



Nebenwirkung der molekularen Therapie

S Buchholz

**Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Universität Regensburg
am Caritas-Krankenhaus St. Josef**



Gynäkologisches Krebszentrum

„Sie haben noch 6 Monate zu leben, aber mit aggressiver Behandlung wird Ihnen diese Zeit viel länger vorkommen“



Nebenwirkung



- V
N

Faktoren mit Einfluß auf die individuelle Ausprägung von Nebenwirkungen in der Onkologie

Biologische Faktoren

- ▷ Dosis
- ▷ Fraktionierung
- ▷ Reparaturkinetik
- ▷ Unterschiedliche Empfindlichkeiten (Toleranz) der Organe und Organsysteme für Radiotherapie und Chemotherapie

Physiologische Faktoren

- ▷ Spezielle Pharmakokinetik und -dynamik bei Chemotherapie
- ▷ Bestimmte, den Stoffwechsel beeinflussende Organfunktionen; insbesondere die Ausscheidungsorgane Leber und Niere

Physikalische Faktoren

- ▷ Strahlenart
- ▷ Energie
- ▷ Dosisleistung
- ▷ Applikationsform der Radiotherapie
- ▷ Applikationsform der Chemotherapie

...t verursacht wann, welche
...bei wem?

Kombinierte, therapiebedingte Faktoren

- ▷ Reihenfolge von Operation, Radiotherapie und Chemotherapie
- ▷ Spezielle Interaktionen von Radio-Chemotherapie
- ▷ Spezielle Interaktionen mit Sensitizern oder Protektoren der Radiotherapie und/oder Chemotherapie

Individuelle Faktoren

- ▷ Alter
- ▷ Leistungs- und Ernährungszustand
- ▷ Zusätzliche Begleiterkrankungen

Studie EGF 100151: Phase-III-Studie mit Tyverb® plus Capecitabin versus Capecitabin allein¹

Patientinnen mit ErbB2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der nach vorheriger Therapie mit Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab weiter fortschritten war
(n=399)

