

# 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

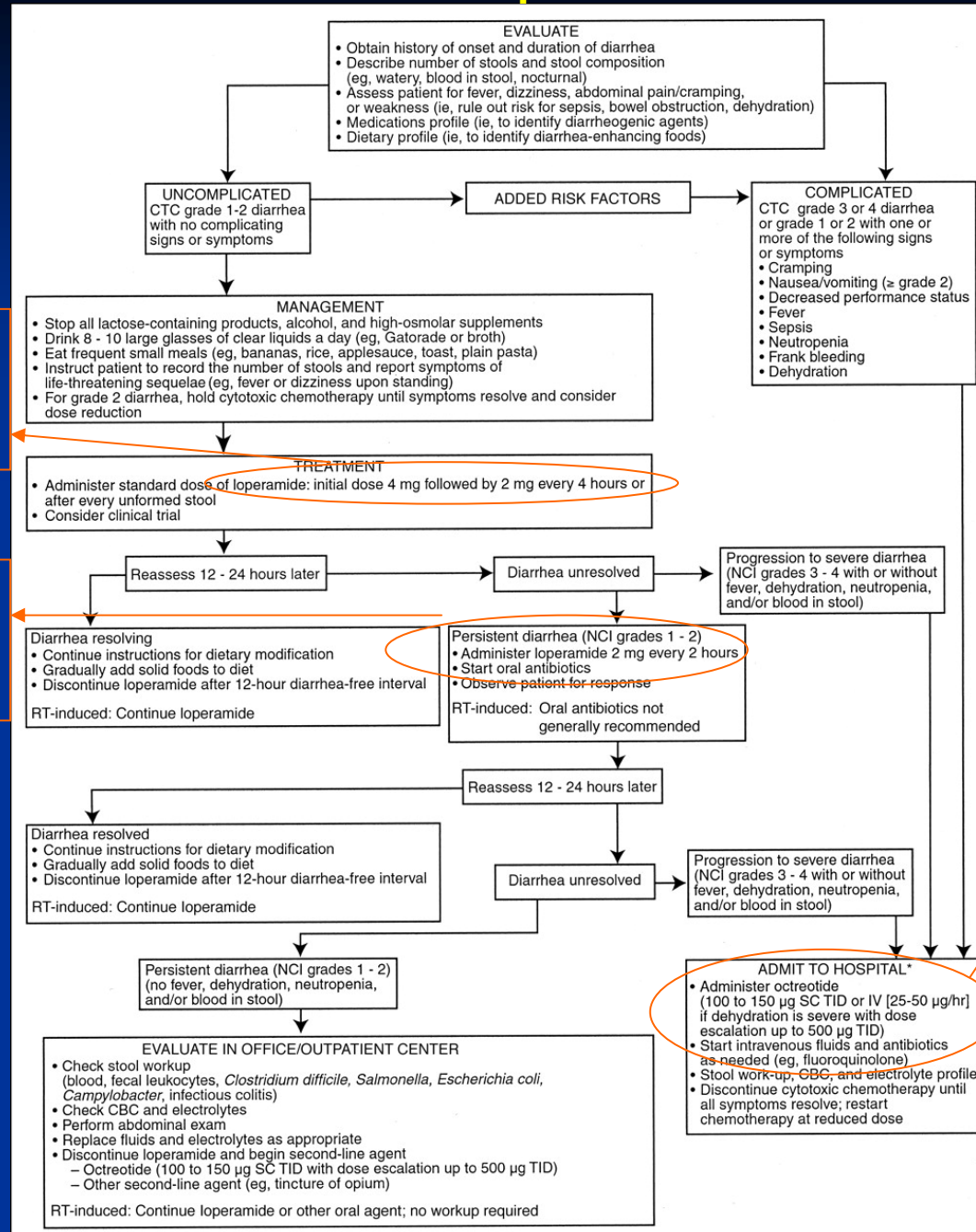
## Empfehlungen

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

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

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

<sup>5</sup>Trifan 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%	-

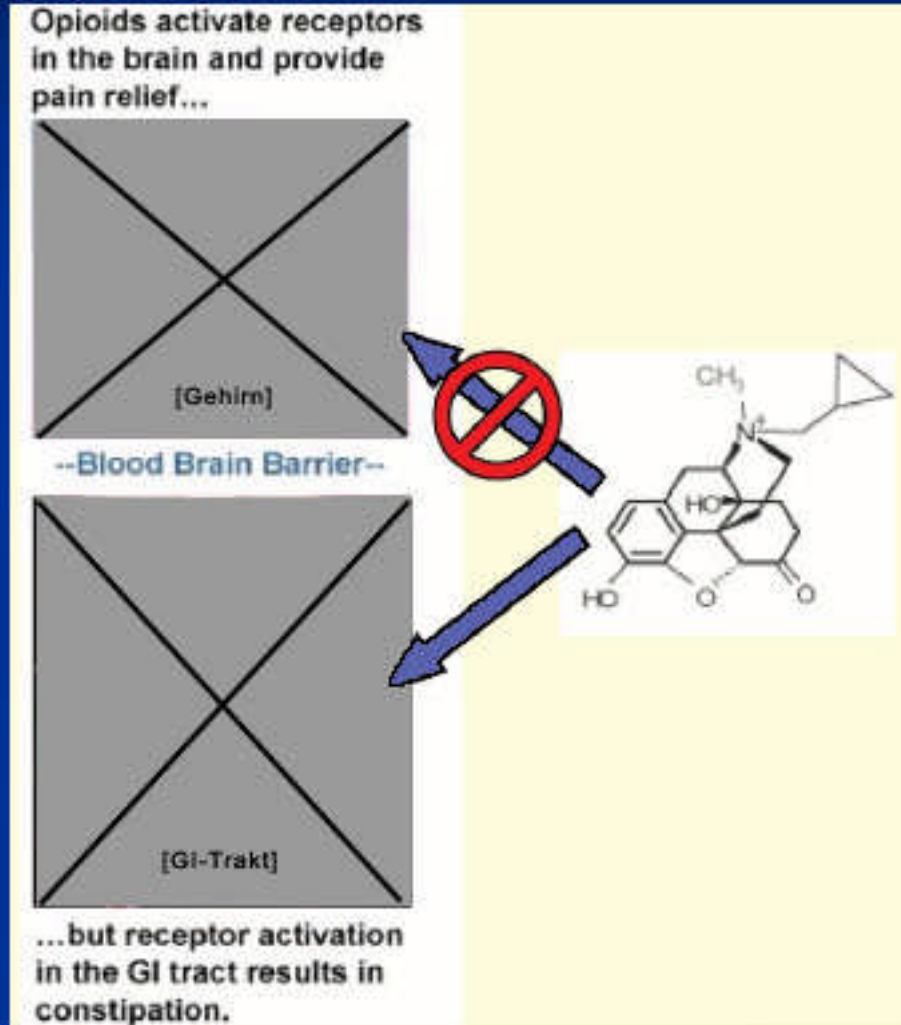


