

Orales Vinorelbin in der klinischen Praxis zur Behandlung von Mammakarzinom und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom

H. Bischoff¹ und S. Rösel²

Zusammenfassung

Das Zytostatikum Vinorelbin nimmt einen festen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ein. Vinorelbin ist auch in einer oralen Darreichungsform verfügbar, die genauso wirksam ist wie intravenös zu verabreichendes Vinorelbin, von den Patienten aber bevorzugt wird. Um die Behandlung mit oralem Vinorelbin weiter zu optimieren, wurden zwischen 2008 und 2011 in Deutschland drei nicht interventionelle Studien (Online-, Chrono- und Time&Motion-NIS) durchgeführt. In diesen Studien wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem Vinorelbin in der klinischen Alltagspraxis untersucht. Die speziellen Zielsetzungen dieser Studien waren: (1) Zusammenhang zwischen gastrointestinaler Toxizität und Tageszeit der Medikamenteneinnahme sowie Auswertung der antiemetischen Begleitmedikation; (2) Untersuchung des zeitlichen Aufwands für verschiedene therapiebezogene Tätigkeiten und von Wartezeiten bei Anwendung von oralem und intravenösem Vinorelbin; (3) Auswertung der Zufriedenheit von Patienten und Ärzten mit der Therapie. Die in den drei NIS erhobenen Daten bestätigen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem Vinorelbin im klinischen Alltag; diese Befunde spiegeln sich auch in dem hohen Maß an Zufriedenheit von Patienten und Ärzten mit der Behandlung wider.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom · NSCLC · Chemotherapie · palliative Therapie · orales Vinorelbin

1. Einleitung

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) und Mammakarzinom gehören zu den drei häufigsten Krebsarten; sie machen schätzungsweise bei Frauen 43 % und bei Männern 14 % aller Krebsneuerkrankungen aus.¹ Eine der großen Säulen in der Behandlung dieser Krebserkrankungen ist die Chemotherapie. Im Frühstadium beider Erkrankungen stellt die Wirksamkeit das Hauptkriterium für die Auswahl der Chemotherapie dar. Bei fortgeschrittener Erkrankung zielt die Chemotherapie dagegen in erster Linie auf eine Verlängerung der Lebenserwartung, die Aufrechterhaltung von

Lebensqualität und die Beherrschung der Symptome ab;^{2,3} entsprechend wird die Therapieauswahl von diesen Erfordernissen geleitet. Im Falle einer palliativen Therapie sollten also neben dem Nebenwirkungsspektrum auch die persönlichen Wünsche des Patienten berücksichtigt werden.

Das Zytostatikum Vinorelbin hat einen festen Stellenwert als Monotherapie oder Bestandteil von Kombinationsregimen in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Stadium III und IV) und des Mammakarzinoms im Stadium IV. Vinorelbin gehört zur Klasse der Vinca-Alkaloide, deren antiproliferative Wirkung auf der Hemmung der Mikrotubulifunktion während der mitotischen Zellteilung beruht.⁴ Die Wirksamkeit von Vinorelbin wurde in zahlreichen Studien untersucht. In der First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms wurden Ansprechraten zwischen 41 % und 60 % erzielt und beim fortgeschrittenen NSCLC zwischen 12 % und 42 %.^{5,6,7} Vinorelbin ist allgemein gut verträglich. Stigmatisierende Nebenwirkungen wie Haarausfall treten weniger häufig auf als mit anderen Zytostatika. Die Haupttoxizität betrifft das Knochenmark (Leukopenie, Neutropenie und Anämie).

¹ Abteilung Innere Medizin/Onkologie, Thoraxklinik Heidelberg, Amalienstr. 5, 69126 Heidelberg, Germany, helge.bischoff@thoraxklinik-heidelberg.de, +49(6221)-3961304

² Praxis für Hämatologie und Onkologie, Reckenberger Str. 19, 33332 Gütersloh, Germany, roesel@onkologie-guetersloh.de, +49(5241)-8324380

Korrespondenzautor: Dr. med. Helge Bischoff, Abteilung Innere Medizin/Onkologie, Thoraxklinik Heidelberg, Amalienstr. 5, D-69126 Heidelberg, Germany, Phone: +49 (0)6221-56 8201, Fax: +49 (0)6221-56 5353, Email: helge.bischoff@thoraxklinik-heidelberg.de

Gastrointestinale Symptome können auftreten, lassen sich aber durch eine angemessene antiemetische Behandlung lindern oder vermeiden.^{8,9}

Vinorelbin steht als intravenöse (i.v.) und orale Darreichungsform (Navelbine® Oral) zur Verfügung. Die beiden Darreichungsformen haben eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit, wobei die relative Bioverfügbarkeit der oralen Formulierung im Vergleich zur i.v.-Formulierung etwa 40 % beträgt; dies ergibt eine reproduzierbare Dosisäquivalenz (80 mg peroral entspricht 30 mg i.v. und 60 mg peroral entspricht 25 mg i.v.). Die später eingeführte orale Darreichungsform wurde in einer Crossoverstudie von 74 % der Patienten, die beide Vinorelbinformulierungen erhielten, bevorzugt, denn die Patienten fühlten sich damit weniger krank und konnten die orale Therapie besser in ihren Tagesablauf integrieren.¹⁴ Auch lassen sich durch die orale Therapie die mit dem venösen Zugang verbundenen Risiken vermeiden. Weiterhin wird die Verweildauer der Patienten in Klinik oder Praxis verkürzt, was wiederum deutliche Zeitersparnisse für das Gesundheitspersonal mit sich bringt.^{9,14,15}

