

Kinaseinhibitoren

in der Onkologie



Jürgen Barth

StiL-Studienzentrale
Medizinische Klinik IV
Universitätsklinik Gießen



Kinaseinhibitoren

- ◆ Crizotinib#
 - ◆ Dasatinib
 - ◆ Erlotinib
 - ◆ Everolimus
 - ◆ Gefitinib
 - ◆ Imatinib
 - ◆ Lapatinib
 - ◆ Nilotinib
 - ◆ Pazopanib
 - ◆ Sorafenib
 - ◆ Sunitinib
 - ◆ Temsirolimus
 - ◆ Vandetanib#
 - ◆ Vemurafenib#
- ALK+ NSCLC
 - CML
 - NSCLC, Pankr.
 - RCC
 - NSCLC
 - CML, GIST
 - Mamma-CA
 - CML
 - RCC
 - RCC, Leber-CA
 - mRCC, GIST
 - RCC, MZL
 - Thy
 - M. Melanom
- 2+250 mg/d
 - 100 mg/d + X
 - 100 mg/d
 - 10 mg/d
 - 250 mg/d
 - 400 – 800 mg/d
 - 1250 mg/d
 - 2*300/2*400 mg/d
 - 800 mg/d
 - 2*400 mg/d
 - 50 mg/d (> 25 und < 87,5)
 - 25 mg/175 → 75 mg
 - 300 mg/d
 - 960 mg/d (2* 2*240 mg)

Belegte Indikationen

- CML
 - NSCLC
 - (m)RCC
 - GIST
 - Pankreas
 - Mamma
 - Leber
 - Mantelzelllymphom
 - Schilddrüse
 - Malignes Melanom
- Dasatinib, Imatinib, Nilotinib
Crizotinib#, Erlotinib, Gefitinib
Everolimus, Pazopanib,
Sorafenib, Sunitinib,
Temsirolimus
Imatinib, Sunitinib
Erlotinib
Lapatinib
Sorafenib
Temsirolimus
Vandetanib#
Vemurafenib#

Hemmziele der smKI

Crizotinib#	ALK, HGFR, c-Met, RON (Recepteur d'Origine Nantais)
Dasatinib	BCR/Abl, Src-Familie (Src, Lyn, Lck, Hck, Yes, Fyn), c-Kit, PDGF-R- β , RAF, EPHA2
Erlotinib	ErbB1
Everolimus	mTOR
Gefitinib	ErbB1, (ErbB2?)
Imatinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Lapatinib	ErbB1, ErbB2
Nilotinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Pazopanib	VEGFR- (-1 bis -3), PDGFR- α und - β , FGFR-1 und -3, Kit, Itk, Lck, c-Fms
Sorafenib	RAF (C-RAF, B-RAF, Raf-1), VEGF-R (-2 + -3), PDGF-R- β , c-KIT, FLT-3
Sunitinib	c-Kit, VEGF-R (-1 bis -3), PDGF-R, RET, FLT-3
Temsirolimus	mTOR
Vandetanib#	VEGFR2, RET, BRK, TIE2, EPH, EGFR, Src-Familie
Vemurafenib#	B-RAF ^{V600E} , C-RAF, A-RAF, wild-type B-RAF, SRMS, ACK1, MAP4K5, FGR

Hemmziele der smKI

Crizotinib#	ALK, HGFR, c-Met, RON (Recepteur d'Origine Nantais)
Dasatinib	BCR/Abl, Src-Familie (Src, Lyn, Lck, Hck, Yes, Fyn), c-Kit, PDGF-R- β , RAF, EPHA2
Erlotinib	ErbB1
Everolimus	mTOR
Gefitinib	ErbB1, (ErbB2?)
Imatinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Lapatinib	ErbB1, ErbB2
Nilotinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Pazopanib	VEGFR- (-1 bis -3), PDGFR- α und - β , FGFR-1 und -3, Kit, Itk, Lck, c-Fms
Sorafenib	RAF (C-RAF, B-RAF, Raf-1), VEGF-R (-2 + -3), PDGF-R- β , c-KIT, FLT-3
Sunitinib	c-Kit, VEGF-R (-1 bis -3), PDGF-R, RET, FLT-3
Temsirolimus	mTOR
Vandetanib#	VEGFR2, RET, BRK, TIE2, EPH, EGFR, Src-Familie
Vemurafenib#	B-RAF ^{V600E} , C-RAF, A-RAF, wild-type B-RAF, SRMS, ACK1, MAP4K5, FGR