# Opioidbedingte Obstipation

## Ursachen

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

# Methylnaltrexon (MNTX, Relistor<sup>®</sup>)



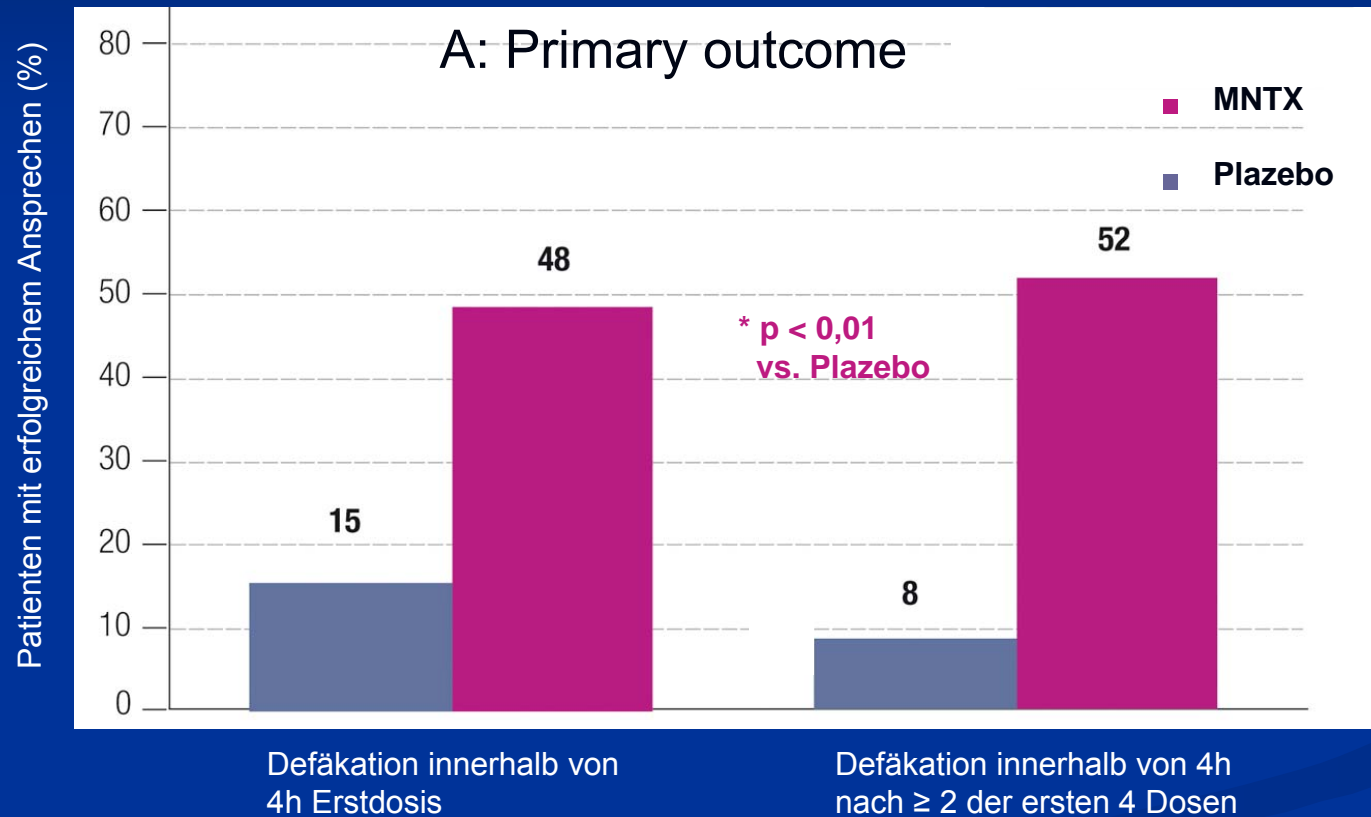
- $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonist
- Blockiert nur periphere Opioid-Rezeptoren, da keine Passage der Blut-Hirn-Schranke
- Reduziert periphere Nebenwirkungen einer Opioid-Therapie

**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
<b>Hoch</b>	5-HT <sub>3</sub> -RA + NK <sub>1</sub> -Inhibitor + Dex	NK <sub>1</sub> -Inhibitor + Dex
Anthrazykline + Cyclophosphamid	5-HT <sub>3</sub> -RA + NK <sub>1</sub> -Inhibitor + Dex	NK <sub>1</sub> -Inhibitor o. Dex
Cisplatin mehrtägig	5-HT <sub>3</sub> -RA + Dex Palonosetron is an option (d1, 3, 5)	Dex
<b>Moderat</b>	5-HT <sub>3</sub> -RA + Dex	Dex ( <u>oder</u> 5-HT <sub>3</sub> -RA)
<b>Gering</b>	Dex	----