Die drei in der vorliegenden Arbeit beschriebenen nicht interventionellen Studien (NIS) dienen dem Zweck, weitere Erfahrungen mit oralem Vinorelbin in der klinischen Alltagspraxis zu sammeln und Erkenntnisse für eine Optimierung der Behandlung zu gewinnen.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Bei den Studien handelte es sich um offene, multizentrische, prospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudien. Zwischen 2008 und 2011 wurden in 51 onkologischen Praxen und onkologischen Poli- oder Tageskliniken in Deutschland insgesamt 161 Patienten rekrutiert. Teilnahmeberechtigt waren Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach vorausgegangenem Versagen eines Anthrazyklin-/Taxanregimes bzw. bei denen diese Therapie kontraindiziert war. Alle Patienten wurden mit Vinorelbin behandelt. Der Behandlungsplan und die Therapie-

ziele der drei Studien (Online, Chrono und Time&Motion) sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Im Fokus der Online-NIS standen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem Vinorelbin als Monotherapie oder als Bestandteil eines Kombinationsregimes. Das primäre Ziel der Chrono-NIS bestand darin, die gastrointestinale Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Tageszeit, zu der orales Vinorelbin eingenommen wurde (morgens, mittags, abends oder zur Nacht), zu untersuchen. Die Time&Motion-NIS diente dazu, Daten zur Dauer verschiedener Tätigkeiten und Wartezeiten in den Kliniken und onkologischen Praxen in Zusammenhang mit intravenösem und oralem Vinorelbin zu erheben.

2.2 Bewertungen der Ärzte und Patienten

In der Chrono- und Online-NIS wurden Ärzte und Patienten befragt, wie sie verschiedene Aspekte der Behandlung und des Patientenbefindens beurteilen. Die Bewertungen erfolgten anhand 5- bis 6-stufiger Skalen (sehr gut bis sehr schlecht).

2.3 Auswertung gastrointestinaler Ereignisse in Abhängigkeit von der Tageszeit der Medikamenteneinnahme

In der Chrono-NIS dokumentierten die Patienten bestimmte Daten mit Hilfe eines Tagebuches. Ausgewertet wurde die Zahl der Medikamenteneinnahmen pro Zeitfenster insgesamt und die Zahl der Medikamenteneinnahmen pro Zeitfenster, nach denen ein gastrointestinales Ereignis eintrat. Die Tageszeitanlagen waren wie folgt definiert: Morgens = 5–11 Uhr, mittags = 11–17 Uhr, abends = 17–23 Uhr und zur Nacht = 23–5 Uhr.

2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe deskriptiver statistischer Verfahren und in der Online- und Chrono-NIS getrennt für NSCLC- und Mammakarzinompatienten. Es wurden Fragebögen für Ärzte und Patienten verwendet. Im Falle kontinuierlicher Variablen wurden die Zahl der Beobachtungen, Mittelwerte, Minimal-, Median- und Maximalwerte, Standardabweichungen und 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) ermittelt. Im Falle kategorischer Variablen wurden absolute und relative Häufig-

Tabelle 1: Übersicht über die NIS

	Online	Chrono	Time & Motion
n	57	81	23
Behandlungsplan	Mono- und Kombinationstherapie mit oralem Vinorelbin	Monotherapie mit oralem Vinorelbin	Mono- und Kombinationstherapie mit i. v. und oralem Vinorelbin
Studienziele	Verträglichkeit Beurteilung der Therapie durch Ärzte und Patienten Antiemetische Begleittherapie		
	Wirksamkeit	Gastrointestinale Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Tageszeit der Medikamenteneinnahme	Ermittlung des Zeitaufwandes für die Verabreichung von i. v. und oralem Vinorelbin

Tabelle 2: Patientenmerkmale nach Studien (alle nicht interventionell) und Indikationen

	Online (n = 57)		Chrono (n = 81)		Time&Motion (n = 23)
	Mamma- karzinom (n = 36)	NSCLC (n = 21)	Mamma- karzinom (n = 51)	NSCLC (n = 31)	Mammakarzinom 78%, NSCLC 17%, unbekannt 4%; i.v. 78%, p.o. 22%
Medianes Alter [Jahre] (Bereich)	64,5 (35,0–85,0)	68,0 (45,0–84,0)	63,5 (43,0–88,0)	71,0 (56,0–85,0)	63,6 (45,1–77,4)
Frauen [%]	97	24	92	23	87
Medianer ECOG-PS (Bereich)	1 (0–2)	1 (0–3)	–	–	–
Medianer Karnofsky-Index [%] (Bereich)	–	–	90 (50–100)	80 (20–100)	90 (60–100)
M0 / M1 / unbekannt [%]	8 / 92 / –	14 / 86 / –	10 / 73 / 16	29 / 58 / 13	23 / 64 / 14
Mediane Zahl metastasenbefallener Organe (Bereich)	2 (0–4)	1 (0–3)	–	–	–
Metastasenbefallene Organe [%]					–
Lunge	50	19	32	72	
Knochen	36	48	51	6	
Leber	22	14	27	6	
Haut	19	0	3	0	
ZNS	6	10	0	17	
Nebenniere	0	10	0	6	
Sonstige	31	19	35	11	
Vorausgegangene Chemotherapie [%]	83	33	84	65	
Mediane Zahl palliativer Therapielinien (Bereich)	–	–	2 (1–9)	2 (1–9)	–
Therapielinie mit oralem Vinorelbin [%]			–	–	–
Erste Linie	17	86			
Zweite Linie	22	0			
Dritte Linie	36	14			
≥ Vierte Linie	25	0			

keiten bestimmt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Progression (TTP) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Mit einem zweiseitigen exakten Fisher-Test wurden die beiden Arme bezüglich der Häufigkeit von Übelkeit zu verschiedenen Tageszeiten verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Für die Online-, Chrono- und Time&Motion-NIS wurden 57 (35 %), 81 (50 %) und 23 (14 %) auswertbare Patienten rekrutiert (Tabelle 2). Von ihnen waren 105 (65 %) an einem Mamma-

karzinom und 56 (35 %) an einem NSCLC erkrankt. Der Altersmedian der Gesamtpopulation lag zwischen 64 und 68 Jahren, und bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer handelte es sich um Frauen (n = 112, 70 %).

