

"Zielgerichtete Tumorthérapien: wie unterscheidet sich das klinische Management zur konventionellen Therapie?"

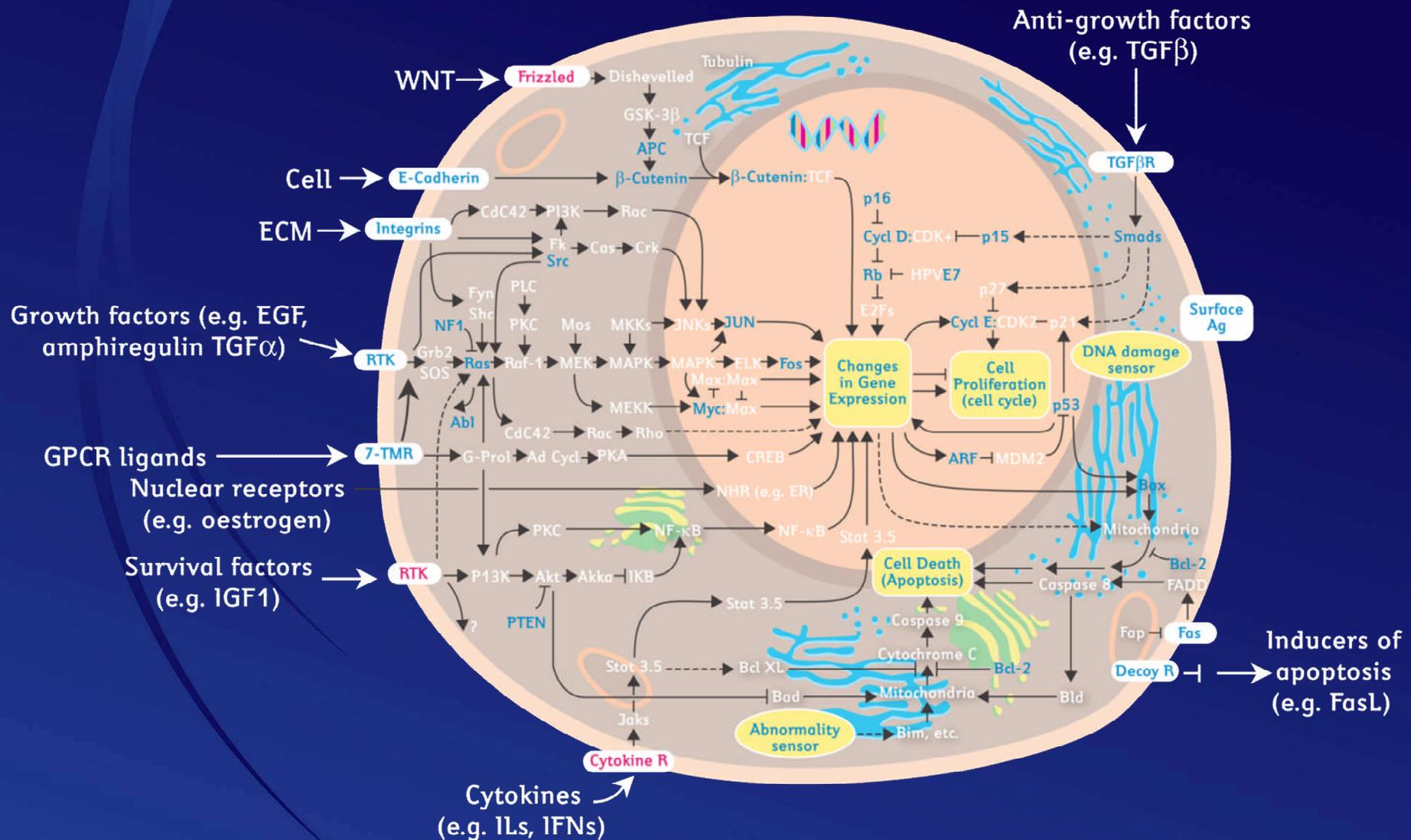
K. Jordan

Department für Innere Medizin IV
Direktor: Prof. H.-J. Schmoll
Onkologie/Hämatologie

