

Stellenwert von Capecitabin (Xeloda®) in der Basisversorgung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

Eschenburg, Güstrow; Söling, Kassel; Kröning, Magdeburg; Rohrberg/Hurtz/Schmidt/Oppenhorst Halle; Valdex, Schwerin; Krafft, Eisenach; Müller-Hagen/Bertram, Hamburg; Göhler/Dörfel, Dresden; Spohn/Moeller, Halle; Strohhag/Speidel, Berlin; Ammon/Meyer, Göttingen; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Kindler, Berlin; Tschelchne/Luft, Lehrte; Stauch, Kronach; Tessen, Golsar; Hüttschenreuter/Sauer, Northorn; Oremba/Reschke/Zirpel, Oldenburg; Kingreen/Koschuth, Berlin; Rodemer/Schellberger, Wilhelmshaven; Kayser, Dammberg; Schwarz, Oranienburg; Groß, Berlin; Lenzen/Wamhoff, Osnabrück; Hansen/Reb, Kaiserslautern; Lorenz/Hecker, Braunschweig; Alidaoud/Schwarzer, Leipzig; Peuser, Leipzig; Mohr, Berlin; Hübnert, Bayreuth; Kintel/Klare/Wetzel, Berlin; Lenk, Zweikau; Hülsheger, Peine; Heimg, Spremberg; Kairies, Greifswald; Kathori/Nusch, Vöhrbe; Hayungs, Rheine; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Münster; Schwend/Strache, Berlin; Müller, Leer; Lakner/Decker, Rostock; Reichert, Berlin

Zweck:

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 43 000 Frauen neu an einem Mammakarzinom. Damit ist das Mammakarzinom mit 23% aller malignen Erkrankungen der häufigste Tumor der Frau mit zunehmender Inzidenz. Der Erkrankungsjepfel liegt zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr.

In der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms als nicht heilbare Erkrankung kommt es vor allem auf die Erhaltung der Lebensqualität an. Eine individuelle, dem Verlauf angepasste Therapieführung soll die körperliche Leistungsfähigkeit erhalten, tumorbedingte Beschwerden lindern und eine rasche Progredienz verhindern.

Patientinnen mit einem hohen Risiko aufgrund einer vital bedrohlichen Metastasierung, einer raschen Progredienz oder starker tumorbedingter Beschwerden benötigen initial eine schnell und zuverlässig wirkende Chemotherapie mit den effektivsten Substanzen. Dabei erreichen Kombinationstherapien höhere Remissionsraten (30-70%) als Monotherapien (15-40%), allerdings einhergehend mit einer höheren Toxizität.

Xeloda als Monotherapie erreicht eine objektive Remissionsrate von 15-36% und eine TTP zwischen 3 und 4,9 Monaten in der Therapie des vorbehandelten metastasierten Mammakarzinoms¹⁻⁷. Eine Kombination mit einem Taxan⁸⁻¹⁰ oder Vinorelbin¹¹ erhöht die Remissionsrate auf 42-68% und die TTP auf 6,1-10,6 Monate.

Methoden:

Im Rahmen von Qualitätssicherungsprojekten wurden seit Juli 2003 Patientinnen, die eine palliative Capecitabin-haltige Chemotherapie erhielten, dokumentiert und ausgewertet. 44 Praxen waren beteiligt.

