszeit des Patienten in der Praxis unter Natriumfolinat gegenüber einer Therapie mit Calciumfolinat (3,2 Stunden versus 38 Stunden).

Durch den Einsatz von Natriumfolinat blieb die ambulante Durchführbarkeit der palliativen Therapie uneingeschränkt möglich. Die kürzere Verweildauer des Patienten in der Praxis stellte für diesen einen sehr positiven Effekt dar und wurde als eine Steigerung der Lebensqualität gewertet.

4.7. Ökonomische Aspekte

Zuletzt wurde das Augenmerk auf Therapieaufwand und -kosten für die behandelnde Praxis gerichtet. Bereits in vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die ambulante Patientenversorgung bei guter Durchführbarkeit der Therapie neben einer Steigerung der Lebensqualität eine deutliche Kostenreduktion mit sich bringt (6, 12, 45, 58). Auch wenn es ethisch umstritten ist, bei der Therapie von Karzinompatienten die Kosten zu diskutieren (7), ist es zunehmend ein Anliegen der Gesundheitssysteme, Kosten einzusparen. Deshalb ist es von Bedeutung, Therapieregime im Einzelnen neben der Effektivität auf ihre Kosten zu prüfen.

Im Rahmen der Arbeit wurde die Bedeutung der Behandlungszeit für die Praxis und die dadurch entstehenden Kosten unter einer Therapie mit 5-FU/Calciumfolinat versus 5-FU/Natriumfolinat betrachtet. Auf Grund der notwendigen Vorlaufzeit von Calciumfolinat (2 Stunden pro Applikation) und der dadurch deutlich längeren Inanspruchnahme eines Therapieplatzes durch den Patienten ergab sich für die Therapie mit Calciumfolinat eine gravierend höhere Belastung für die Praxis (400 Therapieplatzstunden pro Monat versus 33,3 Stunden pro Monat). Auch Hartung et al. beschreibt die deutliche Kosteneinsparung durch die verkürzte Behandlungszeit für ambulante Patienten (28). Bei vergleichbarer Effektivität konnte also festgestellt werden, dass durch den Einsatz von Natriumfolinat Kosten gesenkt werden konnten.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Daten einer palliativen Hochdosismotherapie mit 5-Fluorouracil und Folsäure in Form von Natriumfolinat respektive Calciumfolinat bei 100 konsekutiv behandelten, nicht selektierten Patienten mit weit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom untersucht. Es wurde die Frage gestellt nach der gleichwertigen Anwendbarkeit von Natriumfolinat im Vergleich zu Calciumfolinat. Die Betreuung der Patienten erfolgte in einer onkologischen Schwerpunktpraxis. Die Therapie wurde bei allen Patienten komplett ambulant durchgeführt. Die Therapieergebnisse wurden verglichen mit Literaturdaten vor der Fragestellung, in wie fern sich die Therapiedaten eines nicht selektierten Patientenkollektivs aus der täglichen Praxis in prospektiv durchgeführter klinischer Studien widerspiegeln.

5-Fluorouracil und Natriumfolinat wurden simultan über 24 Stunden appliziert, womit man dem ursprünglich von Ardalán et al. im Jahre 1991 beschriebenen Therapieregime einer 24 Stundenapplikation von 5-Fluorouracil und Folsäure nahe gekommen ist (3). Im Vergleich dazu erfolgte die sequenzielle Applikation von Calciumfolinat als 2-h-Kurzinfusion und 5-Fluorouracil als 24-h-Infusion nach dem AIO-Schema bzw. modifizierten Ardalán-Schema auf Grund der Inkompatibilität von Calciumfolinat und 5-Fluorouracil bei simultaner Infusion (4, 76).

