

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Chronomodulierte Gabe versus Standardapplikation von Capecitabin bei
metastasiertem kolorektalen Karzinom
Versuch einer Therapieoptimierung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefanie Rauch

2009

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Chronomodulierte Gabe versus Standardapplikation von Capecitabin bei
metastasiertem kolorektalen Karzinom
Versuch einer Therapieoptimierung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefanie Rauch

2009

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Frank Kullmann

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Tag der mündlichen Prüfung:

11. November 2009

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	3
1.2	Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	4
1.2.1	Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms	4
1.2.2	Risikogruppen	5
1.2.3	Prävention des kolorektalen Karzinoms	7
1.3	Therapie des kolorektalen Karzinoms	8
1.3.1	Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms	8
1.3.2	Metastasierte Erkrankung und palliative Therapie	11
1.3.3	Fluorouracil	14
1.3.4	Chronotherapie	15
1.3.5	Capecitabin	16
2	Zielsetzung der Untersuchung	19
3	Patienten und Methoden	20
3.1	Studiendesign	20
3.2	Patientenauswahl	20
3.3	Behandlung	22
3.4	Bewertung der Wirksamkeit	28
3.5	Statistik	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Patienten	31
4.2	Toxizitäten	36
4.2.1	Hand-Fuß-Syndrom	38
4.2.2	Spezifische Nebenwirkungen	39
4.2.3	Unspezifische Nebenwirkungen	40
4.2.4	Laborparameter	42
4.2.5	Gewichtsveränderung unter Xeloda®-Therapie	43
4.2.6	Dosisreduktion und Therapiepause	44

4.2.7 Auswirkungen auf Allgemeinbefinden und Lebensqualität	46
4.3 Ansprechen auf die Chemotherapie	48
4.3.1 Therapiedauer	48
4.3.2 Remissionsstatus zum Behandlungsende.....	51
5 Diskussion	53
6 Zusammenfassung	71
7 Anhang	73
8 Literaturverzeichnis.....	81
9 Lebenslauf	88
10 Danksagung.....	89

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom stellt bei Männern nach Bronchial- und Prostatakarzinom den dritthäufigsten, bei Frauen nach Brustkrebs den zweithäufigsten bösartigen Tumor dar und ist nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Todesursache an einem Malignom.

Die Inzidenz für das kolorektale Karzinom zeigt dabei regional große Differenzen. Die höchsten Inzidenzraten wurden für Australien und Neuseeland ermittelt. Dort wurde für Männer eine Neuerkrankungsrate von 48,2 pro 100.000 Einwohner und für Frauen von 36,9 pro 100.000 Einwohner bestimmt. In einem ähnlich hohen Bereich bewegen sich die Zahlen für Nordamerika (m=44,4/100.000; w=32,8/100.000) und Westeuropa (m=42,9/100.000; w=29,8/100.000). Die höchste Inzidenz bei Männern war in Japan festzustellen (49,3/100.000). Besonders niedrige Inzidenzraten wurden im Vergleich dazu für Afrika und Asien ermittelt (Mittelfrika: m=2,3/100.000; w=3,3/100.000) (53). Diese großen geographischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens des kolorektalen Karzinoms werden durch unterschiedliche Umwelteinflüsse erklärt, was durch Studien an Migranten ersichtlich wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass nach Übersiedelung aus einer Gegend mit geringem Erkrankungsrisiko für ein kolorektales Karzinom in eine Region mit sehr hohem Risiko die Inzidenzraten bereits innerhalb der ersten Generation deutlich ansteigen. Dies verdeutlicht, dass Ernährungsgewohnheiten und andere Umweltfaktoren Risikokomponenten für das Auftreten des kolorektalen Karzinoms darstellen (35,46). Nach den aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (Stand 2002) beläuft sich die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland bei Männern und Frauen gleichermaßen jeweils auf etwas mehr als 35.000. Das Lebenszeitrisiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt dabei ungefähr 6 %. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate je 100.000 Einwohner (Europabevölkerung, alle Altersklassen) wird bei den Männern mit 72,9, bei den Frauen mit 50,1 angegeben. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate je 100.000 Einwohner für das kolorektale Karzinom, ebenfalls bezogen auf die Europabevölkerung, beträgt bei Männern 28,30 und bei Frauen 18,06 (Quelle: Robert Koch-Institut: www.rki.de). Im Mittel erkranken

Männer mit 69 Jahren, Frauen mit 75 Jahren an einem kolorektalen Karzinom (Quelle: www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2006.pdf).

1.2 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

1.2.1 Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms

In der asymptomatischen Bevölkerung nehmen die Nahrungszusammensetzung und die Lebensgewohnheiten Einfluß auf das Auftreten des kolorektalen Karzinoms. Eine ausgewogene, fleisch- und fettarme Ernährung scheint hierbei das Erkrankungsrisiko zu reduzieren. Protektiv wirkt dabei eine faserreiche (ballaststoffreiche) Kost, sowie der ausreichende Verzehr von Obst und Gemüse. Hohe Anteile an Fett in der Nahrung steigern dabei das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Insbesondere gesättigte Fette scheinen einen negativen Einfluss zu besitzen (64,66). Es besteht weiterhin eine enge Korrelation zwischen der Menge an verzehrtem Fleisch und dem Erkrankungsrisiko für ein kolorektales Karzinom. Dies gilt besonders für den Verzehr von so genanntem „roten“ Fleisch wie Rind-, Schweine-, oder Lammfleisch, bei dem das Erkrankungsrisiko um das 2,5- bis 3,6-fache erhöht ist (64,66). Übermäßiger Alkoholkonsum, insbesondere bei reduzierter Folsäureeinnahme, scheint das Risiko ebenfalls zu erhöhen (65). So wird zum Beispiel bei einem Alkoholkonsum von 25 g/Tag ein relatives Risiko von 1,14 angegeben, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, bei 50 g/Tag von 1,21 und bei 100 g/Tag von 1,32 (1).

Hinsichtlich der Lebensgewohnheiten fördern ein Mangel an körperlicher Aktivität und Adipositas das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Körperlich aktive Menschen haben dabei ein um die Hälfte reduziertes Erkrankungsrisiko. Auch eine jahrzehntelange Exposition gegenüber Zigarettenrauch ist mit einem 2-3-fach erhöhten Risiko für kolorektale Adenome und Karzinome verbunden (64,66).

1.2.2 Risikogruppen

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, steigt mit dem Alter an. So sind Patienten ab dem 50. Lebensjahr vermehrt davon betroffen. In den meisten Fällen tritt das kolorektale Karzinom sporadisch auf und folgt pathogenetisch einer Adenom-Karzinom-Sequenz. Dabei entsteht durch Akkumulation genetischer Veränderungen aus normalem Gewebe zunächst ein Adenom und schließlich ein Karzinom. Bei diesen Mutationen spielt die Aktivierung von Onkogenen und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen eine wesentliche Rolle (3). An der Entwicklung der Neoplasie und deren Progression zum Karzinom sind dabei ein dominantes Onkogen (c-K-ras) und die Tumorsuppressorgene APC, DCC, und p53 beteiligt (32). Die Mutation des Letztgenannten führt zum Übergang des späten Adenoms zum Karzinom.

Histologisch handelt es sich beim kolorektalen Karzinom in 85-95 % der Fälle um ein Adenokarzinom. Deutlich seltener finden sich muzinöse Adenokarzinome, Siegelringzellkarzinome und undifferenzierte Karzinome. Der Anteil der adenosquamösen, kleinzelligen oder Plattenzellkarzinome ist zu vernachlässigen. Von Seiten der Lokalisation findet sich das Kolonkarzinom am häufigsten im linksseitigen Kolon, wobei beachtet werden muss, dass in 2-3 % der Fälle synchrone Kolonkarzinome auftreten können. Die Metastasierung erfolgt lymphogen entlang der parakolischen Lymphknoten und hämatogen, vorwiegend in Leber und Lunge, jedoch auch ossär, in die Nebennieren und das Gehirn. Zudem kann durch per continuitatem auftretende Ausbreitung des Tumors eine Peritonealkarzinose auftreten, die sich mit Ascites und der Entwicklung eines Ileus bemerkbar machen kann. (Quelle: www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/innere-medizin-i/sops/gastroenterologie/gdt-koca.pdf)

Bei etwa 25 % der an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten ist eine familiäre Belastung bekannt. Besonders Verwandte ersten Grades (d. h. Eltern, Geschwister, Kinder) von Patienten mit kolorektalem Karzinom haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem solchen zu erkranken (27,66). Das mittlere Risiko steigt hierbei um den Faktor 2-3. Eine weitere Erhöhung des Risikos um das drei- bis vierfache besteht, wenn bei dem Indexpatienten das kolorektale Karzinom vor dem

60. Lebensjahr aufgetreten und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades von einem kolorektalen Karzinom betroffen ist (65).

Auch Patienten, bei denen bereits zuvor in endoskopischen Screeninguntersuchungen kolorektale Adenome diagnostiziert wurden, die an einem Mammakarzinom, Ovarial- oder Uteruskarzinom erkrankt waren oder die eine vorangegangene Strahlentherapie hatten, besitzen ein erhöhtes Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln (59). So sind Adenome mit einem Durchmesser von > 1 cm mit einem ungefähr 4-fach erhöhten Karzinomrisiko verbunden. Bei multiplen Adenomen ist das Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms sogar um den Faktor 4-6 erhöht (52,76).

Ungefähr 5-7 % der Erkrankungen sind erblich bedingt und treten in genetisch prädisponierten „Hoch-Risiko-Familien“ auf (27). Erblich bedingte Risikoerkrankungen, die für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms prädisponieren, sind insbesondere die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) (19). In westlichen Industrieländern wird für die FAP, die als obligate Präkanzerose gilt, eine Häufigkeit von 1:13.000 Einwohner angenommen. Der Erbgang erfolgt autosomal dominant mit fast hundertprozentiger Penetranz, weshalb jeder Genträger an einer FAP erkrankt (11). Die familiären Polyposissyndrome werden in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Dazu zählt die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), als Variante der FAP das Gardner-Syndrom, das Turcot-Syndrom (gleichzeitiges Auftreten von Hirntumoren und kolorektalen Adenomen) sowie die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis. Zur hamartomatösen Polyposis wird das Cowden-Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom und die juvenile Polyposis gezählt, wobei diese Erkrankungen sehr selten auftreten. Patienten, die erblich bedingt die Anlage für ein HNPCC aufweisen, haben mit 70-80 % Wahrscheinlichkeit ein sehr hohes kolorektales Erkrankungsrisiko. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird auf ungefähr 2-10 % geschätzt (36). Bei diesen Patienten werden oft auch extrakolonische Neoplasien wie Endometrium-, Ovarial-, Dünndarm-, und Magenkarzinome festgestellt. Als Sonderformen des HNPCC sind das Muir-Torre-Syndrom (vergesellschaftet mit Hauttumoren) und – wie oben bereits erwähnt - das Turcot-Syndrom (in Kombination mit Hirntumoren) zu nennen (59,66). Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die mit einem Befall des Colons einhergehen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, haben ebenfalls ein

erhöhtes Risiko, nach längerer Krankheitsdauer an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. So wird für Patienten mit Colitis ulcerosa ein Risiko angegeben, das sich nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren auf 2 %, nach 20 Jahren auf 8 % und nach 30 Jahren auf 18 % beläuft. Für Patienten mit einem Morbus Crohn, der das Colon involviert, liegt das relative Lebenszeitrisiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken bei 5,6 % und verhält sich bezüglich des prozentualen Auftretens ähnlich wie bei Colitis ulcerosa (16).

1.2.3 Prävention des kolorektalen Karzinoms

Bei Personen mit einem durchschnittlichen Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, das heißt leerer Familienanamnese, sollten gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS) Maßnahmen zur Früherkennung ab dem 50. Lebensjahr erfolgen. Als Standarduntersuchung gilt hierbei die Koloskopie, die bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren wiederholt werden sollte. Patienten, die dies ablehnen, sollten zumindest jährlich Stuhltestungen auf okkultes Blut mittels 3 Testbriefchen durchführen. Zusätzlich hierzu sollten sie sich alle 5 Jahre einer Sigmoidoskopie unterziehen (65).

Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten sich 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten einer kompletten Koloskopie unterziehen, spätestens jedoch mit 50 Jahren.

Die Vorsorge bei Verwandten eines FAP-Patienten, die aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges hochgradig gefährdet sind, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, besteht in einer humangenetischen Beratung der Familie und einer prädiktiven molekulargenetischen Diagnostik ab dem 10. Lebensjahr. Für Risikopersonen, bei denen die Mutation bestätigt oder nicht ausgeschlossen werden kann, wird spätestens ab dem 10. Lebensjahr eine jährliche Rekto-Sigmoidoskopie empfohlen. Falls hierbei Adenome nachgewiesen werden, muss eine komplette Koloskopie durchgeführt und bis zur Proktokolektomie jährlich wiederholt werden (65). Eine prophylaktische Proktokolektomie ist zwischen dem Abschluss der

Pubertät und dem 20. Lebensjahr anzustreben, um der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms zuvor zu kommen (75).

Risikopersonen für ein HNPCC sollten ab dem 25. Lebensjahr jährlich eine komplette Koloskopie durchführen lassen, beziehungsweise spätestens 5 Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa scheint als Primärprävention die Einnahme von Aminosalicylaten das kolorektale Erkrankungsrisiko zu senken (17). Möglicherweise trifft dies auch auf die Einnahme von Folsäure zu. Als Vorsorge bei Patienten mit länger als 8 Jahren bestehender Pancolitis ulcerosa beziehungsweise mit länger als 15 Jahren bestehender linksseitiger Kolitis soll jedes Jahr eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien (mindestens 4 Biopsien alle 10 cm) erfolgen. Bei Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie in nicht entzündlich veränderter Schleimhaut muss dem Patienten zur Karzinomprophylaxe eine elektive Proktokolektomie angeraten werden (65).

1.3 Therapie des kolorektalen Karzinoms

1.3.1 Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms

Die UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer, 1997) stellt die modernste und klinisch relevanteste Klassifikation dar und wird heute als Standardverfahren beim Staging des kolorektalen Karzinoms verwendet. International findet heute die erweiterte TNM-Klassifikation Anwendung, die sich nach der Invasionstiefe des Tumors (T-Kategorie), nach dem Lymphknotenstatus (N-Kategorie) und nach der Fernmetastasierung (M-Kategorie) richtet.

In nachfolgender Tabelle ist die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation der UICC (2002) zur Beurteilung der Prognose beim kolorektalen Karzinom ersichtlich:

Stadium 0	Tis [nur Lamina epithelialis]	N0	M0	
Stadium I	T1 [bis Tela submucosa]	N0	M0	= Dukes A
	T2 [bis Tunica muscularis]			
Stadium IIA	T3* [bis Subserosa bzw. in nicht-peritonealisiertes Gewebe]	N0	M0	= Dukes B
Stadium IIB	T4* [Infiltration in andere Organe oder in viszerales Gewebe]	N0	M0	= Dukes B
Stadium IIIA	T1 od. T2	N1 [1-3 regionale NL]	M0	= Dukes C
Stadium IIIB	T3 od. T4	N1	M0	= Dukes C
Stadium IIIC	T1 od. T2 od. T3 od. T4	N2 [>regionale NL]	M0	= Dukes C
Stadium IV	T1 od. T2 od. T3 od. T4	No od. N1 od. N2	M1 [Fernmetastasen]	

* **Betrifft Stadium T3 und T4:** Zur Prognoseeinschätzung in Zukunft noch weitere Unterteilung notwendig:

- pT3a Infiltration jenseits der Muscularis propria ≤ 1 mm
- pT3b Infiltration jenseits der Muscularis propria > 1-5 mm
- pT3c Infiltration jenseits der Muscularis propria > 5-15 mm
- pT3d Infiltration jenseits der Muscularis propria > 15 mm

- pT4a Infiltration von Nachbarorganen, aber keine Perforation des viszeralen Peritoneums
- pT4b Perforation des viszeralen Peritoneums (mit oder ohne Infiltration der Nachbarorgane)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der UICC (2002)

(Quelle: www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/innere-medizin-i/sops/gastroenterologie/gdt-koca.pdf)

Eine Heilung des kolorektalen Karzinoms ist nur in frühen Stadien und bei einzelnen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung durch die Resektion möglich.

Während im UICC-Stadium I des kolorektalen Karzinoms noch eine Heilungswahrscheinlichkeit von über 95 % besteht, liegt sie im Stadium II nur noch zwischen 80 und 85 % und fällt im Stadium III weiter auf 50-70 % ab. Im Stadium IV liegt die Heilungswahrscheinlichkeit nur noch bei 5-15 % (68).

Erste Anzeichen für das Vorhandensein eines kolorektalen Karzinoms können Stuhlunregelmäßigkeiten wie Änderungen der Stuhlbeschaffenheit oder Wechsel von Obstipation und Durchfall sein. Müdigkeit, Schwäche und Atemnot in Folge einer Anämie sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und eine ungeklärte Gewichtsabnahme können ebenfalls als erste Warnzeichen auftreten (10). Die Symptomatik ist somit eher unspezifisch und das kolorektale Karzinom wird häufig erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, wenn ausgeprägte Krankheits-

symptome wie beispielsweise ein Darmverschluss oder Probleme von Seiten einer bereits bestehenden Metastasierung auftreten (UICC-Stadium IV). Als Ursachen für die späte Diagnose der Krankheit werden die Karzinogenese (Adenom-Karzinom-Sequenz) und die initial langsam wachsenden kolorektalen Karzinome angeführt, die zu einer langen Latenzzeit bis zum Auftreten klinischer Symptome führen (57). In fortgeschrittenen und metastasierten Tumorstadien ist trotz der zur Verfügung stehenden effektiven Screeningmaßnahmen meist keine kurative Resektion mehr möglich (71) und die Therapie erfolgt mit palliativer Intention.

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms richtet sich nach der Lokalisation des Tumors sowie der Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In den UICC-Stadien I-III zielt die chirurgische Intervention auf eine kurative Behandlung ab. Diese erfolgt im Stadium IV lediglich wenn dadurch Obstruktionen und Blutungen, ausgehend vom Primärtumor, vermieden werden müssen (5). Die kurative Intention erfordert allerdings eine vollständige Resektion des Tumors mit mikroskopisch tumorfreiem Rand (R0-Resektion). Da schon zum Zeitpunkt der Operation Mikro-metastasen vorhanden sein können, wird je nach Stadium eine adjuvante (postoperative) Chemotherapie angeschlossen (jedoch nur bei einer R0-Resektion des Tumors), da dies Rezidive verhindert und die Prognose verbessert.

Die Therapie des Kolonkarzinoms sieht im UICC-Stadium I und II die alleinige Operation vor, falls eine R0-Resektion des Tumors durchgeführt werden konnte. Die Resektion erfolgt mit einem Sicherheitsabstand von mindestens zwei Zentimetern zum gesunden Gewebe mit gleichzeitiger Entfernung der regionalen Lymph-abflusswege, je nach Tumorlokalisierung als Hemikolektomie rechts oder links, Transversumresektion oder Sigmaresektion. Nur im Einzelfall ist im Stadium II in ausgewählten Risikosituationen eine adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Im Stadium III (gleichzeitiger Befall von Lymphknoten ohne vorliegende Fernmetastasiering) ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Als Chemotherapieprotokolle im Stadium III stehen Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/Folinsäure nach dem FOLFOX-Schema und eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen wie z.B. dem oralen 5-FU-Prodrug Capecitabin oder eine Therapie mit infusionalem 5-FU/Folinsäure zur Verfügung (65).

Als Rektumkarzinom wird ein Tumor bezeichnet, dessen aboraler Rand maximal 16 cm von der Anokutanlinie entfernt ist. Hier erfolgt die Operation ebenfalls als

radikale Resektion. Neben der Entfernung des Primärtumors im Gesunden erfolgt die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums, wobei die Kontinenzhaltung nach Möglichkeit angestrebt werden sollte. Im UICC-Stadium II und III ist eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert. Patienten, die keiner neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden beziehungsweise eine R1-Resektion hatten, sollen eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten. Sowohl die neoadjuvante als auch die adjuvante Therapie beinhalten eine 5-FU-basierte Chemotherapie begleitend zur Radiotherapie (65).

Im Nachfolgenden soll auf die Therapie der metastasierten Erkrankung und auf die Möglichkeiten der palliativen Chemotherapie näher eingegangen werden, wenn eine Resektion des Primärtumors aufgrund der Ausdehnung und des Vorhandenseins nicht resezierbarer Metastasen in kurativer Absicht nicht mehr möglich ist (UICC-Stadium IV).

1.3.2 Metastasierte Erkrankung und palliative Therapie

Im Laufe der letzten zehn Jahre entwickelte sich das metastasierte kolorektale Karzinom von einer Krankheit, für die nur sehr eingeschränkte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung standen, zu einer Krankheit, für die eine Vielzahl verschiedener Chemotherapie-Protokolle und Kombinationen von Medikamenten vorhanden sind, die auch eine second- und third-line Therapie ermöglichen. Mit der Entwicklung dieser neuen Chemotherapeutika verlängerte sich gleichzeitig die mediane Überlebenszeit der Patienten, die ein metastasiertes Karzinom aufwiesen, von ungefähr 14 Monaten auf nahezu 20 Monate.

Die first-line Chemotherapie ist somit in der Lage, die Lebenszeit zu verlängern und das Auftreten krankheitsbezogener Symptome zu verzögern. Sie zielt auf eine Verbesserung oder zumindest die Erhaltung der Lebensqualität ab (58). Die Anforderungen an eine palliative Therapie sind vielfältig. Da eine Heilung nicht möglich ist, soll die Therapie möglichst durchführbar sein, ohne zu sehr in die Lebensqualität der Patienten einzugreifen. Dabei soll sie sowohl eine gute Wirksam-

keit auf den Tumor aufweisen, sowie möglichst nebenwirkungsarm sein und nach Möglichkeit ambulant durchgeführt werden können (69).