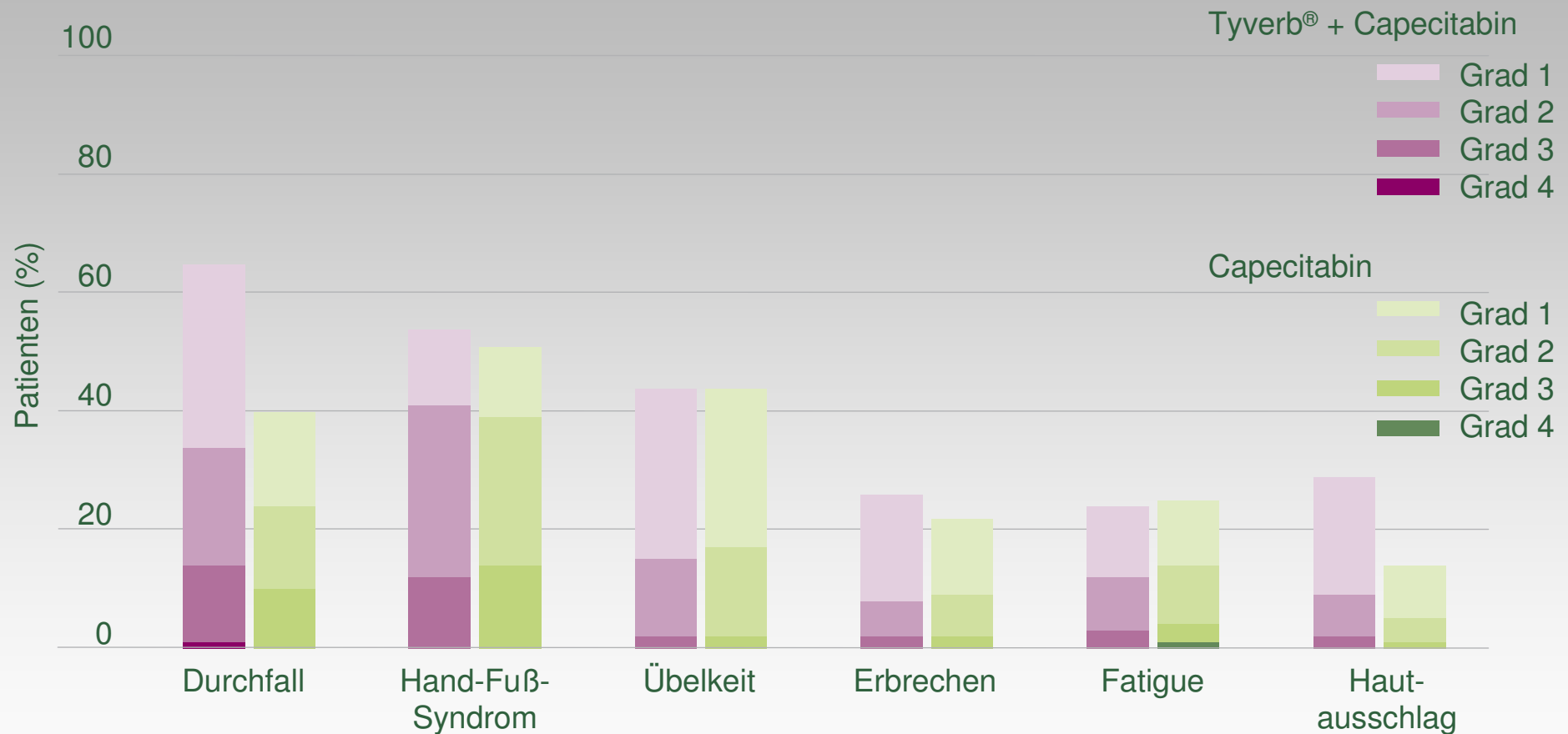
RANDOMISIERUNG

Tyverb® 1250 mg, oral,
1xl tgl. kontinuierlich +
Capecitabin 2000 mg/m²/Tag,
oral, Tage 1–14 alle 3 Wo.

Capecitabin 2500 mg/m²/Tag
oral, Tage 1–14 alle 3 Wo.

Behandlung bis zur Progression fortgesetzt

Nebenwirkungen nach Studienmedikation und maximalem Toxizitätsgrad



Toxizitäts- grad	Diarrhoe
1	Anstieg auf < 4 Stühle / Tag über den Ausgangswert
2	Anstieg auf 4 – 6 Stühle / Tag über den Ausgangswert; Indikation für intravenöse Flüssigkeiten < 24 h; keine Beeinträchtigung des Alltagslebens
3	Anstieg auf > 7 Stühle / Tag über den Ausgangswert; Inkontinenz; intravenöse Flüssigkeiten > 24 h; Hospitalisierung; Beeinträchtigung des Alltagslebens
4	Lebensbedrohliche Folgen (z.B. hämodynamischer Kollaps)
5	Tod

Ein proaktives Management der Diarrhoe mit Antidiarrhoika ist von großer Bedeutung.

Generelle Maßnahmen

- Laktosehaltige Produkte vermeiden
- Täglich 8 bis 10 große Gläser einer klaren Flüssigkeit trinken
- Häufige kleine Mahlzeiten (z.B. Bananen, Reis)

Loperamid-Rezept sollte zur Sicherheit sofort verfügbar sein.

Fachinformation Tyverb®, Stand Juni 2008.
Benson AB 3rd et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14) : 2918–26.

Schwere Fälle von Diarrhoe können folgende Maßnahmen erfordern:

- Intravenöse Gabe von Flüssigkeit
- Krankenhauseinweisung
- Gabe von Antibiotika
- Unterbrechung der zytotoxischen Chemotherapie und der Tyverb[®]-Therapie

Bei Besserung der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger kann die Behandlung mit Tyverb[®] 1.250 mg / Tag wieder aufgenommen werden.

Bei erneutem Auftreten der Toxizität: Wiederaufnahme der Behandlung mit Tyverb[®] mit 1.000 mg / Tag.

Benson AB 3rd et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14) : 2918–26.
Fachinformation Tyverb[®], Stand Juni 2008.