Insgesamt erfolgten 607 Applikationen von 5-Fluorouracil und Natriumfolinat. In keinem Fall kam es zu einer Okklusion des Kathetersystems durch Ausfällung von Salzen wie unter der Anwendung von Calciumfolinat beschrieben. So konnte davon ausgegangen werden, dass die beiden Medikamente 5-FU und Natriumfolinat zur simultane Applikation kompatibel sind. Dies entspricht den Ergebnissen von Hartung et al. (28).

Im Vergleich der Therapiegruppen zeigten sich unter Natrium- und Calciumfolinat ähnliche Nebenwirkungsprofile. Insgesamt waren die Toxizitäten mild. Häufigste Toxizitäten waren in beiden Gruppen die Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Mukositis und das Hand-Fuß-Syndrom. Schwerwiegende Toxizitäten waren in beiden Gruppen vergleichbar selten. Auffallen war unter Natriumfolinat eine Arrhythmie WHO Grad III. Hartung et al. beschrieb ebenfalls in 2 Fällen kardiale Komplikationen.

Auf Grund weiter Einschlusskriterien wurde hier ein sehr inhomogenes Patientenkollektiv betrachtet, das nur sehr bedingt mit herkömmlichen Studiendaten vergleichbar war. Dennoch wurden bei sehr guten Ansprechraten (Na-FA: 44 %, Ca-FA 25 %) gute Behandlungsergebnisse mit einer medianen progressionsfreien Zeit unter Natriumfolinat von 7 Monaten und unter Calciumfolinat von 5 Monaten ermittelt. Diese Daten sind vergleichbar mit Ergebnissen aus herkömmlichen Studien.

Das mediane Überleben des Gesamtpatientenkollektivs seit Beginn der palliativen Tumorthherapie betrug 21 Monate. Im Vergleich mit Literaturdaten stellte dies ein sehr gutes Ergebnis dar. Das mediane Überleben der first line mit Calciumfolinat behandelten Patienten betrug 14 Monate, was ein den Literaturdaten entsprechendes Ergebnis darstellt. Über das mediane Überleben der first line mit Natriumfolinat behandelten Patienten konnte bei einem zu kurzen Beobachtungszeitraum keine abschließende Aussage getroffen werden.

Ein wichtiger Aspekt in der palliativen Chemotherapie ist der Erhalt der Lebensqualität der Patienten. Hierbei war die ambulante Durchführbarkeit einer Therapie sehr wichtig, die unter dem Einsatz von Natriumfolinat uneingeschränkt möglich war. Vorteilhaft konnte sogar die Verweildauer des Patienten in der Praxis verkürzt werden. Das Wegfallen des 2-stündigen Praxisaufenthalts zur Applikation von Calciumfolinat war aus Sicht des Patienten als ein Zugewinn an Lebensqualität zu werten.

Für die behandelnde Praxis bedeutet die kürzere Inanspruchnahme des Therapieplatzes eine Kostenersparnis und damit eine Steigerung der Wirtschaftlichkeit.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die Daten von Hartung et al. (28). Der Einsatz von Natriumfolinat erbrachte ähnliche Häufigkeiten und Schweregrade von Toxizitäten wie unter Calciumfolinat bei äquieffektiven Verlaufsdaten sowohl im internen Vergleich der Therapiegruppen als auch im Vergleich mit Daten herkömmlicher Studien. Als klarer Vorteil von Natriumfolinat war die Zeitersparnis auf Grund der fehlenden 2-stündigen Vorlaufzeit wie bei Calciumfolinat zu werten, was für den Patienten einen Zugewinn an Lebensqualität und die Therapieeinheit eine Kostensparung erbrachte. Somit ist der Einsatz von Natriumfolinat in der Hochdosistherapie mit 5-FU beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom zu befürworten.