Gemäß der aktualisierten Leitlinie der DGVS von 2008 werden Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom derzeit bezüglich der Wahl der entsprechenden Chemotherapie in drei Subgruppen, die sich nach der klinischen Situation und dem jeweiligen Therapieziel richten, eingeteilt (65):

Gruppe I: Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen

Gruppe II: Patienten mit der Indikation für eine intensivierete systemische Therapie (d. h. Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, potenziell resektabel nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und klinisch operable Patienten sowie Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress)

Gruppe III: Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie (d. h. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität)

Generell sollen Lungen- und Lebermetastasen reseziert werden, falls eine R0-Resektion möglich erscheint. Eine neoadjuvante systemische Therapie bzw. eine adjuvante Chemotherapie kann bei Lebermetastasen erwogen werden (siehe Gruppe I). Bei den Gruppen II und III ist eine medikamentöse Tumorthherapie grundsätzlich indiziert. Die Chemotherapie ist nach der jeweiligen therapeutischen Zielsetzung zu wählen, je nachdem, ob eine sekundäre Resektabilität von Lungen- und/oder Lebermetastasen angestrebt beziehungsweise tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder einem raschen Progress entgegengewirkt werden soll (effektivste systemische Kombinationstherapie = intensivierete Therapie) oder ob eine rein palliative Behandlung (weniger intensivierete Therapie) indiziert ist.

Als Therapieoptionen für die intensivierete Erstlinientherapie stehen fluoropyrimidinbasierte Kombinationstherapien mit Oxaliplatin und/oder Irinotecan zur Verfügung:

- Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure (FOLFOX)
- Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin

- Irinotecan, Oxaliplatin + 5-FU (FOLFOXIRI)
- 5-FU/Folinsäure + Bevacizumab
- Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure + Bevacizumab

Bei Patienten der Gruppe III kann als Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-Monotherapie (als orale 5-FU-Gabe oder als infusionales Regime gemäß dem De-Gramont-Schema) erfolgen.

Die Chemotherapieprotokolle für die Zweit- und Drittlinientherapie werden im Hinblick auf vorangegangene Therapien, die individuelle Patientensituation und das jeweilige Therapieziel gewählt. Es können folgende Kombinationstherapien angewendet werden:

- Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin
- Irinotecan und Cetuximab
- Oxaliplatin und 5-FU-Folinsäure und Bevacizumab
- Mitomycin C und Fluoropyrimidin

In Zukunft ist absehbar, dass die Möglichkeiten der Chemotherapie noch erweitert werden. Die Entwicklung neuer Antikörper wie Cetuximab (ein Antikörper gegen den EGF-(„epidermal growth factor“) Rezeptor) und Bevacizumab (ein Antikörper gegen VEGF („vascular endothelial growth factor“)) ist diesbezüglich richtungsweisend. Cetuximab ist in der Lage an den EGF-Rezeptor der Tumorzelle zu binden und verhindert auf diese Weise den wachstumsfördernden Einfluss des EGF auf den Tumor. Bevacizumab bindet in der Blutbahn an den Faktor VEGF, der von wachsenden Tumorzellverbänden produziert wird und die Neovaskularisation anregt, die das Karzinom mit neuen Blutgefäßen versorgt. Bevacizumab inhibiert auf diese Weise die ausreichende Vaskularisierung des Tumors und verzögert somit das Wachstum des Karzinoms (72).

Da im Rahmen der Doktorarbeit, die die chronomodulierte Gabe von Capecitabin versus der Standard-Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom untersuchte, der Schwerpunkt auf der palliativen Therapie mit 5-Fluorouracil und seinem oralen Prodrug Capecitabin liegt, soll im Nachfolgenden näher auf diese beiden Präparate eingegangen werden.

1.3.3 Fluorouracil

Der wichtigste und am häufigsten verwendete Wirkstoff bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist 5-Fluorouracil (5-FU), der bereits vor mehr als 40 Jahren entwickelt wurde und seitdem in den meisten Regimen der palliativen (und auch adjuvanten) Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom zur Anwendung kommt (2,4,12,44). Darüber hinaus wird das Präparat auch mit Erfolg beim Mamma-Karzinom und diversen anderen Karzinomarten zur therapeutischen Behandlung eingesetzt.

Zu Beginn der 90er Jahre etablierte sich das sogenannte Mayo-Clinic-Protokoll mit niedrig dosiertem 5-FU und Folinsäure (FA) als Standard-Therapie in der palliativen Behandlungssituation. Durch 5-FU-basierte Therapien konnten dabei die Überlebenszeiten im Vergleich zu rein supportiven Maßnahmen verdoppelt werden (11 versus 5 Monate) (63).

Im Verlauf wurden Therapieregime entwickelt, die 5-FU in höherer Dosierung einsetzten. Die Gabe von hochdosiertem 5-FU, welches mittels kontinuierlicher Infusionen über 24 oder 48 Stunden mit oder ohne Modulation durch Folinsäure appliziert wurde, steigerte dabei die Remissionsrate gegenüber dem Mayo-Clinic Protokoll von 15 % auf 20 %. Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde jedoch kein klinisch relevanter Effekt erzielt (48,67). Nachteile der kontinuierlichen Infusionsregime sind zudem die wesentlich höheren Kosten und ein kompliziertes Applikationsmanagement mit Infusionspumpen und Portsystemen.

Seit Ende der 90er Jahre wurde eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf bis zu 19 Monate durch die Zugabe neuer Substanzen wie Irinotecan und Oxaliplatin zu einer Therapie mit 5-FU und Folinsäure erreicht (13,15,22,24). Es zeigte sich eine Überlegenheit der first-line Kombinationstherapie gegenüber der 5-FU/FA Monotherapie. Hier konnte auch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei der Kombination mit infusionalem 5-FU verglichen mit der Bolus 5-FU Gabe beobachtet werden.

1.3.4 Chronotherapie

Da dennoch unter der chemotherapeutischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit 5-FU die möglichen unerwünschten Nebenwirkungen wie Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis für den individuellen Patienten dosislimitierend sein können, bestand die Notwendigkeit, die Chemotherapie verträglicher zu gestalten. Daher wurde der Chronotherapie vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt.

Der Begriff „Chronotherapie“ impliziert die Ausnutzung biologischer Rhythmen im Hinblick auf die Optimierung der Verträglichkeit konventioneller Therapien. Dieses Prinzip wurde hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, in Bezug auf Chemotherapien entwickelt.

Biologische Rhythmen sind charakteristisch für alle lebenden Spezies einschließlich Einzellern. Sie persistieren unter konstanten Umweltbedingungen und sind genetisch kontrolliert. So regulieren zirkadiane Rhythmen eine Vielzahl biologischer Aktivitäten des Organismus, wie beispielsweise den Katabolismus und Anabolismus, Zellteilungsaktivitäten und die Reparatur von DNA-Fehlern. Hieraus wurde gefolgert, dass möglicherweise zirkadiane Veränderungen in der Toleranz von Zielorganen gegenüber der Toxizität chemotherapeutischer Wirkstoffe bestehen. Nicht nur die Physiologie eines Organs zeigt zirkadiane Rhythmen, auch enzymatische Aktivitäten, die in den Medikamenten-Metabolismus involviert sind, lassen zyklische und zum Teil voraussagbare Schwankungen erkennen. Die Spitzen und Tiefen dieser Veränderungen korrespondieren bei Tieren genauso wie bei Menschen mit den Zeiten der höchsten und der geringsten Toleranz der jeweiligen Zielorgane für ein spezifisches Medikament (50).

In den letzten Jahren wurde die Pharmakokinetik von 5-FU unter kontinuierlicher Infusion intensiv untersucht. Hierbei wurde ein zirkadianer Rhythmus der 5-FU Plasmaspiegel beobachtet (7,38). Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, die das Schlüsselenzym beim Abbau von 5-FU darstellt, ist in der Zeit um Mitternacht in Monozyten um 40 % erhöht und führt so zu einer besseren Verträglichkeit von 5-FU zwischen 0 und 4 Uhr.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die chronomodulierte Gabe mit der maximalen Verabreichung von 5-FU um 4 Uhr morgens gegenüber der zeitlich

konstanten Applikation eine höhere Dosisintensität erlaubt, sowie darüber hinaus signifikant bessere Ansprechraten und eine signifikant längere progressionsfreie Zeit erzielt (40,41). Die höchsten bisher erzielten Ansprechraten (bis 66 %) in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms wurden mit chronomodulierten Infusionsregimen von 5-FU und Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin erzielt (23,39,50). Im Hinblick auf das Gesamtüberleben konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Therapien mit konstanter beziehungsweise chronomodulierter Gabe festgestellt werden. Nachteilig ist jedoch, dass die chronomodulierten Regime mit einer komplexeren Applikation verbunden sind. So entstehen auch hohe Behandlungskosten, da Pumpen und Portsysteme zur Therapie erforderlich sind.

1.3.5 Capecitabin

Eine alternative Möglichkeit zur Optimierung der auf 5-FU-basierenden Therapien ergab sich durch die Entwicklung eines oralen Fluoropyrimidin-Derivates, das für den Transport von 5-FU zu den Tumorzellen mit voraussagbaren kinetischen Eigenschaften entwickelt wurde (47,55). Die orale Gabe des Präparats ermöglicht die anhaltende Exposition der Tumorzellen gegenüber 5-FU, vermeidet intravenöse Interventionen und erlaubt eine bessere Flexibilität bei der Wahl der Medikamentendosierung. Darüber hinaus konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die meisten Patienten eine orale Chemotherapie gegenüber intravenösen Therapieformen bevorzugen, vorausgesetzt, die Effektivität ist nicht beeinträchtigt (6,42,54). Vorteile der oralen Medikation sehen die Patienten dabei hauptsächlich in der Annehmlichkeit der Behandlung, die zu Hause erfolgen kann, den seltener notwendigen Klinikaufenthalten sowie der Vermeidung eines intravenösen Zuganges zur Medikamentenapplikation, der zum Beispiel im Hinblick auf Infektionen ein Problem darstellen kann.

Das orale Fluoropyrimidin-Carbamat Capecitabin (Xeloda[®]; Roche Laboratories, Nutley, NJ) wurde entwickelt, um die Konversion des Prodrugs zu 5-FU überwiegend in Tumorzellen zu generieren (33,43,51,70). Capecitabin wird dabei nach rascher

Absorption im Intestinaltrakt als intaktes Molekül überwiegend im Tumorgewebe in 5-FU umgewandelt, indem es die hohe Aktivität des Enzyms Thymidinphosphorylase in malignem Gewebe ausnützt (51). Die enzymatische Konversion von Capecitabin in das letztlich aktive Chemotherapeutikum 5-FU erfolgt dabei in drei Schritten. Als erstes wird es durch die hepatische Carboxylesterase zu 5'-Desoxy-5-Fluorocytidin hydrolysiert. In Tumorzellen und der Leber wird dieses Zwischenprodukt dann durch die Cytidineaminase in 5'-Desoxy-5-Fluorouridin (5'-DFUR) umgewandelt. Der dritte und somit letzte Schritt betrifft die Konversion von 5'-DFUR zu 5-FU durch die Thymidinphosphorylase und erfolgt hauptsächlich in Tumorgewebe, da dort dieses Enzym in besonders hohen Konzentrationen vorliegt (43). Die Thymidinphosphorylase ist, verglichen mit normalem Gewebe, in vielen Tumorarten wie beispielsweise kolorektalen Karzinomen, Mammakarzinomen oder Magenkarzinomen in signifikant erhöhten Konzentrationen vorhanden. Capecitabin und die nachfolgenden Zwischenmetabolite 5'-Desoxy-5-Fluorocytidin und 5'-DFUR sind zunächst nicht zytotoxisch und werden erst nach der Verstoffwechslung zu 5-FU aktiviert (51). Somit wird eine relative Tumorselektivität der zytotoxischen Wirkung von Capecitabin erreicht.

In zwei randomisierten Phase III Studien wurde Capecitabin gegenüber dem Mayo-Clinic Protokoll bei insgesamt 1207 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom in der first-line Therapie verglichen. Es konnte eine signifikant höhere Ansprechrate der oralen Therapie mit Capecitabin gegenüber dem Mayo-Regime (26 % vs. 17 %) festgestellt werden. Die Zeit bis zur Progression (median 4,6 Monate unter Capecitabin-Therapie vs. 4,7 Monate unter dem Mayo-Regime) und das Gesamtüberleben (median 12,9 vs. 12,8 Monate) waren dabei in beiden Gruppen vergleichbar (29,30). Capecitabin verursachte jedoch deutlich weniger Nebenwirkungen. Signifikant besser verträglich war die Therapie mit Capecitabin vor allem bezüglich des Auftretens von Stomatitis und Neutropenien des WHO-Schweregrades 3/4. Die einzige Nebenwirkung, die über alle Schweregrade unter Capecitabin-Therapie signifikant häufiger gegenüber dem Mayo-Clinic Protokoll beobachtet werden konnte, war das Hand-Fuß-Syndrom. Es trat bei 54 % der Patienten mit oraler Therapie gegenüber 6 % unter dem Bolus-Regime auf.

Das Hand-Fuß-Syndrom (HFS), auch palmar-plantare Erythrodyästhesie genannt, ist eine erythematöse Hautveränderung, die an den Handinnenflächen und den Fußsohlen auftreten kann. Es stellt eine chronische, Dosis-limitierende Toxizität von Capecitabin dar und führt bei Patienten, die dieses Medikament erhalten, zu einer signifikanten Morbidität. Die betroffenen Patienten klagen über auftretende Dysästhesien, die mit prickelnden sensorischen Sensationen auf Handflächen und Fußsohlen einhergehen. In einem Zeitraum von drei bis vier Tagen kann sich diese Missempfindung zu einem brennenden Schmerz und deutlich umschriebenen symmetrischen Schwellungen, begleitet von einem Erythem entwickeln. Das Auftreten von WHO-Grad 1 Toxizitäten wird charakterisiert durch das Auftreten eines Taubheitsgefühles, Kribbeln, einer schmerzlosen Schwellung sowie einer Erythem-Bildung. Es ist zu diesem Zeitpunkt noch keine Einschränkung in Bezug auf die Alltagstätigkeiten des jeweiligen Patienten festzustellen. WHO-Grad 2 Toxizitäten sind durch ein schmerzhaftes Erythem und Schwellung und/oder Beschwerden von Händen und Füßen gekennzeichnet. Bei den Patienten bestehen Einschränkungen in der Ausübung ihrer Alltagstätigkeiten. Besonders beim Auftreten von Blasen, feuchter Abschuppung oder Geschwürbildung können die normalen Verrichtungen des täglichen Lebens stark durch diese Medikamentennebenwirkung beeinträchtigt sein. Je nach Schweregrad geht das Hand-Fuß-Syndrom mit zum Teil starken Schmerzen einher. Bei Diagnose einer Grad 3 Toxizität tritt bei den Patienten eine schmerzhafte, nässende Abschuppung auf, es bilden sich Geschwüre und Blasen. Die Patienten sind in diesem Zustand nicht mehr in der Lage, Alltagstätigkeiten zu verrichten. Grad 3 Toxizitäten sind für den Ablauf der Chemotherapie von großer Bedeutung, da sie meist Dosisreduzierungen und/oder Therapieunterbrechungen der Chemotherapie erforderlich machen.

Zur Linderung der Erscheinungen werden oberflächlich aufzutragende Emulsionen und Cremes, systemische und lokal applizierte Kortikosteroide, die orale Einnahme des Vitamin B₆-Präparates Pyridoxin beziehungsweise zur Analgesie die Applikation von Cox-2 Inhibitoren empfohlen. Falls durch diese Maßnahmen keine Besserung eintritt, muss eine Dosisreduzierung oder eine Unterbrechung der Therapie erfolgen (25,37,60).

2 Zielsetzung der Untersuchung

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um eine Therapieoptimierung bei der palliativen first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit Capecitabin zu erzielen.

Als primäres Zielkriterium der Studie sollte beurteilt werden, ob eine chronomodulierte Einnahme von Capecitabin die Verträglichkeit der Therapie mit dem oralen 5-FU-Prodrug unter besonderer Berücksichtigung der Häufigkeit des Auftretens eines Hand-Fuß-Syndroms gegenüber der konventionellen Einnahme des Präparates verbessern würde. Darüber hinaus wurde die Verträglichkeit des Medikaments auch in Hinblick auf das Auftreten weiterer Nebenwirkungen wie Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis untersucht.

Sekundär sollte in diesem Rahmen auch die Wirksamkeit der beiden Verabreichungsweisen und mögliche Unterschiede in der Zeit bis zur Tumorprogression in beiden Therapiegruppen ermittelt werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Untersuchung zur Therapieoptimierung zum Vergleich der Verträglichkeit der chronomodulierten Gabe gegenüber der Standard-Gabe von Capecitabin als first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms wurde als multizentrische Studie durchgeführt. Sie war als offener, zweiarmiger, prospektiv randomisierter Vergleich konzipiert und fand im Zeitraum Juli 2002 bis August 2004 statt. An der multizentrischen Studie nahmen von den insgesamt 26 angeschriebenen Kliniken letztlich nur 6 Kliniken bzw. Praxen teil:

- Universitätsklinikum Regensburg, Ansprechpartner Prof. Dr. Schölmerich
- städtisches Krankenhaus Hinsbeck, Ansprechpartner Dr. Pauw
- Klinikum Memmingen, Ansprechpartner Dr. Pfeiffer
- Praxis Dr. Dengler in Regensburg, Ansprechpartner Dr. Dengler
- Praxis Dr. Demandt in Straubing, Ansprechpartner Dr. Demandt
- Klinikum Deggendorf, Ansprechpartner Prof. Dr. Wagner

3.2 Patientenauswahl

Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wiesen ein histologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums auf. Sie hatten mindestens eine Metastase, die ein oder zweidimensional messbar war und deren längster Durchmesser ≥ 20 mm betrug. Die Patienten durften zudem zuvor noch nicht bezüglich der metastasierten Erkrankung chemotherapeutisch behandelt worden sein. Darüber hinaus lag die Altersgrenze zwischen 18 und 75 Jahren, das Allgemeinbefinden (beurteilt nach Karnofsky) durfte nicht unter 60 % liegen und es musste von einer Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen ausgegangen werden können.

Voraussetzung für eine Studienteilnahme war darüber hinaus, dass folgende Laborwerte nicht außerhalb einer akzeptablen Range lagen: Bilirubin $< 2x$ des Normwerts, AP $< 2x$ des Normwerts und Kreatinin $< 2x$ des Normwerts, Leukozyten $> 3000/ml$ und Thrombozyten $> 100000/ml$. Die Patienten mussten nach Aufklärung durch ihren Arzt ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben. Nicht an der Studie teilnehmen konnten Patienten, die ein rasch progredientes Tumorwachstum oder eine hohe Tumorlast (laborchemisch charakterisiert durch eine erhöhte LDH $> 1000 U/l$) aufzeigten. Patienten, die potentiell resektable Lebermetastasen aufwiesen oder schwere kardiale oder pulmonale Begleiterkrankungen, insbesondere eine symptomatische, koronare Herzerkrankung trotz adäquater Therapie hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Außerdem durften bei den teilnehmenden Patienten keine tumorbedingten Komplikationen (z. B. Subileus, Ileus, Kompression/Invasion von großen Gefäßen) absehbar sein. Es durften keine bekannten Hirnmetastasen und sekundäre Neoplasien vorliegen. Frauen in Schwangerschaft oder Stillperiode mussten ebenso ausgeschlossen werden, wie Frauen in gebärfähigem Alter, die nicht bereit waren einen wirksamen Empfängnischutz zu praktizieren. Darüber hinaus durfte keine therapiebedürftige aktive bakterielle oder virale Infektion bei Beginn der Studie vorliegen.

Patienten, die in den letzten 3 Monaten vor Studieneinschluss einen größeren chirurgischen Eingriff hatten (zu dem jedoch nicht der operative Eingriff im Rahmen der primären Tumorentfernung zählte), konnten ebenso nicht teilnehmen wie Patienten mit eingeschränkter Geschäftsfähigkeit oder gleichzeitiger Teilnahme an einer anderen Studie.

3.3 Behandlung

Die Therapie wurde in Übereinstimmung mit den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ sowie den geltenden lokalen Gesetzen und Vorschriften durchgeführt.

Behandlungsschema:

In der vorliegenden Studie wurde eine Tagesdosis von 2500 mg/m² Körperoberfläche Capecitabin verteilt auf zwei Einnahmen pro Tag über einen Zeitraum von 14 Tagen verabreicht, der von 7 Tagen Therapiepause gefolgt wurde. Diese Zeitdauer (insgesamt 21 Tage) entspricht dabei einem Behandlungszyklus. Die Therapie wurde bis zur Progression des Tumors oder dem Auftreten einer schweren Toxizität fortgesetzt. Bei stabilem Krankheitsverlauf („stable disease“ oder Erreichen der Remission) wurde die Therapie im Rahmen der Studie über maximal 12 Behandlungszyklen durchgeführt.

Medikation:

In beiden Behandlungsarmen wurde Capecitabin in Tabletten à 500 mg und 150 mg verabreicht. Die Tabletten sollten nicht geteilt werden, wobei die Tagesdosis individuell auf einen durch 500 bzw. 150 teilbaren Wert abgerundet wurde.

Für die erste Gruppe galt die Standard-Gabe. Hierbei nahmen die Patienten ca. 30 Minuten nach der Mahlzeit jeweils 50 % der Tagesdosis morgens und 50 % der Tagesdosis abends ein. Dabei sollte ein Abstand von ca. 12 Stunden zwischen beiden Medikamenteneinnahmen eingehalten werden.

Die Einnahme der Tabletten erfolgte für die zweite Gruppe chronomoduliert, d. h. die Patienten nahmen morgens ca. 30 Minuten nach der Mahlzeit 25 % der Tagesdosis ein, spät abends erfolgte die Einnahme von 75 % der Dosis, ebenfalls nach dem Essen, jedoch nicht vor 22 Uhr.

Untersuchungen vor und während der Protokolldurchführung:

Vor Studieneinschluss erfolgte bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese sowie klinische Untersuchung inklusive Durchführung eines EKGs. Zur Feststellung der Metastasen und Vermessung der Filiae wurden bildgebende Verfahren durchgeführt (Sonographie, CT). Des Weiteren wurde ein Blutbild mit Differentialblutbild und ein Routinelabor weiterer Serumparameter (siehe nachfolgende Tabelle) veranlasst.

