

Therapierefraktäre Nausea & Emesis Behandlungsmöglichkeiten

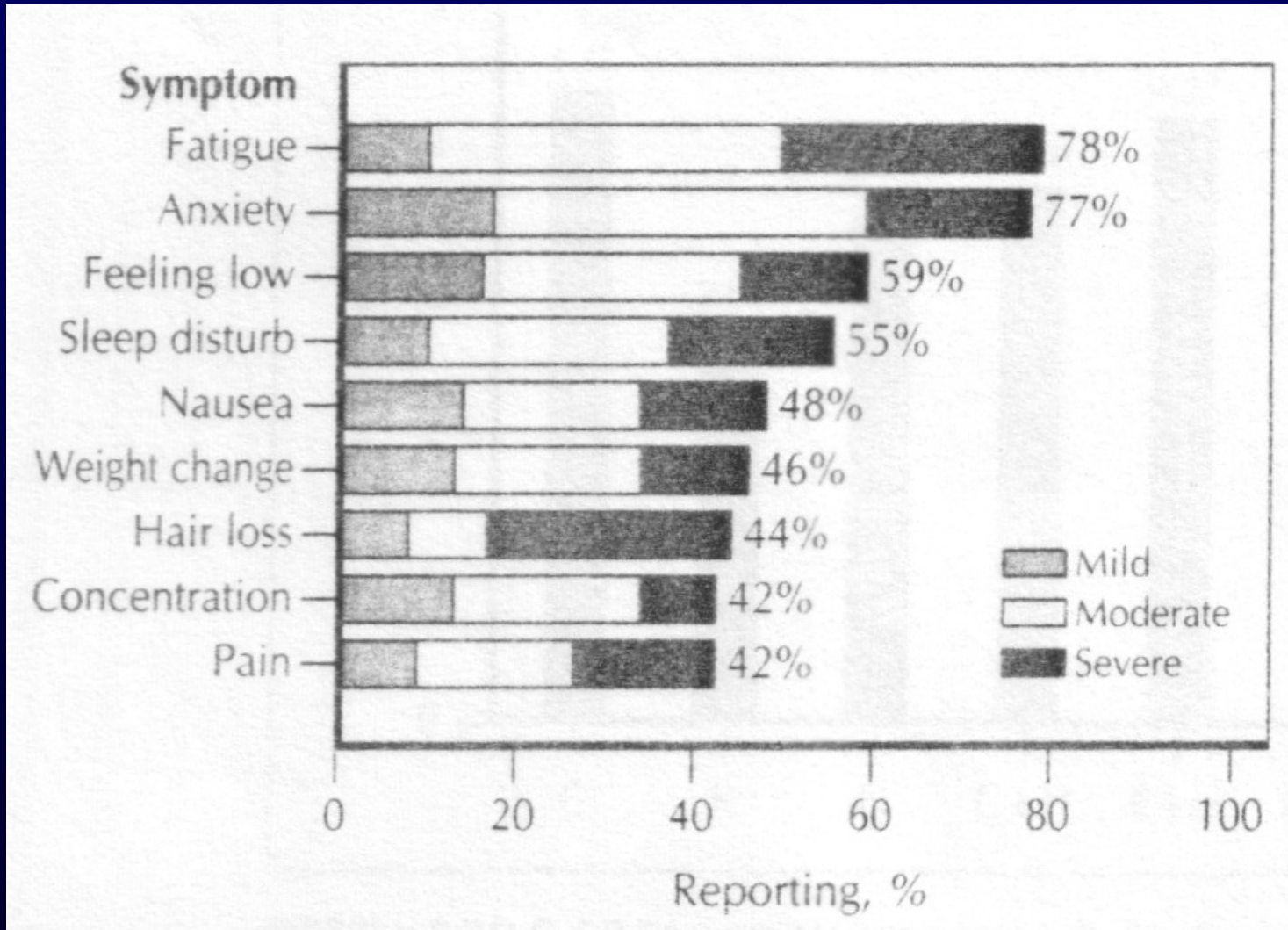
ASO Meeting 11-12.01.2008

Dr. H.-P. Lipp

Universitätsapotheke Tübingen

Cancer patients experiences

Ashbury et al (J.Pain Symptome Manage 1998; 16; 298-306)



Gliederung

- **Inzidenz & Risikofaktoren**
- **Pharmakokinetische Überlegungen**
- **Optionen zur Prophylaxe**
 - Aprepitant (Salvage)
 - Substituierte Benzamide (MCP, Alizaprid),
Klassische & atypische Neuroleptika
 - Dronabinol (Delta-9-THC)
- **Zusammenfassung**

Highly emetogenic CTX

Hesketh et al. (J.Clin.Oncol. 2003)

