

# **Orale Tumortherapeutika**

**10. NZW Süd**

**Ravensburg, den 09. September 2011**

**16.45-17.15 Uhr**

Dr. rer.nat. Hans-Peter Lipp (PharmD, PhD)  
Chefapotheker, Universitätsklinikum Tübingen

# **Gliederung – orale Tumortheraeutika**

- **Aktueller Stand & Perspektiven**
- **Orale Zytostatika vs. TKI: Beratungsbedarf bei Capecitabin & Lapatinib**
- **Substanzklasseneffekte versus substanzspez. Nebenwirkungsprofile**
- **Bedeutung schwankender Plasmaspiegel**
- **Perspektiven zu neuen oralen Supportivtherapeutika**
- **Zusammenfassung**

## **Orale Tumorthherapie – mögliche Vorteile**

- **Größere Flexibilität für den Patienten im Vergleich zu definierten Ambulanzterminen bei parenteraler Arzneimittelzufuhr**
- **Verzicht auf einen peripheren oder zentral venösen Zugang möglich**
  - Vorteil bei schlechtem venösen Zugang
  - Keine Gefahr katheter-assoz. Infektionen, VTE
- **Flexibleres Management ambulanter Patienten bei steigenden Patientenzahlen**
- **Teilweise geringere Therapiekosten**

## Mögliche Nachteile einer oralen Therapie

- **Notwendige Absorption über den GIT hat größere klinisch-pharmakokinetische Schwankungen der Plasmaspiegel gegenüber einer i.v. Gabe zur Folge**
- **Therapiesicherheit wird maßgeblich durch die Adhärenz (Compliance) des Patienten (Cave: Non-Compliance vs. Overuse [„more is better“]) und soziales Umfeld mitbestimmt. (Cave: komplexe Einnahme-Empfehlungen vermeiden).**
- **Mögliche Unterschätzung der notwendigen Beratungspflicht im Rahmen einer oralen Therapie (z.B.: ante cenam bzw. post cenam, mögliche Interaktionsrisiken, individuelles NW-Management, Monitoring des Therapieverlaufs)**

# Oral anticancer therapy (AOT)

## Oncologist perspectives

- **General**
  - Availability of effective and convenient agents has overcome general prejudice. More than 80% of 96 US Oncologists increased their use of AOT in the previous 2 years
- **Reasons for AOT**
  - Highly targeted agents, better supporting data, expanded indications, better expected compliance, better tolerability, better activity, pharmacoeconomic profile
- **Preference is conditioned by:**
  - Efficacy data (for 82% of 98 US oncologists efficacy of AOT must be equivalent to the IV for its prescription), clinical features, expected poor compliance to IV, patient's preference, line of treatment
- **Other:**
  - Wide consensus on the better convenience of AOT for patient's and nurse's perspective; heterogeneous answers about the convenience for physician and hospital perspectives

# Neue orale zielgerichtete Tumortheraeutika

Wirkstoff	Therapeutisches Ziel	Tumoren
Abirateron(e)	Cyp17-Inhibition (Hemmung der Androgenbiosynthese)	Prostata
Atrasentan (Zibotentan)	Endothelin-1 (ET <sub>A</sub> ) (Hemmung rezeptorvermittelter Prozesse)	Prostata
Crizotinib	ALK-Inhibitor (ALK: anaplastic lymphoma kinase)	NSCLC
Iniparib, Olaparib	PARP-Inhibition (PARP: Poly-ADP-Ribose-Polymerisation) führt zu reduzierter Reparatur von Einzelstrangbrüchen	Gliom, Ovar, CRC, Mamma
Ridaforolimus	mTOR-Inhibition	Prostata
Vemurafenib (RG7204)	Hemmung mutierter Formen des BRAF-Proteins (BRAF V600E)	Melanom
Vorinostat	Histondesacetylase-Hemmung (HDAC), epigenetische Therapie	CTCL

# **Gliederung – orale Tumortheraeutika**

- **Aktueller Stand & Perspektiven**
- **Orale Zytostatika vs. TKI: Beratungsbedarf bei Capecitabin & Lapatinib**
- **Substanzklasseneffekte versus substanzspez. Nebenwirkungsprofile**
- **Bedeutung schwankender Plasmaspiegel**
- **Perspektiven zu neuen oralen Supportivtherapeutika**
- **Zusammenfassung**

# Accidental CTX overdosages

Case reports (mod. from Lipp HP DAZ 1999; 139: 4430-7)

