

Gastrointestinale Toxizitäten

Karin Jordan

Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg

Inhalt

- Schleimhautreaktion (s. Vortrag Prof. Dörr) ✓
- Diarrhöe
- Obstipation durch Opiate
- Übelkeit und Erbrechen (CINV)
- GI Perforation
- Paralytischer Subileus/ Ileus durch Vinca-Alkaloide

Behandlung von chemotherapie- induzierter Diarrhoe

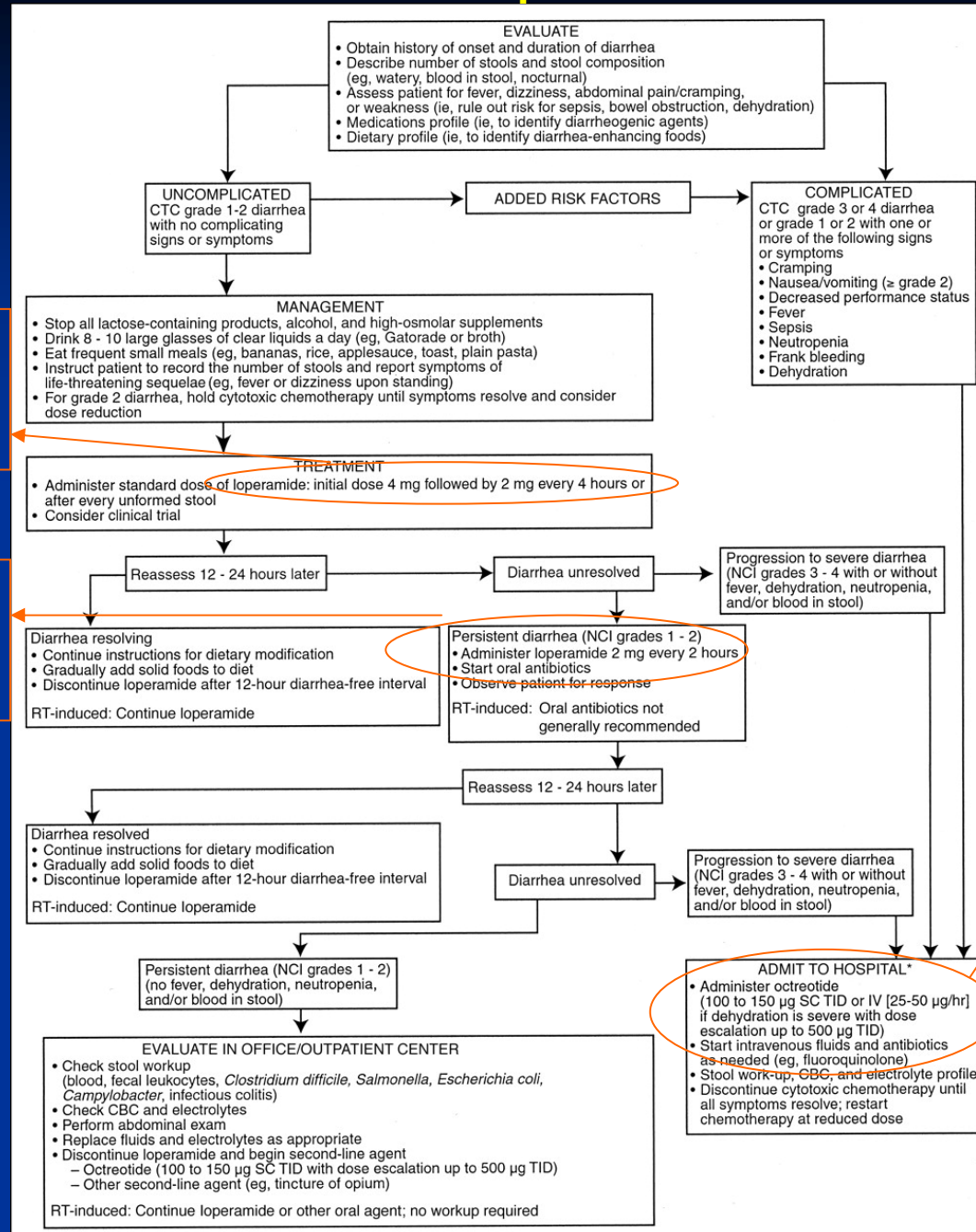
Empfehlungen

Benson, A. B. et al. J Clin Oncol; 22:2918-2926, 2004
Maroun, J.A. et al. Current Oncol; 14: 13-20, 2007