Hemmziele der smKI

Crizotinib#	ALK, HGFR, c-Met, RON (Recepteur d'Origine Nantais)
Dasatinib	BCR/Abl, Src-Familie (Src, Lyn, Lck, Hck, Yes, Fyn), c-Kit, PDGF-R- β , RAF, EPHA2
Erlotinib	ErbB1
Everolimus	mTOR
Gefitinib	ErbB1, (ErbB2?)
Imatinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Lapatinib	ErbB1, ErbB2
Nilotinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Pazopanib	VEGFR- (-1 bis -3), PDGFR- α und - β , FGFR-1 und -3, Kit, Itk, Lck, c-Fms
Sorafenib	RAF (C-RAF, B-RAF, Raf-1), VEGF-R (-2 + -3), PDGF-R- β , c-KIT, FLT-3
Sunitinib	c-Kit, VEGF-R (-1 bis -3), PDGF-R, RET, FLT-3
Temsirolimus	mTOR
Vandetanib#	VEGFR2, RET, BRK, TIE2, EPH, EGFR, Src-Familie
Vemurafenib#	B-RAF ^{V600E} , C-RAF, A-RAF, wild-type B-RAF, SRMS, ACK1, MAP4K5, FGR

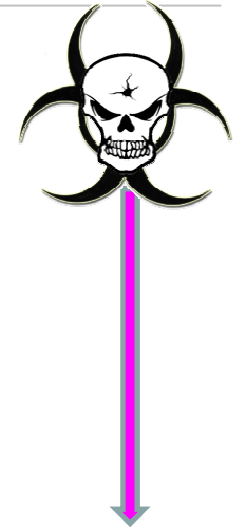
Korrekte Einnahme

Einnahme mit der Nahrung	Nüchter einnahme	Egal
Imatinib	Erlotinib	Crizotinib#
	Everolimus	Dasatinib
	Lapatinib	Gefitinib
	Nilotinib	Sunitinib
	Pazopanib	Vandetanib#
	Sorafenib	Vemurafenib#

TKI Metabolisierung

Arzneistoff	Substrat von	CYP-Inhibitor
Crizotinib#	CYP3A4/5	CYP3A4
Dasatinib	CYP3A4	CYP3A4, 2C8
Erlotinib	CYP3A4, 1A1, 1A2	CYP(1A1), 3A4, 2C8
Everolimus	CYP3A4	CYP3A4, 2D6
Gefitinib	CYP3A4, 2D6	
Imatinib	CYP3A4	CYP3A4, 2C9, 2C19, 2D6
Lapatinib	CYP3A4/5, 2C8, 2C19	CYP3A4, 2C8/9
Nilotinib	CYP3A4	CYP3A4, 2C8/9, 2D6
Pazopanib	CYP3A4, (1A2, 2C8)	CYP2C8, 2D6, 3A4
Sorafenib	CYP3A4	CYP2C9, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 3A4
Sunitinib	CYP3A4	
Vandetanib#	CYP3A4	
Vemurafenib#	CYP3A4	CYP1A2, 2A6, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4/5

Organtoxizitäten smKI



smKI	ZNS	Nerven	Augen	Herz	Lunge Atemw	Schild- drüse	Leber, Galle	Magen- Darmtrakt	Niere, Harnwege	Knochen	Blutbildendes System	Kreislauf	Haut	KMR
Dasatinib	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Erlotinib	X	X	X		X		X	X			X		X	X
Everolimus	X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X
Gefitinib			X		X		X	X	X				X	X
Imatinib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lapatinib	X	X		X	X		X	X		X			X	X
Nilotinib	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Pazopanib		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sorafenib	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Sunitinib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Temsirolimus	X	X	X	X	X		(X)	X	X		X	X	X	X

