

Satellitensymposium GSK

Autorin: Bettina Reich, Hamburg

Gelöste Probleme? Supportive Tumortherapie und Immunthrombozytopenie

„Die PASQOC-Befragung in onkologischen Praxen zeigte deutlich, dass der Umgang mit Nebenwirkungen der onkologischen Therapie mit die größte Rolle in der alltäglichen Versorgung spielt“, betonte Professor Petra Feyer in ihrem einleitenden Vortrag. Professor Hartmut Link, Kaiserslautern, der Vorsitzende des Symposiums ergänzte, dass in diesem Umfeld auch die unerwünschten Wirkungen neuer Therapien, aber auch seltenere Krankheiten wie die Immunthrombozytopenie (ITP), Berücksichtigung finden sollten.

Emesis: Muss nach wie vor Beachtung finden

Übelkeit und Erbrechen zählen nach wie vor zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Sie konnten zwar laut Feyer in den vergangenen Jahren durch die Verfügbarkeit effektiver Substanzen wie der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-RA) und Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK₁-RA) besser verhindert werden. Jedoch spielen sie immer noch in der Praxis eine wesentlich Rolle, so dass das Augenmerk auf eine weitere Optimierung bei Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen gelenkt werden sollte. Als Beleg dafür, inwieweit Übelkeit und Erbrechen nach wie vor auftreten, zog Feyer die ANCHOR-Studie (Grunberg et al. (2004). *Cancer*, 100, 261-268) heran. Diese untersucht die Erwartungshaltung versus Realität bei emetogener Chemotherapie in der klinischen Praxis. Anhand dieser Untersuchung zeigte sich, dass trotz der guten Kontrolle in der akuten Phase der Chemotherapie induzierten Übelkeit und Erbrechen (CINV) 30 bis 50% der Patienten unter verzögerte Übelkeit und Erbrechen leiden. Feyer verwies darauf, dass die klassische Kombination eines 5-HT₃- RA und Dexamethason demnach nur moderat wirksam zur Kontrolle von verzögerter Übelkeit und Erbrechen sei. Sie sieht daher eine deutliche Notwendigkeit, die Symptome in der verzögerten Phase besser zu kontrollieren. Ebenfalls sollte die Übelkeit noch mehr Berücksichtigung als bisher finden.

Um verbesserte Ergebnisse zu erzielen, müsse eine optimale, an den Leitlinien orientierte antiemetische Prophylaxe durchgeführt werden. So sollte laut der im Juni 2009 von MASCC und

ESMO aktualisierten Leitlinien bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) an Tag 1 ein Dreierregime bestehend aus NK₁-RA plus 5-HT₃-RA plus Dexamethason (Dexa) gegeben werden, an den Folgetagen eine Kombination aus NK₁-RA und Dexa . Bei moderat-emetogenen Chemotherapien (MEC) empfehlen gegen akute Emesis die Leitlinien das Dreierregime derzeit bei Anthrazyklin- und Cyclophosphamid- (AC) haltige Kombinationen. an den Folgetagen eine Monotherapie mit NK₁-RA . Alle anderen MEC sollten mit einem 5-HT₃-Antagonist plus Dexamethason in der akuten und mit Dexa in der verzögerten Phase behandelt werden. Dabei wird der langwirksamer 5-HT₃-RA Palonosetron als bevorzugt empfohlen. Würden diese Leitlinien überall umgesetzt, so könnte bei 70 bis 80 % der Patienten das Erbrechen völlig verhindert werden, meinte Feyer. Allerdings belegt eine Studie, dass die Leitlinien immer noch unzureichend befolgt werden (Fabi A et al. Support Care Cancer 2003; 11: 156-161). Demnach erhalten weniger als die Hälfte der Patienten bei HEC die notwendige Prophylaxe. Feyer forderte daher abschließend: „Um die Kontrolle von Emesis und Nausea in Zukunft zu optimieren, sollten konsequent die Leitlinien umgesetzt werden. Denn diese berücksichtigen die wichtigsten Erkenntnisse aus der Praxis und können daher – bei guter Anwendung – wesentlich dazu beitragen, eine der häufigsten Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie effektiver zu behandeln“.