Die Untersuchungen vor und während der Protokolldurchführung geschahen nach folgendem Schema:

	Vor Therapiebeginn	Alle 3 Zyklen (vor 4./7. etc. Zyklus)	Alle 3 Wochen	Ende der Behandlung
Anamnese	X		X	
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X
EKG	X			X
Röntgen-Thorax	X	X ³⁾		X
Ultraschall Abdomen	X	X ³⁾		
CT-Abdomen/Becken und/oder CT-Thorax ¹⁾	X	X ³⁾		X
Vermessung der Referenzmetastasen	X	X		X
Bei v.a. ossären Metastasen Skelettszintigraphie und konv. Röntgen	X			X
Blutbild mit Differentialblutbild	X		X	X
Routinelabor ²⁾	X	X		X
Status nach Karnofsky	X		X	X
Gewicht (kg)	X		X	X
Lebensqualität	X		X ⁵⁾	X
Erfassung der Toxizität	X		X ⁵⁾	X

Tabelle 2: Untersuchungen vor und während der Protokolldurchführung

- 1) Bei evaluierbaren Metastasen im kleinen Becken sollte ein MRT Becken durchgeführt werden.
- 2) GOT/ASAT, GPT/ALAT, AP, γ GT, LDH, Gesamteiweiß, Albumin, Bilirubin, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, CEA.
- 3) Bitte geeignete diagnostische Maßnahmen auswählen, um die Referenzmetastase(n) zu beurteilen.
- 4) Bildgebendes Verfahren nach klinischer Relevanz auswählen.
- 5) Die Erfassung der Toxizität erfolgt täglich durch den Patienten (Patiententagebuch) und der Lebensqualität erfolgt dreiwöchentlich durch einen Fragebogen, der den Patienten mit nach Hause gegeben wird.

Sämtliche Untersuchungsergebnisse wurden für jeden Patienten auf standardisierten Dokumentations-Bögen (siehe Anhang S. 74-79) notiert. Die Teilnahme im Rahmen des Studienprotokolls erfolgte auf freiwilliger Basis, ein Abbruch der Therapie auf Wunsch des Patienten war jederzeit möglich.

Nebenwirkungen:

Die Dokumentation des Auftretens möglicher unerwünschter Ereignisse wie des Hand-Fuß-Syndroms, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen oder Stomatitis erfolgte nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus unter Angabe des WHO-Grades. Die Einstufung der häufigsten Nebenwirkungen nach WHO-Gradierung ist in nachfolgender Tabelle 3 angegeben. Im Folgenden beziehen wir uns auf „spezifische“ und „unspezifische“ Nebenwirkungen. Zu den „spezifischen“ Nebenwirkungen zählen das Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis, die bezüglich ihres Schweregrades gemäß den WHO-Richtlinien (WHO-Grad 1-4) eingestuft wurden. „Unspezifische“ Nebenwirkungen sind Schlafstörungen und nächtliche Übelkeit, die nicht nach WHO-Kriterien eingeteilt wurden, sowie Müdigkeit (mit WHO-Gradierung).

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hand-Fuß-Syndrom	Taubheitsgefühl, Kribbeln, schmerzlose Schwellung und Erythem. Keine Einschränkung der Alltagstätigkeit	Schmerzhafes Erythem und Schwellung und/oder Beschwerden von Händen/Füßen. Einschränkung der Alltagstätigkeiten	Schmerzhafte, nässende Abschuppung, Geschwüre und Blasenbildung. Unfähigkeit, Alltagstätigkeiten auszuüben	
Diarrhöe	Erhöhung auf 2-3 durchfallartige Stuhlgänge pro Tag	Erhöhung auf 4-6 durchfallartige Stuhlgänge pro Tag oder nächtlicher Stuhlgang	Erhöhung auf 7-9 durchfallartige Stuhlgänge pro Tag oder Inkontinenz und Malabsorption	Erhöhung >10 durchfallartige Stuhlgänge pro Tag oder überwiegend blutige Diarrhöe oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung
Übelkeit	Keine Auswirkung auf die Nahrungsaufnahme	Nahrungsaufnahme eingeschränkt, aber möglich	Unfähig zu essen	
Erbrechen	1x Erbrechen innerhalb 24 Stunden	2-5x Erbrechen innerhalb 24 Stunden	6-10x Erbrechen innerhalb 24 Stunden	>10x Erbrechen innerhalb 24 Stunden oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung
Stomatitis	Erythem ohne Schmerzen	Schmerzhafes Erythem, Ödem, Geschwüre, aber Nahrungsaufnahme möglich	Schmerzhafes Erythem, Nahrungsaufnahme eingeschränkt	

Tabelle 3: Differenzierung der häufigsten Nebenwirkungen nach Schweregrad

Des Weiteren wurde der Einfluss der unterschiedlichen Einnahme von Xeloda® auf die Laborparameter der Hämatologie (Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten) und den Verlauf des Körpergewichts untersucht.

Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung:

Die Nebenwirkungen unter der Capecitabin-Therapie konnten entweder durch symptomatische Behandlung oder eine Änderung der Dosierung (Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduzierung) beherrscht werden. Zum Teil war sowohl eine Unterbrechung als auch Dosisreduktion notwendig. Wurde eine Reduktion notwendig, sollte die Dosis zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden. Wenn eine Einnahme von Capecitabin aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassen wurde, sollte sie weder ersetzt noch nachgeholt werden, es sollte mit dem geplanten Behandlungszyklus fortgefahren werden.

Die Dosismodifikation richtete sich nach dem Schweregrad der klinischen Symptomatik, ein Schema hierfür ist aus Tabelle 4 ersichtlich. Konnte eine Nebenwirkung nicht beherrscht werden, so musste die Chemotherapie abgebrochen werden.

Toxizität	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Erstes Auftreten des Symptoms	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 100 % der Dosis mit Prophylaxe, wenn möglich	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 75 % der Dosis mit Prophylaxe, wenn möglich	Abbruch der Behandlung, falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann 50 % der Anfangsdosis
Zweites Auftreten des Symptoms	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 75 % der Anfangsdosis mit Prophylaxe, wenn möglich	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 50 % der Anfangsdosis mit Prophylaxe, wenn möglich	
Drittes Auftreten des Symptoms	Abbruch der Behandlung, "off study" falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann individuelle Dosis (RS mit Studienzentrale)	Abbruch der Behandlung, "off study" falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann individuelle Dosis (RS mit Studienzentrale)	

Tabelle 4: Schematische Übersicht über Dosisreduktionen und Therapieverzögerung für Capecitabin

Allgemeinbefinden und Lebensqualität:

Das Allgemeinbefinden nach Karnofsky und die subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität sollten ebenfalls analysiert werden.

Bei der Einstufung des Allgemeinbefindens nach Karnofsky wurde eine Veränderung von kleiner oder größer als 10 % als relevant bewertet. Die Einschätzung des persönlichen Befindens bezüglich Leistungsfähigkeit, Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten und Lebensqualität wurde von jedem Studienteilnehmer in einem Fragebogen auf einer Skalierung von 0 (= sehr schlecht) bis 10 (= ausgezeichnet) jeweils vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus (damit alle drei Wochen) notiert. Hierbei wurde in der Auswertung das Abfallen oder Ansteigen um eine Einheit als bedeutsam angesehen. Der zugehörige Patientenfragebogen ist im Anhang ersichtlich (S. 79 f).

3.4 Bewertung der Wirksamkeit

Bestimmung der Ansprechrate:

Die Bestimmung des Tumoransprechens wurde nach den WHO-Richtlinien durchgeführt (49).

Bei der Beurteilung des Tumoransprechens wurden alle Patienten berücksichtigt, die die vollständige Applikation von zumindest einem Chemotherapiezyklus erhalten haben. Die Tumorparameter, die für die Beurteilung des Ansprechens herangezogen wurden, mussten vor der Aufnahme des Patienten in die Studie eindeutig definiert und dokumentiert werden. Hierbei wurden bis zu vier Referenzmetastasen ausgewählt und vermessen. Die Methode, die zur Bestimmung des Tumoransprechens bei der primären Staginguntersuchung verwendet worden war, musste im Studienverlauf bei allen weiteren Untersuchungen zur Beurteilung der Tumor- und Metastasengröße wieder eingesetzt werden.

Das Ansprechen der messbaren Tumormasse wurde wie folgt definiert:

Vollremission (CR):	Verschwinden aller bekannten Tumoren für wenigstens 4 Wochen.
Teilremission (PR):	Mindestens 50 %-ige Verkleinerung aller gemessenen Tumoren für wenigstens 4 Wochen (Addition der Fläche oder Strecke aller Einzelherde). In diesem Zeitraum darf keine Läsion eine Progression aufweisen oder eine neue Läsion auftreten.
Stabile Erkrankung (SD):	Weder Rückgang der Gesamttumorgröße um 50 % festgestellt, noch mehr als 25 %-ige Zunahme einer oder mehrerer Tumorkläsionen über wenigstens 4 Wochen nachweisbar.
Progression (PD):	Mehr als 25 %-ige Vergrößerung einer oder mehrerer messbarer Tumorkläsionen gegenüber der primären Messung oder das Auftreten neuer Tumorkläsionen.

Bestimmung der Zeit bis zur Progression:

Die Zeit bis zur Tumorprogression wurde vom Tag der Randomisation bis zum Tag des Nachweises einer Tumor-Progression (PR) beziehungsweise bei Vollendung des 12. Zyklus nach oben genannten Kriterien berechnet.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung basierte auf einer „intention to treat“-Analyse. Es wurden alle Patienten analysiert, die mindestens einen Chemotherapiezyklus erhalten hatten. Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 13.0 für Windows wurden die ermittelten Patientendaten ausgewertet.

Die das primäre Studienziel betreffenden Kriterien wurden konfirmativ analysiert, wobei ein Niveau von global $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde. Als statistische Tests kamen je nach Ausprägungsart und Umfang der Fisher's Exact Test, der Chi²-Test oder der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Als p-Wert wurde die asymptotische Signifikanz (2-seitig) bzw. die exakte 2-seitige Signifikanz bei Verwendung des Fisher's Exact Tests angegeben.

Die Analyse aller übrigen Parameter erfolgte deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen und Wertebereichen.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

In die vorliegende Studie wurden 27 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die alle bezüglich des Primärtumors voroperiert waren, eingeschlossen. Statistisch auswertbar waren „according-to-protocol“ 25 Patienten. Zwei Patienten der Standardgruppe konnten nicht in die statistische Analyse aufgenommen werden. Dies war nicht möglich, da von einem Patienten die Behandlungsunterlagen von der betreuenden Klinik nach Studienabschluss nicht zugeschickt wurden und bei dem anderen Patienten bereits nach dem 1. Zyklus ein Tumorprogress festgestellt wurde. Daten zum 1. Zyklus wurden dabei nicht dokumentiert, so dass sie für die Analyse nicht verwertbar waren.

Nachdem abzusehen war, dass in der first-line Therapie eine Xeloda[®]-Monotherapie medizinisch nicht mehr relevant sein würde, wurde im August 2004 die Studie vor Erreichen der primär geplanten 124 Patienten vorzeitig beendet.

Die Zuteilung der Patienten zu den zwei Behandlungsarmen erfolgte randomisiert. Der 1. Behandlungsarm mit der Standard-Gabe von Capecitabin (Xeloda[®]) umfasste 13 Patienten, im 2. Behandlungsarm mit der chronomodulierten Verabreichung der Medikation befanden sich 12 Patienten.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer Geschlechtsverteilung. In der Standardgruppe waren 61,5 % der Patienten männlichen Geschlechts, 38,5 % weiblich mit einem Altersmedian von 66,1 Jahren (54-76 Jahre). Dem gegenübergestellt war in der chronomodulierten Gruppe ein Männeranteil von 58,3 % und ein Frauenanteil von 41,7 %, der Altersmedian betrug 66,8 Jahre (55-77 Jahre).

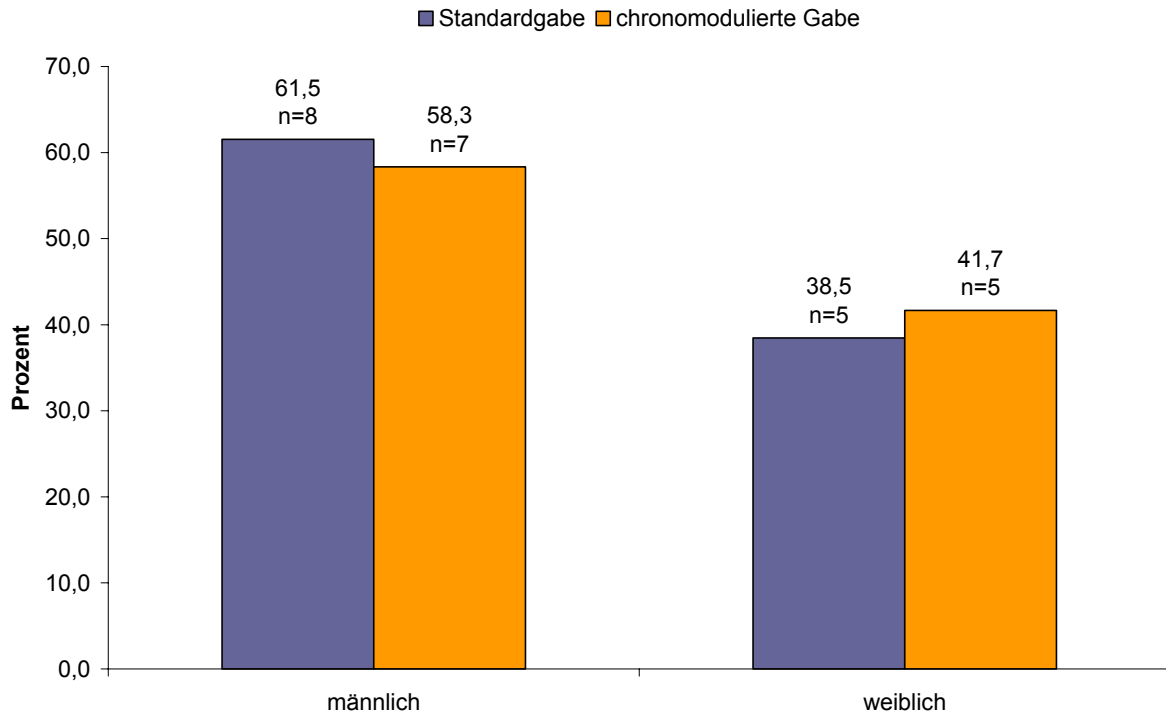


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Patienten in den beiden Behandlungsarmen, angegeben in Anzahl und Prozent

Der Primärtumor befand sich in der Standardgruppe zu 46,2 % im rechten Hemikolon, zu 15,4 % im linken Hemikolon und zu 38,5 % im Rektum, in der chronomodulierten Gruppe zu jeweils 25 % im rechten bzw. linken Hemikolon und zu 50 % rektal (siehe Abbildung 2).

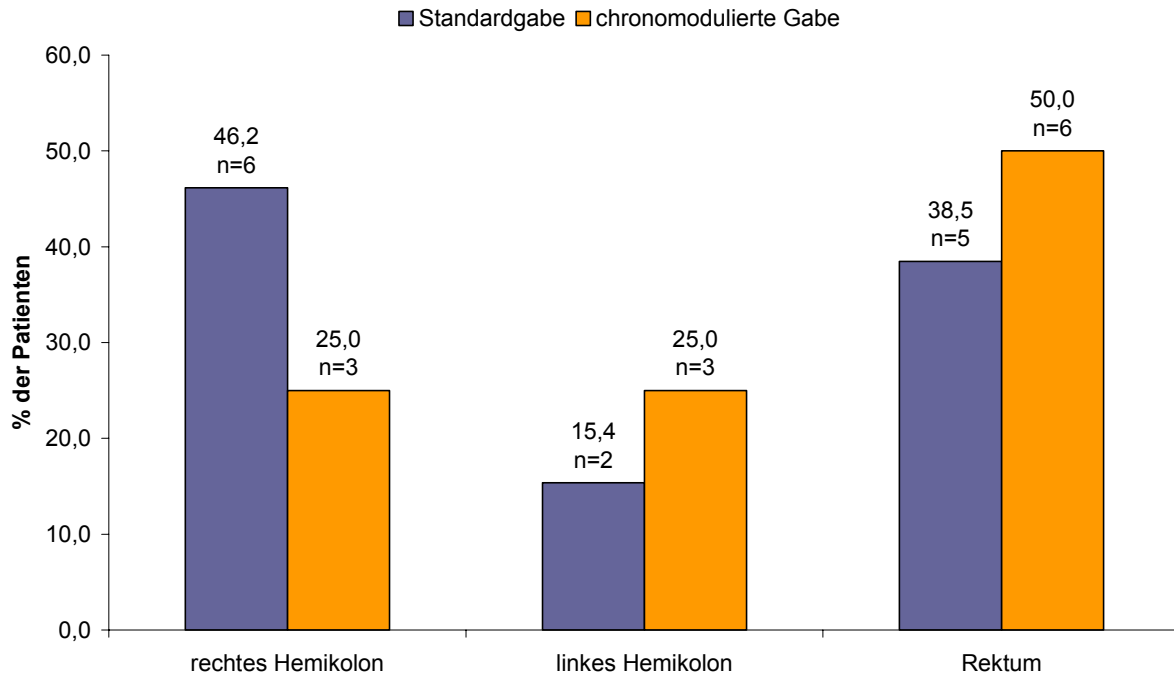


Abbildung 2: Sitz des Primärtumors, angegeben in Anzahl und Prozent der Patienten

Die Metastasen waren bei den Patienten erwartungsgemäß hauptsächlich in Lunge (38,5 % (S) vs. 16,5 % (CM)), Leber (46,2 % (S) vs. 25 % (CM)) oder Lunge und Leber (7,7 % (S) vs. 33,3 % (CM)) lokalisiert (siehe Abbildung 3). Unter sonstiger Metastasierung wurden bei einem Patienten der Standardgruppe regionäre Lymphknoten und eine Peritonealkarzinose aufgeführt. Bei einem Patienten der chronomodulierten Gruppe wurde initial ebenfalls ein Befall der regionären Lymphknoten dokumentiert, bei einem weiteren Patienten eine lokale Infiltration der Blase und bei einem dritten zusätzlich zu pulmonalen und hepatischen Filiae eine Peritonealkarzinose mit sekundärem Ascites.

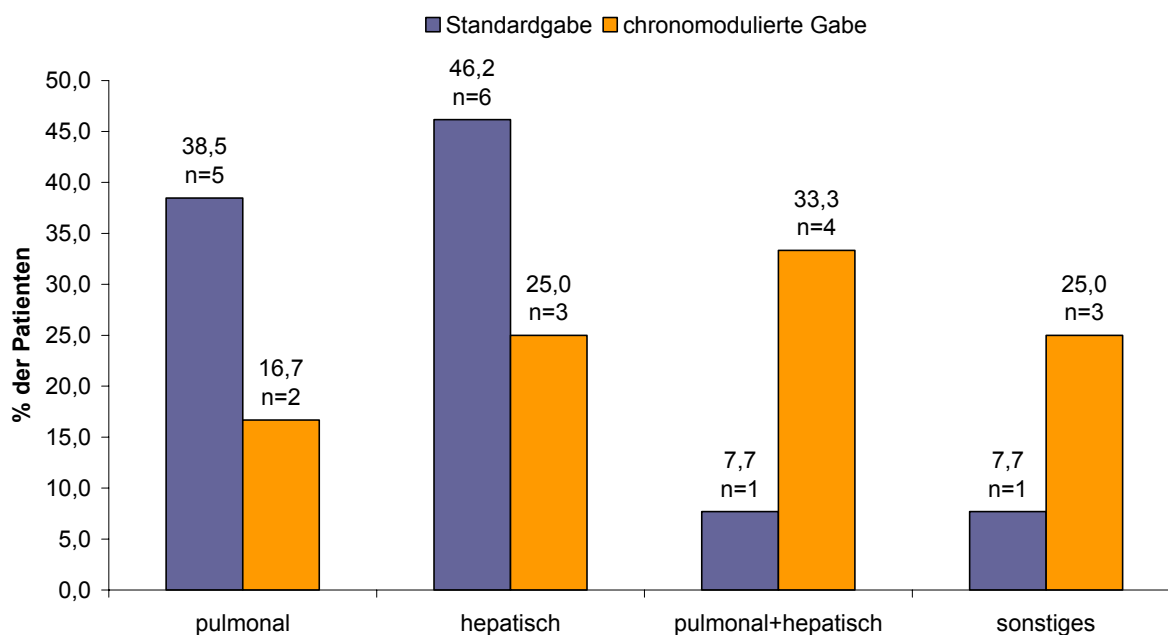


Abbildung 3: Metastasenlokalisation bei Studienbeginn, angegeben in Anzahl und Prozent der Patienten

Bezüglich einer vorangegangenen adjuvanten Chemotherapie unterschieden sich die beiden Behandlungsarme nicht signifikant. Jeweils etwa die Hälfte der Patienten wies keine adjuvante Vorbehandlung auf (46,2 % (S) vs. 58,3 % (CM)) und ca. ein Viertel erhielt eine adjuvante Chemotherapie (23,1 % (S) vs. 25 % (CM)) oder eine adjuvante Radio-Chemotherapie (30,8 % (S) vs. 16,7 % (CM)).

Die Patientencharakteristika, aufgetrennt nach den beiden Behandlungsarmen, sind nochmals im Detail in Tabelle 5 aufgelistet.

	Patienten			
	Standard		CM	
	n	%	n	%
Patienten	13	52	12	48
männlich	8	61,5	7	58,3
weiblich	5	38,5	5	41,7
Alter				
Median		66,1		66,8
Jahre		54-76		55-77
Karnofsky-Index				
Durchschnitt		93,3		95
Range		60-100		90-100
Primärtumor				
Hemikolon rechts	6	46,2	3	25
Hemikolon links	2	15,4	3	25
Rektum	5	38,5	6	50
Metastasenlokalisation				
Lunge	5	38,5	2	16,7
Leber	6	46,2	3	25
Lunge und Leber	1	7,7	4	33,3
Sonstige	1	7,7	3	25
Vorbehandlung				
keine	6	46,2	7	58,3
adjuvante Chemotherapie	3	23,1	3	25
adjuvante Radio-Chemotherapie	4	30,8	2	16,7

Tabelle 5: Patientencharakteristika der 25 eingeschlossenen Studienteilnehmer mit metastasiertem kolorektalen Karzinom

Die Vorerkrankungen der Patienten waren weit gefächert. Mit 23,1 % (S) beziehungsweise 25,0 % (CM) war die arterielle Hypertonie am häufigsten vertreten. Diverse andere Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung oder Diabetes mellitus traten in keiner der Gruppen mit größerer Häufigkeit auf. 8 % der Patienten (1/7,7 % (S) vs. 1/8,3 % (CM)) wiesen eine koronare Herzkrankheit auf, ein Patient (7,7 %) der Standardgruppe hatte einen Diabetes mellitus. Bei 38,5 % der Probanden der Standardgruppe und 33,3 % der chronomodulierten Gruppe waren keine weiteren wesentlichen Begleiterkrankungen diagnostiziert worden.

