

30.4 Substanzprofile: Zytostatika, Hormone, Zytokine¹

U. Keilholz, H. Knoth, H. Sauer

1 Zytostatika (S. 1548)

- Aclarubicin
- Amsacrin
- Asparaginase
- Bendamustin
- Bleomycinsulfat
- Busulfan
- Capecitabin
- Carboplatin
- Carmustin
- Chlorambucil
- Cisplatin
- Cladribin
- Cyclophosphamid
- Cytarabin
- Dacarbazin-Citrat
- Dactinomycin
- Daunorubicin-HCl
- Daunorubicin, liposomal
- Docetaxel
- Doxorubicin-HCl
- Doxorubicin, liposomal
- Doxorubicin, PEG-liposomal
- Epirubicin-HCl
- Estramustinphosphat
- Etoposid
- Etoposidphosphat
- Fludarabin
- Fluorouracil
- Fotemustin
- Gemcitabin
- Hydroxycarbamid
- Idarubicin-HCl
- Ifosfamid
- Irinotecan
- Lomustin
- Melphalan
- 6-Mercaptopurin
- Methotrexat-Dinatrium
- Miltefosin
- Mitomycin C
- Mitotane
- Mitoxantron
- Nimustin-HCl
- Oxaliplatin
- Paclitaxel
- Pegaspargase
- Pentostatin
- Procarbazin-HCl
- Raltitrexed
- Streptozotocin
- Temozolomid
- Teniposid
- Thioguanin
- Thiotepa
- Topotecan
- Treosulfan
- Tretinoin
- Trofosfamid
- Vinblastin
- Vincristin
- Vindesin
- Vinorelbil

2 Andere Stoffe (S. 1685)

- Rituximab
- Trastuzumab
- „Medikamente“ ohne nachgewiesene Wirksamkeit

3 Hormone (S. 1688)

- Aminoglutethimid
- Anastrozol
- Bicalutamid
- Buserelin
- Cyproteronacetat
- Ethinylestradiol
- Flutamid
- Formestan
- Gestonoroncaproat
- Goserelin
- Letrozol
- Leuprorelin
- Lynestrenol
- Medroxyprogesteronacetat
- Megestrolacetat
- Octreotid
- Polyestradiolphosphat
- Tamoxifen
- Toremifen
- Triptorelin

4 Zytokine (S. 1718)

- Interferon- α -2a
- Interferon- α -2b
- Interferon- β
- Interleukin-2

5 Zielgerichtete Therapeutika/Signaltransduktionsinhibitoren (S. 1725)

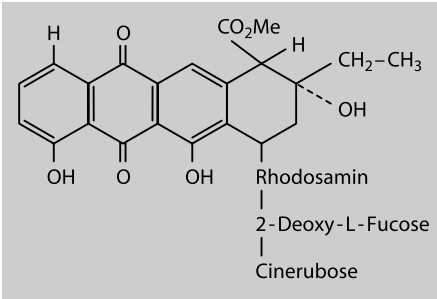
- Bortezomib
- Gefitinib
- Erlotinib
- Imatinib

¹ Stand: 2004

1 Zytostatika

Aclarubicin (ACLA)

= Aclacinomycin-A (ACM)



Pharmakologie

Antibiotikum aus *Streptomyces galilaeus*. Anthrazyklinderivat mit Interkalation mit der DNS. Schon in niedriger Konzentration auch Hemmung der RNS-Synthese (Klasse-II-Anthrazyklin). Blockierung des G₁/S- und des S/G₂-Übergangs in Zellteilungszyklus. Rasche intrazelluläre Aufnahme. Großes Verteilungsvolumen. Metabolisierung und teilweise Inaktivierung durch Abspaltung von Sacchariden in Leber, Nieren, Herz. Weniger als 1% Ausscheidung durch die Nieren in 24 h. Terminale Halbwertszeit ca. 3 h. Keine klinische Kreuzresistenz gegenüber Doxorubicin oder Daunorubicin.

Zulassung

Akute myeloische Leukämie.

Dosierung

25 mg/m² KOF langsam i.v. oder als 30-min-Infusion täglich für 7 Tage. Wiederholung je nach Therapieprotokoll (ca. ab Tag 15).

Nebenwirkungen

Allgemeine Nebenwirkungen siehe bei Doxorubicin und Daunorubicin. Reversible Herzrhythmusstörungen und EKG-Veränderungen (häufiger bei Dosierungen über 30 mg/m²). Vereinzelt reversible Transaminasener-

höhungen. Lokale Venenreizung bzw. Thrombophlebitis. Nekrosen nach paravenöser Injektion.

Hinweise für den Umgang

Bei äquieffektiver Dosis geringere Kardiotoxizität als andere Anthrazykline. Kumulative Höchstdosis wegen Kardiomyopathierisiko nicht angegeben. Die Kontrolle der Herzfunktion wird empfohlen (z.B. Echokardiographie). Vermeidung von Kontakten mit Haut und Schleimhäuten. Die Kombination mit kardiotoxischen Medikamenten ist zu vermeiden.

Im Tierversuch teratogen und embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen embryotoxisch und fetotoxisch. Während der Behandlung und drei Monate danach sind kontrazeptive Maßnahmen erforderlich. Die Substanz geht in die Muttermilch über.

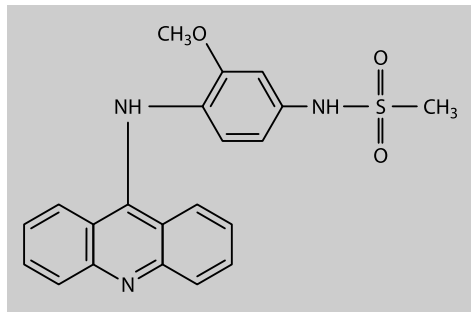
Bei Intoxikationen steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt (entsprechend der Kenntnis über die Pharmakokinetik muß deren Unwirksamkeit angenommen werden).

Aufbewahrung vor Licht geschützt bei +2 bis +25 °C. Das gelöste Medikament muß innerhalb von 24 h verabreicht werden.

Bemerkungen

Urogenitale Blutung in Einzelfällen in Kombination mit Cytarabin. Im Tiermodell teilweise Antagonisierung der zytostatischen Wirkung (Apoptoseinduktion) von Etoposid. In vitro keine Beeinflussung bei P-170-Glykoprotein-bedingter „Multiple Drug Resistance“ (MDR). In-vitro-Induktion von Apoptose und Differenzierungsmechanismen. An Mikrosphären gebunden zur Chemoembolisation. Lokale Applikation des an Aktivkohle gebundenen Medikamentes.

Amsacrin (m-AMSA)
(4'-(9-Acridinylamino)-3'-methansulfon-m-anisid)



Pharmakologie

Interkalation. Hemmung der Topoisomerase II. Radikalbildung. Membraneffekte. Verlängerung der S-Phase und Stop in der G₂-Phase. Induktion von Apoptose. Plasmaeiweißbindung 98%. Nur geringe Liguorgängigkeit. Metabolisierung in der Leber über die Glutathiontransferase und Ausscheidung inaktiver Metaboliten über die Galle (> 50% in 2 h). 20% der unveränderten Substanz werden in den ersten 8h über die Niere ausgeschieden. Terminale Plasmahalbwertszeit für die Muttersubstanz 2–3 h, einschließlich der (inaktiven) Metaboliten 8–9 h. Große interindividuelle Schwankungsbreite der Plasmaspiegel und Plasmaclearance. Verlangsamte Elimination bei Leberfunktionsstörungen (Dosisreduktion!) und bei schwerer Niereninsuffizienz. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet bzw. ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Akute myeloische Leukämie und akute lymphatische Leukämie bei Erwachsenen. Induktions- und Erhaltungstherapie.

Dosierung

Intravenös 90 mg/m² KOF täglich über 5 Tage, Wiederholung nach 2–4 Wochen.

Nebenwirkungen

Panzytopenie; gastrointestinale Störungen; Neurotoxizität; zentralnervöse Störungen (Grand mal, wahrscheinlich durch den Hilfsstoff Dimethylacetamid); Alopezie; Phlebitis; allergische Hautreaktionen, gelb-orange Hautverfärbung; Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Herzstillstand; Leberfunktionsstörungen; Augenschädigungen.

Hinweise für den Umgang

Für die konzentrierte Lösung sollten nur Glasspritzen verwendet werden, da das Lösungsmittel mit Kunststoffen reagieren kann. Bei Mischung mit chloridhaltigen Lösungen fällt schwerlösliches Amsacrinhydrochlorid aus. Wirkt bei Kontamination hautreizend.

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Bei Patienten im geschlechtsreifen Alter sollen während und bis 3 Monate nach Amsacrintherapie kontrazeptive Maßnahmen getroffen werden.

Bei einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Induktion der Glutathiontransferase durch Phenobarbital führt zu niedrigeren Plasmaspiegeln und zu beschleunigter biliärer Exkretion der Metaboliten. Hemmung der Aldehydoxydase und dadurch verlangsamter Abbau von Methotrexat zu 7-Hydroxymethotrexat. Keine Kreuzresistenz zu Anthrazyklinen.

Dosisreduktion bei Patienten mit Leberfunktionstörungen. Kardiotoxizität weniger als bei Anthrazyklinen. Myokardnekrose, Kammerflimmern. Hypomagnesiämie. Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie. Auch wirksam bei malignen Lymphomen und bei Mammakarzinomen.

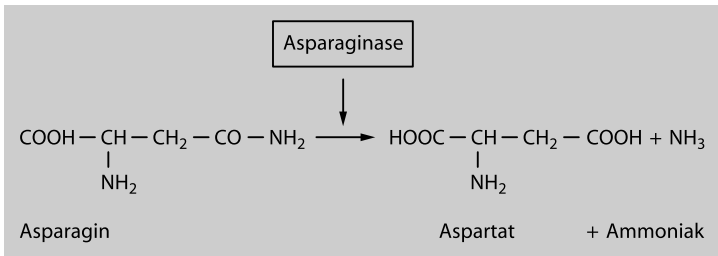
Schädigungen beim anwendenden Personal (Übelkeit, Kopfschmerzen, Urtikaria). Stabilität der Gebrauchslösung bei Zimmertemperatur und Tageslicht 48 h (Verbrauch jedoch innerhalb von 8 h empfohlen). Gefahr der Ausfällung bei Aufbewahrung im Kühlschrank.

30

Asparaginase (ASP, L-ASP)

(L-Asparagin-Amidohydrolase; EC 3.5.1.1.)

Siehe auch bei Pegasparagase.



Pharmakologie

Enzymatische Spaltung der für manche Zellpopulationen, insbesondere der akuten lymphatischen Leukämien, essentiellen Aminosäure Asparagin zu Asparaginsäure und Ammoniak. Folge ist eine globale Störung der Protein- und Nukleinsäuresynthese. Induktion von Apoptose. Wegen der Größe des Moleküls (Molekulargewicht ca. 140 000) bleibt das Verteilungsvolumen im wesentlichen auf den intravaskulären Raum beschränkt. Elimination durch Proteaseverdauung und Clearance im retikuloendothelialen System. Terminale Plasmahalbwertszeit ca. 10 h. Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke. Die Substanz geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Als Bestandteil von Polychemotherapieschemata bei akuter Lymphoblastenleukämie (ALL).

Dosierung

Intravenös 200–1000 IE/kg KG täglich über 10–14 Tage. Vor Therapiebeginn Testdosis mit 0,2 IE/kg KG.

Nebenwirkungen

Zerebrale Dysfunktionen mit EEG-Veränderungen (Vigilanzstörungen), Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Gewichtsverlust, akute hämorrhagische Pankreatitis, Leberfunktionsstörungen (Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Abfall von Fibrinogen, Albumin und Cholesterin), Verschlechterung der Glukosetoleranz, Abfall des Insulinspiegels, Hyperglykämie, Ketoazidose, Störung von Blutgerinnung und Fibrinolyse (Abfall von Antithrombin III und Protein C, ggf. Substitution von Fibrinogen bzw. Antithrombin III), Thromboseneigung, Blutbildveränderungen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie), Nierenschäden (Mikrohämaturie, Albuminurie, Zylindrurie, Harnstofferrhöhung), Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Fieber, Bronchospasmus, Blutdruckabfall, Schock, Anaphylaxie). Vereinzelt passagerer sekundärer Hypothyreoidismus (low T_3/T_4).

Hinweise für den Umgang

Überwachung des Glukosestoffwechsels. Regelmäßige Kontrollen des Fibrinogenspiegels, bei Abfall unter 100 mg/dl Substitution von Fresh-frozen-Plasma oder besser Fibrinogenkonzentrat. Verlangsamte Elimination hepatisch/biliär ausgeschiedener Zytostatika (z.B. Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Etoposid, Teniposid).

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Beim Menschen besteht ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon).

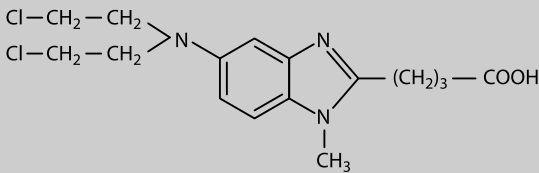
Bei Intoxikationen steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Ausbildung von Pankreaspseudozysten. Akute Pankreatitis (auch erst längere Zeit nach Therapieende). Mögliche Therapie der Pankreatitis mit Somatostatin. Akute Parotitis. Störung der Synthese hämostatischer und

fibrinolytischer Proteine. Myokardinfarkt. Zerebrovaskuläre Komplikationen (Blutungen, Thrombosen, Hirninfarkt in Kombination mit Frischplasma, Krampfanfälle, Koma, Hemiparese, Desorientiertheit; in CT und MRT Sinusvenenthrombose, intrazerebrale Blutung, hämorrhagischer Infarkt, hyperdense Areale ohne Kontrastmittelanreicherung), Leberverfettung, Hypoparathyreoidismus mit Hypokalzämie und Hyperphosphatämie. Transiente schwere Hyperlipidämie (Triglyzeride und Cholesterin). Wirkungsverstärkung bei sequentieller Gabe von Methotrexat und Cytarabin. Begrenzung der Wirkung von Methotrexat („Rescue“) durch verminderte Polyglutamatbildung bei Anwendung von Methotrexat 24–96 h nach Asparaginase, vorwiegend in normalen Zellen, in L-ASP-empfindlichen Zellen jedoch Synergismus mit Methotrexat. Bei Allergie oder ausgeprägter Glukosestoffwechselstörung Umstellung von dem aus *E. coli* gewonnenen Präparat auf das aus *Erwinia carotovora* gewonnene (Erwinase) bzw. auf Pegasparagase (siehe dort).

Bendamustin



Pharmakologie

Antineoplastisch und zytozid wirkendes Stickstofflostderivat aus der Gruppe der bifunktionellen Alkylanzien (vergleiche z.B. bei Cyclophosphamid). Quervernetzung der DNS-Einzel- und DNS-Doppelstränge durch Alkylierung, woraus eine Störung der Matritzenfunktion der DNS- und der RNS-Synthese resultiert. Nach intravenöser Injektion Bindung zu über 90% an Plasmaproteine (Albumin). Elimination mit einer terminalen Halbwertszeit von 28 min. Die Substanz wird in der Leber zum zytotoxisch aktiven Hydroxyderivat metabolisiert (Hydroxylierung an der Butansäureseitenkette). Die Muttersubstanz und die Metaboliten werden hauptsächlich renal und geringfügig über die Leber eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmozytom, chronische lymphatische Leukämie, Mammakarzinom. Zusätzlich Wirksamkeit nachgewiesen für kleinzelliges Bronchialkarzinom (s. Kap. 85)

Dosierung

Intravenös 25 mg pro Dosis täglich über 3–4 Wochen (oder länger), 50–60 mg/m² KOF Tag 1–3(5) alle 3–4 Wochen, 120–150 mg/m² KOF Tag 1+2 alle 4 Wochen.

Nebenwirkungen

Hämatotoxizität. Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit. Mundtrockenheit. Geschmacksveränderungen. Kolikartige Schmerzen im Unterleib. Hitzegefühl. Gesichtsrötung. Haut- und Schleimhautreizungen (Mukositis). Alopezie. Selten allergische Reaktionen. Lokale Reizerscheinungen und Thrombophlebitis an der Injektionsstelle. Nicht auszuschließen sind neurotoxische Reaktionen, Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen (diese Nebenwirkungen wurden bisher aber nicht beobachtet).

Hinweise für den Gebrauch

Kontraindiziert bei eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtration < 30 ml/min/m² KOF), schweren Leberparenchymschäden (Bilirubinerhöhung).

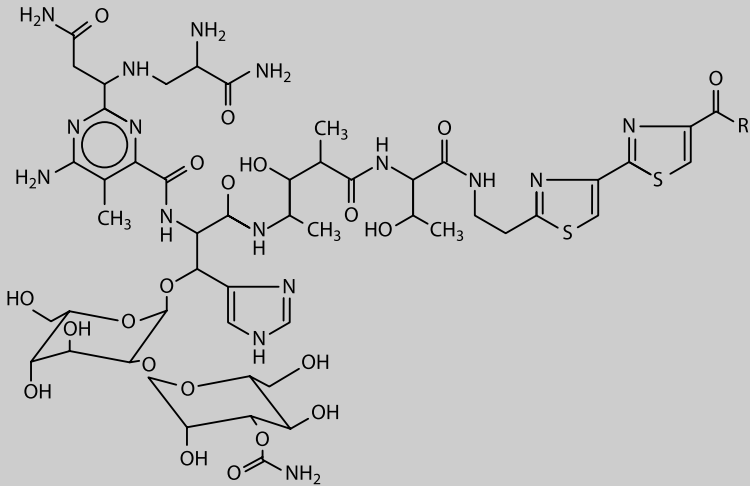
Bendamustin wirkt im Tierversuch embryotoxisch und teratogen. Bei weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter soll während der Chemotherapie, bei männlichen Patienten während und bis zu 6 Monaten nach Ende der Chemotherapie eine effektive Kontrazeption erfolgen.

Im Falle einer Intoxikation steht ein Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt (s. auch bei Cyclophosphamid).

Besonderheiten

In vitro keine Kreuzresistenz mit Doxorubicin.

Bleomycinsulfat (BLEO)



Bleomycinsäure: R = OH

Bleomycin A₂: R = NHCH₂CH₂CH₂-S⁺(CH₃)₂

Bleomycin B₂: R = NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NHC(=NH)NH₂

30

Pharmakologie

Es liegen mehrere Analoge des Glykopeptids vor, die intrazellulär durch NADH/NADPH-abhängige Reduktionsprozesse und Komplexbildung mit Eisen aktiviert werden. Inaktivierung durch Hydrolasen, am langsamsten in der Haut und in der Lunge, deshalb hier protrahierte Wirkung. Hemmung der DNS-Polymerase und der DNS-Reparatur. In höheren Konzentrationen Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS (durch O₂-Radikale). Membraneffekte. Induktion von Apoptose. Rasche Elimination aus dem Blut. Enzymatischer Abbau durch intrazelluläre Bleomycinhydrolasen zum

inaktiven Desmethylbleomycin. Renale Elimination (40–70% in 24 h). Terminale Halbwertszeit 2–4 h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet. Die Substanz geht nicht in die Muttermilch über.

Zulassung

Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich der Zervix, Ösophaguskarzinom. Maligne Lymphome. Hodentumoren. Zusätzlich Wirksamkeit nachgewiesen bei Kaposi-Sarkom, Melanom.

Dosierung

Intravenös (auch intramuskulär oder subkutan) 10–20 mg/m² KOF 1- bis 2mal pro Woche. Intraperitoneal bzw. intrapleural 60 mg. Intraperikardial 5–15 mg.

Nebenwirkungen

Dosis- und altersabhängige Pneumopathie. Idiosynkratische Reaktionen. Haut- und Schleimhautveränderungen wie Sklerodermie, Hyperkeratose, Exanthem, Pigmentierung, Stomatitis, Nekrosen, Ödeme, Raynaud-Syndrom sowie Alopezie. Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Depressionen und Schmerzen. Anaphylaktoide Reaktionen, Thrombozytopenie, Appetitlosigkeit, Parästhesien.

Hinweise für den Umgang

Dosisreduktion auf 50% bei deutlicher Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 25 ml/min m² KOF).

Während und bis etwa 6 Wochen nach Abschluß der Therapie sind regelmäßige Funktions- und Röntgenkontrollen der Lunge notwendig. Sorgfältige Indikationsstellung bei ausgeprägtem Lungenbefund sowie vorausgegangener mediastinaler/thorakaler Bestrahlung.

Bleomycin bildet mit 2- und 3wertigen Kationen Chelatkomplexe. Es darf nicht mit Lösungen, die solche Ionen (besonders Kupfer) enthalten, gemischt werden, ebenso nicht mit Lösungen, die essentielle Aminosäuren, Riboflavin, Ascorbinsäure, Dexamethason, Aminophyllin oder Furosemid enthalten. Substanzen mit einer Sulfhydrylgruppe (z.B. Glutathion) inaktivieren Bleomycin.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Patienten im geschlechtsreifen Alter sollten während und bis zu 3 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen.

Bei Intoxikationen steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Lungeninfiltrate mit der Problematik der Differentialdiagnose zu Lungenmetastasen. Lungenfibrose mit Pneumothorax. Induktion der Lungenfibrose durch Faktor-XIIIa- oder TNF- α -bildende Alveolarmakrophagen, möglicher Synergismus mit G-CSF. Eine effektive Prophylaxe der pulmonalen Toxizität ist nicht bekannt, deshalb Begrenzung der Gesamtdosis auf 350 mg. Im Tierversuch Protektion gegen Lungenfibrose durch 21-Aminosteroide oder Indometacin. Eventuell Verminderung der Kollagendeposition durch N-Acetylcystein. Verstärkte pulmonale Toxizität bei Kombination mit Cyclophosphamid, Niereninsuffizienz, O₂-Gabe (bei Inhalationsnarkose möglichst niedrige O₂-Konzentration wählen!) und fraglich bei kombinierter Anwendung mit G-CSF. Behandlung der Lungenveränderungen mit Kortikosteroiden. Im Tiermodell teilweise Reversibilität der Lungenfibrose mit Urokinase.

Kapillarschädigung. Hauterythem, Striae. Streifenförmige („flagellate“) Dermatitis. Hämorrhagische Zystitis. Akute Perikarditis. Myokardinfarkt. Akuter Thoraxschmerz. Hypokalzämie. „Recall“ von Hautveränderungen nach Bestrahlung.

In Kombination mit Cisplatin und Etoposid oder Vincristin oder Vindesin: Stevens-Johnson-Syndrom, Ateminsuffizienz, akutes Nierenversagen, autonome Neuropathie, Raynaud-Syndrom, Fingerspitzennekrose, Sklerodermie, Kardiotoxizität, Angina pectoris, hämolytisch-urämisches Syndrom.

Strahlensensibilisierung. Wirkungssteigerung durch Bromdeoxyuridin, Koffein, Hyperthermie, Glutathiondepletion, Anticalmodulin/Trifluoperazin, Pyrimidinderivate, Hydroxyharnstoff, 3-Aminobenzamid. Wirkungsabschwächung oder -verstärkung (je nach Dosis) durch Chlorpromazin.

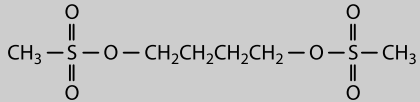
Intrakavitäre Anwendung, selten auch mit systemischer Toxizität. Intrapulmonal zur Behandlung eines Chylothorax. Hypothalamusschädigung nach lokaler Gabe in ein zystisches Kraniopharyngeom. Behandlung des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms (auch topische Anwendung in Kombination mit DMSO). Auch intraarteriell oder lokal am Auge (nach Trabekulektomie) anwendbar. Lokale Anwendung bei Warzen, oralen Leukoplakien, Lymphozelen oder mittels „Elektrochemotherapie“ bei malignem Melanom bzw. Basalzellkarzinom.

Verlangsamte Elimination in Kombination mit Cisplatin. Resistenz in Tumoren mit hoher Hydrolaseaktivität (Wiederherstellung der Wirkung durch Hemmung der Hydrolasen). Erhöhte Empfindlichkeit bei genetisch

bedingten DNS-Reparaturdefekten (z.B. Xeroderma pigmentosum) oder beim Syndrom des fragilen X-Chromosoms.

Stabilität der Gebrauchslösung bei Zimmertemperatur 24 h.

Busulfan (BUS)



Pharmakologie

Alkylierung. Gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Rasche Clearance aus dem Plasma. Lipophilie, daher Penetration der Blut-Hirn-Schranke bei hohen Dosen. Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Enzymsystem und die Glutathiontransferase. Renale Elimination als Methansulfonsäure. Terminale Plasmahalbwertszeit 2,5–3 h (bei Kindern kürzer: 1,5–2 h). Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet bzw. ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Chronische myeloische Leukämie. Zusätzlich wirksam bei essentieller Thrombozythämie und Polycythaemia vera.

Dosierung

Zur Remissionsinduktion 0,06 mg/kg KG (maximal 4 mg) täglich p.o., zur Remissionserhaltung 0,5–2 mg Tagesdosis.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haarausfall, hämorrhagische Zystitis, Leberschäden (sehr selten), Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Austrocknung von Haut- und Schleimhaut, Urtikaria, Hautpigmentierung, Pneumonitis mit folgender diffuser Lungenfibrose („Busulfanlunge“, selten), Linsentrübung, Katarakt (selten), M.-Addison-ähnliche Symptome (selten), Ossifikation der Lunge (selten), sekundäre Leukämien und solide Tumoren sowie ausgedehnte Epitheldysplasien (nach Langzeittherapie), Gynäkomastie (sehr selten), Myasthenia gravis (sehr selten), endokardiale Fibrose (sehr selten), Erythema multiforme und Erythema nodosum (sehr selten), Porphyria cutanea tarda (sehr selten), Sjörgen-Syndrom (selten). Knochenmarkfibrose (Einzelfall). Zerebrale Krampfanfälle bei hoher Dosierung.

Hinweise für den Umgang

Hochdosierte O₂-Gabe erhöht das Risiko einer Lungenfibrose. Hautbestrahlung: verstärkte kutane Strahlenreaktionen. In Kombination mit Allopurinol: makulopapulöse Hautreaktionen (sehr selten).

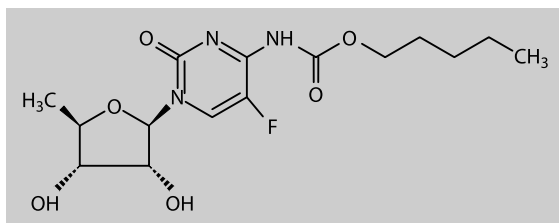
Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeption: Frauen während der Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach.

Bei einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Zelldifferenzierung (bei CML). Proteinose der Lungenalveolen als besondere Verlaufsform der „Busulfanlung“. Dosisabhängig (AUC) venookklusive Erkrankung der Leber (VOD). Ösophagusvarizen in Kombination mit Thioguanin. Bei hochdosierter Gabe überschreiten 20% der Busulfandosis die Blut-Hirn-Schranke. Die Krampfbereitschaft kann mit Phenobarbital, Diphenylhydantoin, Clobazam oder Clonazepam unterdrückt werden. Da hierdurch aber eine Induktion des hepatischen Cytochrom-P450-Enzymsystems stattfindet, ist ein beschleunigter Busulfanmetabolismus und damit eine Wirkungsabschwächung nicht ausgeschlossen. Beschleunigte Elimination von Etoposid bei kombinierter Gabe mit Busulfan. Im Tierversuch orale Applikation einer durch DMSO wasserlöslich gemachten Präparation. Die gebrauchsfertige Lösung ist bei Zimmertemperatur mindestens 54 h haltbar.

Capecitabin



Pharmakologie

Orales Fluoropyrimidin. Carbamat (N4-pentoxycarbonyl-5'-deoxy-5-Fluorocytidin) als Pro-Drug für 5-Fluorouracil. Nach oraler Gabe schnelle und praktisch vollständige intestinale Absorption des Gesamtmoleküls. Rasche enzymatische Umwandlung zu 5'-Deoxy-5-Fluorocytidin und 5-Fluo-

rouracil bzw. dessen Derivaten (z.B. 5-Fluoro-Deoxyuridin), insbesondere in der Leber und im Tumorgewebe („tumorselektive Aktivierung“). Starke intratumorale Anreicherung (im Tierversuch bis zum 127fachen im Vergleich zum Plasmaspiegel). Zum Wirkungsmechanismus siehe bei 5-Fluorouracil (Thymidylat-Synthase-Inhibitor).

Zulassung

Kolorektales Karzinom. Zusätzlich wirksam bei allen 5-Fluorouracil-sensiblen Erkrankungen (s. dort).

Dosierung

2500 mg/m² KOF p.o., verteilt auf 2 Dosen im Abstand von 12 h täglich Tag 1–14, Wiederholung ab Tag 21.

Nebenwirkungen

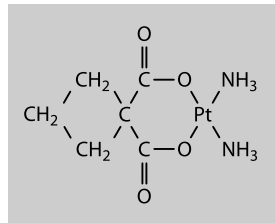
Hand-Fuß-Syndrom. Geringe Hämatotoxizität (Thrombozytopenie). Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Schwindel, Müdigkeit.

Bemerkungen

Auch wirksam bei Kolonkarzinomen. Die Kombination mit Folinsäure als „Modulator“ (siehe bei 5-Fluorouracil) ist möglich, dann aber Reduktion der Tagesdosis auf 2000 mg/m² bzw. 1000 mg/m². Verlangsamte, aber dennoch vollständige Resorption bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Die Einnahme zusammen mit der Mahlzeit wird empfohlen. Im Tierversuch keine komplette Kreuzresistenz mit 5-Fluorouracil. Wirkungsverstärkung durch Taxane.

Carboplatin (CARBO)

(Paraplatin; Cyclobutanedicarbonsäure-cisdiamminplatin; CBDCA)



Pharmakologie

Alkylierung. Intrazelluläre Aktivierung durch Abspaltung der Cyclobutanedicarboxylgruppen (Monoaquo- und Diaquoform). Behinderung der DNS-Synthese durch Brückenbildung an der DNS („interstrand crosslinks“).

Auch Reaktion mit RNS, Proteinen und Zellmembranen. Transport im Blut als inaktive Muttersubstanz. Langsame Bindung an Plasmaproteine (maximal 31% nach 4 h, maximal 92% nach 24 h). Anreicherung bis zum ca. 10fachen in Leber, Nieren, Haut und Tumorgewebe. Mäßige Liquorgängigkeit (ca. 20–30% der Plasmaspiegel). Elimination vorwiegend in unveränderter Form durch glomeruläre Filtration. Terminale Plasmahalbwertszeit für freies Carboplatin 2–6 h, für Gesamtplatin 7–40 h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom, Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, Zervixkarzinom, Harnblasenkarzinom. Zusätzlich Wirksamkeit nachgewiesen zum Beispiel bei Non-Hodgkin-Lymphomen, Magenkarzinom, Melanom, Ösophaguskarzinom.

Dosierung

Intravenös 200–400 mg/m² KOF alle 4 Wochen (konventionelle Dosierung, siehe Hinweise für den Gebrauch).