Parameter	Ondansetron/ Dexamethason & Aprepitant	Ondansetron/ Dexamethason & Placebo
No emesis		
Day 1	90,0%*	79,3%
Day 2-5	80,8%*	58,8%
Day 1-5	77,7%*	55,0%
No nausea		
Day 1	72,3%	69,1%
Day 2-5	51,0%	47,7%
Day 1-5	47,5%	44,2%

Individuelle Einschätzung (ASO 2006)

- Graduierung von Risikofaktoren
 - Geschlecht: männlich (1), weiblich (2)
 - Alter: < 50 Jahre (2), > 50 Jahre (1)
 - Alkoholabusus: ja (1), nein (2)
 - Vorherige Emesiserfahrung: nein (1), ja (2)
 - Angst: nein (1), ja (2)
- Individuelles Risiko
 - < 6 Punkte gering
 - ≥ 6 Punkte hoch

American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006

Mark G. Kris, Paul J. Hesketh, Mark R. Somerfield, Petra Feyer, Rebecca Clark-Snow, James M. Koeller, Gary R. Morrow, Lawrence W. Chinnery, Maurice J. Chesney, Richard J. Gralla, and Steven M. Grunberg

A B S T R A C T

Purpose

To update the 1999 American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology.

Update Methodology

The Update Committee completed a review and analysis of data published from 1998 thru February 2006. The literature review focused on published randomized controlled trials, and systematic reviews and meta-analyses of published phase II and phase III randomized controlled trials.

Emetic Risk Category (incidence of emesis without antiemetics)	Antiemetic Regimens and Schedules
High (> 90%)	5-HT ₃ serotonin receptor antagonist: day 1 Dexamethasone: days 1, 2, 3 Aprepitant: days 1, 2, 3
Moderate (30% to 90%)	5-HT ₃ serotonin receptor antagonist: day 1 Dexamethasone: day 1 (Aprepitant: days 1, 2, 3)*
Low (10% to 30%)	Dexamethasone: day 1
Minimal (< 10%)	Prescribe as needed (see text for details of agent selection)

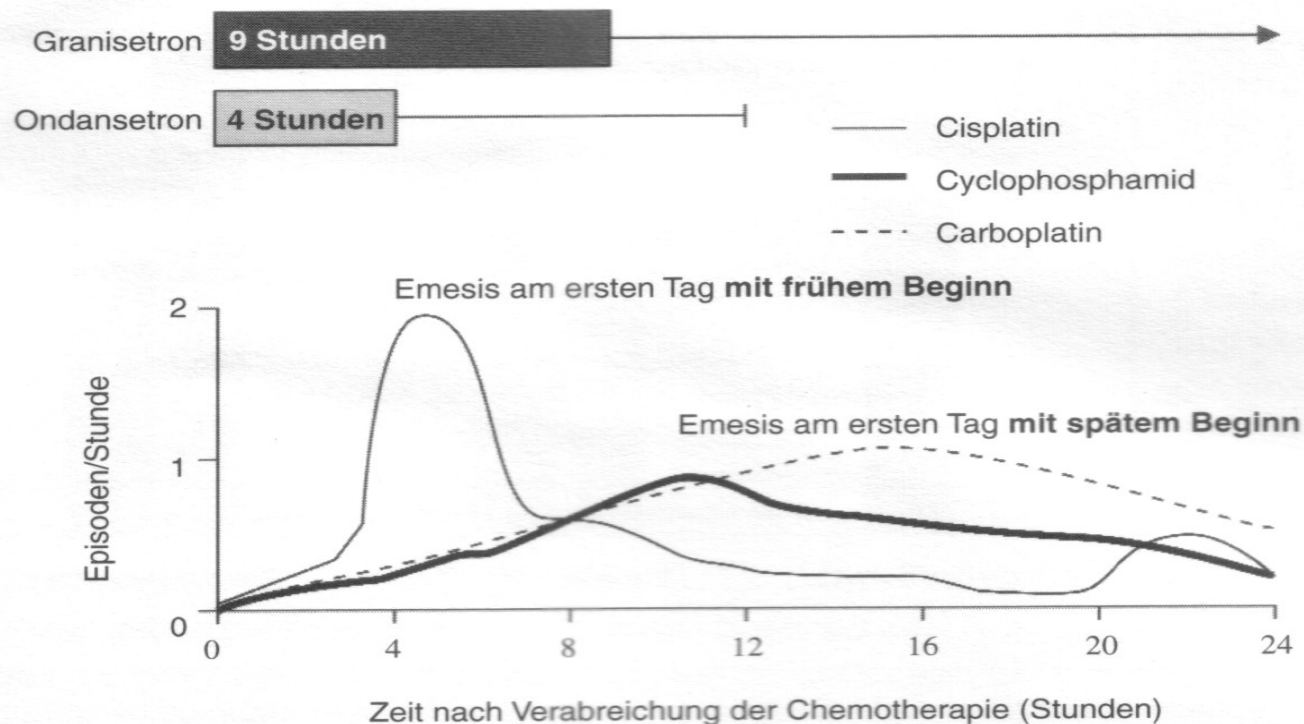
Gliederung

- **Inzidenz & Risikofaktoren**
- **Pharmakokinetische Überlegungen**
- **Optionen zur Prophylaxe**
 - Aprepitant (Salvage)
 - Substituierte Benzamide (MCP, Alizaprid),
Klassische & atypische Neuroleptika
 - Dronabinol (Delta-9-THC)
- **Zusammenfassung**