4.2 Toxizitäten

Im Verlauf der Therapie kam es erwartungsgemäß zu unerwünschten Ereignissen. Von insgesamt 186 aufgetretenen Toxizitäten bezüglich der Nebenwirkungen Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Müdigkeit während aller Behandlungszyklen fielen 103 Fälle auf Patienten der Standardgruppe und 83 Fälle auf Probanden der chronomodulierten Therapieform. Zwischen beiden Behandlungsgruppen war diesbezüglich ein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,035$). Bei Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe traten in selteneren Fällen sowohl Toxizitäten mit WHO-Grad 1-2 als auch Toxizitäten mit WHO-Grad 3-4 auf als bei Patienten der Standard-Behandlungsgruppe (WHO-Grad 1-2: 19,7 % (S) vs. 15,3 % (CM), $p=0,077$; WHO-Grad 3-4: 1,9 % (S) vs. 1,2 % (CM), $p=0,441$). In Tabelle 6 sind die aufgetretenen Toxizitäten unter Xeloda[®]-Therapie aufgelistet.

	Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Standard	78	16,4	16	3,4	8	1,7	1	0,2
CM	67	13,3	10	2	6	1,2	0	0

Tabelle 6: Toxizitäten während aller Behandlungszyklen unter Xeloda[®]-Therapie unter Angabe des WHO-Grades ($n_{\text{gesamt}} = 981$, $n_{\text{nicht aufgetreten}} = 795$)

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse jeglichen Grades. Nachfolgend wird auf diese im Detail eingegangen.

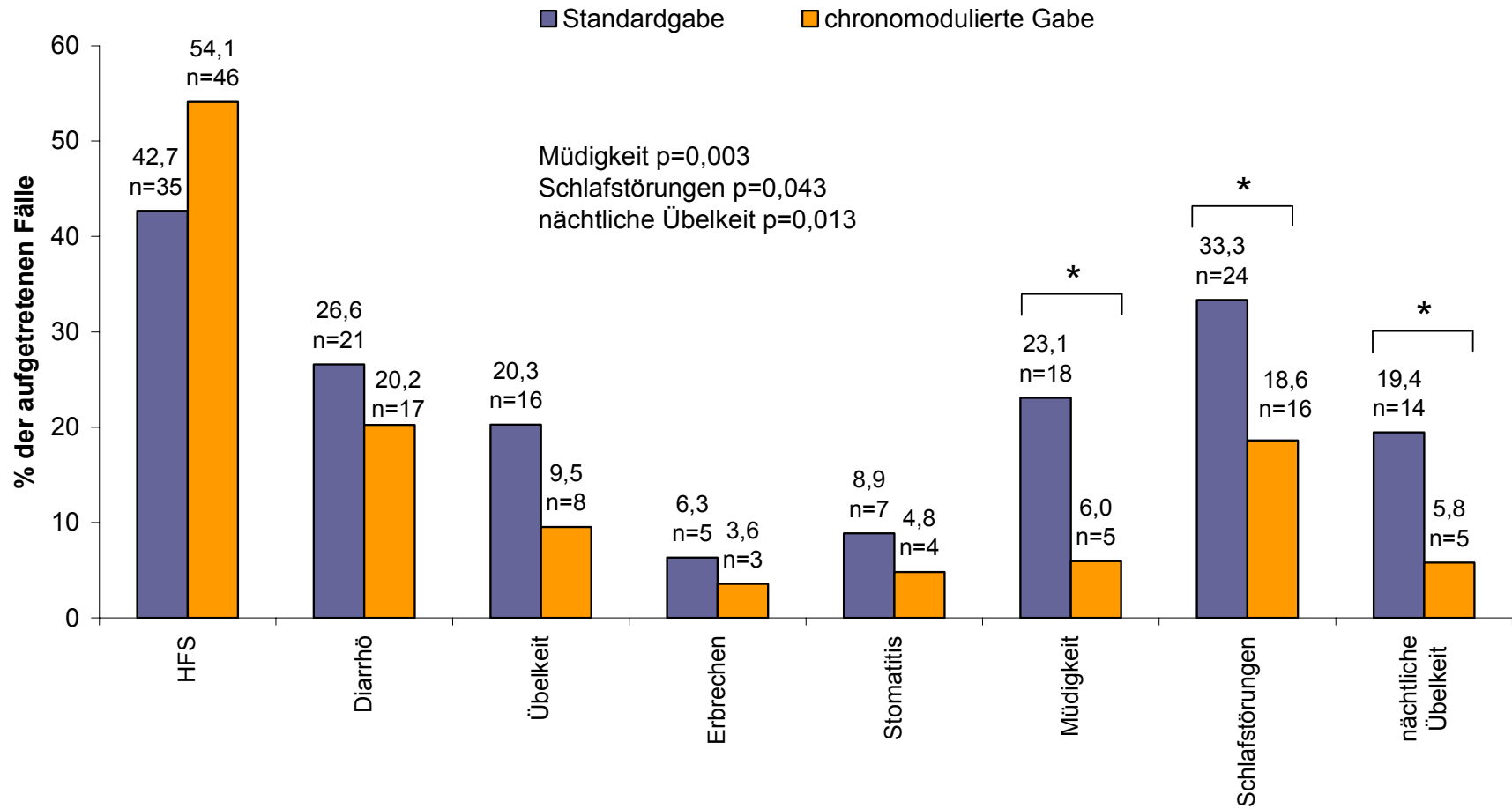


Abbildung 4: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse jeglichen Grades angegeben in Prozent der aufgetretenen Fälle in allen Zyklen

4.2.1 Hand-Fuß-Syndrom

Das Hand-Fuß-Syndrom (WHO-Grad 1-3) war mit insgesamt 48,5 % der Fälle in allen Zyklen bei 84 % der Patienten (84,6 % (S), 83,3 % (CM)) wie zu erwarten die häufigste Nebenwirkung unter der Therapie mit Capecitabin (Xeloda®). Dabei zeigte sich bezüglich der Häufigkeit der Fälle in allen Zyklen jedoch zwischen der Standard-Behandlungsgruppe und dem Behandlungsarm mit der chronomodulierten Gabe kein statistisch signifikanter Unterschied (42,7 % (S) vs. 54,1 % (CM); $p=0,164$) auch wenn tendenziell diese Nebenwirkung in dem chronomodulierten Therapiearm häufiger beobachtet werden konnte.

Bis zum Abschluss des 3. Zyklus wurde in 34,7 % der Fälle bei Probanden der chronomodulierten Gruppe ein Hand-Fuß-Syndrom festgestellt, in der Standardgruppe waren es 28,5 % der Fälle. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, sondern allenfalls ein Trend zu einer Häufung des Auftretens eines Hand-Fuß-Syndroms bei Patienten in der chronomodulierten Behandlungsgruppe. Die Patienten dieser Gruppe entwickelten ein Hand-Fuß-Syndrom tendenziell auch etwas früher (medianes Auftreten nach dem 2. Zyklus) als die Patienten der Standardgruppe (nach dem 3. Zyklus; $p=0,058$). Es ließ sich feststellen, dass von insgesamt 81 aufgetretenen Fällen des Hand-Fuß-Syndroms 35 Fälle (41,2 %) mit dem WHO-Grad 1 bei Probanden der chronomodulierten Gruppe auftraten, in der Standardgruppe waren es hingegen nur 25 Fälle (30,5 %). Insgesamt wiesen im Verlauf der Behandlung 3 Patienten (23,1 %) der Standardgruppe und 5 Patienten (41,7 %) der chronomodulierten Gruppe ein Hand-Fuß-Syndrom mit schmerzhaft nässender Abschuppung und Blasenbildung (WHO-Grad 3; $p=0,411$) auf. Bei Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe trat dies bezogen auf alle Behandlungszyklen häufiger auf als bei Patienten der Standardgruppe (7,1 % vs. 3,7 %, siehe Tabelle 7), wobei die Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen bezüglich des Schweregrades jedoch keine statistische Signifikanz erreichten ($p=0,183$).

4.2.2 Spezifische Nebenwirkungen

Statistisch nicht signifikante Unterschiede zeigten sich auch für das Auftreten der Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis. Unter Capecitabin-Therapie waren insgesamt 62,5 % der Patienten (66,7 % (S) vs. 58,3 % (CM), $p=1,000$) von Diarrhö jeglichen WHO-Grades betroffen, 54,2 % der Patienten von Übelkeit (58,3 % (S) vs. 50,0 % (CM), $p=1,000$), 25,0 % von Erbrechen (in beiden Gruppen jeweils 25 %) und 33,3 % von Stomatitis (in beiden Gruppen jeweils 33,3 %).

Generell gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Diarrhö (26,6 % (S) vs. 20,3 % (CM); $p=0,360$), Übelkeit (20,3 % (S) vs. 9,5 % (CM); $p=0,076$), Stomatitis (8,9 % (S) vs. 4,8 % (CM); $p=0,361$) und Erbrechen (6,3 % (S) vs. 3,6 % (CM); $p=0,486$). Es zeigte sich jedoch ein Trend zu seltenerem Auftreten dieser Nebenwirkungen in der chronomodulierten Behandlungsgruppe verglichen zu ihrem Auftreten in der Standardgruppe (siehe Abbildung 4). Die Nebenwirkungen jeglichen Ausprägungsgrades zeigten demzufolge insgesamt nur eine Tendenz als Unterschied. Diarrhö mit schwererer Ausprägung (WHO-Grad 3) trat lediglich bei 2 Patienten (16,7 %; $p=0,478$) der Standardgruppe in insgesamt 4 Fällen (5,1 %) auf. Ein Fall von Übelkeit mit dem WHO-Grad 3 (1,3 %) wurde bei einem Patienten der chronomodulierten Gruppe (8,3 %) festgestellt ($p=1,000$). Die Nebenwirkungen Erbrechen und Stomatitis stellten sich nur in geringer Ausprägung (WHO-Grad 1) ein. Dabei trat Erbrechen in insgesamt 8 Fällen (5/6,3 % (S) vs. 3/3,6 % (CM)) bei insgesamt 6 Patienten auf. Jeweils gleich viele Patienten beider Behandlungsarme waren hiervon betroffen (jeweils 3/25 %). Stomatitis wurde in 11 Fällen (7/8,9 % (S) vs. 4/4,8 % (CM), $p=0,361$) bei 8 Patienten (4/33,3 % (S) vs. 4/33,3 % (CM)) diagnostiziert, in der Patientengruppe mit der Standard-Gabe trat Stomatitis somit häufiger auf als in der Gruppe mit der chronomodulierten Gabe (siehe Tabelle 7).

4.2.3 Unspezifische Nebenwirkungen

Signifikant seltener bezüglich der Häufigkeit in allen Behandlungszyklen trat unter der chronomodulierten Xeloda[®]-Verabreichung Müdigkeit (18/23,1 % (S) vs. 5/6 % (CM); $p=0,003$) auf. Dies gaben 8 Patienten der Standardgruppe (66,7 %) und 4 Patienten der chronomodulierten Gruppe (33,3 %) bei der dreiwöchentlichen Vorstellung an. Bei einem Patienten der Standardgruppe lag in einem Fall (1,3 %) Müdigkeit WHO-Grad 4 vor. Ebenfalls signifikant seltener ließen sich bezüglich der Häufigkeit bei den Patienten der chronomodulierten Gruppe Schlafstörungen (24/33,3 % (S) vs. 16/18,6 % (CM); $p=0,043$) und nächtliche Übelkeit (14/19,4 % (S) vs. 5/5,8 % (CM); $p=0,013$) beobachten (siehe Abbildung 4). Vor Therapiebeginn war es 6 Patienten der Standardgruppe und 4 Patienten der chronomodulierten Gruppe nicht möglich, durchzuschlafen. Während der Therapie hatten 6 Patienten der Standardgruppe (50 %) in 24 Fällen (33,3 %) Schlafstörungen, in der chronomodulierten Gruppe waren es ebenfalls 6 Patienten (50 %), jedoch nur in 16 Fällen (18,6 %). Das Auftreten von nächtlicher Übelkeit unter Xeloda[®]-Therapie nahm in der Standardgruppe zu. Während dabei vor Studienbeginn keiner der Patienten über nächtliche Übelkeit berichtete, klagten 4 Patienten (33,3 %) in 14 Fällen (19,4 %) während der Therapie darüber. In der chronomodulierten Gruppe hingegen trat bereits vor Studienbeginn bei einem Teilnehmer nächtliche Übelkeit auf, die während der Behandlung von 3 Patienten (25 %), jedoch nur in 5 Fällen (5,8 %) angegeben wurde.

Die Daten eines Patienten der Standardgruppe waren für Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Müdigkeit nicht erfasst worden, deshalb konnten in die statistische Auswertung bezüglich dieser Nebenwirkungen in beiden Gruppen nur die Daten von jeweils 12 Studienteilnehmern einfließen.

	Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hand-Fuß-Syndrom								
Standard	25	30,5	7	8,5	3	3,7	-	-
CM	35	41,2	5	5,9	6	7,1	-	-
Diarrhö								
Standard	14	17,7	3	3,8	4	5,1	0	0,0
CM	13	15,5	4	4,8	0	0,0	0	0,0
Übelkeit								
Standard	10	12,7	5	6,3	1	1,3	0	0,0
CM	7	8,3	1	1,2	0	0,0	0	0,0
Erbrechen								
Standard	5	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
CM	3	3,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Stomatitis								
Standard	7	8,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
CM	4	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Müdigkeit								
Standard	17	21,5	1	1,3	0	0,0	1	1,3
CM	5	6,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 7: aufgetretene Nebenwirkungen (eingestuft nach WHO-Grad 1-4), angegeben in Anzahl und Prozent der Fälle in allen Zyklen

4.2.4 Laborparameter

Bei der Eingangsuntersuchung wiesen 8 Patienten (66,7 %) der Standardgruppe und 3 Patienten (25 %) der chronomodulierten Gruppe eine Anämie (Hb-Wert definiert als: m < 13,3 g/dl, w < 11,7 g/dl) auf. Zwei Patienten aus beiden Gruppen (jeweils 16,7 %) hatten eine Leukozytose (Leukozyten > 10,8/nl) und 16,7 % der Patienten (8,3 % (S) vs. 25 % (CM)) eine Thrombozytose (Thrombozyten > 440/nl). Somit unterschieden sich beide Gruppen initial hinsichtlich des Vorliegens einer Anämie und einer Thrombozytose.

Nicht signifikante Unterschiede bezüglich der Veränderung der Laborparameter ergaben sich beim Vergleich der Laborwerte von Studienbeginn bis zum Ausscheiden aus der Studie für die Werte der Leukozyten und Thrombozyten. Ein Patient (8,3 %) der Standardgruppe und 3 Patienten (25 %) der chronomodulierten Gruppe entwickelten eine Anämie ($p=0,590$), eine persistierende Anämie wurde bei 58,3 % der Patienten des Standard-Behandlungsarms und 25,0 % der Patienten mit der chronomodulierten Verabreichung von Xeloda[®] festgestellt ($p=0,214$). Eine Leukopenie trat bis zum Studienende bei 4 beziehungsweise 2 Patienten (30,8 % (S) vs. 16,7 % (CM), $p=0,419$) auf. Ein Patient der chronomodulierten Behandlungsgruppe hatte eine persistierende Leukozytose. Ebenfalls ein Patient aus der chronomodulierten Gruppe entwickelte bis zum Ende der Therapie eine diskrete Thrombopenie (128/nl), ein anderer (CM) wies eine persistierende Thrombozytose auf. Eine Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie mit der Ausprägung von WHO-Grad 3 oder 4 konnte in beiden Gruppen während der gesamten Behandlung mit Capecitabin nicht festgestellt werden.

Bei der chronomodulierten Verabreichung von Xeloda[®] kam es jedoch bezogen auf alle Behandlungszyklen in signifikant weniger Fällen zum Auftreten einer Anämie unter der chemotherapeutischen Behandlung (54,1 % (S) vs. 37,5 % (CM), $p=0,040$).

In Tabelle 8 sind die Häufigkeiten des Auftretens einer Anämie, Leukopenie und Thrombopenie bezogen auf alle Zyklen aufgelistet.

	Standard		CM	
	n	%	n	%
Anämie	40	54,1	33	37,5
Leukopenie	14	18,9	13	14,8
Thrombopenie	0	0	3	3,4

Tabelle 8: Häufigkeiten des Auftretens einer Anämie, Leukopenie und Thrombopenie im Verlauf der Studie, angegeben in Anzahl der Fälle in allen Zyklen und Prozent.

Anämie: m < 13,3 g/dl, w < 11,7 g/dl; Leukopenie: < 4,80/nl; Thrombopenie: < 130/nl

4.2.5 Gewichtsveränderung unter Xeloda®-Therapie

Die Beurteilung des Gewichtsverlaufes unter einer Chemotherapie stellt einen indirekten Gradmesser für die Verträglichkeit der Chemotherapie dar. Eine Gewichtsveränderung (Zunahme oder Abnahme) während der Studienteilnahme um mindestens 5 % wurde dabei in 5,3 % aller absolvierten Zyklen beider Behandlungsarme beobachtet. Eine Gewichtszunahme zwischen den einzelnen Zyklen wurde in 4 % der Fälle dokumentiert (4/5,6 % (S) vs. 2/2,5 % (CM)), ein Gewichtsverlust in 1,3 % der Fälle (1/1,4 % (S) vs. 1/1,3 % (CM); p=0,434). Beim direkten Vergleich des Gewichts zu Studienbeginn und zu Studienende veränderte sich bei 52,2 % der Patienten (n=23) das Gewicht nicht (7/58,3 % (S) vs. 5/45,5 % (CM)), bei 17,4 % der Probanden war ein Gewichtsverlust > 5 % zu bemerken (1/8,3 % (S) vs. 3/27,3 % (CM)) und bei 30,4 % der Studienteilnehmer eine Gewichtszunahme > 5 % (4/33,3 % (S) vs. 3/27,3 % (CM); p=0,416). Alle Ergebnisse bezüglich der Gewichtsveränderung zeigten jedoch keine statistische Signifikanz zwischen beiden Behandlungsgruppen.

4.2.6 Dosisreduktion und Therapiepause

Eine Dosisreduktion von Xeloda® wurde immer dann erforderlich, wenn das Auftreten von Nebenwirkungen durch symptomatische Behandlung oder Unterbrechung der Behandlung nicht beherrscht werden konnte.

Während aller Behandlungszyklen in beiden Therapiearmen war in 8,8 % der Fälle eine Reduzierung der Tagesdosis von Xeloda® erforderlich. In der Standardgruppe erfolgte eine Dosisreduktion bei 6 Patienten (54,5 %) in 7 Fällen (10,0 % aller Reduktionsfälle), in der chronomodulierten Gruppe war dies nur bei 5 Patienten (45,5 %) in 6 Fällen notwendig (10,0 % (S) vs. 7,8 % (CM); $p=0,773$). Als Grund für die Dosisreduktion wurde bei 7 Patienten (4/30,8 % (S) vs. 3/25,0 % (CM)) das Hand-Fuß-Syndrom, bei einem Patienten (S) zusätzlich zum Hand-Fuß-Syndrom das Auftreten einer Alopezie angegeben. Eine ausgeprägte Gewichtsabnahme (4,45 % Gewichtsverlust im Vergleich zum Ausgangsgewicht) führte bei einem Probanden der chronomodulierten Gruppe zur Reduktion der Tagesdosis der Medikation, bei einem weiteren Patienten (CM) wurden als Grund rezidivierende Diarrhöen (WHO-Grad 3) angegeben. Die erstmalige Reduzierung der Dosis erfolgte bei den Patienten der Standardgruppe statistisch signifikant später als bei den Patienten der chronomodulierten Gruppe (im Durchschnitt: 115,5 Tage (S) vs. 84,0 Tage (CM); $p=0,034$).

Eine Therapiepause wurde bei allen Patienten in 11,6 % aller Therapiezyklen eingelegt. In der Standardgruppe waren insgesamt 7 Patienten davon betroffen, in der chronomodulierten Gruppe nur 5 Patienten (58,3 % (S) vs. 41,7 % (CM); $p=0,684$). Bei den Probanden der chronomodulierten Gruppe wurde die Therapie signifikant seltener unterbrochen als bei den Patienten der Standardgruppe (6/6,7 % (CM) vs. 13/17,8 % (S); $p=0,047$), siehe Abbildung 5.

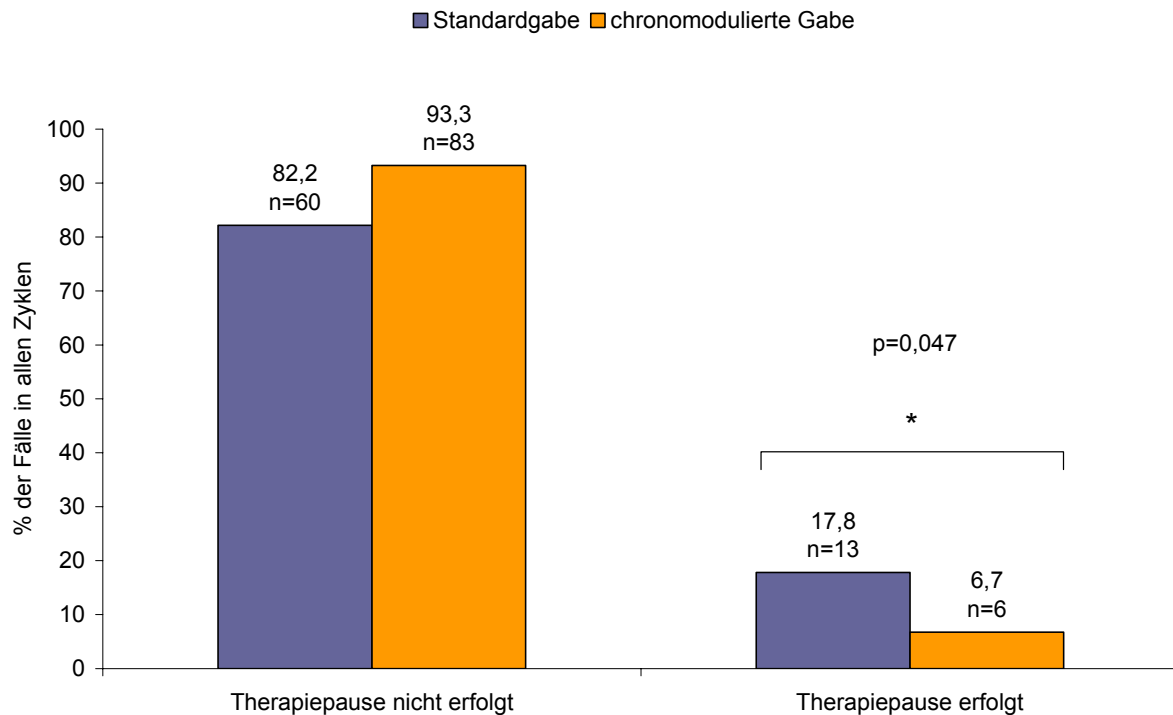


Abbildung 5: erfolgte Therapiepausen, angegeben in Anzahl und Prozent der aufgetretenen Fälle in allen Zyklen

Wegen unerwünschter Nebenwirkungen der Therapie war bei 5 Patienten (41,7 %) der Standardgruppe und 4 Patienten (33,3 %) der chronomodulierten Gruppe eine Therapieunterbrechung notwendig ($p=1,000$). Bezogen auf alle Behandlungszyklen wurden bedingt durch das Auftreten von Toxizitäten insgesamt 11 Therapieunterbrechungen bei Patienten der Standard-Behandlungsgruppe und 8 Unterbrechungen bei Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe dokumentiert.