<b>INN</b>	<b>Prescription error</b>	<b>Consequence</b>
<b>Cisplatin</b>	<b>480 mg IV (instead of Carboplatin)</b>	<b>Renal failure, ototoxicity, emesis</b>
<b>Lomustin (CCNU)</b>	<b>600-1100 mg within 4 days (instead of 130 mg/m<sup>2</sup> q6w)</b>	<b>Pancytopenia, Multiorgan dysfunction</b>
<b>Cyclophosphamide</b>	<b>4 g/m<sup>2</sup>/day d1-4 (instead of 1 g/m<sup>2</sup>/day d1-4)</b>	<b>Heart failure</b>
<b>Methotrexate</b>	<b>50 mg p.o. daily (instead of 50 mg q7d)</b>	<b>Myelosuppression severe mucositis</b>
<b>Vincristine</b>	<b>0.7-3 mg i.th. (instead of i.v.)</b>	<b>Encephalopathy, coma</b>

# **Overdose with 6400 mg of imatinib: is it safe?**

Bhargav R. et al. Ann Oncol 2007; 18: 1750-1

**A suicidal attempt with 6400 mg of Imatinib (16 x 400 mg) by a young 21-year old female CML patient without...substantial side-effect is reported. This also highlights 6400 mg of imatinib is not lethal.**

**Six hours after ingestion she had severe nausea (20-25/d), abdominal pain, fever, swelling of face and lips which progressed for 2 days. After 5 days she became afebrile.**

**A psychiatric evaluation showed that the patient was suffering from depression and she received treatment for the same.**

# Lapatinib-assoziierte Diarrhoen

- **Inzidenz von 55%: Grad 1-2: ca. 45%, Grad 3: 9%, Grad 4: <1%**
- **Einteilung der Schweregrade**
  - **Grad 1: Anstieg auf <4 Stühle/Tag über den Ausgangswert**
  - **Grad 2: Anstieg auf 4-6 Stühle/Tag**
  - **Grad 3: Anstieg auf  $\geq 7$  Stühle/Tag, Inkontinenz, Indikation für IV Flüssigkeitszufuhr  $\geq 24$  h; Krankenhauseinweisung; Beeinträchtigung des Alltagslebens**
  - **Grad 4: Lebensbedrohliche Folgen (z.B. hämodynamischer Kollaps)**
- **Supportive Optionen**
  - **Häufig kleine Mahlzeiten (Bananen, Reis), wenig Lactose, regelmäßige Flüssigkeitszufuhr; interventionell: Loperamid 4 mg (2m q4h), ggf orale Antibiotika**
  - **Bei Diarrhoe  $\geq$  Grad 2 ev. Unterbrechung der Lapatinib-Gabe, bei Besserung: Weiterführung (1250 mg/Tag) und bei erneutem Auftreten: 1000 mg/Tag**

# Capecitabin (XELODA)

- **Einnahme innerhalb von 30 min nach dem Essen bekannt? Zeitliche Versetzung gegenüber Lapatinib (Nüchtern-Einnahme) bekannt?**
- **Ergeben sich Anzeichen für NW-Probleme (z.B. Diarrhoen (Schweregrade!), Nausea, Hand-Fuß-Syndrom)? Supportives Management bekannt?**
- **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)?**
- **Ist das gelegentliche Auftreten schwerer Toxizitäten auf der Basis eines genetischen Polymorphismus bekannt?**

# **Gliederung – orale Tumortheraeutika**

- **Aktueller Stand & Perspektiven**
- **Orale Zytostatika vs. TKI: Beratungsbedarf bei Capecitabin & Lapatinib**
- **Substanzklasseneffekte versus substanzspez. Nebenwirkungsprofile**
- **Bedeutung schwankender Plasmaspiegel**
- **Perspektiven zu neuen oralen Supportivtherapeutika**
- **Zusammenfassung**

# Imatinib, Dasatinib, Nilotinib bei CML-CP

Grad 3-4 NW im Vergleich (Clin Cancer Res. 2010; Wei et al. J Hematol & Oncol 2010)