Zeitabhängige Phasen der akuten Emesis

Bedeutung der „setron“-Pharmakokinetik beim Therapieversagen (akut)

Abbildung 1. Inzidenz einer akuten Emesis nach einer Therapie mit Cisplatin, Carboplatin oder Cyclophosphamid über 24 Stunden



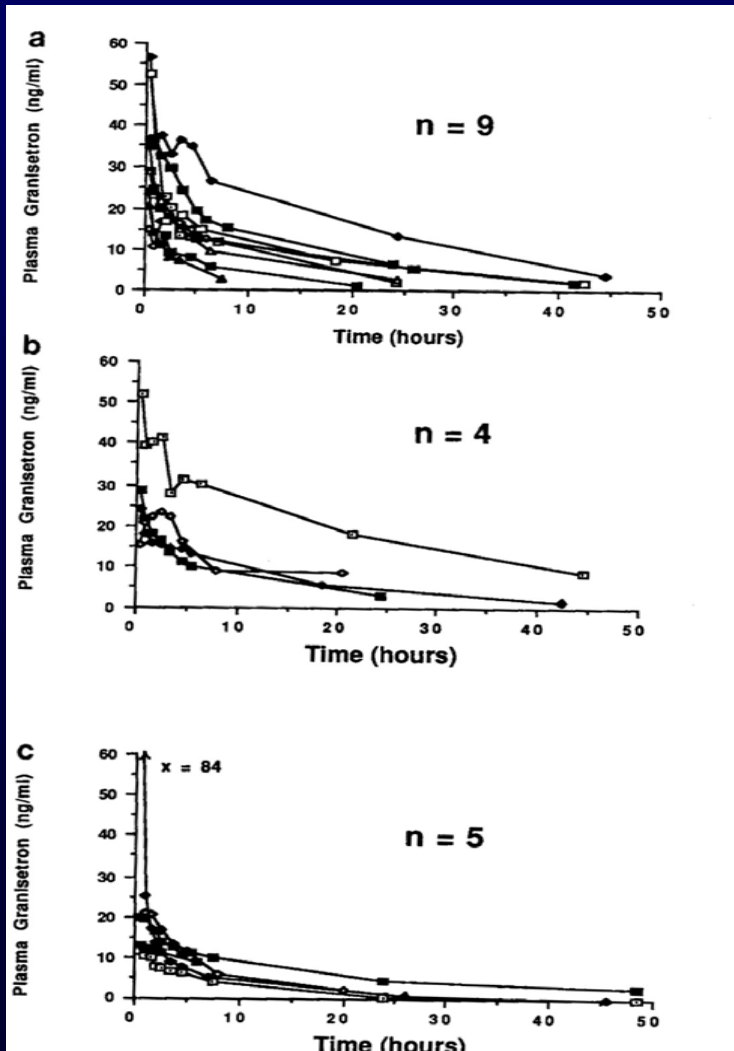
Die horizontalen Balken zeigen Halbwertszeit und Wirkungsdauer von Ondansetron und Granisetron und heben hervor, dass Granisetron bei zytotoxischen Therapien mit längerem emetogenem Potenzial einen 24-Stunden-Schutz bietet.

„...setrons...“ a pharmacologic comparison

Parameter	Dola- setron ANEMET	Tropi- setron NAVOBAN	Grani- setron KEVATRIL	Ondan- setron ZOFTRAN	Palono- setron ALOXI
Dosage recommendations	1x100 mg i.v. or 1x100 (- 200) mg p.o.	1 x 5 mg i.v. or 1 x 5 mg p.o.	1(-3)x10-40 µg/kg/day i.v. or 1x(1-)2 mg p.o.	1(-4)x 8 mg i.v. or 1(-2)mal 8 mg p.o.	1x0,25 mg i.v.
Receptor affinity (pKi)	7,70	8,79	8,91	8,19	10,06
Clearance	109 l	554 l	154-228 l	160 l	0,16 l/h/kg
T(1/2)	7,5 h	7(-40) h	9 h	4 h	37 h
F (oral)	0,75	0,5-0,66 (20-100 mg)	0,6	0,6	
Metabolism via...	Carbonyl- reductase Cyp2D6	Cyp2D6	Cyp3A4	Cyp3A4, Cyp1A2, Cyp2D6	Cyp3A4, Cyp1A2, Cyp2D6