Die notwendigen Einnahmepausen von Xeloda[®] erfolgten in der Standardgruppe erstmalig durchschnittlich nach 71,40 Tagen, in der chronomodulierten Gruppe hingegen erst nach 89,25 Tagen ($p=0,707$). Ebenfalls unterschied sich in beiden Gruppen die Dauer der jeweiligen Unterbrechung. Bei den Patienten der Standardgruppe lag die therapiefreie Zeit durchschnittlich bei 25,20 Tagen, in der chronomodulierten Gruppe betrug das notwendig werdende behandlungsfreie Intervall lediglich 18,75 Tage ($p=0,804$). Die Gründe für eine Therapieunterbrechung sind detailliert in Tabelle 9 benannt, am häufigsten wurde aufgrund des Auftretens eines Hand-Fuß-Syndroms und wegen Diarrhö eine Therapiepause notwendig.

	Standard	CM
Hand-Fuß-Syndrom	6	3
Diarrhö	2	2
Übelkeit	0	1
Erbrechen	0	1
Alopezie	1	0
abdominelle Schmerzen	1	0
grippaler Infekt	1	0
Phlebothrombose	0	1
Urlaub	0	2
Versehen	1	0

Tabelle 9: Dokumentierte Gründe für das Einlegen einer Therapiepause (Anzahl der aufgetretenen Fälle während aller Behandlungszyklen)

4.2.7 Auswirkungen auf Allgemeinbefinden und Lebensqualität

Im Verlauf der Chemotherapie ließ sich in Bezug auf den durchschnittlichen Karnofsky-Index eine leichte Verschlechterung des Befindens der Patienten feststellen. Lag der durchschnittliche Karnofsky-Index zu Beginn der Behandlung in der Standardgruppe noch bei 93,3 % und in der chronomodulierten Gruppe bei 95 %, so fiel er zum jeweiligen Behandlungsende auf durchschnittlich 90,8 % (40-100) bzw. 93,6 % (70-100) ab. Dabei veränderte sich das Befinden bei mehr als der Hälfte der Patienten (14/58,3 %) nicht (7/53,8 % (S) vs. 7/63,6 % (CM)). Bei 4 Patienten (16,7 %) stellte sich sogar eine Verbesserung ein (2/15,4 % (S) vs. 2/18,2 % (CM)). Eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens trat bei 4 Patienten (30,8 %) der Standardgruppe und 2 Patienten (18,2 %) der chronomodulierten Gruppe auf ($p=0,556$). Ein Patient (CM) konnte nicht bewertet werden, da keine Abschlussdaten verfügbar waren.

Die Beurteilung der Lebensqualität wurde alle 3 Wochen, am Ende des jeweiligen Behandlungszyklus, von den Studienteilnehmern in einem Fragebogen auf einer Skalierung von 0 (= sehr schlecht) bis 10 (= ausgezeichnet) eingetragen.

Bei dieser subjektiven Einschätzung empfand ungefähr die Hälfte der Patienten ($n=23$, 47,8 %) die Lebensqualität unter der Chemotherapie mit Capecitabin

(Xeloda®) als unverändert. Eine Verschlechterung der Lebensqualität zum Ende der Studienteilnahme im Vergleich zur Lebensqualität bei Studieneintritt wurde häufiger von Patienten der Standardgruppe angegeben (5/45,5 % (S) vs. 2/16,7 % (CM)), eine Verbesserung der Lebensqualität wurde von insgesamt 21,7 % der Patienten (2/18,2 % (S) vs. 3/25,0 % (CM)) vermerkt. In Hinblick auf die Leistungsfähigkeit gaben 5 Patienten der Standardgruppe im Verlauf der Studienteilnahme eine Verschlechterung an, aus der chronomodulierten Gruppe notierten dies dagegen nur 3 Patienten (45,5 % (S) vs. 25,0 % (CM)). Für 3 Probanden der Standardgruppe und 2 der chronomodulierten Gruppe waren alltägliche Tätigkeiten schwerer zu verrichten (27,3 % (S) vs. 16,7 % (CM)), 3 beziehungsweise 4 Patienten bemerkten hierbei eine Verbesserung (27,3 % (S) vs. 33,3 % (CM)). Keine der Veränderungen erreichte statistische Signifikanz.

4.3 Ansprechen auf die Chemotherapie

4.3.1 Therapiedauer

Insgesamt konnten 6 der 25 Patienten (24 %) alle 12 geplanten Behandlungszyklen beenden. Dabei absolvierten in der chronomodulierten Gruppe 5 Patienten (41,7 %) alle 12 Zyklen, wobei bei der abschließenden Staginguntersuchung bei einem Patienten eine „partial remission“ und bei jeweils zwei Patienten ein „stable disease“ bzw. eine „progressive disease“ festgestellt wurde. In der Standardgruppe war hingegen lediglich ein Patient (7,7 %) in der Lage 12 Therapiezyklen zu beenden, der bei der letzten Staginguntersuchung zu Ende der Therapiestudie ebenfalls eine „progressive disease“ aufwies. Die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen in der Möglichkeit zur kompletten Beendigung der Studie waren dabei nicht signifikant ($p=0,073$).

Ein Drittel der Patienten schied nach spätestens 3 absolvierten Zyklen aus der Studie aus (38,5 % (S) vs. 33,3 % (CM)). Der Grund hierfür lag bei einem Patienten mit Standard-Gabe am Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (Hand-Fuß-Syndrom WHO-Grad 3), bei einem weiteren mangelte es an Kooperation und wiederum ein anderer verweigerte die Therapie. Sowohl zwei Patienten der Standardgruppe als auch zwei Patienten der chronomodulierten Gruppe konnten aufgrund vorzeitigem Therapieversagens die Studie nicht beenden. Bei der chronomodulierten Medikamenteneinnahme beklagten zwei Patienten unerwünschte Ereignisse. Ein Studienteilnehmer konnte aufgrund abdomineller Schmerzen und verstärkter Übelkeit die Studie nicht fortsetzen, der andere wegen des Auftretens von ausgeprägter Übelkeit. Fast zwei Drittel der Patienten beider Gruppen waren jedoch in der Lage, mindestens 5 Chemotherapiezyklen zu komplettieren.

Die Zyklusdauer der Patienten bis zum jeweiligen Abbruch der Studie ist der nachfolgenden Abbildung (Abbildung 6) zu entnehmen.

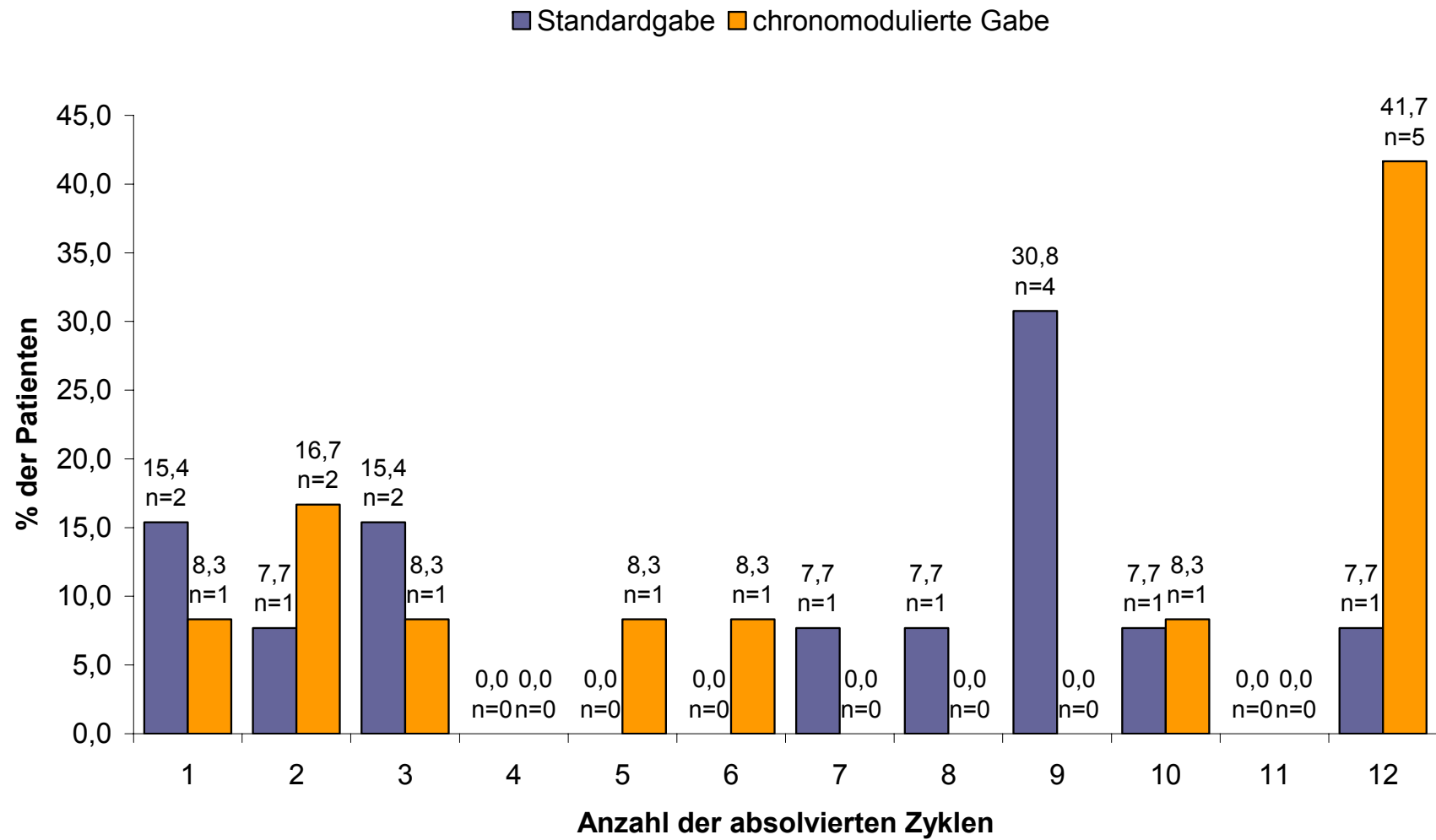


Abbildung 6: Ausscheiden der Patienten aus der Studie nach der jeweiligen Zyklusanzahl, angegeben in Anzahl und Prozent der Patienten

Nur 3 Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe (25 %) waren in der Lage die Studie mit einer stabilen Erkrankung (PR oder SD) nach 12 Zyklen Capecitabin-Therapie zu beenden, in der Standardgruppe war niemand dazu fähig. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,152$). Bei 61,5 % der Patienten der Standardgruppe und 50,0 % der chronomodulierten Gruppe kam es im Verlauf der Therapie zu einem Tumorprogress, der zum vorzeitigen Studienabbruch und einer Umstellung der Chemotherapie führte.

Abbildung 7 zeigt einen Überblick über die Gründe für den jeweiligen Studienabbruch. Unter den Punkt Sonstiges fallen folgende Gründe: Ein Teilnehmer aus der Standardgruppe verstarb während der Therapie, wobei die genaue Todesursache nicht angegeben wurde. So konnte nicht geklärt werden, ob der Todesfall in direktem Zusammenhang mit der Therapie stand. Es kann vermutet werden, dass eine progrediente Tumorerkrankung vorlag. Bei insgesamt 3 Patienten musste die Studie aufgrund des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden. Dabei befand sich einer dieser Patienten im Standard-Behandlungsarm, zwei im Therapiearm mit der chronomodulierten Gabe von Capecitabin. Bei dem Patienten aus der chronomodulierten Behandlungsgruppe traten starke abdominelle Schmerzen und verstärkte Übelkeit unter der Therapie auf, so dass die Therapie beendet werden musste. In der Standardgruppe beendete ein Patient die Therapie wegen zunehmendem Schwächegefühl, ein weiterer musste die Studie aufgrund eines Hand-Fuß-Syndroms WHO-Grad 3 abbrechen. Ein Patient der Standardgruppe erschien nach 10 Behandlungszyklen nicht mehr zu den Zwischenuntersuchungen und fiel somit vorzeitig aus der Studie, ein weiterer verweigerte die Fortsetzung der Therapie nach dem 1. Zyklus und schied ebenfalls aus. Ebenfalls mit einer Therapieverweigerung beendete ein Patient aus der chronomodulierten Gruppe nach dem 5. Zyklus die Behandlung. Ein Patient (S) musste aufgrund ungenügender Kooperation von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.

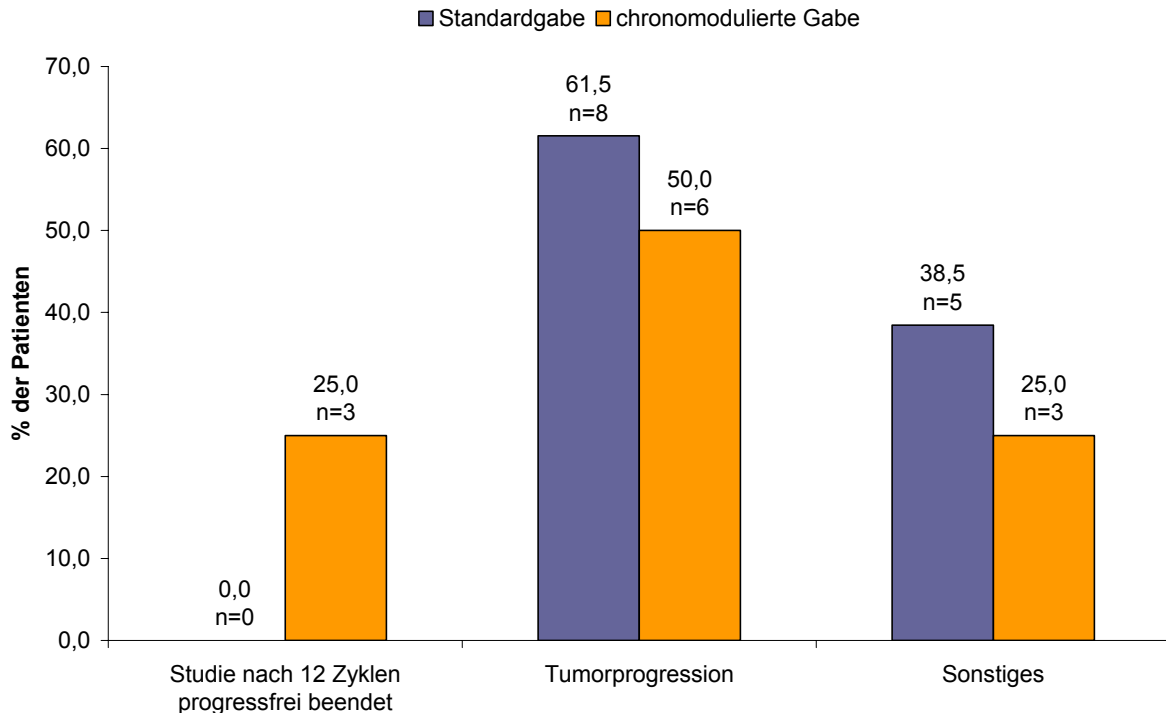


Abbildung 7: Gründe für die Beendigung der Xeloda[®]-Therapie, angegeben in Anzahl und Prozent der Patienten

4.3.2 Remissionsstatus zum Behandlungsende

Eine „overall response“ im Sinne einer Vollremission (CR) beziehungsweise einer Teilremission (PR) konnte nur bei einem (10 % (PR), CM) der 20 diesbezüglich auswertbaren Patienten bei der Abschlussuntersuchung zum Zeitpunkt des jeweiligen Ausscheidens aus der Studie festgestellt werden. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=1,000$). Von den 10 Patienten, die die Standard-Gabe von Xeloda[®] erhielten, beendeten 2 Patienten (20 %) mit einer stabilen Erkrankung (SD) und 8 Patienten (80,0 %) mit einer Tumorprogression (PD) vorzeitig die Studienteilnahme. In der 2. Behandlungsgruppe (chronomodulierte Gabe) wiesen 3 Patienten (30,0 %) beim Ausscheiden aus der Studie eine stabile Erkrankung auf, 6 Patienten (60,0 %) hatten beim Studienabbruch einen Progress der Tumorerkrankung (siehe Tabelle 10).

Remissionsstatus	Patienten			
	Standard (n = 10)		CM (n = 10)	
	n	%	n	%
CR	0	0	0	0
PR	0	0	1	10,0
SD	2	20,0	3	30,0
PD	8	80,0	6	60,0

Tabelle 10: Remissionsstatus der Patienten beim jeweiligen Ausscheiden aus der Studie (unabhängig von der absolvierten Zyklusanzahl)

Die Zeit bis zur Tumorprogression betrug im Durchschnitt in der Standardgruppe 6,4 Monate (Median 6,5 Monate) und in der chronomodulierten Gruppe 6,5 Monate (Median 7,6 Monate). Zwischen beiden Gruppen war damit kein statistischer Unterschied feststellbar ($p=0,880$).

Nicht in die Bewertung mit eingeflossen sind die Tumorbeurteilungen von drei Patienten der Standardgruppe (Gründe: während der Studie verstorben, erschien nicht mehr zum Staging, Ausscheiden schon vor dem 1. Staging) und 2 Patienten der chronomodulierten Gruppe (Ausscheiden ebenfalls vor dem 1. Staging). Dabei ist jedoch zu erwähnen, dass der Patient, der nach dem 10. Zyklus nicht mehr zum Staging erschien und die Therapie vorzeitig abgebrochen hatte, nach dem 3. Zyklus eine Teilremission (PR) der Metastasen aufwies und als einziger Studienpatient bei seiner letzten Tumorbeurteilung nach dem 6. Zyklus eine Vollremission (CR) erreichen konnte.

5 Diskussion

Zu Beginn der durchgeführten Studie galt eine Therapie mit 5-FU in verschiedenen Verabreichungsformen, als Infusions- oder Bolustherapie in Kombination mit Leucovorin als Behandlungsstandard des kolorektalen Karzinoms. Seit Februar 2001 ist Capecitabin (Xeloda[®]) für die Ersttherapie des kolorektalen Karzinoms in Deutschland zugelassen. Mit Aufkommen dieses neuen Medikaments steht Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom eine Chemotherapie zur Verfügung, die durch die orale Applikation komfortabler und sicherer ist als die herkömmliche Standard-Therapie, da auf einen zentralvenösen Port verzichtet werden kann und das damit verbundene Risiko von Infektionen und Thrombosen vermieden wird.

Neben der Verbesserung der Ansprechrate steht insbesondere auch die Verträglichkeit der Chemotherapie im Zentrum der Forschung, und die Reduzierung der Nebenwirkungen einer Therapie stellen einen wesentlichen Bereich der Bemühungen der Forschung dar. Unsere Studie wurde initiiert, um die Therapie mit dem oralen Prodrug Capecitabin hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen zu verbessern. Dabei sollte mit einer Modifikation der Medikamenteneinnahme von Capecitabin (Xeloda[®]) versucht werden, die Verträglichkeit dieses Chemotherapeutikums zu erhöhen und gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten bei identischer Tumoransprechrate im Vergleich zur Standardapplikation des Präparats zu verbessern.

Ursprünglich wurde für die Studie eine gesamte Fallzahl von 124 in die Studie aufzunehmenden Patienten kalkuliert, um klinisch relevante Unterschiede aufzudecken. Die Studie wurde jedoch vorzeitig abgebrochen, da zu diesem Zeitpunkt in der first-line Therapie des kolorektalen Karzinoms eine Xeloda[®]-Monotherapie nicht mehr als therapeutisch relevant angesehen wurde (20). Für die Studie statistisch auswertbar war somit nur ein vergleichsweise kleines Patientenkollektiv von 25 Patienten, das mittels Randomisierung in die Behandlungsgruppe mit der Standardapplikation von Xeloda[®] (13 Patienten) und in den Therapiearm mit der modifizierten chronomodulierten Verabreichungsweise (12 Patienten) aufgeteilt wurde. Als Nachteil der Untersuchung muss daher angesehen werden, dass die

niedrige Patientenzahl der Studie bei den Ergebnissen häufig nur Tendenzen aufzeigen lässt, die keine Signifikanz erreichen.

Wir verwendeten in der Behandlungsgruppe mit Standardapplikation von Xeloda[®] das von Van Cutsem in einer Phase II Studie (73) empfohlene intermittierende Behandlungsschema von Capecitabin mit einer Tagesdosis von 2500 mg/m² Capecitabin über einen Zeitraum von 14 Tagen, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause. Die Tagesdosis wurde dabei in zwei gleichen Teilen morgens und abends eingenommen. Dieses Schema erwies sich auch in zwei Phase III Studien bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom bezüglich Ansprechrate und Verträglichkeit gegenüber dem Mayo-Clinic Protokoll als überlegen (29,30). Zwei große Phase III Studien wurden von Hoff (30) in den USA und Van Cutsem (74) in Europa durchgeführt, um die Effizienz von Capecitabin mit der intravenösen Applikation von Fluorouracil plus Leucovorin als first-line Therapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalen Karzinom zu vergleichen. Aus diesen beiden Studien und aus der Studie von Cassidy (9), der die ermittelten Daten aus diesen beiden Studien zusammengeführt und erneut bewertet hat, ging zunächst hervor, dass Capecitabin im Vergleich zur intravenösen 5-FU/Leucovorin-Therapie mindestens genauso effektiv, besser verträglich und zudem in der Applikation komfortabler ist.

