

# ***Aktuelle Therapie des Aszites bei gastrointestinalen Tumoren***



**Helmut Oettle**

**Praxis und Tagesklinik**

**Friedrichshafen**

**&**

Charité Campus Virchow-Klinikum

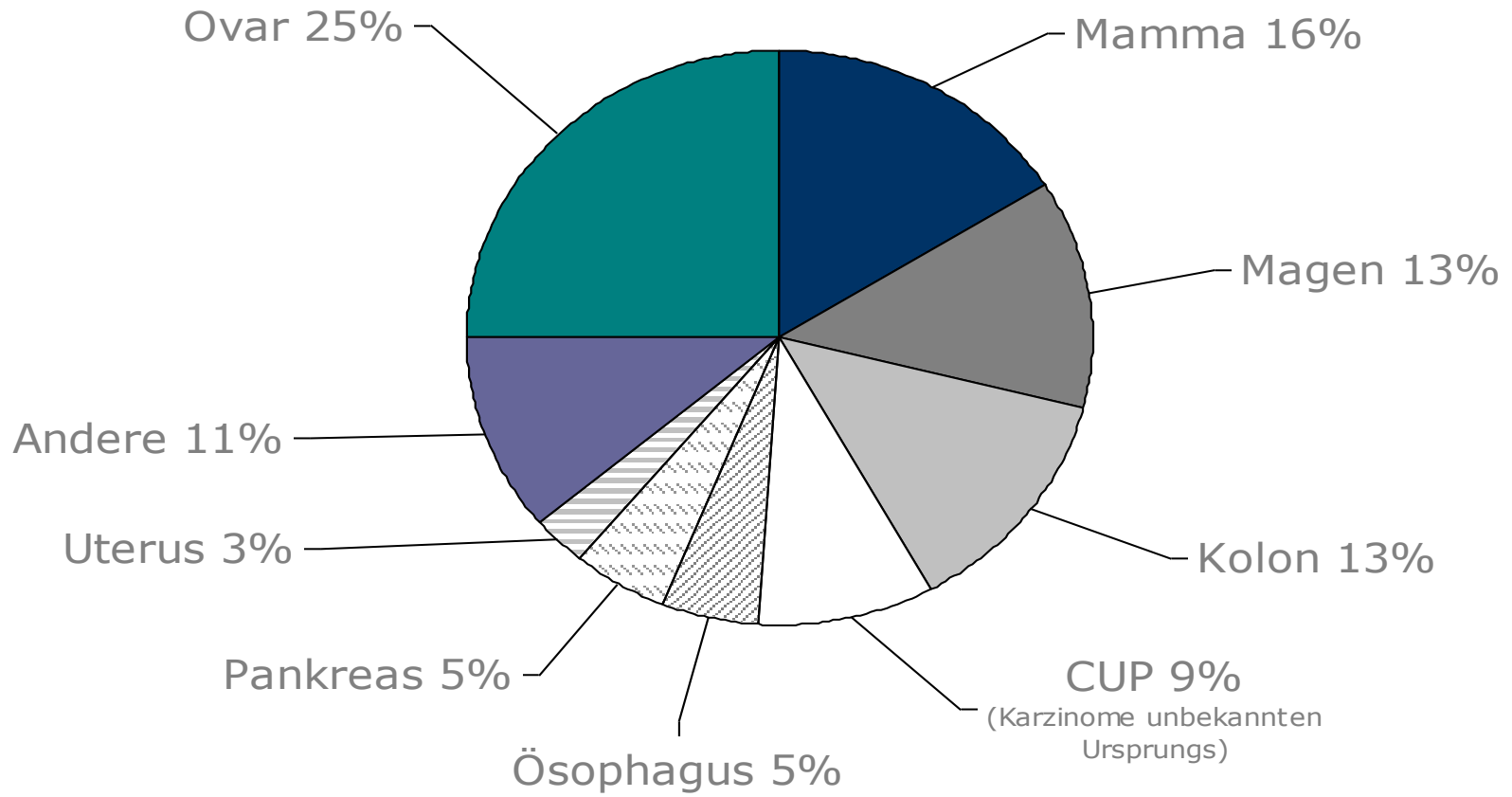
Zentrum für Tumormedizin

Direktor Prof. Dr. B. Dörken

helmut.oettle@charite.de

# Primäre Karzinome als Ursache für malignen Aszites

HELMUT OETTLER



# *Therapieoptionen maligner Aszites*

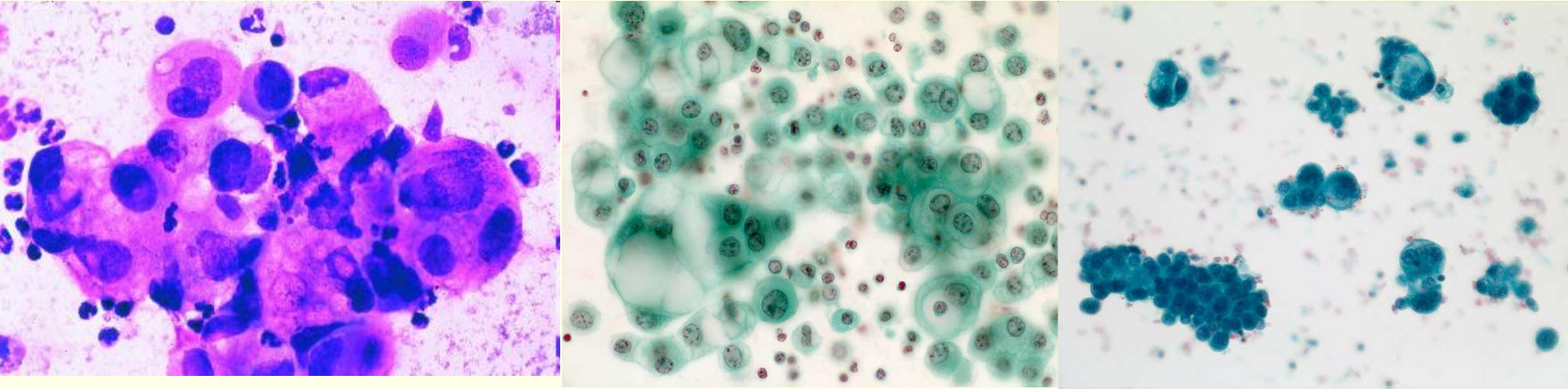
HELMUT OETTLER

- Punktionen!
- Diuretika?
- Systemische Chemotherapie?
- Intraperitoneale Chemotherapie?
- HIPEC?
- Symptomatische Behandlung /Schmerztherapie!



# *Aszitespunktion -Parazentese*

HELMUT OETTLER



- Gute, aber nur kurze Symptomkontrolle
- Infektionsgefahr, Peritonitis (< 1%)