Nebenwirkungen

Haarausfall (selten), neurotoxische Störungen, Sehstörungen (Einzelfälle von Erblindung), Hörschäden, Störung des Vestibularapparates, gastrointestinale Störungen, Enteritis, Leberschäden (selten), Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie), Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand (Einzelfälle), Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Hypersensitivitätsreaktionen (Juckreiz, Fieber und/oder Hautrötungen, Schüttelfrost, Anaphylaxie, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotension, Angina pectoris, Diarrhö, Ödeme, Urtikaria). Geschmacksveränderungen. Bei hoher Dosierung bis zu 1600 mg/m² KOF Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Außerdem Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50%, Neuropathien, Ototoxizität, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Hautrötungen, schwere Infektionen. Hörstörungen (meist vorübergehend und reversibel). Knochenmarktransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen darstellen.

Hinweise für den Gebrauch

Formeln zur Dosisanpassung an die Nierenfunktion bei nicht mit nephrotoxischen Medikamenten vorbehandelten Patienten:

$$\% \text{ der Solldosis} = (0,82 \text{ GFR}) + 18$$

bei entsprechend vorbehandelten Patienten:

$$\% \text{ der Solldosis} = (0,65 \text{ GFR}) + 18$$

oder Monotherapie-dosis (absolut in mg) = $5-7^* (25 + \text{GFR})$

(GFR = glomeruläre Filtrationsrate, z.B. Kreatinin-clearance in ml/min m² KOF,

* angestrebte AUC = Area unter der Konzentrationskurve).

Oto- und nephrotoxische Arzneimittel verstärken die Oto- und/oder Nephrotoxizität. Komplexbildner (z.B. Penicillamin) und aluminiumhaltige Infusionsbestecke vermindern die Carboplatinwirkung. Blockierung der aktivierten Carboplatinformen durch Thiole.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter werden während der Chemotherapie, männlichen Patienten während und bis zu 6 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen bzw. Abstinenz empfohlen.

Im Falle einer Intoxikation kann als Antidot gegen die zytostatische Wirkung Natriumthiosulfat versucht werden. Da Carboplatin langsam an Protein bindet, ist es in der frühen Phase einer Intoxikation möglich, freies Carboplatin abzudialysieren.

Besonderheiten

Thrombotische hämolytische mikroangiopathische Anämie. Thrombozytopenie und Leberversagen. Schnellere Thrombozytenregeneration unter Interleukin-1- α oder Interleukin-3. Erythropoetin zur Behandlung der Anämie. 6 Wochen Dauerinfusion mit 28 mg/m² täglich. Desensibilisierung gegenüber Hypersensitivitätsreaktionen, beginnend mit sehr niedrigen Dosen (0,1 mg) unter Schutz durch Prednisolon, Diphenhydramin und Ranitidin. Induktion einer immunhämolytischen Anämie. Optikusneuritis (reversibel nach 1 Jahr).

Bei Dialysepatienten beträgt die Clearance des freien Platins nur ca. 10% im Vergleich zu nierengesunden Patienten. Bei Hämodialysepatienten können 24 h vor der Dialyse 100 mg/m² KOF Carboplatin gegeben werden. Die Halbwertszeit beträgt für freies Platin vor der Dialyse 18–32 h, unter der Dialyse 2–3 h, d.h., freies Platin ist hämodialysierbar (nicht peritoneal!). Bei sehr hoher Dosierung ab ca. 800 mg/m² sind Nephrotoxizität und Oto-

toxizität vergleichbar mit denen von Cisplatin. Akutes Nierenversagen nach intraperitonealer Anwendung. Hohes Risiko der renalen Schädigung (akutes Nierenversagen) bei einer Kombination von hohen Spiegeln von freiem (ultrafiltrierbarem) Platin und Ifosfamid. Renaler Salzverlust (durch tubuläre Schädigung?). Keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Paclitaxel. Beeinflussung der Pharmakokinetik von Melphalan. Intraarterielle Gabe ist möglich. Toxizitätsminderung durch Amifostin. Im Tierversuch Hemmung der Antitumoraktivität durch Amphotericin B. Wirkungsverstärkung von Warfarin in Kombination mit Etoposid.

Zirkadian unterschiedliche Toxizität: ausgeprägtere Thrombozytopenie nach frühmorgendlicher Gabe, jedoch keine erkennbaren Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Erniedrigte Spiegel von Diphenylhydantoin.

Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie. Reversibilität eine Resistenz durch Kombination mit Ciclosporin. Strahlensensibilisierung. Erhöhte intrazelluläre Aufnahme durch Bestrahlung. Erhöhte Empfindlichkeit bei genetisch bedingten DNS-Reparaturdefekten: z.B. Ataxia teleangiectatica, Xeroderma pigmentosum, Fanconi-Anämie. Akute Promyelozytenleukämie nach Behandlung eines Seminoms mit Carboplatin. Anaphylaxie erst nach mehreren komplikationslosen Gaben.

Eventuell Hautnekrosen bei Paravasat mit Lösungskonzentrationen ≥ 10 mg/ml. Möglicherweise Aktivierung durch Dimethylsulfoxid, deshalb keine DMSO-Anwendung nach Paravasat.

Stabilität in Pumpen zur Dauerinfusion bei 4°C und bei 37°C jeweils mindestens 14 Tage. Mischinfusionen mit Ifosfamid sind möglich. Beschleunigter Abbau von Carboplatin in Mischinfusionen mit 5-Fluorouracil.

Carmustin

(Bis-chloräthyl-nitrosourea; BCNU)



Pharmakologie

Alkylierung von DNS, RNS und Proteinen durch Chloräthylisocyanat, das spontan nichtenzymatisch freigesetzt wird. Hemmung der DNS-Reparatur. Wirkt evtl. auch als Antimetabolit in der Purinribonukleosidbiosynthese. Die zytotoxische Wirkung ist zellzyklusphasenspezifisch und betrifft auch ruhende Zellen. Induktion von Apoptose. Rasche Elimination aus dem Plasma (5 min). Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke in antineoplastisch wirksamer Menge. Renale und biliäre Ausscheidung der Metaboliten. Terminale Plasmahalbwertszeit $1,5 \pm 2$ h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Multiples Myelom, maligne Lymphome, M. Hodgkin, Magenkarzinom, Osteosarkom. Zusätzlich wirksam bei hirneigenen Tumoren (s. Kap. 74)

Dosierung

Intravenös 80–200 mg/m² KOF einmal alle 6 Wochen.

Nebenwirkungen

Bei schneller i.v. Injektion können Hautrötungen und Bindehautblutungen auftreten. Vereinzelt wurden entzündliche Veränderungen an der Lunge und/oder Lungenfibrosen nach einer Langzeittherapie beobachtet. Auch Gynäkomastien traten vereinzelt auf. Die Behandlung von männlichen Kindern und Jugendlichen kann im Erwachsenenalter zu Fertilitätsstörungen führen. Haarausfall, Dermatitis, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Stomatitis, Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intima-reizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression.

Hinweise für den Umgang

Enthält Äthanol.

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon).

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist zur Elimination von Metaboliten evtl. sinnvoll.

Besonderheiten

Interstitielle Pneumonitis (dosis-/wirkspiegelabhängig; Steroidbehandlung möglich; Manifestation auch als „lobäre Infiltration“) bzw. Lungenfibrose (auch mit verspäteter Manifestation oder auch als „Recall-Phänomen“ nach vorausgegangener Bestrahlung). Nephrotoxizität (auch irreversibel). Nach hoher Dosis Myokardischämie.

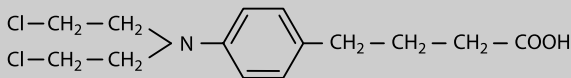
Auch intraarteriell anwendbar. Neuroretinitis, Leukoenzephalopathie nach Karotisperfusion. Topische Anwendung bei Mucosis fungoides.

Hirnekrose nach intraarterieller Anwendung in Kombination mit Bestrahlung. Makulopathie (Pigmentverschiebung) im ipsilateralen Auge nach arterieller Perfusion. Erblindung in Kombination mit Doxorubicin. Bei hochdosierter Gabe (in Kombination mit Mitomycin) Verminderung des Tränenflusses mit Schädigung von Kornea und Konjunktiven.

Wirkungsverstärkung durch Verapamil, Nitroimidazole, z.B. Metronidazol oder Misonidazol, H₂-Antagonisten (Cimetidin und Ranitidin), Hyperthermie. Resistenz bei hoher DNS-Reparaturkapazität (Glutathion, Alkyltransferase). Synergismus mit Interferon- α und Interferon- β . Bei Behandlung von Glioblastomen in vitro und im Tierversuch Wirkungsverstärkung durch Simvastatin. Verbesserung der Tumoroxygenierung. BCNU-impregnierte Polymere als Implantate in Hirntumoren („Depot“). Langsamere Elimination in Kombination mit Cisplatin und Cyclophosphamid. Mutagenitätsrisiko auch durch das Abbauprodukt Vinylchlorid.

Lösungsstabilität mindestens 48 h bei 4 °C im Dunkeln, 8 h bei Zimmertemperatur.

Chlorambucil (CBL)



Pharmakologie

Alkylierung. Induktion von Apoptose (insbesondere in Zellen der chronischen lymphatischen Leukämie). N-Lost-Derivat. Keine enzymatische Aktivierung in der Leber erforderlich. Gute Bioverfügbarkeit (75–100%) nach oraler Gabe. Elimination durch Metabolisierung in der Leber. Hepatische Metabolisierung (β -Oxidation zum noch aktiven Metaboliten Phenylacetatmustard) und anschließende renale Ausscheidung. Terminale Plasmahalbwertszeit 1–1,5 h. Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Chronische lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom, M. Hodgkin, multiples Myelom, fortgeschrittenes Ovarialkarzinom sowie Mamma-
karzinom.

Dosierung

Peroral 0,1–0,2 mg/kg KG täglich für 2 (bis 4) Wochen oder 0,4 mg/kg KG einmal alle 14 Tage.

Nebenwirkungen

Haarausfall, Hautallergie, Krampfanfälle bei Kindern (Einzelfälle), fokale Krampfanfälle bei Erwachsenen (bei hohen Dosen), periphere Neuropathie,

gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Hepatotoxizität, Ikterus, sekundäre Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Lungenfibrose (Einzelfälle, reversibel), interstitielle Pneumonie, Störungen der Hämatopoese, sekundäre Leukämien (nach Langzeittherapie), Zystitis (Einzelfälle), Fieber, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis).

Hinweise für den Umgang

Aufgrund der Wirkungsweise wird eine embryo- und fetotoxische Wirkung postuliert. Vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeption: Frauen während der Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach.

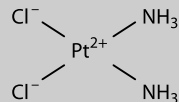
Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist nicht effektiv.

Besonderheiten

Siehe auch bei Melphalan. Behandlung von Autoimmunkrankheiten. Allergische Reaktionen (auch mit immunhämolytischer Anämie). Konfluierendes makulopapulöses Erythem und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom). Visusminderung und Optikusatrophie. Induktion zerebraler Anfälle (Risiko insbesondere bei Kindern). Die interstitielle Pneumonie hat eine schlechte Prognose. Trotz Stopp der Behandlung und Kortikosteroidgabe ist die Mortalität ca. 50%. Behandlung einer protrahierten Granulozytopenie mit GM-CSF. Erhöhte Zytotoxizität bei Hypoxie und niedrigem extrazellulärem pH-Wert. Erhöhte Zytotoxizität durch Phenylbutazon. Induktion des hepatischen Metabolismus von Ciclosporin A (Abfall der Wirkspiegel). Erfolgreiche Behandlung einer Myositis. Tumorlysesyndrom bei Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie. Verzögerte allergische Reaktion (Myalgie, generalisierte Erythrodermie mit Ödem und Exfoliation). Synergismus mit Theophyllin (Apoptose). Verminderte Wirkung bei sauem intrazellulärem pH-Wert, bei erhöhten Glutathionspiegeln.

Cisplatin

(cis-Diammindichlorplatin; DDP)



Pharmakologie

Alkylierung. Intrazelluläre Aktivierung durch Abspaltung der Chlorliganden (Monoaquo- und Diaquoform). DNS-Quervernetzungen („intra- und

interstrand crosslinks“) und Punktmutationen. Hemmung der DNS-Reparatur. Hemmung der Telomeraseaktivität. Auch Alkylierung von RNS und Proteinen. Induktion von Apoptose. Rasche Bindung an Plasmaproteine (>90% in 4 h). Aufnahme ins Gewebe durch passive Diffusion und evtl. auch durch aktiven Transport. Anreicherung in Leber, Nieren, Milz, Prostata, Blase, Hoden, Pankreas, Muskulatur und z.T. auch in Tumorgeweben. Innerhalb von 5 Tagen wird ca. die Hälfte des Platins überwiegend als Metaboliten über die Nieren durch glomeruläre Filtration eliminiert. Terminale Halbwertszeit für freies Platin < 1 h, für Gesamtplatin 44–190 h. Lange Halbwertszeit in Organen (z.B. Haut: 30 Tage). Akkumulation bei wiederholter Anwendung und Ausscheidung geringer Mengen von Platin noch mehrere Jahre nach Ende der Behandlung. Liquorplatin Spiegel bis 4% des Plasmaspiegels. Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke. Die Substanz geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Klein- und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Hodentumor, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom, Prostatakarzinom, Endometriumkarzinom, Blasenkarzinom, Melanom, Sarkom, Karzinome im Kopf-Hals-Bereich, Schilddrüsenkarzinom, Pleuramesotheliom, Pankreaskarzinom, Osteosarkom, Ösophaguskarzinom, Phäochromozytom. Zusätzlich wirksam bei Lymphomen, multiplem Myelom, Magenkarzinom.

Dosierung

Intravenös 20(–40) mg/m² KOF Tag 1–5 alle 3–4 Wochen oder 120 mg/m² KOF einmal alle 3–4 Wochen. Intraperitoneal 90 mg/m² KOF in 2 l isotoner Flüssigkeit einmal alle 3 Wochen.

Nebenwirkungen

Haarausfall, neurotoxische Störungen, autonome Neuropathie, Sehstörungen (Einzelfälle), (Hochton-)Hörschäden, gastrointestinale Störungen (auch verzögertes Auftreten von Übelkeit/Erbrechen), Enteritis, Leberschäden (selten), Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypozinkämie), Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand (Einzelfälle), Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Anaphylaktoide Reaktionen (selten). Kumulative Nephro- und Ototoxizität.

Hinweise für den Gebrauch

Forcierte Diurese nicht mit Schleifendiuretika durchführen (Tubuluschädigung). Kontrolle der Nierenfunktion vor Cisplatinanwendungen. Verstärkung der Oto- und Nephrotoxizität durch entsprechende Medikamente (z.B. Aminoglykoside). Durch Komplexbildner (z.B. Penicillamin) oder aluminiumhaltige Infusionsbestecke wird die Cisplatinwirkung vermindert. Magnesiumsubstitution. Kontakturtikaria bei Personal.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Patienten im geschlechtsreifen Alter sollten während und bis zu 3 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen bzw. Abstinenz einhalten. Geburt gesunder Kinder nach Anwendung in der Schwangerschaft (ab 16. Woche).

Im Falle einer Intoxikation können als Antidote gegen die zytostatische Wirkung und die Nephrotoxizität Natriumthiosulfat, reduziertes Glutathion und andere SH-Gruppen-haltige Stoffe versucht werden. Eine Dialyse ist auch bei frühem Einsatz nicht effektiv (weniger als 10% Gesamtplatin können durch Hämodialyse entfernt werden). Versehentliche Überdosierung mit 480 mg/m² KOF mit reversibler Myelosuppression, Nephrotoxizität und Neurotoxizität, jedoch irreversibler Schädigung des Corti-Organ im Ohr.

Besonderheiten

Allgemeine Toxizitätsminderung durch Einkapselung in Liposomen oder durch „Glutathionprotektion“. Radiosensibilisierung. Hemmung der Thrombozytenaggregation. Freisetzung von Serotonin aus mononukleären Blutzellen (Hemmung durch Methylprednisolon).

Hämolytisch-urämisches Syndrom. Uroendthelauausscheidung. Endgültiges Nierenversagen schon nach einmaliger Gabe. Progrediente tubulointerstitielle Nephropathie mit Azidose, Hyperaminoazidurie, Glukosurie, Magnesium- und Natriumverlust (Verlauf nicht erfassbar durch Serumkreatinin). Verstärkung der Nephrotoxizität durch Methionin oder Probenecid. Verstärkte Methotrexat- und Ifosfamidnephrotoxizität nach vorausgegangener Therapie mit Cisplatin und umgekehrt (vermehrte Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin [A1M]). Nierenversagen in Kombination mit Ganzkörperhyperthermie oder Kontrastmittelanwendung. Verminderung der Nephrotoxizität durch Infusion in 3%iger Kochsalzlösung bzw. Mannitol und forcierte Diurese, durch ein Selenderivat (Ebselen), Procain-HCl, Prochlorperazin, Fosfomycin, Natriumthiosulfat, N-Acetylcystein, Dithiocarbamate, Glutathion, Aminothioliol WR-2721 (Amifostin), Probenecid, atriales natriuretisches Peptid (BY A68828), Silbimin, Glycin (weniger Aufnahme von Platin in das Nierenparenchym), Verapamil und Cimetidin. Fragliche

Verminderung der Nephrotoxizität durch Mesna. Anwendung bei Nierentransplantatträgern und Dialysepatienten möglich. Bei Hämodialysepatienten Eliminationshalbwertszeiten wie bei Nierengesunden: 0,42 h für freies Platin und 101 h für Gesamtplatin. Polyurie nach Cisplatintherapie (Vasopressinresistenz). Verminderte Clearance von freiem Cisplatin bei älteren Patienten. Raschere Erholung der Nierenfunktion durch längerfristige Blockade des Angiotensin-II-Rezeptors. Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion.

Dosisabhängigkeit der Ototoxizität und Neurotoxizität. Verstärkung der Ototoxizität durch Lärm, ZNS-Bestrahlung oder Kombination mit Ifosfamid. Verstärkte Ototoxizität bei Schädelbestrahlung. Erhöhtes Risiko für Ototoxizität bei schlechtem Allgemeinzustand, Anämie, Hypoproteinämie. Erhöhtes Ototoxizitätsrisiko bei Kindern mit braunen oder schwarzen Augen. Verminderung der Ototoxizität durch Coenzym A. Verminderung der Ototoxizität durch D-Methionin. Verminderung der Neurotoxizität durch Langzeitinfusion, ACTH(4-9)-Analog (ORG-2766), Glutathion, Glycin oder Nerve-growth-Faktor. Vorübergehend Sehstörungen (Farben), Papillenödem, retrobulbäre Neuritis, Sehnervatrophie, Makulopathie (Pigmentverschiebung), transiente kortikale Blindheit, Koma, Hemiparese, Krampfanfälle, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen, zerebraler Infarkt. L'Hermitte-Syndrom (Parkinsonismus und Pseudobulbärparalyse). Ototoxizität nach Karotisperfusion. Verstärkte Neurotoxizität in Kombination mit Paclitaxel und Docetaxel. Leukenzephalopathie. Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie erniedrigte Lithiumserumspiegel. Schwere akute metabolische Azidose und Wernicke-Enzephalopathie in Kombination mit 5-Fluorouracil (bei intravenöser Ernährung und evtl. Thiaminmangel).

Deutliche Anämisierung bei 5-Tage-Infusionen. Induktion eines wahrscheinlich vom Grad der Anämie unabhängigen Erythropoetinanstiegs. Trotzdem Behandlungsmöglichkeit der Anämie mit Erythropoetin.

Hautnekrose nach intraarterieller Anwendung. Hautnekrose und Weichteilschädigung nach Paravasat, wenn die Konzentration $> 0,4$ mg/ml beträgt (ggf. Behandlung mit Natriumthiosulfat; mögliche Aktivierung durch Dimethylsulfoxid, deshalb keine lokale DMSO-Anwendung nach Paravasat). In einem Einzelfall auch Nekrose bei niedriger Cisplatinkonzentration (bei vorgeschädigtem Gewebe). Schwere allergische exfoliative Dermatitis mit Ischämie und Nekrose der Hand. Arterielle Thrombose in Kombination mit Vinblastin und Methotrexat. Lokale Hauthyperpigmentierung an druckexponierten Stellen.

Stevens-Johnson-Syndrom. Toxic-shock-Syndrom. Todesfälle durch Anaphylaxie. Antihistaminika und Kortikosteroide sind unwirksam zur Verhinderung einer Anaphylaxie (ggf. Desensibilisierung mit niedrigen Cisplatingaben bei Patienten, deren Tumorerkrankung auf Cisplatin gut anspricht). Anaphylaxie auch nach intraperitonealer Gabe. Lungenembolie.

Vorhofflimmern. Herzrhythmusstörungen und Myokardischämie in Kombination mit Etoposid, Vincristin und Bleomycin. Hepatotoxizität (Enzymanstieg in Kombination mit Ondansetron und Metoclopramid). Inappropriate Sekretion von antidiuretischem Hormon (IADH-Syndrom). Hypokalzämie. Tetanie bei Hypomagnesiämie. Magnesiumverlust auch intrazellulär. Positiver Coombs-Test. Anstieg therapeutischer Lithiumspiegel. Mobilisierung von Blei- und Eisendepots.

Verlangsamung der Bleomycinelimination. Atemnot und akutes Nierenversagen in Kombination mit Bleomycin. Verstärkte pulmonale Bleomycintoxizität bei cisplatininduzierter Nierenfunktionsstörung. Akutes Herz- und Nierenversagen in Kombination mit 5-Fluorouracil. Raynaud-Syndrom in Kombination mit Bleomycin und Vinblastin. Hypotonie in Kombination mit 5-Fluorouracil. Strahlenmyelitis in Kombination mit 5-Fluorouracil. Anämie in Kombination mit 5-Fluorouracil und Bleomycin. Hämolytisch-urämisches Syndrom in Kombination mit Vinblastin und Etoposid. Verkürzte Thrombozytenüberlebenszeit in Kombination mit Vinblastin und Bleomycin. Sekundäre Leukämien, myelodysplastische Syndrome und andere maligne Zweiterkrankungen (in Kombination mit Etoposid oder Doxorubicin). Persistierende Chromosomenaberrationen in Lymphozyten.

Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch Glutathionentzug, Bestrahlung (z.B. Langzeitdauerinfusionen oder vor jeder Bestrahlung bis zu 5 mg/m^2 KOF i.v.), Hyperthermie, Azidose, Aminobenzamid und Nikotinamid, Methylglyoxal, Acivicin (L-Glutaminantagonist), Nicotinamid, Verapamil, Dipyridamol, Metoclopramid, Methylxanthine, Chloroquin, Sparsomycin, Trifluoperazin, Ciclosporin A, Amphotericin B (intrazelluläre Akkumulation), Sulfasalazin (Hemmung der Glutathion-S-Transferase), Tamoxifen, Aphidicolin, Pentoxifyllin, Novobiocin, Etacrynsäure und Buthionin-Sulfoximin (Hemmung der Glutathionsynthese), Lonidamin, Synergismus mit Mitomycin C, Etoposid, Cytarabin, Hydroxyharnstoff, Alkylanzien, Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Tamoxifen, Paclitaxel, Topotecan, Interleukin-1, Rapamycin (Apoptose), Bromdeoxyuridin, Gemcitabin, All-Trans-Retinsäure (ATRA), Pyrazoloacridin, 5-Fluorouracil. Antagonismus mit Interferon- α oder Interferon- β sowie mit Thioharnstoff (Auflösung von DNS-Addukten in Tumorzellen). Verbesserte Bindung an DNS in Kombination mit 2'-Deoxy-5-azacytidin (AZA). Erhöhte Plasmaspiegel von 5-Fluorouracil bei gleichzeitiger Gabe von Cisplatin. Nach Cisplatin verlangsamte Elimination von Etoposid. Antagonismus mit Paclitaxel bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Cisplatin. Die effektivste Sequenz ist Paclitaxel vor Cisplatin bzw. Cisplatin vor Topotecan.

Wirkungsabschwächung durch Metallothionein-Expression, Chelatbildner, Benzaldehyd-Derivate und fraglich durch Fosfomycin. Antagonismus mit Vinkaalkaloiden. Kreuzresistenz mit Methotrexat und 5-Fluoro-

uracil. Resistenzinduktion durch Metallothioneine. Keine oder fragliche Wirkungsbeeinflussung durch Dexamethason oder Mesna.

Erhöhte Empfindlichkeit bei genetisch bedingten DNS-Reparaturdefekten: z.B. Ataxia teleangiectatica, Xeroderma pigmentosum, Fanconi-Anämie.

Intraarterielle Anwendungen, auch zur Chemoembolisation. Regionale hypertherme Perfusion. Intraperikardiale Gabe. Osteonekrose nach intraarterieller Gabe. Intraperitoneale Anwendungen, z.T. mit systemischer Neutralisation durch Natriumthiosulfat. Gabe von 120 mg/m² KOF intraperitoneal während kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD): Effektive Serumspiegel von freiem und Gesamtplatin werden erreicht (entsprechend 100 mg/m² KOF i.v.), Eliminationshalbwertszeit ca. 200 h. Massive Überdosierung durch Verwechslung mit Carboplatin mit zerebralen Anfällen, Halluzinationen, Visusverlust, Hepatotoxizität, irreversiblen Nierenversagen (Nierentransplantation!). Deutliche Senkung der Plasmaspiegel durch Plasmapherese.

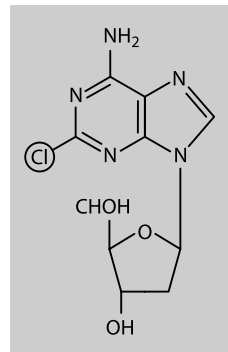
Behandlung cisplatininduzierter Durchfälle mit Octreotid. Niedrige Cisplatinagesdosen (z.B. 25 mg/m²) sind auch bei Hämodialyse-Patienten anwendbar, jedoch Akkumulation bei Wiederholung. Cisplatintherapie auch nach Nierentransplantation möglich.

Behandlung primärer intrazerebraler Keimzelltumoren bzw. von Metastasen.

Stabilität der Gebrauchslösung bis 28 Tage im Dunkeln bei 22 °C und bei 35 °C. Langsamer Abbau durch kurzwelliges Licht. Bei Aufbewahrung von Carboplatin in 0,9%igem NaCl kann Cisplatin entstehen. Erhöhte Platinblutspiegel bei Personal.

Cladribin

(2-Chlor-2'-deoxyadenosin; CdA)



Pharmakologie

Antimetabolit. Purinanalogue. Deoxyadenosinanalogue. Durch die Chlorsubstitution am 2-C-Atom des Purinkörpers kann Cladribin nicht so wie

das physiologische Deoxyadenosin durch das Enzym Adenosindeaminase (ADA) abgebaut werden. 2-CdA ist also „resistent“ gegenüber dem Metabolismus durch ADA. Dadurch wird ein ADA-Mangel simuliert, wodurch ein für Lymphozytenpopulationen selektiver zytotoxischer Effekt entsteht (Näheres s. bei Pentostatin). Im Gegensatz zu Pentostatin entsteht nicht die Akkumulation von physiologischem Adenosintriphosphat infolge der Hemmung der ADA, sondern Cladribin selbst akkumuliert als Triphosphat und entfaltet die gleiche zytotoxische Wirkung wie ein intrazelluläres Überangebot von Deoxyadenosintriphosphat.

Nach intravenöser Infusion zelluläre Aufnahme durch aktiven Transport und intrazelluläre Phosphorylierung über die Deoxycytidinkinase. Akkumulation von Mono-, Di- und Triphosphatformen wegen fehlenden Abbaus durch ADA. Inkorporation als falsche Base in die DNS proliferierender Zellen und dadurch Hemmung der DNS-Synthese. Akkumulation der Zellen in der S-Phase des Zellteilungszyklus. Hemmung der Konversion von Cytidin zu Deoxycytidin (Hemmung der Ribonukleotidreduktase). Verminderung der Synthese von Thymidin- und Deoxycytidintriphosphat.

In nichtproliferierenden Zellen Induktion von Apoptose als Folge von vermehrten DNS-Strangbrüchen, dadurch höhere Beanspruchung der Reparaturkapazität der Zellen und folgende Verarmung an NAD und ATP.

Nach intravenöser Gabe intrazelluläre Akkumulation gegenüber der Plasmakonzentrationen auf das 128- bis 375fache. Terminale Plasmahalbwertszeit 5,7–19,7 h. Intrazelluläre Halbwertszeit 23 h. Elimination über die Nieren. Hauptmetabolit ist das inaktive Chloradenin. Gesamtkörperclearance 433–883 ml/min. Die renale Clearance insgesamt beträgt 51%, 21–35% der Substanz werden unverändert ausgeschieden. Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe 42–55%, keine wesentliche Änderung durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme. Bioverfügbarkeit bei subkutaner Gabe 100%. Konzentration im Liquor 25% im Vergleich zum Plasma, bei meningealem Befall mit Störung der Blut-Hirn-Schranke jedoch höher als die Plasmakonzentration.

Zulassung

Haarzellenleukämie. Zusätzlich wirksam bei niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen.

Dosierung

0,09–0,1 mg/kg KG (bzw. 3,6 mg/m² KOF) täglich als 24-h-Dauerinfusion für 7 Tage. Bei der Haarzellenleukämie ist meist nur eine einmalige Verabreichung dieses 7-Tage-Zyklus notwendig. Bei den anderen unter Indikationen genannten Erkrankungen wird der Zyklus je nach Ansprechen in einmonatigen Abständen wiederholt.

Nebenwirkungen

Die Knochenmarktoxizität ist die limitierende Nebenwirkung (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie). Bei wiederholten Zyklen kumulative Myelotoxizität und verlängerte Thrombozytopeniedauer. Megaloblastäre Transformation des Knochenmarks. Suppression der CD4- und CD8-Lymphozytenpopulationen. Fieberanstieg (ohne Keimnachweis) bei bis zu 58% der Patienten. Dokumentierte Infektionen bei 10–39% der Patienten. Zum Teil letal verlaufende (opportunistische) Infektionen mit gramnegativen oder grampositiven Bakterien, Candida, Aspergillus, Herpes simplex/zoster und anderen Viren, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis carinii, Listeriose. Selten epidermale Nekrolyse, Phlebitis, sensorische Neuropathie, Muskelschwäche und Muskelschmerzen, transiente Erblindung, Kardiotoxizität, Tumorlysesyndrom.

Hinweise für den Gebrauch

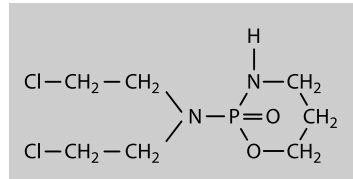
Wegen des ausgeprägten immunsuppressiven Effekts ist häufig eine supportive Therapie mit Antibiotika erforderlich. Zur prophylaktischen Behandlung eines eventuellen Tumorlysesyndroms wird die Gabe von 300 mg Allopurinol täglich empfohlen. Der Einfluss von Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen auf die Gesamtkörperclearance ist unbekannt. Entsprechend fehlen Empfehlungen zur Dosismodifikation.