Nebenwirkung	Imatinib (400 mg/d)	Dasatinib (100 mg/d)	Nilotinib (2x400 mg/d)
<b>Hämatologisch</b>	Thrombozytopenie (8%) Neutropenie (14-20%), Anämie (3-7%)	<b>Thrombozytopenie (19%)</b> Neutropenie (21%) <b>Anämie (10%)</b>	Thrombozytopenie (3-11%) <b>Neutropenie (4-12%)</b> Anämie (0-5%)
<b>Nicht-hämatologisch</b>	Muskulo-skelettale Schmerzen ( $\leq$ 1-3%), <b>Flüssigkeitseinlagerungen (1%)</b> <b>Hautausschlag (1%)</b>	Muskulo-skelettale Schmerzen ( $\leq$ 6%), Dyspnoe (5%), Ödeme (1%), Gedächtnisstörungen (5%), Neuropathie (5), kardiale NW (3%), Kopfschmerzen (3%)	Muskulo-skelettale Schmerzen ( $\leq$ 4%), Fieber (0-5%), Fatigue (0-3%), Pruritus (0-4%), <b>Hautausschlag (3%)</b>
<b>Biochemische Parameter</b>	ALT/AST (5%) <b>Hypophosphatämie (21%)</b>	Hyperglykämie (0-2%), Hypophosphatämie (4%), Hyponatriämie (2%)	<b>Hyperglykämie (3-5%),</b> Hypophosphatämie (5%) Hyperkaliämie (0-2%) Bilirubin (7-16%), <b>Lipase (5-8%), ALT (0-8%), AST (0-3%), GGT (0-7%), Amylase (2-4%), <math>\Delta</math> QT-Zeit</b>

**Supportiv: z.B. topische oder systemische Steroide, zusätzliche Calcium-Gabe, bei Ergüssen (z.B. Diuretika, Dosisreduktion, eventuell Prednison 20 mg/Tag für 3 Tage;**

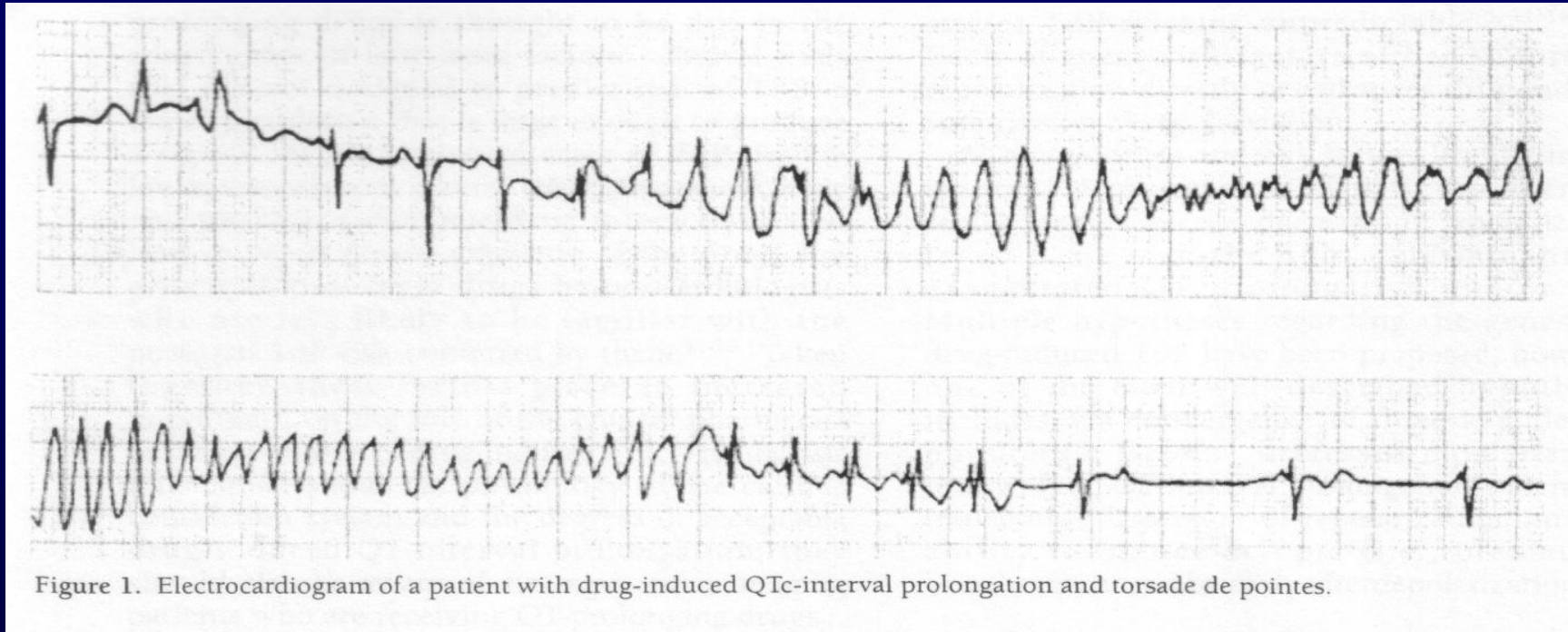
## TKI: Indications and type of cardiac toxicity