- Eiweiß- & Salzverlust, ggf. Albuminsubstitution

# *Aszitespunktion*

## *Komplikationen*

HELMUT OETTLER

- Darmperforation
- Blutung Einstichstelle
- Abdominale Blutung
- Fistel
- Entzündungen (Erysipel/ abd.Abszess )
- Hypotonien
- Katheterkomplikationen



# ***Intraperitoneale Chemotherapie***

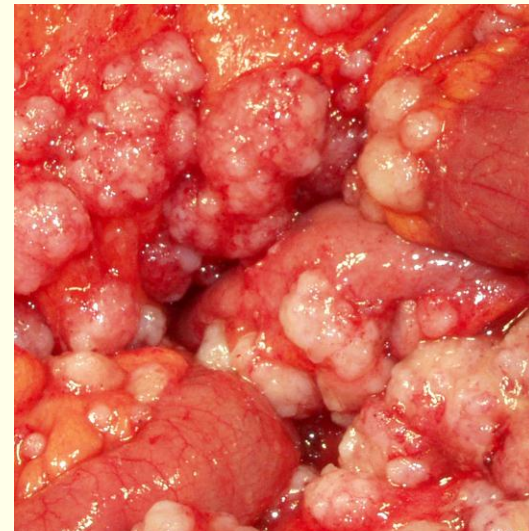
HELMUT OETTLER

## **Wirkung von hohen Dosen zytotoxischer Substanzen auf peritoneale Tumorzellen mit geringerem Toxizitätsprofil!**

- geringe Penetration (1 mm) in Tumorgewebe
- (un)gleichmäßige Verteilung der Chemotherapeutika
- notwendige Flüssigkeitsvolumina für adäquate Verteilung nicht definiert
- kann schmerzhaft sein (Chemoperitonitis!)
- wird teilweise resorbiert und macht systemische NW
- höhere Nebenwirkungen unter ip-Therapie