Besonderheiten

Therapieversuche mit Ausnutzung der immunsuppressiven Wirkung von 2-CdA wurden auch bei folgenden Erkrankungen gemacht: multiple Sklerose, autoimmunhämolytische Anämien, rheumatoide Arthritis, Histiocytosis X, chronische refraktäre immunthrombozytopenische Purpura. Neben den Lymphozyten (Abfall um 35%) entfaltet sich der zytotoxische Effekt auch in neutrophilen Granulozyten (Abfall 20%) und insbesondere in Monozyten (Abfall 94%). Teilweise Antagonisierung der Wirkung durch vorherige Gabe von Nicotinamid. Eine Cladribinvorbehandlung führt zur erhöhten intrazellulären Akkumulation von aktivem Cytarabin-Triphosphat.

Folgende Nebenwirkungen wurden bisher nicht berichtet: Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Störungen der Nieren- oder Leberfunktion. Bisher keine Berichte über sekundäre Neoplasien oder Myelodysplasien. Bei sehr hohen Dosierungen ($\geq 0,2$ mg/kg KG) wurden schwere Nephro- und ZNS-Toxizitäten sowie gastrointestinale Symptome berichtet. Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit nach Cladribinbehandlung. Reaktivierung einer Hepatitis B. Induktion einer autoimmunhämolytischen Anämie. Eosinophile und allergische Hautreaktion mit Pruritus (Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden). Auch orale und sukutane Applikationsformen werden in Studien untersucht.

Cyclophosphamid (CPM, CYT, CTX)



Pharmakologie

Alkylierung (bevorzugt an der N₇-Position des Guanins). Oxazaphosphorinsubstituiertes Stickstofflostderivat. Aktivierung über das Cytochrom-P450-abhängige hepatische mikrosomale Enzymsystem durch Oxidation zu 4-Hydroxycyclophosphamid (4-OHCP), das nach Tautomerisierung zu Aldophosphamid in das hauptsächliche Alkylans Phosphoramidmustard und das urotoxische Acrolein zerfällt. Dieser letzte Schritt der Aktivierung verläuft verlangsamt unter der intrazellulären Einwirkung von Thiolen (z.B. Glutathion). Die toxische Aktivität des Acroleins kann durch Thiole (z.B. Mesna = Uromitexan oder N-Acetylcystein) extrazellulär, z.B. im Urin, neutralisiert werden. Die Alkylierung erfolgt nach Abspaltung der Chloratome von den Chloräthylgruppen. Es entstehen kovalente Bindungen mit DNS („intra- und interstrand crosslinks“) und Proteinen. Inaktivierung über Aldehyddehydrogenasen (zu 4-Ketocyclophosphamid und Carboxycyclophosphamid) oder durch Abspaltung der Chloräthylgruppen (Seitenkettenoxidation). Gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Proteinbindung der Muttersubstanz zu 20%, der Metaboliten zu 67%. Hauptsächliche Elimination durch Inaktivierung in der Leber und Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren (ca. 20%, hauptsächlich inaktives Carboxycyclophosphamid). Terminale Plasmahalbwertszeit 4–8 h. Keine Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz erforderlich. Konzentration im Liquor ca. 50% der Plasmakonzentration (bei Patienten mit Hirntumoren). Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Chronische und akute lymphatische und myeloische Leukämien, maligne Lymphome, Plasmozytom, M. Waldenström. Ovarial-, Mamma-, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Sarkome, Endometriumkarzinom, Harnblasenkarzinom, Hodenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinome, Pleuramesotheliom, Prostatakarzinom. Autoimmunkrankheiten, Organtransplantation. Zusätzlich wirksam bei Schilddrüsenkarzinom, Magenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Zervixkarzinom.

Dosierung

Intravenös 10–15 mg/kg KG (400–600 mg/m² KOF) Tag 1 und 2 oder 1 und 8 alle 3–4 Wochen, 600–1200 mg/m² KOF einmal alle 3–4 Wochen. Peroral 50–200 mg als Tagesdosis Tag 1–14(–28). *60 mg/kg KG einmal (Hochdosis-therapie!)*.

Nebenwirkungen

Haarausfall, Dermatitis, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Stomatitis, Leberschäden („Hepatitis“, Ikterus), Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression. Anaphylaxie, Bronchospasmus, Allergie, Idiosynkrasie, Immunthrombozytopenie, Stevens-Johnson-Syndrom, Gesichtsschmerzen, Lungenfibrose, Induktion von Amenorrhö, Pneumonitis, Kardiotoxizität in hoher Dosierung. Hodenfunktionsstörungen, Sekretionsstörung des antidiuretischen Hormons („IADH-Syndrom“), transienter nephrogener Diabetes mellitus nach hoher Dosierung, verminderte Glukosetoleranz unter hoher Dosierung, hämorrhagische Zystitis, bei Langzeitbehandlung Induktion von Blasenkarzinomen (und sehr selten Leiomyosarkomen).

Hinweise für den Umgang

Zur Verhütung der Urotoxizität: Mesna.

Unter Antidiabetika kann die Blutzuckersenkung verstärkt sein. Allopurinol verstärkt die Knochenmarkdepression. Unter Suxamethonium kann die Apnoezeit verlängert sein.

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Bei Patienten im geschlechtsreifen Alter kontrazeptive Maßnahmen bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der zytostatischen Therapie.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung (evtl. kann mit Glutathion eine gewisse Entgiftung erreicht werden). Bei der geringen Proteinbindung der inaktiven Muttersubstanz kann diese in der frühen Phase einer Intoxikation dialysiert werden. Eventuell können auch toxische Metaboliten durch Dialyse eliminiert werden.

Besonderheiten

Immunsuppression zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten (Risiko einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie). In niedriger Dosis immunstimu-

lierend (Induktion von Helfer-CD4-Zellen). Behandlungsmöglichkeit der toxischen epidermalen Nekrolyse (Lyell-Syndrom). Vermeidung der Urotoxizität (hämorrhagische Zystitis, Induktion von Blasenkarzinomen) durch Mesna und andere Thiole, im Tierversuch auch durch Karotinoide (Crocetin). Keine Antagonisierung des zytostatischen Effektes durch Mesna. Nebenwirkungen von Mesna bei oraler Gabe: Hautexanthem, Angioödem, Vaskulitis. Intravesikales Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ oder hyperbarer Sauerstoff zur Therapie einer schweren hämorrhagischen Zystitis. Wahrscheinlich ist unabhängig vom hepatischen Enzymsystem auch eine oxidative Aktivierung in der Lunge möglich, wodurch die pulmonale Toxizität bedingt sein kann (evtl. Hemmung der Aktivierung durch Prostaglandinsynthesehemmung wie z.B. mit Acetylsalicylsäure oder Indometacin). „Facial discomfort“: Brennen im Gesicht oder an der Kopfhaut, Kribbeln im Oropharynx, Schwellung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen, vermehrter Tränenfluß (Behandlung mit Ipratropiumbromid). Falsch-positives Aspergillusantigen im Urin. Akute respiratorische Insuffizienz in Kombination mit Doxorubicin und G-CSF. Wasserintoxikationssyndrom (Hyponatriämie) nach niedrigdosiertem Cyclophosphamid.

Unterschiedliche Phänotypen des Metabolismus: „low carboxylators“ mit verminderter Aktivität der Aldehyddehydrogenase und damit verminderter Ausscheidung des Metaboliten Carboxycyclophosphamid und dafür vermehrte Bildung des Alkylans Phosphoramidmustard. Verminderte Wirksamkeit bei niedriger Expression des Enzymsystems P450Cyp2B6 (trotz wiederholter hoher Dosis keine Knochenmarktoxizität bei einer Patientin mit „normaler“ Leberfunktion). Resistenter Phänotyp nach Gentransfer von Aldehyd-Dehydrogenase. Sensitiver Phänotyp nach Gentransfer von Cytochrom-P-450-Enzym. Autoinduktion der Aktivierung über das Cytochrom-P-450-Enzymsystem. Verlangsamte Elimination bei übergewichtigen Patienten. Raschere Gesamtclearance unter Medikamenten, die den Leberstoffwechsel induzieren (z.B. Barbiturate). Enterohepatische Rezirkulation der Metaboliten.

Mit Interleukin-3 rasche trilineare Knochenmarkregeneration (Gewinnung von peripheren Blutstammzellen = PBSC).

Protein-C-Mangel, Lebernekrose zusammen mit Azathioprin, Induktion von Zweitumoren, Blasenkarzinomen (Vermeidung durch Mesna), Transitionalzellkarzinome in Ureter oder Nierenbecken, Leukämien. Induktion einer Myopie. Akute Hypersensitivitätsreaktion der Haut. Fatale interstielle Pneumonie bei einem nierentransplantierten Patienten. Venookklusive Lebererkrankung (VOD).

DNS-Strangbrüche und DNS-Crosslinks in Blutlymphozyten (in Kombination mit Carboplatin). Ausbildung eines Barrett-Ösophagus in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluorouracil. Fingernagelveränderungen in Kombination mit Adriamycin und 5-Fluorouracil (transverse Leukonychie,

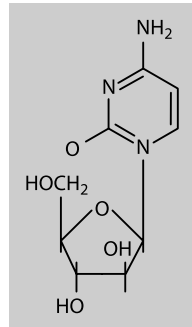
longitudinale Melanonychie). Sonnenbrandreaktivierung („Recall“). Diabetesinduktion bei Mäusen (Zerstörung der β -Zellen des Pankreas).

Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch Cimetidin, aber nicht Ranitidin, Cisplatin, 5-Fluorouracil und Methotrexat, Tiramazapin, Glutathionmangel, Halothan, Hyperthermie, Methylxanthine (Coffein, Pentoxifyllin), Nitroimidazole (z.B. Metronidazol, Misonidazol u.a.), Amphotericin B, O₂-Zufuhr, auch mit künstlichen O₂-Trägern (z.B. Fluorochrome = Fluosol-DA). Weniger Thrombozytopenie nach Vorbehandlung mit Deoxyspergualin (bei Hunden). Hemmung der alkylierenden Aktivität durch Glutathion. Immunstimulation mit niedrigen Dosen. Raschere Elimination nach Dexamethason-Vorbehandlung, langsamer in Kombination mit Allopurinol oder Chlorpromazin. Toxizitätsminderung durch Amifostin. Protektion der Spermatogenese bei Cyclophosphamid-Dauertherapie durch Testosteron.

Stabilität der Gebrauchslösung bei Zimmertemperatur 4–6 Tage. Chemische Degradierung durch Natriumhypochlorit, Wasserstoffperoxid (\pm Eisenchlorid). Nachweis von geringen Mengen im Urin von Personal. Behandlung einer Paraquat-Intoxikation. Behandlung einer toxischen epidermalen Nekrolyse (aber auch Induktion dieses Krankheitsbildes).

30

Cytarabin (ARAC) (Cytosin-Arabinosid)



Pharmakologie

Antimetabolit, Pyrimidinantagonist. Inhibition der DNS-Synthese durch kompetitive Hemmung der DNS-Polymerase und Inkorporation als „falsche“ Base in die DNS mit der Folge von Strangbrüchen. Recruitment und Synchronisation in der S-Phase. Induktion von Apoptose. Rasche zelluläre Aufnahme durch carriererleichterte Diffusion. Aktivierung durch Phosphorylierung mittels verschiedener Kinasen und Akkumulation als Triphosphat (ara-CTP). Liquorgängigkeit bei hohen i.v. Dosen. Inaktivierung durch enzymatische Deaminierung. Renale Elimination der inaktiven Metaboliten. Terminale Plasmahalbwertszeit 2 h. Raschere Clearance

bei Männern (139 vs. 131 l/h m²) und bei hohen Leukozyten- bzw. Blastenzahlen im Blut. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Akute myeloische und akute lymphoblastische Leukämien, chronische myeloische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome hoher Malignität.

Dosierung

Intravenös (oder subkutan) 100(-200) mg/m² KOF für 5(-10) Tage (auch als Dauerinfusion). 0,5-3,0 g/m² KOF intravenös als Hochdosistherapie 3(-5) Tage. Intrathekal 20-30 mg/m² KOF 1(-2)mal pro Woche.

Nebenwirkungen

Haarausfall, Hautreaktionen, Erythem, Hand-Fuß-Syndrom (Erythem, Dysästhesien), Muskel- und Gelenkschmerzen, zentralnervöse Störungen, Neuritiden, Leukenzephalitis (selten), Paraplegie (selten), gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Ulzerationen der Mundschleimhaut und des Magen-Darm-Trakts (bei hoher Dosierung), Leberschäden, (Leberzellnekrosen), Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Herzrhythmusstörungen, Bronchospasmen, Lungenödeme, Störungen der Hämatopoese, Nierenfunktionsstörungen, Überempfindlichkeitsreaktionen (IgE), Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis).

Diffuse interstitielle Pneumonie. Thrombophlebitis und Blutungen, Fieber. Seltener sind Sepsis, Pneumonie, Gewebsschädigungen am Injektionsort. Schmerzen im Brust- und Bauchraum, Gelbsucht, Kolitis, Peritonitis, akute Pankreatitis. Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität bei hoher Dosis: Serumkreatinin \geq 1,2 mg/dl, Alter \geq 40 Jahre, alkalische Phosphatase \geq 3mal normal.

Cytarabinsyndrom: Fieber, Rigor, Schwitzen, Myalgie, Arthralgie, Exanthem. Bei höher dosierter Dauerinfusion sind die gastrointestinalen Beschwerden ausgeprägter, auch mit paralytischem Ileus, Erosionen, Nekrosen, submukösen Blutungen. Korneatoxizität und hämorrhagische Konjunktivitis, wobei letztere durch Glukokortikoid- oder 2-Deoxycytidin-haltige Augentropfen oder künstliche Tränenflüssigkeit weitgehend verhindert werden kann. Groß- und Kleinhirnfunktionsstörung (meist reversibel), u.U. mit Persönlichkeitsveränderungen, Somnolenz oder Koma. Neuropathie.

Hinweise für den Umgang

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Anwendung nur unter strenger Kontrolle. Cytarabin darf nicht mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil vermischt werden (inkompatibel). Cytarabin kann den Plasmadigoxinspiegel und damit auch die renale Glykosidelimination reversibel senken. Gegebenenfalls Umstellung auf Digitoxin! Gentamycinantagonismus: Cytarabin senkt in vitro die Empfindlichkeit von *Klebsiella pneumoniae* gegenüber Gentamycin – ggf. anderes Antibiotikum wählen. Fluorocytosin: kompetitive Hemmung der Fluorocytosinresorption durch Cytarabin.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Es besteht ein Risiko für perinatale Komplikationen oder Schädigungen beim Menschen. Kontrazeption während und bis 6 Monate nach Behandlung bei Frauen und Männern.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Wegen der raschen zellulären Aufnahme ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht effektiv. Prinzipiell sind jedoch Cytarabin und der Hauptmetabolit Uracil-Arabinosid hämodialysierbar bzw. -filtrierbar. Eventuell ist der Schutz normaler Knochenmarkpräkursoren durch Deoxycytidin möglich.

Besonderheiten

Fatale pulmonale Komplikation (Pneumonitis), insbesondere bei den Patienten, die auch eine Reaktion an der Haut zeigen (Behandlung mit Kortikosteroiden). Bronchiolitis obliterans mit karnifizierender Pneumonie (BOOP). Bilaterale Parotitis. Perikarditis. Fulminantes Leberversagen in Kombination mit Mitoxantron. Polyneuritis, ZNS-Toxizität (evtl. mit dichten Herden in der Kernspintomographie), Pseudotumor cerebri, Einklemmungssyndrom, fatale periphere Neuropathie (Axondegeneration). Akute reversible Neurotoxizität nach intrathekaler Gabe. Aufsteigende Paralyse, Paraplegie nach intrathekaler und intravenöser Gabe. Fatale Myeloenzephalopathie nach kombinierter intrathekaler Gabe (Cytarabin Methotrexat).

Erhöhte Neurotoxizität bei Niereninsuffizienz. Augenmuskellähmungen und zerebelläre Dysfunktion (Ataxie, Dysarthrie, Parkinsonismus). Akute Polyneuropathie. Rhabdomyolyse. Herzversagen. Hypersensitivitätsreaktion (Fieber, Schock). Akrale Ödeme mit Schwellung der Ohren (Behandlung mit Kortikosteroiden). Akrale Erytheme (auch mit Bullae). Akute Pancreatitis bei ARAC-Dauerinfusion.

Hemmung der Granulozytenfunktion. Im Tierversuch Protektion gegen die ARAC-induzierte Alopezie durch topische Anwendung von Minoxidil.

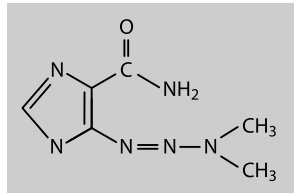
Verschiedene Möglichkeiten der biochemischen Modulation: z.B. Verstärkung der Wirkung durch Thymidin oder Tetrahydrouridin. Wirkungs-

steigerung durch Interleukin-3, L-Asparaginase, Dipyridamol, Chinin, Hydroxyharnstoff („Synchronisation“), Cisplatin, Carboplatin, Fludarabin. Verstärkung der Wirkung von Mitoxantron, Verminderung der Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat. Verminderung der Wirkung durch 5-Fluorodeoxyuridin. Synergismus mit Interleukin-3. Eine niedrigdosierte Vorbehandlung mit Cytarabin sensibilisiert gegen Etoposidwirkung (und umgekehrt). Synergismus bei Gabe nach 6-Mercaptopurin. Die Akkumulation von ara-CTP korreliert mit der Sensitivität. Induktion einer Resistenz durch Transfektion von Cytidin-Deaminase cDNS. Raschere Elimination aus normalen Blutzellen im Vergleich zu leukämischen Blasten.

In niedriger Dosierung zur Behandlung myelodysplastischer Syndrome („Zellreifung“?), evtl. in Kombination mit Zytokinen. Behandlung eines refraktären kutanen Lupus erythematoses. Subkutane Applikation. Intra-peritoneale bzw. intrapleurale Applikation. Ventrikulolumbale Perfusion in Kombination mit Methotrexat bei Meningiosis carcinomatosa. Behandlung der Leukoenzephalopathie bei AIDS. Lösungsstabilität mindestens 28 Tage bei 4 °C oder 22 °C. In-vitro-Stabilität 72 h in Mischinfusion mit Doxorubicin und Etoposid oder 5-Fluorouracil.

Dacarbazin-Citrat

(Dimethyl-Triazino-Imidazol-Carboxamid; DTIC)



Pharmakologie

Alkylans und evtl. auch Antimetabolit. Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese. Aktivierung durch das mikrosomale Enzymsystem der Leber. Induziert DNS-Einzelstrangbrüche in DNS-synthetisierenden Zellen der S-Phase. Nach Hemmung der DNS-Polymerase- α mit Aphidicolin tritt dieser Effekt nicht auf. Störung der DNS-Reparatur. Einbau als „falsche“ Base in die Nukleinsäuren. Rasche Elimination aus dem Plasma (Halbwertszeit 20 min). Geringer lichtinduzierter Abbau zu Azahypoxanthin. Metabolisierung in der Leber zu Aminoimidazolcarboxamid. Renale (tubuläre) Elimination der Muttersubstanz (50%) und der Metaboliten. Terminale Plasmahalbwertszeit ca. 5 h (verlängert bei Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen). Nur geringe Liquorgängigkeit (14% der Plasmaspiegel). Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet bzw. ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Melanom, M. Hodgkin, Pleuramesotheliom. Zusätzlich wirksam bei Sarkomen.

Dosierung

Intravenös 150–250 mg/m² KOF täglich für 5 Tage alle 3–4 Wochen oder 375(–850) mg/m² KOF einmal alle 3–4 Wochen.

Nebenwirkungen

Haarausfall, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Störungen der Hämatopoese, anaphylaktische Reaktionen (selten), Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Lokale Reizungen der Einstechstelle. Schmerz und Nekrosen bei paravenöser Injektion.

Hinweise für den Umgang

Bei Leberfunktionsstörungen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung.

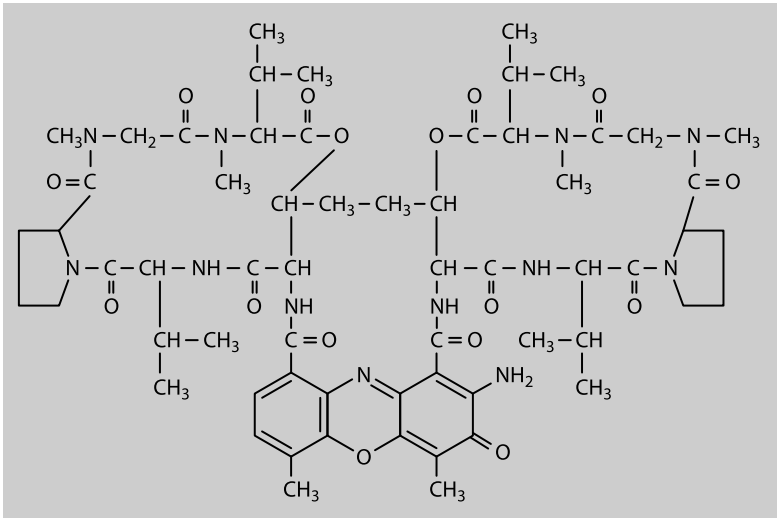
Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeptive Maßnahmen sind während und bis zu 3 Monaten nach der Therapie erforderlich.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist evtl. sinnvoll.

Besonderheiten

Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie. „Chemosensibilisierung“ durch Verminderung der Reparaturkapazität (Absenkung der Glutathion-Spiegel und Hemmung der O⁶-Alkyltransferase). Resistenz bei hoher Reparaturkapazität (O₆-Alkyltransferase). Hepatotoxizität: venookklusive Erkrankung der Leber, Leberventhrombose mit akuter Leberdystrophie. Sekundäre Myelodysplasien 2 und 9 Monate nach kombinierter Behandlung mit Fotemustin. Akute pulmonale Toxizität (ARDS) in Kombination mit Fotemustin. Intraarterielle Applikation.

Stabilität der Gebrauchslösung 24 h bei 20 °C im Dunkeln, 8 h bei Licht und 35 °C.

Dactinomycin (Actinomycin D, DACT, ACTD)**Pharmakologie**

Interkalierendes Antibiotikum. Bildung stabiler Komplexe mit doppelsträngiger DNS und damit Hemmung der DNS-Reduplikation und insbesondere der Transkription. Rasche Elimination aus dem Plasma. Eine Metabolisierung findet praktisch nicht statt. Ausscheidung der unveränderten Muttersubstanz durch die Galle und nur wenig über die Nieren. Genaue Richtlinien für Dosismodifikationen bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen existieren nicht. Terminale Plasmahalbwertszeit ca. 36 h. Keine Liquorgängigkeit. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet bzw. ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Hodenkarzinom. Zusätzlich wirksam bei Sarkomen.

Dosierung

Intravenös: 0,01–0,015 mg/kg KG (0,4–0,6 mg/m² KOF) täglich über 3 bis 5 Tage alle 3–5 Wochen.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haarausfall, Hyperurikämie, Leberschäden, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis), Magen-Darm-Blutungen, Erytheme, Störungen der Nierenfunktion. Intravenös: Intima-reizungen. Paravenös: Nekrosen.

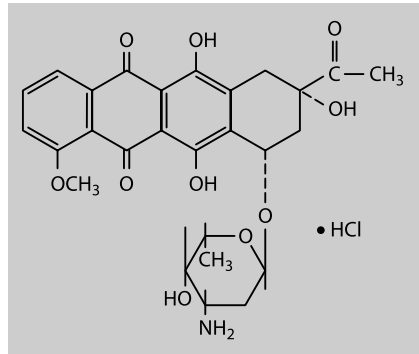
Hinweise für den Umgang

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise wird eine embryo- und fetotoxische Wirkung beim Menschen postuliert. Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Nach Anwendung in der Schwangerschaft wurden gesunde Kinder geboren.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist ineffektiv. Eine versehentliche Überdosierung mit 5 mg innerhalb von 2 Tagen ging einher mit generalisierten Krampfanfällen, renalem Magnesiumverlust, Ödemen, Erythem in bestrahlten Gebieten („Recallphänomen“), gastrointestinalen Ulzerationen und ausgeprägter Thrombozytopenie. Restitution nach 3 Wochen.

Besonderheiten

Hepatotoxizität. Akne und Hyperandrogenämie. Hyperpigmentierung der Haut, Hautrötungen mit charakteristischer Lokalisation an Axilla, Leiste und mit spontaner Abheilung in 4 Wochen (evtl. Behandlung mit topischen Kortikosteroiden; histologisch: Dermatitis mit Syringometaplasie). In Kombination mit Vincristin venookklusive Erkrankung der Leber. Wirkungsverstärkung durch Erythromycin, Amphotericin B, Ciclosporin, Tumornekrosefaktor. Verstärkung der Kachexie-induzierenden Wirkungen von Tumornekrosefaktor. Überwindung der MDR-Resistenz mit Verapamil. Potenzierung der radiogenen Pneumonitis. Elektiver Abbruch einer Zervixschwangerschaft. In vitro Inaktivierung von Trypanosomen unter Erhaltung der Immunogenität.

**Daunorubicin-HCl
(DNR, DAUNO)**

Pharmakologie

Interkalation. Terminale Plasmahalbwertszeit 11–27 h. Weiteres s. bei Doxorubicin. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet. Die Substanz geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Akute Leukämien, akzelerierte chronische myeloische Leukämie und Blastschub, Non-Hodgkin-Lymphome.

Dosierung

Intravenös 30–60 mg/m² KOF Tag 1–3 alle 3 Wochen (in der Regel in Kombination mit anderen Zytostatika).

Nebenwirkungen

Haarausfall (selten), gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Kardiomyopathie, Intimareizungen (Einzelfälle), Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Allergische Reaktionen, Tubulusschädigungen. Paravenöse Verabreichung verursacht schwere Hautläsionen bis zur Nekrose.

Hinweise für den Umgang

Behandlung während der Remissionsinduktionsphase nur stationär. Zur Vorbeugung einer Hyperurikämie Zufuhr von Allopurinol vor der Behandlung. Dosisanpassung bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz. Kumulative Höchstdosis s. bei Doxorubicin. Vorangegangene oder gleichzeitige

Thoraxbestrahlung und/oder Verabreichung potentiell kardiotoxischer Substanzen erhöhen das Risiko einer Kardiomyopathie. Kreuzresistenz zwischen Doxorubicin und Daunorubicin.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Während der Behandlung und 3 Monate danach sind kontrazeptive Maßnahmen erforderlich. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist ineffektiv.

Besonderheiten

Hautpigmentierungen. Vasokonstriktive Aktivität. Späte Manifestation der Kardiotoxizität 4–20 Jahre nach Ende der Chemotherapie. Prophylaxe der Kardiomyopathie mit Dexrazoxan (ICRF-187). Keine Hemmung der zytostatischen Aktivität durch Dexrazoxan. Progressive Bulbärparalyse mit tödlichem Ausgang nach versehentlicher intrathekaler Gabe. Nephrotisches Syndrom. Subunguale Blutung. Transverse Leukonychie (Meessche Bänder der Fingernägel).

Umgehung der Multidrugresistenz durch Verapamil, Ciclosporin A, Dihydropyrimidinderivate (z.B. Azidopin), Itraconazol, Torimefen. Höhere intrazelluläre Anreicherung von Daunorubicin und Daunorubicinol bei Patienten mit akuter Leukämie, die eine Vollremission erreichen. Verminderte Biotransformation zu Daunorubicinol bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. Wirkungsverstärkung durch Formaldehyd.

In Kombination mit Vincristin Behandlung der „pure red cell aplasia“. Liposomales Daunorubicin zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms bei AIDS (s.u.). Positronen-emissionstomographische (PET) Darstellung von P-170-Glykoprotein mit ¹¹C-markiertem Daunorubicin. Nichtinvasive fluoreszenzphotometrische Messung von Daunorubicinspiegeln im Glaskörper des Auges.

Stabilität der Gebrauchslösung für 3–4 Tage bei 21–25 °C. Stabilität 72 h in vitro als Mischinfusion mit Cytarabin und Etoposid.

Daunorubicin, liposomal

Pharmakologie

Siehe bei Daunorubicin und Doxorubicin. Gesamt-Plasma-Clearance ca. 10 ml/min. Verteilungsvolumen 2–6 l. Terminale Halbwertszeit 3 bis 6 h. Die Exposition gegenüber dem Zytostatikum (AUC) ist ca. 36mal höher als bei Gabe der entsprechenden Menge von konventionellem Daunorubicin.

Zulassung

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom. Zusätzlich Wirksamkeit bei anderen anthrazyklinsensitiven Erkrankungen, z.B. Non-Hodgkin-Lymphomen, Mammakarzinom, Sarkomen, akuten Leukämien.

Dosierung

40 mg/m² KOF alle 2 Wochen als 30- bis 60-min-Infusion.

Nebenwirkungen

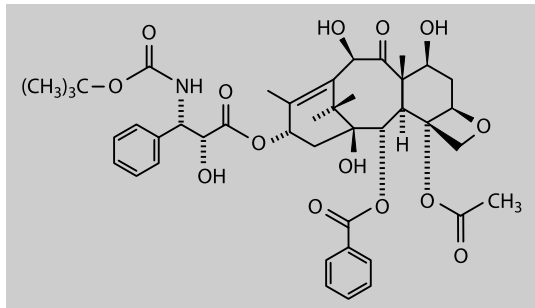
Siehe auch bei Daunorubicin. Die anthrazyklintypischen kardialen Nebenwirkungen treten seltener auf. Alopezie und Stomatitis sind ebenfalls seltener und weniger ausgeprägt. Hauptsächliche Nebenwirkung ist die Granulozytopenie, weniger eine Anämie oder eine Thrombozytopenie. Rückenschmerzen, Gesichtsrötung, Brustenge: Diese Symptome sind nicht dosisabhängig und treten meist innerhalb der ersten 10 min auf. Die Ätiologie ist unklar. Die Schmerzen klingen meistens ab, wenn die Infusion verlangsamt oder gestoppt wird. Allergische Reaktionen mit Hypotonie können auftreten.

Hinweise für den Umgang

Mischung nur mit 5%iger Glukoselösung, in salzhaltiger Lösung agglutinieren die Liposomen. Die gebrauchsfertige Zubereitung kann maximal sechs Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Kontakt mit der Haut ist zu vermeiden. Acetaminophen zur Prophylaxe und Behandlung des Schmerzsyndroms. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden, Männer sollten während der Behandlung und sechs Monate danach kein Kind zeugen.

Bemerkungen

Auch bei einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 1000 mg/m² keine signifikante Kardiotoxizität. Bei Patienten mit kardialem Risiko vor Therapiebeginn Messung der linksventrikulären Auswurffraktion und regelmäßige Wiederholung ab einer kumulativen Dosis von 800 mg/m². Liposomendurchmesser ca. 45 nm. Möglichst keine Verwendung von Filtern im Infusionssystem (falls Filter eingesetzt werden, Porendurchmesser nicht unter 5 µm). Informationen über eine eventuelle Dosisanpassung bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen liegen nicht vor.