Die meisten Patienten hatten einen mäßigen bis guten Allgemeinzustand (medianer Karnofsky-Index 80–90 %, medianer ECOG-Performance-Status 1); bei einigen Patienten war der Gesundheitszustand allerdings deutlich eingeschränkt (minimaler Karnofsky-Index 20 %; maximaler ECOG-Performance-Status 3). Mehrheitlich befanden sich die Patienten im metastasierten Stadium (M1 58–92 %), wobei zumeist Lunge, Knochen und Leber betroffen waren. Entsprechend hatten

Tabelle 3: Orale Vinorelbinexposition (Online- + Chrono-NIS)

	Online (n = 57)		Chrono (n = 81)	
	BC (n = 36)	NSCLC (n = 21)	BC (n = 51)	NSCLC (n = 31)
Mediane Therapiedauer [Wochen] (Bereich)	15 (1–44)	10 (1–40)	7 (0–12)	7 (3–15)
Mediane Zahl der Vinorelbindosen (Bereich)	12 (1–37)	6 (1–40)	8* (1–8)	8* (3–8)
Art der Therapie [%]				
Monotherapie	42	24	94	98
Kombination	58	71	6	2
Antiemetische Begleittherapie [%]	86	95	72	90

Die Time&Motion-NIS wurde nicht berücksichtigt, da die Beobachtungszeit nur einen Tag betrug.

* In der Chrono-NIS war die Beobachtungszeit auf maximal 8 Dosen begrenzt.

Tabelle 4: Wirksamkeit der Therapie mit oralem Vinorelbin (Online-NIS)

	Online (n = 57)	
	Mammakarzinom (n = 36)	NSCLC (n = 21)
Objektive Ansprechrate [%]*	11	38
Tumorkontrollrate [%]	50	48
Mediane Zeit bis zur Progression [Mon.] (95%-KI)**	5,7 (3,8–9,7)	5,4 (2,2–10,8)

* In allen Fällen partielle Remissionen.

** Mammakarzinom: n = 35; NSCLC: n = 12.

Tabelle 5: Häufigste unerwünschte Ereignisse unter Behandlung mit oralem Vinorelbin (> 4%, alle Grade) (Online- + Chrono-NIS, n = 138)

	Unerwünschte Ereignisse (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (%)
Gesamt	51,4	10,9
Übelkeit	25,4	2,9
Erbrechen	17,4	2,2
Anämie	14,5	0
Leukopenie	13,8	1,4
Diarrhoe	10,9	0,7
Fatigue/Asthenie/ Krankheitsgefühl	6,5	1,4
Neutropenie	5,8	0
Infektion	5,1*	2,2
Thrombopenie	4,3	0
Reduzierter Allgemeinzustand	3,6	1,4

*Nur 1 Fall von neutropenischer Infektion (0,7 %).

viele Patienten bereits zuvor eine Chemotherapie erhalten; in der Chrono-NIS betrug die mediane Zahl vorausgegangener palliativer Therapielinien 1. Die für die Online-NIS rekrutierten Mammakarzinompatientinnen hatten vor ihrer Vinorelbinbehandlung mehr palliative Therapielinien erhalten als die NSCLC-Patienten.

3.2 Exposition

Einzelheiten zur Behandlung mit Vinorelbin in den beiden Studien, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgewertet wurden, finden sich in **Tabelle 3**.

Die mediane Anzahl oraler Vinorelbindosen war in der Online-NIS bei Mammakarzinompatientinnen höher als bei den NSCLC-Patienten; maximal wurden 40 Zyklen verabreicht. In der Chrono-NIS erhielten Mammakarzinom- wie NSCLC-Patienten jeweils median 8 Dosen, was gleichzeitig der maximalen Beobachtungszeit entsprach. In der Online-NIS wurde orales Vinorelbin häufiger im Rahmen eines Kombinations-