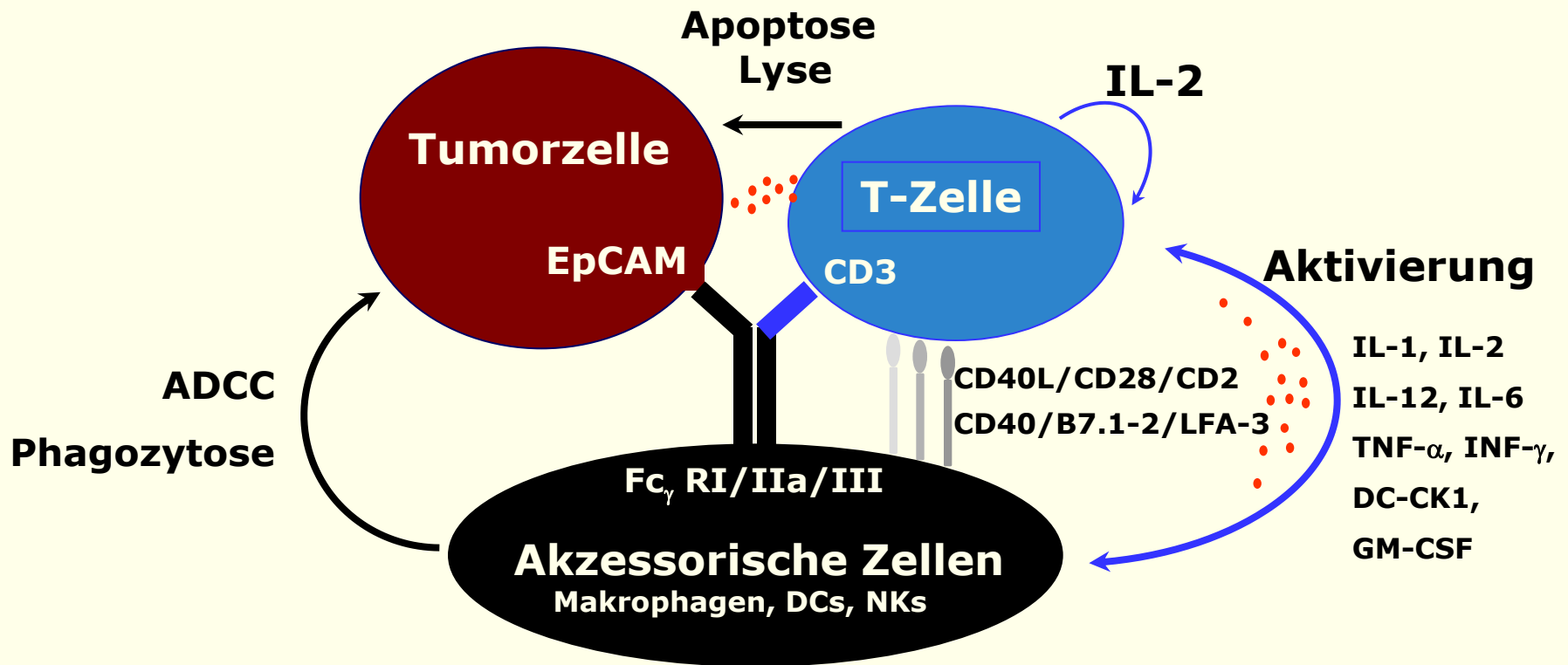
## **Beispiele eingesetzte Zytostatika:**