Agent	Indications	Type of cardiotoxicity
Imatinib	CML, Ph+-ALL, GIST, CMML, CEL, DFSP	CHF, LVEF depression
Dasatinib	CML	$\Delta$ QT, peripheral edema, pericardial effusion
Nilotinib	CML	$\Delta$ QT
Sunitinib	RCC, GIST	Hypertension, LVEF depression, CHF, MI
Sorafenib	RCC, HCC	ACS, AMI, Hypertension
Lapatinib	mBC	Asymptomatic LVEF

Mod. from Orphanos GS et al. Acta Oncologica 2009; 48: 964-70

# QT-Verlängerung und Torsades de pointes

Nilotinib: a potential hERG channel blocker (IC<sub>50</sub>: 0.13 μM)



**Cave: Prädisposition (QT-Zeit), d.h. EKG an Tag -7 und während der Therapie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Komedikation (z.B. Cyp3A-Inhibitoren, QT-Zeitverlängernde Pharmaka), Abstand zur gleichzeitigen Nahrungsaufnahme (2 h a.c. bzw. 1 h p.c.)**

# Pazopanib, Sorafenib & Sunitinib (ASCO 2011)

Parameter	Pazopanib VOTRIENT 1st line RCC	Sorafenib NEXAVAR 2nd line RCC	Sunitinib SUTENT 1st line RCC
Zielstrukturen	VEGR1,2,3 PDGFR $\alpha,\beta$ FGR-1,3, c-kit, IL-2, Itk, Lck, c-fms	VEGFR1,2,3 PDGFR- $\beta$ , cRAF, BARF, FLT-3, RET	VEGFR1,2,3, PDGFR $\alpha,\beta$ , c-kit, FLT-3, CSF- 1R, RET
Hautreaktionen	8 %	40 %	27 %
HFS (PPES)	6 %*	30 %	21 %
Fatigue	19 %**	37 %	58 %
Anstieg der ALT bzw. AST	ca. 53 %***	1-10 %	46-52 %

**\*Overall: 7.7%, east and south-east asiates: 30%, Caucasians: 4% ~  $c_{\min}$  (week 4) (Ball HA A3061); \*\*Hypothyroidism (TSH>10 M.U./L, T4 < LLN: 3%), Hyperthyroidism: TSH < 0.3 MU/L, T4 > ULN: 1%, none severe (Wolter P. et al. A4633)\*\*\*All grade ALT increase in RCC: ca. 41.7%, in non-RCC: 8.2% (Kapadia S et al. A4595)**

# Gliederung – orale Tumortheraeutika

- **Aktueller Stand & Perspektiven**
- **Orale Zytostatika vs. TKI: Beratungsbedarf bei Capecitabin & Lapatinib**
- **Substanzklasseneffekte versus substanzspez. Nebenwirkungsprofile**
- **Bedeutung schwankender Plasmaspiegel**
- **Perspektiven zu neuen oralen Supportivtherapeutika**
- **Zusammenfassung**

# Role of Imatinib plasma levels

Impact on response in CML and GIST patients

- **CML: considerable interpatient high variability of  $c_{\min}$** 
  - 400 mg/day: 181-2,497 ng/ml ( $1,058 \pm 557$  ng/ml)
  - 600 mg/day:  $1,444 \pm 710$  ng/ml
  - Threshold: 1,002 ng/ml in order to maximize response (Picard et al. Blood 2007; 109: 3496-9)
  - Patients who achieved a complete cytogenetic response had higher values ( $1,009 \pm 544$  ng/ml versus  $812 \pm 409$  ng/ml (Larson et al. Blood 2008; 111: 4022-8)
- **GIST: similar results to CML**
  - $c_{\min}$  values  $< 1,100$  ng/ml were associated with shorter TTP (11.3 months versus 30.6 months) (Demetri GD et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3141-7)
  - Patients with exon 9 mutation may benefit from a higher dose of imatinib (metaGIST J Clin Oncol 2010; 28: 1247-52)

**George S. & Trent JC (Cancer Chemother Pharmacol 2011 epub)**

# **Pharmacological issues for AOT**

## **Possible related effects**

- **Pharmacokinetic considerations**

- Adherence (e.g. swallowing disorders)
- pH of upper GIT (e.g. PPI and dasatinib)
- Food-effects on bioavailability (e.g. lapatinib)
- Incomplete absorption (e.g. mucositis)
- Barriers of bioavailability by P-glycoproteins
- Altered bioavailability by First-Pass-Effects (e.g. CYP)
- Enzymatic processes for produgs (e.g. capecitabine)

# Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors (TKI)

Fokus on pyrimidines, pyridines and pyrroles (Di Gion P et al. Clin Pharmacokinetics 2011 epub)