Docetaxel**Pharmakologie**

Antimikrotubulärer Wirkstoff (Mechanismus s. bei Paclitaxel). Semisynthetisch hergestellt aus dem Grundstoff 10-Deacetylbaccatin III, einem Extrakt aus den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*). Im Vergleich zu Paclitaxel ist die Wasserlöslichkeit besser und der tubulinpolymerisierende Effekt größer (dafür ist die maximal tolerable Dosis geringer). Metabolismus in der Leber über Cytochrom-P-450-abhängige Enzyme.

Plasmaproteinbindung > 95%. Terminale Plasmahalbwertszeit 8 bis 12 h. Verteilungsvolumen 36,6–95,6 l/m² KOF. Gesamtkörperclearance 36 l/h m². Nur 9% der Gesamtdosis werden über die Nieren ausgeschieden. In 7 Tagen 75% Ausscheidung über die Fäzes (hauptsächlich in den ersten 48 h).

Zulassung

Mammakarzinom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom. Zusätzlich Wirksamkeit nachgewiesen z.B. beim Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Ovarialkarzinom, Kopf-Hals-Karzinom (s. entsprechende Kap., Bd. 2).

Dosierung

100 mg/m² KOF als 1-h-Infusion einmal alle 3 Wochen oder 30–40 mg/m² KOF wöchentlich.

Nebenwirkungen

Dosislimitierende Myelosuppression (vorwiegend Neutropenie). Hypersensitivitätsreaktionen (Blutdruckabfall, Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Angioödem; evtl. durch Lösungsvermittler Polysorbat 80) seltener und weniger schwer als bei Paclitaxel. Ödembildung (Flüssigkeitsretentionssyndrom infolge erhöhter Membranpermeabilität, insbesondere bei wiederholter Anwendung). Asthenie, Myalgie. Alopezie (Vermeidung der

Alopezie durch Kältekappe). Mukositis (vermehrt bei längerer Infusionsdauer). Schmerzhaftes makulopapulöses und/oder bullöses Hautreaktionen, z.T. mit Nagelveränderungen und/oder Onycholyse. Juckreiz. Flush. Wiederauftreten strahlenbedingter Hautveränderungen (Radiation Recall). Übelkeit, Erbrechen (nicht hochemetogen), Diarrhö. Phlebitis. Geschmacksveränderungen. Dosisabhängige sensomotorische periphere Neuropathie, verstärkt in Kombination mit Cisplatin. Ataxie.

Hinweise für den Gebrauch

Zubereitung der Gebrauchslösungen mit 5%iger Glukose oder 0,9%igem NaCl. Im Gegensatz zu Paclitaxel wurde keine Kardiotoxizität beschrieben. Vermeidung der Hypersensitivitätsreaktionen und des Wasserretentions-syndroms durch Vorbehandlung mit 32 mg Methylprednisolon oder 16 mg Dexamethason, beginnend vor der Docetaxel-Gabe und dann weiter bis zum Tag 5. Behandlung von Hautreaktionen mit einer cycloheximidhaltigen Glycerinsalbe. Keine speziellen Behandlungen nach Extravasat erforderlich (keine schweren Hautschäden oder Nekrosen).

Dosisreduktion auf 75 mg/m^2 bei 1,5facher Erhöhung der Transaminasen bzw. 2,5facher Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Keine Anwendung bei Transaminasen oder Bilirubin $> 3,5$ fach oder alkalischer Phosphatase > 6 fach über der Normgrenze.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte baldmöglichst verwendet werden.

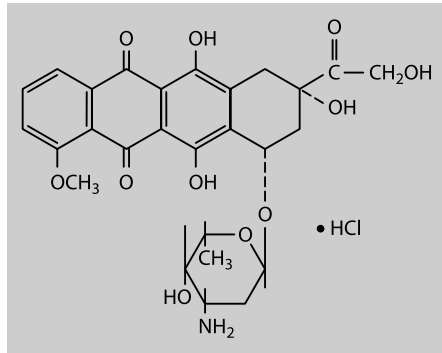
Besonderheiten

Siehe auch bei Paclitaxel.

Selten palmarplantare Erythrodyssäthese (Hand-Fuß-Syndrom; Prophylaxe durch lokale Hypothermie, Behandlung evtl. mit Pyridoxin). Weniger lymphozytotoxisch und damit weniger immunsuppressiv als Paclitaxel. Schwere Mukositis als „Recall“ nach Strahlentherapie. Sklerodermieähnliche Veränderungen an den unteren Extremitäten. Verminderter Metabolismus bei Kombination mit Ketoconazol, Midazolam, Erythromycin, Testosteron, Nifedipin, Orphenadrin, Troleandomycin, Cimetidin wegen Konkurrenz am mikrosomalen P-450-Enzymsystem. Keine Beeinflussung des Metabolismus durch Verapamil, Cisplatin, Doxorubicin, Vinblastin, Vincristin, Ranitidin, Diphenylhydramin.

Stimulation des Metabolismus durch Vorbehandlung mit Barbituraten, Rifampicin, Dexamethason. Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen mit Chromoglycat. Radiosensibilisierung. Verstärkte Toxizität bei Leberfunktionsstörung. Interstitielle Pneumonitis. Kältekappe zur Vermeidung von Alopezie.

Doxorubicin-HCl
(Adriamycin, ADM, ADR)



30

Pharmakologie

Interkalation. Aktivierung durch Reduktion in der Leber über NADPH-abhängige Enzymsysteme, z.B. Cytochrom-P450-Reduktase, Cytochrom-C-Reduktase, Cytochrom-B5-Reduktase oder Xanthinoxidase. Bildung von Semichinonradikalen, die nach Reaktion mit Sauerstoff Superoxide, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikale generieren. Hemmung der Topoisomerase II. Hemmung der Thyrosinkinase. Induktion von Apoptose. Rasche Elimination aus dem Plasma. Reduktion in der Leber zu Doxorubicinol und Abspaltung des Aminozuckers (Aglykon). Ausscheidung der Muttersubstanz und der Metaboliten vorwiegend über die Galle, nur geringe renale Elimination. Terminale Plasmahalbwertszeit etwa 45h. Raschere Clearance bei Männern. Ganzkörperhalbwertszeit 168h. Akkumulation in der Leber und langsame Rückverteilung. Höhere Spiegel von Doxorubicinol bei Langzeitinfusion (z.B. 6 h). Keine Liquorgängigkeit. Verlangsamte Elimination bei Übergewicht und bei Verabreichung am Abend (verminderter Blutfluß durch die Leber während des Schlafs). Höhere intrazelluläre Konzentrationen nach Bolusgabe (im Vergleich zur Langzeitinfusion). Abnahme des Verteilungsvolumens bei wiederholter Gabe. Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Mamma-, Ovarial-, Prostata-, Schilddrüsen-, Leberzell-, Magen-, Harnblasen-, Endometriumkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Leukämien, multiples Myelom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Karzinome im Kopf- und Halsbereich, Kaposi-Sarkom, Osteosarkom. Zusätzlich wirksam beim Ewing-Sarkom.

Dosierung

Intravenös 40–75 mg/m² KOF einmal alle 3–4 Wochen oder „fraktioniert“ 10–20 mg/m² KOF einmal wöchentlich. Intravesikal 50 mg/m² KOF.

Nebenwirkungen

Haarausfall, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Kardiomyopathie, Intimareizungen (Einzelfälle), Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Ablösung der Nagelplatte, Pigmentstörungen, Bläschenbildung, Hautrötung, Nesselausschlag, Entzündungen der Venenwand. Eine Fehlinjektion außerhalb der Blutgefäße führt zum Absterben des betroffenen Gewebes. Appetitlosigkeit, Geschwürbildungen im Bereich des Rachens und des Gastrointestinaltraktes. Nach Strahlentherapie Entzündungen der Speiseröhre. Vereinzelt Niereninsuffizienz. Vorübergehend Rotfärbung des Urins. Allergische Reaktionen, Fieber, Gelenkschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle. Bereits in Abheilung befindliche Strahlenschäden können erneut auftreten („Recallphänomen“). Bei der HL-Form: Überempfindlichkeit gegenüber Alkyl-4-hydroxybenzoaten (Paragruppenallergie).

Hinweise für den Umgang

Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion oder Galleabflußbehinderungen, nach vorangegangener oder bei geplanter Strahlentherapie, bei aktiven Impfungen und bei Kontakt mit Poliomyelitisimpfungen. Keine Anwendung, solange Entzündungen, Geschwürbildungen oder Durchfall bestehen. Vereinzelt wurde im Zusammenhang mit der Kombination von Cytarabin über Gewebsterben im Bereich des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen berichtet. Substanzen, die das Leberparenchym schädigen, können die Nebenwirkungen von Doxorubicin verstärken und eine Dosisänderung notwendig machen. Cyclophosphamid und andere Anthrazykline verstärken die herzmuskelschädigende Wirkung von Doxorubicin. Doxorubicin bindet an Heparin: Es kann zu Ausfällungen und Wirkungsverlust beider Mittel kommen. Phenobarbital kann zu einer beschleunigten Plasmaclearance von Doxorubicin führen. Kumulative Höchstdosis 550 mg/m² KOF (450 mg/m² KOF bei Zustand nach Bestrahlung des Mediastinums bzw. linksthorakal; 800 mg/m² KOF bei fraktionierter wöchentlicher Gabe oder bei i.v. Infusion \geq 6 h pro Anwendung; 400 mg/m² KOF bei Kindern). Ein laufendes Monitoring der Herzfunktion ist erforderlich (v.a. bei Kindern). Bei intravesikaler Anwendung Harnblasenentzündung.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeptive Maßnahmen sollen während und bis 3 Monate nach der Behandlung getroffen werden.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eventuell ist eine Toxizitätsminderung durch Glutathion oder N-Acetylcystein möglich. Eine Dialyse ist ineffektiv. Eine Hämooperfusion über Ionenaustauscher (Amberlit) kann versucht werden. Überdosierungen mit 150–300 mg/m² KOF sind beschrieben.

Besonderheiten

Kardiotoxizität (früh: Frequenzanstieg, QT-Verlängerung, SVES, VES [auch Couplets], supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardie; spät: Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz; Risikofaktoren: Hypertonie, koronare Herzkrankung, Bestrahlung der Herzregion, junges Alter insbesondere < 4 Jahre). Myokarditis. Manifestation der Kardiomyopathie evtl. auch erst nach mehreren (bis 20) Jahren (z.T. dosisunabhängig). Kardiologisches Monitoring mit Echokardiographie ± Radionuklidventrikulographie vor jedem 2. Therapiezyklus, bei Kindern ab 300 mg/m² KOF vor jedem Zyklus. Verschlechterung der Kardiomyopathie bei interkurrenten Infekten oder Tumorprogression. Bei Kindern fatale Kardiotoxizität auch schon bei Gesamtdosen unter 400 mg/m² KOF. Vermehrte Kardiotoxizität bei Kindern weiblichen Geschlechts. Erfassung subklinischer Kardiotoxizität mittels Dopplerechokardiographie, Dobutaminstreßechokardiographie oder Metajodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie (Downregulation β -adrenerger Rezeptoren), verminderte Glukoseutilisation (¹⁸F-Fluordeoxyglukose). Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids als Frühzeichen der Kardiotoxizität. Früherkennung der Kardiotoxizität durch Szintigraphie mit ¹¹¹In-Myosinantikörpern. Behandlung der Kardiomyopathie mit Metoprolol. Langzeitüberleben nach Herztransplantation wegen Doxorubicinkardiomyopathie. Verstärkte Kardiotoxizität bei Polychemotherapie. Plötzlicher Herztod durch maligne Arrhythmie bei gleichzeitiger Hypokalzämie. Verminderung der Kardiotoxizität durch Verapamil, Inosin, ICRF-187 (1,2-Bis-(3,5-dioxopiperazinyl-)propan = Dexrazoxan, s.u.), Antihistaminika, Coenzym Q₁₀, Prenylamin, Glutathion, Niacin, Isocitrat, N-Acetylcystein, Digoxin, Venoruton, Knoblauchextrakt, Probucol, Flavinoide, Thyrosin- oder Phenylalaninmangel, Spermin-Polymer, Lipidsenkung, Catechine (Polyphenole) aus grünem Tee, Thioredoxin, 7-Monohydroxyethylrutosid, Vitamin C, Vitamin E oder Langzeitinfusion (≥ 6 h) oder fraktionierte Gabe. Am effektivsten zur Prävention der Kardiotoxizität scheint ein Razoxanderivat (Dexrazoxan = ADR 529 = ICRF-187 = Cardioxane[®] oder Zinecard[®])

zu sein (Verhinderung der Bildung früher Radikale durch Blockierung der Bildung von Anthracyclineisen[kupfer]komplexen). Chelatbildung mit Kupfer und Eisenionen.

Verstärkte Kardiotoxizität bei Vitamin-E-Mangel. Verminderung der Kardiotoxizität und Hämatotoxizität durch Desferrioxamin.

Wirkungssteigerung durch Vorbehandlung mit Desferrioxamin und folgender Kombination von ADM mit Eisen. Verbesserte Wirkung in Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomzellen nach Vorbehandlung („Stimulation“) mit Östrogenen. Verstärkte Toxizität auf Knochenmark-Progenitorzellen in Kombination mit Tamoxifen. Photoinaktivierung durch langwelliges UV-Licht.

Verminderung der Toxizität durch Einkapselung in Liposomen. Verminderung der Alopezie durch α -Tocopherol, Minoxidil oder Kältekappe. Bei Ratten Verhinderung der Alopezie durch „Imuvert“ (Extrakt aus *Serratia marcescens*). Mundkühlung zur Vermeidung der Stomatitis. Verminderung der Nephrotoxizität durch Angiotensin II. Stärkere Nephrotoxizität bei salzreicher Kost. Nephrotoxizität: segmentale Glomerulosklerose, Proteinurie, nephrotisches Syndrom; Verlangsamung der Progression der Nierenschädigung durch ACE-Hemmer, z.B. Enalapril, bzw. durch Superoxid-dismutase, Dimethylthioharnstoff, Vitamin E, Fischöl-Diät, Amilorid oder Heparin. Verstärkung der renalen Fibrose und Sklerose durch TGF- β . Akutes Nierenversagen bei multiplen Myelom (in Kombination mit VCR/Prednison). Verlangsamte Elimination bei Dialysepatienten (1,5- bis 3fach höhere AUC). Verminderte Gesamt-Clearance bei Kombination mit Ciclosporin. Messung der Akkumulation in weißen Blutzellen mit Durchflußzytometrie (auch als Sensitivitätstest?) oder mit einem Laser-Mikroskop. Hemmung des Efflux durch Prochlorperazin.

Kein Nachweis enterohepatischer Zirkulation bei einem Patienten mit temporärer biliärer Obstruktion.

Entzündliche Veränderungen an den Augen, Verätzungen nach versehentlicher Instillation. Muskelatrophie durch Anwendung am Auge (bei Blepharospasmus). Akute Erblindung in Kombination mit CCNU. Neurologisches Syndrom mit Koma (in Kombination mit Ciclosporin A). Lokale Urtikaria. Nagelveränderungen: transverse Leukonychie, longitudinale Melanonychie, Onycholyse. Hypersensitivitätsreaktion zusammen mit Clindamycin. Gesichtsf flush. Aktivierung einer Arthritis bei M. Bechterew. Wiederauftreten („Recall“) einer Strahlenpneumonitis. Fragliche minimale Veränderungen in der Skelettmuskulatur. Störung der Granulozytenphagozytose. Zweitumoren. Sekundäre Leukämien nach Kombination mit Cisplatin oder Cyclophosphamid.

Hemmung der Thrombozytenaggregation. Akute respiratorische Insuffizienz in Kombination mit Cyclophosphamid und GM-CSF.

Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch Hyperthermie, Bestrahlung, Ultraschall, Verapamil, Cimetidin, Ranitidin, Chinin, Amiodaron, Lonidamin, Ciclosporin A, Buthioninsulfoximin (BSO), Glutathionentzug, Methioninmangel, Cefoperazon, Kalziumantagonisten, Erythromycin, Dipyridamol, Pentoxyfyllin, Diazepam, Phenothiazine, Amphotericin B, Flurbiprophen, Imidazole, Forskolin, Trifluoperazin, Dithiocarbamate, Tamoxifen, Torimefen und Derivate, Amilorid, Mitotane, Itraconazol, O₂-Träger (z.B. Fluosol-DA), Konjugation an Proteine (Albumin, Immunglobulin), niedriger pH-Wert, Alkohol, Quercetin, Interferon- α oder - γ , All-Trans-Retinsäure (ATRA), Diltiazem. Selektion MDR-positiver Zellen durch Calmoduline (z.B. Trifluoperazin). Wirkungsverminderung durch Glutathion, gesteigerte Aktivität der Glutathiontransferase (Resistenzmechanismus), N-Acetylcystein, Coffein, Chlorpromazin, Glukose- bzw. NADPH-Mangel. Synergismus mit Cisplatin, Aclacinomycin. Vermehrte Radikalbildung bei Laserbestrahlung (photodynamische Therapie). Keine komplette Kreuzresistenz zu Alkylanzien (z.B. Bendamustin). Erhöhte Sensitivität nach Transfektion von Antisense-RNS gegen Glutathion-S-Transferase. In manchen In-vitro-Systemen Antagonismus gegen Paclitaxel. Verstärkte Toxizität, wenn innerhalb von 48 h vorher Paclitaxel gegeben wurde: Deshalb wird die Sequenz Doxorubicin *vor* Paclitaxel empfohlen.

Intraarterielle (auch mit Lipiodol oder Mikrosphären bei der Leberperfusion, beste Bindung an Angiostat), intrapleurale (auch mit Mikrosphären) bzw. intravesikale Anwendung. Leberversagen nach ADM/Lipiodol über die A. hepatica. Photosensibilisierung für photodynamische Therapie. Niedrigdosierte Dauerinfusion (3 mg/m² KOF täglich über 28 Tage).

Behandlung von Paravasaten durch Kühlung, Dimethylsulfoxid (DMSO, z.B. Dolobene-Gel) oder subkutanes N-Acetylcystein (5%ig in 0,9% NaCl) bzw. 8,4% Natriumbicarbonat, im Tierversuch ist auch Vitamin C wirksam. Möglichkeit der Fluoreszenzmikroskopie zur Bestimmung des infiltrierten Areals bei evtl. operativer Sanierung eines Extravasatbezirks. Hautkarzinom 10 Jahre nach Extravasat.

In-vitro-Stabilität bei -20 °C über mindestens 4 Wochen, 14–28 Tage bei 4 °C und 22 °C, 7 Tage bei 35 °C.

Topische Inaktivierung (z.B. auf verunreinigten Gegenständen) durch Kalziumhypochlorit.

Doxorubicin, liposomal (Myocet®)

Pharmakologie

Myocet ist ein Gemisch zur Herstellung einer liposomalen Infusionsdispersion. Es wird als System mit drei Durchstechflaschen geliefert: Doxorubicin-

HCl-Lyophilisat; Liposomen und Puffer. Vor Verabreichung muß eine Zubereitung erfolgen, bei der in 0,9%iger NaCl-Lösung rekonstituiertes Doxorubicin auf 75 °C aufgeheizt und mit Liposomen und Puffer vermischt wird. Nach kräftigem Schütteln entsteht eine liposomale Dispersion, die nach Abkühlung auf Körpertemperatur intravenös appliziert werden kann. Die Haltbarkeit dieser Dispersion beträgt bei 25 °C ca. 8 Stunden, bei 2–8 °C ca. 5 Tage.

Die Pharmakokinetik für Gesamt-Doxorubicin hat einen hohen Schwankungsgrad. Allgemein liegen die Plasmaspiegel höher als mit nichtliposomalem Doxorubicin, wobei die Spitzenwerte im Plasma von nichtliposomalem Doxorubicin kurzfristig höher sind. Die Clearance von liposomalem Doxorubicin wurde mit $5,1 \pm 4,8$ l/h ermittelt, wohingegen die Clearance bei nichtliposomalem Doxorubicin $76,7 \pm 9,6$ l/h beträgt.

Zulassung

Myocet® ist zugelassen zur Behandlung von Brustkrebs in der Erstlinientherapie in Kombination mit Cyclophosphamid. Die Wirksamkeit entspricht generell derjenigen von nichtliposomalem Doxorubicin.

Dosierung

Die zugelassene Dosierung entspricht der von nichtliposomalem Doxorubicin. Aufgrund der höheren AUC durch verlängerte Eliminationszeit ist es jedoch notwendig, die Dosierung in anderen Kombinationstherapie-schemata zu überprüfen.

Nebenwirkungen

Siehe Doxorubicin. Die Kardiotoxizität ist aufgrund geringerer Aufnahme im Myokard im Vergleich zu nichtliposomalem Doxorubicin reduziert. Bei schneller Infusion können Hitzegefühl, Dyspnoe, Fieber, Engegefühl in Brust und Hals sowie Schwellungen im Gesicht auftreten. Bei einer Infusionszeit von über einer Stunde können diese Nebenwirkungen in der Regel vermieden werden.

Doxorubicin, PEG-liposomal (Caelyx®)

Pharmakologie

Siehe bei Doxorubicin. Große interindividuelle Schwankungen der Pharmakokinetik. Biphasische Elimination mit Halbwertszeit von 45 h. Akkumulation bei Gabe in Abständen von weniger als zehn Tagen.

Zulassung

Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom. Zusätzlich Wirksamkeit bei anderen doxorubicinsensiblen Erkrankungen (siehe dort).

Dosierung

20 mg/m² KOF alle 3 Wochen als 30-min-Infusion in 250 ml 5%iger Glukose (keine unverdünnte Bolusinjektion!).

Nebenwirkungen

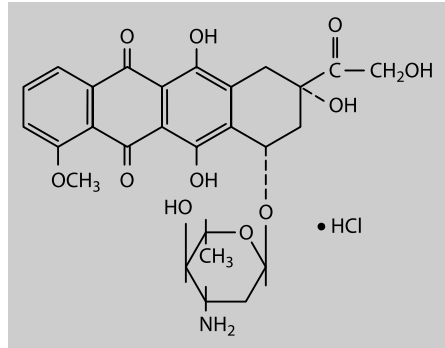
Siehe auch bei Doxorubicin. Die anthrazyklintypischen kardialen Nebenwirkungen treten seltener auf. Dosislimitierend ist oft die Granulozytopenie. Häufig sind Asthenie, Fieber, Schüttelfrost, mit der Infusion einhergehende akute Reaktionen (nicht dosisabhängig) wie Hitzegefühl, Atemnot, Gesichtsschwellungen, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl in der Brust. Weniger häufig, aber typisch ist die dosisabhängige palmar-plantare Erythrodysästhesie (reversibles sogenanntes Hand-Fuß-Syndrom, bis 16%) oder akute Hypersensitivitätsreaktionen (bis 9%). Selten Recall-Phänomen (Hautreaktion) nach vorausgegangener Strahlentherapie. Wenig Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Alopezie.

Hinweise für den Umgang

Vor Therapiebeginn Messung der linksventrikulären Auswurfraction und regelmäßige Wiederholung ab einer kumulativen Dosis von 450 mg/m². Dosisreduktion bei erhöhtem Serumbilirubin: 50% der Solldosis bei 1,2 bis 3,0 mg/dl, 25% bei mehr als 3 mg/dl. Bei Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Bemerkungen

Signifikante Kardiomyopathien wurden bisher nicht beobachtet (kumulative Dosis über 400 mg/m² KOF). Die durch Polyethylenglykol (PEG, „pegylated“) geschützten Liposomen werden weniger aktiv im retikuloendothelialen System phagozytiert. Liposomendurchmesser ca. 100 nm. Einzelfall mit schwerer Hepatotoxizität und Leberversagen. Keine Nekrose nach Paravasat. 4- bis 16fache Anreicherung in malignen Ergüssen (nach 3–7 Tagen).

Epirubicin-HCl (EPI)**Pharmakologie**

Interkalation. Siehe bei Doxorubicin. Wirkung nicht zellzyklusphasenspezifisch, jedoch bevorzugt in der S- und G₂-Phase. Im Vergleich zu Doxorubicin geringere Anreicherung im Herzmuskel und stärkere Lipophilie. Im Vergleich zu Doxorubicin rascherer Metabolismus in der Leber zum Alkoholmetaboliten (Epirubicinol) und schnellere Glukuronidierung und damit biliäre Exkretion. Nur 11–15% werden als Muttersubstanz oder Metaboliten im Urin ausgeschieden. Von Dosis und Infusionsdauer unabhängige Pharmakokinetik: terminale Plasmahalbwertszeit 32 h, Plasmaclearance 46 l/h, Verteilungsvolumen 13–52 l/kg KG, Gesamtkörperhalbwertszeit 96 h. Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Mamma-, Ovarial-, Magen-, Pankreas-, Rektum-, Prostata- und kleinzelliges Bronchialkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome, Weichteilsarkome. Zusätzlich wirksam bei anderen anthrazyklinsensitiven Erkrankungen.

Dosierung

Intravenös 45–90 mg/m² KOF einmal alle 3 Wochen oder „fraktioniert“ 20–30 mg/m² KOF einmal wöchentlich, Hochdosistherapie bis 120 mg/m² KOF einmal alle 3 Wochen.

Nebenwirkungen

Haarausfall (selten), gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Kardiomyopathie, Intimareizungen (Einzelfälle), Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautent-

zündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Selten allergische Reaktionen. Nekrosen nach Paravasat.

Hinweise für den Gebrauch

Dosisreduktion bei Leberfunktionsstörungen. Bei Bilirubin 1,2–3,0 mg/dl sollen 50%, bei > 3,0 mg/dl 25% der Solldosis gegeben werden. Dosisanpassung an die Nierenfunktion nicht erforderlich. Kumulative Höchstdosis 1000 mg/m² KOF. Regelmäßiges Monitoring der Herzfunktion ab einer kumulativen Dosis von 450 mg/m² KOF.

Wegen chemischer Inkompatibilität sollte Epirubicin weder mit Heparin noch mit anderen Zytostatika in einer Infusion gemischt werden. Ebenso sollte Epirubicin nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeptive Maßnahmen sollen während und bis 3 Monate nach der Behandlung getroffen werden.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eventuell kann eine Toxizitätsminderung mit Glutathion oder N-Acetylcystein erreicht werden. Eine Dialyse ist ineffektiv.

Besonderheiten

Siehe auch bei Doxorubicin. Geringere Kardiotoxizität (Dosisäquivalent 1,8:1) und Hämatotoxizität (Dosisäquivalent 1,2:1) im Vergleich zu Doxorubicin. Dosisäquivalent für die Antitumoreffektivität aber 1:1! Verminderte myokardiale Kontraktionsfähigkeit auch noch nach Jahren nachweisbar. Behandlung der Kardiomyopathie mit ACE-Hemmern. Toxisches Megakolon. Nephrogener Diabetes insipidus. Myokardinfarkt.

Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch Amiodaron, Chlorpromazin, Reserpin, (D-)Verapamil, Chinidin, Lonidamin, Interferon- α , Tamoxifen. Erhöhte Metabolitenspiegel unter Verapamil. Keine wesentliche Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Dexrazoxan (ICRF-187, siehe bei Doxorubicin).

Photosensibilisierung (z.B. für photodynamische Therapie). Chelatbildung mit Kupfer(II)-Ionen. Induktion eines Sjögren-Syndroms. Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Niedrigdosierte (20–25 mg/m² KOF) wöchentliche Anwendung auch bei Leberfunktionsstörungen möglich (z.B. bei Bilirubin > 5 mg/dl). Maximal tolerierte Einzeldosis 120(–150) mg/m². Die AUC korreliert mit der Hämatotoxizität. Korrelation zwischen langsamer Elimination und erhöhten Transaminasen und Bilirubinwerten bzw. niedrigem Albumin. Intraarteri-

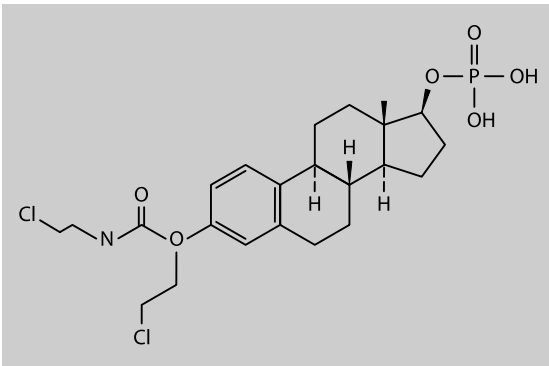
elle Anwendungen (auch mit Chemoembolisation, z.B. Lipiodol). Intra-peritoneale und intravesikale Anwendungsmöglichkeiten. Erfolgreiche Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms in der Schwangerschaft.

Bei Extravasaten Kühlung für 24 h und Behandlung mit DMSO-Gel (z.B. Dolobene) (s. bei Doxorubicin). DMSO selbst kann auch zu Hautreizungen führen.

Topische Inaktivierung (z.B. auf verunreinigten Gegenständen) durch Kalziumhypochlorit. In konzentrierter Lösung (1–2 mg/ml) in Polypropylenbehältern 14 Tage bei 25 °C und 180 Tage bei 4 °C haltbar. Lichtschutz nicht erforderlich.

Estramustinphosphat

Estramustin-17 β -dihydrogenphosphat
Dinatriumsalz (Kapseln)
Megluminsalz (Trockensubstanz)



Pharmakologie

Die Substanz ist eine kovalente Verbindung aus Östradiol und Stickstofflost. Alkylierung. Bevorzugte Interaktion mit den Proteinen der Zellkernmatrix. Teilweise Hydrolyse in der Leber und langsam auch in anderen Geweben zu Östradiol und Bischloräthylcarbamat. Anreicherung im Prostatagewebe durch Bindungsprotein, das nicht dem Östrogenrezeptor entspricht. Der Antitumoreffekt beruht hauptsächlich auf der Muttersubstanz und weniger auf den Metaboliten oder der Östrogenwirkung. Störung der Integrität des intrazellulären Tubulusnetzwerks (Depolymerisation der Mikrotubuli) und Hemmung der Sekretion von Kollagenase. Dadurch evtl. Störung der Mitose und Verminderung des invasiven Potentials der Zellen. Ausreichende Bio-

verfügbarkeit nach oraler Gabe (75%). Dephosphorylierung durch Phosphatasen und Oxidation zu Estromustin durch Dehydrogenasen in der Leber. Ausscheidung vorwiegend biliär mit ausgeprägtem enterohepatischem Kreislauf. Geringe renale Elimination der Metaboliten (ca. 10% in 24 h).

Zulassung

Prostatakarzinom

Dosierung

Peroral 560–840 mg täglich als Dauertherapie. Intravenös 300–450 mg täglich für 5–10 Tage, dann perorale Dauertherapie.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen, Übelkeit/Erbrechen, kurzdauernde Schmerzen oder Mißempfindungen (Hitzegefühl) im Bereich des Perineums und der Prostata. In einzelnen Fällen wurden Thrombozytopenie, Leukozytopenie bzw. eine Beeinträchtigung der Leberfunktion beobachtet. Vereinzelt allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, Quincke-Ödem. In einzelnen Fällen Gynäkomastie, Ödeme, pektanginöse Beschwerden und andere kardiovaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, Thrombose, Embolie). Libido- und Potenzverlust.