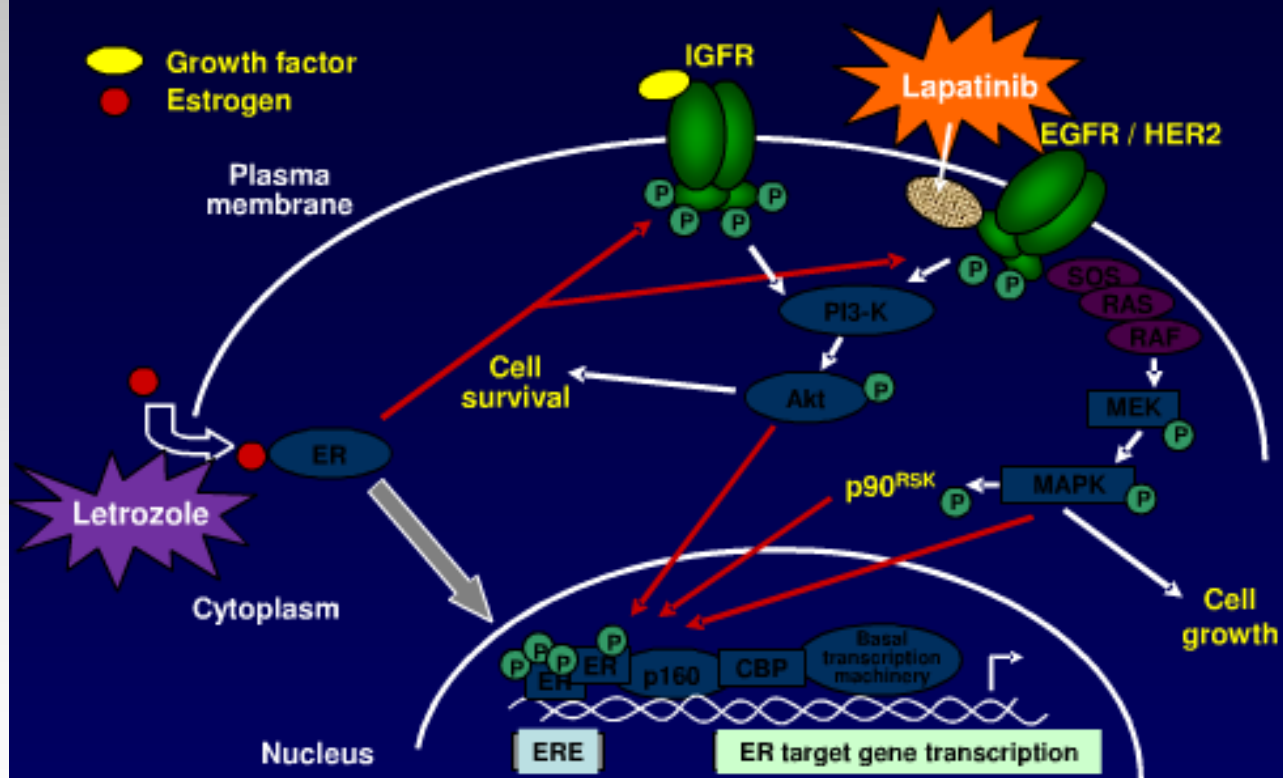
Hand-Fuss-Syndrom (HFS)





- Die Anwendung von topischen Steroiden oder Antibiotika kann bei leichteren Fällen von Hautausschlag im Zusammenhang mit Tyrosinkinaseinhibitoren wirksam sein.
- Bei Hautausschlag \geq Grad 2 sollte eine Unterbrechung oder das Absetzen der Behandlung mit Tyverb[®] in Betracht gezogen werden.
- Bei Besserung der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger kann die Behandlung mit Tyverb[®] 1.250 mg / Tag wieder aufgenommen werden.
- Bei erneutem Auftreten der Toxizität: Wiederaufnahme der Behandlung mit Tyverb[®] mit 1.000 mg / Tag.

Cross-Talk Between Signal Transduction and Endocrine Pathways



Adapted from Johnston S. *Clin Cancer Res.* 2005;11:889S-899S.