Zielgerichtete Tumortherapien: Klinisches Management

Seit ungefähr 10 Jahren gibt es immer mehr gegen bestimmte Molekülstrukturen gerichtete, gezielt wirksame Krebsmedikamente, die im Vergleich mit herkömmlichen Chemotherapeutika die Therapieerfolge steigern konnten. Im Allgemeinen gelten die Substanzen als gut verträglich. Der breite Einsatz solcher Substanzen führt allerdings dazu, dass behandelnde Ärzte mit teilweise noch ungewohnten Nebenwirkungsprofilen konfrontiert werden. Jeder, der Patienten mit malignen Erkrankungen mitbetreut, sollte daher mit den wichtigsten Begleiteffekten dieser Medikamente vertraut sein, forderte Dr. Karin Jordan, Halle.

Am Beispiel Lapatinib (Tyverb®) erläuterte Jordan das Nebenwirkungsprofil einer zielgerichteten Tumortherapie. Seit einiger Zeit steht der duale Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib, ein so genanntes „small molecule“, das oral eingenommen werden kann, für die Therapie des metastasierten ErbB2(Her2)-positiven Mammakarzinoms zur Verfügung. Die Substanz greift mit einem anderen Mechanismus als der intravenös applizierte Antikörper Trastuzumab intrazellulär in die ErbB2-vermittelte Signalkaskade ein. Lapatinib wurde im Juni 2008 für Patientinnen mit fortgeschrittenem

Mammakarzinom zugelassen, die mit Taxanen, Anthrazyklinen und in der metastasierten Situation auch mit Trastuzumab vorbehandelt sind. Potentielle Nebenwirkungen, die teilweise sehr selten sein können, sind Durchfälle, Dermatotoxizitäten (Hand-Fuß-Syndrom, Dermatitis), Fatigue, kardiale Auswirkungen und Übelkeit. Auch Interaktionen mit anderen Substanzen sind zu berücksichtigen. Die häufigste Nebenwirkung ist laut Jordan die Diarrhoe: „Allerdings, wenn sie von Anfang an beachtet wird und eine entsprechende Behandlung erfolgt, ist diese gut beherrschbar“. Dazu ist es wesentlich, den Flowchart zur Chemotherapie-induzierten Diarrhoe (Benson AB et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14) : 2918–26) zu beachten. Für die Diarrhoe der Grade 1 und 2 empfiehlt sich die Therapie mit Loperamid alle 4 Stunden, bei persistierenden Durchfällen alle zwei Stunden. Bei den Graden 3 und 4 kann dreimal täglich Octreotid dazu gegeben werden. Darüber hinaus werden Hautnebenwirkungen beobachtet. 46% der Hautereignisse unter Lapatinib-Therapie entwickelten sich früh - zwischen den Tagen 1 und 14 - und sind normalerweise selbstlimitierend. Bei den meisten (87%) Hautereignissen war keine Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung erforderlich (Blackwell et al. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007;25(18S):abstract 9102; 2. Sweetman et al. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007;25(18S):Abstract 9102). Ansonsten kann die Anwendung von topischen Steroiden oder Antibiotika bei leichteren Fällen von Hautausschlag im Zusammenhang mit Tyrosinkinaseinhibitoren wirksam sein.

Eine sorgfältige kardiale Überwachung ist Voraussetzung für eine Therapie mit ErbB2(Her2)-Inhibitoren in jedem Krankheitsstadium. Unter Lapatinib wurde bisher eine geringe kardiale Belastung beobachtet. Eine Verringerung der LVEF trat bei ca. 1% der Patienten auf. Unter der Kombination Lapatinib und Capecitabin zeigten 2% der Patienten solche Symptome. Allerdings erwies sich die kardiale Belastung bei über 90% als asymptomatisch. In Bezug auf das Interaktionspotential von Lapatinib erläuterte Jordan, dass das Hauptmetabolisierungsorgan für Lapatinib die Leber ist. Dort wird die Substanz vorwiegend über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5 verstoffwechselt. So stieg bei gesunden Probanden, die 2x täglich 200 mg Ketoconazol über 7 Tage bekamen, die Lapatinib-AUC um das 3,6Fache und die Halbwertszeit um das 1,7Fache. Carbamazepin verursacht dagegen einen Abfall der Lapatinib-AUC. Da auch Pflanzeninhaltsstoffe wie Johanniskraut und Knoblauch CYP3A4-Induktoren sind, müssen auch in diesem Fall bei gleichzeitiger Gabe Arzneimittelaktionen beachtet werden. Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren wie Antibiotika aber auch mit Grapefruitsaft sollte daher vermieden werden. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme steigt die