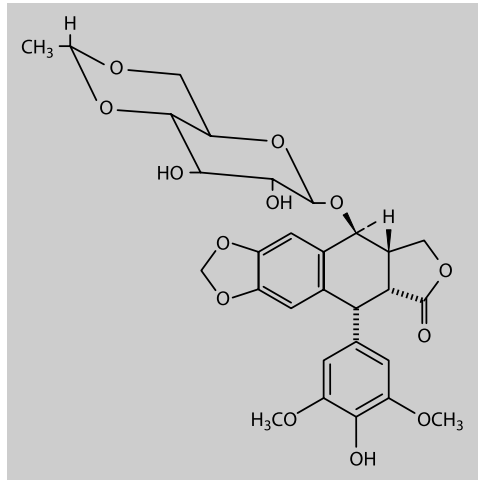
Hinweise für den Umgang

Eine Kontrolle der Leberfunktion ist angebracht. Insbesondere sollten Patienten mit kardiovaskulärer Anamnese überwacht werden. Lokale Thrombophlebitiden lassen sich durch sorgfältige Zubereitung und Applikation der Lösung vermeiden. Bei Anwendung als Infusionstherapie nur in 250 ml Glukose 5% (pH-Wert $5,5 \pm 0,5$). Kalziumreiche Nahrung wie Milch- oder Milchprodukte sowie Kalziumpräparate hemmen die Resorption.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Wirkungssteigerung bei Glutathionmangel. Radiosensibilisierung. Modulation der Multidrugresistenz. Hemmung des Flare-Phänomens unter GnRH-Analoga bei der Prostatakarzinombehandlung. Selektive Aufnahme in Prostatakarzinomzellen und Wirkung durch Interaktion mit Mikrotubuli. Evtl. Behandlung von malignen Gliomen (\pm Bestrahlung).

Etoposid (VP-16)

Siehe auch Etoposidphosphat.

Pharmakologie

Mitoseblockierung durch unklaren Mechanismus (Stabilisierung des Topoisomerase-II-DNS-Komplexes, DNS-Strangbrüche, Hemmung der Proteinsynthese zellzyklusphasenspezifisch in der späten S- und der frühen G₂-Phase). Bildung freier Radikale. Induktion von Apoptose. Wahrscheinlich metabolische Aktivierung über das hepatische Cytochrom-P450-Enzymsystem. Hemmung von Membrantransportvorgängen, insbesondere für Nukleoside. Durch Glutathionverarmung sowie Hemmung der Topoisomerase II verminderte DNS-Reparaturkapazität (Sensibilisierung gegenüber anderen Zytostatika, z.B. Alkylanzien u.a.). Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ca. 50%; variabel, aber unabhängig von Nahrungsaufnahme. Bessere Resorption bei kleineren Einzeldosen. Starke Plasmaproteinbindung (93%, Bereich 80–97%). Höchste Anreicherung in Leber, Milz, Nieren, Dünndarm, Schilddrüse, Harnblase, Prostata, Hoden. Metabolisierung über Dehydrogenasen in z.T. noch aktive Metaboliten und Glukuronidierung. Ausscheidung von bis zu 50% der verabreichten Dosis durch die Nieren. Weniger biliäre Exkretion. Gesamtoposid: terminale Plasmahalbwertszeit 6 bis 12 h, Verteilungsvolumen 20–30 l/m² KOF, Plasma clearance 27 ml/min/m² KOF, renale Clearance 14 ml/min/m² KOF. Nur geringe Liquorgängigkeit. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet. Kurz nach der Infusion erscheint Etoposid in der Muttermilch und ist nach 24 h nicht mehr nachweisbar.

Zulassung

Kleinzellige und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, akute myeloische Leukämie, multiples Myelom, Hodentumoren, Ovarialkarzinom. Zusätzlich wirksam bei akuter lymphatischer Leukämie, Sarkomen, Magenkarzinom.

Dosierung

Intravenös 100–120 (bis maximal 330) mg/m² KOF täglich für 3–5 Tage alle 4 Wochen. Peroral: 100(–200) mg/m² KOF täglich für 5(–7) Tage alle 3–4 Wochen, 50–100 mg als Tagesdosis für 2–3 Wochen.

Nebenwirkungen

Haarausfall, neurotoxische Störungen. Einzelfälle: gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Kurze Zeit nach Verabreichung kann in seltenen Fällen ein erheblicher Blutdruckabfall auftreten. Diese Kreislaufkomplikationen können durch langsame i.v. Infusion über 30 bis 60 min weitgehend vermieden werden. Generalisierte allergische Reaktionen, Anaphylaxie, Bronchospasmus, Kopfschmerz, Fieber und Kältegefühl sind beobachtet worden. Selten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen, Angioödeme) gegen den Hilfsstoff Benzylalkohol. Kapseln: selten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Parahydroxybenzoesäureester.

Hinweise für den Gebrauch

Infusion enthält Äthanol! In wässriger Lösung am stabilsten in einer Konzentration von 0,25 mg/ml und bei pH-Wert von 4–5, in anderen pH-Bereichen rasche Degradation. Ausfällung in Glukoselösungen oder gepufferten Lösungen mit einem > pH 8. Stabil als Mischinfusion mit Doxorubicin und Cytarabin.

Kontraindiziert bei Neugeborenen, insbesondere bei unreifen Frühgeborenen wegen des Hilfsstoffs Benzylalkohol.

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeptive Maßnahmen während der Therapie und bis 3 Monate nach Therapieende.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist nicht erfolgversprechend. Spontane Knochenmarkregeneration nach einmaliger Überdosierung mit 2100 mg i.v. bzw. insgesamt 4900 mg p.o. in 25 Tagen.

Besonderheiten

Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz und fraglich bei Leberfunktionsstörung.

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Standarddosis}}{2} \cdot \left[\frac{\text{Clearance des Pat.}}{\text{Clearance normal}} + 1 \right]$$

Verminderte Proteinbindung bei vermindertem Serumalbumin und dadurch erhöhte Toxizität (30–40%ige Dosisreduktion empfohlen bei Albumin < 35 g/l). Vermehrte Hämatoxizität bei erhöhten Tansaminasen (> 3fache der Norm). Verlangsamte Clearance bei Applikation nach Cisplatin (bei 2tägigem Abstand ca. ein Drittel höhere AUC für Etoposid). Kein wesentlicher Unterschied der Pharmakokinetik bei oraler oder intravenöser Gabe oder intraarterieller Applikation über die A. hepatica. Keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Hämodialyse. Verstärkte Wirkung von Warfarin. Hemmung der Aktivierung durch Dehydrogenaseinhibitoren (z.B. Disulfiram, Dithiocarbamate). Verminderte Knochenmarktoxizität mit Diäthylthiocarbamat. In vivo Akkumulation in Leukämiezellen.

Wirkungssteigerung durch Vorbehandlung mit niedrigdosiertem Cytarabin. Synergismus mit Pentoxifyllin, Methotrexat, Cisplatin, Cytarabin, Dactinomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Mitomycin C, Carboplatin, Doxorubicin und mit Topoisomerase-I-Hemmern (z.B. Camptothecine). Kreuzresistenz mit anderen Topoisomerase-II-Hemmstoffen. Wirkungsverstärkung bzw. Überwindung der MDR durch Ciclosporin A, Verapamil, Cefoperazon, Dipyridamol und Derivate, Koffein, Spermin-Polymer, Tamoxifen, Warfarin, O₂-Zufuhr und künstliche O₂-Träger (Fluorkohlenwasserstoffe, z.B. Fluosol-DA). Wirkungsabschwächung durch Phenytoin oder Hyperthermie oder Aclarubicin, Toxizitätsminderung mit dem Immunmodulator AS101. Verstärkte Leukozytopenie nach vorheriger Gabe von Interferon- α . Antagonismus bei Gabe von Etoposid vor Paclitaxel. Erhöhte Sensitivität nach Transfektion von Antisense-cDNS für Glutathion-S-Transferase. Vermehrte Toxizität bei oxidativem Streß (z.B. Glutathionmangel).

Hypersensitivitätsreaktion (Urtikaria, Angioödem, Erythem, Hypotension). Hand-Fuß-Syndrom bei hoher Dosierung (schmerzhaftes Palmarerythem mit Blasenbildung und Desquamation). Akrale Erytheme. Intertriginöse Dermatose. Wiederauftreten eines Sonnenbrandes („Recall“). Intraktabler Singultus, transiente akute Parotitis, gastroduodenaler Mukosaschaden in Kombination mit Cisplatin, ascendierende Myelitis (Hochdosis in Kombination mit Methotrexat und Bestrahlung), Hepatotoxizität in Kombination mit Ifosfamid, Hepatitis, Apnoe, Dyspnoe in Kombination mit Mitomycin C, Kardiotoxizität (Myokardischämie, Myokardinfarkt) in Kom-

bination mit Cisplatin und Bleomycin oder Methotrexat, Genotoxizität, ZNS-Toxizität bei sehr hoher Dosierung (3mal 800 mg/m² KOF; rasche Besserung mit Dexamethason). Tumorlysesyndrom. Renales Salzverlustsyndrom in Kombination mit Carboplatin. Fatale pulmonale Toxizität nach oraler Gabe.

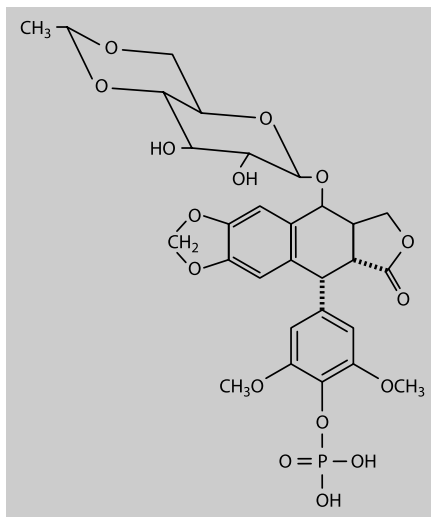
Erhöhtes Myelodysplasie- bzw. Leukämierisiko [meist M4 oder M5 mit Chromosomentranslokationen in der 11q23-Region, auch M3 mit t(15;17)] nach hoher kumulativer Dosis (> 2000 mg/m² KOF), evtl. auch bei konventioneller Dosierung.

Niedrigdosierte perorale Langzeitgabe. Intrapleurale bzw. intraperitoneale Anwendung. Behandlung von Hirntumoren bzw. Hirnmetastasen. Behandlung der Histiocytosis X und hypereosinophiler Syndrome. Behandlung von Autoimmunkrankheiten (M. Wegener). Lokale Injektion zur Beendigung einer Eileiterschwangerschaft. Keine komplette Kreuzresistenz mit Topoisomerase-I-Hemmern.

Stabilität der Gebrauchslösung bei Zimmertemperatur 5–28 Tage. In einer Konzentration von 10 mg/ml 0,9%iges NaCl unabhängig vom Lichteinfluß 22 Tage stabil.

30

Etoposidphosphat



Pharmakologie

Siehe bei Etoposid. Etoposidphosphat ist ein wasserlösliches „Pro-Drug“ von Etoposid, ohne die Notwendigkeit eines speziellen Lösungsmittels. In vivo Metabolisierung zu Etoposid. Orale Bioverfügbarkeit ca. 70% (vgl. Etoposid ca. 50%).

Zulassung

Siehe Etoposid.

Dosierung

Unter Berücksichtigung des Umrechnungsfaktors von 1,136 (100 mg Etoposid entsprechen 113,6 mg Etoposidphosphat) besteht Wirkungsäquivalenz. Tag 1–5 jeweils als 30- bis 120-min-Infusion (Infusionsdauer je nach verabreichter Menge) 56,8–113,6 mg/m² KOF oder an Tag 1, 3, 5 jeweils 136,2–170,4 mg/m² KOF.

Nebenwirkungen

Siehe bei Etoposid.

Hinweise für den Umgang

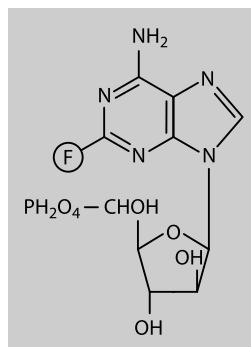
Siehe bei Etoposid. Fertig zubereitete Lösungen sind bei Zimmertemperatur bis zu 24 h und bei 2–8 °C bis zu sieben Tagen haltbar.

Bemerkungen

Siehe bei Etoposid. Im Vergleich zum herkömmlichen Etoposid ist Etoposidphosphat leichter und schneller handhabbar, stabiler und wegen des Verzichts auf spezielle Lösungsmittel auch nebenwirkungsärmer als Etoposid. Etoposidphosphat erscheint aus diesen Gründen auch besonders für Therapieregime mit hochdosierten Zytostatikagaben vorteilhaft.

Fludarabin

(Fludarabinphosphat;
1-β-D-Arabinofuranosyl-2-fluoradeninmonophosphat; F-ara-A)



Pharmakologie

Antimetabolit. Purinantagonist. Halogeniertes Adeninanalog, das gegenüber einer Deaminierung resistent ist. Hemmung der Zellprogression durch

die S-Phase des Zellteilungszyklus. Intrazelluläre enzymatische Aktivierung zu Fludarabintriphosphat. Zusätzlicher S-Phasen-unabhängiger Toxizitätsmechanismus in nichtproliferierenden Zellen. Induktion von Apoptose. Nach intravenöser Gabe rasche Dephosphorylierung zu Fludarabin (5 min). In dieser Form Aufnahme in die Zellen und dort Aktivierung über die Deoxycytidinkinase zum Di- und Triphosphat. Inkorporation als falsche Base in DNS und RNS. Hemmung von DNS- und RNS-Polymerasen. Hemmung der Ribonukleotidreduktase. Resistenz gegen Abbau durch die Adenosin-deaminase (ADA): s. bei Cladribin.

Nach intravenöser Gabe höchste Fludarabinkonzentrationen im Plasma sofort nach der Injektion. Keine Akkumulation bei wiederholter Gabe über 5 Tage. Das Verteilungsvolumen entspricht etwa dem Doppelten des Körperwassers. Die höchsten intrazellulären Fludarabinkonzentrationen finden sich 3–4 h nach der Applikation und sind dosisabhängig. Halbwertszeit des intrazellulären Fludarabintriphosphats 6–15 h. Im Vergleich zu normalen Zellen höhere Akkumulation von Fludarabintriphosphat in leukämischen Blasten. Terminale Gesamtkörpereliminierungshalbwertszeit zwischen 6,9 und 12,4 h. Verlängert bei Niereninsuffizienz. Gesamtkörperclearance zwischen 68 und 152 ml/min in Abhängigkeit von der Kreatininclearance. Elimination vorwiegend über die Nieren (ca. 60%). Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe 70% (intrazelluläres Fludarabintriphosphat 57%).

Zulassung

Chronische lymphatische Leukämie, niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. Zusätzlich wirksam bei AML, CML-Blastenschub.

Dosierung

25 mg/m² KOF als 30-min-Infusion täglich für 5 Tage, Wiederholung alle 4 Wochen.

Nebenwirkungen

Die Myelosuppression ist der hauptsächliche dosislimitierende Faktor. Immunsuppression und opportunistische Infektionen (z.B. Listeriose). Das Infektionsrisiko steigt insbesondere bei Kombination mit Kortikosteroiden. Übelkeit und Erbrechen. Fieber. Schmerzen. Einzelfälle mit medikamenten-induzierter interstitieller Pneumonitis (behandelbar mit Kortikosteroiden). Tumorlysesyndrom. Autoimmunhämolytische Anämie. Nach sehr hoher Dosierung schwere progressive ZNS-Demyelinisierung (sehr selten evtl. auch bei niedriger Dosierung). Reversible Neurotoxizität nach der jetzt empfohlenen Dosierung (siehe oben).

Hinweise für den Gebrauch

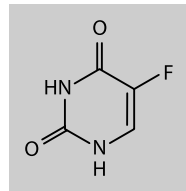
Eventuell Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance ≤ 50 ml/min (keine exakten Angaben; evtl. wie bei Cytarabin Verringerung auf 50%).

Besonderheiten

Additive Zytotoxizität mit Galliumnitrat, Cytarabin, Cisplatin, Mitoxantron. Radiosensibilisierender Effekt. *Cave*: Kombination mit Kortikosteroiden (Steigerung des Infektionsrisikos, „AIDS-like-Syndrom“). Kreuzresistenz mit Cladribin. Behandlung myeloischer Leukämien. Hemmung der DNS-Reparatur. Akkumulation von Cytarabin-Triphosphat in Leukämiezellen. Mehr Aktivierung nach vorheriger Gabe von G-CSF, das gilt nicht für Cytarabin, deshalb bei Kombination Gabe von Fludarabin vor Cytarabin. Behandlung einer angioimmunoblastischen Lymphadenopathie.

Behandlung von Autoimmunkrankheiten (z.B. Kälteagglutinine). Opportunistische Infektionen insbesondere bei Kombination mit Kortikosteroiden. Rezidiv einer Autoimmunthrombozytopenie bei Behandlung eines Patienten mit CLL. Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit. Ototoxizität in Kombination mit Gentamycin. Nierenversagen. Suppression der Granulozytenfunktion und der CD4-Lymphozyten. Fatale Knochenmarknekrose. Letaler paraneoplastischer Pemphigus. Induktion einer Eosinophilie. Topische Behandlung von Psoriasis. Beschleunigung des Wachstums von spinözellulären Hautkarzinomen. Myelodysplasie nach Fludarabinbehandlung. Wirkungsverstärkung durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase.

Fluorouracil (5-FU)



Pharmakologie

Antimetabolit, Pyrimidinantagonist. Aktivierung durch Phosphorylasen (z.B. Pyrimidinnucleosidphosphorylase) und Kinasen (z.B. Thymidinkinase) zu 5-Fluordeoxyuridinmonophosphat (5-FdUMP), 5-Fluordeoxyuridintriphosphat (5-FdUTP) und 5-Fluoruridintriphosphat (5-FUTP). Hemmung der Thymidylatsynthase. Modulation der Wirkung durch Folsäure. Einbau als „falsche“ Base in die RNS und DNS. Induktion von Apoptose. Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe unterschiedlich (0–75%). Innerhalb

von 12 h fast vollständige hepatische Katabolisierung (Dihydropyrimidin-dehydrogenase, DPD) und renale Ausscheidung der Metaboliten (Dihydrofluorouracil, 5-Fluorureidopropionsäure, Fluor- β -Alanin). Terminale Plasmahalbwertszeit von 5-Fluorouracil 4,5–13 min, der Metaboliten bis zu 70 h. Langsamere Clearance bei Frauen, im höheren Lebensalter und bei höherer Dosis. Keine sichere Abhängigkeit der Clearance von der Leberfunktion oder der Ernährung. Bei Zimmertemperatur rascher enzymatischer Abbau in Blut und Plasma (94% in 24 h). Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Mamma-, Endometrium-, Rektum- und Kolonkarzinom, Magen-, primäres Leber-, Ovarial- und Blasenkarzinom. Zusätzlich wirksam bei Ösophaguskarzinom, Dünndarmkarzinom, Analkarzinom, Kopf-Hals-Karzinomen, Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom.

Dosierung

Intravenös 12–15 mg/kg KG ($450\text{--}550\text{ mg/m}^2$ KOF) einmal wöchentlich oder täglich für 5 Tage mit 4wöchentlicher Wiederholung. Peroral: 12 bis 15 mg/kg KG 2- bis 3mal wöchentlich. Intraperitoneal 1000 mg in 2 l isotoner Flüssigkeit.

Nebenwirkungen

Haarausfall, Hyperpigmentierung, Photosensibilisierung. Blutungen und Ulzerationen der Magen-Darm-Schleimhaut, Diarrhö (Behandlung mit Octreotid oder Loperamid). Zerebelläre Ataxie, Bewegungsstörungen, Sehnervenentzündung, übermäßiger Tränenfluß. Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden. Hyperurikämie. Störungen der Spermatogenese und der Ovulation. Pektanginöse Beschwerden, EKG-Veränderungen, Herzinfarkt. Störungen der Hämatopoese. Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Immunsuppression, Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Bronchospasmen).

Hinweise für den Gebrauch

Eine regelmäßige kardiologische Überwachung ist erforderlich.

Im Tierversuch teratogen und embryotoxisch. Vermutlich auch beim Menschen embryo- bzw. fetotoxisch. Es besteht beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung sind kontrazeptive Maßnahmen durchzuführen.

Im Fall einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist evtl. sinnvoll. Allopurinol, Uridin oder Purine (z.B. Hypoxanthin) sind möglicherweise zur Toxizitätsminderung einsetzbar, da sie die Aktivierung von 5-Fluorouracil zu den zytostatisch wirksamen Formen vermindern.

Salbe: Die mit Efudix-Salbe behandelte Hautfläche darf nicht mehr als 500 cm² (ca. 23 × 23cm) betragen. Bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch (Anwendung auf Hautarealen über 500 cm²) besteht die Möglichkeit einer systemisch-toxischen Wirkung von 5-Fluorouracil durch Absorption des Wirkstoffs in den Kreislauf. Nicht mit Schleimhäuten oder Augen in Berührung bringen. Die Hände sind nach dem Auftragen gründlich zu waschen. Bei Einwirkung von Efudix-Salbe auf Hautläsionen können Erythem, gefolgt von Bläschenbildung, Erosion, Ulzeration und Nekrose, entstehen. Basaliome werden bis zum Auftreten einer Ulzeration, die übrigen Läsionen nur bis zum Auftreten einer Erosion behandelt. Gesunde Haut reagiert auf Efudix-Salbe gelegentlich mit Rötung. Hypersensitivitätsreaktion auf Stearylalkohol in der Salbengrundlage.

Besonderheiten

Wirkungsverstärkung durch Folsäure (5-Formyltetrahydrofolsäure = Kalziumfolinat = Leucovorin), aus der im intermediären Stoffwechsel der Kofaktor für die Thymidylatsynthesereaktion entsteht: 5,10-Methylentetrahydrofolsäure. Stabilisierung der Hemmung der Thymidylatsynthese (TS; ternärer Komplex aus 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat, 5,10-Methylentetrahydrofolsäure und Enzym) durch d,l-Leucovorin (bzw. halbe Konzentration des biologisch aktiven l-Leucovorins) oder durch 5-Methyltetrahydrofolsäure, dadurch Wirkungssteigerung („Biomodulation“). Diese Modulation ist mit niedrigen Dosen Leucovorins (20 mg/m² KOF täglich) genauso gut zu erreichen wie mit hohen Dosen (200 mg/m² KOF täglich). Dennoch wird häufig eine sehr hohe Dosis (z.B. 500 mg/m² KOF) über 5 h als optimal angesehen. Intrazelluläre Retention der Folsäure durch Polyglutamatabildung, deshalb keine effektive Modulation bei Mangel an Folylpolylglutamatsynthase. Orale Bioverfügbarkeit von Leucovorin bei 20 mg 100%, bei 200 mg nur noch 31%. Doppelmodulation mit Leucovorin + Interferon- α . Durch Interferon- α Wirkungssteigerung in vitro um 26–76% (vermehrte DNS-Schäden durch Fluorouracil). Wahrscheinlich keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Interferon und/oder durch Leucovorin. Hemmung der TS auch durch Leucovorin(diastereoisomere) allein. Bessere Hemmung der TS durch Dauerinfusion von 5-FU (im Vergleich zum Bolus), deshalb auch noch Wirksamkeit hochdosierter Dauerinfusionen bei Nichtansprechen auf Bolus. Interaktion mit lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK-Zellen). Verstärkte Schleimhauttoxizität in Kombination mit Folin-

säure. Schlechtes Ansprechen bei hoher intratumoraler Thymidylat-Synthese-Aktivität bzw. bei deren schlechter Hemmbarkeit. Modulation durch intratumorale Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, den limitierenden Schritt im 5-FU-Katabolismus in der Leber (Hemmstoff: z.B. Ethinyluracil). Hypokalzämie in Kombination mit Folsäure.

Resistenz durch Überproduktion (Genamplifikation) von TS bzw. Synthese von weniger empfindlichen Isoenzymen bzw. Mangel an TS oder bei Polypolyglutamatsynthase- oder Thymidinkinase-mangel. Induktion einer Methotrexatresistenz durch vermehrte Dihydrofolatreduktaseaktivität.

Beim Menschen nachts hohe DPD-Aktivität, deshalb niedrigere Plasmaspiegel von 5-Fluorouracil. Bei nächtlicher Anwendung von 5-Fluorouracil wenig Toxizität bei erhaltener (verbesserter?) Antitumoraktivität.

Vermehrte Aufnahme im Tumorgewebe im Vergleich zu normaler Darmmukosa. Selektive Toxizität in Tumorzellen im Vergleich zu normalen Knochenmarkzellen. Recruitment und Stimulation (rascherer Zellteilungszyklus) hämatopoetischer Stammzellen. Knochenmarkprotektion durch Dithiocarbamate. Hemmung der Erythropoese und Stimulation der Produktion von Erythropoetin.

Bildung von 5-Fluorouracil aus 5-Fluorocytosin unter Einfluß der intestinalen Mikroflora (gramnegative Enterobakterien). Verlangsamter Metabolismus und prolongierte zelluläre Aufnahme von Cyclophosphamid. Hohe Toxizität von 5-Fluorouracil in Kombination mit Leucovorin + Interferon- α . Verstärkte auch letale Toxizität in Kombination mit Folsäure (insbesondere niedrigen oralen Dosen). Interaktion mit der zellulären Aufnahme von Thiamin. Vermehrte Aufnahme in Bakterienzellen in Kombination mit Piperacillin.

Schwere 5-Fluorouraciltoxizität mit Neurotoxizität bei familiärer Hyperpyridinämie (Dihydropyrimidin-dehydrogenase[DPD]-Mangel). Vorhersage der individuellen Clearance durch Bestimmung der DPD-Aktivität in Lymphozyten. Erhöhte Toxizität beim Syndrom des fragilen X-Chromosoms oder bei Bloom-Syndrom.

Bessere Aktivierung von 5-Fluorouracil bei hoher Aktivität der Pyrimidinnucleosidphosphorylase (bessere Antitumorwirkung). Vermehrte Aktivierung durch die sequentielle Therapie: Methotrexat, gefolgt von 5-Fluorouracil. Vermehrte Aktivierung auch nach Vorbehandlung mit Thymidin.

Wirkungsverstärkung durch N-(Phosphonoacetyl)-L-aspartat (PALA), Purinantagonisten, Pyrimidinantagonisten, Hydroxyharnstoff, Laevamisol, Metronidazol, Misonidazol, Inosin, Deoxyinosin, Thymidin, Deoxycytidin, Guanosin, Uracil, Isoprinosin, Theophyllin, Dipyrindamol, Calmodulininhibitoren, Cimetidin, L-Cystein, Ansamycinantibiotika (Mycotriene), Menadion, α -Tocopherol, N-Methylformamid, WR-2721, Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor (GM-CSF), Hyperthermie, Bestrahlung („Strahlensensibilisierung“). Synergismus mit Tamoxifen, Interferon- α

und Interferon- β , Interleukin-2, Laevamisol, Zidovudin (Azidothymidin), Hydroxyharnstoff, Cisplatin, Methotrexat.

Verstärkte Toxizität bei über 70jährigen und bei Frauen. Vorhersage der Sensitivität durch die Aufnahme von ^3H -Uridin in die Tumorzellen. Besseres Ansprechen bei hoher Expression des TS-Gens. Keine Kreuzresistenz mit Raltitrexed oder Irinotecan. Schutz normaler Gewebe vor der Toxizität von hochdosiertem Methotrexat (mit Folsäure-Rescue). Bei Ratten verminderte hepatische Inaktivierung bei Kombination mit Morphin.

Verlangsamte hepatische Elimination und damit erhöhte Toxizität bei Proteinmangel. Wirkungsverstärkung durch 5-Benzyloxybenzyluracil (Hemmung der Dihydrouracil-Dehydrogenase). In Kombination mit Interleukin-2 Stimulation der NK-Zellen und der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC).

Verminderte Aktivierung unter Allopurinol, dadurch „Dosissteigerung“ möglich. Prophylaxe der Stomatitis durch Mundspülungen mit Allopurinol-lösung oder durch Kühlung der Mundschleimhaut mit Eis (30 min). Hemmung der Mukositis mit GM-CSF. Verminderung der Augenirritation durch Eispackungen. Wirkungsverminderung durch erhöhte Spiegel von Uracil-, Cytosin- oder Purinderivaten. Weniger Granulozytopenie (nicht Thrombozytopenie) durch orale Uridingabe. Eventuell Wirkungsabschwächung in normalem Gewebe durch Membrantransporthemmstoffe wie z.B. Dipyridamol, Lidoflazin. Interaktion mit Warfarin (Verlängerung der Prothrombinzeit). Antagonismus mit Paclitaxel bei kurzzeitiger simultaner Gabe, bei Langzeitexposition additive Effekte.

Kardiotoxizität (bei Dauerinfusion z.B. nach 18–30 h, insbesondere bei hohen Plasmaspiegeln von 5-Fluorouracil > 450 ng/ml, verstärkt durch Cisplatin), kardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Myo-Perikarditis, Kammerarrhythmie, transiente Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Herzstillstand, plötzlicher Herztod. Bei Kardiotoxizität hohe Endothelinspiegel im Plasma. Hypotension, akutes Herz- und Nierenversagen in Kombination mit Cisplatin. Prophylaxe der Kardiotoxizität durch Kalziumantagonisten. Kardiotoxizität durch Verunreinigung mit Fluoroacetaldehyd oder Fluoromalonaldehyd-Säure (Abbauprodukte v.a. in Tris-gepufferten Präparationen, weniger mit Natriumhydroxid).

Aszites, Hyperbilirubinämie und Hypalbuminämie in Kombination mit PALA. Strahlenmyelitis in Kombination mit Cisplatin. Akute Magenschleimhautläsion bzw. Mesenterischämie nach kontinuierlicher Infusion. Schmerzhaftes Erythrodysästhesiesyndrom der Handflächen und Fußsohlen („Hand-Fuß-Syndrom“, besonders unter Dauerinfusionen). Entzündung in aktinischen Hyperkeratosen. Systemische Kontaktdermatitis. Verminderung der Hauttoxizität durch Nikotinpflaster oder -kaugummi. Narbiges Ektropium. Korneatrübung.

Reboundthrombozytose. Pseudoporphyrie. Hautpigmentierungen, Keratosen, Follikulitis. Wiederauftreten von Hautveränderungen („Recall“ von Hauttoxizität). GvH-Krankheit-ähnliche Hautveränderungen in Kombination mit Leucovorin und Interferon- α . Pellagra. Subakute Neurotoxizität. Leukoenzephalopathie, Hepatotoxizität, Verstärkung der Wirkung von Warfarin, zerebrale Demyelinisierung (Diagnose mit Thallium-SPECT), entzündliche Darmerkrankung, erhöhte Kreatinkinase, schwere Myalgie in Kombination mit Laevamisol. Leukenzephalopathie in Kombination mit Ranitidin. Hepatotoxizität in Kombination mit Laevamisol. Akute toxische Optikusneuropathie. Melanokeratose nach subkonjunktivaler Gabe. Sehstörungen in Kombination mit Cisplatin. Autoimmunhämolytische Anämie. Allergische und anaphylaktische Reaktionen. Nekrotisierende Pneumonitis nach Fehlinfusion über Hickman-Katheter. Nagelveränderungen: transverse Leukonychie, longitudinale Melanonychie. Akutes zerebräres Syndrom. Schwere metabolische Azidose und Wernicke-Enzephalopathie in Kombination mit Cisplatin (Thiaminmangel?). Nach hoher 5-FU-Dosis Hyperammonämie, Laktazidose und Enzephalopathie. Reversible Leberverfettung.