<b>Wirkstoff</b>	<b>f</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Imatinib</b>	<b>100%</b>	<b>Dosisproportionaler Anstieg, ZNS-Gängigkeit begrenzt, Cyp3A, aktiver Metabolit</b>
<b>Pazopaninb</b>	<b>14-39%</b>	<b>Steigerung durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, Cyp3A</b>
<b>Dasatinib</b>	<b>~ 19%</b>	<b>Dosisproportionaler Anstieg, pH-Wert des Magens!, ZNS-Gängigkeit begrenzt, Cyp3A</b>
<b>Nilotinib</b>	<b>31%</b>	<b>Steigerung durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, Cyp3A</b>
<b>Sorafenib</b>	<b>50%</b>	<b>Abnahme durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, UGT1A9</b>
<b>Sunitinib</b>	<b>50%</b>	<b>Dosisproportionaler Anstieg, Cyp3A, aktiver Metabolit</b>

# Influence of gastric pH on TKI absorption

<b>TKI</b>	<b>Coadministration</b>	<b>Comment</b>
<b>Imatinib</b>	<b>Concomitant use of 40 mg omeprazole daily</b>	<b>Use of PPI does not affect imatinib AUC</b>
<b>Nilotinib</b>	<b>Concomitant use of 40 mg Esomeprazole</b>	<b>Nilotinib <math>c_{max}</math> and AUC reduced by 27% and 34% - clinical consequence?</b>
<b>Dasatinib</b>	<b>Famotidine 40 mg (A) +2h or (B) -10h before TKI</b>	<b>TKI exposure is reduced by -60% via (B) or antacids – avoid combination!</b>

Beumer JH et al. ASCO 2009 #2503; Gallagher NJ et al. ASCO 2009 #7053; Eley et al. J Clin Pharmacol 2009; 49: 700-9

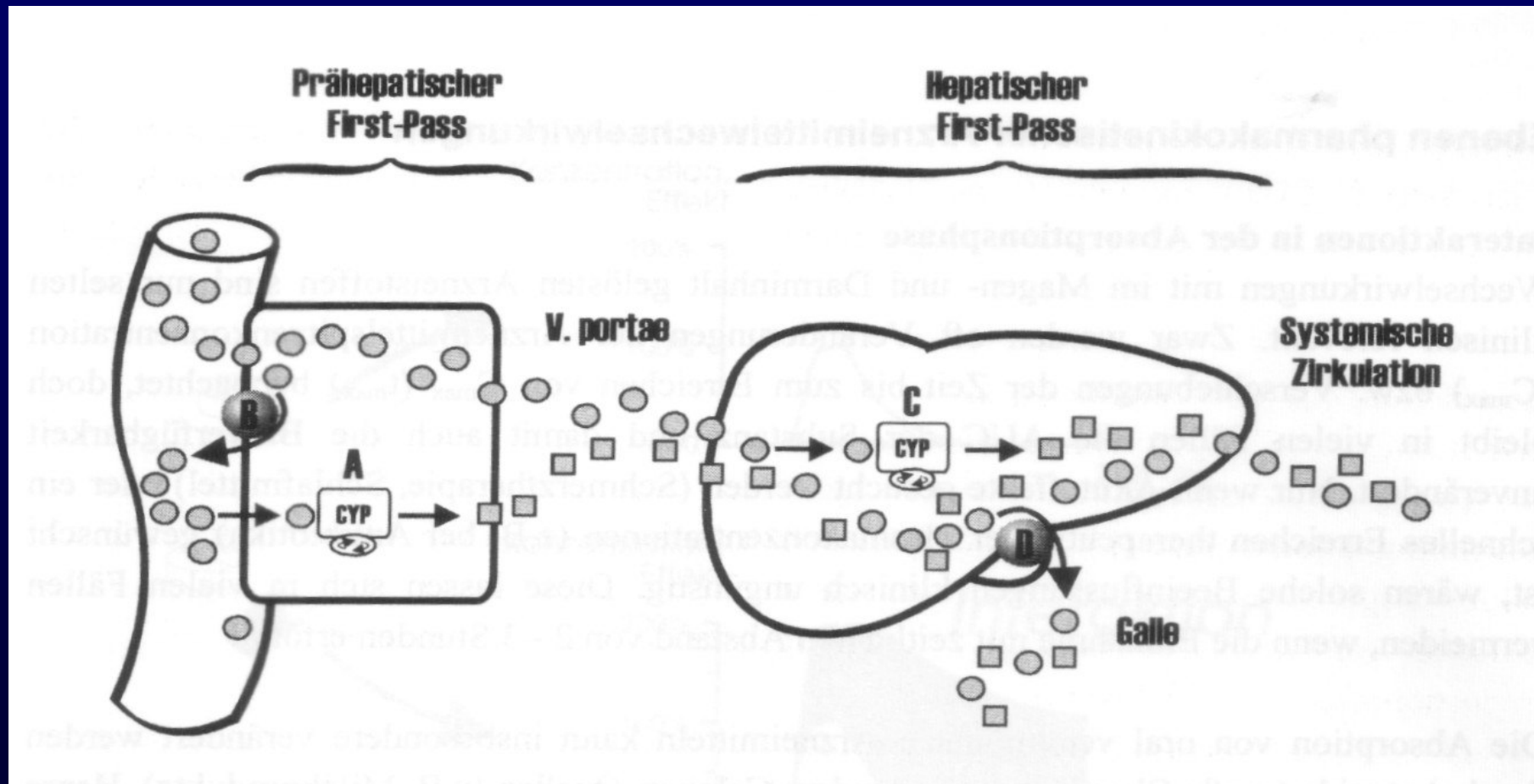
# Food effect on Lapatinib Bioavailability Magnitude, Variability & Disproportionality

