

Capecitabine als adjuvante Behandlung bei Kolonkarzinom

SAN FRANCISCO – Die intravenöse Therapie mit Fluorouracil plus Leucovorin nach der OP ist die derzeitige Standardtherapie bei kolorektalem Karzinom. Das in Tablettenform oral applizierte Fluoropyrimidin Capecitabine ist mittlerweile eine echte Alternative bei fortgeschrittenem und metastasierendem Kolorektalkarzinom.

In der grossen X-ACT-Studie (XELODA in Adjuvant Colon Cancer Therapy) mit 1987 Patienten mit reseziertem Stadium-III-Kolorektalkarzinom erhielten 1004 von diesen Capecitabine und 983 Patienten 5-Fluorouracil (5-FU) plus Leucovorin (LV) nach dem Mayo-Klinik-Schema. Die Behandlung dauerte 24 Wochen. Als primärer Studienendpunkt war die Gleichwertigkeit des krankheitsfreien Überlebens in beiden Armen definiert, der primäre Sicherheits-Endpunkt war die Inzidenz von Toxizitäten der Grade drei oder vier, verursacht durch Capecitabine.

Wie Professor Dr. Chris Twelves im NEJM¹ das Ergebnis beschreibt, war das krankheitsfreie Überleben in der Capecitabine-Gruppe der Vergleichs-Gruppe nicht nur gleichwertig, sondern Capecitabine verbesserte das krankheitsfreie Überleben mit signifikant weniger Nebenwirkungen.

In einer anderen Studie mit 97 Patienten konnte Prof. Twelves zeigen, dass Capecitabine nicht nur eine grössere Aktivität als das Mayo-Schema besitzt, sondern auch Komplikationen und Unannehmlichkeiten, die mit der intravenösen Applikation verbunden sind, vermeidet. Die Patienten

waren mit der Capecitabine-Behandlung zufriedener. Die orale Behandlung ist für die Patienten deutlich angenehmer, vor allem, weil sie ambulant durchgeführt werden kann.²

Daten aus der XELOXA-Studie mit 1861 Patienten präsentierte Professor Dr. H-J. Schmoll, Martin-Luther-Universität, Halle, am diesjährigen ASCO 2006 Gastrointestinal Symposium. In dieser noch laufenden Studie wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Capecitabine plus Oxaliplatin (XELOX) versus 5-FU/LV verglichen, und zwar als adjuvante Behandlung nach der Resektion von kolorektalen Karzinomen im Stadium III.

Die Patienten erhielten entweder 1000 mg/m² zweimal täglich Capecitabine plus Oxaliplatin 130 mg/m² (d1,q3w) über acht Zyklen oder 5-FU/LV, entsprechend dem Mayo- oder Roswell-Park-Schema. Die Patienten wurden zwischen April 2003 und Oktober 2004 randomisiert und konnten mittlerweile auf die Therapiesicherheit hin evaluiert werden. Toxische Nebenwirkungen vom Grad 3/4 traten im Capecitabine-Arm mit 54% und im 5-FU/LV-Arm mit 45% auf. Unter XELOX kam es zu weniger Myelo-

suppressionen und Fällen von Stomatitis, aber Hautirritationen und Fälle von Hand-Fuss-Syndrom kamen häufiger vor. Erste Wirksamkeitsergebnisse dieser Studie werden für Ende 2006 erwartet.³

Antikörper senkt Kosten

Dr. F. Di Constanzo, Italien, präsentierte am ASCO 2006 Gastrointestinal Symposium eine auf der X-ACT-Studie und der Kostenstruktur italienischer Spitäler basierende Kosten-/Nutzen-Analyse. Dazu wurden die Daten von 995 Patienten aus dem Capecitabine-Arm und 974 Patienten aus dem 5-FU/LV-Arm ausgewertet. Berechnet wurden die Kosten für Verwaltung, Verabreichung der Medikamente, Notfalleinsätze und Begleitmedikation. Die mittlere Dauer der Therapie war in beiden Armen gleich, und rund 92 bzw. 93% der geplanten Behandlungen konnten durchgeführt werden. Im Capecitabine-Arm waren sehr viel weniger Spitalbesuche notwendig (7,4 versus 28,0). Die Kosten für das Medikament Capecitabine waren zwar mit 2533€ teurer als die für 5-FU/LV mit 231€ pro Patient, aber die Administrationskosten waren mit 4338€ im 5-FU/LV-Arm gegenüber 152€ in der Capecitabine-Gruppe sehr viel höher. Verglichen mit 5-FU/LV,

Pankreaskarzinom

Neue Wege beschreiten

Paris – Auch beim fortgeschrittenen nicht-resezierbaren Pankreaskarzinom versuchen Onkologen, mit Capecitabine neue therapeutische Möglichkeiten für den Patienten einsetzbar zu machen.

In einer grossen, internationalen, randomisierten Phase III Studie wurden 533 bisher nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit einer Kombinationstherapie aus Capecitabine und dem zytotoxisch wirksamen Gemcitabine behandelt.