Keine Wundheilungsstörung (z.B. Anastomosen) bei früher postoperativer Gabe. Verbesserung der Wundheilung durch Retinol.

Bessere Verträglichkeit bei Verabreichung in der „Ruhephase“ (abends, nachts). Nachts raschere Inaktivierung (bis Faktor 5) wegen höherer Aktivität der Dihydropyrimidindehydrogenase. „Chronomodulation“ durch nächtliche Gabe mit einem Dosismaximum um 4 Uhr.

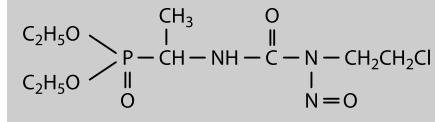
Intraleurale/intraperitoneale/intraperikardiale Gabe. Intravesikale Instillation. Subkutane Gabe (Bioverfügbarkeit ähnlich gut wie bei i.v. Gabe). Arterielle Perfusion: im Vergleich zum normalen Lebergewebe deutlich höhere Retention von 5-Fluorouracil in Lebermetastasen. Chemoembolisation. Kalkherde in der Leber nach Perfusion der A. hepatica in Kombination mit Doxorubicin und Mitomycin C. Hepatotoxizität (sklerosierende Cholangitis) und gastrointestinale Toxizität des Derivats 5-Fluorodeoxyuridin (5-FUdR, Floxuridin) nach A.-hepatica-Infusion. Haut-, Neuro- und Kardiotoxizität von Floxuridin deutlicher als von 5-Fluorouracil. Behandlung von Hirnmetastasen in Kombination mit BCNU und Cisplatin. Ophthalmologische Anwendung zur Narbenprophylaxe nach Trabekulektomie bzw. Kataraktextraktion. Lokale Behandlung von Warzen, Condylomata acuminata und aktinischen Keratosen. Intraläsionale Depotapplikation bei Basalzellkarzinom oder topisch in Kombination mit Tretinoin bei Basalzellnävussyndrom. Lokale Applikation durch Iontophorese bei M. Bowen. Rektale Anwendung mit Suppositorien. Gabe auch bei hohen Bilirubinspiegeln möglich. Lokale Anwendung bei intraepithelialer Neoplasie der Zervix. 1-(2-Tetrahydrofanyl)-5-Fluorouracil als Pro-Drug (Ftorafur).

Sekundäre Leukämien bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach adjuvanter Therapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF). Keine signifikante fetale Morbidität oder Mortalität nach lokaler Anwendung im Genitalbereich bei Frauen in der Schwangerschaft.

Nichtinvasive pharmakokinetische Meßmethode: kernspintomographische Darstellung der Anreicherung im Gewebe nach Markierung mit ^{19}F (NMR-Spektroskopie) oder mit ^{18}F -Fluorouracil-Positronenemissionstomographie (PET). Bessere klinische Ergebnisse mit Nachweis der Anreicherung („Trapping“) im Tumorgewebe. Nachweis der Kontamination (medizinisches Personal, Arbeiter in Herstellungsbetrieben) durch α -Fluoro- β -Alanin im Urin.

In-vitro-Stabilität mindestens 28 Tage bei 4°C , 22°C und 35°C , mit Heparin stabil für 14 Tage bei 4°C und mindestens 7 Tage bei Temperaturen bis 37°C . Mischungen von 5-Fluorouracil und Leucovorin mindestens 60 h stabil bei Zimmertemperatur und bei 32°C . Problemlose Kompatibilität mit 20% Mannitol im Bypass. Inkompatibilität (Kristallbildung) einer Mischung von 5-FU und Kalziumfolinat. Präzipitation von 5-FU in Elastomerhaltigen Behältnissen.

Fotemustin



Pharmakologie

Alkylans. Nitrosoharnstoffderivat mit einer angekoppelten alaninähnlichen Aminosäure (1-Aminoäthylphosphonat). Aktive Aufnahme in die Zellen über das membranständige Aminosäuretransportsystem. Rasche nicht-enzymatische Abspaltung des sehr reaktiven, alkylierend wirkenden Chloräthylcarboniumions. Abbau zum endgültigen Metaboliten 2-Chloräthyl. Penetration der Blut-Hirn-Schranke. Wirkungsweise siehe bei Carmustin, Lomustin, Nimustin.

Verteilungsvolumen 33 l/m^2 KOF. Terminale Plasmahalbwertszeit des intakten Medikaments 17–30 min. Gesamtkörperclearance 85–100 l/h. Zu 50–60% Ausscheidung als Metaboliten im Urin (über 7 Tage, hauptsächlich jedoch in den ersten 24 h) und zu 7% mit den Fäzes. Keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch wiederholte Anwendung.

Zulassung

Zulassung nur in Frankreich und der Schweiz: malignes Melanom (auch Hirnmetastasen).

Dosierung

100 mg/m² KOF als 1h Infusion 3(-4)mal im Abstand von je 1 Woche, nach 4-5 Wochen Pause „Erhaltungstherapie“ mit 100 mg/m² KOF einmal alle 3-4 Wochen.

Nebenwirkungen

Dosislimitierende Hämatotoxizität, insbesondere Thrombozytopenie. Übelkeit, Erbrechen. Transiente Hepatotoxizität (Anstieg von SGOT, SGPT, Bilirubin). Lokale Venenreizung. Selten Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Kreatininanstieg. Hyperpigmentierung der Haut. Allergische Reaktion mit Fieber und Hauterythem.

Hinweise für den Gebrauch

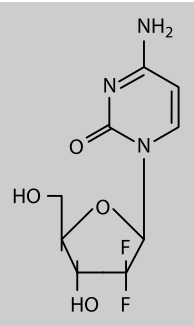
Lösung in Äthanol, dann Weiterverdünnung mit 5% Glukose. Stabilität der Gebrauchslösung mindestens 4 h.

Besonderheiten

Verzögerte Knochenmarktoxizität mit Thrombozyten- und Leukozytennadir an Tag 35 (bis 50). Verstärkte Hämatotoxizität bei über 50jährigen. Neurotoxizität. Epigastrische Schmerzen. Pulmonale Toxizität in Kombination mit Dacarbazin. Verschlechterung einer vorbestehenden Leberschädigung. Keine Alopezie. Perfusion der A. hepatica bei Lebermetastasen von malignen Melanomen. Isolierte Extremitätenperfusion. Radiosensibilisierung. Wirkungsverstärkung durch Tamoxifen. In vitro Synergismus bei sequentieller Gabe nach Dacarbazin (DTIC): weniger Reparatur der Chloräthylierung an der ⁶O-Position des Guanins in der DNS wegen DTIC-induzierter verminderter Alkytransferaseaktivität und Glutathionverarmung, jedoch keine Verbesserung der klinischen Behandlungsergebnisse. Pulmonale Toxizität mit ARDS in Kombination mit DTIC. Resistenz bei hoher DNS-Reparaturkapazität bei gesteigerter Alkyltransferaseaktivität. Myelodysplastisches Syndrom nach Behandlung in Kombination mit Dacarbazin.

Gemcitabin

(2',2'-Difluordeoxycytidin; dFdC)

**Pharmakologie**

Antimetabolit. Pyrimidinnucleosidanalogue. Wirkt vorwiegend zellzyklusphasenspezifisch in der S-Phase und blockiert den G₁/S-Übergang. Intrazelluläre Aktivierung durch Umwandlung zum 5'-Diphosphat (dFdCDP) und 5'-Triphosphat (dFdCTP) mit Hilfe von Nukleotidkinasen (z.B. Deoxycytidinkinase). Selbstinduktion der Aktivierung. Terminierung der DNS-Kettenverlängerung. Störung der DNS-Synthese durch Hemmung von DNS-Polymerasen und Einbau als „falsche Base“ in die DNS und RNS. Hemmung der Ribonukleotidreduktase. Induktion von Apoptose.

Die zytostatische Wirkung ist abhängig von der intrazellulären Akkumulation der oben genannten dFdC-Nukleotide. Eine maximale Akkumulation wird erreicht, wenn die Plasmakonzentration von dFdC mindestens 15–20 µmol/l beträgt. Mediane terminale Halbwertszeit des intrazellulären Triphosphats 4,6–6,8 h. In Plasma, Leber, Nieren und anderen Organen zu 91–98% enzymatische Deaminierung zum inaktiven Uracil-derivat (dFdU).

Nur sehr geringe Plasmaproteinbindung. Mediane terminale Plasmahalbwertszeit 8 min bei Kurzzeitinfusion über 30 min. Medianes Verteilungsvolumen 59 l. Mediane Gesamtkörperclearance ca. 250 ml/min. Vorwiegend (92–98%) renale Elimination des inaktiven Metaboliten dFdU mit einer terminalen Halbwertszeit von 14 h. Renale Clearance ca. 30–120 ml/min. Keine Änderung der Pharmakokinetik im höheren Lebensalter (> 65 Jahre).

Zulassung

Pankreaskarzinom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Blasenkarzinom. Zusätzlich wirksam z.B. bei Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, M. Hodgkin, Hodenkarzinom, Gallenblasenkarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom, Angiosarkom, Non-Hodgkin-Karzinom.

Dosierung

1000 mg/m² KOF (1000–1250 mg/m² als Monotherapie; 800–1000 mg/m² in der Kombinationstherapie) als 30-min-Infusion 3mal im Abstand von je 1 Woche (1 Zyklus), Wiederholung des Zyklus ab Tag 29. Bis 1250 mg/m² in der Kombinationstherapie als 30-min-Infusion bei Anwendung 2mal im Abstand von je 1 Woche (1 Zyklus) und Wiederholung ab Tag 21. Eine Verlängerung der Infusionszeit erhöht die Toxizität.

Nebenwirkungen

Bei hoher Dosis oder langer Infusionsdauer kann die Myelosuppression (Leukozytopenie, Thrombozytopenie) eine dosislimitierende Nebenwirkung sein. Spezielle Nebenwirkungen sind das grippeähnliche („flu-like“) Syndrom mit Gliederschmerzen, Myalgien, Kopfschmerzen und Schwäche und die Ödemneigung. Nur selten Übelkeit und Erbrechen vom Schweregrad III–IV. Selten Fieber, Diarrhö, Hautausschlag, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Proteinurie, Hämaturie, Ateminsuffizienz, Dyspnoe, Bronchospasmen, Anstieg der Thrombozytenzahl (Thrombozythämie). Praktisch keine Alopezie (Grad 3 weniger als 1%).

Hinweise für den Gebrauch

Die besonderen Nebenwirkungen wie grippeähnliches Syndrom und periphere Ödeme sind zu beachten. Das grippeähnliche Syndrom kann durch nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Diclofenac, Paracetamol) symptomatisch gebessert werden. Verabreichung „mit Vorsicht“ bei Patienten mit Leber- bzw. Nierenfunktionsstörung.

Aufbewahrung der fertig zubereiteten Gebrauchslösungen bis zu 24 h bei Zimmertemperatur (im Kühlschrank Gefahr der Auskristallisation!).

Keine Anwendung während der Schwangerschaft oder der Stillzeit. Frauen im gebärfähigen Alter sollten das Eintreten einer Schwangerschaft vermeiden.

Besonderheiten

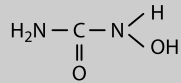
Komplette Antagonisierung der zytostatischen Aktivität durch einen Überschuss an Deoxycytidin. Synergismus und keine Kreuzresistenz mit Cisplatin. Keine komplette Kreuzresistenz mit Paclitaxel. Keine Induktion des P-Glykoprotein-Multidrug-Resistance(MDR)-Mechanismus. Maximal tolerable Dosis bei akuten Leukämien 4800 mg/m² KOF (infundiert über 480 min mit einer Dosisrate 10 mg/m² KOF/min) 3mal im Abstand von je 1 Woche (Wiederholung ab Tag 29). Abnahme der T-Helferzellen (CD4) und Abfall des Helfer-/Suppressorzell-Quotienten (CD4/CD8) auf 0,6. Verminderung der Aktivität der natürlichen Killerzellen. Die Verände-

rungen in den Lymphozytenpopulationen konnten unter der heute üblichen wöchentlichen Dosierung nicht reproduziert werden. Hemmung der DNS-Reparatur. Dadurch Verstärkung der Wirkung verschiedener Zytostatika. Radiosensibilisierung.

Fatale pulmonale Toxizität (ARDS bei „Leakage“-Syndrom). Vorübergehend leichter Transaminasenanstieg. Keine kumulative Hepato- oder Nephrotoxizität. Keine erhöhte Toxizität bei älteren Patienten. Keine Hinweise auf Nekrosen oder andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Paravasate. Keine Hinweise auf klinisch relevante Interaktionen mit anderen Arzneimitteln.

Hydroxycarbamid

(Hydroxyharnstoff, Hydroxyurea; HU)



Pharmakologie

Störung der DNS-Synthese durch spezifische Hemmung der Nucleosid-diphosphatreduktase und damit der Bildung von Deoxynucleosidtriphosphaten. Reversible Hemmung der DNS-Reparatur. Blockierung des Übergangs von der G1- in die S-Phase (Blockierungsdauer 6 bis 10 h). Rasche Resorption (individuell unterschiedlich) und gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe (ca. 80%). Inaktivierung in der Leber und Ausscheidung über die Nieren (80% in 12 h). Renale Clearance 90 ml/min. Verminderte Clearance bei höherer Dosis. Terminale Plasmahalbwertszeit 2–4,5 h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet. Die Substanz geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Maligne Erkrankungen auch in Kombination mit einer Strahlenbehandlung (sinnvoller Einsatz: myeloproliferative Erkrankungen).

Dosierung

Peroral 20–30 mg/kg KG täglich oder 80 mg/kg KG jeden 3. Tag.

Nebenwirkungen

Störungen der Hämatopoese. Selten Haarausfall, Haut- und Schleimhautschäden, neurologische Störungen, Müdigkeit, gastrointestinale Störungen, Miktionsbeschwerden. Gelegentlich vorübergehende Störungen der Nierenfunktion, abnorme Blutsenkung, Fieber, Schüttelfrost, Erhöhung der Leberenzyme.

Hinweise für den Gebrauch

Vorsicht bei ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen. Die Kombination mit Strahlentherapie kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führen.

Obwohl die Anwendung in der Schwangerschaft prinzipiell kontraindiziert ist, wurde mehrfach über die Geburt gesunder Kinder nach Anwendung in der Schwangerschaft berichtet.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eventuell kann durch die Gabe von Deoxyadenosin die Toxizität vermindert werden. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt, aufgrund der pharmakokinetischen Daten erscheint ein Versuch sinnvoll.

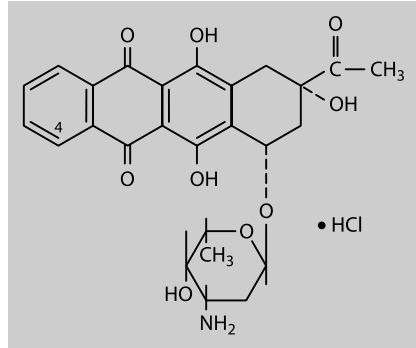
Besonderheiten

Hemmung der Thymidinkinase und der Thymidylatsynthase. Synchronisation von Zellpopulationen am Übergang G1/S-Phase. Aufhebung der Wirkung durch Zufuhr von Deoxyadenosin. Induktion einer Methotrexatresistenz. Sensibilisierung gegenüber Bleomycin. Synergismus mit Cytarabin, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Carboplatin, Chelatbildnern. Verstärkte Aktivierung von Zidovudin (Azidothymidin). Störung des Kationentransports in der Erythrozytenmembran. Resistenz bei Amplifikation des Gens für Ribonukleotidreduktase mit kollateraler Überempfindlichkeit für 6-Thioguanin (vermehrte Aktivierung zum Triphosphat). Hemmung der Replikation von HIV-Typ-1-Viren. Wirkungsverstärkung durch Interferon- α .

Akute Alveolitis. Interstitielle Lungenfibrose. Lichenoider Hautausschlag. Ulcera cruris. Pruritus. Reversible Hautpigmentierung, pigmentierte Streifen in Fingernägeln. Bei hoher Dosis: Stomatitis, violettes Hauterythem, Hand-Fuß-Ödeme mit folgender Hyperpigmentierung. Induktion von multiplen Keratosen und Hauttumoren. Myelodysplasie und sekundäre Leukämie nach essentieller Thrombozytose oder Polycythaemia vera. Induktion eines Lupus erythematoses oder einer Pseudo-Dermatomyositis. Thrombotische Mikroangiopathie. „Zytolytische“ Hepatitis. Geburt eines gesunden Kindes nach Hydroxyharnstoff-Behandlung einer essentiellen Thrombozytose.

Behandlung der Myelofibrose, der Sichelzellenanämie (Induktion der Bildung von fetalem Hämoglobin, verstärkt durch Erythropoetin), der rheumatischen Arthritis und der Psoriasis.

Idarubicin-HCl
(IDA)4-Demethoxy-
daunorubicin



Pharmakologie

Siehe auch bei Doxorubicin. Interkalation. Starke Bindung an die DNS. DNS-Strangbrüche. Hemmung der DNS- und RNS-Polymerasen. Bildung freier Radikale. Verminderte RNS-, DNS-Synthese und DNS-Reparatur durch Hemmung der Topoisomerase-II. Verlangsamung des Zellzyklus und Block in der G2-Phase. Keine Beeinflussung durch Glykoprotein P-170 („multiple drug resistance“, MDR). Wirksam auch nach oraler Gabe (Bioverfügbarkeit ca. 30%; bezogen auf Idarubicinol, 40%). Rasche Metabolisierung in der Leber über eine Aldoketoreduktase zu Idarubicinol, das noch die volle Antitumorwirkung hat, aber eine geringere Kardiotoxizität zeigt. Die Plasmaspiegel der Metaboliten persistieren länger und übersteigen die der Muttersubstanz. Gegenüber Doxorubicin oder Daunorubicin erhöhte Lipophilie und damit vermehrte zelluläre Aufnahme (Anreicherung um mehr als das 100fache). Im Vergleich zu Daunorubicin ca. 10fach stärkere Zytotoxizität. Starke Proteinbindung (Idarubicin 97%, Idarubicinol 94%). 200- bis 400fache Anreicherung in kernhaltigen Blutzellen und in Knochenmarkszellen. Im Liquor werden zytotoxische Idarubicinolspiegel erreicht. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Galle (70–80%), wenig im Urin (5–15%), überwiegend in Form von Idarubicinol. Verteilungsvolumen 1500–2000 l/m² KOF. Gesamtkörperclearance 60 l/h m² KOF, terminale Plasmahalbwertszeit für Idarubicin 22 (4–46) h, für Idarubicinol etwa doppelt so lang. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Akute myeloische Leukämie. Zusätzlich wirksam bei anthrazyklinsensiblen Erkrankungen.

Dosierung

Intravenös 8–12 mg/m² KOF täglich für 3–5 Tage alle 3–4 Wochen. Oral 15 mg/m² Tag 1–3 oder Tag 1, 3, 5 alle 3 Wochen oder 15 mg/m² einmal wöchentlich.

Nebenwirkungen

Ausgeprägte Knochenmarkdepression. Kardiotoxizität (auch verzögert auftretend). Reversibler Haarausfall, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, gastrointestinale Perforationen, Kolitis), Fieber, Schüttelfrost, Erhöhung der Leberenzyme, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Hautausschlag, bullöse Erytheme, Stomatitis, Ösophagitis). Selten transiente Nierenfunktionsstörungen und Neurotoxizität (Kopfschmerzen, Krämpfe). Eine paravenöse Applikation kann zu schwerer Gewebsnekrose führen. Venensklerosierung nach wiederholter Applikation.

Hinweise für den Umgang

Herz-, Leber- und Nierenfunktion sollen überprüft werden. Wegen der dosisabhängigen Zunahme des Kardiomyopathierisikos Begrenzung der maximalen kumulativen Dosis auf 120 mg/m² KOF (eine Vorbehandlung mit Doxorubicin oder Daunorubicin ist mit je 1/4 der Dosis anzurechnen). Cyclophosphamid, andere Anthrazykline und herznahe Bestrahlung erhöhen das Risiko einer Kardiomyopathie. Inkompatibilität mit Heparin (Wirkungsverlust durch Ausfällung). Hydrolyse in alkalischer Lösung (deshalb Mischungsinkompatibilität mit vielen anderen Medikamenten).

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Bei Männern wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen. Frauen sollten während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung nicht schwanger werden.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung (s. auch bei Doxorubicin). Eine Dialyse ist ineffektiv.

Besonderheiten

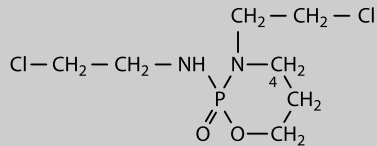
Siehe auch bei Doxorubicin und Daunorubicin. Auch wirksam bei soliden Tumoren (z.B. Mammakarzinom) und malignen Lymphomen. In vitro und bei Tierversuchen (Mäusetumoren) geringe Kreuzresistenz gegen Daunorubicin (MDR-Unabhängigkeit). Dosisreduktion bei Serumbilirubinwerten > 2,5 mg/dl. Keine Anwendung bei Gesamtbilirubinwerten > 5 mg/dl. Bei Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich keine Dosisreduktion erforderlich. Weniger Kardiotoxizität und Alopezie als bei Daunorubicin. Keine klinische

Kardiomyopathie bis zur kumulativen Dosis von 290 mg/m² (asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction bis 18% der Patienten). „Recall“ einer Strahlendermatitis, auch an Schleimhäuten und evtl. mit Nekrosen. Strahlensensibilisierungen. Synergismus mit Retinoiden (z.B. ATRA). Fingernagelpigmentierung. Rotfärbung des Urins. Idarubicin ist das einzige verfügbare Anthrazyklinpräparat, das nach enteraler Gabe resorbiert wird. Intravesikale Applikation.

Trübung und Schleierbildung in verdünnten Lösungen (< 0,5 mg/ml 0,9%iges NaCl) sind kein Zeichen für Inkompatibilität.

Stabilität in Lösung bei Raumtemperatur 24 h bei 2–8 °C 48 h.

Ifosfamid (IFO, IFX)



Pharmakologie

Alkylierung. Wie bei Cyclophosphamid ist die Aktivierung in der Leber erforderlich, es erfolgt aber eine langsamere Freisetzung der alkylierenden Metaboliten. Besser wasserlöslich als Cyclophosphamid. Metabolismus und Elimination analog Cyclophosphamid. Oxidation des Oxazaphosphorins ist Voraussetzung für die Wirkung (Aktivierung über hepatisches mikrosomales multifunktionelles Oxidasesystem, Cytochrom-P-450-2B und -3A). Es entsteht das aktive 4-OH-Ifosfamid, dann Spaltung in Ifosfamidmustard und Acrolein. Die 4-Hydroxylierung ist langsam und weniger stark als bei Cyclophosphamid. Die Seitenkettenoxidation führt zur Abspaltung des neuro- und nephrotoxischen Chloracetaldehyds, das wahrscheinlich auch noch eine zytostatische Wirkung hat. Dadurch entstehen die noch alkylierend wirkenden Metaboliten 2- bzw. 3-Dechloräthylifosfamid. Innerhalb von 24 h werden 14–34% Ifosfamid unverändert im Urin ausgeschieden, 10–40% als inaktive Metaboliten. In den folgenden 24 h beträgt die Gesamtausscheidung von Ifosfamid und Metaboliten noch 11% (Möglichkeit der ³¹P-Kernspinresonanz[NMR]-Spektroskopie für pharmakokinetische Messungen im Urin). Autoinduktion der Aktivierung und der Inaktivierung bei fraktionierter Anwendung oder bei Dauerfusion über mehrere Tage. Dadurch z.B. am 5. Therapietag um 30% verkürzte Halbwertszeit und geringere AUC für Ifosfamid, jedoch Zunahme der maximalen Konzentration und der AUC für die aktive Form 4-OH-Ifosfamid und auch für den toxischen Chloracetaldehyd (verbesserte Tumorwirkung und gesteigerte Toxizität). Keine kumulative Änderung der Pharmakokinetik bei wieder-

holten Therapiezyklen. Das Verteilungsvolumen entspricht etwa der Körpermasse. Terminale Plasmahalbwertszeit der Muttersubstanz 4–7 h. Gesamtkörperclearance 60 bis 80 ml/min/m². Renale Clearance 10 bis 20 ml/min/m² KOF. Große Variabilität der Wiederfindungsrate im Urin (20–80%). Raschere Clearance bei Kindern. Verteilungsvolumen 0,34 bis 0,78 l/kg. Bei älteren bzw. adipösen Patienten größeres Verteilungsvolumen und damit verlängerte Halbwertszeit. 100% Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe (diese Applikationsart steht aber z.Z. noch nicht allgemein zur Verfügung). Intrazellulär entsteht Ifosfamid aus Trofosfamid (s. dort). Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Sarkome, Hodenkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome, M. Hodgkin, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Pleuramesotheliom, Zervixkarzinom.

Dosierung

Intravenös: 30–60 mg/kg KG (1200–2400 mg/m² KOF) täglich für 3–5 Tage oder 125 mg/kg KG (5g/m² KOF) als 24-h-Infusion alle 3–4 Wochen.

Nebenwirkungen

Haarausfall, Dermatitis, Hyperpigmentierung, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Stomatitis, Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression. Gelegentlich Störungen der Nierenfunktion (z.B. Erhöhung des Blutharnstoffs und der Serumkreatininwerte, Einschränkung der Kreatininclearance, vermehrte Ausscheidung von Eiweiß, Zucker, Phosphat im Urin). Vor allem bei Kindern kann sich eine nicht rechtzeitig erkannte und behandelte Nierentoxizität zum Vollbild eines Fanconi-Syndroms entwickeln. In Einzelfällen Störungen der Leberfunktion. Verschiedene Grade einer in der Regel reversiblen Enzephalopathie (Desorientiertheit, Verwirrheitszustände) können auftreten.

Hinweise für den Gebrauch

Zur Verhütung der Urotoxizität: Uromitexan. Vor Therapiebeginn sind Störungen der Leberfunktionen zu sanieren. Das Reaktionsvermögen kann vermindert sein. Vorsicht bei Patienten mit erniedrigtem Serumalbuminspiegel und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, weil sie oftmals

eine höher dosierte Ifosfamidtherapie schlechter vertragen (Enzephalopathie), sowie bei Hirnmetastasen. Mögliche Verstärkung der Wirkung von Antidiabetika. Eine vorausgegangene oder gleichzeitige Gabe von Cisplatin oder eine Bestrahlung kann die Toxizität auf Nieren, Hämatopoese und Zentralnervensystem verstärken. Die Bestrahlungsreaktion der Haut kann verstärkt sein.

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon), deshalb bei Patienten im geschlechtsreifen Alter kontrazeptive Maßnahmen bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der zytostatischen Therapie.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist evtl. sinnvoll.

Besonderheiten

Verlängerte Serumhalbwertszeiten im höheren Lebensalter und bei Adipositas wegen größerer Verteilungsvolumina. Die Pharmakokinetik ist abhängig von der Infusionsdauer bzw. Fraktionierung. Keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Phenobarbital. Induktion des Metabolismus durch Rifampicin, Phenytoin oder fraktionierte Anwendung. Intrazelluläre Glutathionverarmung und dadurch evtl. Sensibilisierung gegenüber anderen Zytostatika bei Kombinationstherapie bzw. gegen Bestrahlung. Die Glutathionverarmung wird hervorgerufen durch den Chloracetaldehyd-Metaboliten, der aus Cyclophosphamid nicht freigesetzt wird. Diese Art der Sensibilisierung erklärt die fehlende komplette Kreuzresistenz zu Cyclophosphamid.

Vermeidung der Urotoxizität (hämorrhagische Zystitis) durch Mesna (Uromitexan) und andere Thiole (z.B. N-Acetylcystein). Durch die begleitende Mesnatherapie Auslösung von Hypertonie oder Allergien vom Akut- bzw. Spättyp. Eine orale Applikationsform von Mesna steht zur Verfügung. Auch die subkutane kontinuierliche Anwendung ist möglich. Mesna ergibt auf Urineststreifen eine (falsch) positive Reaktion auf Ketone. Keine Verminderung der zytostatischen Wirkung durch Mesna.

ZNS-Neurotoxizität (Behandlung evtl. mit Diazepam, Haloperidol oder Methylenblau): Verwirrtheit, verschwommenes Sehen, Stummheit, paranoide Halluzinationen, Krampfanfälle, extrapyramidale Symptome, selten Koma. Diese Enzephalopathie ist wahrscheinlich durch den Chloracetaldehyd-Metaboliten bedingt und meist reversibel, selten irreversibel; vermehrt bei oraler Gabe; ein vermehrtes Enzephalopathierisiko scheint bei erniedrigtem Serumalbumin- und erhöhtem Serumkreatininspiegel zu bestehen; diese Werte reichen aber nicht aus, um das Risiko sicher beurteilen zu können; das Enzephalopathierisiko kann durch längere Infusionsdauer

(≥ 3 h) und evtl. durch Piracetam (Nootrop) vermindert werden. Prophylaxe und Behandlung der Enzephalopathie mit Methylenblau (50 mg langsam i.v. oder als Infusion) oder mit intravenösem Diazepam. Nicht konvulsiver Status epilepticus (Myoklonus der oberen Extremitäten, rhythmisches Muster im EEG, Lösung durch Diazepam i.v.). Unklar ist, wieweit Mesna zur ZNS-Toxizität beiträgt.

Progressive Nephrotoxizität: renale tubuläre Dysfunktion (Azidose, Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom, DTFS), im Urin Marker der tubulären Insuffizienz wie z.B. N-Acetylglucosaminidase, α -1-(und α -2-)Mikroglobulin, Albumin, Glukose, Aminosäuren, niedrigmolekulare Proteine, retinolbindendes Protein, IgG, Ferritin. Die Hyperaminoazidurie gilt als ein Frühzeichen der tubulären Nephrotoxizität. Frühdiagnose durch Dimercaptosuccinat-Szintigraphie (^{99m}Tc -DMSA) oder durch sonographisch festgestellte Dichtezunahme im Nierenparenchym. Auch glomeruläre Störung mit Abnahme der Filtratmenge. Eine verminderte Phosphatrückresorption führt zur hypophosphatämischen Rachitis bei erhöhter Kalziumausscheidung im Urin. Verminderte Konzentrationskapazität und Natriumverlust. Nephrotoxizität häufiger bei Kindern und bei höherer kumulativer Dosis ($>72\text{g}/\text{m}^2$ KOF). Insbesondere bei Kindern sollten Gesamtdosen $>100\text{g}/\text{m}^2$ vermieden werden. Erhöhtes Risiko für Fanconi-Syndrom bei Einzelniere. Frühdiagnostik des tubulären Schadens durch Nachweis von retinolbindendem Protein im Urin. Schwere Nephropathie bei 4% der Patienten (subklinische Veränderungen bei praktisch allen). Insgesamt hat die Nephropathie eine schlechte Prognose. Meist keine oder später langfristige Erholung von der Nephrotoxizität nach Ende der Ifosfamidtherapie.