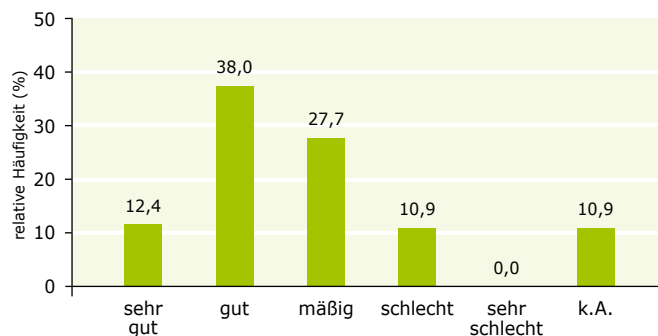
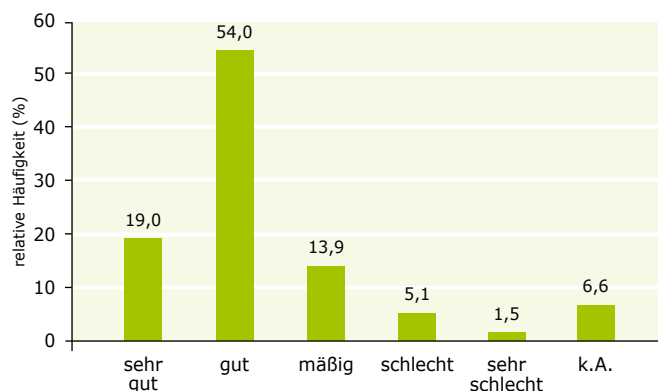
regimes verabreicht (beim Mammakarzinom in 58 %, beim NSCLC in 71 % der Fälle); beim Mammakarzinom waren die häufigsten Kombinationspartner Trastuzumab (24 %), Bevacizumab (19 %), Capecitabin (19 %) und Gemcitabin (19 %), beim NSCLC Carboplatin (56 %) und Gemcitabin (19 %).

Die meisten Patienten in beiden Studien (> 70 %) erhielten eine antiemetische Begleittherapie.

3.3 Wirksamkeit von oralem Vinorelbin

Die Wirksamkeit der Behandlung mit oralem Vinorelbin wurde in der Online-NIS dokumentiert (n = 57) (**Tabelle 4**). Bei Mammakarzinompatientinnen (n = 36) betrug die Tumorkontrollrate (disease control rate, DCR) 50 %; 11 % gelangten in eine partielle Remission. Die mediane TTP betrug 5,7 Monate (95 %-KI 3,8–9,7). Bei den NSCLC-Patienten (n = 21) war die DCR vergleichbar hoch (48 %), aber mehr Patienten erreichten eine objektive Remission (38 %). Die mediane TTP lag bei 5,4 Monaten (95 %-KI 2,2–10,8).

Zur Beurteilung der globalen Wirksamkeit von oralem Vinorelbin unter Berücksichtigung individueller Faktoren (Indikation, Patientenanamnese, Vorbehandlung) wurden die diensthabenden Ärzte um ihre Einschätzung gebeten. Die ent-

**Abbildung 1A.** Beurteilung der Wirksamkeit durch die Ärzte (Online- + Chrono-NIS, n = 137)**Abbildung 1B.** Beurteilung der Verträglichkeit durch die Ärzte (Online- + Chrono-NIS, n = 137)

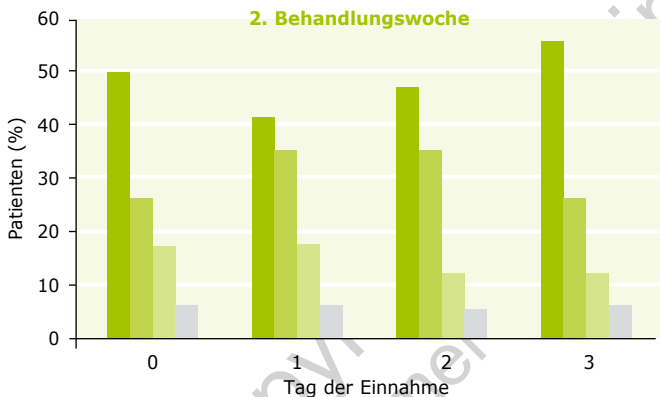
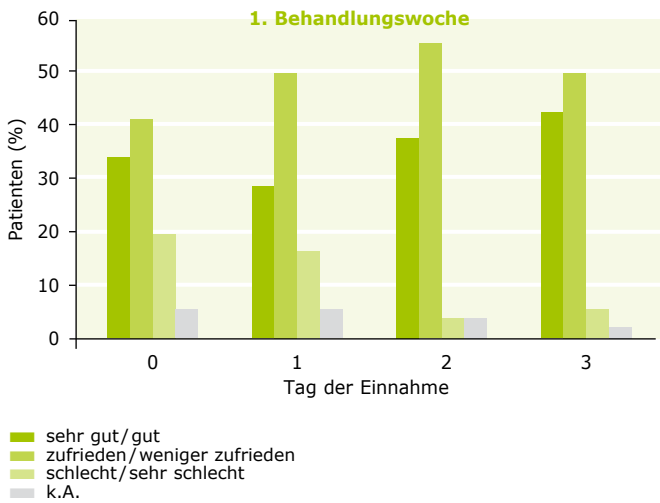


Abbildung 2. Einschätzung ihres Allgemeinbefindens durch die Patienten

sprechenden Ergebnisse für die Online- und Chrono-NIS sind in **Abbildung 1A** dargestellt. Die Wirksamkeit wurde bei der Hälfte der Patienten mit gut bis sehr gut bewertet, bei 28 % mit mäßig und bei nur 11 % mit schlecht (bei 0 % sehr schlecht).

3.4 Verträglichkeit und Sicherheit

Die Behandlung mit oralem Vinorelbin war gut verträglich (**Tabelle 5**). Bei insgesamt 51,4 % der Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis (alle Schweregrade) auf, das möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stand. Erwartungsgemäß wurde am häufigsten über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit (25 %), Erbrechen (17 %) und Durchfall (11 %) berichtet. Hämatologische Nebenwirkungen waren in erster Linie Anämie (15 %), Leukopenie (14 %), Neutropenie (6 %) und Thrombozytopenie (4 %). Fatigue wurde bei 5 %, Infektionen wurden bei 4 % der Patienten dokumentiert; eine neutropenische Infektion trat nur bei einem einzigen Patienten auf (0,7 %), febrile Neutropenien wurden nicht beobachtet.

Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leichter Art, was sich auch in der geringen Zahl schwerwiegender therapiebezogener Ereignisse widerspiegelte. Solche schwerwiegenden Ereignisse traten bei 11 % der Patienten auf; zumeist handelte es sich um Übelkeit (2,9 %), Erbrechen (2,2 %), Infektionen (2,2 %), Fatigue/Asthenie (1,4 %), Leukopenie (1,4 %) und einen beeinträchtigten Allgemeinzustand (1,4 %). In den drei Studien wurde nur ein einziger Todesfall dokumentiert (1/161 Patienten; 0,6 %). Bei diesem NSCLC-Patienten aus der Online-NIS trat ein blutendes Duodenalulkus auf, wobei ein Kausalzusammenhang mit der Chemotherapie als unwahrscheinlich erachtet wurde.

Wiederum wurden die diensthabenden Ärzte nach ihrer Einschätzung der Verträglichkeit der Behandlung auf der Grundlage der Häufigkeit von Nebenwirkungen gefragt (**Abbildung 1B**). In 73 % der Fälle (n = 137) beurteilten die Ärzte die Verträglichkeit mit gut bis sehr gut, in 14 % mit mäßig und bei nur 5 % der Patienten mit schlecht bis sehr schlecht (sehr schlecht 2 %).

3.5 Lebensqualität

In der Online-NIS wurden die Patienten gebeten, ihr Allgemeinbefinden in der ersten und zweiten Woche der Behand-

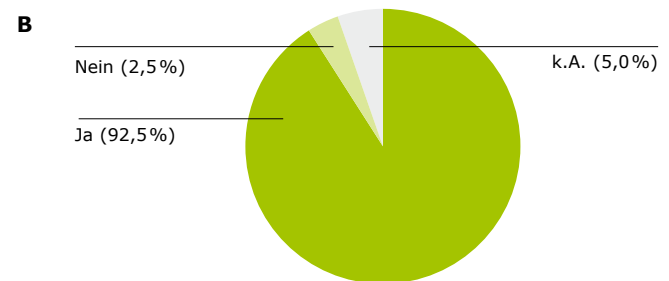
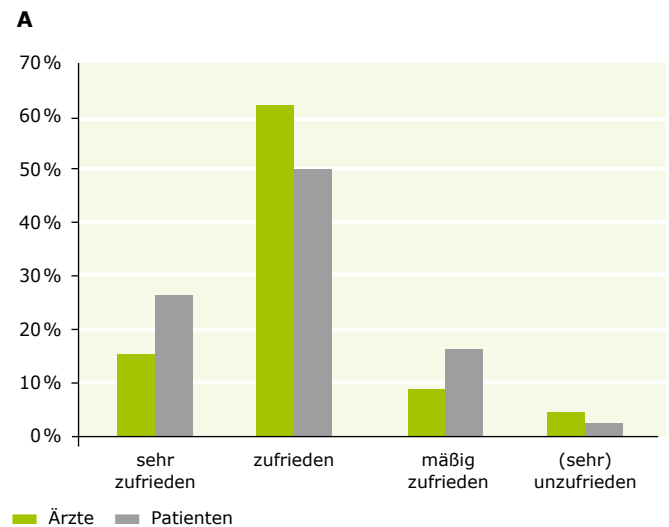


Abbildung 3. Zufriedenheit von Patienten und Ärzten mit der oralen Vinorelbinbehandlung (A); Absicht der Ärzte, orales Vinorelbin auch weiterhin einzusetzen (B) (Chrono-NIS)

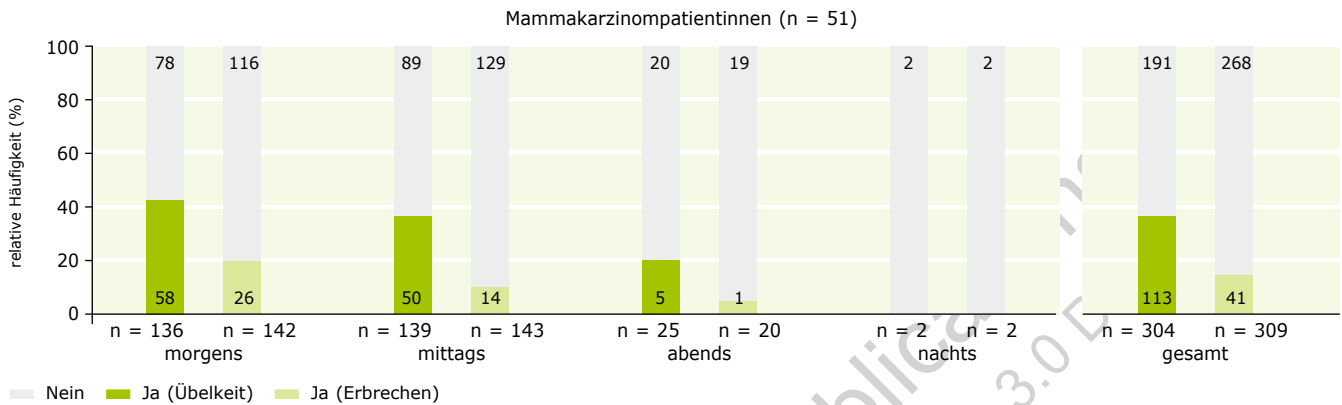


Abbildung 4. Auftreten von Übelkeit und Erbrechen innerhalb von 24h nach Vinorelbine Oral-Einnahme (Chrono-NIS)