X = häufig bis sehr häufig lt. FI
Orgatox. „weit gefasst“

Ausgewählte Toxizitäten

- GI
- Leber
- Haut & Anhangsgebilde
- Herz-Kreislauf
- Endokrin
- Spezielles

Ausgewählte Toxizitäten

Nebenwirkung mit
Konsequenzen

- GI
- **Alle** derzeit bekannten ATP Mimetika verursachen eine -z.T. dosislimitierende- **Diarrhöe** und mehr oder weniger starke **Übelkeit** und **Erbrechen**.
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen** 🤢
- Mit dem Patienten besprechen und definieren
- Handlungskonsequenzen
 - Einnahme-Stopp
 - Loperamid
 - Arzt/Pflegekontakt
 - Apotheke?
 - Etc.



Intervention

- ↳ Loperamid 2-4 mg alle 2 Stunden
 - ↳ Lapatinib höhere „Loading dose“ 4 mg
- ↳ nach 48 Stunden: Ciprofloxazin
- ↳ nach 72 Stunden: Hospitalisation + i.v. Hydratation
- ↳ Reserve: Octreotid / Budesonid / Opium

Ausgewählte Toxizitäten

- Leber
- **ALLE** smKI werden hepatisch metabolisiert
- Können zu Leberschäden führen
 - Z. T. spezifische Mechanismen
 - ErbB
- Hy`s Rule* findet Anwendung
 - S. FIs
 - Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation (2009)
 - DILI-Guideline
 - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)



Zimmermann, H.J., Drug-Induced Liver Disease, in Hepatotoxicity, 1978, Appleton-Century-Crofts: New York. p. 351-353.

Zimmermann, H.J., Drug-Induced Liver Disease, in Hepatotoxicity, 1999, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 428-433.

Bjornsson, E., Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. Clin Pharmacol Ther, 2006. 79(6): p. 521-8.

Bjornsson, E. and R. Olsson, Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. Hepatology, 2005. 42(2): p. 481-9.

Ausgewählte Toxizitäten

- Leber
- Stopp-Kriterien bzw. Empfehlungen die Arzneimittelgabe aus- oder abzusetzen nach der DILI-Guideline:
 - ALT oder AST $> 8 \times$ ULN
 - ALT oder AST $> 5 \times$ ULN für mehr als 2 Wochen
 - ALT oder AST $> 3 \times$ ULN **und** (Gesamtserumbilirubin $> 2 \times$ ULN **oder** INR > 1.5)
 - ALT oder AST $> 3 \times$ ULN mit Auftreten von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im oberen rechten Leberquadranten, Fieber, Rash und/oder Eosinophilie
- Regelmäßige Überwachung nötig

Ausgewählte Toxizitäten

- Haut & Anhangsgebilde
- Akne durch Anti-EGFR-smKIs (+ moAK)
Skin- & Nail Cracking
 - Erlotinib
 - Gefitinib
- Hand-Fuss-Syndrom, Rash/akne-ähnlicher Ausschlag
 - Everolimus
 - Sorafenib
 - Sunitinib
 - Temsirolimus
- Aktinische Keratosen/SCC durch RAF-Kinaseinhibitoren (?)
 - SoRAFenib
 - GSK 2118436
 - VemuRAFenib

Ausgewählte Toxizitäten

- Haut & Anhangsgebilde
 - Haut-
 - Sunitinib – gelbe Wirkstofffarbe
 - Haarverfärbung
 - Imatinib – Repigmentierung
 - Dasatinib
 - Pazopanib
 - Sunitinib
- } Ergrauen