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



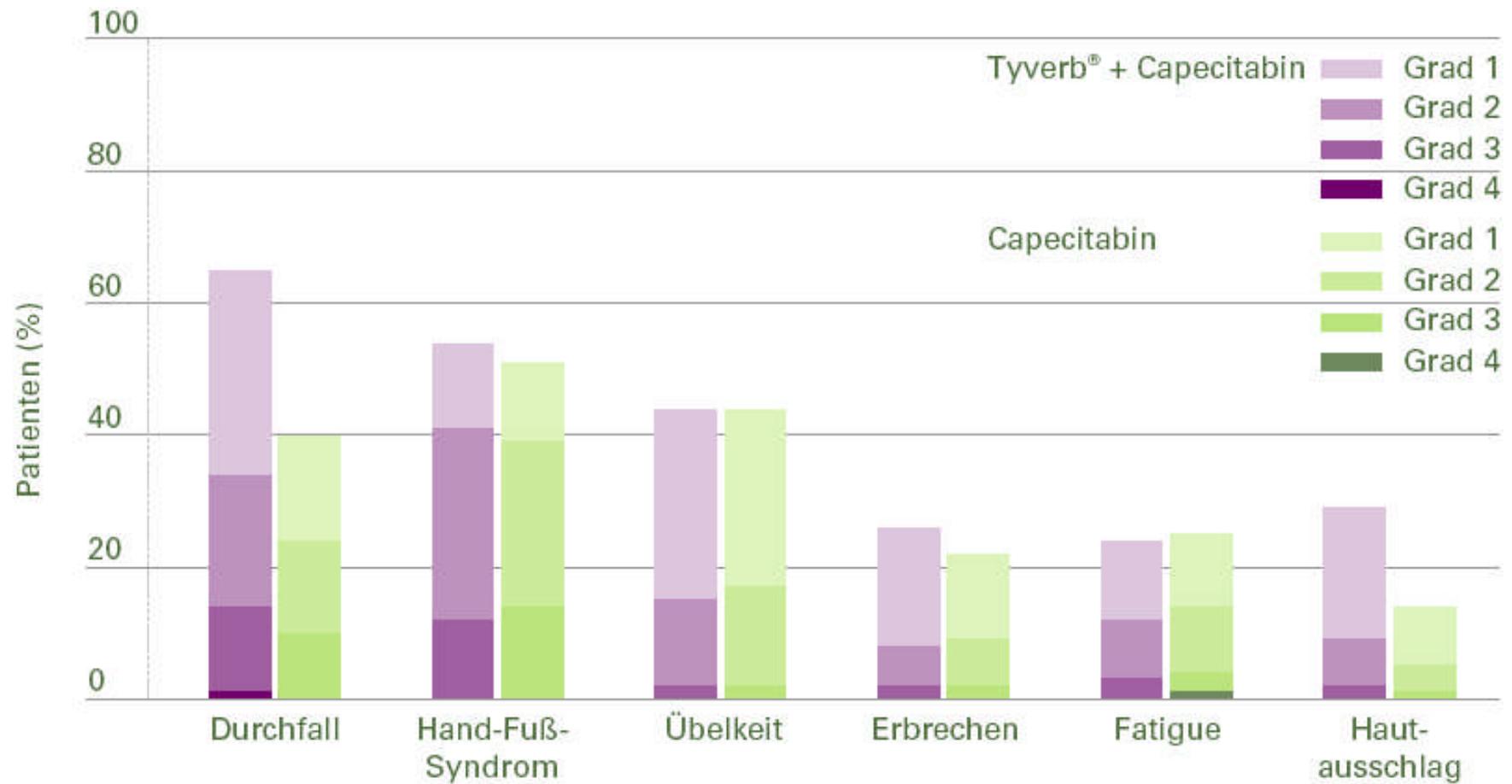
Die auftretenden Nebenwirkungen sind nicht einfach kausal zu erklären!



Focus

Drug	Class	Target	Approval
<i>Agents primarily inhibiting the VEGF pathway</i>			
Bevacizumab (Avastin [®])	mAb	VEGF	CRC, NSCLC, RCC, BC phase III development
Cediranib	TKI	VEGFR2	
<i>Agents inhibiting multiple tyrosine kinases including VEGF</i>			
Sorafenib (Nexavar [®])	MTKI/KI	VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-Kit, Flt-3, Raf ^a	HCC, RCC
Sunitinib (Sutent [®])	MTKI	VEGFR1, VEGFR3, PDGFR, c-Kit, Flt-3, RET	RCC, GIST
<i>Agents primarily inhibiting the EGF pathway</i>			
Trastuzumab (Herceptin [®])	mAb	HER-2	BC
Cetuximab (Erbix [®])	mAb	EGFR	CRC, head and neck cancer
Panitumumab (Vectibix [®])	mAb	EGFR	K-ras wild-type refractory CRC
Erlotinib (Tarceva [®])	TKI	EGFR	NSCLC, pancreatic cancer
Lapatinib (Tyverb [®])	TKI	EGFR, HER-2	BC
<i>Agent inhibiting the mTOR pathway</i>			
Temsirolimus (Torisel [®])	KI	mTOR ^a	RCC, MCL
Everolimus (Afinitor [®])	KI	mTOR ^a	in development phase III