Zentren (n = 44)	Anzahl der Patientinnen
5 (11,4%)	10 - 19
13 (29,5%)	5 - 9
26 (59,1%)	1 - 4

Therapien

Docetaxel/Capecitabin (DC):

Docetaxel 75 mg/m² i.v., d1
Capecitabin 1000 mg/m² p.o., 2 x täglich, d1 -14
q21d

Vinorelbin/Capecitabin (VC):

Vinorelbin 25 mg/m² i.v., d1 + 8
Capecitabin 1000 mg/m² p.o., 2 x täglich, d1 -14
q21d

Capecitabin-Monotherapie (C):

Capecitabin 1250 mg/m² p.o., 2 x täglich, d1 -14
q21d

Patientencharakteristik

	DC	VC	C
Patientinnen	43	70	71
medianes Alter (Jahre)	58 (36-81)	58 (31-83)	63 (36-91)
rezidivfreies Intervall (Mo.)	32	44	42

	DC	VC	C
ER-PR-	10 (23,3%)	20 (28,6%)	21 (29,6%)
Her2neu-pos.	13 (30,2%)	10 (14,3%)	13 (18,3%)
viszerale Met.	33 (76,7%)	45 (64,3%)	42 (59,2%)

Vorbehandlung	DC	VC	C
Anthrazykline	35 (81,4%)	32 (45,7%)	45 (63,4%)
Taxane	13 (30,2%)	23 (32,9%)	42 (59,2%)

Der Allgemeinzustand (ECOG) aller Patientinnen lag zwischen 0 und 3, im Median bei 1.

Ergebnis:

Von 2003-2005 wurden 194 Patientinnen behandelt (Therapiebeginn erste Patientin: 24.04.2002/Therapiebeginn letzte Patientin: 02.10.2006). Zum Zeitpunkt der Auswertung (16. August 2007) lagen 184 auswertbare Dokumentationsbögen vor.

Therapie

	DC	VC	C
1st-line	22 (51,2%)	24 (34,3%)	14 (19,7%)
2nd-line	12 (27,9%)	32 (45,7%)	24 (33,8%)
≥3rd-line	9 (20,9%)	14 (20,0%)	33 (46,5%)

Die mediane Zyklenzahl lag bei 4 Zyklen für Docetaxel/ Capecitabin (1-28), 6 Zyklen für Vinorelbin/Capecitabin (1-23) und 6 Zyklen für Capecitabin (1-20).

Dosisreduktionen

	DC	VC	C
Capecitabin	11 (25,6%)	9 (12,9%)	31 (43,7%)
Docetaxel	5 (11,6%)	0	0
Vinorelbin	0	10 (14,3%)	0

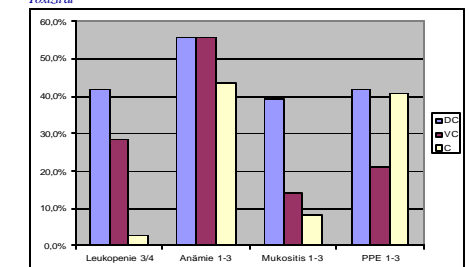
Eine Therapieverschiebung um eine bzw. mehr als eine Woche erfolgte in 3,3-5,0% der Zyklen. Die Remissionsdauer (CR/PR) lag im Median bei 6,1 Monaten (6,1 DC; 6,4 VC; 6,0 C).

Wirksamkeit

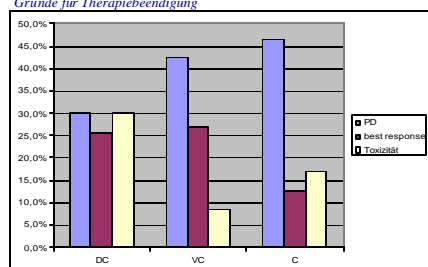
	DC	VC	C
CR	3 (7,0%)	1 (1,4%)	2 (2,8%)
PR	14 (32,6%)	23 (32,9%)	18 (25,4%)
OR	17 (39,6%)	24 (34,3%)	20 (28,2%)
OR (1st)	7 (31,8%)	9 (37,5%)	5 (35,7%)
NC	12 (27,9%)	27 (38,6%)	27 (38,0%)
TD	5 (11,6%)	12 (17,1%)	13 (18,3%)

nicht beurteilbar: n = 27 (14,7%)