Ausgewählte Toxizitäten

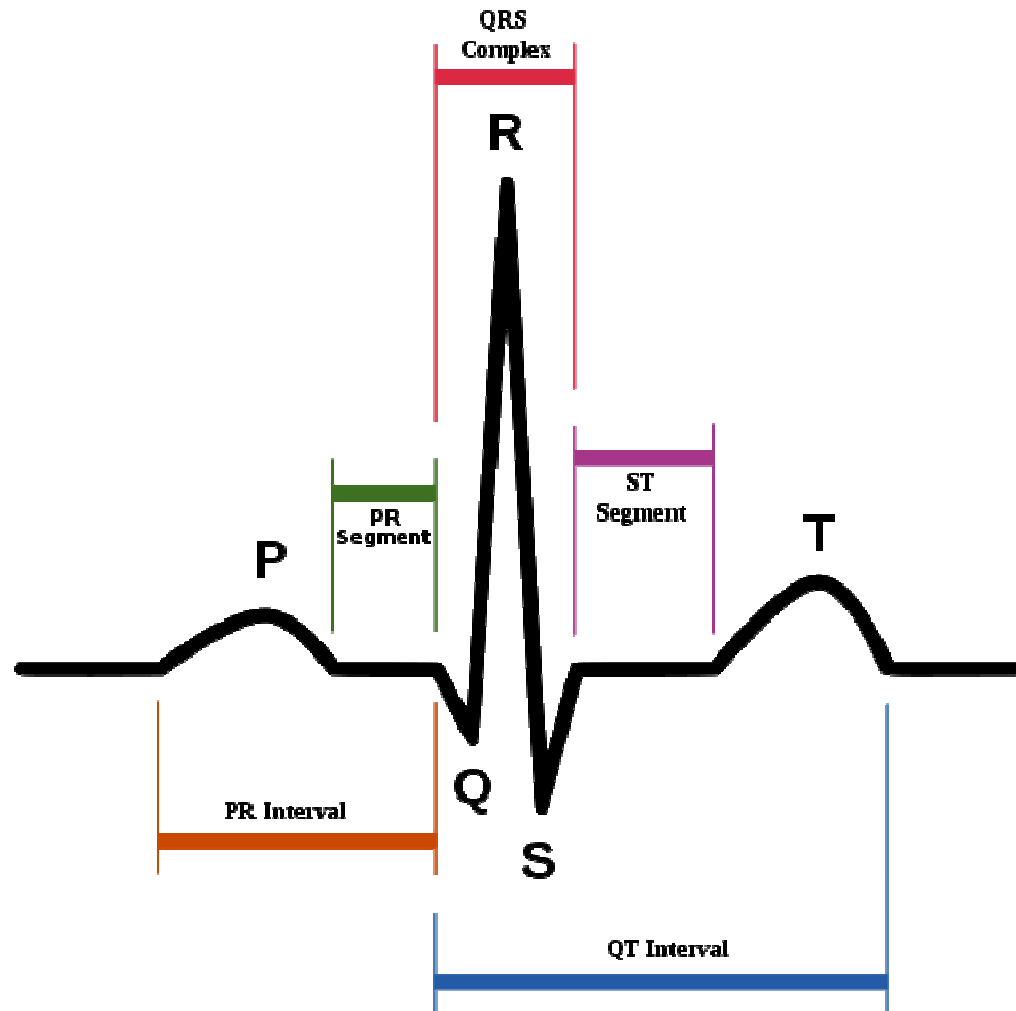
- Herz-Kreislauf
 - Dasatinib } BCR/Abl
 - Imatinib } BCR/Abl
 - Nilotinib } BCR/Abl
 - Lapatinib } Her2
 - Sorafenib } RAF → ERK
 - Sunitinib } RSK6



Konsequenz: überwachen → öfter zum Arzt

Kardiotoxizität von smKI

speziell: QT-Verlängerung



QT-Verlängerung durch smKI - Publikationen

Substanz	Inzidenz [%]
Nilotinib	1-10
Dasatinib	1-3
Lapatinib	16
Sunitinib	0,5 (>500 ms) 1,1 (>60 ms gegenüber Basis)
Pazopanib	< 1


Albini et al., JNCI 2010

Yeh et al., JACC 2009

EMA Medikamenteninformationen 06/2010

EMA Zulassungsinformationen 03/2010

QT-Verlängerung durch smKI - FI

INN	®	QT	
Crizotinib#	XALKORI	+	
Dasatinib	SPRYCEL	+	
Erlotinib	TARCEVA	-	
Everolimus	AFINITOR	-	
Gefitinib	IRESSA	(+)	klin. Relevanz?
Imatinib	GLIVEC	?	
Lapatinib	TYVERB	(+)	klin. Relevanz?
Nilotinib	TASIGNA	+	
Pazopanib	VOTRIENT	+	
Sorafenib	NEXAVAR	-	
Sunitinib	SUTENT	+	
Temsirolimus	TORISEL	-	
Vandetanib#	VANDETANIB	+++	Black Boxed Warning 
Vemurafenib#	ZELBORAF	+	Abh. v. Expositionsdauer