6. Literaturverzeichnis

1. **Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Kolonkarzinom.** 3. Auflage, 2002.
2. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. **Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project.** *J Clin Oncol* 10:896-903; 1992.
3. **Ardalan B, Chua L, Tian E M, Reddy R, Sridhar K, Benedetto P, Richman S, Legaspi A, Waldman S, Morrell L et al.** A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 9:625-30.; 1991.
4. **Ardalan B, Flores M R.** A new complication of chemotherapy administered via permanent indwelling central venous catheter. *Cancer* 75:2165-2168; 1995.
5. **Beart R, Steele G J, Menck H, Chmiel J, Ocwieja K, Winchester D.** Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and Rectum: a national survey of the Commission on Cancer. *J Am Coll Surg* 181:225-236; 1995.
6. **Beck-Friis B, Norberg H, Strang P.** Cost analysis and ethical aspects of hospital-based home-care for terminal cancer patients. *Scand J Prim Health Care* 9:259-264; 1991.
7. **Berry R J, Bryan G.** Dare we count the cost of cancer chemotherapy? *Lancet* 2:516-518; 1978.
8. **Boarman D M, Allegra C J.** Intracellular metabolism of 5-formyl tetrahydrofolate in human breast and colon cell lines. *Cancer Res* 52:36-44.; 1992.
9. **Bogliolo G, Pannacciulli I, Desalvo L, Barsotti B, Lerza R, Mencoboni M, Arboscello E.** Advanced colorectal cancer: quality of life and toxicity in patients after weekly 24-hour continuous infusions of biomodulated 5- fluorouracil. *Anticancer Res* 20:501-4.; 2000.
10. **Bokemeyer C, Honecker F.** Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms: Behandlungsoptionen für ältere Patienten. *Onkologie* 26:48-53; 2003.
11. **Borner M M, Castiglione M, Bacchi M, Weber W, Herrmann R, Fey M F, Pagani O, Leyvraz S, Morant R, Pestalozzi B, Hanselmann S, Goldhirsch A.** The impact of adding low-dose leucovorin to monthly 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma: Results of a phase III trial. *Ann Oncol* 9:535-541; 1998.
12. **Borras J M, Sanchez-Hernandez A, Navarrou M, Mendez E, Ponton J L L, Espinas J A, Germa J R.** Compliance, satisfaction, and quality of life of patients with colorectal cancer receiving home chemotherapy or outpatient treatment: a randomised controlled trial. *BMJ* 322:1-5; 2001.
13. **Bruch H-R, Esser M.** Catheter Occlusion by Calcium Carbonate during Simultaneous Infusion of 5-FU and Calcium Folate. *Onkologie* 26:469-472; 2003.
14. **Buroker T, O'Connell M, Wieand H, Krook J, Gerstner J, Mailliard J, Schaefer P, Levitt R, Kardinal C, Gesme D Jr.** Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 12:14-20; 1994.
15. **Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, Skovsgaard T, Munier S, Martin C.** Randomized Comparative Study of Tegafur/Uracil and oral Leucovorin versus parenteral Fluorouracil and Leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20:3617-3627; 2001.
16. **Cascinu S, Labianca R, Daniele B, Beretta G, Salvagni S.** Survival and quality of life in gastrointestinal tumors: two different end points? *Ann Oncol* 12:S31-6.; 2001.
17. **Colorectal Cancer Collaborative Group:** Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 321:531-535; 2000.
18. **Conroy T, Bleiberg H, Glimelius B.** Quality of life in patients with advanced colorectal cancer: what has been learnt? *Eur J Cancer* 39:287-294; 2002.