***Cisplatin, 5-FU, Methotrexat.  
Carboplatin, Taxane***



# Trifunktionaler Antikörper Catumaxomab: Induktion einer verstärkten Immunantwort

HELMUT OETTL



# ***EpCAM***

## ***Expression in normalem Gewebe***

---

HELMUT OETTLE

Oral cavity

Oesophagus

Stomach

Duodenum

Jejunum

Ileum

Colon

Rectum

Salivary gland

Pancreas

Bile ducts

Gallbladder

Trachea

Bronchi

Lung acini

Kidney

Ureter

Bladder

Urethra

Thyroid gland

Parathyroid gland

Adrenal gland

Pituitary gland

Prostate

Epididymus

Seminal vesicles

**Ovary**

Oviduct

Uterus/cervix

Mammary gland

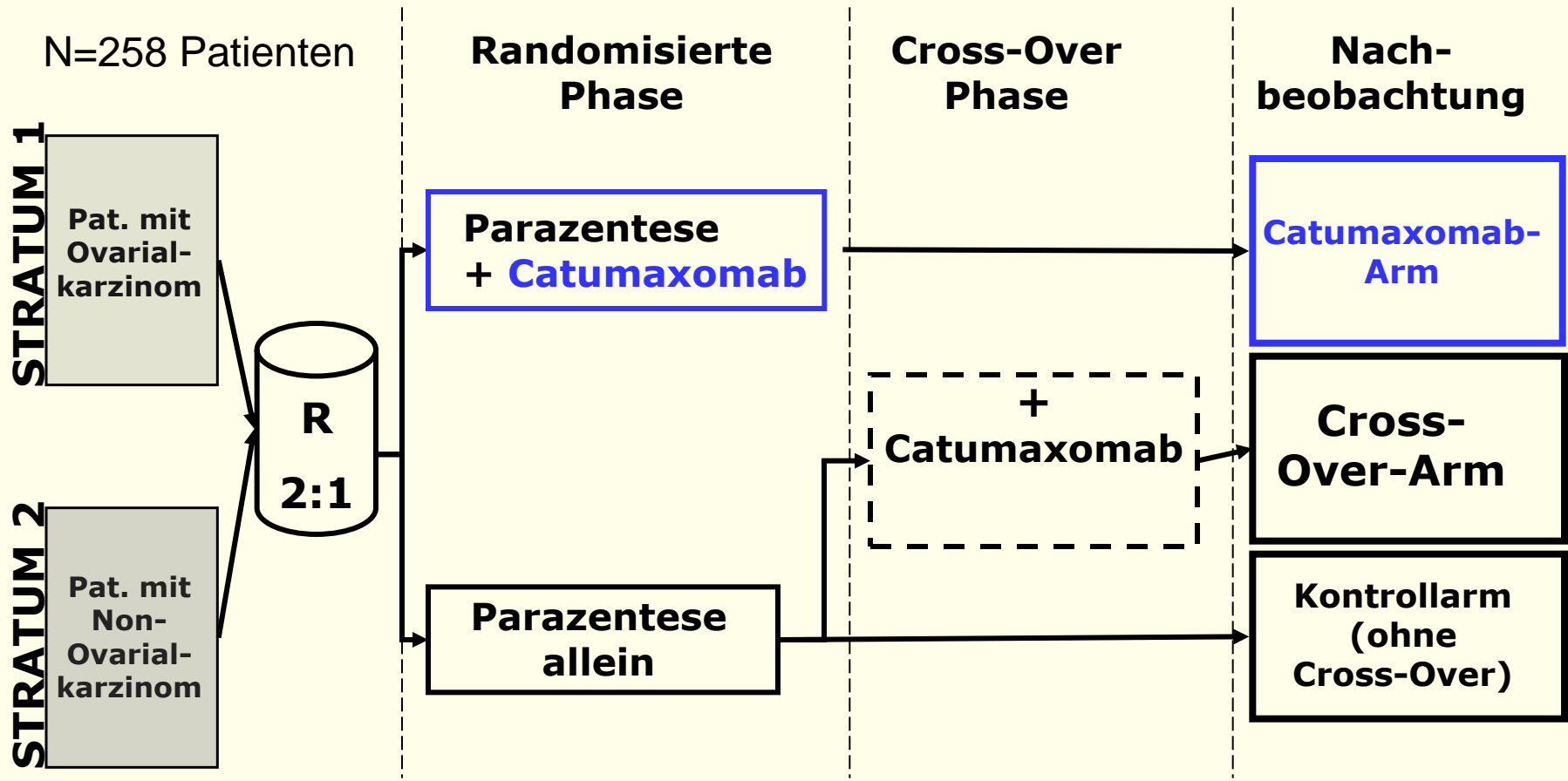
Thymus

Tonsils

Skin (hair follicles and  
sweat glands)

# Studiendesign inklusive aller Studienphasen

HELMUT OETTLER



# *Applikation von Catumaxomab direkt in den Peritonealraum*

HELMUT OETTLER

Schema der intraperitonealen Applikation von Removab®

Tag	0	3	7	10	20
i.p. Infusion Nr.	1	2	3	4	
Removab®-Dosis	10 µg	20 µg	50 µg	150 µg	

# Endpunkte der Studie

HELMUT OETTLER

## Primärer Endpunkt

- Punktionsfreies Überleben, definiert als:
  - Zeit bis zur nächsten therapeutischen Punktion ODER
  - Zeitpunkt des Todes(je nach dem, was zuerst eintritt)

## Wichtige sekundäre Endpunkte

- Gesamtüberleben
- Zeit bis zur Tumorprogression
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Aszites-Anzeichen und Symptome
- Zeit bis zur nächsten therapeutischen Punktion