Potentielle Nebenwirkungen Lapatinib



Mögliche/besondere Nebenwirkungen der „small molecules“

1. Depression
 2. **Dermatotoxizität (Hand-Fuß- Syndrom, Dermatitis)**
 3. **Diarrhoe**
 4. **Fatigue**
 5. Hyperglycämie, Hypertriglycidämie, Hypercholesterinämie
 6. Hypothyreose
 7. **Kardial (QT-Zeit-Verlängerung, Herzinsuffizienz)**
 8. Mucositis
 9. Neutropenie
 10. Pulmonale Nebenwirkungen: Dyspnoe, Pneumonitis
 11. Thrombopenie
 12. Übelkeit/Erbrechen
- Interaktionen

Diarrhoe

Diarrhoe (Beispiele)

Medikament	CTC: alle Grade	≥ Grad 3
Lapatinib [°]	42%	10%
Sorafenib	43%	2%
Sunitinib	53%	5%
Everolimus**	17%	2%
Temserolimus	27%	<1%

[°] meist innerhalb der ersten 6 Therapietage

[°] Chan et al. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings 2007*;25(18S):Abstract 9125 und Poster

* In Kombination mit IFN alpha (Escudier *Lancet Oncol*, 2007)

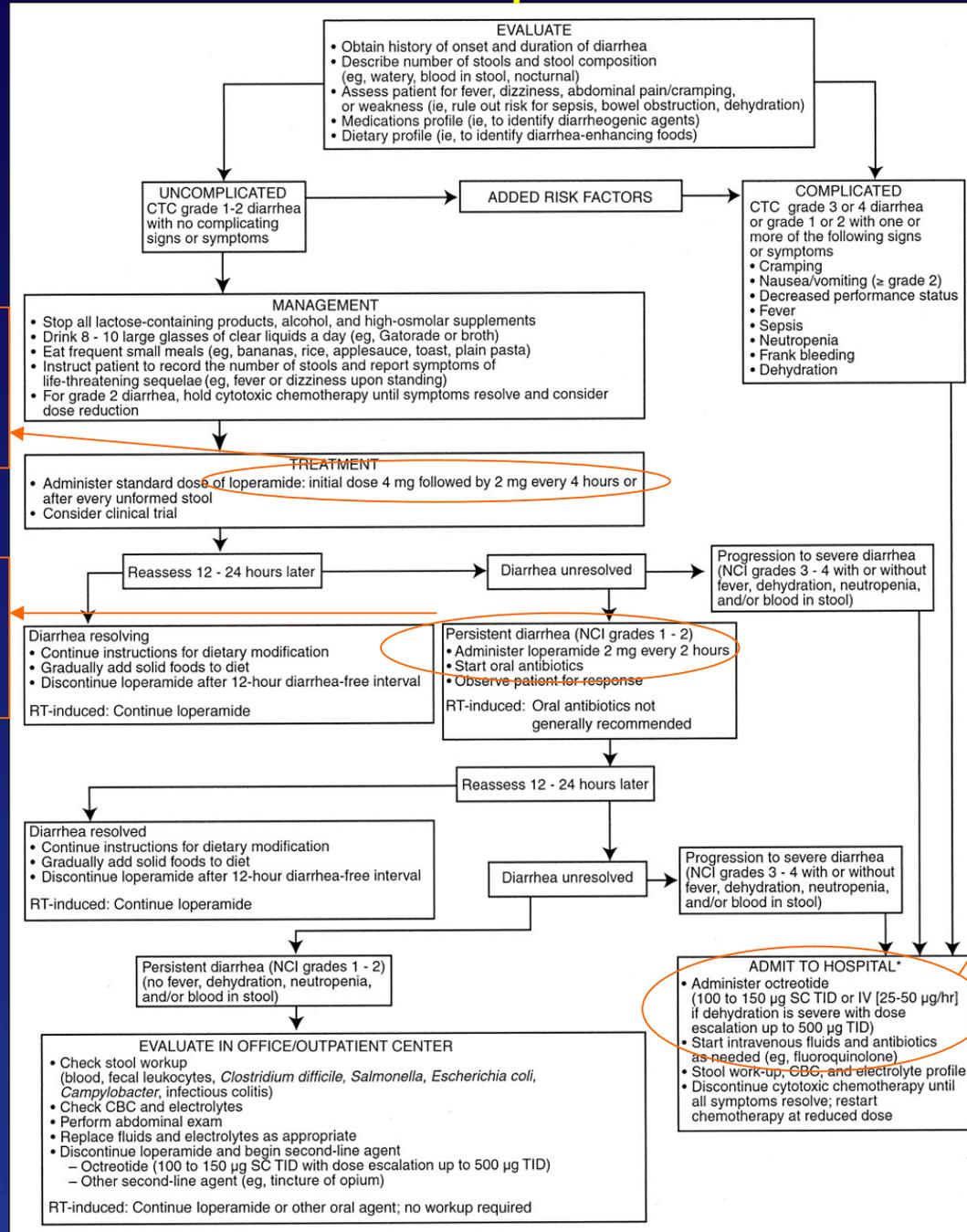
**Daten aus der RECORD-1 Studie, Motzer *Lancet* 2008, Rini, *JCO* 2009, Bohjani *EurUrol* 2007