A pharmacokinetic study of granisetron: correlation with antiemetic response in acute nausea & emesis

J.Carmichael et al. (Cancer Chemother.Pharmacol. 1989)

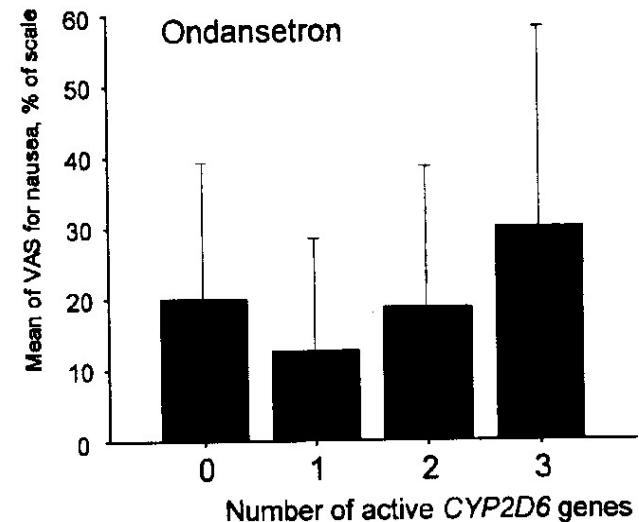
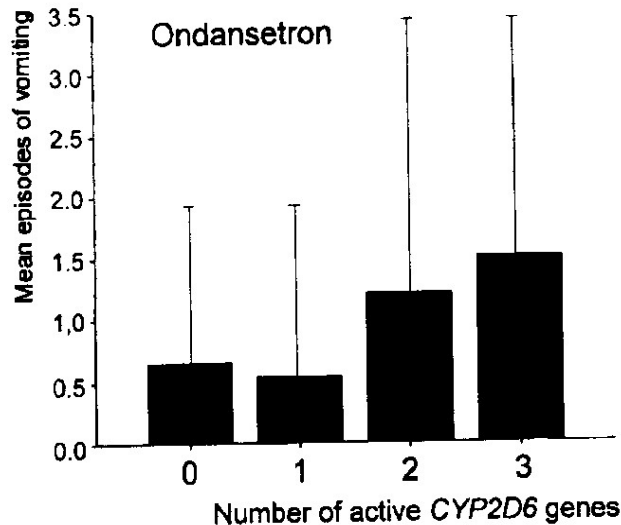
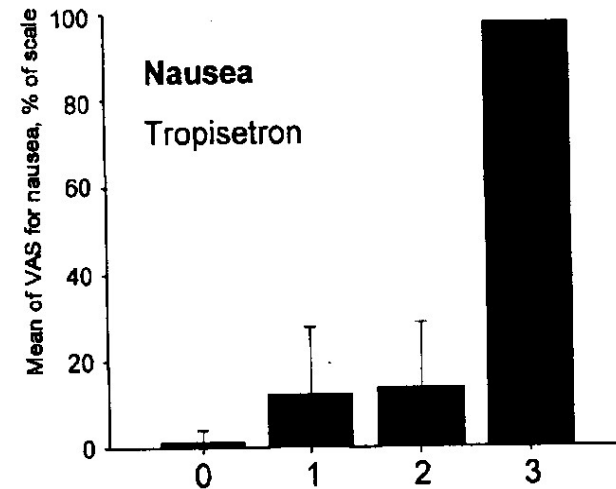
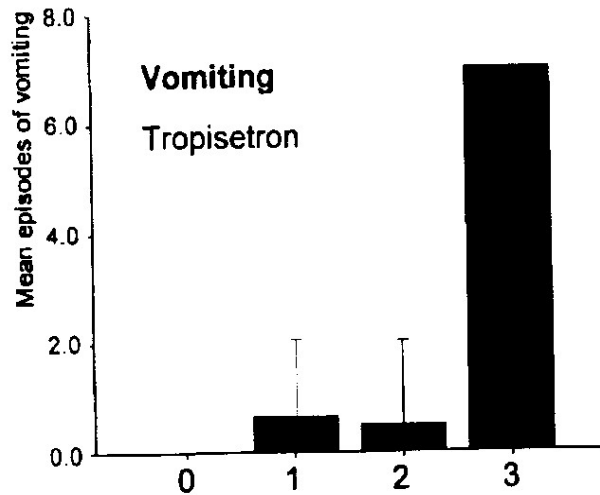


- Peak plasma and AUC values for granisetron showed considerable inter-patient variation
- (c_{max}): 11.3-124 ng/ml after 40 µg/kg i.v.)
- Higher plasma levels were observed at 5h in responding patients compared with non-responders

Parameter:

Variabilität der Bioverfügbarkeit

Therapieversagen unter 5-HT₃-Antagonisten: sind die Cytochrom P450-Isoenzyme schuld?