lung am Tag der Einnahme von oralem Vinorelbine sowie in den ersten 3 Tagen nach der Einnahme zu beschreiben (Abbildung 2). Die Ergebnisse zeigen, dass insgesamt die meisten Patienten ihr Allgemeinbefinden als sehr gut/gut bis zufriedenstellend/weniger zufriedenstellend einschätzten. Am 1. Tag nach der Einnahme wurde der Allgemeinzustand als leicht beeinträchtigt empfunden, aber dies besserte sich bis zum 3. Tag. Vor allem in der Mammakarzinomgruppe fiel auf, dass sich bereits zwei Tage nach der Medikamenteneinnahme nur 2 % der Patientinnen schlecht bis sehr schlecht fühlten. Demgegenüber fühlten sich die NSCLC-Patienten an Tag 0 tendenziell besser, aber die Veränderungen waren geringer ausgeprägt als in der Mammakarzinom-Gruppe.

Neben der Selbsteinschätzung der Patienten wurde auch die Einschätzung der diensthabenden Ärzte zum Allgemeinzustand der Patienten bei Beginn und am Ende der Behandlung mit oralem Vinorelbine anhand von EGO-Performance-Status (Online-NIS) bzw. Karnofsky-Index (Chrono-NIS) dokumentiert. In beiden Studien war der Allgemeinzustand der Mammakarzinompatientinnen im Median gut (ECOG 1, Karnofsky

90 %) und änderte sich im Laufe der Behandlung nur wenig (Bereich: ECOG -1,0 bis +1,0; Karnofsky -25 % bis +25 %). Die NSCLC-Patienten hatten einen etwas schlechteren Allgemeinzustand (im Median ECOG 1, Karnofsky 80 %), der sich nur geringfügig veränderte (ECOG 0, Bereich -1,0 bis +2,0; Karnofsky -5 %, Bereich -80 % bis +50 %).

3.6 Zufriedenheit von Ärzten und Patienten mit oralem Vinorelbine

In der Chrono-NIS wurde die Zufriedenheit von Ärzten und Patienten mit der oralen Vinorelbinebehandlung ausgewertet. Die am Ende des Beobachtungszeitraums vorgenommene Bewertung der Therapie (n = 80) fiel im Allgemeinen positiv aus (Abbildung 3). In 76 % der Fälle waren die diensthabenden Ärzte mit der oralen Vinorelbinebehandlung zufrieden (50 %) oder sehr zufrieden (26 %). Dies stimmte mit der Bewertung der Patienten überein, die zu über 77 % angaben, mit der Therapie zufrieden oder sehr zufrieden zu sein. In fast allen Fällen (93 %) sagten die diensthabenden Ärzte, sie wollten orales Vinorelbine erneut einsetzen (keine Angabe in 5 %).

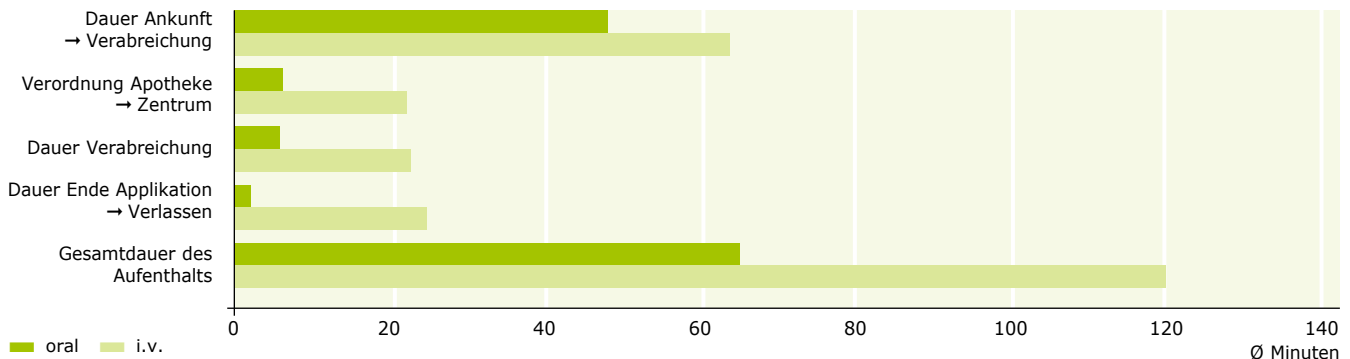


Abbildung 5. Mittlere Zeitdauer (Minuten) verschiedener Abläufe bei oraler und i.v.-Verabreichung von Vinorelbine (Time&Motion); n = 23

3.7 Gastrointestinale Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Tageszeit der Medikamenteneinnahme

Um die Verträglichkeit von oralem Vinorelbin weiter zu verbessern, wurde in der Chrono-NIS der Frage nachgegangen, ob es eine optimale Tageszeit für die Verabreichung des Zytostatikums gibt, zu der die Häufigkeit und der Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen besonders gering ist.