Flow Chart zur chemotherapie-induzierten Diarrhoe

Loperamid
2 mg alle 4h

Loperamid
2 mg alle 2h

Octreotid
100-150µg
3xtgl ⇒ bis
500µg 3xtgl



Diarrhoe: Maßnahmen

Spezielle Maßnahmen Loperamid:¹

- Standarddosis Loperamid verabreichen
 - Initiale Dosis: 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 4 h oder nach jedem ungeformten Stuhl
 - Bei Besserung der Symptomatik ggf. Fortsetzung der Loperamid-Therapie bis mindestens 12 h keine Diarrhoe mehr auftritt
 - Bei Persistenz der Diarrhoe Grad 1–2: Fortsetzung der Loperamid-Therapie mit 2 mg alle 2 h, ggf. Gabe von oralen Antibiotika
 - Bei Diarrhoe \geq Grad 2: Unterbrechung der zytotoxischen Chemotherapie bis zur Besserung der Symptomatik;¹ Absetzen oder Unterbrechung der Behandlung mit Lapatinib in Betracht ziehen.²

Vorgehen bei Diarrhoe Grad 3/4 durch Lapatinib

- Besserung der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger kann die Behandlung mit Lapatinib 1.250 mg / Tag wieder aufgenommen werden.²
- Bei erneutem Auftreten der Toxizität: Wiederaufnahme der Behandlung mit Lapatinib mit 1.000 mg / Tag.²

Weitere Therapie- Optionen

- Keine Studien: Diarrhoe und Targeted drugs
- **Opiumtinktur**¹, 3xtgl.- 15.Trpf.
- **Budesonid**^{2,3} 3mg 3xtgl.: widersprüchliche Studienergebnisse, Phase III Studie zeigte keine überzeugende Wirkung in der Prophylaxe der irinotecan induzierten Diarrhoe
- **Neomycin**⁴ 660mg 3xtgl. für 3d: Keine geeignete Prophylaxe der irinotecan induzierten Diarrhoe
- **Celecoxib**⁵: im Mausmodell Reduktion der irinotecan induzierten Diarrhoe