Pneumonitis, Kardiotoxizität (bei hoher Dosierung reversible Herzinsuffizienz und maligne Arrhythmie), Sehstörungen, Hepatotoxizität in Kombination mit Etoposid, Tumorlysesyndrom, Sekretionsstörung des antidiuretischen Hormons („IADH-Syndrom“). Akute Pankreatitis. Exazerbation einer peripheren Neuropathie. Hirnatrophie beim Kind. Falsch-positive Ketonurie. Verstärkte Hämatoxizität, Neurotoxizität und Nephrotoxizität nach vorausgegangener Behandlung mit Cisplatin. Verstärkung der Cisplatintoxizität. Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie (bei Mäusen 2fache Anreicherung aktiver Metaboliten im Tumorgewebe bei 41°C) oder Loni-damin. Synergismus mit Cisplatin, Cytarabin, Vincristin und 5-Fluorouracil, aber nicht mit Cyclophosphamid. Ähnliche zytostatische Aktivität der enantiomeren S- bzw. R-Form. Mehr Hämatoxizität und langsamere Gesamt-Clearance der R-Form. Bei ifosfamidinduziertem Glutathionmangel Hemmung der CD3-positiven zytotoxischen T-Lymphozyten nicht jedoch der NK-Zellen. Toxizitätsminderung durch L-Carnitin. Antagonismus bei Gabe von Ifosfamid vor Paclitaxel. Bessere Anreicherung im Liquor im Vergleich zu Cyclophosphamid. Evtl. Hemmung der Liquorgängigkeit durch Dexamethason.

Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen.

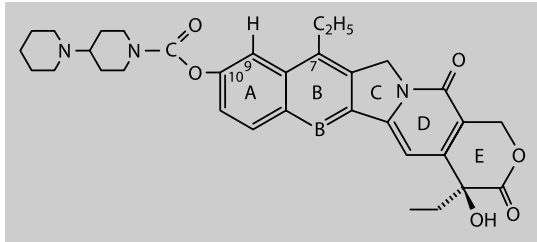
Bei Extravasaten mögliches Risiko von Hautulzerationen, wenn die Ifosfamidkonzentration > 50 mg/ml beträgt.

Nachweis von Ifosfamid (und Cyclophosphamid) im Urin von Apothekenpersonal und Pflegepersonal.

Behandlung von Hirnmetastasen in Kombination mit Etoposid. Behandlung einer Plasmazelleukämie.

Stabilität der Gebrauchslösung 7–9 Tage bei 4°C , Zimmertemperatur und bei 37°C . Ifosfamid kann in einer Infusion mit der gleichen Menge Mesna gemischt werden. Mischinfusionen mit Carboplatin sind über mindestens 14 Tage stabil. Dekontaminierung von Oberflächen mit Na-Hypochlorit.

Irinotecan (CPT-11)



Pharmakologie

Semisynthetisches Camptothecin(CPT)-Derivat mit verbesserter Wasserlöslichkeit. Topoisomerase-I-Hemmstoff. Wirkungsmechanismus s. bei Topotecan (TPT). In vivo wird die 2 Piperidinringe enthaltende Seitenkette an Position 10 des A-Rings enzymatisch (Carboxylesterase) abgespalten. Es entsteht der 100fach aktivere Metabolit 7-Äthyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). Demnach ist Irinotecan ein „Prodrug“. Ebenso wie Topotecan hydrolysieren Irinotecan und SN-38 in alkalischem Milieu am E-Ring. Im Gleichgewicht liegen 25–30% von CPT-11 und 50–64% von SN-38 als (aktives) Lakton vor.

Interindividuell stark schwankende Pharmakokinetik. Plasmabindung 65% für CPT-11, 95% für SN-38. Terminale Plasmahalbwertszeit für CPT-11 total 5–27 h; für SN-38 total 6–30 h. Verteilungsvolumen 136–255 l/m² KOF. Gesamtkörperclearance 8–21 l/m²h. Ausscheidung von Irinotecan wahrscheinlich über Galle (25% als Muttersubstanz, 1% als SN-38 und 2% als glucuronidiertes SN-38G) und Nieren. 17–25% in 24 h als Muttersubstanz oder zu 3% als SN-38G. Teilweise Rückresorption über enterohepatischen Kreislauf. Keine Änderung der Pharmakokinetik bei wiederholter Anwendung.

Im Speichel ähnlicher Konzentrationsverlauf für CPT-11 und SN-38 wie im Plasma.

Zulassung

Kolorektales Karzinom.

Dosierung

100–150 mg/m² KOF wöchentlich als 90-min-Infusion für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause, Wiederholung ab Tag 43 oder 250–300 mg/m² alle 3 Wochen.

Nebenwirkungen

Hämatotoxizität und Diarrhö als dosislimitierende Toxizitäten. Die Diarrhöen sind oft von Abdominalkrämpfen und Gesichtsf flush begleitet. Hyperperistaltik im Magen-Darm-Trakt. Übelkeit, Erbrechen. Leukozytopenie (weniger Thrombozytopenie, Anämie). Hepatische Dysfunktion mit vorübergehender Erhöhung der Transaminasen. Alopezie. Stomatitis. Müdigkeit. Nierenfunktionsstörungen. Pneumonitis (insbesondere bei Patienten mit Bronchialkarzinom, behandelbar mit Kortikosteroiden). Anorexie. Allgemeines Krankheitsgefühl.

Hinweise für den Gebrauch

Zubereitung für den Gebrauch nur als saure Infusionslösung (z.B. mit 5% Glucose).

Die akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen können evtl. durch die prophylaktische Gabe von 5-HT₃-Antagonisten in Kombination mit Histaminantagonisten verhindert werden. Die verzögert auftretende, mit einer Steatorrhö einhergehende Diarrhö kann mit Standardantidiarrhoika (z.B. Loperamid) behandelt werden, als Sekundärprophylaxe ist Neomycin sehr wirksam.

Besonderheiten

Evtl. Anwendungsgebiete sind auch: kleinzellige und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Magenkarzinome, Zervixkarzinome, Ovarialkarzinome, eventuell Pankreaskarzinome, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, akute Leukämien.

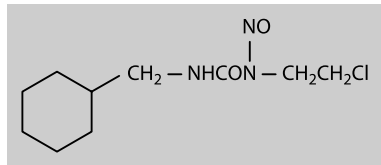
Die wichtigen Nebenwirkungen Durchfälle und Gesichtsf flush sind möglicherweise durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen bedingt (wahrscheinlich nicht-glucuronidiertes SN-38). Weniger Diarrhö bei Einhaltung der Infusionszeit von mindestens 90 min. In vitro hemmt Irinotecan die Acetylcholinesterase. Additive Wirkung in Kombination mit Cisplatin (Verhinderung der Reparatur der durch Cisplatin gesetzten DNS-Schäden). Kumulative Hämatotoxizität (Granulozytopenie) bei wiederholter Anwendung.

Dosierung in Kombination mit 80 mg/m² Cisplatin an Tag 1 : 60 mg/m² KOF Irinotecan an den Tagen 1, 8 und 15. Wiederholung dieses Therapiezyklus alle 4 Wochen. Unter dem Schutz von GM-CSF lassen sich die Dosierungen von Irinotecan (80 mg/m² KOF) erhöhen. Antagonismus bei gleichzeitiger Anwendung von Hemmstoffen der Topoisomerase-I und der Topoisomerase-II (z.B. Etoposid), jedoch additive oder synergistische Wirkung bei sequentieller Gabe. Möglicherweise synergistische Wirkung mit Cytarabin und Mitomycin C bzw. additive Effekte mit Amsacrin, Bleomycin, Vincristin, 5-Fluorouracil. Erhöhung des zytoziden Effekts einer Bestrahlung (Hemmung der Reparaturkapazität). In vitro Steigerung der zytotoxischen Wirkung von Topoisomerase-I-Hemmstoffen in Kombination mit Hyperthermie. Tumorvarianten mit niedriger Aktivität der Topoisomerase-I oder mit einer Enzymmutation mit niedriger Affinität zu den Hemmstoffen sind resistent. Im Gegensatz zu Topotecan keine Resistenz durch Überexpression des MDR-1-Gens (P-170-Glykoprotein). Resistenz bei verminderter Aktivierung von Irinotecan zu SN-38 (Carboxylesterasemangel). Verlangsamte Aktivierung und Ausscheidung bei Leberfunktionsstörung (Bilirubin und/oder Gamma-GT und/oder Transaminasen erhöht). Kein Einfluß einer Niereninsuffizienz. Tumorlysesyndrom.

Stabilität der Gebrauchslösung 24 h bei Zimmertemperatur bzw. 48 h bei 2–8°C. Die Lösung soll aber wegen des Kontaminationsrisikos innerhalb von 6 h bzw. 24 h verbraucht werden.

Lomustin

(Cyclohexyl-Chloräthyl-Nitroso-Urea; CCNU)



Pharmakologie

Siehe auch bei Carmustin. Alkylierung. Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese. Eventuell auch Hemmung der Purinribonukleotidsynthese. Gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Schnelle Elimination aus dem Plasma (5 min). Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren und die Galle. Plasmahalbwertszeit der Metaboliten 72 h. Liquorgängigkeit der Metaboliten (15–30% der Plasmakonzentration) und Anreicherung im Gehirn. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

M. Hodgkin, primäre und sekundäre Tumoren des Zentralnervensystems, Bronchialkarzinome, Melanom.

Dosierung

Peroral 3,5 mg/kg KG (130 mg/m^2 KOF) einmal alle 6–8 Wochen.

Nebenwirkungen

Lungenfibrose. Haarausfall, Dermatitis, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Stomatitis, Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression.

Hinweise für den Umgang

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Personen im fertilen Alter sollten während der Behandlung kontrazeptive Methoden bzw. Abstinenz ausüben.

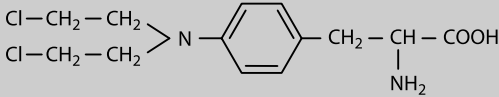
Für den Fall einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt. Spontane Erholung der Knochenmarkfunktion nach Überdosis von 1120 mg. Nach einer Überdosierung mit 1400 mg Tod im Multiorganversagen nach 45 Tagen.

Besonderheiten

Siehe auch bei Carmustin (BCNU). Verminderung der Hepatotoxizität durch Begleitmedikation mit Phenobarbital. Akute Erblindung in Kombination mit Doxorubicin. Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie, Nitroimidazole, Amphotericin B, Bestrahlung. Für das Derivat Methyl-CCNU: Leukämieinduktion nach adjuvanter Behandlung kolorektaler Karzinome, deutliche Nephrotoxizität, Wirkungsverstärkung durch Chlorpromazin, Coffein, Cimetidin. Die wöchentliche Gabe von 30 mg/m^2 ist möglich.

Melphalan (MEL)

(L-Phenylalaninmustard; L-PAM)

**Pharmakologie**

Alkylierung (s. auch bei Chlorambucil). Induktion von Apoptose. Rasche Aufnahme in die Zellen durch aktiven Transport mit anfänglichen Plasmahalbwertszeiten von 5–15 min (α) und 17–75 min (β) nach hochdosierter Therapie. Resistenz bei Raumtemperatur oder hohem intrazellulärem Glutathion. Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe interindividuell sehr unterschiedlich (25–100%). Spontaner Zerfall. Ausscheidung über die Fäzes (20–50%) und sehr unterschiedlich über die Nieren (3–93%). Teilweise tubuläre Sekretion und Reabsorption. Terminale Plasmahalbwertszeit der Metaboliten 1–2,5 h. Gesamtkörper-Clearance ca. 24 l/h (unverändert auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz bei einer Kreatinin-Clearance < 40 ml/min). Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Multiples Myelom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Melanom (PBSC).

Dosierung

Peroral 0,15–0,2 mg/kg KG täglich für 4–5 Tage alle 4 Wochen. Intravenös 8–30 mg/m² KOF einmal alle 2–6 Wochen (100–200 mg/m² KOF einmalig als Hochdosistherapie).

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haarausfall, hämolytische Anämie, Störungen der Ovulation, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis), sekundäre Leukämien (nach Langzeittherapie selten), Lungenfibrose (selten), anaphylaktischer Schock (Einzelfall).

Hinweise für den Umgang

Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz. Kombination mit Nalidixinsäure: hämorrhagische Enterokolitis (besonders bei Kindern). Verminderung der Stomatitis durch Eis. Kombination mit Ciclosporin A: Verschlechterung der Nierenfunktion. Wegen der sehr variablen oralen Bioverfügbarkeit kann individuell bei Übergang auf parenterale Gabe eine Wirkung erreicht werden, auch wenn die Erkrankung auf die orale Gabe „resistent“ erscheint.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeption: Frauen während der Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist evtl. sinnvoll (Metaboliten). Hohe Konzentrationen von Leucin und Glutamin können die Toxizität evtl. vermindern. Versehentliche Überdosierung von 360 mg p.o. in 3 Wochen mit spontaner Erholung des Knochenmarks und kompletter Remission einer Paraproteinämie. Überdosierung mit 60 mg/m² bei einem oligurischen Patienten mit Leichtkettennephropathie bei multiplem Myelom: 13 Tage dauernde schwere Granulozytopenie unter Gabe von G-CSF, danach rasche Erholung der Nierenfunktion ohne weitere Notwendigkeit der Hämodialyse. Schwere Neurotoxizität bei intrathekalen Gabe (bei Affen).

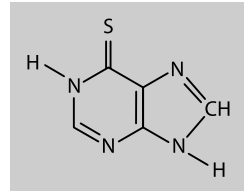
Besonderheiten

Resistenz bei vermehrter Glutathionsynthese. Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR bei Glutathionverarmung z.B. durch Behandlung mit Buthioninsulfoximin (BSO), Ethacrynsäure, Sulfasalzin oder Stickoxid (NO), Hyperthermie, Misonidazol, Verapamil, Amphotericin B, O₂-Zufuhr bzw. künstliche O₂-Träger (Fluorochrome = Fluosol-DA), Flunarizin. Synergismus mit Cisplatin. Antagonismus mit Hydralazin. Verminderung der Bioverfügbarkeit und Beschleunigung der Elimination aus dem Plasma durch Cimetidin. Hemmung der zellulären Aufnahme durch Tamoxifen. Fragliche Toxizitätsminderung durch Amifostin. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (auch unter Hämodialyse) kann eine hochdosierte myeloablative Therapie (200 mg/m²) durchgeführt werden. Eine Dosisreduktion erscheint in diesen Fällen nicht erforderlich. Wegen der starken (Faktor 10) Schwankungen der interindividuellen Pharmakokinetik werden bei Hochdosis-therapie generell Spiegelbestimmungen empfohlen. Erhöhung der Sensitivität durch Transfektion von Antisense-cDNS gegen Glutathion-S-Transferase.

Cholestase. Parotitis in Kombination mit Etoposid. Übergang multiples Myelom in chronische myeloische Leukämie. Extremitäten- oder Lungen-

perfusion in Kombination mit Tumornekrosefaktor (TNF) und/oder Interferon- γ . Intraperitoneale Anwendung. Behandlung einer Amyloidose mit Hochdosis-Melphalan. Dekontamination von Oberflächen mit Na-Hypochlorit.

6-Mercaptopurin (6-MP)



Pharmakologie

Antimetabolit, Purinantagonist. Aktivierung durch intrazelluläre Umwandlung über Hypoxanthinphosphoribosyltransferase zu Thioinosinmonophosphat, dadurch Hemmung von Enzymen der Purin-de-novo-Synthese. Inkorporation von Thiopurinnukleotiden als „falsche“ Basen in die DNS und RNS. Nach oraler Gabe unvollständige und individuell sehr unterschiedliche Resorption. Bei hohen Dosen ist die Resorptionskapazität wahrscheinlich sättigbar. Bioverfügbarkeit im Mittel nur 16%, besser bei Einnahme auf nüchternen Magen. Metabolisierung über Xanthinoxidase (deshalb verlangsamter Abbau unter Allopurinol!), Thiopurinmethyltransferase (TPMT; selten genetisch defekt!) und alkalische Phosphatase in Leber und Darmwand. Ausscheidung als inaktive Thioharnsäure über die Nieren. Verteilungsvolumen 0,75 l/kg. Gesamtkörper-Clearance 23 l/h. Terminale Plasmahalbwertszeit ca. 2 h. Im Liquor werden 15% der Plasmakonzentration erreicht (bei hochdosierter i.v. Gabe). Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie (auch Blastenkrise).

Dosierung

Peroral: 1,5–2,5 mg/kg KG als tägliche Dauertherapie.

Nebenwirkungen

Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Knochenmarksuppression mit Leukozytopenie und Thrombozytopenie, Leberschäden, Arzneimittelfieber, Hautaus-

schlag, sekundäre Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese, Ulzera der Mundschleimhaut, gastrointestinale Ulzera (selten), Pankreatitis, sekundäre Leukämie (selten).

Hinweise für den Gebrauch

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol die 6-Mercaptopurin-Dosis auf 25% reduzieren. Die Wirkung von Antikoagulanzen kann vermindert sein.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeption: Frauen während der Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt. Eventuell Verminderung der Aktivierung durch Gabe von Hypoxanthin oder Adenin.

Besonderheiten

Dosisabhängig individuell unterschiedliche Sättigung der intestinalen Absorption. Abnahme der Aktivität bei Dosissteigerung. Erhöhung der Bioverfügbarkeit (und auch der Hämatotoxizität!) um 7–48% bei Kombination mit Allopurinol. Monitoring der Therapie und der Compliance durch Bestimmung der Thioguanin-Nukleotide in Erythrozyten (bessere Behandlungsergebnisse bei stärkerer Akkumulation) oder durch Bestimmung von Thiopurin-Residuen in Leukozyten-DNS.

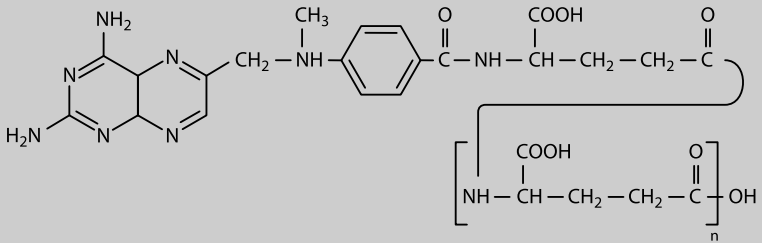
Verstärkte Toxizität bei genetisch bedingtem Stoffwechseldefekt: Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Mangel, ca. 10% haben eine reduzierte Aktivität bei heterozygotem Defekt, 1/300 hat einen absoluten Mangel bei homozygotem Defekt; diese Patienten benötigen nur 10% der Dosis. Weniger Wirksamkeit bei hoher Aktivität der TPMT (z.B. in Erythrozyten, bei Männern höher als bei Frauen). Hemmung der TPMT durch Sulfasalazin (Interaktion z.B. bei immunsuppressiver Behandlung eines M. Crohn).

Verminderte Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Methotrexatbehandlung. Biochemischer Synergismus mit Methotrexat, Cytarabin. Verminderte Thionukleotidbildung unter Folsäuresubstitution oder Cotrimoxazoltherapie. Wirkungssteigerung durch Ansamycinantibiotika (Mycotriene).

Photosensibilisierung. Allergie mit Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien. Fatale Hepatotoxizität.

Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Immunsuppressive Behandlung (z.B. bei M. Crohn). Das Wirkprinzip von 6-Mercaptopurin ist in Azathioprin enthalten, das als intrazelluläre Metaboliten neben Imidazolderivaten 6-Mercaptopurin- und 6-Thioguaninnukleotide bildet. Schwere Varizellenpneumonie.

Methotrexat-Dinatrium (MTX)**Pharmakologie**

Antimetabolit, Folsäureantagonist. Zelluläre Aufnahme durch aktiven Membrantransport. Intrazelluläre Akkumulation in Form von Polyglutamaten. Spezifische Hemmung der Dihydrofolatreduktase. Hemmung der Purin-de-novo-Synthese. Antagonisierbar durch Tetrahydrofolsäurederivate. Methotrexat ist das einzige Zytostatikum, für das ein Antidot (Folinsäure = Leucovorin) zur Verfügung steht, mit dem die zytostatische Wirkung sofort vollständig aufgehoben werden kann. Individuell sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe (24–94%), relativ weniger bei höherer Dosis, kein signifikanter Einfluß bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Hydroxylierung in der Leber zum noch gering antimetabol wirksamen und schlechter wasserlöslichen 7-Hydroxymethotrexat (7-OH-MTX). Ausscheidung über die Galle und praktisch vollständige Rückresorption im enterohepatischen Kreislauf. Verteilungsvolumen 0,76 l/kg KG. Endgültige Elimination über die Nieren (Clearance ca. 100 ml/min/m² KOF, rascher bei Kindern, langsamer im Alter). Terminale Plasmahalbwertszeit 7–14 h. Verlängerung der Halbwertszeit bis auf das 4fache bei drittem Verteilungsraum (Pleuraerguß, Aszites, Liquor). Zytostatisch wirksame Liquorspiegel nach hochdosierter Anwendung. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet. Die Substanz geht in die Muttermilch über.

Zulassung

Akute lymphatische und myeloische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome, Meningiosis leucaemica bzw. carcinomatosa, Mammakarzinom, Chorionkarzinom, Chorionepitheliom (Blasenmole), Zervixkarzinom, Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom, Malignome im Kopf- und Halsbereich, ZNS-Tumoren, Osteosarkom. Generalisierte, therapieresistente Psoriasis vulgaris einschließlich der Psoriasisarthropathie.

Dosierung

Intravenös 0,5–1 mg/kg KG (20–40 mg/m² KOF) alle 3–4 Wochen, mittel-hoch dosiert 100–1500 mg/m² KOF oder hoch dosiert 8–12 g/m² KOF alle 1–4 Wochen (mit Serumspiegelbestimmungen und entsprechend adaptiertem Folinsäureschutz: s. unter „Hinweise für den Gebrauch“). Peroral 0,05–0,075 mg/kg KG täglich oder 0,1–0,15 mg/kg KG täglich über 3 Tage jede Woche. Intrathekal 10–12 mg/m² KOF 1(–3)mal wöchentlich (maximale Einzeldosis 15 mg).

Nebenwirkungen

Toxische Hautreaktionen (z.B. Exantheme, Juckreiz, Photosensibilität, sehr selten Lyell-Syndrom), Haarausfall, Dermatitis, Osteoporose, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), intestinale Blutungen, Ulzerationen der Mundschleimhaut und des Magen-Darm-Trakts, Stomatitis, Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Vaskulitis, Pneumonitis (Lungeninfiltrate, -fibrose), Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden, allergische Reaktionen, Immunsuppression, teratogene Schäden. Störungen des ZNS, Fieber, Stoffwechselstörungen, bei ALL Entzündung der Milzkapsel möglich. Bei intrathekaler Applikation Wirkung auf das ZNS. Bei hoher Dosis und nicht genügend alkalinisiertem Urin Kristallbildung in der Niere mit nachfolgender Funktionsstörung.

Hinweise für den Gebrauch

Besonders strenge Überwachung des Patienten bei vorangegangener ZNS-Bestrahlung. Vorsicht bei Patienten mit sog. Third-space-Reservoir (z.B. Pleuraerguß, Aszites u.ä.). Auch bei niedriger Dosierung Serumkreatininkontrolle vor jeder Anwendung (Kontraindikation bei ≥ 2 mg/dl). Wirkungsverstärkung durch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Phenytoin, Barbiturate, Tetracykline, Chloramphenicol, Sulfonamide, Triamteren, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, p-Aminobenzoesäure, p-Aminohippursäure, Metamizol. Erhöhung der Wirkung oraler Antikoagulanzen. Die gleichzeitige Verabreichung von Folinsäurepräparaten kann die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen oder aufheben.

Trotz insgesamt geringer (fehlender?) Karzino- und Teratogenität ist ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon) nicht auszuschließen. Personen im fertilen Alter sollten während und in den 3 Monaten nach der Methotrexatbehandlung kontrazeptive Maßnahmen ergreifen oder sexuelle Abstinenz einhalten.

Im Falle einer Intoxikation steht mit Kalziumfolinat (z.B. Leucovorin) ein spezifisches Antidot zur Verfügung. Dosisberechnung nach folgender Formel: $\text{Leucovorin (mg)} = 10 \text{ MTX (mg/l)} \cdot 0,76 \text{ Körpergewicht (kg)}$. Die so berechnete Dosis wird bis zur nächsten Serummethotrexat Spiegelbestimmung in 6stündigen Abständen als Kurzinfusion verabreicht. Orale Folin-säuredosen über 15 mg werden nicht vollständig resorbiert (Sättigung des Transportmechanismus). Zur Detoxifikation evtl. auch Hämodialyse oder besser Hämofiltration bzw. Kohle- oder Ionenaustauscherperfusion, orale Kohle- oder Cholestyramingabe. Enzymatischer Abbau durch Carboxypeptidase-G1 bzw. -G2. Bei intrathekalen Überdosierungen (120 bzw. 625 mg wurden berichtet) Spülung des ventrikulolumbalen Liquorraums mit Folin-säure.

Besonderheiten

Intrazelluläre Aufnahme durch Endozytose (Potozytose) oder aktiven Transport (über physiologisches Carrierprotein für reduzierte Folate), entsprechend Resistenz bei defektem Transportmechanismus. Die intrazelluläre enzymatische Polyglutamatbildung ist Voraussetzung für eine optimale Wirkung (dementsprechend Resistenz bei verminderter Polyglutamatbildung). Deshalb ist Methotrexat auch als „Prodrug“ bezeichnet worden. Durch orale Glutaminsupplementierung höhere Methotrexatkonzentrationen im Tumorgewebe mit besserer Antitumorwirkung und gleichzeitig weniger Schleimhauttoxizität (Enterokolitis). Erhöhte Sensitivität bei Trisomie 21 bzw. Homocysteinstoffwechselstörung. Resistenz bei verstärkter Exposition bzw. Amplifikation des Dihydrofolat-Reduktase-Gens. Erhöhte MTX-Empfindlichkeit bei Patienten mit Down-Syndrom (evtl. Korrektur durch Folin-säuresubstitution). DNS-Hypomethylierung ist reversibel durch MTX-Behandlung.

Wirkung als Antagonist am Interleukin-1-Rezeptor. Suppression der Freisetzung von Leukotrien B₄. Hemmung der Polyaminbiosynthese (der Wachstumsregulatoren Spermin und Spermidin).

Bei hochdosierter Therapie sind immer Serumspiegelbestimmungen und eine spiegeladaptierte Antidotgabe („Rescue“) erforderlich, ebenfalls muß der Urin mit Bikarbonat alkalisiert werden (evtl. auch mit Acetolamid = Diamox). Nur das l-Diastereoisomer von Folin-säure ist als Antidot wirksam. Wenn man dieses Isomer in reiner Form verwendet, genügt die halbe Dosis im Vergleich zu d,l-Folin-säure. Mundspülungen mit Folin-säure zur Behandlung methotrexatbedingter Schleimhautulzerationen.

Toxizitätsminderung („Rescue“) auch mit L-Asparaginase oder Thymidin. Verlangsamter Metabolismus zu 7-OH-Methotrexat unter Einwirkung von Amsacrin. In normalen Leberzellen Hemmung des Membrantransports (Influx) durch Vinkaalkaloide (VBL, VCR, VDS) und dadurch Abnahme der

intrazellulären MTX-Konzentration um 70–80% (Schutz normaler Leberzellen?).

Raschere Resistenzentwicklung bei Kombination mit Bestrahlung, Hydroxyharnstoff oder Cytarabin. Umgehung der Resistenz durch Blockierung der Aufnahme von exogenem Thymidin („salvage pathway“, Thymidinkinase) mit Dipyridamol. Synergismus mit 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin bei vorheriger Methotrexatgabe (Anreicherung von Phosphoribosylpyrophosphat = PRPP und dadurch vermehrte Aktivierung der Purin- bzw. Pyrimidinantagonisten). Auch verstärkte Wirkung von lokal angewendetem 5-Fluorouracil. Synergismus mit 6-Mercaptopurin in malignen Lymphoblasten, aber nicht in normalen Knochenmarkzellen. Antagonismus bei simultaner Anwendung mit Cytarabin.

Größeres Verteilungsvolumen und größere systemische Clearance bei übergewichtigen Patienten. Verlängerte Halbwertszeit bei Rückresorption aus Ileumconduit. Verstärkte Nephrotoxizität nach Cisplatinvorbehandlung. Unter NSAID verminderte Nierenclearance und verminderter metabolischer Abbau in der Leber. Bei Kombination mit Acetylsalicylsäure verminderte Gesamt- und Nierenclearance, geringere Proteinbindung. Verlangsamte Clearance bei Mangelernährung. Amoxicillin und Mezlocillin vermindern die renale Clearance von Methotrexat durch Kompetition bei der tubulären Sekretion. Durch Omeprazol wird die Plasmaclearance von Methotrexat vermindert (Hemmung der anionenpumpenabhängigen Sekretion). Verlängerung der terminalen Halbwertszeit auf über 200 h durch Makrolidantibiotika (z.B. Pristinamycin und evtl. auch Erythromycin). Darmschleimhautatrophie, die eine Resorptionsstörung für andere Medikamente, z.B. 6-Mercaptopurin, bedingen kann. Verstärkte Methotrexat-Enteropathie bei Vitamin-A-Mangel. Verbesserung der Resorption durch Vitamin-A-Substitution. Unter Hochdosis-MTX abfallende Valproat Spiegel (minus 25%). Intratumorale Akkumulation von MTX-Albumin-Konjugaten.

Immunsupprimierend in niedrigen Dosen. Abnahme der CD4-positiven Helferzellpopulation. Pneumocystis-carinii-Infektion, Herpes simplex, Herpes zoster, Varizellenpneumonie, Listerieninfektionen, Zosterenzephalitis, Zytomegaliepnemonie, Hepatitis, Histoplasmose als Komplikationen. Kutane Kryptokokkose nach Photopherese + Methotrexat. Induktion von malignen Lymphomen, Leukämien und anderen Zweittumoren. Nach Methotrexatvorbehandlung Induktion von Hautspinaliomen durch PUVA-Behandlung.

Wirkungsverstärkung durch Bestrahlung, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID), Zytostatika und andere Medikamente: Acetylsalicylsäure, Amitriptylin, Antibiotika, Azapropazon, Cisplatin, Cyclosporin, Cytarabin, Diazoxid, Dipyridamol, Epipodophyllotoxine, 5-Fluorouracil, Indometacin, Insulin, Kalziumantagonisten, Ketoprofen, N₂O, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Mezlocillin, Piperacillin, Naproxen, Nitroimidazole, Probenecid,

Procarbazin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Vinkaalkaloide, Vitamin-A-Derivat (Etretinat), Vitamin C, Theophyllin. Verlangsamter Abbau und Verminderung der Clearance von Theophyllin. Verstärkung der Wirkung durch Induktion einer diabetischen Stoffwechsellaage mit Diazoxid bzw. Glukoseinfusion. Keine Änderung der Pharmakokinetik von Prednison. Allpurinol-Mundspülungen zur Vermeidung der Stomatitis.