In der Mammakarzinom-Gruppe erfolgte die Einnahme von Vinorelbin zumeist in der ersten Tageshälfte (**Abbildung 4**). Die Inzidenz von Erbrechen war generell geringer als die von Übelkeit. Die Häufigkeit von Übelkeit in den ersten 24 Stunden nach Einnahme von oralem Vinorelbin war interessanterweise davon abhängig, in welchem der vier untersuchten Zeitfenster das Medikament verabreicht wurde. Übelkeit trat nach 43 % der Anwendungen am Morgen (58 von 136 auswertbaren Anwendungen), nach 34 % (50/139) der Anwendungen am Mittag und 20 % (5/25) der Anwendungen am Abend auf. Die Einnahme von Vinorelbin am Abend führte signifikant seltener zu Übelkeit als die Einnahme am Morgen ($p = 0,044$). Auch im Vergleich von später Einnahme (abends oder zur Nacht) zu früher Einnahme (morgens oder mittags) war die späte Verabreichung signifikant weniger emetogen ($p = 0,037$). Für NSCLC-Patienten lagen nur wenige Daten zur abendlichen oder nächtlichen Einnahme vor (insgesamt nur 6 Anwendungen), sodass es in dieser Patientengruppe nicht möglich war, den Einfluss der Tageszeit der Einnahme auszuwerten (Daten nicht gezeigt).

3.8 Einfluss von oralem Vinorelbin auf den Arbeitsablauf in Kliniken und onkologischen Praxen

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Lebensqualität von Patienten ist die Zeit, die sie für die Behandlung einschließlich von Krankenhausaufenthalten und Arztbesuchen aufwenden müssen. In der Time&Motion-NIS wurde an 23 auswertbaren Patienten untersucht, wie lange verschiedene Abläufe in der Klinik oder in der Arztpraxis dauern und wie lange die Patienten dort warten müssen, wenn die Vinorelbinbehandlung intravenös oder oral erfolgt. Durch die orale Vinorelbintherapie ließen sich im Vergleich zur i.v.-Verabreichung folgende relevante Zeiteinsparungen erzielen: Vor der Applikation (Zeit von der Ankunft des Patienten bis zur Verabreichung): 49 vs. 67 Minuten, Verkürzung um 27 %; Verordnung (Lieferzeit von der Apotheke zum Arzt): 7 vs. 25 Minuten, Verkürzung um 73 %; Verabreichung: 6 vs. 26 Minuten, Verkürzung um 76 %; Überwachungsdauer nach der Verabreichung: 3 vs. 29 Minuten, Verkürzung um 89 % (**Abbildung 5**). Insgesamt war somit der Zeitaufwand für die orale Vinorelbintherapie nur etwa halb so hoch wie der für die i.v.-Applikation (67 vs. 123 Minuten, Verkürzung um 46 %).

Außer der Zeitersparnis in einer medizinischen Einrichtung eröffnet die orale Verabreichungsform von Vinorelbin für den

Patienten auch die Möglichkeit, das Medikament zuhause einzunehmen; dies war in der Online-NIS bei 59 % der Patienten der Fall.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der drei hier vorgestellten NIS geben Einblick in verschiedene Aspekte der Therapie mit oralem Vinorelbin in der klinischen Alltagspraxis.

Der Zweck einer NIS besteht darin, mit Hilfe von epidemiologischen Methoden Daten zur Behandlung mit pharmazeutischen Präparaten zu erheben.¹⁶ Dieser Studientyp hat daher für die Gesundheitsforschung eine große Bedeutung.

In den hier vorgestellten NIS wurde die Chemotherapie mit oralem Vinorelbin bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom und fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom unter Routinebedingungen in Deutschland untersucht.

Die Beobachtungen bezogen sich auf ein unselektiertes Patientengut. Die Auswertung der Patientenmerkmale ergab ein realitätsnahes Patientenprofil: Fortgeschrittenes Alter (Median 64–71 Jahre), breites Spektrum des Allgemeinzustandes (Karnofsky-Index 20–100 %, ECOG-Performance-Status 0–3), ausgedehnte Fernmetastasierung (58–92 % der Patienten), massive Vorbehandlung, vor allem bei den Mammakarzinompatientinnen (vorausgegangene Chemotherapie bei bis zu 84 % der Patientinnen) und Einsatz von oralem Vinorelbin in höheren Therapielinien, vor allem in der Mammakarzinom-Gruppe (Second-line-Therapie bei 83 % der Patientinnen).

Die Auswertung der Sicherheitsdaten ergab eine hervorragende Verträglichkeit von oralem Vinorelbin; dies steht im Einklang mit den bisherigen Erfahrungen mit diesem Zytostatikum.¹⁷ Entsprechend bewerteten die meisten Patienten (> 75 %) ihr Allgemeinbefinden während der Behandlung mit zufriedenstellend bis sehr gut.

Allerdings zeigten die Ergebnisse der Chrono-NIS auch, dass sich die Behandlung in der Alltagspraxis noch optimieren lässt. Bei den Mammakarzinompatientinnen deuten die Daten darauf hin, dass orales Vinorelbin bevorzugt am Abend eingenommen werden sollte, da es dann weniger gastrointestinale Nebenwirkungen hervorruft. Die Chrono-NIS zeigte, dass die Einnahme von oralem Vinorelbin am Ende des Tages weniger häufig zu Übelkeit führt als die morgendliche oder mittägliche Verabreichung. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass leichte Übelkeit während des Schlafs unmerklich bleibt.