<b>Meal</b>	<b>Fat content (%)</b>	<b>Lapatinib Dose</b>	<b>Increase of Bioavailability Compared with Fasting</b>
<b>High-fat</b>	<b>50% (54 g)</b>	<b>100 mg (n=19)</b>	<b>1,6x fold (0,9-2,9)</b>
<b>Low-fat</b>	<b>5% (2 g)</b>	<b>1500 mg (n=26)</b>	<b>2,7x fold (0,8-5,7)</b>
<b>High-fat</b>	<b>50% (54 g)</b>	<b>1500 mg (n=27)</b>	<b>4,3x fold (1,7-24)</b>

*Grade 2 Diarrhea: 0% - 4% - 4% (mod. from Koch et al. JCO 2007; 5331-2)*

# Sonderstellung Cyp3A4

## Bedeutung der intestinalen Metabolisierung (First-Pass)



Mod. nach Haefeli et al. 2002

# Vorkommen und Funktion einiger Effluxpumpen

**ABC: ATP binding cassette transporter**

Roskopf, Kroemer, Siegmund (DMW 2009; 134: 345-56)

<b>Transporter (Synonyme)</b>	<b>Vorkommen</b>	<b>Funktion</b>	<b>Substrate</b>
<b>ABCB1*</b> (PgP, MDR1)	<b>Darmzellen</b> (luminal), Leber (Galle), Niere (luminal), BHS, Placenta	<b>Abwehr bzw. Zutrittsblockade</b>	Digoxin, CsA, Statine, HIV-PI, Makrolide, Taxane, Vincristin
<b>ABCC2</b> (MRP2)	wie <b>ABCB1</b>	wie <b>ABCB1</b>	Vincristin, MTX, Ampicillin, CPT-11, Hormonkonjugate
<b>ABCG2</b> (BCRP)	<b>Darmzellen,</b> Leber, Brustdrüse, Placenta	wie <b>ABCB1</b>	Rosuvastatin, Mitoxantron, Doxorubicin, Topotecan, MTX, CPT-11, Sunitinib

Eltrombopag ist ein Inhibitor des BCRP: signifikante Erhöhung der c(max) und AUC des Rosuvastatin; \*Inhibitoren: Triazole, Chinidin, CsA (auch ABCC2), Ritonavir, Verapamil, Induktoren: Johanniskraut, Rifampicin;

# Aufnahmetransporter (Übersicht)

SLC: solute carrier, OCT: organic cation transport protein, OATP: organic anion transport protein) Roskopf, Kroemer, Siegmund (DMW 2009; 134: 345-56)

Transporter (Synonyme)	Vorkommen	Funktion	Susbtrate
<b>SLCO1B1</b> (OATPC, OATP1B1)	<b>Leber</b> (blutseitig)	<b>Hepatische Aufnahme</b>	Hormonkonjugate, Gallensalze, Bilirubin, Rifa, Statine, MTX, Thyroxin, Eicosanoide
<b>SLCO1B3</b> (OATP8, OATP1B3)	<b>Leber</b> (blutseitig)	<b>Hepatische Aufnahme</b>	Hormonkonjugate, Gallensalze, Eicosanoide, Digopxin, MTX, Rifa
<b>SLCO2B1</b> (OATPB, OATP2B1)	<b>Ubiquitär</b>	<b>Zelluläre Aufnahme</b>	Hormonkonjugate, Eicosanoide, Gallensalze, Pravastatin, Digoxin, PenG
<b>SLCO1A2</b> (OATP1A2)	<b>Gehirn, Niere, Leber</b>	<b>Aufnahme</b>	Hormonkonjugate, Eicosanoide

Pazopanib: mögliche Inhibition des OATP1B1, PgP und BCRP.

