

Orale Therapien

Was ist zu beachten?

2. NZW Dresden 18.-19.06.2010

Samstag 19.06.2010

Satellitensymposium GSK 12.30-13.30

Dr. Hans-Peter Lipp, (Ph.D, Pharm.D.)

Chefapotheker des Universitätsklinikums Tübingen

Gliederung

- **Orale Tumorthérapien – Übersicht**
 - Zytostatika versus zielgerichtete Therapeutika
- **Vorteile und Nachteile einer oralen Therapie**
- **DCCG-Bericht – was können wir daraus lernen?**
 - Überlegungen zum Fluoropyrimidin Capecitabin
- **Zusammenfassung**

Orale Zytostatika - in der Tumorthherapie

Alkylantien und Platinverbindungen

Melphalan (ALKERAN), Busulfan (MYLERAN), Treosulfan (OVASTAT), Chlorambucil (LEUKERAN), Cyclophosphamid (ENDOXAN), Trofosfamid (IXOTEN), Temozolomid (TEMODAL); Procarbazin (NATULAN), Lomustin (CECENU)

Anthrazykline und Derivate

Idarubicin (ZAVEDOS)

Topoisomerase I/II-Hemmstoffe

Topotecan (HYCAMTIN), Etoposid (LASTET)

Antimetaboliten

Methotrexat (MTX), Capecitabin (XELODA), Tegafur/Uracil (UFT), 6-MP (PURINETHOL), Azathioprin, 6-TG (TIOGUANIN), Fludarabin (FLUDARA ORAL, Ausland)

Mitose-Hemmstoffe

Vinorelbin (NAVELBINE)

Sonstige

Hydroxyurea (SYREA), Mitotan (LYSODREN), Vorinostat (ZOLINZA)

Orale zielgerichtete Therapien

- **Zielstruktur bcr-abl-TKI**
 - Imatinib (GLIVEC), Dasatinib (SPRYCEL), Nilotinib (TASIGNA)
- **Zielstruktur EGFR-TKI**
 - Erlotinib (TARCEVA), Gefitinib (IRESSA), Lapatinib (Dualer TKI – TYVERB)
- **Zielstruktur VEGF-TKI**
 - Sorafenib (NEXAVAR), Sunitinib (SUTENT), Pazopanib (VOTRIENT)
- **Zielstruktur mTOR**
 - Everolimus (AFINTOR)
- **Zielstruktur Antiangiogenese (bFGF, MMP)**
 - Lenalidomid (REVLIMID), Thalidomid (THALIDOMID)

Vorteile einer oralen Therapie

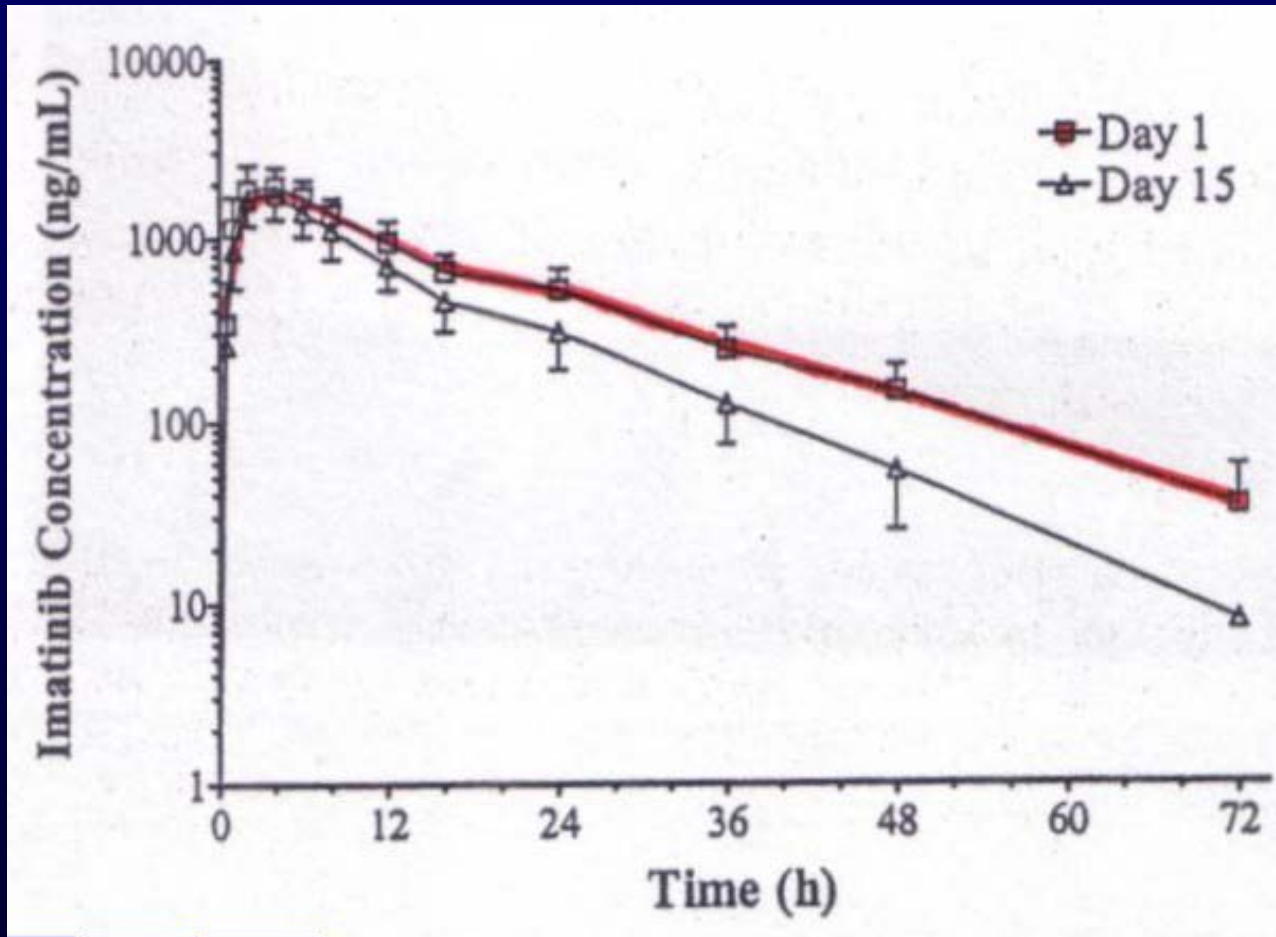
- **Größere Flexibilität für den Patienten im Vergleich zu wiederholten definierten Ambulanzterminen bei parenteraler Arzneimittelzufuhr (z.B. Topotecan PO)**
- **Verzicht auf einen peripheren oder zentral venösen Zugang möglich**
 - Vorteil bei schlechtem venösen Zugang (z.B. Idarubicin PO)
 - Keine Gefahr katheter-assoz. Infektionen, VTE
- **Flexibleres Management steigender Patientenzahlen**
- **Pharmakoökonomische Vorteile (z.B. vermehrt kompetitive Situation beim mBC, mRCC)**
- **Bessere ZNS-Gängigkeit als MAB (z.B. Lapatinib versus Trastuzumab, Vorteil von Pazopanib vs. AVASTIN)**