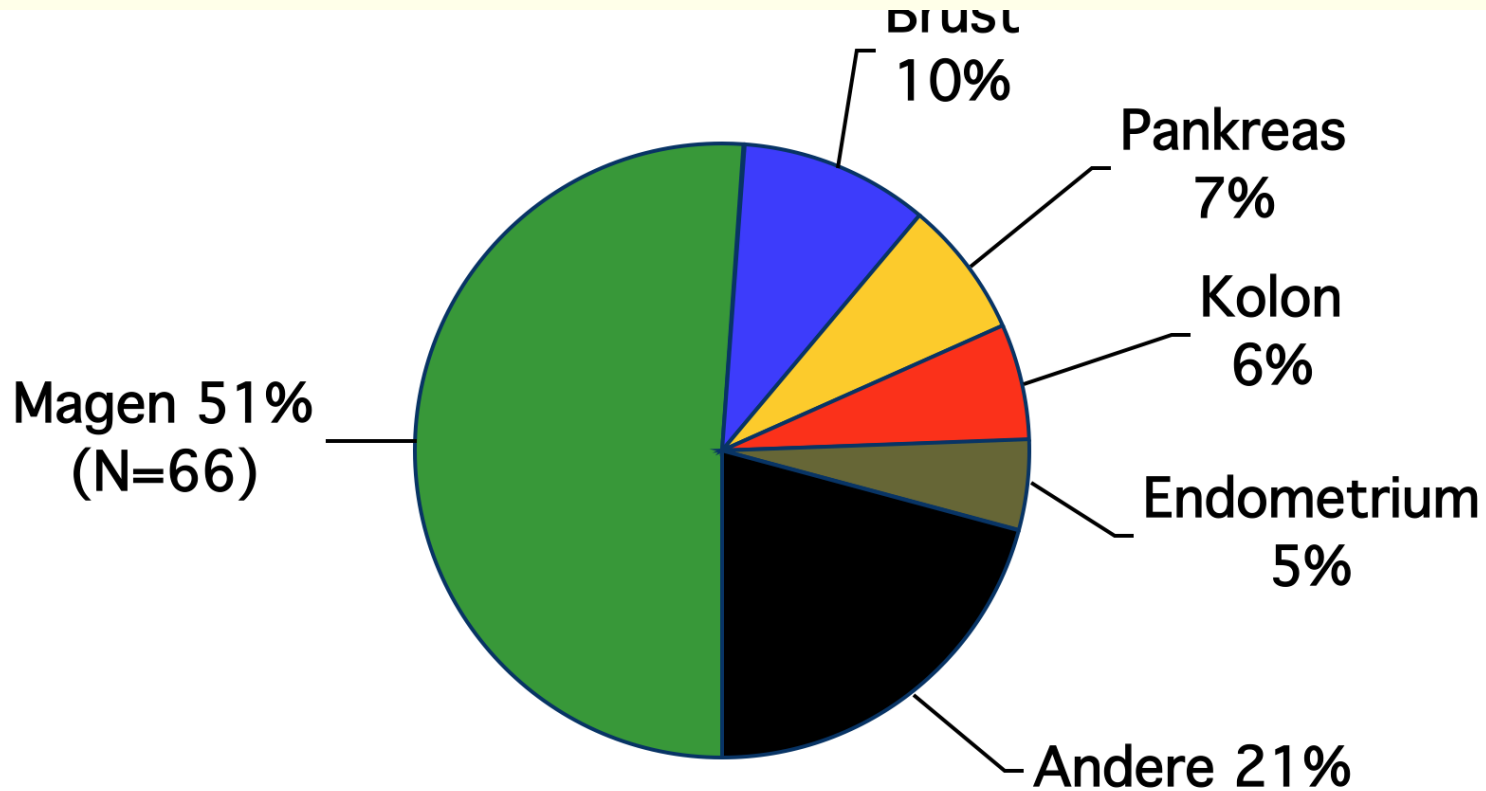
# *Haupt-Einschlusskriterien*

HELMUT OETTLE

- EpCAM-positive Tumorzellen in der Aszitesflüssigkeit
- Symptomatischer Aszites mit einem Volumen  $>1$  l
- Mindestens eine vorhergehende Punktion innerhalb der letzten 5 Wochen vor dem Screening
- Karnofsky-Index  $\geq 60$
- Resistenz gegenüber Chemotherapie beziehungsweise Chemotherapie nicht länger durchführbar

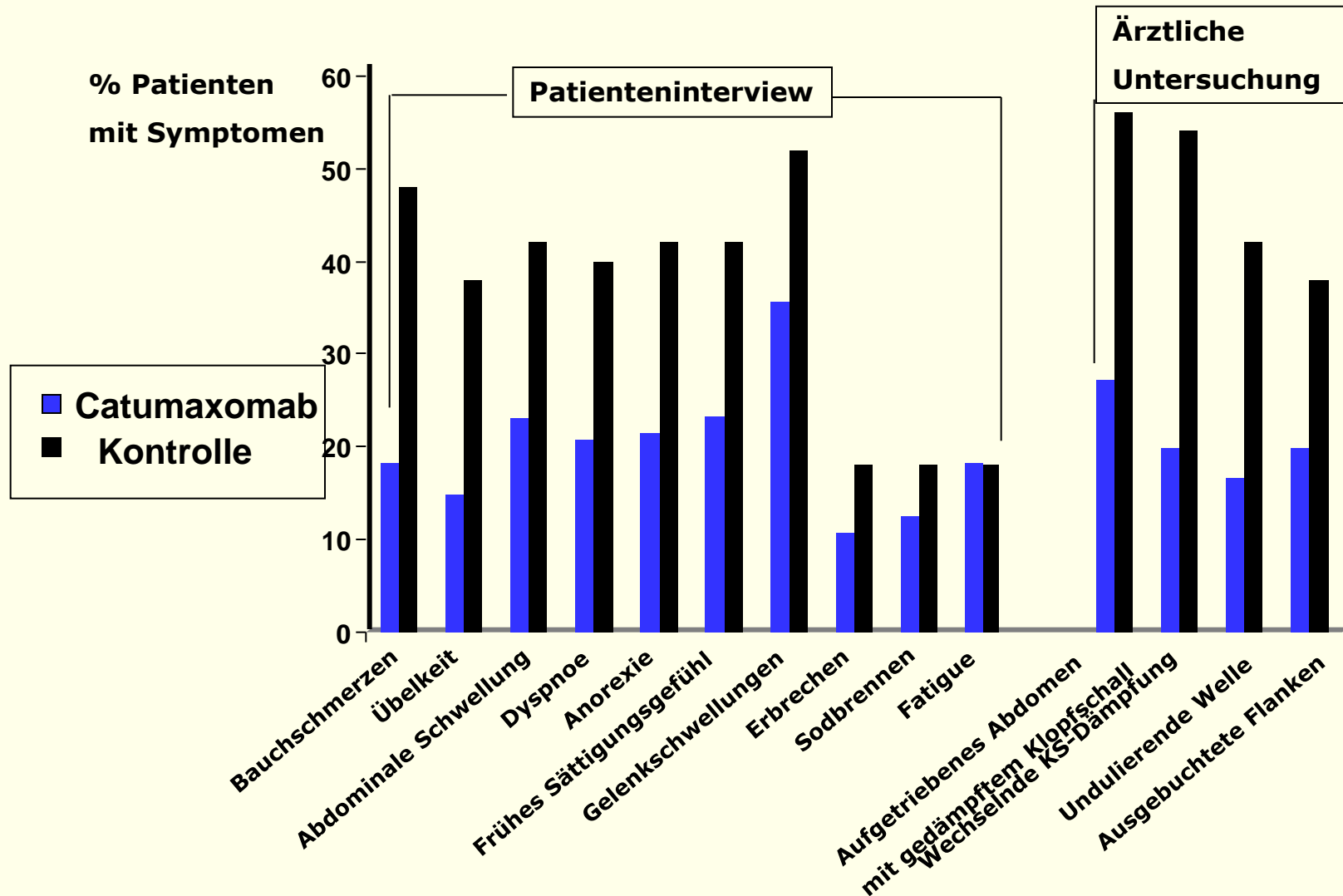
# *Verteilungsmuster der Karzinome im Non-Ovar-Stratum*