# Drug Interaction: Cyp3A, ABCB1, ABCG2

Appendix: Mod. from de Green et al. JCO 2011

Cyp3A Inducer/Inhibitor	ABCB1 Inducer/Inhibitor	ABCG2 Inducer/Inhibitor
Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir Triazoles (Itraconazole) Grapefruit juice Verapamil, Diltiazem, Cimetidine, Amiodarone, Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Pioglitazone, Rifabutin, Rifampin, St John's wort	Ritonavir, Cyclosporine, Verapamil, Erythromycin, Ketoconazole, Itraconazole, Quinidine, Elacridar, Rifampin, St John`s wort, Amiodarone, Azithromycin, Captopril, Carvedilol, Clarithromycin, Conivaptan, Diltiazem, Felodipine, Lopinavir, Ranolazine, Carbamazepine, Phenytoin, Tipranavir	Cyclosporine, Elacridar, Eltrombopag, Gefitinib

# Association of sunitinib pharmacokinetics with toxicity and genetic polymorphism in efflux transporter ABCG2 in RCC patients

Mizuno T et al. ASCO 2011 e15030

<b>Objective</b>	<b>ABCG2 Wild-type 421C/C genotype</b>	<b>ABCG2 Polymorphism 421C/A 421A/A</b>
<b>Exposure of Sunitinib and SU 012662</b>	<b>Reference</b>	<b>Higher exposure in plasma</b>
<b>Withdrawal or dose reduction</b>	<b>Reference</b>	<b>Earlier - and more frequently - thrombocytopenia and hypertension</b>

EGFR, ABCG2 and Cyp2C19 variants are not associated with lapatinib induced diarrhea (Briley LP et al. ASCO 2011 A552)

# **Gliederung – orale Tumortheraeutika**

- **Aktueller Stand & Perspektiven**
- **Beratungsbedarf bei Capecitabin & Lapatinib**
- **Substanzklasseneffekte versus substanzspez. Nebenwirkungsprofile**
- **Bedeutung schwankender Plasmaspiegel**
- **Perspektiven zu neuen oralen Supportivtherapeutika**
- **Zusammenfassung**

# Thrombopoetin-Rezeptoragonisten

<b>Parameter</b>	<b>Romiplostim (NPLATE)</b>	<b>Eltrombopag (REVOLADE)</b>
<b>Indikation</b>	<b>ITP (2nd line)</b>	<b>ITP (2nd line)</b>
<b>Molekül</b>	<b>„peptibody“</b>	<b>„small molecule“</b>
<b>Dosierung</b>	<b>1-10 µg/kg s.c. 1mal/Woche</b>	<b>Initial 50 mg, dann 25-75 mg/Tag p.o.*</b>
<b>Wirkeintritt</b>	<b>Nach 7-10 Tage</b>	<b>Nach 10 Tage</b>
<b>Wirkdauer</b>	<b>Bis 2 Wochen (HWZ: 3,5 Tage)</b>	<b>Bis 2 Wochen</b>