First-Line Therapy With Lapatinib Combined with Letrozole vs Letrozole Alone for Postmenopausal Hormone Receptor Positive MBC: First Results from the Phase III Double-Blind EGF30008 Trial

S. Johnston¹, M. Pegram², M. Press³,
 J. Pippen⁴, X. Pivot⁵, H. Goss⁶,
 A. Florance⁷, L. O'Rourke⁷, J. Maughan⁸

EGF30008 - Study Design

Patient Population

- ER+ / PgR+ (HR+)
- Postmenopausal
- HER2+, HER2- or unknown
- Stage IIIb / IIIc, IV
- No prior treatment for MBC

Stratification

- Disease sites
 - Bone only / other sites
- Interval since prior adjuvant anti-estrogen therapy
 - < 6 mo / ≥ 6 mo or None

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Letrozole 2.5mg daily +
Placebo

Letrozole 2.5mg daily +
Lapatinib 1500 mg daily

n = 1286 pts (including n=219 HER2+)

Table 2. Adverse Events

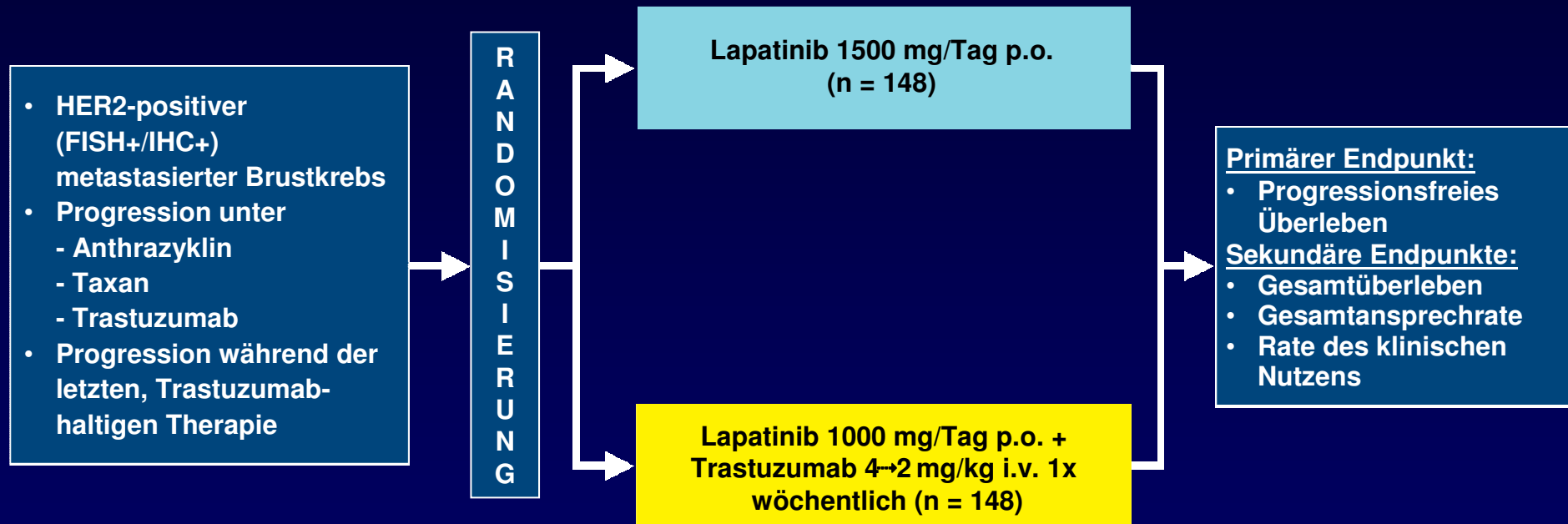
Adverse Event	Letrozole + Placebo (n = 624)								Letrozole + Lapatinib (n = 654)							
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Diarrhea*	91	15	27	4	6	<1	0	0	210	32	147	22	58	9	2	<1
Rash*	68	11	15	2	0	0	0	0	186	28	100	15	7	1	0	0
Nausea*	85	14	40	6	4	<1	0	0	141	22	53	8	6	<1	0	0
Arthralgia	100	16	37	6	8	1	0	0	81	12	39	6	7	1	0	0
Fatigue	63	10	42	7	3	<1	0	0	77	12	47	7	10	2	0	0
Back pain	41	7	42	7	13	2	1	<1	50	8	42	6	12	2	0	0
Vomiting*	42	7	21	3	4	<1	1	<1	63	10	38	6	7	1	1	<1
Headache	52	8	28	4	3	<1	0	0	63	10	26	4	2	<1	0	0
Cough	73	12	15	2	2	<1	0	0	59	9	19	3	2	<1	0	0
Hot flush*	65	10	27	4	0	0	0	0	54	8	12	2	3	<1	0	0
Asthenia	45	7	19	3	5	<1	0	0	55	8	20	3	5	<1	0	0
Pain in extremity	42	7	24	4	5	<1	0	0	39	6	25	4	2	<1	0	0
Dyspnea	36	6	27	4	7	1	2	<1	31	5	27	4	5	<1	1	<1
Pruritus*	43	7	11	2	1	<1	0	0	54	8	23	4	2	<1	0	0
Alopecia*	44	7	1	<1	0	0	0	0	82	13	2	<1	1	<1	0	0
Constipation	48	8	17	3	2	<1	0	0	54	8	6	<1	0	0	0	0
Anorexia	34	5	18	3	2	<1	0	0	51	8	16	2	5	<1	0	0
Dry skin	25	4	2	<1	0	0	0	0	71	11	15	2	1	<1	0	0
Epistaxis	7	1	3	<1	1	<1	0	0	63	10	6	<1	1	<1	0	0
Nail disorder	5	<1	1	<1	0	0	0	0	60	9	11	2	1	<1	0	0