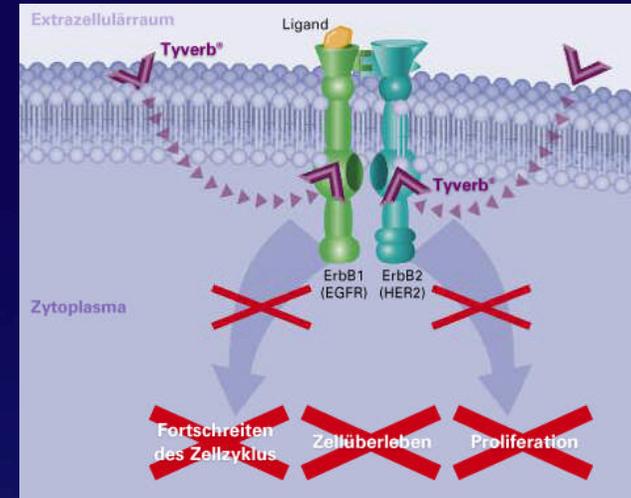
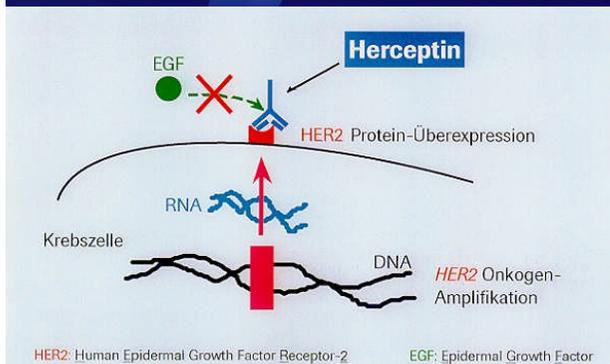
¹Benson, A B. J Clin Oncol; 22:2918-2926 2004, ²Karthaus M. Oncology 2005; 68: 326-332

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

⁵Trifan OC. Cancer Res 2002; 62: 5778-5784.

Kardiale Ereignisse

Rationale



- HER2 ist bei ca. 20% der Patienten mit Mamma-Ca überexprimiert
- HER2 spielt eine Schlüsselrolle in der Prävention der Kardiomyopathie
- Medikamente, die HER2 hemmen, müßten erwartungsgemäß eine kardiale Dysfunktion hervorrufen

LVEF Cardiac Toxicity Criteria (NCI-CTCAE* Version 3)

Toxicity Grade	Features
1	Asymptomatic, resting LVEF < 60% - 50%
2	Asymptomatic, resting LVEF < 50% - 40%
3	Symptomatic CHF responsive to intervention; resting LVEF < 40% - 20%
4	Refractory or poorly controlled CHF; resting LVEF < 20%; ventricular assist device, ventricular reduction surgery, or heart transplant indicated

*Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. Publish date August 9, 2006.
Available at <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.

Neuere Therapeutika (Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren)

Medikament	toxischer Dosisbereich	Kardiotox.	Inzid.
Trastuzumab (Herceptin®)	Empfohlene Dosis	CHF, Kardiomyopathie	3-28%
Lapatinib (Tyverb®)	Empfohlene Dosis	CHF, Kardiomyopathie	<2%
Imatinib (Glivec®)	Empfohlene Dosis	CHF	<1%
Bevacizumab (Avastin®)	Empfohlene Dosis	HTN, Thrombose, Kardiomyopathie	5-20%
Sunitinib (Sutent®)	Empfohlene Dosis	HTN, Thrombose, Kardiomyopathie	10-30 %
Sorafenib (Nexavar®)	Empfohlene Dosis	HTN, Thrombose, Kardiomyopathie	3-17%

Merkmale der Änderung der linksventrikulären Auswurfraction unter Lapatinib^{1,2}

- LVEF–Abnahmen im Allgemeinen reversibel und nicht progressiv
 - Mittlere Dauer 4,8 Wochen¹
 - Asymptomatisch bei 1,4%, symptomatisch bei 0,2%
- Die meisten symptomatischen Ereignisse sprachen sofort auf Standardtherapie an²
- Bei der Mehrheit der Patienten mit LVEF-Verminderung waren vor der Lapatinib-Behandlung Störfaktoren vorhanden²

1. Perez et al. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 9):Abstract 1420, Kongress -Präsentation (ESMO 2006);

2. Perez et al. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006;24(18S):Abstract 583



Haut

Sicherheitsprofil von Lapatinib: kombinierte Analyse der Inzidenz der Hautereignisse^{1, 2}

- 46% der Hautereignisse unter Lapatinib- und 40% derjenigen ohne Lapatinib-Therapie entwickelten sich früh (zwischen den Tagen 1 und 14) und sind normalerweise selbstlimitierend.
- Bei den meisten (87%) Hautereignissen war keine Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung erforderlich.