HELMUT OETTLER



# *Catumaxomab vermindert Aszitesymptome klinisch signifikant*

HELMUT OETTLER



# Sicherheitsprofil von Catumaxomab

HELMUT OETTLER

## Klinisch relevante Nebenwirkungen

(in % aller Patienten (N=157\*,  $\geq 10\%$ ), CTCAE-Grade\*\*)

Durch Zytokinfreisetzung bedingt	Alle Grade (%)	Grad $\geq 3$ (%)	Mediane Dauer*** (Tage)
Fieber	60,5	5,7	2
Übelkeit	33,1	3,2	1
Erbrechen	27,4	2,5	1
Schüttelfrost	13,4	1,3	1
<b>Andere</b>			
Bauchschmerzen	42,7	9,6	2
Fatigue	10,8	3,2	2
Diarrhöe	10,2	1,9	2,5

\*Quelle: Gepoolte Analyse der Zulassungsstudie; \*\* Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, Version 3, 10. Juni 2003; \*\*\* bezogen auf CTCAE Grad  $\geq 3$

# Sicherheitsprofil von Catumaxomab

HELMUT OETTLÉ

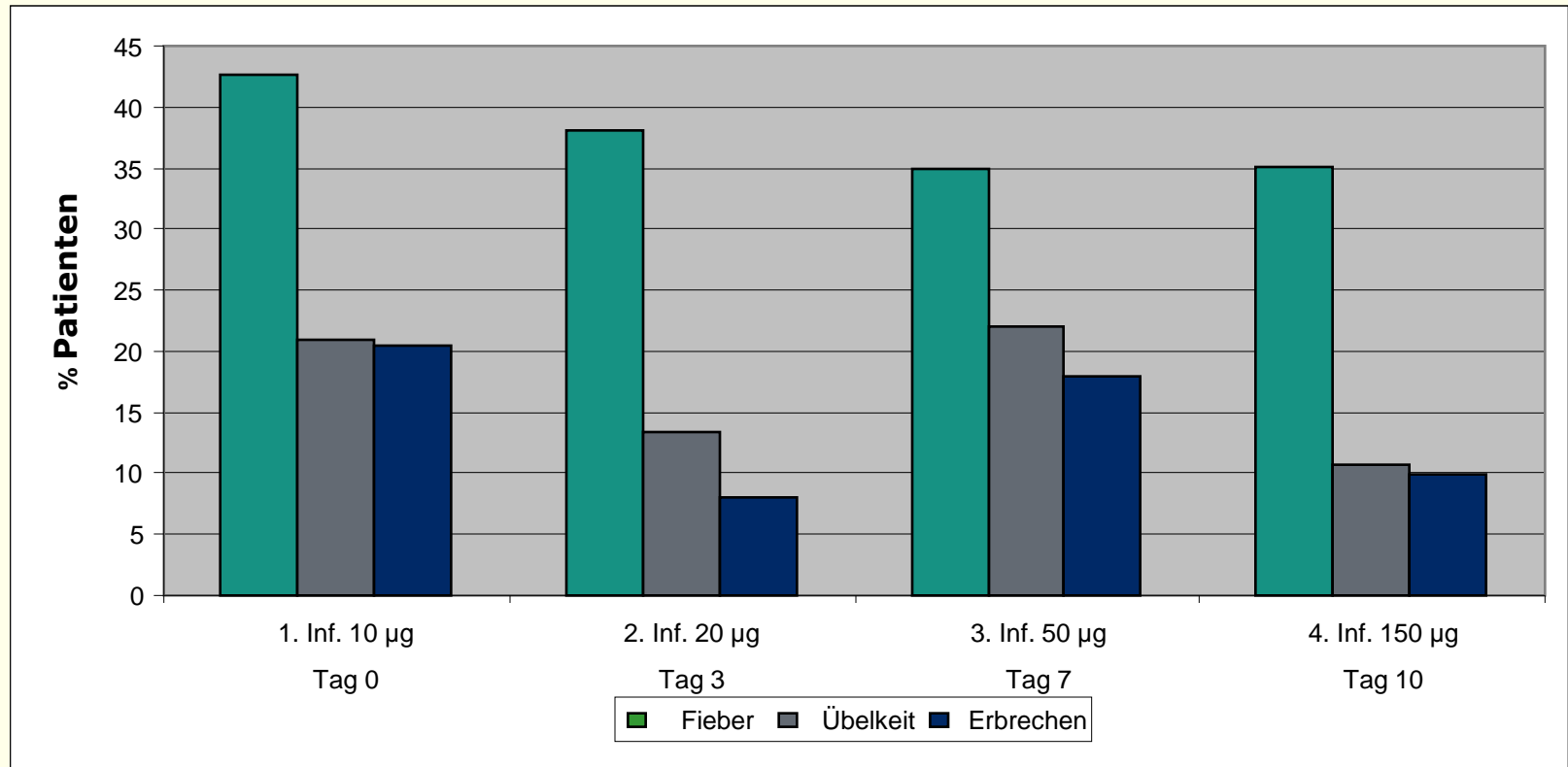
**Klinisch nicht relevante Nebenwirkungen**  
(in % aller Patienten (N=157\*,  $\geq 10\%$ ), CTCAE-Grade\*\*)