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

# NK<sub>1</sub> AGENTS AS ANTIEMETICS

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



# Casopitant Phase III Studien

## -ASCO 2008-

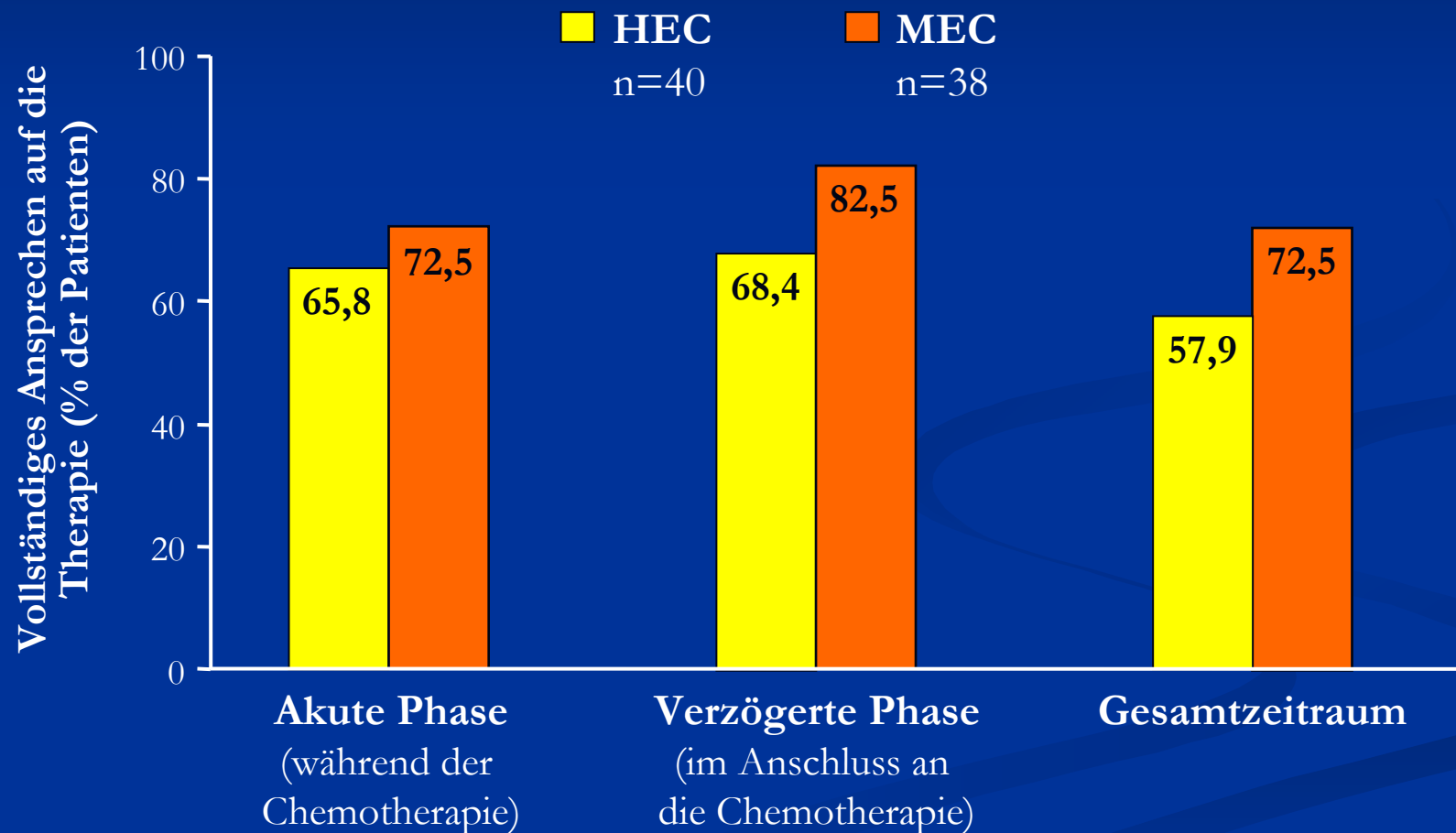
Emetogenes Potential	Studienarm	Akute Phase	Verzögerte Phase	Gesamt
<b>Hoch</b> (N= 810) (Herrstedt)	Kontrollarm	88 %	66 %	66 %
	Casopitant Tag 1: 90 mg i.v., Tag 2-3: 50 mg p.o.	94 %	80 %	80 %
	Casopitant Tag 1 „only“ (150 mg)	95 %	86 %	86 %
<b>Moderat</b> (N= 1933) (Grunberg)	Kontrollarm	-	-	59 %
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

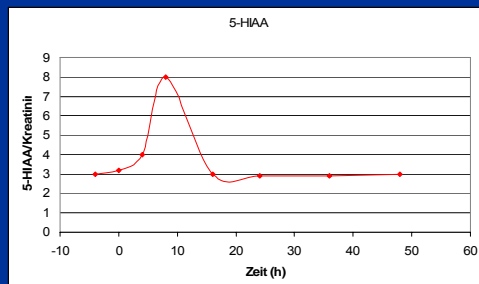


MEC: Moderat emetogene Chemotherapie  
HEC: Hoch emetogene Chemotherapie

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?“

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

Metaanalyse ist in Arbeit und zum  
ASCO 09 eingereicht

# GI Perforation

- Seltene Nebenwirkung von Bevacizumab, aber

(daran denken)

- Bei 1-4% der Pat. bei der Gabe von Bevacizumab
  - GI-Tumoren: 1% - 2%
  - Bronchial-Ca: <1%
  - Ovarial-Ca: ca. 4%
- Verantwortlicher Mechanismus ist nicht bekannt

# 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 5HT<sub>3</sub>-RA  
Palo neue Wirksamkeitsdaten für die Delayed Emesis  
Perugia Consensus Conference Sommer 2009