Mögliche Nachteile einer oralen Therapie

- Notwendige Absorption über den GIT kann größere klinisch-pharmakokinetische Schwankungen der Plasmaspiegel gegenüber einer i.v. Gabe zur Folge haben (Einhaltung a.c. versus p.c.)
- Therapiesicherheit wird maßgeblich durch die Adhärenz (Compliance) des Patienten (Cave: *Non-Compliance* vs. *Overuse* [„more is better“]) und soziales Umfeld bestimmt. (Cave: komplexe Einnahme-Empfehlungen), Cave bei nicht täglicher Einnahme (MTX, Lomustin)
- Mögliche Unterschätzung der engmaschigen Führung des Patienten (z.B. a.c., Interaktionsrisiken (z.B. *OTC* PPI), Auftreten von NW, möglicher Therapiewechsel), Supportivtherapie bekannt?
- Mögliches Problem bei notwendigen Stückelungen mit unterschiedlichen Dosisstärken kann Unsicherheiten schaffen

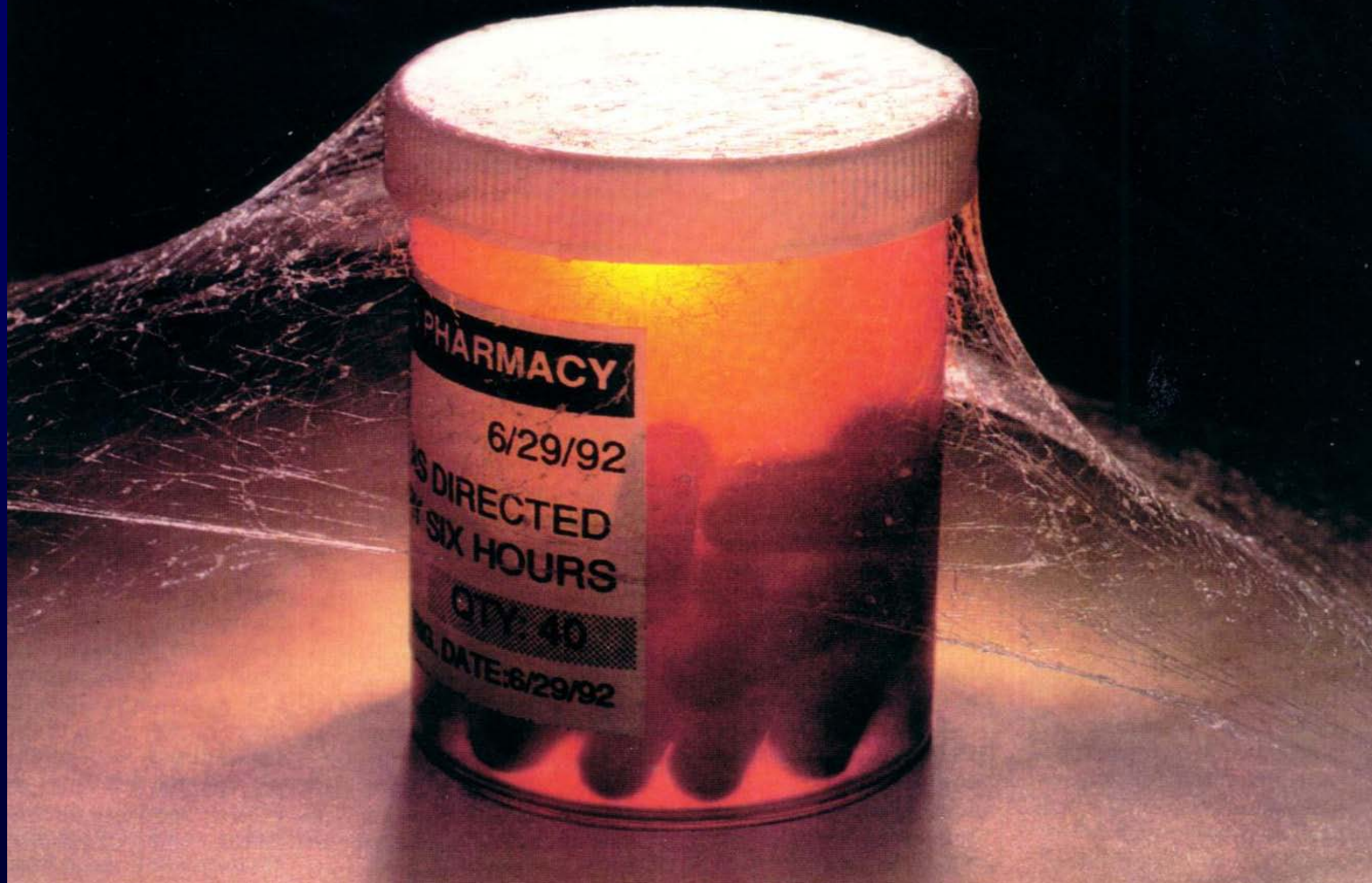
Imatinib/Johanniskraut (Cyp3A-Induktor)

Frye et al. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 76: 323-9



Increase of Imatinib-Clearance by 43%, AUC of active metabolite unaltered

NONCOMPLIANCE



Anm.: Teilweise sehr schlechte Adhärenz bei der Einnahme von Aromatase-Inhibitoren und Tamoxifen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

**A prospective monitoring of
fatal serious adverse events (SAEs)
in a Dutch Colorectal Cancer Group
(DCCG) phase III trial (CAIRO) in
patients with
advanced colorectal cancer**

Mol L, Koopman M, Ottevanger PB, Punt CJA

Annals of Oncology 2010; 21: 415-8

Fatal serious adverse events (SAE)

Prospective monitoring in DCCG in mCRC