„Hauptverursacher“

- ➔ 5-FU
- ➔ Irinotecan
- ➔ Abdomen oder Beckenbestrahlung

Flow Chart zur chemotherapie-induzierten Diarrhoe



Loperamid
2 mg alle 4h

Loperamid
2 mg alle 2h

Octreotid
100-150µg
3xtgl ⇒ bis
500µg 3xtgl

Antibiotika
(Chinolone)

Weitere Therapie-Optionen

- **Opiumtinktur**¹, 3xtgl.- 15.Trpf.
- **Budesonid**^{2,3} 3mg 3xtgl.: widersprüchliche Studienergebnisse, Phase III Studie zeigte keine überzeugende Wirkung in der Prophylaxe der irinotecan induzierten Diarrhoe
- **Neomycin**⁴ 660mg 3xtgl. für 3d: Keine geeignete Prophylaxe der irinotecan induzierten Diarrhoe
- **Celecoxib**⁵: im Mausmodell Reduktion der irinotecan induzierten Diarrhoe

¹Benson, A B. J Clin Oncol; 22:2918-2926 2004, ²Karthaus M. Oncology 2005; 68: 326-332

³Lenfers BHM. Ann Oncol 1999; 10: 1251-1253, ⁴de Jong FA. Oncologist 2006; 11: 944-954

⁵Trifan OC. Cancer Res 2002; 62: 5778-5784.

Obstipation durch Opiate

Opioide – Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Häufigkeit	Toleranz
Obstipation	Ca. 95%!!!	-
Übelkeit/ Erbrechen	Ca. 30%	✓
Sedierung	Ca. 20%	✓
Juckreiz	Ca. 2%	-
Halluzinationen	Ca. 1%	-

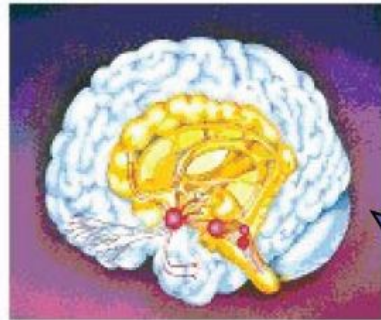
Opioidbedingte Obstipation

Ursachen

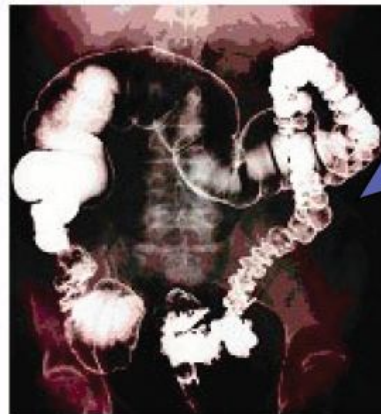
- Opioid-Bindung an periphere Opioidrezeptoren
- Opioidrezeptoren zu 90 % im Dünndarm
- Pyloruskonstriktion, Hemmung der propulsiven Motorik
- Verlängerte oro-zoekale Transitzeit

Methylnaltrexon (MNTX, Relistor[®])

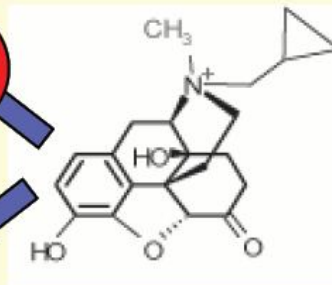
Opioids activate receptors in the brain and provide pain relief...



--Blood Brain Barrier--



...but receptor activation in the GI tract results in constipation.