In der 2. Behandlungsgruppe erfolgte die Einnahme von Xeloda[®] chronomoduliert. Hierbei wurden 75 % der Tagesdosis spät abends und 25 % der Tagesdosis morgens verabreicht, um die zirkadiane Rhythmik der 5-FU-Pharmakokinetik auszunutzen (7). Damit sollen bei oszillierendem Aktivitätsprofil der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, dem Schlüsselenzym im Abbau von 5-FU, konstante Wirkspiegel des aktiven Metaboliten 5-FU erreicht und die Verträglichkeit positiv beeinflusst werden (38).

Insgesamt ist unser Patientenkollektiv bis auf die chemotherapeutische Vorbehandlung der Patienten mit dem der beiden großen Phase III Studien von Hoff und Van Cutsem vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten unserer Studie lag mit 66,1 (S) und 66,8 Jahren (CM) lediglich gering höher als das der großen Vergleichsstudien von Hoff (30) und Van Cutsem (74), in denen ein medianes Alter von 64,0 Jahren (jeweils bezogen auf den Therapiearm mit Capecitabin) angegeben wurde. Die Geschlechtsverteilung (Männer vs. Frauen) war mit 61,5 % (S) und

58,3 % (CM) sowie 38,5 % (S) und 41,7 % (CM) den bei Hoff angegebenen 59,9 % und 40,1 % ebenfalls durchaus vergleichbar.

Die Einstufung des Allgemeinbefindens gemäß dem Karnofsky-Index zu Studienbeginn wurde in der Standardgruppe durchschnittlich mit 93,3 %, in der chronomodulierten Gruppe mit 95 % angegeben. Dieser war damit geringfügig höher als in den beiden oben genannten Vergleichsstudien.

Die Lokalisation des Primärtumors ist bei Van Cutsem zu 66,1 % im Kolon und zu 33,6 % im Rektum angesiedelt, in unserer Studie handelt es sich in 56 % um Kolonkarzinome und in 44 % um Rektumkarzinome. Bezüglich der beiden Tumorentitäten bestand in unserem Patientenkollektiv eine etwas ausgeglichene Verteilung.

Auch die Lokalisation der Filiarisierung, die am häufigsten in Leber und Lunge detektiert werden konnte, ist der in der Studie von Van Cutsem angegebenen ähnlich.

Als Vorbehandlung vor Studienbeginn ist festzustellen, dass alle unsere Patienten bezüglich des Primärtumors voroperiert waren, 23,1 % (S) und 25 % (CM) eine adjuvante Chemotherapie beziehungsweise 30,8 % (S) und 16,7 % (CM) eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten. Unsere Zahlen waren höher als die bei Hoff und Van Cutsem. Bei Hoff hatten sich nur 90,4 % der Patienten einer Operation unterzogen, eine adjuvante 5-FU-Therapie erhielten 27,8 %, eine Radiotherapie 17,2 % der Patienten. In der Studie von Van Cutsem lagen die Zahlen noch niedriger (Operation 88,0 %, adjuvante 5-FU-Therapie 18,6 %, Radiotherapie 14,0 %).

Damit sind trotz der oben genannten Abweichungen die drei Studienkollektive durchaus in ihren grundlegenden Eigenschaften vergleichbar.

Die bei uns unter der Chemotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und das Hand-Fuß-Syndrom, das unter Capecitabin-Therapie vermehrt beobachtet werden konnte, sind für eine Therapie basierend auf 5-FU typisch und traten ebenfalls in allen Vergleichsstudien auf (30,73,74). Insgesamt konnten auch in unserer Studie – wie bereits in der Literatur angegeben – Nebenwirkungen unter Capecitabin-Therapie, im Gegensatz zu einer Therapie mit intravenöser Applikation von 5-FU, allgemein in geringerer Häufigkeit und Intensität festgestellt werden. In der chronomodulierten Behandlungsgruppe traten diese

Nebenwirkungen insgesamt jedoch seltener und durchschnittlich in geringerer Ausprägung gemäß der WHO-Richtlinien auf als in der Standardgruppe, wobei der Unterschied statistische Signifikanz erreichte ($p=0,035$). Es fand sich auch bei uns lediglich eine Häufung für das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms.

Das Hand-Fuß-Syndrom jeglichen WHO-Grades ereignete sich in unserer Studie in beiden Behandlungsgruppen bei gleich vielen Patienten (84,6 % (S), 83,3 % (CM)). Im Gegensatz hierzu wird im Rahmen der integrierten Analyse der beiden Phase III Studien von Hoff (30) und Van Cutsem (74) von Cassidy (9) mit 53,5 % der Patienten ein deutlich geringeres Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms angegeben.

Dies trifft auch für den Schweregrad der Nebenwirkung zu. Während in unserem Patientenkollektiv 23,1 % der Patienten der Standardgruppe und 41,7 % der Patienten mit chronomodulierter Capecitabin-Einnahme im Verlauf der Studie ein Hand-Fuß-Syndrom WHO-Grad 3 entwickelten, trat dies bei Hoff und Van Cutsem mit 16,2 % und 18,1 % der Patienten deutlich seltener auf. Diese Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens des Hand-Fuß-Syndroms zwischen unserer und den Studien von Hoff und Van Cutsem sind letztlich unklar. Möglicherweise wurde in unserer Studie beim Auftreten diskret beginnender Veränderungen seltener eine zusätzliche supportive Medikation (z. B. Vitamin B₆) verordnet, so dass sich diese Nebenwirkung verschlechtern konnte. Möglicherweise waren wir im Rahmen unserer Studie jedoch auch sorgfältiger in der Detektion früher Veränderungen des Hand-Fuß-Syndroms, so dass letztlich diese Nebenwirkung insgesamt in unserer Studie häufiger beschrieben wurde.

Zudem war in unserer Studie auffällig, dass die Patienten der chronomodulierten Therapiegruppe mit 7,1 % bezogen auf alle Behandlungszyklen häufiger von einer schweren Form des Hand-Fuß-Syndroms (WHO-Grad 3) betroffen waren als Patienten der Standard-Therapiegruppe, die mit einer Häufigkeit von 3,7 % im Studienverlauf ein Hand-Fuß-Syndrom WHO-Grad 3 entwickelten.

Auch eine leichte Ausprägung des Hand-Fuß-Syndroms (WHO-Grad 1) wurde bei den Patienten der chronomodulierten Gruppe häufiger festgestellt (41,2 % vs. 30,5 %), und sie entwickelten das Hand-Fuß-Syndrom zeitlich gesehen tendenziell etwas früher (medianes Auftreten nach dem 2. Zyklus) als die Patienten der Standardgruppe (nach dem 3. Zyklus, $p=0,058$).

Dieses Ergebnis der Häufung des Auftretens des Hand-Fuß-Syndroms in der Gruppe der Patienten mit chronomodulierter Capecitabin-Einnahme war unerwartet, da wir anfangs die Hypothese aufstellten, dass durch die in der chronomodulierten Therapiegruppe optimierte zeitliche Einnahme von Capecitabin diese Nebenwirkung seltener und weniger schwerwiegend auftreten würde als unter Standardeinnahme der Medikation. Möglicherweise ist gerade für die Pathogenese des Hand-Fuß-Syndroms ein gleichbleibenderer Wirkspiegel von Capecitabin negativ, so dass in der chronomodulierten Therapiegruppe diese Nebenwirkung häufiger und früher, sowie ausgeprägter auftreten konnte als in der Standard-Therapiegruppe.

Im Vergleich zu der Studie von Cassidy liegt die Gesamtzahl weiterer Nebenwirkungen der Monotherapie mit Capecitabin wie Diarrhö und Übelkeit bei Patienten der Standardgruppe in unserer Untersuchung geringfügig höher. Dabei trat eine Diarrhö bei 58,3 % der Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe auf, während 66,7 % der Patienten der Standardgruppe hiervon betroffen waren. In der Studie von Cassidy wurde demgegenüber lediglich eine Diarrhö-Rate von 47,7 % angegeben (9). Eine Diarrhö WHO-Grad 3 trat dabei bei 16,7 % der Patienten lediglich in der Standardgruppe auf, während die Ausprägung der auftretenden Diarrhö bei Patienten in der chronomodulierten Gruppe geringfügiger war. Zu einem ähnlichen Ergebnis, wie wir es beobachten konnten, kamen Hoff und Van Cutsem. Bei Hoff trat eine Diarrhö WHO-Grad 3 mit einer Häufigkeit von 13,7 % und WHO-Grad 4 von 1,7 % auf, bei Van Cutsem etwas seltener (9,4 % und 1,3 %). Übelkeit jeglichen Grades wurde von Cassidy (9) in der integrierten Analyse bei 37,9 % der Patienten mit Capecitabin-Einnahme dokumentiert. In unserer Studie waren wiederum deutlich mehr Patienten davon betroffen, wobei Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe seltener darunter litten (58,3 % (S) vs. 50 % (CM)). Übelkeit mit WHO-Grad 3 war in unserer Studie ebenfalls nur in der Standardgruppe zu verzeichnen (8,3 %), bei Cassidy (9) litten mit 2,3 % wiederum etwas weniger Patienten unter Übelkeit WHO-Grad 3-4. Weswegen insgesamt in unserer Studie im Vergleich zu den Studien von Hoff und Van Cutsem bei gleicher Medikamentendosierung etwas häufiger Nebenwirkungen der Therapie dokumentiert wurden ist unklar. Unsere Daten scheinen jedoch annähernd denen der Literatur vergleichbar und lediglich geringfügig höher.

Es war jedoch auffällig, dass – im Gegensatz zum Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms – diesmal die Patienten in der chronomodulierten Behandlungsgruppe tendenziell seltener und weniger ausgeprägt von diesen typischen Nebenwirkungen der Chemotherapie betroffen waren als die Patienten der Standard-Behandlungsgruppe, auch wenn aufgrund der geringen Patientenzahl wiederum keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte.

Die Nebenwirkungen Erbrechen und Stomatitis wurden in unserer Studie nur in geringer Ausprägung (WHO-Grad 1) festgestellt, wobei hier in beiden Gruppen jeweils gleich viele Patienten davon betroffen waren, die Patienten der Standardgruppe jedoch geringfügig häufiger darunter litten.

Auch in anderen Studien, die sich mit der chronomodulierten Applikation von Fluorouracil beschäftigten, konnte festgestellt werden, dass in den Behandlungsgruppen mit chronomodulierter Applikation von Fluorouracil therapiebedingte Toxizitäten vergleichsweise seltener auftraten als bei den herkömmlichen Standard-Regimen. Lévi veröffentlichte 1994 eine Studie, in der ein chronomoduliertes mit einem standardisierten konstanten infusionalen Regime einer ambulanten Chemotherapie mit Oxaliplatin, Fluorouracil und Folinsäure verglichen wurde (41). Die Zugabe von Oxaliplatin zu Fluorouracil und Folinsäure in chronomodulierter Verabreichungsform war besser verträglich und zeigte eine höhere therapeutische und klinische Wirkung als herkömmliche Standardregime. In der Studie war das Auftreten einer Stomatitis die häufigste Dosis-limitierende unerwünschte Nebenwirkung und erfolgte im Standard-Behandlungsarm 8,7 mal häufiger als im chronomodulierten Arm. In der Ausprägung der Stomatitis entsprechend einem WHO-Grad 3-4 waren fünfmal mehr Patienten mit konstanter Infusionskonzentration betroffen als Patienten mit chronomodulierter Applikation. Das Hand-Fuß-Syndrom WHO-Grad 3 trat 2,5 mal häufiger bei Patienten mit Standardmedikation auf. Eine kumulative periphere sensorische Neuropathie mit WHO-Grad 2 wurde bei Patienten mit kontinuierlicher Infusion viermal häufiger festgestellt als bei Patienten mit Standardapplikation, sie war jedoch in beiden Gruppen nach Absetzung von Oxaliplatin reversibel. Für eine bessere Verträglichkeit des chronomodulierten Regimes spricht auch die um 22 % höhere Dosisintensität von 5-FU, die in der chronomodulierten Behandlungsgruppe erreicht werden konnte, die signifikanten Unterschiede in der objektiven Response-Rate von 53 % gegenüber 32 % in der

Gruppe mit kontinuierlicher Applikation sowie das längere mediane Überleben (19 Monate vs. 14,9 Monate).

In einer von Giacchetti durchgeführten Phase III Studie (23), die die Wirksamkeit von chronomoduliert appliziertem Fluorouracil-Leucovorin mit beziehungsweise ohne Zugabe von Oxaliplatin bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom untersuchte, wurde ebenfalls dokumentiert, dass bei der chronomodulierten Applikation von Fluorouracil und Leucovorin bei deutlich weniger Patienten (lediglich 5 %) schwere Toxizitäten auftraten (WHO-Grad 3-4: Diarrhö 5 %, Mukositis 4 %, Neutropenie 1 %) als bei der Anwendung von herkömmlichen 5-FU-LV Regimen beobachtet werden konnte (15-40 % der Patienten).

Auch Lévi berichtete 1997 darüber, dass eine Chronotherapie bei Patienten mit metastasierter Erkrankung signifikant weniger toxisch sowie effektiver ist als die intravenöse Standardapplikation (40). Im Vergleich einer chronomodulierten intravenösen Applikation von Oxaliplatin, Fluorouracil und Folsäure mit einer kontinuierlichen Infusion derselben Medikamente konnte festgestellt werden, dass bei den Patienten unter chronomodulierter Applikation eine um das fünffache reduzierte Rate von schwerer Mukositis (WHO-Grad 3-4: 14 % vs. 76 %) und eine um die Hälfte niedrigere Rate an peripherer sensibler Neuropathie (16 % vs. 31 %) auftraten als bei den Patienten mit Standardmedikation. Auch das Auftreten einer schweren Diarrhö, eines Hand-Fuß-Syndroms, Leukopenie und Neutropenie bezogen auf die Behandlungszyklen war signifikant seltener in der chronomodulierten Therapiegruppe. Die mediane Zeit bis zur Progression war zudem bei Patienten des chronomodulierten Behandlungsarms ebenfalls länger als bei Patienten mit kontinuierlicher Infusion (6,4 Monate vs. 4,9 Monate) und die objektive Response war signifikant höher (51 % vs. 29 %). Diese Ergebnisse spiegeln wiederum die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit der chronomodulierten Verabreichung von Fluorouracil wider und bestätigen unsere Ergebnisse mit dem oralen 5-FU Prodrug Capecitabin.

Im Bereich der chronomodulierten Kombinationstherapien basierend auf Capecitabin wird in den bislang publizierten Studien ebenfalls ein günstiges Nebenwirkungsprofil beschrieben. Eine Phase II Studie von Santini (61) beurteilte bei 46 Patienten den Effekt von chronomoduliert eingenommenem Capecitabin kombiniert mit kontinuier-

lich appliziertem Oxaliplatin. Alle Patienten waren bezüglich ihrer metastasierten Erkrankung nicht vorbehandelt. Als Medikation wurden 70 mg/m² Oxaliplatin für 12 Stunden als kontinuierliche Infusion (8-20 Uhr) an Tag 1 und 8 sowie 1750 mg/m²/d chronomoduliertes Capecitabin (25 % der Gesamtdosis um 8 Uhr, 25 % der Gesamtdosis um 18 Uhr und 50 % der Gesamtdosis um 23 Uhr) von Tag 1-14 alle 21 Tage verabreicht. Die mit chronomoduliertem Capecitabin kombinierte kontinuierliche Infusion von Oxaliplatin wurde generell gut vertragen und zeigte ein günstiges Nebenwirkungsprofil, insbesondere hinsichtlich des Auftretens des Hand-Fuß-Syndroms (WHO-Grad 1: 13,2 %, WHO-Grad 2: 2,2 %; WHO-Grad 3: 0 %). Außerdem zeigten die Ergebnisse, dass diese neue Verfahrensweise der Verabreichung von Oxaliplatin und Capecitabin eine Response-Rate von 58,6 % und eine Stabilisierung der Erkrankung bei 34,9 % der Patienten erzielte. Als mediane Zeit bis zur Progression und für das mediane Überleben konnten 9 Monate beziehungsweise > 24 Monate angegeben werden, was deutlich länger als bislang publizierte Phase II Studien mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan war. Das günstige Toxizitätsprofil wird möglicherweise durch die zirkadiane Rhythmik des Fluoropyrimidin-Metabolismus beziehungsweise durch die dreimal tägliche Medikamentengabe erreicht. Darüber hinaus könnte die 12-stündige kontinuierliche Infusion von Oxaliplatin zu dem günstigen Nebenwirkungsprofil und den hohen Response-Raten geführt haben.

Die chronomodulierte Verabreichung von Capecitabin spielt auch im Bereich der second-line Therapie eine wichtige Rolle. So wurde in einer 2006 ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Santini veröffentlichten Phase I Studie (62) bei 27 Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren (kolorektales Karzinom, Mamma-karzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom und andere), bei denen eine Standard-Therapie nicht ansprach oder für die keine Standard-Therapie verfügbar war, eine intermittierende und chronomodulierte Behandlung mit Capecitabin durchgeführt, um die maximal tolerierte Dosierung bei chronomodulierter Capecitabin-Verabreichung sowie die Dosis-limitierenden Toxizitäten zu bestimmen. Die chronomodulierte Capecitabin-Gabe erfolgte dreimal täglich mit 1/4 der Dosis um 8 Uhr, 1/4 der Dosis um 18 Uhr und 2/4 der Dosis um 23 Uhr. Die durch das Medikament verursachten Toxizitäten waren hauptsächlich das Hand-Fuß-Syndrom und gastro-intestinale Beschwerden, die jedoch gut beherrschbar waren. Es wurde

hervorgehoben, dass das günstige Toxizitätsprofil mit der zirkadianen Organisation des Fluoropyrimidin-Metabolismus zusammenhängt und möglicherweise auf die dreimal tägliche Verabreichung statt der üblichen zweimal täglichen Gabe zurückzuführen ist. Für weiterführende Phase II Studien wurde von der Arbeitsgruppe eine Dosis von täglich 2750 mg/m² Capecitabin für die chronomodulierte Therapie empfohlen.

In unserer Untersuchung wurden zudem auch unspezifische Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schlafstörungen und nächtliche Übelkeit bezüglich der Häufigkeit während aller Behandlungszyklen statistisch signifikant seltener bei Patienten der chronomodulierten Gruppe als bei Patienten der Standardgruppe dokumentiert (Müdigkeit: 6 % vs. 23,1 %; Schlafstörungen: 18,6 % vs. 33,3 %; nächtliche Übelkeit: 5,8 % vs. 19,4 %).

Müdigkeit jeglichen WHO-Grades wurde von 66,7 % der Patienten der Standardgruppe und 33,3 % der Patienten der chronomodulierten Gruppe beklagt. Bezüglich der Schlafstörungen ist festzustellen, dass zwar in beiden Gruppen jeweils gleich viele Patienten unter Schlafstörungen litten, jedoch die Patienten der chronomodulierten Gruppe signifikant seltener davon belastet schienen. Auch nächtliche Übelkeit trat bezüglich der Häufigkeit in der chronomodulierten Gruppe statistisch signifikant seltener auf, so dass wir davon ausgehen, dass die chronomodulierte Darreichungsform von Capecitabin mit 75 % der Tagesdosis um 22 Uhr spät abends und der damit verbundenen optimalen Verstoffwechslung von Capecitabin zwischen 0 und 4 Uhr in der Nacht vermutlich tatsächlich besser verträglich ist als die ursprünglich vorgesehene Standardgabe.

WHO-Grad 4 dieser Toxizitäten wurden in unserer Studie bis auf eine Ausnahme von Müdigkeit, die von einem Patienten im Standard-Arm angegeben wurde, nicht festgestellt. Insgesamt fanden sich damit in der Patientengruppe der chronomodulierten Therapie signifikant seltener nächtlich auftretende Nebenwirkungen als in der Standard-Therapiegruppe. Dies könnte dafür sprechen, dass tatsächlich aufgrund der späten Einnahme die Toxizität von Capecitabin gerade in der Nacht geringer ist.

Die Laborparameter unter Capecitabin-Therapie wiesen nur in einem Punkt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen auf. In der chronomodulierten Behandlungsgruppe kam es in signifikant weniger Fällen zum Auftreten

einer Anämie während aller Behandlungszyklen als in der Standardgruppe (37,5 % vs. 54,1 %). Alle anderen Parameter zeigten keine wesentlichen Auffälligkeiten. Ausgeprägte Laborveränderungen (WHO-Grad 3-4) waren auch bei Hoff (30) und Van Cutsem (74) nur sehr selten festzustellen. In unserer Studie wurde in beiden Behandlungsgruppen während der gesamten Behandlungszeit keine schwerwiegende Abweichung von der Norm unter Capecitabin-Therapie dokumentiert. Die aufgetretenen Veränderungen waren lediglich von milder Ausprägung (WHO-Grad 1-2).

Gewichtsveränderungen können ein Anhaltspunkt für die Verträglichkeit einer Chemotherapie sein. In unserer Studie war bei insgesamt 17,4 % der Patienten ein Gewichtsverlust von > 5 % zu vermerken. Dies entsprach in etwa dem Ergebnis einer dänischen Studie von Jensen (34), die die Verträglichkeit von Capecitabin in Bezug auf ältere Menschen untersuchte. Bei Jensen wurde dieser Gewichtsverlust bei 13 % der Patienten unter 75 Jahren festgestellt. Im Vergleich der chronomodulierten Behandlungsgruppe mit der Standardgruppe konnten wir bei deutlich mehr Patienten der chronomodulierten Gruppe einen entsprechenden Gewichtsverlust verzeichnen als bei Patienten der Standardgruppe (27,3 % vs. 8,3 %), wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. Ein konstantes Gewicht während der Chemotherapie war in der Studie von Jensen bei 59 % der unter 75-Jährigen zu verzeichnen, wir kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (58,3 % (S), 45,5 % (CM)). Eine Gewichtszunahme > 5 % konnte in der dänischen Studie bei 20 % der Patienten festgestellt werden, in unserem Kollektiv insgesamt bei 30,4 % (33,3 % (S), 27,3 % (CM)). Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Gewichtsentwicklung unter Xeloda[®]-Therapie kam auch Feliu (18), der die Wirkung von Capecitabin als first-line Therapie bei älteren Patienten (> 70 Jahre) untersuchte. Weder in der Studie von Jensen noch in der Studie von Feliu wurde diskutiert, ob für die Gewichtszunahme Wasser- oder tatsächliche Fetteinlagerungen verantwortlich waren.