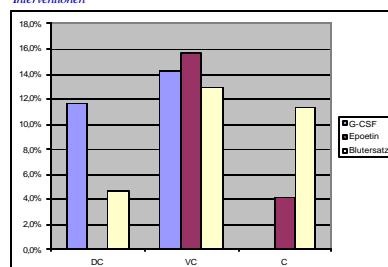
Toxizität



Gründe für Therapiebeendigung



Interventionen

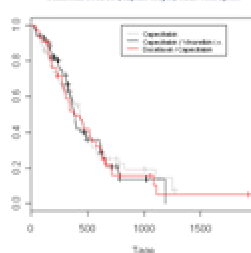


Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt im Median bei 5,8 Monaten (4,9 DC; 7,4 VC; 5,3 C).

Von 184 Patientinnen leben noch 54. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (von Therapiebeginn bis zum Tod bzw. letzten Kontakt) beträgt im Median 11,0 Monate (11,3 DC; 10,9 VC; 10,5 C). Das mediane Gesamtüberleben ab Erstmetastasierung liegt bei 28,3 Monaten.

Gesamtüberleben (Kaplan-Meier) nach Therapie



Anzahl palliativer Chemotherapien

Line	n
1st-line	184 (100,0%)
2nd-line	148 (80,2%)
3rd-line	86 (46,5%)
4th-line	45 (24,3%)
5th-line	22 (11,9%)

max. 9 Therapien

Schlussfolgerung:

Bei Patientinnen, die mit einer Kombination aus Docetaxel/Capecitabin behandelt wurden, lag ein höheres Risiko durch folgende Parameter vor: kürzeres rezidivfreies Intervall vor Therapiebeginn (32 gegen über 44 und 42 Monate), höhere Anzahl viszeraler metastasierter Erkrankungen (76,7% gegen über 64,3% und 59,2%), höherer Anteil an Her2neu-überexprimierenden Tumoren (30,2% gegenüber 14,3% und 18,3%).

Docetaxel/Capecitabin wurde zur Hälfte als First-Line-Therapie eingesetzt, Vinorelbin/Capecitabin und Capecitabin verteilt über alle Lines. Die Remissionsraten der 1st-Line-Therapien sind vergleichbar. Therapieverschiebungen waren kaum erforderlich, der Einsatz von Wachstumsfaktoren in den Kombinationstherapien nur begrenzt. Die höhere Zahl an Dosisanpassungen in der Capecitabin-Monotherapie erklärt sich teilweise mit der Patientenauswahl (höheres Alter, mehr Komorbidität). Die Leukopenierate war erfahrungsgemäß bei den Kombinationstherapien am höchsten (Grad 3/4: 41,9% DC und 28,6% VC gegenüber 2,8% C). Hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben findet sich kein Unterschied. Bei der Capecitabin-Monotherapie ist anders als bei den Kombinationen auffällig, dass der Einsatz first-line (allerdings nur 14 Patientinnen) gegenüber dem späteren Einsatz ein längeres PFS (9,3 gegen über 5,3 Monate) und längeres Gesamtüberleben (17,5 gegen über 10,5 Monate) bot.

Die Kombination Docetaxel/Capecitabin ist effektiv, jedoch toxisch. Sie ist nur für die 1st-Line-Therapie taxan-naiver Patienten mit viszeraler Metastasierung zu empfehlen. Capecitabin/Vinorelbin weist eine hohe klinische Effektivität bei weniger Nebenwirkungen auf und eignet sich insbesondere für Patienten mit Anthrazyklin-/Taxan-Vorbehandlung. Für die Monotherapie mit Capecitabin gilt bei fehlendem Remissionsdruck gleiches.

Disclosure:

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: keine, 2. Beratungstätigkeit: 2000 Euro erhalten im Jahr 2006 für die Beratung bei der AWB-Herstellung; 3. Aktienbesitz: keine; 4. Honorar: keine; 5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: keine, 6. Gutachterstätigkeit: keine; 7. Andere finanzielle Beziehungen: keine