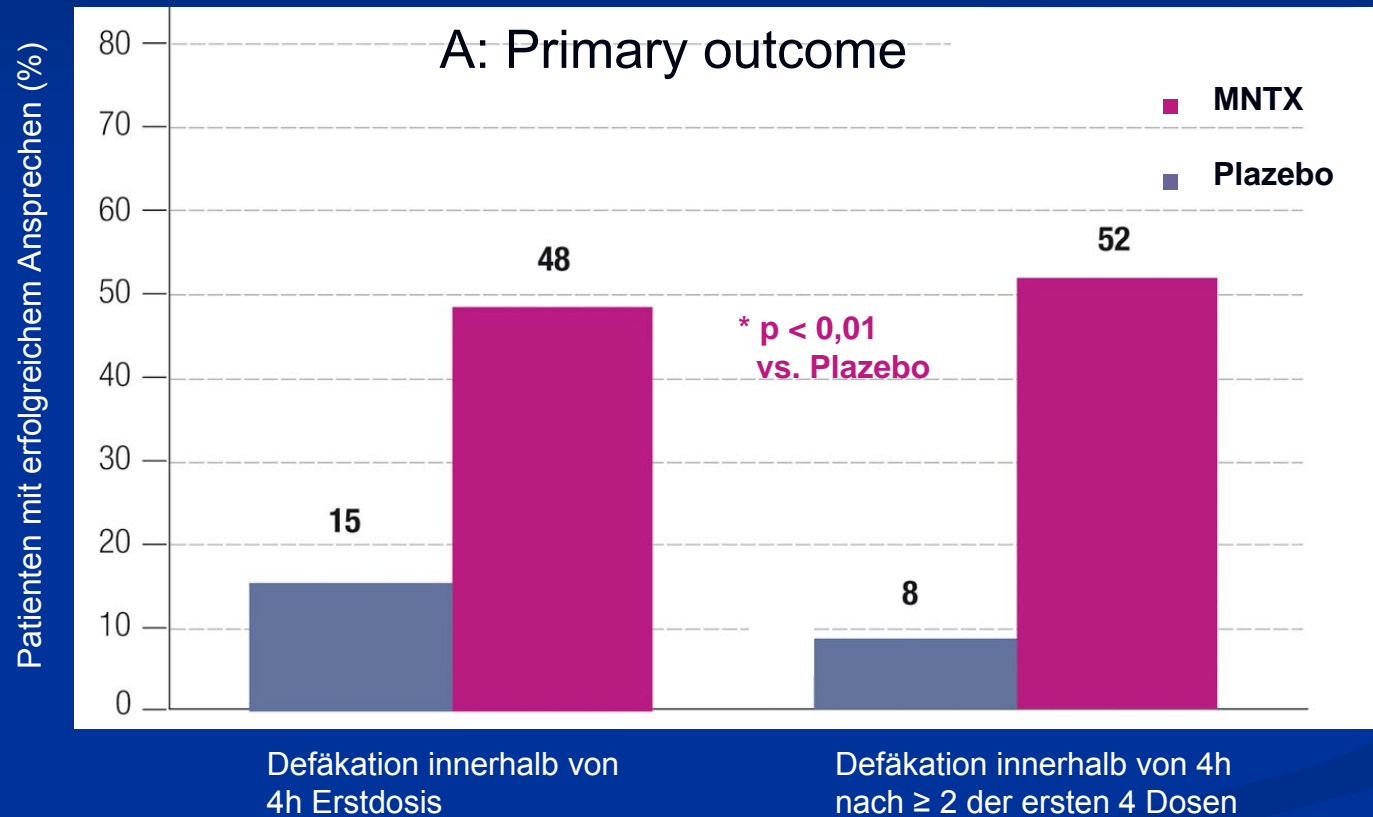
- μ -Opioid-Rezeptor-Antagonist
- Blockiert nur periphere Opioid-Rezeptoren, da keine Passage der Blut-Hirn-Schranke
- Reduziert periphere Nebenwirkungen einer Opioid-Therapie

Kausale Therapie der opioid-induzierten Obstipation (OIC)

Methylnaltrexon in der Praxis

- April 2008: FDA-Zulassung
- Juli 2008: Europaweite Zulassung
- Indikation: Behandlung der opioid-induzierten Obstipation bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die palliative Pflege erhalten und die unzureichend auf die üblichen Laxanzien ansprechen
- Anwendung: Subkutane Injektion
- Dosierung:
 - 38 kg bis unter 62 kg KG 0,4 ml (8 mg)
 - 62 kg bis 114 kg KG 0,6 ml (12 mg)

Ansprechen auf die erste Gabe Methylnaltrexon



→ 52 Prozent sprachen bei mindestens zwei der ersten vier Gaben auf MNTX an (vs. 8 Prozent unter Plazebo)

Fragen

- Mehr Schmerzen in der Methylnaltrexon Gruppe?
Nein
- Mehr Nebenwirkungen durch die Nebenwirkungsbehandlung?
Etwas mehr ($> 3\%$ im Vgl. zum Plazebo-Arm)
 - Übelkeit
 - abdominelle Schmerzen
 - Flatulenz
 - Erhöhung der Körpertemperatur
 - Schwindel

Übelkeit/Erbrechen

**Antiemetische Prophylaxe und
Therapie**

Neuigkeiten und Guidelines

MASCC-Guidelines 2008

Behandlungsrichtlinie		
Emetogenes Potential	akute Phase	verzögerte Phase
Hoch	5-HT ₃ -RA + NK ₁ -Inhibitor + Dex	NK ₁ -Inhibitor + Dex
Anthrazykline + Cyclophosphamid	5-HT ₃ -RA + NK ₁ -Inhibitor + Dex	NK ₁ -Inhibitor o. Dex
Cisplatin mehrtägig	5-HT ₃ -RA + Dex Palonosetron is an option (d1, 3, 5)	Dex
Moderat	5-HT ₃ -RA + Dex	Dex (<u>oder</u> 5-HT ₃ -RA)
Gering	Dex	----