19. **Coutinho A K, Rocha Lima C M. S.** Metastatic Colorectal Cancer: Systemic Treatment in the New Millennium. *Cancer Control* 10:224-238; 2003.
20. **De Gramont A, Bosset J-F, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne P-L, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne, L.** Randomized Trial comparing monthly low-dose Leucovorin and Fluorouracil bolus with bimonthly high-dose Leucovorin and Fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 15:808-815; 1997.
21. **De Gramont A, Figier A, Seymour M, et al.** Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-2947; 2000.
22. **Douillard J-Y, Cunningham D, Roth A D, et al.** Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 355:1041-1047; 2000.
23. **Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J A, Scheithauer W, Kohne C H.** Efficacy Of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: analysis of clinical trials. *Ann Oncol* 15(9):1330-1338; 2004.
24. **Giachetti S, Perpoint B, Zidani R, et al.** Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:136-147; 2000.
25. **Gough I R, Dalglish L I.** What value is given to quality of live assessment by health professionals considering response to chemotherapy for advanced cancer? *Cancer* 68:220-225; 1991.
26. **Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al.** Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU) / folinic acid (FA) + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:129a; 2002.
27. **Hartmann J T, Kohne C H, Schmoll H J, Daikeler T, Kanz L, Bokemeyer C.** Is continuous 24-hour infusion of 5-fluorouracil plus high-dose folinic acid effective in patients with progressive or recurrent colorectal cancer? A phase II study. *Oncology* 55:320-5.; 1998.
28. **Hartung G, Hofheinz R D, Wein A, Riedel C, Rost A, Fritze D, Kreuser E D, Drees M, Kuhnel J, Hehlmann R, Queisser W.** Phase II study of a weekly 24-hour infusion with 5-fluorouracil and simultaneous sodium-folinic acid in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 24:457-62.; 2001.
29. **Heidelberger C, Chaudhuri N K, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L.** Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature* 197:663-666; 1957.
30. **Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedel S.** Prognostic factors of rectum carcinoma - experience of the German Multicentre Study SGCRC. *German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. Tumori* 81 (3 Suppl):60-64; 1995.
31. **Hermanek P J, Wiebelt H, Riedel S, Staimmer D, Hermanek P.** Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 65:287-297; 1994.
32. **Hohenberger W, Hermanek P, König H J.** Kolon-, Rektum- und Analkanaltumoren. In: E. G. Hahn and J. F. Riemann (eds.), *Klinische Gastroenterologie.*, pp. 991-1024. Stuttgart, New York: Thieme; 1996.
33. **Houghton J A, Williams L G, Cheshire P J, Wainer I W, Jadaud P, Houghton P J.** Influence of dose of (6RS)leucovorin on reduced folate pools and 5-fluorouracil-mediated thymidylate synthase inhibition in human colon adenocarcinoma xenografts. *Cancer Res* 50:3940-3946; 1990 Jul 1.
34. **Hutchins L F, Unger J M, Crowley J J, Coltman C A, Albain K S.** Unterrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341:2061-2067; 1999.
35. **Jessup J, McGinnis L, Steele G J, Menck H, Winchester D.** The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 78:918-926; 1996.