**\*WW: mind. 4 h vor oder nach Milchprodukten, Antazida, polyvalente Kationen**

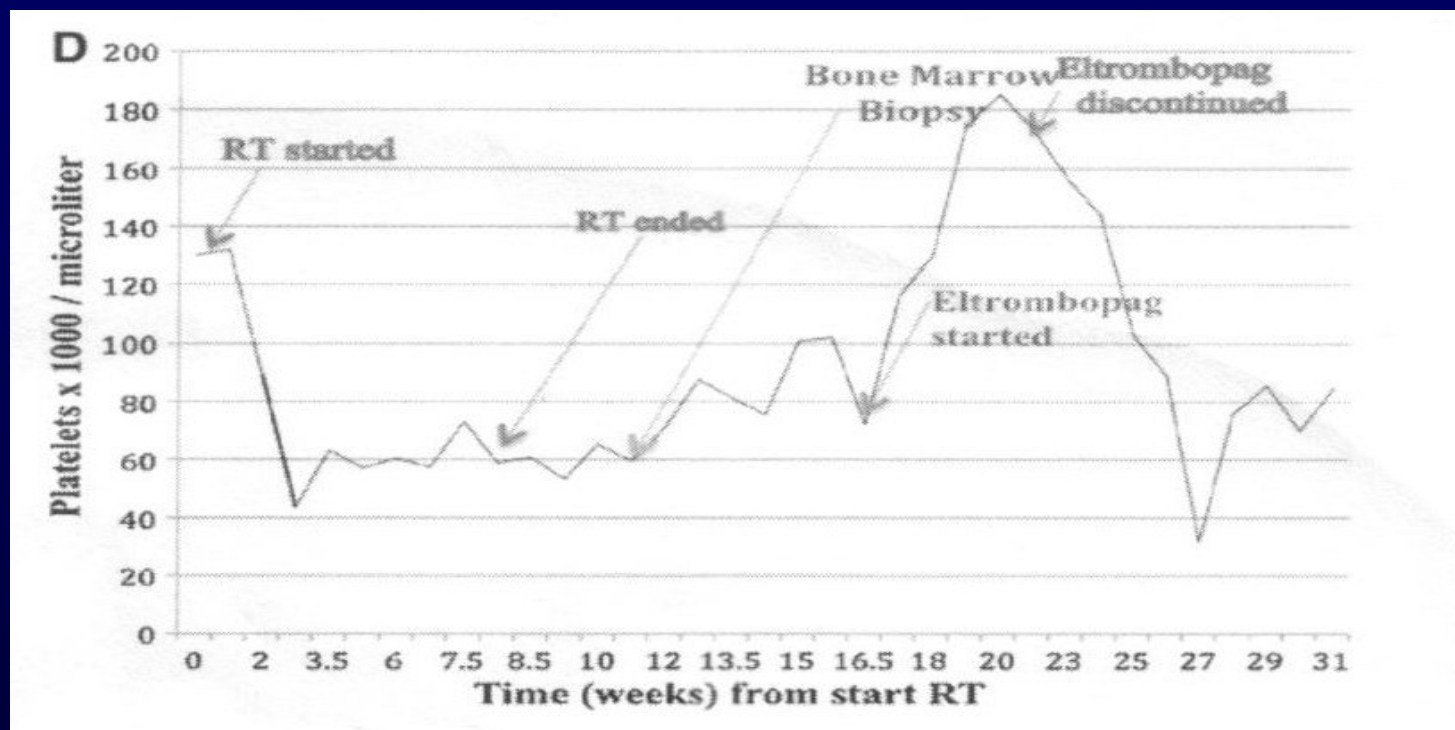
# **REVOLADE (INN: Eltrombopag) - Orphan medicine**

Aktuelle Stellungnahme – Arzneimittelbrief August 2011

- **Die Indikationen für Eltrombopag entsprechen denen für Romiplostim (NPLATE)**
- **Bei Patienten ostasiatischer Abstammung und bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis begonnen (25 mg einmal täglich)**
- **Studienergebnisse**
  - **RAISE – weniger Notfalltherapien, weniger klinisch bedeutsame Blutungen**
  - **EXTEND – dauerhafte sichere Therapie (z.B. 2 Jahre)**
  - **REPEAT – 3 Zyklen zu je 6 Wochen (jeweils 4 Wochen ohne Behandlung) – kein Verlust des Ansprechens**
- **Arzneimittelkosten: 50 mg/Tag über 1 Jahr (ca. 33.432 €)**
- **Orientierung an der Blutungsneigung und nicht allein auf der Thrombozytenzahl. Ein direkter Vergleich zwischen Romiplostim und Eltrombopag steht aus**

# Radiation-induced thrombocytopenia

Eltrombopag in a glioblastoma patient (Duic et al. J Neurooncol 2011 epub)



**First report of Eltrombopag for radiation-induced thrombocytopenia**

**Objective: persistent moderate thrombocytopenia precluded start of CTX.  
Based on decreased megacakaryocytes. After Eltrombopag 50 mg po/d**

# **Gliederung – orale Tumortheraeutika**

- **Aktueller Stand & Perspektiven**
- **Orale Zytostatika vs. TKI: Beratungsbedarf bei Capecitabin & Lapatinib**
- **Substanzklasseneffekte versus substanzspez. Nebenwirkungsprofile**
- **Bedeutung schwankender Plasmaspiegel**
- **Perspektiven zu neuen oralen Supportivtherapeutika**
- **Zusammenfassung**

# Zusammenfassung

- **Die AOT (ambulante orale Tumorthherapie) erfährt immer breitere Akzeptanz bei Patienten und Ärzten. Absehbar – gefüllte Pipeline & erhöhter Beratungsbedarf!**
- **Substanzspezifische NW-Profile in einer Klasse sind relevant und können einen Wechsel sinnvoll werden lassen**
- **Klinisch-pharmakokinetisch rücken Effluxpumpen (z.B. ABCB1 oder ABCG2) zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses (Polymorphismen, Hemmungen, Induktionen)**
- **In der oralen Supportivtherapie werden große Hoffnungen auf den möglichen Einsatz von Eltrombopag geweckt (derzeit: off-label-use)**