Die Behandlung mit oralem Vinorelbin erwies sich in diesem Patientengut mit fortgeschrittenen Tumoren auch als gut wirksam. Die unter Routinebedingungen gewonnenen Ergebnisse (Mammakarzinom: Ansprechrate 11 %, Tumorkontrollrate 50 %, medianes PFS 5,6 Monate; NSCLC: Ansprechrate 38 %, Tumorkontrollrate 48 %, medianes PFS 4,2 Monate) stimmen weitgehend mit den in klinischen Studien erzielten Ergebnissen überein; allerdings kann ein unselektiertes Patientengut wie in

den NIS nicht unmittelbar mit dem selektierten Patientengut aus klinischen Studien verglichen werden.^{8,14,18,19,20,21}

Die Ergebnisse bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Vinorelbin wurden von den diensthabenden Ärzten bestätigt; sie bewerteten die Verträglichkeit bei 73 % der Patienten als gut bis sehr gut und beobachteten bei 50 % der Patienten eine klinische Wirkung. 76 % der Ärzte und 77 % der Patienten gaben an, allgemein zufrieden bis sehr zufrieden mit der Behandlung zu sein. In 93 % der Fälle wollten die diensthabenden Ärzte orales Vinorelbin auch weiterhin einsetzen.

Diese ermutigenden Ergebnisse beziehen sich auch und ins-

besondere auf die orale Darreichungsform von Vinorelbin, die einfacher und bequemer zu verabreichen ist als die intravenöse Applikationsform, bei der häufige Venenpunktionen erforderlich sind. Die orale Therapie eröffnet dem Patienten eine größere persönliche Flexibilität und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus. Ein weiterer Vorteil der oralen gegenüber der i.v.-Verabreichung besteht darin, dass die Aufenthaltsdauer des Patienten in der onkologischen Praxis oder Klinikambulanz verkürzt wird (67 vs. 123 Minuten, entsprechend einer Verkürzung um 46 % gegenüber der i.v.-Applikation).

Fazit für die Praxis

- Vinorelbin zeichnet sich durch eine hervorragende Verträglichkeit und eine gute Wirksamkeit in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms und des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms aus.
- Die orale Darreichungsform von Vinorelbin ist ebenso wirksam und verträglich wie die intravenöse Form und bietet weitere Vorteile.
- Orales Vinorelbin kann vom Patienten zuhause eingenommen werden; wird es ambulant verabreicht, ermöglicht dies gegenüber der intravenösen Therapie beträchtliche Zeiteinsparungen für den Patienten und für das Personal in Kliniken und onkologischen Praxen.
- Die Daten deuten darauf hin, dass bei Einnahme von oralem Vinorelbin am Abend weniger Übelkeit und Erbrechen induziert wird als bei Verabreichung am Morgen.
- Insgesamt bestätigen die unter den Bedingungen der klinischen Alltagspraxis gewonnenen Ergebnisse der drei NIS die Bedeutung von oralem Vinorelbin in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms und des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms.

Literatur

- 1 Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister. 9. Ausgabe, Berlin 2013
- 2 Goeckenjan G et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie. *Pneumologie* 2010;64(Suppl.2):e1-e164
- 3 AGO Kommission Mamma, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer, Zuckschwerdt Verlag 2011
- 4 Ngan VK, Bellmann K, Hill BT et al. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by the semisynthetic Vinca alkaloids vinorelbine and its newer derivative vinflunine. *Mol Pharmacol* 2011;60:225-232
- 5 Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T et al. Phase II trial of weekly intravenous Vinorelbin in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1245-1252
- 6 Canobbio L, Boccardo F, Pastorino G et al. Phase-II study of Navelbine in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1989;16 (suppl.4):33-36
- 7 Gralla R, Harper P, Johnson S et al. Vinorelbine in the treatment of non-small-cell lung cancer: Studies with single-agent therapy and in combination with cisplatin. *Ann Oncol* 1999;10(suppl.5):41-45
- 8 Freyer G, Delozier T, Linnister D et al. Phase II study of oral Vinorelbin in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:35-40.
- 9 Trillet-Lenoir V, Sommer H, Delozier T et al. Oral Vinorelbine in metastatic breast cancer: Long-term results of 2 phase II studies. *Eur J Cancer* 2004;2(suppl.3):137
- 10 Marty M, Fumoleau P, Adenis A et al. Oral Vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:1643-1649
- 11 Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with Vinorelbin in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2011;12(12):1683-1691
- 12 Variol P, Nguyen L, Tranchand B et al. A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for Vinorelbin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:467-476
- 13 Bourgeois H, Vermeiren J, Dark G et al. Evaluation of oral versus intravenous dose of Vinorelbin to achieve equivalent blood exposures in patients with solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;60(3):407-413
- 14 Liu G, Franssen E, Fitch MI et al: Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):110-115
- 15 Taylor H, Burcombe R, Hills S et al. Assessing the impact on staff resource and patient waiting time of a switch from iv to oral chemotherapy: Time and Motion Model for HTAs. *NCIR Cancer Conference* 2005; abstr. P435
- 16 Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung,

Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen,
Stand: Juli 2010

- 17 Fachinformation Navelbine® 20mg/30mg/80mg Weichkapseln.
Stand November 2013.
- 18 De Lena M, Ramlau R, Hansen O et al. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral Vinorelbin in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005;48(1):129-135
- 19 Reck M, Macha HN, Del Barco S et al. Phase II study of oral Vinorelbin in combination with carboplatin followed by consolidation therapy with oral Vinorelbin as single-agent in unresectable localized or metastatic non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2009;64(3):319-325
- 20 Jensen LH, Osterlind K, Rytter C et al. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous Vinorelbin in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2008;62(1):85-91
- 21 Campone M, Dobrovolskaya N, Tjulandin S et al. A multicenter randomised phase II clinical trial exploring oral Vinorelbin and capecitabine in combination or in alternating sequence versus docetaxel and capecitabine in combination in 1st line treatment of patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines. *ECCO-ESMO2009*; abstr. O-5000

© Copyright Reprint Publication
no commercial use (CC BY-NC-ND 3.0 DE)