Lapatinib-AUC – unabhängig vom Fettgehalt der Nahrung, daher sollte die Substanz entweder eine Stunde vor oder nach dem Essen eingenommen werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die klassischen Chemotherapie-Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen und Haarausfall dank des selektiven Eingriffs der neuen Therapeutika wie Lapatinib selten auftreten. Dafür stellen sich aber zum Teil andere Effekte z.B. wie Durchfall oder Hautreaktionen ein, die zwar weitestgehend problemlos behandelt werden können, die man aber kennen sollte.

Thrombozyten im Fokus: neue Ansätze bei ITP

„Die ITP kann als Modellerkrankung gelten, welche entscheidenden Änderungen im Therapiekonzept durch neue Substanzen bewirkt werden“, erläuterte Professor Dr. Helmut Ostermann. In Deutschland erkranken zwei bis drei pro 100.000 Erwachsene pro Jahr an einer ITP. Bei dieser seltenen Autoimmunerkrankung kommt es zur vermehrten Zerstörung oder unzureichenden Bildung von Thrombozyten. Da diese ein wesentlicher Bestandteil des Blutgerinnungssystems sind, bedeutet der Mangel ein erhöhtes Risiko für spontane Blutergüsse, Schleimhautblutungen oder in schweren Fällen sogar lebensbedrohliche Blutungen wie zum Beispiel Gehirnblutungen. Ostermann sagte: „Die ITP ist keine Trivialität, sondern belastet die Patienten auf Grund der Komplikationen schwer. Daher kommt es darauf an, mit einer möglichst nebenwirkungsarmen Therapie die Thrombozytenzahl in einen sicheren Bereich anzuheben.“ Die Therapie ist bisher rein symptomatisch und umfasst die Gabe von z.B. Kortikosteroiden und Immunsuppressiva. In anderen schweren Fällen wird die Milz entfernt, da vor allem dort die Thrombozyten abgebaut werden. Einen neuen therapeutischen Ansatz stellt der orale Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist Eltrombopag dar. Dieses small molecule, das täglich oral eingenommen werden kann, fördert die Erhöhung der Blutplättchenzahl durch Aktivierung des Thrombopoietin-Rezeptors (Erickson-Miller CL et al., Stem Cells 2009; 27: 424-430).

Eltrombopag sicher und effektiv

Daten aus der placebo-kontrollierten Zulassungsstudie RAISE (Randomised placebo-controlled ITP Study with Eltrombopag, n=197 Patienten) und der Langzeitstudie EXTEND (Eltrombopag eXTENDED Dosing, n=144 Patienten) zeigen, dass bei Patienten unter Eltrombopag die Thrombozytenanzahl signifikant ansteigt und seltener Blutungen auftreten (Bussel J et al., presented

at the 50th ASH meeting, 2008, poster #343, Bussel J et al., presented at the 14th EHA meeting, 2009, abstract 1058). In die RAISE-Studie wurden erwachsene Patienten mit chronischer ITP eingeschlossen, die bei Studieneinschluss Blutplättchenzahlen unter 30.000/ μ l hatten und die auf mindestens eine vorangegangene ITP-Behandlung nicht angesprochen hatten. Mit Eltrombopag erreichten die Patienten ein anhaltendes Ansprechen (Thrombozytenwerte $> 50 - 400.000/\mu$ l für mindesten 6 der letzten 8 Wochen eines 6-monatigen Behandlungszeitraumes) bei 60% der Patienten und einem Gesamtansprechen** von 81% der Patienten (Stasi R et al., presented at the 14th EHA meeting, 2009, abstract 231). Die Substanz erwies sich als gut verträglich und sicher. Die RAISE-Studie lieferte außerdem den Beweis, dass die Lebensqualität dieser Patienten unter Therapie mit Eltrombopag verbessert wird.. Ermittelt wurde diese anhand der Parameter Vitalität, Fatigue, Fähigkeit zur Teilnahme an normalen Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Ängste im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungen. Ostermann schlussfolgerte: „Die Stimulation des Thrombopoetin-Rezeptors durch die neuen Medikamente kann den Patienten mit einer ITP effektiv helfen.“