Die Unterschiede, die sich im Hinblick auf den Vergleich zwischen chronomodulierter Darreichungsform und Standardapplikation ergeben, lassen darauf schließen, dass die chronomodulierte Gabe von Xeloda[®] - wenn überhaupt - einen geringfügig schlechteren Einfluss auf die Gewichtsentwicklung während der Chemotherapie hat als die Standard-Gabe, dies jedoch ohne statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis ist überraschend, da die Patienten des chronomodulierten Behandlungsarms weniger

von Übelkeit - insbesondere auch von nächtlicher Übelkeit - betroffen waren als die Patienten unter Standard-Therapie von Xeloda®. Demzufolge sollte anzunehmen sein, dass die Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe mehr Appetit hatten und dadurch besser an Gewicht zunehmen konnten. Es muss aus diesem Grund in Erwägung gezogen werden, dass die vermehrte Gewichtszunahme bei Patienten der Standardgruppe auf Ascites und Ödembildung zurückzuführen sein könnte und die Gewichtszunahme somit bei diesen Patienten eher als Zeichen der Verschlechterung angesehen werden müsste. Retrospektiv ließ sich dieser Punkt leider nicht mehr klären.

Eine Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen war bei 54,5 % der Patienten mit Standardapplikation von Xeloda® notwendig, in der chronomodulierten Gruppe lediglich bei 45 % der Patienten. Bei Hoff (30) und Van Cutsem (74) war die Dosisreduktion hingegen nur bei 40,5 % beziehungsweise bei 27,3 % der Patienten erforderlich. Als Grund hierfür wurden sowohl bei uns wie auch in den Studien von Hoff und Van Cutsem hauptsächlich die Nebenwirkungen des Hand-Fuß-Syndroms und der Diarrhö dokumentiert. Ein Grund für die höhere Rate an Dosisreduzierungen in unseren beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu den beiden größeren Untersuchungen mag darin bestehen, dass insgesamt in unserer Studie mehr Patienten an einem Hand-Fuß-Syndrom jeglichen Schweregrades erkrankt sind (84,6 % (S) vs. 83,3 % (CM)) als in den beiden Vergleichsstudien von Hoff und Van Cutsem (53,5 %). Zudem trat auch bei mehr Patienten ein Hand-Fuß-Syndrom mit schwerer Ausprägung (WHO-Grad 3) auf (23,1 % (S) vs. 41,7 % (CM); Hoff 16,2 %; Van Cutsem 18,1 %).

Eine japanische Phase II Studie (31), die durchgeführt wurde, um die Wirkung des in Europa und den USA etablierten 3-wöchigen Regimes mit Capecitabin bei japanischen Patienten zu untersuchen, erbrachte hingegen mit einer Dosisreduktions-Rate von 53 % ein ähnliches Ergebnis, wie wir es in unserer Untersuchung für die Standard-Therapiegruppe detektieren konnten.

Dosisreduzierungen erfolgten in unserer Studie bei Patienten der Standardgruppe nach durchschnittlich 115,5 Tagen (Median: 126 Tage), in der chronomodulierten Gruppe signifikant früher nach 84 Tagen (Median: 84 Tage). In der integrierten Analyse von Cassidy fand eine Dosisreduktion mit einem Median von 2,5 Monaten (ca. 79 Tage) zeitlich noch früher statt. Der Unterschied mag darin begründet sein,

dass bei Cassidy therapiebedingte Nebenwirkungen mit schwererer Ausprägung insgesamt früher auftraten als in unserer Studie und somit zu einer zeitlich früheren Dosisreduzierung führten. Die deutlichen Unterschiede im Zeitpunkt einer notwendigen Dosisreduktion, wie wir sie zwischen unseren beiden Therapiegruppen detektieren konnten, sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Hand-Fuß-Syndrom – welches den häufigsten Grund für eine Dosisreduktion von Capecitabin im Rahmen der Studie darstellte – tendenziell früher in der Gruppe der Patienten auftrat, die das Präparat chronomoduliert einnahmen.

Therapieunterbrechungen wurden in der Studie von Hyodo (31) hauptsächlich wegen des Auftretens eines Hand-Fuß-Syndroms erforderlich, ebenso wie bei unserem Patientenkollektiv. Bei Hyodo wurde eine Therapieunterbrechung bei 80 % der Patienten dokumentiert, in unserer Studie waren deutlich weniger Patienten davon betroffen (41,7 % (S) vs. 33,3 % (CM)). Möglicherweise waren bei unseren Patienten die unerwünschten Nebenwirkungen von milderer Ausprägung, so dass bei uns aus diesem Grund seltener Therapieunterbrechungen nötig waren.

In der chronomodulierten Gruppe war eine Therapieunterbrechung bei weniger Patienten notwendig als bei Patienten der Standardgruppe und zudem bezogen auf alle Behandlungszyklen signifikant seltener erforderlich als bei Patienten der Standardgruppe (6,7 % vs. 17,8 %; $p=0,047$). Der Grund mag darin liegen, dass bei Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe seltener Toxizitäten wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Müdigkeit, nächtliche Übelkeit und Schlafstörungen zu beobachten waren als bei Patienten mit der Standardapplikation von Capecitabin, die die Patienten zu Therapiepausen hätten zwingen können. Dies könnte auf die bessere Verträglichkeit von Capecitabin in der chronomodulierten Verabreichungsform hinweisen. Gleichzeitig könnte jedoch auch ein möglicher Grund für die Unterschiede in der Häufigkeit einer notwendigen Dosisreduktion zwischen beiden Gruppen darin bestehen, dass wie oben dargestellt in der chronomodulierten Therapiegruppe generell früher (wenn auch etwas seltener) eine Dosisreduktion erfolgte. Möglicherweise konnte somit durch rechtzeitige Dosisreduktion im Verlauf die Notwendigkeit einer Dosisunterbrechung vermieden werden. Auffällig war zudem auch, dass die notwendigen Einnahmepausen in der chronomodulierten Gruppe später erfolgten als in der Standardgruppe (89,25 Tage vs. 71,40 Tage), auch wenn der Unterschied keine statistische Signifikanz aufwies. Auch dieser Unterschied

könnte durch die frühzeitigere Dosisreduktion und damit Reduzierung der Toxizität von Capecitabin bedingt sein. Die Patienten mit der chronomodulierten Medikamentengabe schienen sich zudem rascher in einer Therapiepause zu erholen, so dass die Therapie wieder zügiger mit kürzerer Unterbrechung aufgenommen werden konnte. Das therapiefreie Intervall war in der chronomodulierten Gruppe mit 18,75 Tagen kürzer als in der Gruppe mit der Standard-Medikation (25,20 Tage).

Mittels des Karnofsky-Index können symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei an bösartigen Tumoren erkrankten Patienten bewertet werden. Dies ist sinnvoll, um die Leistungsentwicklung der Patienten im Verlauf einer Therapie beurteilen zu können.

In unserer Studie konnte bis zum Studienende ein leichter Abfall des durchschnittlichen Karnofsky-Index in beiden Gruppen verzeichnet werden. Bei den Patienten der Standardgruppe fiel er von durchschnittlich 93,3 % auf 90,8 % ab, bei Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe geringfügig weniger von 95,0 % auf 93,6 %. Bei einem Großteil der Patienten blieb der Karnofsky-Status gleich oder verbesserte sich sogar bis zum Ausscheiden aus der Studie. Eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens bezogen auf die Ausgangssituation vor Behandlungsbeginn war nur bei wenigen Patienten festzustellen. Etwas weniger Patienten der chronomodulierten Gruppe als Patienten der Standardgruppe waren hiervon betroffen (18,2 % vs. 30,8 %), wobei der Unterschied jedoch ohne statistische Signifikanz blieb. Diese Beobachtung könnte dadurch bedingt sein, dass die Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe seltener von unerwünschten Nebenwirkungen bezogen auf alle Behandlungszyklen betroffen waren als Patienten mit der Standardapplikation von Xeloda[®]. Dies gilt für die Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis und mit statistischer Signifikanz für das Auftreten von Müdigkeit, Schlafstörungen und nächtlicher Übelkeit. Durch das seltenere Auftreten dieser therapieabhängigen Nebenwirkungen bei Patienten der chronomodulierten Gruppe könnte das Allgemeinbefinden dieser Patienten weniger stark beeinträchtigt worden sein, was somit wiederum, wenn auch nur tendenziell, auf eine bessere Verträglichkeit der chronomodulierten Capecitabin-Verabreichung hinweisen könnte.

Alle Maßnahmen der palliativen Behandlung dienen dem Ziel, die Lebensqualität des einzelnen Patienten bestmöglich zu erhalten und damit die Voraussetzung für ein

lebenswertes Leben in der noch zur Verfügung stehenden Zeit zu schaffen. Durch den Einsatz einer palliativen Chemotherapie können jedoch die Eckpfeiler der Behandlung, nämlich die Lebensverlängerung und die Erhaltung eines Höchstmaßes an Lebensqualität, in Konflikt miteinander geraten. Die Erfassung der Lebensqualität mit Hilfe eines Fragebogens ist somit ein wichtiger Parameter für die Beurteilung von Nutzen und Belastung durch die Chemotherapie.

In unserer Studie waren die Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe mit ihrer Lebensqualität insgesamt zufriedener als die Patienten der Standardgruppe. So gaben mehr Patienten mit der Standard-Gabe eine Verschlechterung der Lebensqualität unter der Capecitabin-Therapie an als Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe (45,5 % vs. 16,7 %). Eine Verbesserung der Lebensqualität vermerkten ebenfalls mehr Patienten in der chronomodulierten Einnahmegruppe (25,0 % vs. 18,2 %; $p=0,231$).

Die Qualität des körperlichen Befindens spielt neben dem emotionalen Wohlbefinden und der Mobilität ebenso eine wichtige Rolle. Bezogen auf die Leistungsfähigkeit und das Verrichten von alltäglichen Tätigkeiten gaben häufiger Patienten mit der Standardapplikation von Xeloda[®] eine Verschlechterung an als Patienten des chronomodulierten Behandlungsarms (Leistungsfähigkeit: 45,5 % vs. 25,0 %; Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten: 27,3 % vs. 16,7 %).

Die unter Capecitabin-Therapie aufgetretenen Toxizitäten wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und ganz besonders Müdigkeit, nächtliche Übelkeit sowie Schlafstörungen traten bezüglich der Häufigkeit in allen Behandlungszyklen bei Patienten des chronomodulierten Therapiearms seltener und mit geringerer Ausprägung auf. Die Nebenwirkungen waren für diese Patienten augenscheinlich erträglicher als für die Patienten mit der Standardapplikation von Xeloda[®] und die Therapie nahm somit weniger Einfluss auf die Lebensqualität, die Leistungsfähigkeit und die Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten. Alle angeführten Ergebnisse erreichten allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Gruppen keine Signifikanz und können deshalb wieder nur einen Trend zu einer besseren Verträglichkeit von Capecitabin unter dem chronomoduliertem Behandlungsschema aufzeigen.

Im Verlauf der Studie konnten wir zeigen, dass die Patienten, die das Präparat chronomoduliert einnahmen, insgesamt länger therapiefähig waren als die Patienten der Standard-Behandlungsgruppe. So konnten mehr Patienten der chronomodu-

lierten Gruppe die vorgegebenen 12 Behandlungszyklen komplettieren als Patienten der Standardgruppe (41,7 % vs. 7,7 %). Eine stabile Erkrankung im Sinne einer CR, PR oder SD stellte sich nach 12 Zyklen Capecitabin-Therapie in der chronomodulierten Gruppe bei 3 Patienten (25 %) ein (PR ein Patient, SD zwei Patienten), in der Standardgruppe hingegen bei keinem einzigen Patienten. Möglicherweise ist der stabilere Krankheitsverlauf auf die gleichmäßigeren Wirkspiegel des Chemotherapeutikums – die durch die chronomodulierte Einnahme von Capecitabin erreicht werden sollten – zurückzuführen. Letztlich konnte jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl keine statistisch signifikante Aussage bezüglich des Therapieansprechens getroffen werden.

Insgesamt war die Response-Rate in beiden Therapiearmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Sie lag mit 0 % in der Standardgruppe und 8,3 % in der Gruppe der Patienten mit chronomodulierter Capecitabin-Einnahme deutlich unter der Response-Rate der beiden Vergleichsstudien, die bei Hoff mit 25,8 % und bei Van Cutsem mit 18,9 % angegeben wird. Dabei war jedoch die mediane Zeit bis zur Tumorprogression in unserer Studie mit 6,5 Monaten (S) bzw. 7,6 Monaten (CM) etwas länger als bei Hoff (4,3 Monate) und Van Cutsem (5,2 Monate). Diese in unserer Studie beobachtete längere Zeit bis zum Progress könnte darauf zurückzuführen sein, dass Staging-Untersuchungen jeweils nach 3 Zyklen durchgeführt wurden, und damit ein eventueller zwischenzeitlicher Tumorprogress erst später detektiert wurde, während in den beiden anderen Studien eine Staging-Untersuchung bereits nach 2 absolvierten Zyklen veranlasst wurde. Dies könnte durch eine Studie von Feliu (18) bestätigt werden, die die Wirkung von Capecitabin speziell auf ältere Patienten (> 70 Jahre) betrachtete. Hier wurde bei ebenfalls nach jeweils 3 Zyklen durchgeführten Staging-Untersuchungen mit einer durchschnittlichen Zeit bis zur Tumorprogression von 7 Monaten eine unserer Studie vergleichbare Zeit angegeben. In einer weiteren Studie hatten die Patienten mit einer täglichen Capecitabindosis von 2510 mg/m² eine mediane progressionsfreie Zeit von 7,5 Monaten und waren somit vergleichbar lange ohne Progress wie unser Patientenkollektiv der chronomodulierten Behandlungsgruppe (73). Damit befinden sich unsere Beobachtungen im Rahmen der bislang beschriebenen Daten.

Ausblick

Die Einführung neuerer zytotoxischer Medikamente wie Oxaliplatin und Irinotecan und die Einführung zielgerichteter Wirkstoffe, die Inhibitoren des „epidermal growth factor“-Rezeptors (Cetuximab und Panitumumab) und des „vascular endothelial growth factor“-Rezeptors (Bevacizumab) umfassen, machten die Monotherapie für das kolorektale Karzinom mit Capecitabin in den letzten Jahren obsolet (45). Das Präparat wird daher momentan lediglich in Kombinationstherapien eingesetzt.

In einer erst kürzlich erschienenen Veröffentlichung von Mayer (45) wurde die Frage aufgeworfen, ob Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin das intravenös verabreichte Fluorouracil/Leucovorin beim metastasierten kolorektalen Karzinom ersetzen kann. Capecitabin wurde als Ersatz für intravenös appliziertes 5-Fluorouracil und Leucovorin in Kombination mit Oxaliplatin (sogenanntes „XELOX“ oder „CapOx“-Schema) (8,26) oder Irinotecan („Xeliri“ oder „Capiri“-Schema) (26) in Phase II Studien eingesetzt und erbrachte den FOLFOX und FOLFIRI- Behandlungsschemata entsprechende Ergebnisse, in welchen die Präparate mit 5-FU und Leucovorin kombiniert sind. Es muss jedoch angeführt werden, dass sich demgegenüber die Autoren einer spanischen (14) und einer deutschen (56) Studie aufgrund nicht signifikant besserer Ergebnisse bezüglich der Zeit bis zur Progression und des medianen Gesamtüberlebens in den jeweiligen Gruppen nur bedingt für den Ersatz von intravenös appliziertem Fluorouracil durch Capecitabin aussprachen. In vorläufigen Analysen zweier Phase III Untersuchungen wurde jedoch wiederum eine identische Effizienz von Oxaliplatin/Capecitabin- und Oxaliplatin/infusionalen Fluorouracil- Regimen bestätigt, so dass andere Kriterien zur Entscheidungsfindung herangezogen werden müssen wie eine vergleichbare Tolerabilität, der Patienten-Komfort von Capecitabin und der Kostenfaktor.

Bezüglich der Tolerabilität ergaben die spanische und die deutsche Studie ein ähnliches Toxizitätsprofil sowohl für die Oxaliplatin/Capecitabin- als auch die Oxaliplatin/ intravenöses Fluorouracil- Kombination. Vergleiche zwischen zwei in Nordamerika durchgeführten Studien (CapOx vs. FOLFOX (28) und Capri vs. FOLFIRI (21)) zeigten jedoch eine schlechtere Toleranz beim Einsatz von 1000 mg/m² Capecitabin, so dass die in Europa gebräuchliche Capecitabin-Dosis für

die Amerikaner auf 850 mg/m² Capecitabin reduziert werden musste (28), ohne eine Erklärung für diese geographische Variabilität im Hinblick auf die Toleranz zu finden.

Was für den Einsatz von Capecitabin als Monotherapie spricht, ist die Annehmlichkeit der oralen Behandlung für den Patienten, die die ansonsten bei einer Infusionstherapie erforderlichen häufigen Klinikbesuche minimiert. Zudem ist kein zentralvenöser Zugang nötig, womit sich daraus ergebende Probleme umgangen werden. Die Vermeidung klinischer Infusionskosten reduziert die Auswirkungen der insgesamt höheren Kosten von Capecitabin, was die orale Medikamentengabe letztlich kosteneffektiver erscheinen lässt. Im direkten Kosten-Vergleich bezogen auf 12 Wochen Chemotherapie schnitt die Behandlung mit Capecitabin jedoch schlechter ab. Da Capecitabin deutlich teurer als Fluorouracil ist, ist eine Therapie nach dem XELOX-Schema annähernd doppelt so teuer wie eine Behandlung nach dem FOLFOX-6-Schema, in welchem zusätzlich zu Oxaliplatin intravenös 5-FU und Leucovorin appliziert werden.

Da der Ersatz von Fluorouracil durch Capecitabin keine therapeutische Unterlegenheit, eine wahrscheinliche Toxizitätsäquivalenz (mit geographischer Variabilität) aber eine nahezu doppelt so hohe Kostenbelastung bedeutet, wurde von Mayer daher von der Capecitabin-Verwendung abgesehen und als Standard-Therapie das FOLFOX-Regime beim Einsatz einer Kombination von Oxaliplatin und Fluoropyrimidin empfohlen.

Wie aus den aufgeführten Studien ersichtlich ist, wird in Untersuchungen zur Therapieoptimierung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom weiterhin Capecitabin als Ersatz für Fluorouracil, das seit mehr als 40 Jahren in der palliativen Behandlung erfolgreich eingesetzt wird, verabreicht. Das Medikament erzielt gleiche Behandlungserfolge bezüglich des medianen Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur Progression sowie eine höhere Response-Rate und ein günstigeres Toxizitätsprofil als Fluorouracil bei gleichzeitig höherer Annehmlichkeit für den Patienten durch die orale Verabreichung.

Mit Sicherheit lässt sich sagen, dass die Entwicklung einer Vielzahl neuer Behandlungsmethoden sowie die stetige Verbesserung und Erweiterung der klassischen Therapieformen des metastasierten kolorektalen Karzinoms Möglich-

keiten in der palliativen Therapie eröffnen, die vor wenigen Jahren noch nicht zu erwarten waren. Insbesondere auch die Beachtung der zirkadianen Rhythmik von Chemotherapeutika kann dazu beitragen, die Verträglichkeit einer Therapie für den Patienten zu verbessern.

6 Zusammenfassung

In der palliativen Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms gibt es durch die Verbesserungen der klassischen Therapieformen mit Fluorouracil und die Entwicklung neuer Kombinationstherapien inzwischen eine Vielzahl von Behandlungsoptionen. In der vorliegenden Studie wurde die chronomodulierte Gabe von Capecitabin mit der herkömmlichen Standard-Gabe als first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms verglichen, mit dem Hintergrund, die therapiebedingten Nebenwirkungen durch die chronomodulierte Verabreichung von Xeloda® zu minimieren.

Es wurden insgesamt 25 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine tägliche Capecitabin-Dosis von 2500 mg/m² für die Tage 1-14 mit anschließender einwöchiger Einnahmepause über einen Zeitraum von maximal 12 Behandlungszyklen. Die Medikamenteneinnahme von Xeloda® erfolgte im 1. Behandlungsarm bei 13 Patienten als Standard-Gabe morgens und abends zu jeweils 50 %, im 2. Behandlungsarm bei 12 Patienten als chronomodulierte Gabe morgens zu 25 % und spät abends zu 75 %.

Das Hand-Fuß-Syndrom trat von allen unerwünschten Ereignissen am häufigsten in beiden Behandlungsgruppen auf (84,6 % (S) vs. 83,3 % (CM)). Bei den Patienten der chronomodulierten Therapiegruppe war diese Nebenwirkung insgesamt zeitlich früher und in schwererer Form festzustellen als in der Standard-Behandlungsgruppe (WHO-Grad 3: 41,7 % vs. 23,1 %). Bis auf das Hand-Fuß-Syndrom wurden unerwünschte Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis in der chronomodulierten Gruppe insgesamt jedoch bei weniger Patienten und seltener beschrieben. Mit statistischer Signifikanz traten in dieser Gruppe auch seltener Müdigkeit, Schlafstörungen und nächtliche Übelkeit auf. Dosisreduktionen aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen beziehungsweise Therapieunterbrechungen wurden im Verlauf der Untersuchung ebenfalls bei weniger Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe erforderlich. Auch bei der Beurteilung von subjektiven Empfindungen wie der Einschätzung der Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit und der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten gaben die Patienten der chronomodulierten Gruppe tendenziell bessere Beurteilungen ab.

Das Studienende nach 12 Behandlungszyklen konnten ebenfalls mehr Patienten der chronomodulierten Behandlungsgruppe als Patienten der Standardgruppe erreichen (41,7 % vs. 7,7 %), die mediane Zeit bis zur Tumorprogression war in beiden Gruppen ähnlich.

Die Therapie mit der modifizierten chronomodulierten Verabreichung von Capecitabin zeigt, abgesehen vom Hand-Fuß-Syndrom, eine tendenziell bessere Verträglichkeit bezogen auf therapiebedingte Nebenwirkungen bei einer vergleichbaren Zeitspanne bis zur Tumorprogression im Gegensatz zur Standard-Gabe von Capecitabin.