<b>Laborparameter</b>	<b>Alle Grade (%)</b>	<b>Grad <math>\geq 3</math> (%)</b>	<b>Mediane Dauer*** (Tage)</b>
<b>Erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)</b>	<b>14,6</b>	<b>4,5</b>	<b>20</b>
<b>Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT)</b>	<b>11,5</b>	<b>5,7</b>	<b>7</b>
<b>Lymphopenie</b>	<b>14,0</b>	<b>7,0</b>	<b>3</b>
<b>Leukozytose</b>	<b>10,2</b>	<b>1,3</b>	<b>5,5</b>

•Quelle: Gepoolte Analyse der Zulassungsstudie; \*\* Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, Version 3, 10. Juni 2003; \*\*\* bezogen auf CTCAE Grad  $\geq 3$

# Zytokin-assoziierte Nebenwirkungen bleiben trotz steigender Dosis konstant

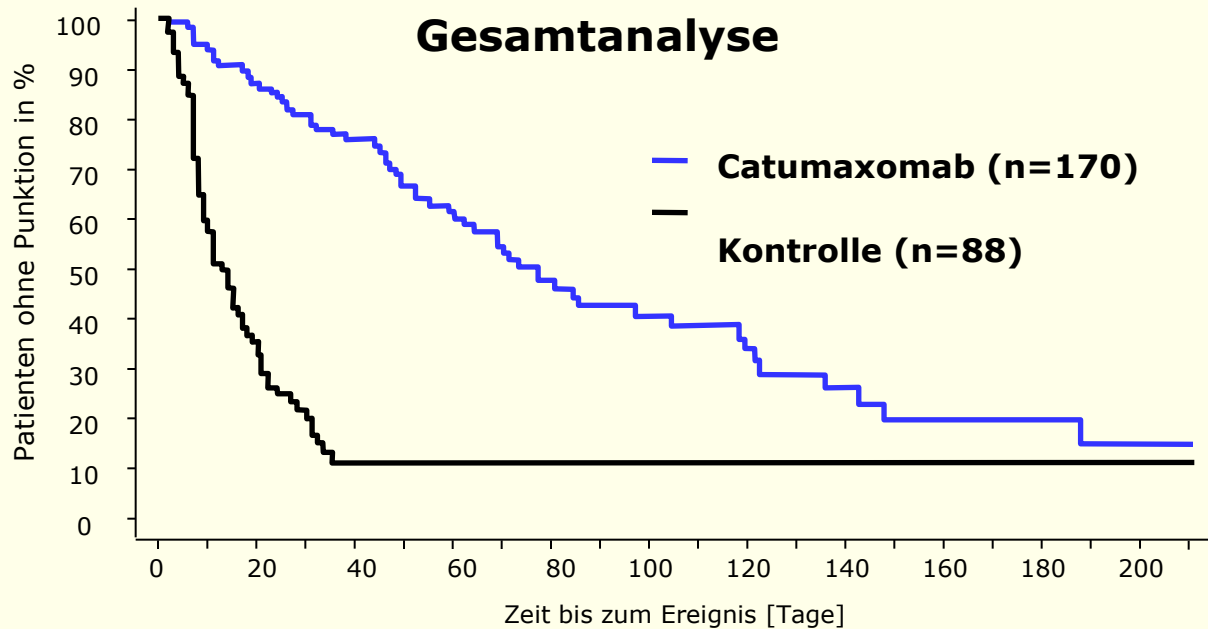
HELMUT OETTL



⇒ Trotz 15-fach höherer Dosis kein Ansteigen von Nebenwirkungen

# Catumaxomab verlängert die Zeit bis zur nächsten Punktion deutlich

HELMUT OETTLER



**Unabhängig von der Tumorentität**

Ovarialkarzinom

Karzinome anderer Organe

Magenkarzinom



**77 vs. 13 Tage**

**71 vs. 11 Tage**

**80 vs. 15 Tage**

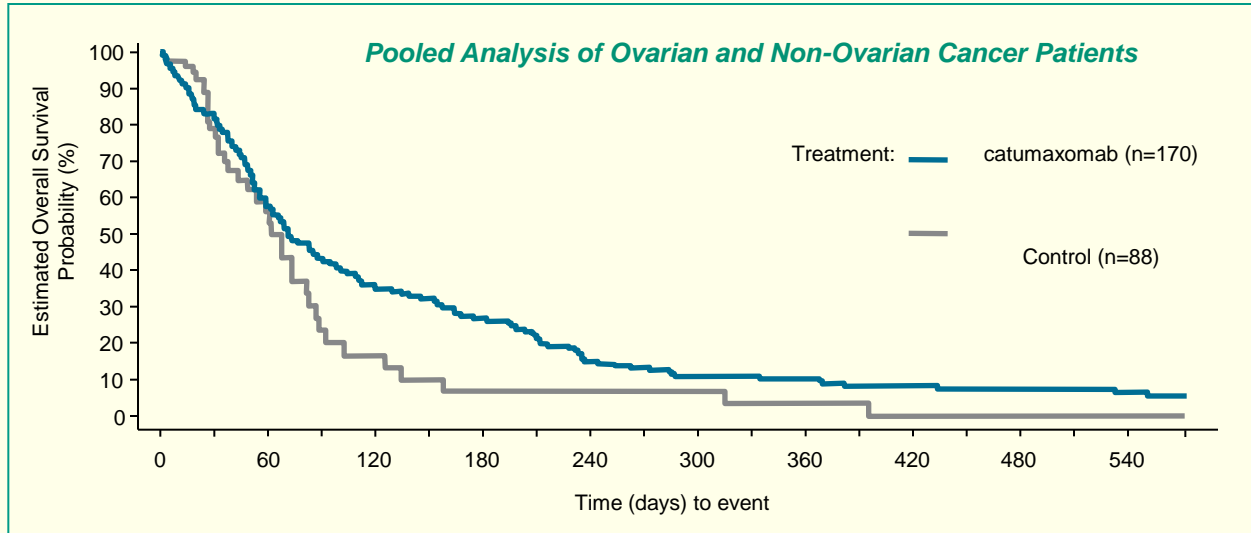
**118 vs. 15 Tage**

**p < 0.0001**

# Gesamtüberleben

(Kaplan-Meier estimates; full analysis set)

HELMUT OETTLÉ



## Median Overall Survival in days

	Pooled Population	Pooled Population (per protocol)	Ovarian Cancer Stratum	Non-Ovarian Cancer Stratum	Gastric Cancer Subgroup
Catumaxomab (Number of pat. with event)	<b>72</b> (144)	<b>86</b> (107)	<b>110</b> (66)	<b>52</b> (78)	<b>71</b> (43)
Control (Number of pat. with event)	<b>68</b> (38)	<b>68</b> (34)	<b>81</b> (14)	<b>49</b> (24)	<b>44</b> (12)
Difference [Factor]	<b>4</b> [1.1]	<b>18</b> [1.3]	<b>29</b> [1.4]	<b>3</b> [1.1]	<b>27</b> [1.6]