Gliederung

- Inzidenz & Risikofaktoren
- Pharmakokinetische Überlegungen
- Optionen zur Prophylaxe
 - Aprepitant (Salvage)
 - Substituierte Benzamide (MCP, Alizaprid),
Klassische & atypische Neuroleptika
 - Dronabinol (Delta-9-THC)
- Zusammenfassung

Should 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists Be Administered Beyond 24 Hours After Chemotherapy to Prevent Delayed Emesis? Systematic Re-Evaluation of Clinical Evidence and Drug Cost Implications

Olga Geling and Hans-Georg Eichler

A B S T R A C T

Conclusion

Neither clinical evidence nor considerations of cost effectiveness justify using 5-HT₃ antagonists beyond 24 hours after chemotherapy for prevention of delayed emesis.

J Clin Oncol 23:1289-1294. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

**A randomized double-blind trial to compare the
clinical efficacy of
granisetron with metoclopramide,
both combined with dexamethasone
in the prophylaxis of
chemotherapy-induced delayed emesis**

M.S.Aapro et al.
Annals of Oncology 2003; 14; 291-297

Delayed emesis by CTX

Aapro et al. (Ann.Oncol. 2003)

	Granisetron	MCP	Total
Cisplatin	n = 35	n = 28	n = 63
None	37%	39%	38%
Mild nausea, no vomiting	17%	25%	21%
Severe nausea, no vomiting	11%	4%	8%
Vomiting ± nausea	34%	32%	33%
Other agents (exc. Carboplatin)	n = 55	n = 58	n = 113
None	49%	47%	48%
Mild nausea, no vomiting	27%	26%	27%
Severe nausea, no vomiting	15%	10%	12%
Vomiting ± nausea	9%	17%	13%

On day 2-6: unblinded dexamethasone 4 mg (morning & evening) and granisetron 1 mg b.i.d. or MCP 20 mg t.d.s.

Prochlorperazin

Tablets, ampoules and suppositories

- **Indication:**
 - Postop. Nausea & Vomiting
 - CTX- & radiotherapy/toxin related N&V
 - Severe N&V during pregnancy
- **Dosage**
 - 3-4x 5-10 mg p.o. (15-40 mg daily)
 - 2x 25 mg rectal
 - 2,5-10 mg single IV (max. 40 mg daily)
 - Children: 0,4 mg/kg or 10 mg/m² single dose

Vorgeschlagenes Regime zur Integration des Neuroleptikums Olanzapin in die Antiemese (ASCO 2004)

Tag	Regime (Dosierung)
-2	Olanzapin 5 mg p.o.
-1	Olanzapin 5 mg p.o.
1	Tag der Chemotherapie-Gabe: Olanzapin 10 mg p.o. gemeinsam mit einem 5HT3 Antagonisten und Dexamethason
+2	Olanzapin 10 mg mit Dexamethason (2mal tgl. 8 mg)
+3	Olanzapin 10 mg mit Dexamethason (2mal tgl. 8 mg)
+4	Olanzapin 10 mg mit Dexamethason (2mal tgl. 8 mg)

Phase-II-Studie: Olanzapin bei CTX-induzierter Nausea & Emesis?