Pt	Cause of death	Protocol violation
2	Neutropenic sepsis	Continuation of Capecitabine despite grade 3 diarrhea
7	Neutropenic sepsis	Elevated bilirubin at start of irinotecan
8	Neutropenic sepsis	Elevated bilirubin at start of irinotecan
10	Neutropenic sepsis	Continuation of Capecitabine/ diarrhea despite grade 2 diarrhea and WHO PS \geq 3

Capecitabin

- **Einnahme innerhalb von 30 min nach dem Essen bekannt?**
- **Ergeben sich Anzeichen für eine erhöhte Stuhlfrequenz (z.B. nächtlicher Stuhlabgang bzw. mehr als 4-6 Stühle/Tag)?**
- **Ergeben sich Probleme durch Nausea & Emesis?**
- **Ergeben sich erste Anzeichen für ein Hand-Fuss-Syndrom?**
- **Ist die Nierenfunktion adäquat gemessen worden (nur 75% bei CrCl: 30-50 ml/min)?**
- **Sind wichtige Interaktionen ausgeschlossen (z.B. Brivudin, Folinsäure, Phenytoin)?**
- **Treten im Rahmen des Therapiebeginns bestimmte Nebenwirkungen verstärkt auf (z.B. kardiale Effekte, Neurotoxizität)?**

Zusammenfassung

- **Orale Therapieoptionen werden von vielen Tumorpatienten als wichtige Weiterentwicklung gesehen**
- **Der Beratungsbedarf im Rahmen der oralen Therapie ist erheblich und vielleicht sogar höher als bei einer IV Therapie (Adhärenz, „Over-use“, adäquate Reaktion auf NW)**
- **Cave: Interaktionsrisiken so gering wie möglich halten (gilt auch für OTC-Präparate)**
- **Die Patienten müssen hinsichtlich des NW-Managements engmaschig geführt werden, um Komplikationen zu vermeiden**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!