Die Patienten erhielten entweder Gemcitabine allein (1000 mg/m² pro Woche x 7 alle 8 Wochen, dann 1 Woche Pause, dann wöchentlich x 3 alle 4 Wochen) oder die Kombinationsbehandlung mit Capecitabine (Gemcitabine 1000mg/m² pro Woche x 3, alle 4 Wochen plus Capecitabine 1660 mg/m² / Tag über 3 Wochen, dann 1 Woche Pause). Diese Behandlung wurde bis zum Krankheitsfortschritt durchgeführt.

In der ersten Analyse der Wirksamkeit zeigte sich, dass die Gesamtansprechrate auf signifikante 14% verdoppelt werden konnte (p = 0,008). Das 1-Jahres-Gesamtüberleben erhöhte sich mit Kombinationsbehandlung auf signifikante 26% (Gemcitabine = 19%; p = 0,026). Diese Ergebnisse wurden ohne signifikante Erhöhung der Toxizität erreicht. Gemäss Prof. Cunningham, dem Studienautor, könnte sich dieses Ergebnis mit einer zusätzlichen Gabe einer zielgerichteten und gegen den epidermalen Wachstumsfaktor gerichteten Therapie noch weiter verbessern.

Cunningham D et al., Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. European Journal of Cancer Supplements, Vol 3, No 4, Oct 2005: 4; Abstract P511

verlängert Capecitabine das Überleben mit verbesserter Lebensqualität um 6,5 Monate. Die Kostenersparnis entsprach insgesamt 2234€ pro Patient. Die Autoren meinen daher, dass Capecitabine beim kolorektalen Karzinom nicht nur kostensenkend sondern auch wirksamer ist als die Therapie mit 5-FU/LV.⁴

Referenzen:

¹ Twelves C et al., Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer, N Engl J Med 2005;352:2696-704

² Twelves C et al., A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2005 Dec 12; www.doi:10.1093/annonc/mdj023

³ Schmoll HJ et al., Safety findings from a randomized phase-III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. Bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients with stage-III colon cancer, ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2006 (ASCO GI); 01.2006, San Francisco, California, USA; Abstract 278

⁴ Di Constanzo F et al., Capecitabine vs. bolus 5FU/LV as adjuvant chemotherapy for patients with Dukes' C colon cancer: economic evaluation in an Italian hospital setting; ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2006 (ASCO GI); 01.2006, San Francisco, California, USA; Abstract 371

Magenkrebs

Ambulante Therapie mit Capecitabin bald Realität?

WASHINGTON – Patienten mit bislang unbehandeltem fortgeschrittenem Magenkarzinom wurden in einer Phase-II-Studie mit Capecitabine plus Cisplatin behandelt. Erste Daten stellte jetzt Professor Dr. Y. K. Kang am ASCO Gastrointestinal Symposium vor.¹

Die Dauerinfusion von 5-Fluorouracil (5-FU) plus intravenösem Bolus von Cisplatin ist eine der Standardtherapien bei fortgeschrittenem Magenkrebs. Wenn alternativ zu 5-FU Capecitabine eingesetzt wird, kann auf den zentralen intravenösen Zugang verzichtet werden. Die Therapie kann deshalb ohne weiteres ambulant durchgeführt werden. Prof. Kang präsentierte Daten einer Studie, in die von April 2003 bis Januar 2005 insgesamt 316 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem Magenkrebs aus 46 Zentren in 13 Ländern aufgenommen worden waren. Diese Patienten wurden entweder in den Capecitabine- oder den 5-FU-Arm randomisiert. Ein Zyklus dauert drei Wochen und besteht aus 1000 mg/m² zweimal täglich per os (Tag 1 bis 14 und 80 mg/m², gefolgt von einer Woche Pause und Cisplatin i.v. (Tag 1 des Zyklus) behandelt. Die andere Gruppe erhielt eine Dauerinfusion über fünf Tage mit 5-FU (800 mg/m²/d) und 80 mg/m² Cisplatin im Bolus. Mittlerweile konnten die Sicherheitsdaten von 225 Patienten ausgewertet werden. Dabei zeigte sich, dass die Kombinationstherapie von Capecitabine und Oxaliplatin zu keiner signifikanten Erhöhung der unerwünschten Wirkungen führt. Wenn die Wirksamkeitsdaten, die im Laufe des Jahres vorliegen sollen, positiv sind, könnte Capecitabine eine attraktive Therapiealternative bei fortgeschrittenem Magenkrebs darstellen, meinen die Autoren.

¹ Kang YK et al. Capecitabine/cisplatin vs. Continuous infusion of 5-FU/cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: similar safety results from a phase III trial; ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO GI); 01.2006, San Francisco, California, USA; Abstract 77

Neoadjuvante Behandlung des Rektumkarzinoms

WASHINGTON – „Capecitabine ist dabei, Therapieschemata mit 5-Fluorouracil als Standardtherapie bei kolorektalem Karzinom zu ersetzen“, sagte Professor Dr. J.P. Machiels, Université Catholique de Louvain, Brüssel, am ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2006.