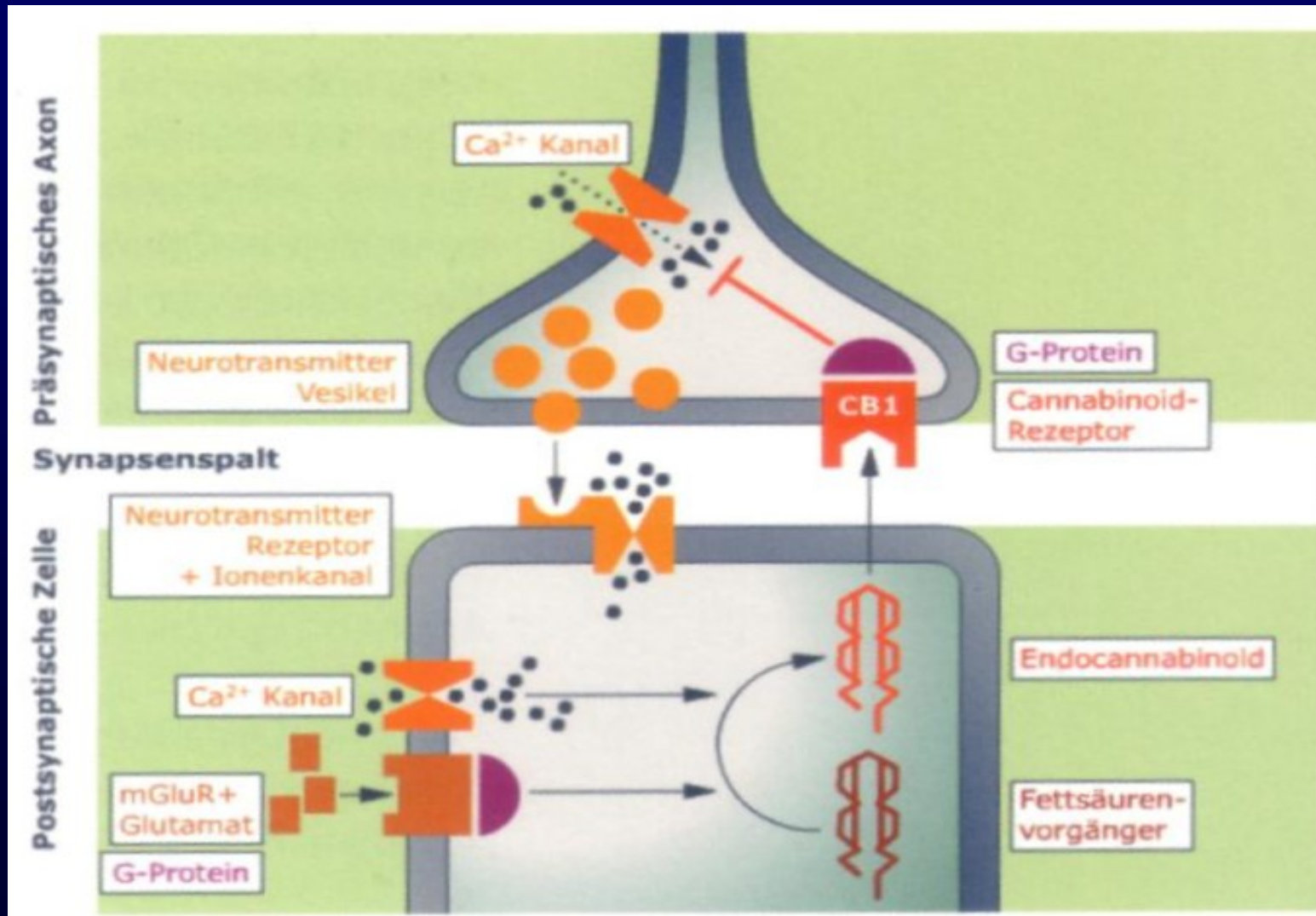
CR (keine Nausea, keine Emesis)

Tag 1: 10 mg Olanzapin p.o., 0,25 mg Palonosetron, 20 mg
Dexamethason (HEC) bzw. 8 mg Dexamethason (MEC)
Tag 2-4: 10 mg Olanzapin p.o.

	HEC Cisplatin > 70 mg/m ²	MEC Doxorubicin > 50 mg/m ²
CR (Tag 1)	100%	97%
CR (Tag 2-5)	75%	75%
CR (0-120 h)	75%	72%

Cannabinoid-System

Retrograde Hemmung der Signaltransduktion („funktionelles Filter“)



(-)-Delta-9-Tetrahydrocannabinol [INN: Dronabinol]

USA-Zulassung: MARINOL (ROXANE Labs, Boehringer)

- **Indikation (MARINOL):**
Anorexie und Körpergewichtsverlust (AIDS)
Therapierefraktäre Nausea und Emesis bei Tumorpatienten
- **Übliche Dosierungen:**
Anorexie: 2mal 2,5 mg pro Tag (max. 20 mg/Tag)
(d.h. 1 Kps. vor dem Mittag- und 1 Kps. vor dem Abendessen)
Nausea/Emesis: 5 mg/m² (1-3 Std. vor der Chemotherapie);
anschließend alle 2-4 Std. (max. 6 Einzeldosen pro Tag); max
Einzeldosis: 15 mg/m²
- **Nebenwirkungen**
Asthenie, Tachykardie, Flush, Nervosität, Euphorie,
Sehstörungen
- **Intervention bei akzidenteller Überdosierung:**
Aktivkohle, 5-10 mg Diazepam, IV Flüssigkeit bei Hypotension
- **Verordnungshöchstmenge: 500 mg in 30 Tagen für Marinol**

Inzidenz von 20% NW bei Dosen von 3 x 2,5 mg/Tag (und mehr); Nelson 1994

Dronabinol Kapseln NRF

2,5 / 5 oder 10 mg

- **Anwendung**
 - u.a. als Antiemetikum oder als Appetitstimulans in besonders begründeten Einzelfällen
 - Anlage III BtMVV
 - Tropfen 2,5% (Flaschengröße max. 30 ml)
Konzentration: 25 mg/g (1 Trp. = 500-1000 µg Δ^9 -THC)

Prochlorperazine versus Nabilone

Einhorn et al. (J Clin Pharmacol 1981)