Konsequenz - Empfehlung

- Prä-therapeutisches EKG
- 3-5 Tage nach Therapiestart Kontroll-EKG
 - Sicherheitsdiagnostik
- Zur frühzeitigen Detektion von beispielsweise:
Rhythmusstörung durch QT – Verlängerung Torsade de Pointes Tachykardie mit Twisting

Nebenwirkungen von anti-angiogenen Wirkstoffen

Allgemein

- Hypertension
- Venöse Thrombosen
- Lungenembolien
- Wundheilungsstörungen
- Schwindel

Überwachungsbedürftig!
Kontrolluntersuchungen

Besonderheiten Bevacizumab

- **Arterielle** Thrombosen
- Thromboembolische Ereignisse
 - Herzinfarkte....
- Blutungen
- Perforationen an Schwachstellen
 - Nicht OP-bedingt
 - Peritonealkarzinose
 - Colitis
 -
- **RPLS**-Syndrom
 - auf Grund von Hypertension
 - „Rindenblindheit“

Anti-Angiogenese und Blutdruckerhöhung

Merke:

Blutdruckerhöhung ist ein Klasseneffekt **aller** derzeitiger antiangiogener Medikamente.

Sekundär kann sich daraus eine kongestive Herzinsuffizienz entwickeln (reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion).

Pathophysiologie multifaktoriell:

- Nicht Catecholamin-mediiert
- Blutdrucksenkende Wirkung von VEGF (via PI3K) außer Kraft gesetzt



– Vgl. Krankenhauspharmazie 07/2008

Ausgewählte Toxizitäten

- Endokrin
- Schilddrüsenunterfunktion
 - Pazopanib
 - Sunitinib
 - Vandetanib

Symptome einer Hypothyreose

- Leistungsminderung
 - Schwäche
 - Antriebslosigkeit
 - Müdigkeit und leichtem Frieren
 - Ältere Patienten klagen über depressive Stimmungen
Gedächtnisminderung und Appetitlosigkeit.
 - Die schwerste und lebensbedrohliche Form ist das
hypothyreote Koma
 - sehr leise Herztöne
 - langsamer Herzschlag
 - niedriger Blutdruck
 - diffuses Myxödem
 - abgeschwächte oder erloschene Reflexe und flache Atmung.
- Ist aber doch kein Fatigue
(Tumorabgeschlagenheitssyndrom)
- Ist aber doch
keine Alters-
demenz

Ausgewählte Toxizitäten

- Endokrin
- Schilddrüsenunterfunktion
 - Pazopanib
 - Sunitinib
 - Vandetanib
- Ungünstige metabolische Veränderungen wie Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterolemie durch mTOR Inhibitoren
 - Everolimus
 - Temsirolimus

Ausgewählte Toxizitäten

- Spezielles
- Muskelschwund i. S. einer Sarkopenie
 - Sorafenib bei RCC – TARGET Studie
 - Placebo kontrolliert
 - Vergleichbare Pat.
 - PS = 0: 65%, PS = 2: 5%
 - Kein Fatigue/Kachexie
 - Kein Krankheitsfortschritt im Kollektiv
 - 4,9% binnen 6 Monaten, 8 % binnen 1 J
 - Placebogruppe gewichtskonstant
 - [Antoun, S., et al., J Clin Oncol. 28\(6\): p. 1054-60.](#)

Ausgewählte Toxizitäten

- Sorafenib
- Muskelschwund – Henne oder Ei?
 - Unklar ob (Kraft-)Sport der (medikamentös induzierten) Sarkopenie entgegen wirkt

Tumor progression and sorafenib treatment are both potentially related to the progressive loss of weight and muscle. To differentiate these possibilities, we separated sorafenib patients, as follows: stable tumor or partial response (n = 35) and progressive disease (n = 13; Fig5); these were compared during the same time span (162 ± 7 days). No significant differences were detected in this comparison.