p-value (log-rank test)	0.0846	0.0085	0.1543	0.4226	0.0313

# ***Sicherheitsprofil von Catumaxomab: Zusammenfassung***

HELMUT OETTLE

- Nebenwirkungen waren meist mild bis moderat
- Häufigste Nebenwirkungen beruhen auf Wirkmechanismus von Catumaxomab (Zytokinausschüttung) → erwartet und in der Regel vollkommen reversibel
- Vergleichbares Muster der Nebenwirkungen in beiden Strata
- Mehrzahl an Patienten erhielt alle 4 Infusionen:
  - 69 (86%) Patienten mit Ovariakarzinomen
  - 62 (80,5%) Patienten mit Karzinomen anderer Organe
- Keine Catumaxomab-bedingten Todesfälle im randomisierten Studienteil

# ***Zugelassen als erster trifunktionaler Antikörper in der Europäischen Union seit Mai 2009***

HELMUT OETTLER

## **Catumaxomab: Wer sollte? / Wer sollte eher nicht therapiert werden?**

THERAPIE	EHER NICHT
Therapierefraktärer und symptomatischer maligner Aszites	Sehr kurze Lebenserwartung (präfinal)
EpCAM pos. Tumor	Stark reduzierter AZ
Zustand erlaubt prinzipiell weitere symptomatische bzw. andere (spätere) medikamentöse Therapie	Ileus, symptomatischer Subileus
	Akute (latente) Infektion

Keine alleinigen Entscheidungskriterien

Alter  
Laborparameter  
Tumorbefallmuster

# ***Indikation von Catumaxomab***

HELMUT OETTLER

- Catumaxomab (Removab<sup>®</sup>) ist indiziert zur intraperitonealen Behandlung des malignen Aszites bei Patienten mit **EpCAM-positiven Karzinomen**, für die **keine Standardtherapie** zur Verfügung steht oder bei denen diese **nicht mehr anwendbar** ist.
- Weitere klinische Studien zur Erweiterung der Indikation
  - früher Einsatz im multimodalen Behandlungskonzept
  - Verbesserung des Gesamtüberlebens?