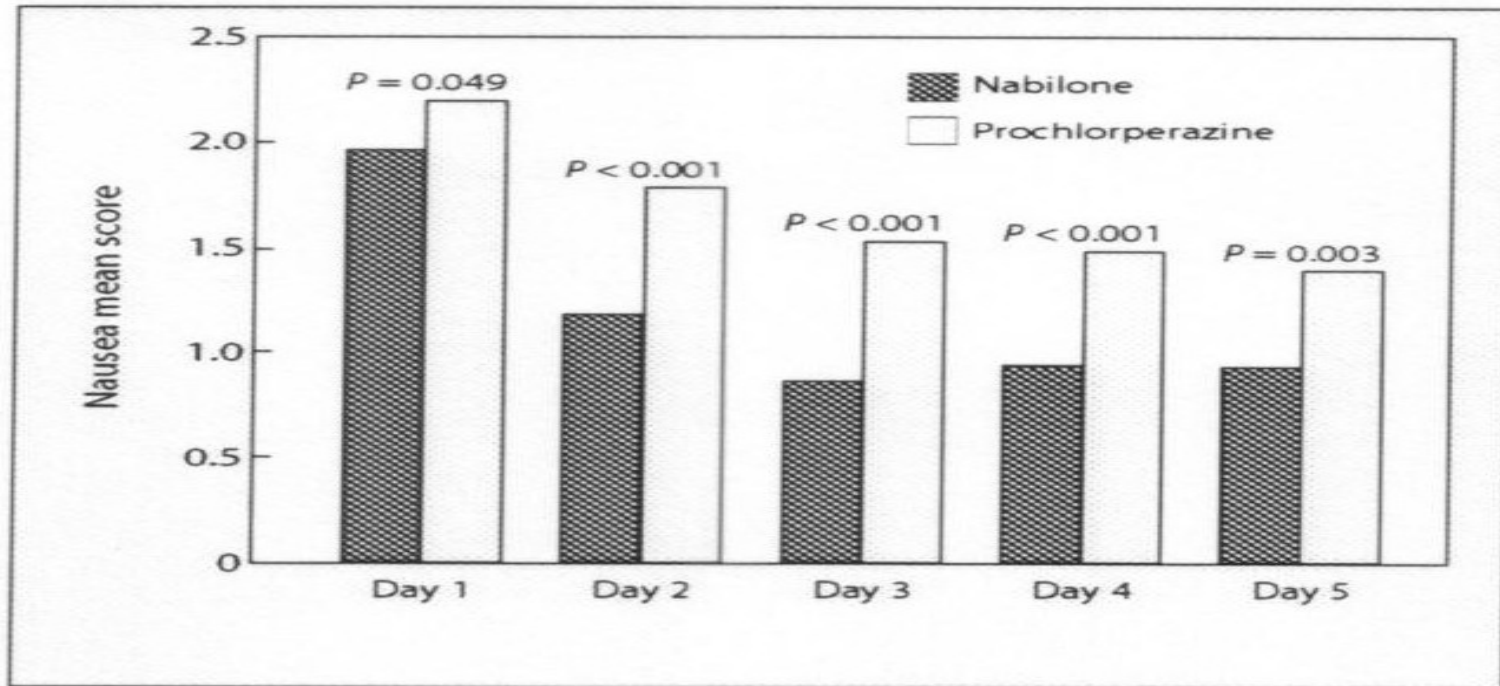


Figure 5 Effect of Nabilone and Prochlorperazine on the Severity of Nausea in Patients Receiving Primarily Cisplatin-based Chemotherapy

The scoring system of the patients' subjective evaluation of nausea was 0 = none; 1 = mild, activity not limited; 2 = moderate, activity limited; 3 = severe, bedridden with nausea for more than 2 hours.