7 Anhang

Dokumentations-Bögen

<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Zentrum	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Initialen	_____ Patientennummer	_____ Arzt
---	---	--------------------------	---------------

Vorstellung zum 2. Zyklus

Allgemeinzustand-Vitalzeichen

Herzfrequenz /min Temperatur °C

Blutdruck/..... mmHg Gewicht, (bei Veränderungen >10% AE ausfüllen und Medikation rekalkulieren)+) kg

Allgemeinbefinden nach Karnofsky *)%

*) siehe Anlage 1

Wurde der Lebensqualitätsbogen ausgefüllt? Ja Nein

Wurde die Medikation planmässig eingenommen? Ja Nein

Wenn nein, warum nicht: _____

Wird die Medikation in gleicher Dosis fortgeführt? Ja Nein

Wenn nein, warum nicht: _____

Neue mg Morgendosis: mg Abenddosis: mg

Gesamtdosis *):

*) Tablettenverteilung siehe Anlage 2

ggf Dosismodifikation auf Seite 7 dokumentieren

Laboruntersuchungen bei Vorstellung

Bei abweichenden Einheiten bitte entsprechend korrigieren!

Hämoglobin (g/dl) Hämatokrit (%) Leukozyten (Gpt/l) Thrombozyten (Gpt/l) Neutrophile Gesamt (%) Natrium (mmol/l) Kalium (mmol/l) Kalzium (mmol/l) Quick (Thromboplastinzeit) (%) CEA (µg/l) Andere:	Alkal. Phosphatase (U/l) SGOT/ASAT (U/l) SGPT/ALAT (U/l) Harnsäure (mg/dl) Serum-Kreatinin (mg/dl) Bilirubin (gesamt) (mg/dl) Bilirubin (konjugiert) (mg/dl) ¹⁾ Albumin (g/dl) oder
---	---

¹⁾ Fakultativ (wenn pathologisches Gesamtbilirubin)

Randomisierter Vergleich der chronomodulierten gegenüber der Standardgabe von Capecitabin als first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

<div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Zentrum	<div style="border: 1px solid black; width: 80px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Initialen	_____ Patientennummer	_____ Arzt
---	---	--------------------------	---------------

Begleiterkrankungen

Gibt es eine Veränderung der Begleiterkrankungen? Ja Nein
 Wenn Ja, bitte auf CRF Seite 5 ergänzen

Begleitmedikation

Gibt es eine Veränderung der Begleitmedikation? Ja Nein
 Wennja, bitte auf CRF Seite 5 vermerken

Hand-Fuß-Syndrom

Wurde das Patiententagebuch ausgefüllt? Bitte in entsprechender Rubrik abheften Ja Nein
 Bitte beurteilen Sie nach dem Patiententagebuch, der Anamnese und nach der körperlichen Untersuchung das Hand-Fuss Syndrom

- Grad 1: schmerzloses Erythem, Dysästhesie/Parästhesie, ohne Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten.
- Grad 2: schmerzhaftes Erythem mit Schwellung, das die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt.
- Grad 3: feuchtes Abschuppen, Ulzerationen, Blasen, starke Schmerzen

Grad 4: existiert nicht!

Bitte ggf. Anweisungen zur Dosismodifikation beachten (siehe Anlage 3) !!

Andere häufige Nebenwirkungen

Grad	1	2	3	4 (n. WHO s. Anlage 4)
Diarrhö	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stomatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leukopenie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombopenie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte ggf. Anweisungen zur Dosismodifikation beachten (s. Anlage 3) !!

Randomisierter Vergleich der chronomodulierten gegenüber der Standardgabe von Capecitabin
 als first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Zentrum	<input type="text"/>	Initialen	<input type="text"/>	Patientennummer	<input type="text"/>	Arzt	<input type="text"/>
---------	----------------------	-----------	----------------------	-----------------	----------------------	------	----------------------

Unerwünschte Ereignisse während Zyklus 1

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) *)siehe Anlage 6 kann jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede Erkrankung sein, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird. Vorbestehende Erkrankungen, die sich im Verlauf der Prüfung verschlimmern sind als Unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren. Laborbefunde müssen nur als UE dokumentiert werden, wenn sie ein Syndrom oder Ursache eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SAEs) sind. *)siehe Anlage 7

Wurden im Verlauf des 1. Zyklus unerwünschte Ereignisse beobachtet?

Ja Nein

⇒ Falls Ja: Alle unerwünschten Ereignisse oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse müssen auf einem separaten Bogen Anlage 6/7 dokumentiert werden.

<div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Zentrum	<div style="border: 1px solid black; width: 80px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Initialen	Patientennummer _____	Arzt _____
---	---	-----------------------	------------

Patiententagebuch für 1. Zyklus (3 Wochen)

Diese Blatt bitte dem Patienten / der Patientin mitgeben

Name des Patienten: _____ Datum: ____ / ____ / ____.

Lieber Patient, liebe Patientin !

Bitte tragen Sie **fuer jeden** Tag des Zyklus (21 Tage) in jeder Spalte eine Zahl entsprechend der Beurteilungsskala Ihrer Beschwerden an Händen und Füßen ein:

Beurteilungsskala: Bitte wählen Sie eine Zahl von 1- 6 für jede Beschwerde

- 0 = ich habe keine derartigen Beschwerden
- 1 = ich habe sehr wenig derartigen Beschwerden
- 2 = ich habe mässig ausgeprägte derartige Beschwerden
- 3 = ich habe deutlich ausgeprägte derartige Beschwerden
- 4 = ich habe stark ausgeprägte derartige Beschwerden
- 5 = ich habe sehr stark ausgeprägte derartige Beschwerden
- 6 = ich habe unerträglich ausgeprägte derartige Beschwerden

	Datum	Hautrötung	Brennen	Schwellung	Blasenbildung	Funktionsstörung*)
<i>Beispiel</i>	01.03.02	1	1	2	0	0
Tag 1						
Tag 2						
Tag 3						
Tag 4						
Tag 5						
Tag 6						
Tag 7						
Tag 8						
Tag 9						
Tag 10						
Tag 11						
Tag 12						
Tag 13						
Tag 14						
Tag 15						
Tag 16						
Tag 17						
Tag 18						
Tag 19						
Tag 20						
Tag 21						

Therapiepause

*) z.B. Probleme beim Nähen oder Zuknöpfen eines Hemdes

PT 1

Randomisierter Vergleich der chronomodulierten gegenüber der Standardgabe von Capecitabin als first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

<div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Zentrum	<div style="border: 1px solid black; width: 80px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Initialen	Patientennummer _____	Arzt _____
---	---	-----------------------	------------

Nach dem 3. Zyklus

Tumor-Staging

Tumorstaging durchgeführt?

Ja Nein

Vermessung der Referenzmetastasen (bitte Reihenfolge der Nummerierung konstant halten) :

Nr. Metastase	Lokalisation	Größe	Messverfahren ²⁾
NR1	_____ cm x cm	...
NR2	_____ cm x cm	...
NR3	_____ cm x cm	...
NR4	_____ cm x cm	...

²⁾ Messverfahren: S = Sonographie; CT = Computer-Tomographie; MRT = Magnetresonanztomographie

Neu aufgetretene Metastasen?

Ja Nein

Wenn ja, dann Studienabbruch und auf Abschlußbogen Seite 72 fortfahren

Remissionsstatus :



- CR** Alle Erstmanifestationen haben sich komplett zurückgebildet
- PR** Die Rückbildung betrug $\geq 50\%$ und $< 100\%$ des Ausgangsbefundes
- SD** Die Rückbildung betrug $< 50\%$ des Ausgangsbefundes, keine neuen Manifestationen und Größenzunahme $\leq 25\%$
- PD** Größenzunahme einer oder mehrerer bekannter Läsionen um $\geq 25\%$ oder Auftreten neuer Manifestationen. **ABBRUCH** der Studie - bitte fortfahren auf Seite 72 des CRF mit der Abschlussbewertung

Bemerkungen _____

Randomisierter Vergleich der chronomodulierten gegenüber der Standardgabe von Capecitabin als first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px; margin: 0 auto;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 15px; margin: 0 auto;"></div>	<hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/>	
Zentrum	Initialen	Patientennummer	Arzt

Untersuchung vor Zyklus 1

Beurteilung der Lebensqualität

(nach Glaspy et al., 1997)

Nachfolgend werden Ihnen drei Fragen zu Ihrem Befinden während der letzten Woche gestellt. Bitte machen sie auf der Skala zwischen den beiden Extremwerten eine Markierung, die Ihrem Empfinden entspricht.

1. Wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit während der letzten Woche ein?

Sehr schlecht ausgezeichnet

2. Wie schätzen Sie Ihre Fähigkeit in der letzten Woche ein, Ihre alltäglichen Tätigkeiten verrichten zu können?

Sehr schlecht ausgezeichnet

3. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

Sehr schlecht ausgezeichnet

Konnten Sie nachts durchschlafen?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
War Ihnen nachts übel?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Hatten Sie morgens keinen Appetit?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Für Prüfarzt:

Bitte diesen Bogen durch Patienten bei Wiedervorstellung ausfüllen lassen und anschließend unter Rubrik „ausgefüllte Lebensqualitätsbögen“ abheften

LQ 1

Randomisierter Vergleich der chronomodulierten gegenüber der Standardgabe von Capecitabin als first-line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Einstufung des Allgemeinbefindens nach Karnofsky

Definition	%	Kriterium
Normale Aktivität und Arbeit, keine besondere Versorgung erforderlich	100	normal, keine Beschwerden keine Krankheitsanzeichen
	90	Patient ist zu normaler Arbeit fähig, zeigt kleinere Krankheits- symptome
	80	normale Aktivitäten, allerdings mit Anstrengung; einige Krankheits- symptome
arbeitsunfähig; Patient kann zu Hause leben und sich weitgehend selbst versorgen, benötigt jedoch Unterstützung in unterschiedlichem Ausmaß	70	Patient versorgt sich selbst, ist jedoch weder zu normalen Aktivitäten noch zu normaler Arbeit fähig
	60	gelegentlich Unterstützung erforderlich, Patient kann sich jedoch weitgehend selbst versorgen
	50	erhebliche Unterstützung sowie häufige medizinische Versorgung erforderlich
Patient kann nicht selbst für sich sorgen; benötigt Krankenhauspflege oder gleichwertige Versorgung. Krankheitsverlauf u. U. schnell voranschreitend	40	Patient ist behindert, benötigt besondere Versorgung und Unterstützung
	30	schwerbehindert, Krankenhaus- einlieferung angezeigt, Patient ist jedoch nicht moribund
	20	Patient ist schwerstkrank, Kranken- hausaufenthalt unerlässlich, aktive Intensivbehandlung ist erforderlich
	10	Patient ist moribund, die tödlichen Prozesse schreiten rasch voran
	0	Tod

8 Literaturverzeichnis

1. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a metaanalysis. *Alkohol Res Health* 25: 263-70, 2001.
2. Benson AB. Therapy for advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 25: 2-11, 1998.
3. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 64: 235-48, 1991.
4. Blijham GH. Chemotherapy of colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2: 233-45, 1991.
5. Boland CR, Sinicrope FA, Brenner DE, Carethers JM. Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology* 118: S115-S128, 2000.
6. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, Greim G, Peters GJ, van der Born K, Wanders J, de Boer RF, Martin C, Fumoleau P. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 38: 349-58, 2002.
7. Bressolle F, Joulia JM, Pinguet F, Ychou M, Astre C, Duffour J, Gomeni R. Circadian rhythm of 5-fluorouracil population pharmacokinetics in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 44: 295-302, 1999.
8. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figer A, Grossmann J, Sawada N, Schoffski P, Sobrero A, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 2084-91, 2004.
9. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Burger U, Garin A, Graeven U, McKendric J, Maroun J, Marshall J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schilsky RL. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 13: 566-75, 2002.
10. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W. *Innere Medizin*. 5 ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2004.
11. Classen M, Riemann JF, Schmiegel W. *Dickdarmkrebs in Deutschland*. *Internist* 3: 253-67, 2003.
12. Conley BA, Kaplan RS, Arbuck SG. National Cancer Institute Clinical Trials Program in Colorectal Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 42 Suppl: S75-S79, 1998.

13. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-47, 2000.
14. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus continuous infusion 5-fluorouracil plus oxaliplatin (FUOX) as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: Final report of the Spanish TTD Cooperative Group trial. *J Clin Oncol* doi 10.1200/JCO.2006.09.8467: 2006.
15. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-7, 2000.
16. Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 20 Suppl 4: 24-30, 2004.
17. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 145-53, 2000.
18. Feliu J, Escudero P, Llosa F, Bolanos M, Vicent JM, Yubero A, Sanz-Lacalle JJ, Lopez R, Lopez-Gomez L, Casado E, Gomez-Reina MJ, Gonzalez-Baron M. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol* 23: 3104-11, 2005.
19. Fitzsimmons ML. Hereditary colorectal cancers. *Semin Oncol Nurs* 8: 252-7, 1992.
20. Folprecht G, Kohne CH. Drug Insight: Metastatic colorectal cancer--oral fluoropyrimidines and new perspectives in the adjuvant setting. *Nat Clin Pract Oncol* 2: 578-87, 2005.
21. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, et al. A randomized trial of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in metastatic colorectal cancer (BICC-C). *J Clin Oncol* 24: 147s (suppl, abstr 3506): 2006.
22. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault-Cvitkovic F, Jasmin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL, Levi F. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10: 663-9, 1999.
23. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheault-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-

leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-47, 2000.

24. Goldberg RM, Gill S. Recent phase III trials of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin as chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 54 Suppl 1: S57-S64, 2004.
25. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 12: 131-41, 2006.
26. Grothey A, Jordan K, Kellner O, et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (Capiri) vs. capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) as first line therapy of advanced colorectal cancer (ACRC). *J Clin Oncol* 22: 255 (suppl, abstr 1022), 2003.
27. Half EE, Bresalier RS. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 20: 32-42, 2004.
28. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-*Study*. *J Clin Oncol* 24: 148s (suppl, abstr 3510): 2006.
29. Hoff P, et al. Capecitabine as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: integrated results of 1207 patients from 2 randomized, phase III studies. *Annals of Oncology* 11: 2000.
30. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19: 2282-92, 2001.
31. Hyodo I, Shirao K, Doi T, Hatake K, Arai Y, Yamaguchi K, Tamura T, Takemiya S, Takiuchi H, Nakagawa K, Mishima H. A phase II Study of the global dose and schedule of capecitabine in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36: 410-7, 2006.
32. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, Bodmer WF. Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer* 35: 335-51, 1999.
33. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Nishida M, Fukase Y, Sekiguchi F, Ishitsuka H. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem Pharmacol* 55: 1091-7, 1998.
34. Jensen SA, Lonborg JT, Sorensen JB. Benefits and risks of palliative capecitabine based therapy to elderly patients with advanced colorectal cancer: Danish single centre experiences. *Acta Oncol* 45: 67-76, 2006.

35. Kolonel LN, Hinds MW, Hankin JH. Cancer Patterns among Migrant and Native-born Japanese in Hawaii in Relation for Smoking, Drinking and Dietary Habits. In: Gelboin HV, MacMahon B, Matsushima T, et al., eds. Genetic and Environmental factors in Experimental and Human Cancer. Tokyo, Japan: Japan Scientific Societies Press, 1980.
36. Kullmann F. Karzinogenese und hereditäre Kolonkarzinome. *Internist* 44: 254-67, 2003.
37. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 8 Suppl 1: S31-S40, 2004.
38. Levi F, Soussan A, Adam R, Caussanel JP, Metzger G, Jasmin C, Bismuth H, Smolensky M, Misset JL. A phase I-II trial of five-day continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil delivered at circadian rhythm modulated rate in patients with metastatic colorectal cancer. *J Infus Chemother* 5: 153-8, 1995.
39. Levi F, Zidani R, Brienza S, Dogliotti L, Perpoint B, Rotarski M, Letourneau Y, Llory JF, Chollet P, Le Rol A, Focan C. A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Cancer* 85: 2532-40, 1999.
40. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 350: 681-6, 1997.
41. Levi FA, Zidani R, Vannetzel JM, Perpoint B, Focan C, Faggiuolo R, Chollet P, Garufi C, Itzhaki M, Dogliotti L, . Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 86: 1608-17, 1994.
42. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 15: 110-5, 1997.
43. Mackean M, Planting A, Twelves C, et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* **16**: 2977-85, 1998.
44. Mayer RJ. Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 70: 1414-24, 1992.
45. Mayer RJ. Should capecitabine replace infusional fluorouracil and leucovorin when combined with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer? *J Clin Oncol* 25: 4165-7, 2007.
46. McMichael AJ, McCall MG, Hartchorne JM, Woodings TL. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. *Int J Cancer* 5: 431-7, 1980.

47. Meropol NJ. Oral fluoropyrimidines in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 34: 1509-13, 1998.
48. Meta-analysis group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of Fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-8, 1998.
49. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-14, 1981.
50. Misset JL, Levi F. Chronotherapy with 5-fluorouracil and other drugs in gastrointestinal malignancies. Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Semin Oncol* 27: 78-82, 2000.
51. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 34: 1274-81, 1998.
52. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, et al. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 51: 433-7, 2000.
53. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108, 2005.
54. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 35: 1505-9, 1992.
55. Pazdur R, Hoff PM, Medgyesy D, Royce M, Brito R. The oral fluorouracil prodrugs. *Oncology (Williston Park)* 12: 48-51, 1998.
56. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et.al. Capecitabine plus oxaliplatin versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin: A randomized comparison in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* doi 10.1200/JCO.2006.09.2684: 2006.
57. Porschen R, Berges W. Bösartige Dickdarmgeschwülste. In: Hornborstel H, Kaufmann K, Siegenthaler W, eds. *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. Stuttgart: Thieme-Verlag, p. 199-205, 1992.
58. Saad ED, Hoff PM. Chemotherapy of Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Gastroenterol* 8: 239-47, 2005.
59. Sahm S, Caspary W. Kolorektale Karzinome. In: Sahm S., Caspary W., eds. *Gastroenterologische Onkologie - Klinischer Leitfaden für Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Schattauer GmbH, p. 103-153, 2003.
60. Salzberg M, Herrmann R. Das Hand-Fuss-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyssästhesie). *Schweiz Med Wochenschr* 130: 1413-6, 2000.

61. Santini D, Vincenzi B, Schiavon G, Di Seri M, Virzi V, Spalletta B, Caricato M, Coppola R, Tonini G. Chronomodulated administration of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as first line chemotherapy in advanced colorectal cancer patients: phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 59: 613-20, 2007.
62. Santini D, Vincenzi B, Schiavon G, La Cesa A, Gasparro S, Vincenzi A, Tonini G. Phase I study of intermittent and chronomodulated oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *BMC Cancer* 6: 42, 2006.
63. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 306: 752-5, 1993.
64. Scheppach W, Melcher R, Lührs H, Menzel T. Primärprävention des sporadischen kolorektalen Karzinoms durch Ernährungsmodifikation und Medikamente? *Internist* 41: 868-75, 2000.
65. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). *Z Gastroenterol* 46: 1-73, 2008.
66. Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P, Fölsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung - Vorsorge bei Risikopatienten - Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. *Z Gastroenterol* 38: 49-75, 2000.
67. Schmoll HJ, Köhne CH, Lorenz M, et al. Weekly 24h infusion of high-dose 5-Fluorouracil with or without Folinic Acid vs. Bolus 5-FU/FA (NTCCG/Mayo) in advanced colorectal cancer: a randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19 2000.
68. Schoelmerich J. Diagnostik und klinisches Staging des kolorektalen Karzinoms (KRK). In: Schoelmerich J, ed. Leitfaden kolorektales Karzinom - Prophylaxe, Diagnostik, Therapie. Bremen: UNI-MED Verlag AG, p. 88-95, 2005.
69. Schoelmerich J. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms. In: Schoelmerich J, ed. Leitfaden kolorektales Karzinom - Prophylaxe, Diagnostik, Therapie. Bremen: UNI-MED Verlag AG, p. 132-141, 2005.
70. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, Utoh M, Mori K, Weidekamm E, Reigner B. Preferential activation of capecitabine in tumor

following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 45: 291-7, 2000.

71. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 84: 575-8, 1991.
72. Thuss-Patience PC, Reichardt P, Riess H, Kretzschmar A. Jüngste Fortschritte in der Therapie des Kolonkazinoms. *Medizinische Klinik* 101: 114-9, 2006.
73. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R, Cassidy J, Dirix L, Twelves C, Allman D, Seitz JF, Schoelmerich J, Burger HU, Verweij J. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 18: 1337-45, 2000.
74. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 19: 4097-106, 2001.
75. Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 49: 231-5, 2001.
76. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 124: 544-60, 2003.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Stefanie Eva-Maria Rauch
Geburtsdatum: 19.06.1980
Geburtsort: Amberg
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1986 – 1990 Dreifaltigkeitsschule, Amberg
1990 – 2000 Gregor-Mendel-Gymnasium, Amberg
2000 Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung:

2000 – 2006 Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
12/2006 Abschluss der Zahnärztlichen Prüfung und Approbation als Zahnärztin
2004 – 2009 Dissertation an der Klinik für Innere Medizin I / Klinikum der Universität Regensburg (Direktor: Prof. Dr. Schölmerich)
Thema: Chronomodulierte Gabe versus Standardapplikation von Capecitabin bei metastasiertem kolorektalen Karzinom - Versuch einer Therapieoptimierung

Berufliche Tätigkeit:

05/2007 – 08/2007 Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin bei Dr. S. Kraska, Kümmersbruck
seit 10/2007 Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin bei Dr. M. Schneider, Kümmersbruck

10 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Kullmann für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Besonderer Dank gebührt auch der Betreuerin meiner Arbeit, Frau Dr. U. Strauch, die die Arbeit stets engagiert und sehr kompetent begleitete und mit motivierenden und immer konstruktiven Ratschlägen am erfolgreichen Ausgang maßgeblichen Anteil hatte.

Weiterhin danke ich Frau B. Fritsch für die systematische Zusammenstellung der Patientendaten von den an der Studie teilnehmenden Kliniken.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Herrn T. Krauss, der mir bei statistischen Fragen und Problemen stets geduldig und immer kompetent zur Seite stand.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung und das Verständnis während des gesamten Studiums.