36. **Jolivet J, Dayan A, Beauchemin M, Chahla D, Mamo A, Bertrand R.** Biochemical and Molecular Studies of Human Methenyltetrahydrofolate Synthetase. *The Oncologist* 1:248-254; 1996.
37. **Kalplan E L, Meier P.** Nonparametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistical Association* 53:457-481; 1995.
38. **Koehne C H, Grothey A, Bokemeyer C, Bontke N, Aapro M.** Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 12:435-442; 2001.
39. **Koehne C H, Schoffski P, Wilke H, Kaufner C, Andreesen R, Ohl U, Klaasen U, Westerhausen M, Hiddemann W, Schott G, Harstick A, Bade J, Horster A, Schubert U, Hecker H, Dorken B, Schmoll H J.** Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16:418-26.; 1998.
40. **Koehne C H, Van Cutsem E, Wils J A, et al.** Weekly high dose infusional 5-FU plus folinic acid with or without irinotecan in metastatic colorectal cancer: Interim safety results of EORTC study 40986. *Am Soc Clin Oncol* 21:134a; 2002.
41. **Koehne C H, Vanhoefer U, Hossfeld D K, Hoeffken K, Seeber S.** Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit 5-FU/Folinsäure und Irinotecan. *Dtsch Arztlbl* 99:A 292-294; 2002.
42. **Koehne C H, Wils J A, Lorenz G, Schoeffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M P, Kleeberg U, Ridwelski K, Souchon R, El-Sarafi M, Weiss U, Burkhard O, Rueckle H, Lichinitser M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur M L, Schmoll H J.** Randomized Phase III Study of High-Dose Fluorouracil Given as a weekly 24-hour Infusion with or without Leucovorin versus bolus Fluorouracil plus Leucovorin in Advanced Colorectal Cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 21:3721-3728; 2003.
43. **Lehnert T, Herfarth C.** Grundlagen und Wert der Lymphadenektomie beim kolorektalen Carcinom. *Chirurg* 67:889-899; 1996.
44. **Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C, Petrowsky H, Encke A.** Intravenous weekly high-dose infusion of 5-fluorouracil and folinic acid in pretreated patients with metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 20:222-225; 1997.
45. **Lowenthal R M, Piaszczyk A, Arthur G E, O'Malley S.** Home chemotherapy for cancer patients: cost analysis and safety. *Med J Aust* 165:184-187; 1996.
46. **Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, Metzger G, Zittoun J, Marquet J, Vandenbulcke J M, Misset J L, Schwarzenberg L, Fourtillan J B et al.** Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5- fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol* 4:685-96.; 1986.
47. **medacGmbH** Natriumfolinat. Investigators-Broschüre; 2001.
48. **Michael M, Zaleberg J R.** Chemotherapy for advanced colorectal cancer. *BMJ* 321:521-522; 2000.
49. **Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A.** Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-214; 1981.
50. **Moran R G, Scanlon K L.** Schedule-dependent enhancement of the cytotoxicity of fluoropyrimidines to human carcinoma cells in the presence of folinic acid. *Cancer Res* 51:4618-23.; 1991.
51. **Mross K, Semsek D.** Die Chemotherapie des Kolonkarzinoms. *Klinische Onkologie* 2000/01:215-225; 2000.
52. **Newland R C, Dent O F, Lyttle M N, Chapuis P H, Bokey E L.** Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 73 (8):2076-2082; 1994.
53. **Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group:** Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 10:904-911; 1992.

54. **O'Connell M J.** A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 63:1026-30; 1989.
55. **Peckham M, Pinedo H M, Veronesi U.** Oxford Textbook of Oncology. Fluoropyrimidines 1, pp. 530-534. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1995.
56. **Petrelli N, Douglass H Jr, Herrera L, Russell D, Stablein D, Bruckner H, Mayer R, Schinella R, Green M, Muggia F.** The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1990 Jan;8(1):185]. *J Clin Oncol* 7:1419-1426; 1989.
57. **Reingruber B.** Kolonkarzinom. In: H. D. Becker, W. Hohenberger, T. Junginger, and P. M. Söllag (eds.), *Chirurgische Onkologie*, pp. 399-438. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2002.
58. **Remonnay R, Devaux Y, Chauvin F, Dubost E, Carrere M O.** Economic evaluation of antineoplastic chemotherapy administered at home or in hospitals. *Int J Technol Assess Health Care* 18:508-519; 2002.
59. **Saltz L B, Cox J V, Blanke C, et al.** Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343:905-914; 2000.
60. **Saltz L B, Douillard J-Y, Pirotta N, Alakl M, Gruia G, Awad L, Elfring G L, Locker P K, Miller L L.** Irinotecan plus fluorouracil/ leucovorin for metastatic colorectal cancer: A new survival standard. *The Oncologist* 6:81-91; 2001.
61. **Scheithauer W, Rosen H, Kornek G V, Sebesta C, Depisch D.** Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* Mar 20;306(6880):752-5; 1993.
62. **Schlag P M U L, Gütz H-J.** Postoperativ Follow-Up for Colorectal Cancer - What is Left? *Onkologie* 23:202-206; 2000.
63. **Schmoll H J, Höffken K, Possinger K.** Kompendium internistische Onkologie, Band 2: Springer Verlag; 1999.
64. **Schmoll H J, Koehne C H, Lorenz M, Schoeffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M P, Kleeberg U, Ridwelski K, Souchon R, El-Sarafi M, Weiss U, Couvreur M L, Barom B, Wils J A.** Weekly 24h infusion of high-dose (HD) 5-Fluorouracil with or without folinic acid (FA) vs Bolus 5-FU/FA (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): A randomized phase III study of the EORTC GOTCCG and the AIO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:935; 2000.
65. **Seeber S, Schütte J.** *Therapiekonzepte Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2003.
66. **Smeenk F W, Van Haastregt J C, De Witte L P, Crebolder H F.** Effectiveness of home care programmes for patients with incurable cancer on their quality of life and time spend in hospital: systematic review. *BMJ* 316:1939-1944; 1998.
67. **Stoffregen C, Zurborn K H, Boehme V, Schmid A, Lorenz G, Arendt T, Foelsch U R.** Weekly high-dose 5-fluorouracil 24-hour infusion and intermediate-dose folinic acid bolus in metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 19:410-414; 1996.
68. **Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, et al.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organisation for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216; 2000.
69. **Trissel L A, Martinez J F, Xu Q A.** Incompatibility of fluorouracil with leucovorin calcium or levoleucovorin calcium. *Am J Health Syst Pharm* 52:710-5.; 1995.
70. **UICC Biennial Report.** 2000-2001.
71. **UICC.** TNM classification of malignant tumours, 4th edn., WHO. Geneva: Springer-Verlag; 1985.