„Capecitabine ist auch beim Rektumkarzinom wirksam und gut verträglich, wenn es mit einer Radiotherapie kombiniert wird“, erklärte der Experte. Prof. Machiels präsentierte Daten einer Studie¹, in der Capecitabine, Cetuximab und Strahlentherapie vor der Resektion kombiniert eingesetzt wurden.

20 Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom (T3 bis T4 und/oder N+) wurden in die Studie aufgenommen und präoperativ mit 1,8 Gy 5-mal wöchentlich über fünf Wochen bestrahlt. Capecitabine wurde während der Bestrahlung in zwei verschiedenen Dosierungen verabreicht: 650 mg/m² zweimal täglich bzw. 825 mg/m² zweimal täglich, auch an den Wochenenden. Cetuxi-

mab wurde initial mit 400 mg/m² eine Woche vor der Radiotherapie und mit 250 mg/m²/Woche während der Bestrahlung gegeben.

Mittlerweile konnten die Beobachtungen von zehn Patienten hinsichtlich toxischer Begleitscheinungen ausgewertet werden. Alle Patienten bekamen einen akneähnlichen Ausschlag, sieben von ihnen Durchfall. Bei keinem der Studienteilnehmer kam es zu lebensgefährlichen Begleitscheinungen. Deshalb kommen die Autoren zum Schluss, dass die Kombination von Capecitabine plus Cetuximab einfach durchführbar ist und gut toleriert wird, sie empfehlen die höhere der beiden Capecitabine-Dosierungen.

Kombination mit Oxaliplatin

Die präoperative Strahlentherapie vermindert das lokale Wiederauftreten von Krebs bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom. In einer weiteren Studie mit 40 Patienten konnte Prof. Machiels nachweisen, dass die zusätzliche Kombination von Capecitabine und Oxaliplatin diese Wirkung noch verstärkt.² Die Patienten erhielten präoperativ Oxaliplatin i.v. (50 mg/m² einmal wöchentlich während fünf Wochen) und Capecitabine per os (825 mg/m²) zweimal täglich an den Bestrahlungstagen. Bestrahlt wurde an fünf Tagen während fünf Wochen mit einer Totaldosis von 45 Gy.

¹ Machiels JP et al. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer; ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2006 (ASCO GI); 01.2006, San Francisco, California, USA; Abstract 356

² Machiels JP et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCAPE study; Annals of Oncology, doi:10.1093/annonc/midi406

Zusammensetzung: Wirkstoff: Capecitabine (Xeloda®). Filmtabletten zu 150mg bzw. 500mg Capecitabine. Hilfsstoffe: Lactose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Cellulose, Magnesiumstearat, Talk. Überzug: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172).
Indikationen: Kolorektalkarzinom: Adjuvante Therapie bei Patienten mit Kolonkarzinom Dukes C, falls eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen angezeigt ist. Firstline-Therapie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom. **Mammakarzinom:** Secondline-Therapie in Kombination mit Docetaxel bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie mit Anthracyclinen. Thirdline-Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom, wenn Paclitaxel und eine Chemotherapie mit Anthracyclinen versagt haben. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen Fluoropyrimidinen oder einem der Hilfsstoffe. Bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Mangel. Schwangerschaft und Stillzeit. Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 30 ml/min). Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C). Gleichzeitige Behandlung mit Brivudin oder Analoga. **Interaktionen:** Brivudin und Analoga: Verstärkung der Toxizität von Capecitabine. Antikoagulantien vom Cumarin-Typ: Veränderung der Gerinnungsparameter und/oder Blutungen. Phenytoin: Erhöhte Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Capecitabine. Allopurinol: Gleichzeitige Verabreichung sollte vermieden werden. Leucovorin: beeinflusst die Pharmakodynamik von Capecitabine. **Vorsichtsmassnahmen:** Bei Leberfunktionsstörung, Lebermetastasen und erhöhtem Bilirubin oder Leberenzymwerten, eingeschränkter Nierenfunktion, Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Angina pectoris. Schwangerschaftskategorie D. **Unerwünschte Wirkungen:** Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Hyperglykämie, Stomatitis, Unterleibschmerzen, Hand-Fuss-Syndrom, Dermatitis, Pigmentationsstörungen, Müdigkeit, Bilirubin-erhöhung, Serum-Kreatinin-erhöhung, Erhöhung der ASAT (SGOT) und ALAT (SGPT), Lymphopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Granulopenie, Verminderung des Hämoglobins. **Anwendung:** Dosierung: 1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause. Morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser einzunehmen (Gesamttagessdosis: 2500 mg/m²). Bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen wird die Gesamttagessdosis schrittweise reduziert. **Packungsgrößen:** Xeloda® Filmtabletten 150mg x 60, Xeloda® Filmtabletten 500mg x 120. Verkaufskategorie A. Weitere Informationen insbesondere zu Kontraindikationen, Vorsichtsmassnahmen, unerwünschten Wirkungen und Interaktionen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Roche Pharma (Schweiz) AG
Redaktion: Winfried Powollik, Dr. med. Christine Mücke
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.