*A statistically significant ($P < .05$) effect was observed between treatment groups for the total incidence of these adverse events.

- 40 Wochen Therapie
- 10% in Kombinationsgruppe hatten Grad III / IV Diarrhoe , 15 % haben abgebrochen
- LVEF Abfall etwas höher in Kombinationsgruppe
- 16 Todesfälle, in 3 Fällen Medikamenten assoziiert

Johnston S et al. JCO 2009

EGF104900: Phase-III-Studie zur Untersuchung der dualen HER2-Blockade



FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ICH = Immunhistochemie

Randomized Study of Lapatinib With Trastuzumab in Women With Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer

Kimberly L. Blackwell, Harold J. Burstein, Anna Maria Catherine Ellis, Michelle Casey, Svetislava Vukelja, Joanne A. Sparano, et al.

See accompanying editorials on pages 1089 and 1215

From the Duke University Medical Center, Durham, NC; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis, IN; University of California, San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA; Medicine

A B S T R A C T

Purpose

Preclinical studies in ErbB2-positive cell lines compared lapatinib and trastuzumab, suggesting that dual blockade of ErbB1 and ErbB2 might be more effective than either agent alone. EGF104900 compared the activity of lapatinib plus trastuzumab with trastuzumab alone in patients with ErbB2-positive, trastuzumab-resistant metastatic breast cancer.

LVEF Abfall > 20%

Table 3. Adverse Events Reported in $\geq 10\%$ of Patients Regardless of Relationship to Study Treatment

Adverse Event, All Grades	Lapatinib (n = 146)		Lapatinib Plus Trastuzumab (n = 149)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Diarrhea*	70	48	90	60
Rash†	43	29	33	22
Nausea	41	28	41	28
Fatigue	28	19	32	21
Vomiting	26	18	21	14
Dyspnea	14	10	18	12
Anorexia	14	10	17	11
Cough	14	10	8	5
Dermatitis acneiform	14	10	8	5
Headache	13	9	15	10