72. **Vanhoef U, Herstrick A, Achterrath W, et al.** Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a clinical overview. *J Clin Oncol* 19:1501-1518; 2001.
73. **Vanhoef U, Koehne C H.** Chemotherapeutische Möglichkeiten bei metastasiertem kolorektalen Karzinom. *Dtsch Arztlbl* 11:A 705-714; 2003.
74. **Vinciguerra V, Gegan T J, Sciortino A, O'Connell M, Moore T, Brody R, Budman D, Eng M, Carlton D.** A comparative assessment of home versus hospital comprehensive treatment for advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 4:1521-1528; 1986.
75. **Weh H J, Wilke H J, Dierlamm J, Klaassen U, Siegmund R, Illiger H J, Schalhorn A, Kreuser E D, Hilgenfeld U, Steinke B, et al.** Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) 24-hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. A multicenter study by the Association of Medical Oncology of the German Cancer Society (AIO). *Ann Oncol* 5:233-7.; 1994.
76. **Weh H J, Zschaber D, Braumann D, Hoelzer P, Hoffmann R, Becker K, Kleeberg U, Pompecki R, Hoffknecht M, Benner A, Hossfeld D K.** A randomized phase III study comparing weekly folinic acid and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) with monthly 5-FU/FA (days 1-5) in untreated patients with metastatic colorectal carcinoma. *Onkologie* 21:403-407; 1998.
77. **Wein A, Riedel C, Bruckl W, Kastl S, Reingruber B, Hohenberger W, Hahn E G.** Weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) with folinic acid (FA) in adjuvant therapy of colon cancer. *Z Gastroenterol* 39:153-6.; 2001.
78. **Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, Fenoglio-Preiser C M, Napier J, Horne C H, Lopez M J, Shaw-Dunn R I, Sugar J, Davies J D, Day D W, Harlos J P.** Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol.* 150:195-203; 1986.
79. **Weitz J, Schalhorn A, Kadmon M, Eble M J, Herfarth C.** Kolon- und Rektumkarzinom. In: W. Hiddemann, H. Huber, and C. R. Bartram (eds.), *Die Onkologie Teil 2: Spezieller Teil.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2004.
80. **WHO Handbook for reporting results of cancer treatment.** Geneva: WHO Offset Publications; 1979.
81. **Williams N S, Northover J M A, Arnott S J, Jass J R.** Colorectal tumours. In: M. Peckham, H. M. Pinedo, and U. Veronesi (eds.), *Oxford Textbook of Onkology 1*, pp. 1133-1168. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1995.
82. **Yeh K H, Cheng A L, Lin M T, Hong R L, Hsu C H, Lin J F, Chang K J, Lee P H, Chen Y C.** A phase II study of weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (HDFL) in the treatment of recurrent or metastatic colorectal cancers. *Anticancer Res* 17:3867-71.; 1997.



Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname Spsychalski, Nicole
Geburtsdatum 19. August 1976
Geburtsort Ludwigshafen am Rhein

Schulbildung

1983 – 1987 Grundschule, Hochdorf-Assenheim
1987 – 1996 Staatl. Geschwister-Scholl-Gymnasium, Ludwigshafen am Rhein
Juni 1996 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

1996 – 1999 Studium der Humanmedizin, Universität Rostock
Sept. 1998 Ärztliche Vorprüfung
Sept. 1999 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999 – 2003 Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität Marburg
Sept. 2001 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2003 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

01.07.2003 – 30.09.29004 Ärztin im Praktikum, Abteilung für Kinderchirurgie,
Universitätsklinik Erlangen, Prof. Dr. med. H.-P. Hümmer
seit 01.10.2004 Assistenzärztin, Abteilung für Kinderchirurgie,
Universitätsklinik Erlangen, Prof. Dr. med. H.-P. Hümmer
seit 15.06.2005 Rotation in die Klink für Kinder und Jugendmedizin,
Universitätsklinik Erlangen, Prof. Dr. med. W. Rascher



Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Rostock:

Beck, Börner, Brock, Drewelow, Gerber, Guthoff, Hauenstein, Hennighausen, Kienast, Kundt, Lange, Meyer-Probst, Nizze, Oberender, Pau, Pfeiffer, Reisinger, Richter, Schuff-Werner, Thiesen, Tessenow, Ulfig, Vogel, Wree

in Marburg:

Arnold, Barth, Baum, Beyer, Christiansen, Effendy, Griss, Görg, Görg, Gotzen, Gudermann Happle, Hellinger, Hesse, Heymann, Hofmann, Klaus, Klose, Köppler, Kretschmer, Krieg, Lennartz, Lippert, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Richter, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Seyberth, Vohland, Weide, Wichert

in Erlangen:

Carbon, Dötsch, Hümmer, Köhler, Rascher, Reingruber, Weber.



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. H. Köppler, Herrn Dr. med. J. Heymanns und Herrn Privatdozenten Dr. med. R. Weide herzlich für die Überlassung des Themas sowie die fachkundige Betreuung danken.

Herrn Privatdozenten Dr. med. H. Köppler gilt mein besonderer Dank für die Übernahme des Referats.

Dem ganzen Team der Klinikpraxis für Hämatologie und internistische Onkologie in Koblenz insbesondere Frau Annette Pandorf und Frau Andrea Schneider danke ich für die stets freundliche Unterstützung bei der Erhebung der Daten und für die lehrreiche Zeit in der Praxis.

Für die kritische Durchsicht der Arbeit danke ich meinen Oberärzten Herrn Privatdozenten Dr. med. B. Reingruber und Herrn Dr. med. P. Weber.



Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Palliative Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom mit prolongierten Hochdosis 5-Fluorouracil /Folinsäure-Protokollen unter besonderer Berücksichtigung des Toxizitätsprofils von Natriumfolinat als 24h Mischinfusion mit 5-FU im Vergleich zur sequenziellen Applikation von Calciumfolinat (2h) und 5-FU (24h)“

in der Praxisklinik für Hämatologie und internistische Onkologie unter Anleitung von Herrn PD Dr. med. H. Köppler ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Erlangen, den 15.01.2006

Nicole Spychalski.