Multinational Association for Supportive Care in Cancer. September 2005;
Update März 2008 (NK1-A auch intravenös)

NK₁ AGENTS AS ANTIEMETICS

Agent	Forms	Status
Aprepitant	1) Oral; 2) IV (fosaprepitant)	Approved
Casopitant	Oral and IV	Phase III (Completed)
Netupitant	Oral and ?IV	Phase I - II
Rolapitant	Oral and IV	Phase II

Casopitant Phase III Studien

-ASCO 2008-

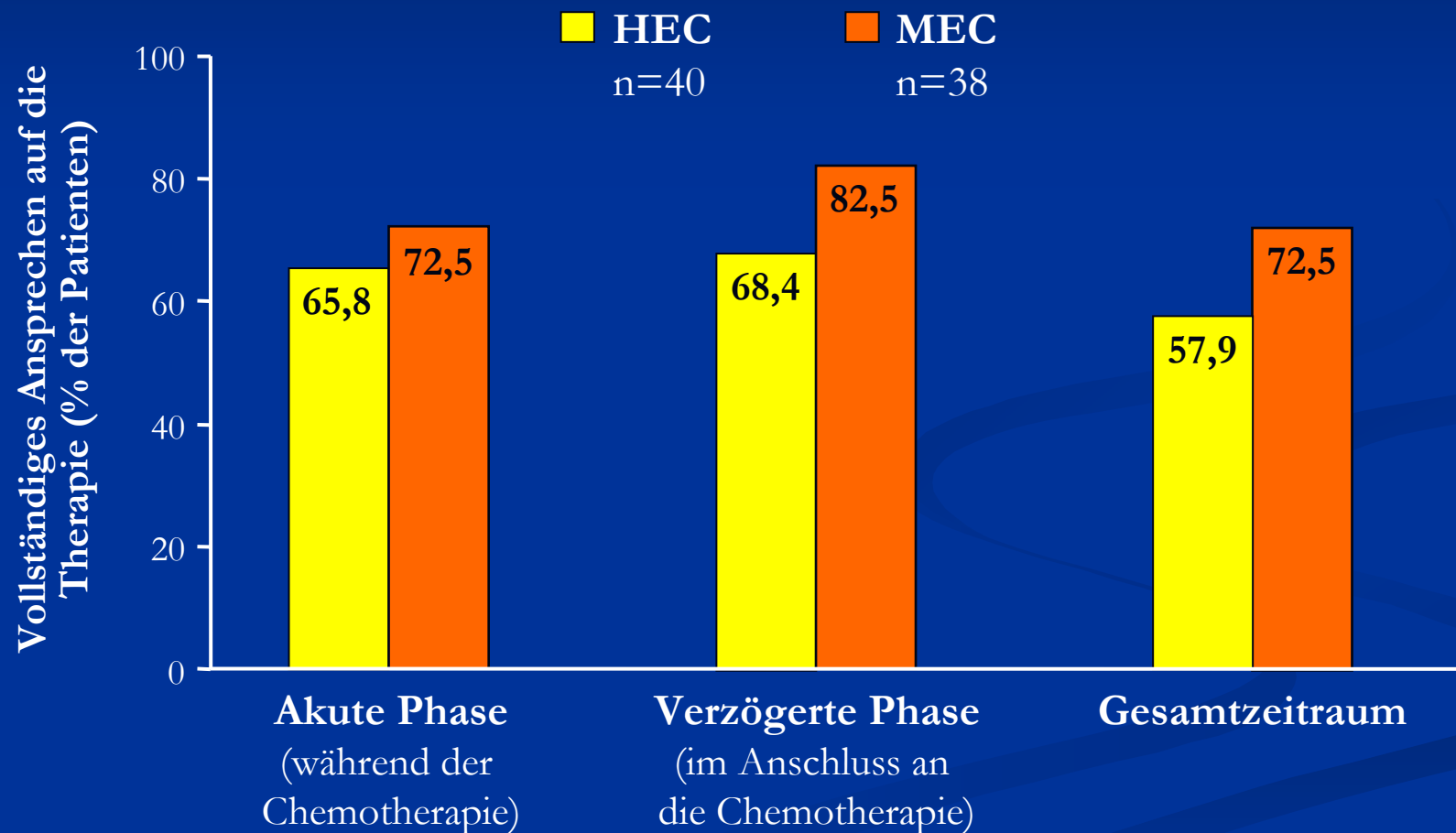
Emetogenes Potential	Studienarm	Akute Phase	Verzögerte Phase	Gesamt
Hoch (N= 810) (Herrstedt)	Kontrollarm	88 %	66 %	66 %
	Casopitant Tag 1: 90 mg i.v., Tag 2-3: 50 mg p.o.	94 %	80 %	80 %
	Casopitant Tag 1 „only“ (150 mg)	95 %	86 %	86 %
Moderat (N= 1933) (Grunberg)	Kontrollarm	-	-	59 %
	Casopitant Tag 1: 90 mg i.v., Tag 2-3: 50 mg p.o.	-	-	74 %
	Casopitant Tag 1 „only“ (150 mg)	-	-	73 %
	Casopitant Tag 1: 150 mg p.o. Tag 2-3: 50 mg p.o. Casopitant	-	-	73 %