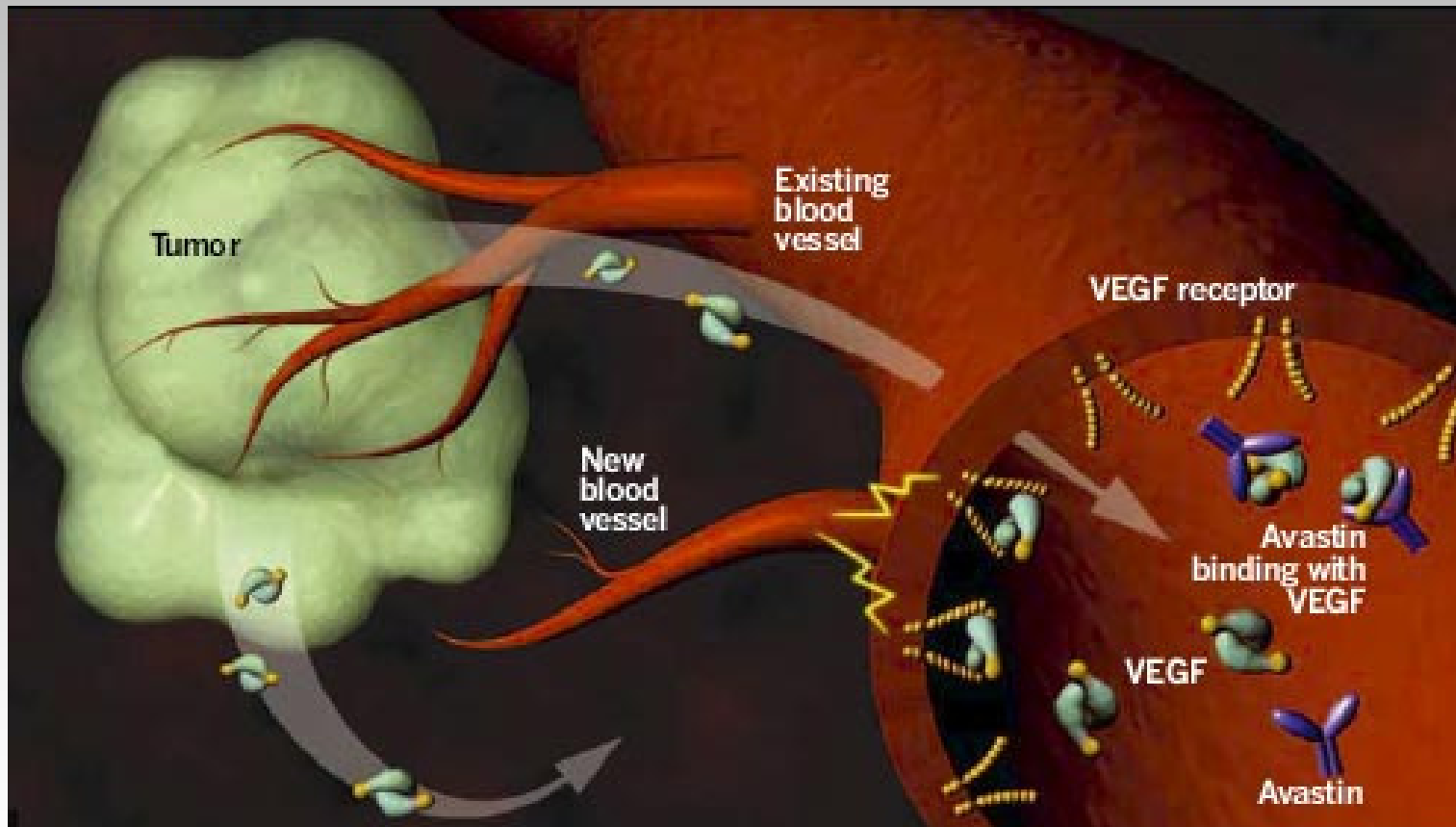
*Includes diarrhea, loose stools, and frequent bowel movements.

†Includes acne, dermatitis, eczema, erythema, folliculitis, rash, rash papular, and rash pustular.

Bevacizumab - Avastin



humanisierter Antikörper gegen VEGF



Pathogenese:

- Stärkster physiologischer Vasodilatator: Stickoxid (NO)
- Geringe Mengen an NO werden ständig freigesetzt
- Die Freisetzung von NO ist VEGF-abhängig
- Nach VEGF-Inhibition geringere NO Menge → Vasokonstriktion, Erhöhung des gesamten peripheren Widerstands → RR ↑
- Effekte von VEGF auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron werden diskutiert

¹HICKLIN DJ, ELLIS LM: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J. Clin. Oncol. (2005) 23:1011–1027. ²YANG R, THOMAS GR, BUNTING S et al.: Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. J. Cardiovasc. Pharmacol. (1996) 27:838–844. ³SANE DC, ANTON L, BROSNIHAN KB: Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis (2004) 7:193–201.