Adapted from Einhorn et al⁴³

Dronabinol treatment in delayed CINV

Meiri et al. J Clin Oncol 2005; 23(16S)A8018

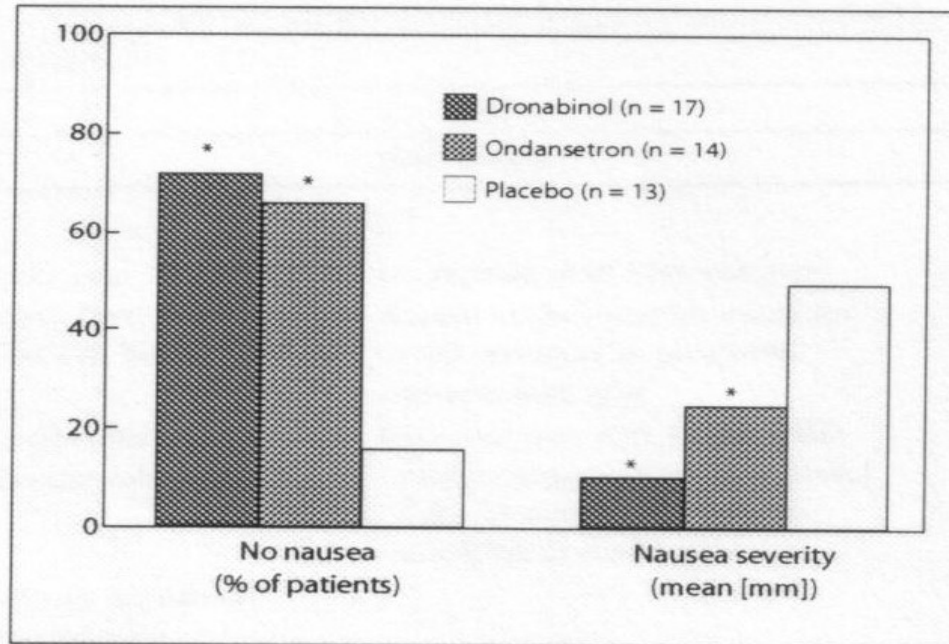


Figure 6 Absence of Nausea and Nausea Severity with Dronabinol, Ondansetron, and Placebo after MEC or HEC

Proportion of patients with absence of nausea and nausea severity on visual analogue scale (lower = less severe, higher = more severe) with dronabinol, ondansetron, and placebo after MEC or HEC. * $P \leq 0.05$ versus placebo.

Abbreviations: MEC = moderately emetogenic chemotherapy; HEC = highly emetogenic chemotherapy

Adapted from Meiri et al⁴⁵

Dronabinol: Klinische Pharmakokinetik

- Geringe orale absolute Bioverfügbarkeit von ca. 10%
- Steigerung der Absorptionsquote durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme
- Ausgeprägte Lipophilie begünstigt das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke
- Erste therapeutische Wirkung: 0,5-1,5 h; Wirkungsmaximum: 3-4 h; Dauer der Wirkung bis zu 8 h
- Ausgeprägte Metabolisierung (>95% der verabreichten Dosis) in der Leber über 11-Hydroxy- Δ^9 -THC (wirksam) zum unwirksamen 11-Nor-9-Carboxy- Δ^9 -THC. Insgesamt mehr als 100 Metaboliten bekannt
- Eliminationshalbwertszeit: ca. 20-30 h
- Vollständige Elimination dauert mehrere Tage (z.T. Monate bei längerem Gebrauch)
- Ausscheidung: 1/3 der Dosis renal, 2/3 der Dosis fäkal
- Potentielle Cyp3A4-inhibierende Eigenschaften (Cave: Kombination mit Sildenafil). Komb. mit Zytostatika?

Klinische Pharmakokinetik

Nabilon (CESAMET) & Dronabinol (MARINOL)

	Nabilon Kps.	Dronabinol Kps.
Orale Dosierung	1-2 mg 1-3 h vor CTX und 2mal tgl. bis zu 48 h nach CTX	5 mg/m ² 1-3 h vor CTX und alle 2-4 h (max. 4-6mal tgl.)
Wirkungseintritt	60-90min	30-60 min
T(max)	2 h	2-4 h
Wirkdauer	8-12 h	4-6 h
Cyp3A4-Inhibition	Nein	Ja

Cancer Cachexia

Double-blind placebo-controlled randomized study of Delta-9THC

- Aim: compare the effects of cannabis extracts, delta-9-THC (2 x 2,5 mg/d) and placebo on appetite and QoL in CACS (cancer-related cachexia and anorexia syndrome)
- (n=289) weight loss $\geq 5\%$ over 6 months;
- No significant treatment effects. Termination of recruitment because of insufficient differences between study arms
- No differences in cannabinoid-related toxicity between dronabinol and cannabis-extract

Zytostatika-assoziierte Nausea & Emesis

Zusammenfassung

- Die CTX-assoziierte Nausea – insbesondere in der verzögerten Phase – bleibt weiterhin eine interdisziplinäre Herausforderung
- Die Wirksamkeit von MCP für diese Problemstellung ist nicht belegt
- Olanzapin ist derzeit der aussichtsreichste Kandidat unter den zentral wirksamen Dopamin-Antagonisten (Neuroleptika)
- Die Salvage-Therapie mit Aprepitant ist möglich
- Die genaue Positionierung der Cannabinoide (Leitsubstanz: Δ^9 -THC) im Rahmen der Vermeidung der CTX-assoz. N&V setzt weitere Studien voraus (Abgrenzung CESAMET-MARINOL, Bedeutung des Interaktionspotentials (Cyp3A4), Abgrenzung gegenüber Olanzapin; Kombination?)
- Die Wirkung der Cannabinoide bei Tumor-assoziiierter Anorexie/Kachexie konnte im Gegensatz zum AIDS-assoz. Wasting Syndrom nicht belegt werden (Cave: off-label-use)