Wirksamkeit und Verträglichkeit einer antiemetischen Dreifachkombination mit dem NK₁-Antagonisten Aprepitant bei hoch und moderat emetogener, mehrtägiger Chemotherapie

- Zielkriterium:
 - Stellenwert von Aprepitant in der antiemetischen Therapie bei mehrtägiger Chemotherapie
- 78 Krebspatienten, die eine mehrtägige Chemotherapie erhielten:
 - n = 40 mit moderat emetogener Chemotherapie (MEC)
 - n = 38 mit hoch emetogener Chemotherapie (HEC)
- Granisetron + Dexamethason + Aprepitant täglich während der Chemotherapie; im Anschluss daran Aprepitant + Dexamethason über weitere 2 Tage
- Primärer Endpunkt: Vollständiges Ansprechen auf die antiemetische Therapie über die gesamte Zeitdauer (Tag 1 der Chemotherapie bis 5 Tage nach Ende der Chemotherapie)

Vollständiges Ansprechen auf die antiemetische Therapie

Kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation

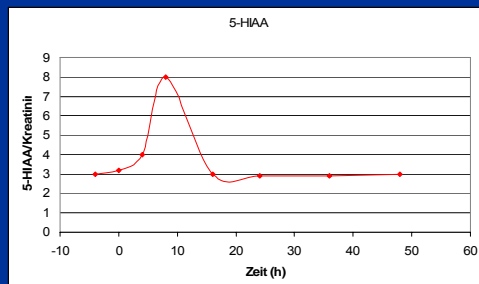


MEC: Moderat emetogene Chemotherapie
HEC: Hoch emetogene Chemotherapie

Jordan K et al., Publication accepted by European Journal of Cancer, Dec 2008

Palonosetron vs. Granisetron in HEC Phase III, Non inferiority Study (n=1114)

- D1: 40 µg kg/KG Granisetron +16 mg Dex vs.
0,75 mg Palonosetron + 16 mg Dex
- D2-3: Dexamethason
- Complete Response
Akute Phase: (P) 75,3% vs (G) 73,3%
Verzögerte Phase: (P) 56,8% vs (G) 44,5% (p< 0.001)
- Schlussfolgerung:
 - Palonosetron wirksam in der verzögerten Phase
 - 5 HT3 RA also doch wirksam in der verzögerten Phase, nur Palonosetron?



„Wo ist das Metoclopramid abgeblieben?“

Moderat 30% - 90%	Dex+ Aprepitant (25) 2.5-HT ₃ -RA + Dex+	⇒	1. Aprepitant (80) (Tag 2-3) 2. Dex oder 5-HT ₃ - RA oder
-----------------------------	--	---	--

Metaanalyse ist in Arbeit und zum
ASCO 09 eingereicht

Vinca Alkalodie und paralytischer Subileus/Ileus

- Inzidenz: sehr selten, aber.....
- CAVE: sehr hohes Interaktionspotential Vinca-Alkaloide und Itraconazol
- Itraconazol: P450 CYP 3A4 Inhibitor → verlangsamte Verstoffwechslung von Vinca Alkaloiden → Dosis ↑ → Neurotoxizität ↑

Zusammenfassung

- **Diarrhoen:** Empfehlungen kein internationaler Consensus
- **Obstipation durch Opioide:** Therapieerweiterung, seit 2008 Zulassung von Methylnaltrexon
- **CINV:** seit 2008 NK-1-RA als i.v. Form (Fosaprepitant)
Casopitant: Zulassung für 2009 erwartet
Multiple day CTX: Feasibility und Wirksamkeitsdaten für Aprepitant
Multiple day CTX: Palonosetron als empfohlener 5HT₃-RA
Palo neue Wirksamkeitsdaten für die Delayed Emesis
Perugia Consensus Conference Sommer 2009