Ausgewählte Toxizitäten

- Sorafenib
- Muskelschwund – Henne oder Ei?
 - Unklar ob (Kraft-)Sport der (medikamentös induzierten) Sarkopenie entgegen wirkt
 - Downstream Effekte von Sorafenib betreffen PI3K, AKT und mTOR
 - Schlüsselmediatoren bei der Aktivierung der Muskelproteinsynthese durch Aminosäuren und andere Stimuli
 - Sklettmuskelfasergröße wird durch AKT/mTor bestimmt
 - [Bodine et al. Nature Cell Biol 3:1014-1019, 2001](#)
 - [Edinger et al. Mol Biol Cell 13:2276-2288, 2002](#)
 - Bei Ever- und Temsirolimus „nur“ Gewichtsabnahme beschrieben

Ausgewählte Toxizitäten

- Crizotinib
- **17.2 Visual Effects**

Patients should be informed that visual changes such as **perceived flashes of light**, **blurry vision**, light sensitivity, and **floaters** were commonly reported adverse events.

These events began most commonly during the first two weeks of treatment. Patients should be advised to report flashes or floaters to their physicians

Adverse Event	Treatment Emergent N=255		Treatment Related N=255	
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Eye Disorders Vision Disorder ²	163 (64%)	0	159 (62%)	0



²Includes diplopia, photopsia, photophobia, vision blurred, visual field defect, visual impairment, vitreous floaters, visual brightness, and visual acuity reduced.

Fazit

- Alle oralen Zytostatika sind **hochwirksame** Arzneimittel
 - Die erklärungsbedürftigsten Produkte überhaupt
 - Medizin/Pharmazie/Pflege/Patient
- Erkenntnisgewinn nimmt ständig zu
 - Besonders smKI / ATP-Mimetika
 - Neue **Toxizitäten**
- Patient kann NICHT an die „lange Leine“

Ausblick

- Afatinib
- Apatinib
- Amuvatinib
- Axitinib
- Bosutinib
- Brivanib
- Cabozantinib
- Cediranib
- Crizotinib ^{ALK+} NSCLC
- Dovitinib
- Icotinib
- Linifanib
- Motesanib
- Neratinib ^{FLT3/ITD} → AML
- Ponatinib ^{T315I} → CML
- Regorafenib
- Selumetinib
- Telatinib
- Vandetanib
- Vemurafenib ^{BRAF V300E}

Weitwinkelausblick

INN	Kinasen	Indikation
• Afatinib	ErbB	Glioblastome
• Apatinib	VEGFR2	mGI, non CRC
• Amuvatinib	c-kit, c-MET, c-RET PDGFR α	div. Solide Tu
• Axitinib	VEGFR-1, 2, 3, PDGF, c-kit	CRC, mRCC, Melanome
• Bosutinib	Src/Abl	CML, Her2 neg BRC
• Brivanib	FGFR, VEGFR	HCC, CRC
• Cabozantinib	MET, VEGFR2	div., Prostata, Ovar
• Cediranib	VEGFR1/2	NSCLC, Mesotheliom, AML, Gliobl., mCRC, Ovar, tri-neg.- BRC
• Crizotinib	MET/ALK	NSCLC, Glioblastome, Ösophagus
• Dovitinib	multi KI (VEGFR-1-3, bFGFR-1-3, PDGFR, c-KIT.)	CRC, Urothel, mRCC, mBRC
• Icotinib	EGFR	NSCLC
• Linifanib	VEGF/PDGF	div. HCC, NSCLC, CRC, BRC, Leber
• Motesanib	VEGF/PDGF, c-kit	NSCLC, Thyroid
• Neratinib	pan ErbB (Her1/2)	solide Tu, Her-driven
• Ponatinib	pan BCR/Abl, FLT3/ITD	AML, CML, Ph+ALL
• Regorafenib	multi KI (VEGFR2-3, c-KIT, TIE2, PDGFR- β FGFR1, RET, RAF, p38 MAPK.)	Sarkome
• Selumetinib	MEK \rightarrow BRAF V600E	CRC, biliär
• Telatinib	VEGFR, PDGFR, c-kit	mGI
• Vandetanib	VEGFR2, EGFR	Glioblastome
• Vemurafenib	BRAF V600E	Melanome

Danke für's Zuhören



juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de

<http://www.stil-info.de>