Hypertonie unter Avastin®-Therapie:

- Jeden Grades: bis zu 34,0 % vs bis zu 14% im Vergleichsarm
- Grad 3 und 4: 0,4 % – 17,9 %
- Hypertensive Krise: bis zu 1 % vs bis zu 0,2% im Vergleichsarm

- Blutdruckkontrolle
 - Vor Therapiebeginn und alle 2 bis 3 Wochen während der Therapie
 - Therapieunterbrechung zur Behandlung einer schweren Hypertonie
 - Bei bekannter Hypertonie in kürzeren Intervallen
 - Therapieabbruch bei hypertensiver Krise

Therapieempfehlungen

- Grad I: keine Therapie empfohlen, Überwachung intensivieren
- Grad II: Weiter Überwachung, fakultativ antihypertensive Monotherapie
- Grad III: Unterbrechung der Avastin®-Therapie, bis RR < 150/100 mmHg, ggf. Ansetzen oder Intensivierung einer antihypertensiven Therapie (2-fach- oder 3-fach-Kombination)
- Grad IV: Absetzen der Avastin®-Therapie, adäquate antihypertensive Therapie

FI Avastin® Stand August 2010.

Miles D, European Journal of Cancer Supplements (2008) Vol 6; Arriaga et al. Supportive Cancer Therapy (2006) Vol 3; Izzedine et al., Annals of Oncology (2009) 20: 807-815

- Unklar, wahrscheinlich abhängig von VEGF-bedingten Effekten auf die glomerulären Kapillaren
- Im Säugetiermodell konnte gezeigt werden, daß VEGF einen mitogenen Effekt auf glomeruläre Endothelzellen hat und eine Rolle im glomerulären Reparaturmechanismus spielt
- Bei VEGF-Inhibition daher erhöhte Rate an Kapillarschäden
- Folge: Proteinurie I

Proteinurie – Einteilung nach CTCv3.0:

	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Proteinurie	keine	1+ oder 0,15 – 1,0 g/24 Stunden	2+/3+ oder 1,0 – 3,5 g/24 Stunden	4+ oder > 3,5 g/24 Stunden	Nephrotisches Syndrom

¹SANE DC, ANTON L, BROSNIHAN KB: Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis (2004) 7: 193–201.

Maßnahmen:

- Regelmäßige Urinkontrolle (Stick), ab 2+ 24-Stunden-Sammelurin
- Proteinurie Grad I
 - Keine
- Proteinurie $> 2,0$ g/24 Stunden
 - Unterbrechen der Avastin®-Therapie bis Gesamteiweiß $< 2,0$ g/24 Stunden
 - Wenn binnen drei Monaten dieser Zustand nicht erreicht wird, Absetzen der Avastin®-Therapie und weitere nephrologische Diagnostik

- Seltenes, aber lebensbedrohliches Ereignis (~1 – 2 % aller mit Avastin® behandelten Patienten)
- Häufigstes gemeinsames Merkmal:
- intraabdominale Entzündung aufgrund Magengeschwür, Tumornekrose, Divertikulitis oder chemotherapiebedingter Colitis
- Anzeichen und Symptome von MD-Perforationen sollten den Ärzten vertraut sein:
 - Neu aufgetretene, akute Schmerzen
 - Übelkeit
 - Erbrechen
- Bei Patienten mit MD-Perforation ist Avastin® dauerhaft abzusetzen

Pathogenese:

- Unklar, wahrscheinlich multifaktorielles Geschehen. Häufiger bei Patienten mit vorhergegangener Abdominalchirurgie (kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom) und peritonealer Aussaat
- Keine Risikofaktoren bekannt!

GI-Perforation – Einteilung nach CTCv3.0:

	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
GI-Perforation	keine	Asymptomatisch, nur in der Bildgebung	Intervention erforderlich, i. v. Infusion < 24 Stunden	Operative Intervention erforderlich	Lebensbedrohliche Folge

¹KOZLOFF M, COHN A, CHRISTIANSEN N et al.: Safety of bevacizumab among patients receiving first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer – updated results from a large observational study in the US (BRiTE). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Gastroenterol. Symp. (2006):247 (Abstract).



© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.0

Further
Information

References

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Key-Toxicities – Small Molecules / Antibodies

Oxford
LoE

- **Trastuzumab: flue like syndrom at first application**
Cardiotoxicity, CHF (°3/4 ca. 4 %)

- **Lapatinib: diarrhea, rash, fatigue**

- **Bevacizumab: hypertension , fatigue, bleeding (<2 %),
proteinuria**