Dermatitis unter Lapatinib (in Kombination mit Capecitabin)



Grad 1

26%



Grad 2



Grad 3

2%

Hautausschlag: Management

- Die Anwendung von topischen Steroiden oder Antibiotika kann bei leichteren Fällen von Hautausschlag im Zusammenhang mit Tyrosinkinaseinhibitoren wirksam sein.^{1, 2}
- Bei Hautausschlag \geq Grad 2 sollte eine Unterbrechung oder das Absetzen der Behandlung mit Lapatinib in Betracht gezogen werden.³
- Bei Besserung der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger kann die Behandlung mit Lapatinib 1.250 mg / Tag wieder aufgenommen werden.³
- Bei erneutem Auftreten der Toxizität: Wiederaufnahme der Behandlung mit Lapatinib mit 1.000 mg / Tag.³

1. Moy B et al. *Oncologist* 2007; 12 (7) : 756–65.

2. Robert C et al. *Lancet Oncol* 2005; 6 (7) : 491–500.

3. Fachinformation Tyverb®, Stand Juni 2008.

Fatigue

Fatigue

Medikament	CTC: alle Grade
Lapatinib	10-18%
Sorafenib	37%
Sunitinib	58%
Everolimus	23%
Temserolimus	39-51%

**Daten aus der RECORD-1 Studie, Motzer Lancet 2008
Belmont Ann Oncol 2008, Rini, JCO 2009, Bohjani EurUrol 2007

Fatigue-Syndrom

Definition:

Ganzkörperliches Gefühl einer emotionalen, mentalen und physischen Erschöpfung.

Es besteht ein Mißverhältnis zwischen der vorausgegangenen Belastung und dem Erschöpfungsgefühl, das sich durch Schlaf nicht aufheben lässt.

Therapieansätze

DARAN DENKEN (DD: Fatigue/ Depression)!
Hypothyreose (21-85% bei Sorafenib und Sunitinib):
TSH Bestimmung

1. Supportive Psychotherapie
2. Körperliches Training
3. Medikamentöse Behandlung
 - a) Transfusion/Erythropoietine
 - b) Psychostimulantien (Methylphenidat)
 - c) Steroide: Dexamethason, positive anekdotische Berichte mit „Low-dose-Dexamethason“
 - d) Serotoninwiederaufnahme-Hemmer
 - e) Amantadine: nur bei MS Patienten eingesetzt

Interaktionen

Wechselwirkungen bei der Resorption im „milieu exterieur“

- Interaktionen werden begünstigt durch:
 - Verschiebung des pH-Wertes
 - Verlängerung/ Verkürzung der Verweildauer im GI Trakt
 - Komplexbildung
 - Art der Nahrung
- Einnahmehinweise müssen beachtet werden:
 - Lapatinib: entweder 1h vor oder 1h nach dem Essen
 - Sorafenib: auf nüchternen Magen
 - Sunitinib: mit oder ohne Nahrung

Metabolisierung Cytochrom P 450

- Lapatinib ist ein Substrat von CYP3A4
- Lapatinib hemmt in vitro CYP3A4 und CYP2C8
- Die gleichzeitige Gabe von Lapatinib und starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 sollte deshalb vermieden werden

Ein anderes Beispiel:



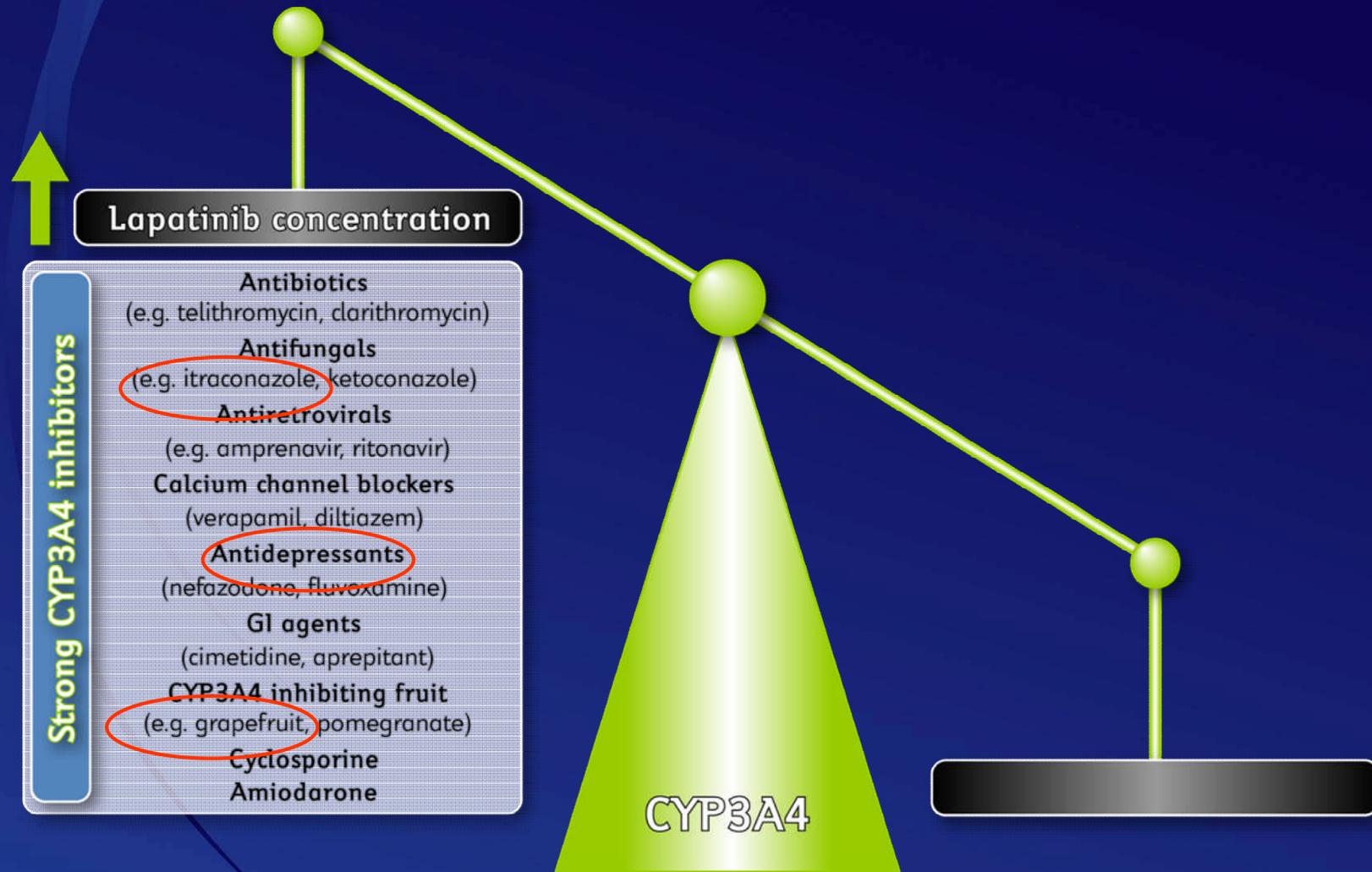
Ginkgo und



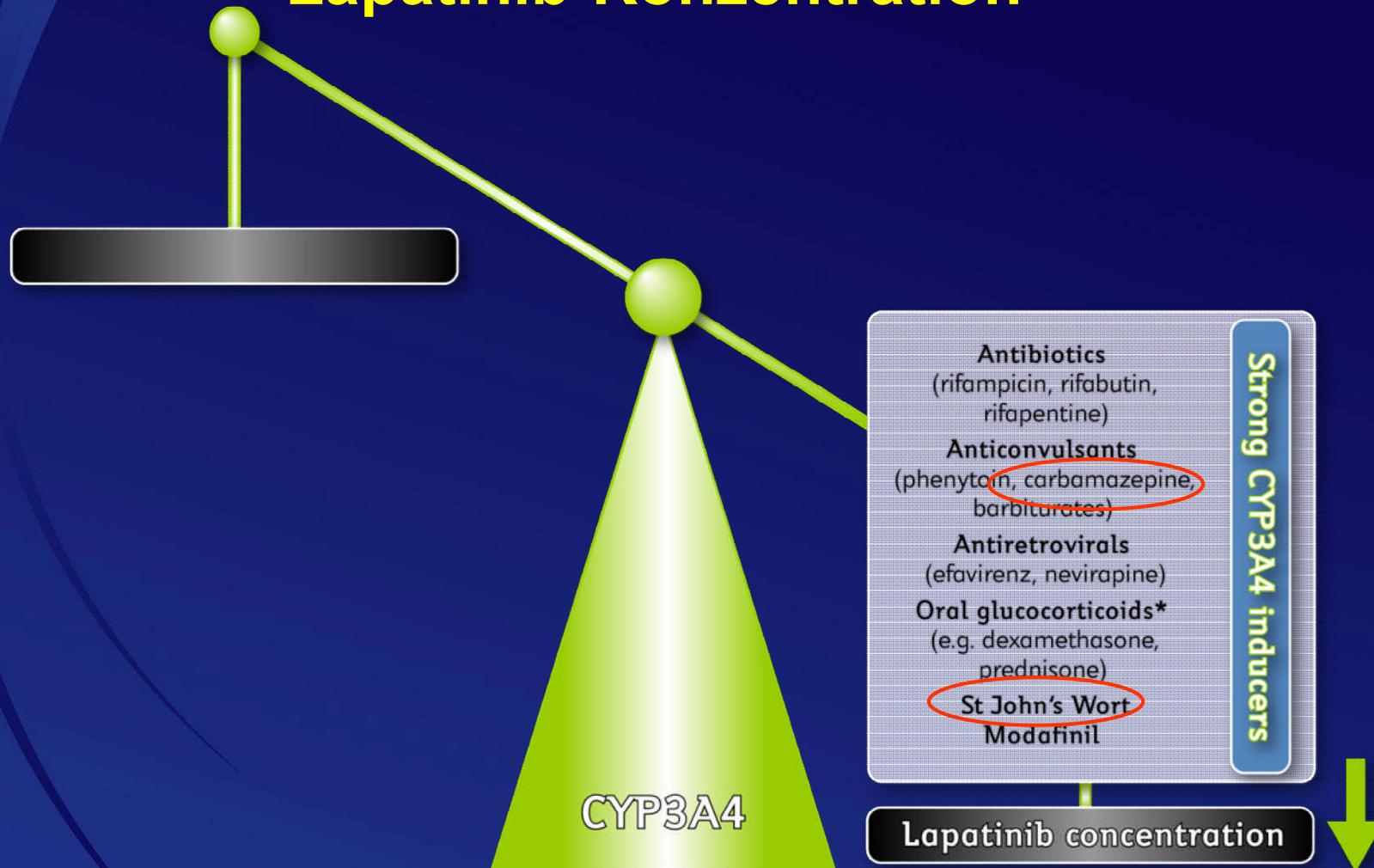
Johanniskraut induzieren CYP2D19:

Markumarspiegel: ↓; Quick Wert: ↑

Starke CYP3A4-Hemmer führen zu erhöhten Lapatinib-Konzentrationen¹



Bekannte CYP3A4-Induktoren vermindern Lapatinib-Konzentration¹



*Tägliche Glukokortikoid-Dosen (oral) $\leq 1,5$ mg Dexamethason (oder Äquivalent) sind möglich, ebenso wie Kurzzeitanwendung von Steroiden (≤ 2 Wochen)

Nausea/Emesis

Emetogenes Potential -orale Zytostatika-

High (>90%)	Hexamethylmelamin, Procarbazin
Moderate (30–90%)	Cyclophosphamid, Temozolomid, Vinorelbin, Imatinib
Low (10–30%)	Capecitabin, Fludarabin, Etoposid, Everolimus, Lapatinib , Lenalidomid, Sunitinib, Thalidomid
Minimal (<10%)	Chlorambucil, Hydroxyurea, L-Phenylalanine mustard, 6-Thioguanine, Methotrexat, Gefitinib, Erlotinib, Sorafenib

Die antiemetische Therapie muss bei oralen Zytostatika individualisiert werden



Fazit

Conclusion I

- Das Nebenwirkungsspektrum der Targeted drugs unterscheidet sich von den konventionellen Zytostatika
- Das entsprechende Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Substanzklassen sollte gekannt werden:
 - Hypothyreose (MTKI)
 - Hand-Fuss-Syndrom (MTKI)
 - Pneumonitis (mTor- Inhibitoren)
 - Hyperlipidämie/ Hyperglycämie (vornehmlich mTor-Inhibitoren)
 - Fatigue, Diarrhoe, Mucositis, Nausea/Emesis (alle)

Zusammenfassung: Nebenwirkungsspektrum von Lapatinib

- Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse ist leicht (Grad 1 oder 2)
- Der Beginn des Auftretens von Diarrhoe und Hautereignissen in Verbindung mit Lapatinib ist vorhersehbar (d.h. typischerweise in der frühen Behandlungsphase)
- Diarrhoea und Hautausschläge können mit definierten Behandlungsleitlinien gut kontrolliert werden
- Kardiale Risiken sind unter Lapatinib-Therapie gering

1. Chan et al. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007;25(18S):Abstract 9125 und Poster; 2. Blackwell et al. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007;25(18S):Abstract 9102 und Poster; 3. Perez et al. *Ann Oncol* 2006;17 (Suppl 9):Abstract 1420; 4. Perez et al. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 9):Abstract 1420 Präsentation; 5. Perez et al. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006;24(18S):Abstract 583.