Makrozytose, megaloblastäre Transformation und Knochenmarkdepression mit Cotrimoxazol (Risikofaktoren: Niereninsuffizienz, Alter, Prophylaxe durch Substitution von Folsäure oder Folsäure). Schwere Panzytopenie in Kombination mit Probenecid und NSAID.

Transiente Enzephalopathie nach Hochdosis-Methotrexat (vaskuläre Störung?). Leukoenzephalopathie nach i.v. und/oder intrathekaler Gabe, besonders bei Kombination mit ZNS-Bestrahlung. Subklinische Diagnose durch erhöhte paraventriculäre Signalintensität im ZNS insbesondere im T2-Bild bei Magnetresonanztomographie (MRT) oder durch verminderte Glukoseaufnahme bei der Positronenemissionstomographie (PET). Manchmal Besserung der Leukoenzephalopathie durch hochdosierte i.v. Leucovorin-gabe. Neuropathie. Schlaganfallähnliches Syndrom. Verkalkende zerebrale Mikroangiopathie. Dystrophie der Neuroachse. Transiente zerebrale Dysfunktion. Hemiparese, Krampfanfälle und epileptiforme Entladungen im EEG nach mittelhoher Dosierung. Evtl. Behandlung mit Aminophyllin. Senkung der Anfallsschwelle bei Epilepsiepatienten. Hirnödeme. Reversible Querschnittssymptomatik nach intrathekaler Gabe. Neuropsychologische und kognitive Störungen nach intrathekaler Gabe in Kombination mit Bestrahlung im Kindesalter. Weniger ZNS-Toxizität, wenn Methotrexat vor einer Bestrahlung verabreicht wird. Schlanke Paraplegie nach versehentlich subarachnoidaler Injektion (in Kombination mit Cytarabin). Axondegeneration und Myelinverlust nach versehentlich Infusion von 48 mg in das Parenchym der Basalganglien des Gehirns. Fatale Myeloenzephalopathie nach intrathekaler Gabe in Kombination mit Cytarabin. Aszendierende Myelitis nach intrathekaler Gabe in Kombination mit Bestrahlung, Cytarabin und Hydrokortison. Leukoenzephalopathie und Hirnnekrose nach Applikation in das Hirnparenchym durch den dislozierten Katheter eines Ommaya-Reservoirs. Tumorlysesyndrom nach intrathekaler Gabe. Verminderte Synthese von Neurotransmittern (Homovanillinsäure, 5-OH-Indolesigsäure) durch Hemmung der Dihydropteridinreduktase und dadurch auch der tetrahydropteridinabhängigen Phenylalaninhydroxylase, was insbesondere bei der hochdosierten Therapie mit Methotrexat zur Hyperphenylalaninämie führen kann.

Akute/chronische (interstitielle), auch verspätet auftretende Pneumonitis mit vermehrten CD4-Lymphozyten in der bronchoalveolären Lavage und guter Prognose nach Kortikosteroidbehandlung. Verstärkung der bleomycininduzierten Lungentoxizität und anderer vorbestehender Lungen-

erkrankungen. Zytomegaliepneumonie. Pneumocystispneumonie. Akute Hepatitis. Hepatitis-Reaktivierung. Fulminantes Leberversagen. Leberfibrose, -zirrhose (Diagnostik durch Biopsie oder dynamische Leberszintigraphie, alters- und dosisabhängig, vermindertes Risiko durch Substitution von Folsäure bzw. Folinsäure). Frühdiagnose der Leberfibrose durch Anstieg von Typ-III-Prokollagen-Aminoepitid im Serum. Höheres Risiko der Hepatotoxizität bei chronischer Anwendung und höherer Gesamtdosis sowie durch Alkohol. Die Angaben über den kausalen Zusammenhang zwischen Leberfibrose und Methotrexat sind jedoch nicht unumstritten. Hepatozelluläres Karzinom in methotrexatinduzierter Zirrhose. Venookklusive Erkrankung der Leber (VOD) bei GvH-Prophylaxe nach Knochenmarktransplantation. Ausscheidung von N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase im Urin als früher Marker einer tubulären Schädigung.

Bullöse Dermatose, epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Steven-Johnson-Syndrom (Ectodermosis pluriorificialis), Induktion einer Porphyria cutanea tarda. Onycholyse. Hautreaktion besonders an Handflächen und Fußsohlen (Hand-Fuß-Syndrom). Sonnenbrandreaktivierung („Recall“). Hautnekrose mit Amiodaron.

Fieber. Augenbrennen. Vaskulitis. Ventrikuläre Extrasystolen. Ventrikuläre Tachykardie bei Belastung. Asthma. Allergie. Panzytopenie durch Idiosynkrasie. Anaphylaktoide Reaktion mit Gesichtssödem, Dyspnoe, kardiovaskulärem Kollaps (evtl. IgE-bedingt). Perikarditis mit Perikarderguß, Polyserositis. Enterokolitis (Verminderung des Risikos durch polypeptidsupplementierte Diät, Behandlung mit Bombesin). Gynäkomastie. Peyronie-Krankheit (Induratio penis plastica). Impotenz.

Blasenkarzinom. Akute diffuse Muskelschmerzen. Gynäkomastie. Osteopathie. Urtikaria. Panzytopenie (mit Eosinophilie). Maligne Lymphome nach immunsuppressiver Behandlung (z.T. Epstein-Barr-Virus-assoziiert, teilweise mit spontaner Regression). Anhaltender Husten. Hyperkalzämie. Nekrotisierende Myelopathie nach intrathekaler Gabe. Nagelfalzvasculitis, isolierte Thrombozytopenie.

Myokardischämie in Kombination mit Etoposid und Cisplatin. Immunhämolytische Anämie. Bei längerfristiger niedrigdosierter Anwendung Abnahme der glomerulären Filtration (minus 10–20%) und tubuläre Funktionsstörung (insbesondere in Kombination mit Acetylsalicylsäure) sowie Induktion einer Osteopathie (Osteoporose) durch Hemmung der Osteoblasten. Exazerbation einer rheumatoiden Arthritis bei Kombination mit Folinsäure.

Reaktion im Zusammenhang mit Erythrozytentransfusionen. Anstieg des Serumeisens durch Hemmung der Erythropoese. Störung der Thrombozytenfunktion. Hemmung der Granulozytenchemotaxis. Störung der Liquorproteinbestimmung.

Behandlung ektoper Schwangerschaften (intratubale Injektion bei Tubar gravidität). Methotrexat (i.m. oder oral oder lokale Instillation bei ektoper

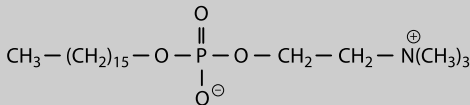
Schwangerschaft) + Misoprostol (vaginal) als Abortivum in der Frühschwangerschaft. Therapie von rheumatoider Arthritis, M. Still, Asthma bronchiale, Sklerodermie, Polymyositis, Vaskulitis, Psoriasis, Sarkoidose, Pemphigus bullosus, multipler Sklerose, idiopathischer granulomatöser Hepatitis, Graft-versus-Host-Krankheit und -Prophylaxe, idiopathischer retroperitonealer Fibrose, Amyloidose, Immunsuppression bei Organtransplantationen, Pyoderma gangraenosum, Bronchiolitis obliterans, Wegener-Granulomatose, M. Crohn, steroidresistenten chronischen Augenkrankungen (Uveitis, Skleritis u.a.), Takayasu-Krankheit, Lupus erythematodes, primärer biliärer Zirrhose evtl. in Kombination mit Urodeoxycholsäure, primär sklerosierender Cholangitis. Behandlung des Interleukin-2-induzierten pulmonalen „Leakage“-Syndroms mit niedrigen Dosen MTX. Multiple kongenitale Anomalien bei einem Kind nach niedrigdosiertem MTX im 1. Trimester der Schwangerschaft.

Intraarterielle Anwendung bei ZNS-Lymphomen (Aufbrechen der Blut-Hirn-Schranke durch vorherige Perfusion mit Mannitol). Intramuskuläre oder subkutane Gabe möglich. Einmischen in Knochenzement bei der Behandlung von Knochenmetastasen. Bei oraler Gabe bessere Resorption bei Nüchternheit. Intratumorale Anwendung bei Glioblastom. Intraläsionale Gabe bei Keratoakanthomen. Prophylaxe und Therapie von GvH-Reaktionen und Abstoßungskrisen im Rahmen von Organtransplantationen. Monitoring der Therapie und der Compliance durch Bestimmung von Methotrexat(polyglutamaten) in Erythrozyten.

Stabilität in Lösung bei Raumtemperatur im Dunkeln 7–42 Tage. Inaktivierung durch chlorhaltige Desinfizienzien (Natriumhypochlorit, Dichlorisocyanurat), nicht durch Thiosulfat. Nachweis von MTX im Urin von Arbeitern in Herstellungsbetrieben.

Miltefosin (MIL)

(Hexadecylphosphocholin;
HPC, He-PC)



Pharmakologie

Ätherlipid mit Strukturähnlichkeit zu physiologischen Membranphospholipiden. Durch Einbau als „falscher“ Membranbestandteil kommt es zur Störung der Membranfunktion und zur Desintegration der Membranstabi-

lität. Hemmung der Proteinkinase C. Modulation des Phosphoinositidstoffwechsels. Diese Wirkungen scheinen bei Tumorzellen ausgeprägter zu sein als bei normalen Zellen (z.B. Knochenmark). Auch tumorzelldifferenzierende und antiinvasive Mechanismen werden diskutiert. Bei bestimmungsgemäßer lokaler Anwendung können im Blut keine Wirkspiegel nachgewiesen werden. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet bzw. in die Muttermilch übertritt.

Zulassung

Lokale Anwendung bei kleinknotigen, karzinomatösen, intrakutanen Metastasen eines Mammakarzinoms, wenn die Möglichkeiten der Operation, Hormontherapie oder Chemotherapie und/oder der Bestrahlung keinen Erfolg zeigen. Größer ausgedehnte flache lymphangitische Infiltrationen können auch lokal mit Miltefosin behandelt werden. Nicht sinnvoll ist der Einsatz bei tiefreichenden Haut-/Weichteilmetastasen.

Dosierung

Die Lösung wird 2mal täglich auf den befallenen Hautbereich aufgetragen (Verwendung von Schutzhandschuhen; maximal 5 ml pro Tag).

Nebenwirkungen

Bei lokaler Anwendung Juckreiz, Hautrötung, Hauttrockenheit, Hautschuppung, schmerzhaftes Brennen im Bereich offener, nässender Stellen. Systemische Nebenwirkungen sind bei bestimmungsgemäßer lokaler Anwendung nicht bekannt.

Hinweise für den Gebrauch

Die Kombination mit einer laufenden Hormon- oder zytostatischen Chemotherapie ist möglich. Eine gleichzeitige Bestrahlung sollte nicht erfolgen.

Überdosierung kann zu verstärkter Hautreaktion mit Atrophie und Ulzeration und/oder Nekrose führen.

Da von einem mutagenen Potential von Miltefosin ausgegangen werden muß, soll während und mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie mit Miltefosin durch kontrazeptive Maßnahmen eine Schwangerschaft verhindert werden.

Besonderheiten

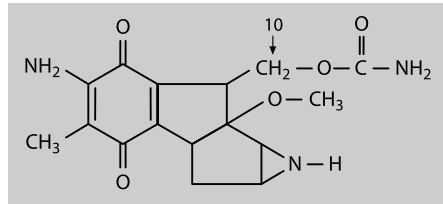
Nach mehrwöchiger oraler Gabe reversible Veränderungen am Pigmentepithel der Retina (aus Sicherheitsgründen werden auch bei lokaler Anwendung in halbjährigen Abständen ophthalmoskopische Untersuchungen

mit Bestimmung des Visus empfohlen). Die orale Gabe zur systemischen Behandlung von soliden Tumoren (z.B. Mammakarzinome, Bronchialkarzinome, Kopf-Hals-Tumoren, Weichteilsarkome) erwies sich überhaupt nicht oder nur marginal effektiv. Bei Leukämiezellen *in vitro* differenzierungsinduzierende Effekte ähnlich wie Phorbol ester. Induktion der Transkription der Gene für GM-CSF- und IL-2-Rezeptoren, Suppression von c-myc. Im Tierversuch verstärkte zytostatische Wirkung von Cyclophosphamid und raschere Erholung der Knochenmarkfunktion durch Miltefosin.

Anwendung auch bei kutaner Infiltration durch maligne Lymphome (T-Zell-Lymphome).

Haltbarkeit im original verschlossenen Behältnis 2 Jahre, nach Anbruch des Behältnisses 4 Wochen.

Mitomycin C (MMC)



Pharmakologie

Alkylierung. Induktion von Apoptose. Aktivierung in praktisch allen Geweben durch Reduktion über das Cytochrom-P450-Enzymsystem (Xanthinhydrogenase, NADH-Cytochrom-B5-Reduktase) und andere Reduktasen bzw. nichtenzymatisch durch Säure- oder Basenkatalyse zum Chinon, bevorzugt unter anaeroben Bedingungen („bioreduktive Alkylierung“). Der erste bioreduktive Metabolit ist 2,7-Diaminomitosen (2,7-DM) und der zweite ist 10-Decarbamoyl-2,7-DM (DC 2,7-DM). Es besteht eine größere Sensitivität hypoxischer, azidotischer Zellpopulationen (im Gegensatz zu den meisten anderen Zytostatika oder Bestrahlung). Rasche Elimination aus dem Plasma (anfängliche Halbwertszeit ca. 5 min). Clearance aus dem Tumorgewebe mit einer Halbwertszeit zwischen 5 und 35 min für 2,7-DM (je nach gegebener Dosis) und 130 min für DC 2,7-DM. Ausscheidung über die Galle und Rückresorption im enterohepatischen Kreislauf. Nur geringe Ausscheidung über die Nieren (15%). Bei bis zu 60 mg/m² KOF dosisunabhängige terminale Plasmahalbwertszeit ca. 1h. Penetration in dritte Verteilungsräume (Pleuraerguß, Aszites). Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Blasentumoren, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolon-Rektum-Karzinom, Mammakarzinom, Leberzellkarzinom, Karzinome im Kopf- und Halsbereich, chronische myeloische Leukämie, Osteosarkom, Zervixkarzinom, Ösophaguskarzinom.

Dosierung

Intravenös 10(-20) mg/m² KOF einmal alle 4-6(-8) Wochen. Intraarteriell 10(-15) mg/m² KOF. Intravesikal 20-60 mg (1 mg/ml) bis zu 20 Instillationen.

Nebenwirkungen

Myelosuppression, Leber-, Nieren- und Lungenschäden, Appetitlosigkeit, Erbrechen, sehr selten Alopezie, Nekrosen bei paravenöser Injektion (Behandlung mit DMSO). In Einzelfällen hämolytisch-urämisches Syndrom (durch Endothelschädigung), Pneumonitis. Intravesikale Anwendung: Blasenentzündung, Miktionsbeschwerden, Hautexantheme, Allergie.

Hinweise für den Umgang

Zur Prophylaxe der Pneumonitis und der hämolytisch-urämischen Syndrome wird vor jeder Mitomycingabe die i.v. Applikation eines Kortikosterooids empfohlen (z.B. 100-250 mg Prednison). Bei paravenöser Injektion Gefahr von Nekrosen. Verstärkung der Knochenmarktoxizität durch Vitamin B₂, B₆, B₁₂, C, K₁, Orotsäure, Cystein, Natriumdithionit. Bronchospasmus in Kombination mit Vinkaalkaloiden.

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Patienten im geschlechtsreifen Alter müssen während der Chemotherapie und bis zu 3 Monate danach kontrazeptive Maßnahmen ergreifen oder sexuelle Abstinenz einhalten.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist evtl. sinnvoll.

Besonderheiten

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS; Behandlungsmöglichkeit mit Immunadsorption). Ein HUS kann auch erst mehrere Wochen nach Ende der Mitomycinbehandlung manifest werden. Verstärkte Apoptoseinduktion bei simultaner Anwendung mit einem synthetischen Flavon (Flavopiridol). In Kombination mit Tamoxifen höheres Risiko für Anämie, Thrombozytopenie und HUS. Mikroangiopathische hämolytische Anämie, deren Behandlung mit Vincristin. Lungenschädigung, Bronchospasmus in

Kombination mit Vinkaalkaloiden und Podophyllotoxinen, interstitielle Pneumonitis, deren Behandlung mit Glukokortikoiden. Kardiotoxizität. Hypersensitivitätsreaktion vom Spättyp. Die Pneumonitis kann nach anfänglichem Ansprechen auf Kortikosteroide chronisch progredient werden (40% der Fälle).

Synergismus mit Cisplatin. Wirkungsverstärkung durch Bestrahlung, Hyperthermie, Ansamycinantibiotika (Mycotriene). Verstärkung der Wirkung durch Glutathionmangel (z.B. durch Buthioninsulfoximin = BSO oder Ethacrynsäure). Resistenz bei ungenügender enzymatischer Aktivierung bei Mangel an DT-Diaphorase. Dieses Enzym wird durch Dicumarol gehemmt. Induktion einer Multidrugresistenz (MDR; Modulation durch Cyclosporin A, Verapamil oder Progesteron). Bei Hunden weniger ausgeprägte Thrombozytopenie nach Vorbehandlung mit Deoxyspergualin. Bessere Aktivierung bei fettreicher Ernährung (Induktion Mitomycin-aktivierender Enzymsysteme).

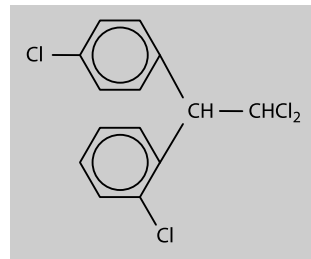
Intraarterielle, intraportale, intrapleurale, intraperitoneale (auch mit Hyperthermie oder adsorbiert an Aktivkohlepartikel), intraperikardiale oder intraläsionale (z.B. Lebermetastasen) Applikation. Stärkemikrosphären als Träger möglich. Schnelle Aufnahme ins Gewebe nach lokaler Anwendung. Kalkherde in der Leber nach Perfusion in Kombination mit Adriamycin und 5-Fluorouracil. Konjugation mit monoklonalen Antikörpern.

Iritis, Skleren- und Korneaulkus, Kalzifikation nach Anwendung am Auge (nach Glaukom- oder Pterygiumoperation). Systemische allergische bzw. Kontaktdermatitis nach intravesikaler Instillation. Hemmung der Bildung von Tränenflüssigkeit mit Kornea- und Konjunktivalzera nach hochdosierter systemischer Anwendung. Verstärkung der Effekte einer photodynamischen Therapie mit verlangsamter Heilungstendenz.

Stabilität der Gebrauchslösung bei Zimmertemperatur 6–48 h.

Mitotane

(o',p'-Dichlordiphenyldichloräthan;
o',p'-DDD)



Pharmakologie

Chemisch verwandt mit dem Insektizid DDT (p,p'-Dichlordiphenyltrichloräthan). Direkter zytotoxischer Effekt auf die Mitochondrien der Zellen der

Nebennierenrinde mit folgender Degeneration der Zona fascicularis und reticularis. Verminderung der Steroidbiosynthese (Hemmung der 11- und 18-Hydroxylasen, evtl. auch als Folge der Hemmung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase oder einer Störung der Bildung und Utilisation von energiereichen Pyrimidinnukleosidtriphosphaten).

Nach oraler Gabe werden nur ca. 40% resorbiert. Spitzenspiegel im Serum nach 3–5 h, Steady-state-Spiegel von 15–20 mg/l nach 12 h. Speicherung im Gewebe 20–30%, insbesondere im Fett. Terminale Plasmahalbwertszeit 55–60 Tage. Ausscheidung von 19–25% der verabreichten Dosis als Metaboliten im Urin.

Chemisch verwandt mit dem Insektizid DDT (p,p'-Dichlordiphenyltrichloräthan). Direkter zytotoxischer Effekt auf die Mitochondrien der Zellen der Nebennierenrinde mit folgender Degeneration der Zona fascicularis und reticularis. Verminderung der Steroidbiosynthese (Hemmung der 11- und 18-Hydroxylasen, evtl. auch als Folge der Hemmung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase oder einer Störung der Bildung und Utilisation von energiereichen Pyrimidinnukleosidtriphosphaten).

Nach oraler Gabe werden nur ca. 40% resorbiert. Spitzenspiegel im Serum nach 3–5 h, Steady-state-Spiegel von 15–20 mg/l nach 12 h. Speicherung im Gewebe 20–30%, insbesondere im Fett. Terminale Plasmahalbwertszeit 55–60 Tage. Ausscheidung von 19–25% der verabreichten Dosis als Metaboliten im Urin.

Zulassung

Nebennierenrindenzinome.

Dosierung

4–6(–10) g täglich p.o. (evtl. einschleichender Beginn mit 1,5 g pro Tag), verteilt auf mehrere Dosen.

Nebenwirkungen

Häufig: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö. Hepatotoxizität mit Anstieg der alkalischen Phosphatase, γ -GT, SGOT, SGPT im Serum. Gynäkomastie bei Männern. Neuropsychologische (Lethargie, Somnolenz, Depression, Verwirrtheit, Schwindel, Ataxie, Artikulationsstörungen) und neurologische (Muskeltremor) Nebenwirkungen. Kopfschmerzen. Hautauschlag. Schwäche. Selten verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Katarakt, Retinopathie, Hämaturie, Zystitis, Albuminurie, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Flush, Fieber, Schmerzen. Libidoverlust. Sekundäre Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie). Hypourikämie. Anstieg von kortikosteroid- und sexualhormonbindenden Globulinen im Serum.

Hinweise für den Gebrauch

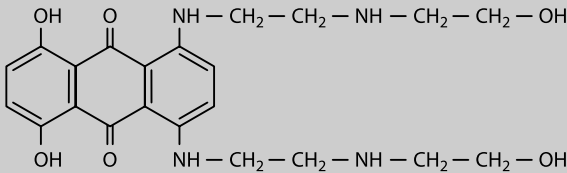
Die verminderte Glukokortikoid- und Mineralokortikoidsynthese macht bei länger dauernder Mitotanetherapie eine entsprechende Substitution erforderlich: z.B. Hydrokortison 30–40 mg täglich p.o. und Fludrokortison 0,1–0,2 mg täglich p.o.

Besonderheiten

Nur ca. die Hälfte der behandelten Patienten erreichen die therapeutische wirksamen Spiegel von mehr als 14 mg/l Serum. Wenn diese Spiegel nicht erreicht werden, sollte bei diesen Patienten das Medikament nicht gegeben werden. Eine Resorption ist auch bei rektaler Anwendung möglich. Bei Langzeittherapie Abfall der Thyroxin(T_4)-Spiegel und Verlängerung der Blutungszeit. Auslösung einer Porphyrrie. Aufhebung der durch MDR-1 (P-170-Glykoprotein) induzierten Zytostatikaresistenz.

Komplette Remission eines vom Hoden ausgehenden malignen Leydig-Zell-Tumors. Behandlung eines hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndroms.

Mitoxantron (MITOX, MIX) (Dihydroxyanthracendionderivat)



Pharmakologie

Interkalation mit der DNS und als Folge Hemmung der DNS- und RNS-Synthese. Blockierung der Zellen in der G_2 -Phase. Hemmung der Topoisomerase-II. Induktion von Apoptose. Radikalbildung. Hemmung der Angiogenese.

Aktivierung durch Biotransformation im Cytochrom-P-450-abhängigen mischfunktionellen Oxidasesystem (Oxidation am Anthrachinonring zu 1,4-Dihydroxy-5,8-diaminoanthrachinon). Rasche Elimination aus dem Plasma und starke Bindung an praktisch alle Gewebe. Höchste Anreicherung in Leber, Schilddrüse, Herz, Knochenmark, Milz, Lunge und Nieren, am wenigsten im Gehirn. Nur langsame Wiederfreisetzung. Nachweisbarkeit in den Geweben bis zu 35 Tagen nach Applikation. Metabolismus

in der Leber zu Mono- und Dicarbonsäure. Koppelung an Glutathion bzw. Glukuronidierung. Hauptsächlich Elimination über die Galle und wenig über die Nieren (2–7%, glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption). Verteilungsvolumen $5,037 \pm 2,377$ l, Gesamtclearance 743 ± 462 ml/min, renale Clearance 19 ± 8 ml/min. Terminale Plasmahalbwertszeit der Muttersubstanz 71 ± 40 h, der Metaboliten bis zu 9 Tagen, signifikant verlängert bei schwerer Leberfunktionsstörung und dritten Verteilungsräumen (Pleuraerguß, Aszites; dort Retention durch Bindung an Albumin). Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet. Die Substanz geht in die Muttermilch über und ist für mindestens 28 Tage nach der Infusion nachweisbar.

Zulassung

Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome, akute Leukämie, Leberzellkarzinom, Ovarialkarzinom, Prostatakarzinom, Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie, hepatozelluläres Karzinom.

Dosierung

Intravenös 8–12 mg/m² KOF täglich für Tag 1–5 alle 3 Wochen bei Leukämien, 10–14 mg/m² KOF einmal alle 3–4 Wochen bei anderen Indikationen. Intrapleural oder intraperitoneal 20–40 mg/m² KOF. Intraperikardial 10–20 mg pro Dosis.

Nebenwirkungen

Haarausfall (selten). Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden, Hyperurikämie. Störungen der Spermatogenese und der Ovulation. Akute Arrhythmien, Kardiomyopathie (vermehrt bei Hochdosistherapie, in Kombination mit Cyclophosphamid, nach herznaher Bestrahlung, auch dosisunabhängige Spätmanifestation, evtl. Protektion durch den Chelatbildner ICRF-187 (= Dexrazoxan, siehe bei Doxorubicin), wobei die Antitumorwirkung erhalten bleibt). Intimareizungen (Einzelfälle). Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression. Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Hypererge Reaktionen, in Einzelfällen Anaphylaxie. Hautnekrosen nach Paravasat in Einzelfällen. Vereinzelt passagere Veränderung von Laborparametern (Leberenzyme, Kreatinin, Harnstoff). Blaugrüne Verfärbung des Urins. Blaufärbung der Skleren.

Hinweise für den Gebrauch

Kumulative Höchstdosis 200 mg/m² KOF (ab 140–160 mg/m² KOF regelmäßige Überwachung der Herzfunktion). Nicht mit Heparin oder anderen Medikamenten in einer Infusion mischen (Ausfällung).

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Patienten im geschlechtsreifen Alter sollte während und bis zu 3 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie zu kontrazeptiven Maßnahmen bzw. zur Abstinenz geraten werden.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Dialyse bzw. Hämo-perfusion sind ineffektiv. Nach versehentlicher Überdosierung (100 mg/m² KOF) reversible Verminderung der kardialen Kontraktilität. Reinigung kontaminierter Gegenstände mit Kalziumhypochloritlösung.

Besonderheiten

Kardiotoxizität geringer im Vergleich zu Doxorubicin, erhöht bei mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patienten. Mitoxantroninduzierte Bradykardie. Selektiver Ausfall weißer/grauer Haare. Induktion einer Amenorrhö. Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Prostaglandin-E₂-Synthese. Allergische Reaktion. Interstitielle Pneumonitis. Tumorlysesyndrom. Reversible Augenmuskellähmung und zerebelläre Dysfunktion in Kombination mit Cytarabin. Photosensibilisierung. Warnung vor intrathekaler Anwendung. Sekundäre Leukämien und myelodysplastische Syndrome. Nervenschädigung nach lokoregionaler intraarterieller Therapie.

Synergismus mit Cytarabin. Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch trizyklische Antidepressiva, Diazepam, Verapamil, Amiodaron, Chinin, Hyperthermie, Azidose. Verminderung des Topoisomerase-II-Hemmefekts durch Coffein. Verminderte intrazelluläre Aufnahme bei saurem Milieu (pH 6,5). Antagonisierung der zytotoxischen Aktivität durch monoklonale Antimitoxantronantikörper, dadurch Möglichkeit zur raschen Elimination z.B. nach hochdosierter Anwendung vor Knochenmarktransplantation, evtl. auch bei Intoxikation. Möglichkeit der Konstruktion spezifischer Mitoxantron-beladener Antikörper für gezielte Applikationen.

Dosisreduktion bei erhöhtem Serumbilirubin. Fulminantes Leberversagen in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin.

Bei Hämodialysepatienten ähnliche Pharmakokinetik wie bei Nierengesunden, deshalb ist bei Hämodialysepatienten keine Dosisreduktion erforderlich. Bis zur Gabe von 90 mg/m² KOF dosisunabhängige Pharmakokinetik: Verteilungsvolumen 486 ± 254 l/m² KOF, Gesamtclearance 320 ± 100 ml/h m² KOF.

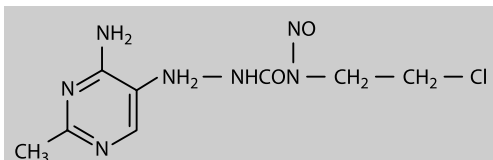
Im Vergleich zum Plasma intrazellulär deutlich längere Verweildauer (AUC in peripheren weißen Blutzellen 100mal größer). Intrapleurale/intraperitoneale/intraperikardiale/intravesikale Anwendung. Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion. Arterielle Perfusion. Vorübergehendes Linksherzversagen nach intrapleuraler Instillation. Immunsuppressive Be-

handlung einer experimentellen allergischen Enzephalomyelitis und der multiplen Sklerose (auch in Kombination mit Cyclophosphamid). 14 Tage Dauerinfusion mit maximal tolerabler Dosis von 1,25 mg/m² Tag.

Stabilität im Vollblut bei 0 °C 3–6 h, im Plasma mindestens 24 h. Stabilität in Pumpen zur Dauerinfusion bei 4 °C und bei 37 °C jeweils für mindestens 14 Tage. Stabilität der Gebrauchslösung 28 Tage bei 20 °C.

Nimustin-HCl

(Aminomethylpyrimidylmethylchloräthylnitrosourea; ACNU)



Pharmakologie

Alkylierung, Induktion von Apoptose. Carbamoylierung. Spaltung in den Pyrimidylrest und den alkylierenden Chloräthylrest. Hemmung der DNS-Synthese. Akkumulation der Zellen in der S- und G2/M-Phase. Wahrscheinlich keine Kreuzresistenz mit anderen Nitrosoharnstoffen oder anderen Alkylanzien. Lipid- und wasserlöslich. Verteilt sich rasch im Körper. Schwache Bindung an Plasmaproteine. Anreicherung in Leber, Thymus, Haut, Nieren, Tumoren. Überschreitet die Blut-Hirn-Schranke. Nach Metabolisierung durch mikrosomale Enzyme in der Leber Elimination hauptsächlich über die Nieren. Terminale Plasmahalbwertszeit 0,6 h. Die Substanz überschreitet die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Maligne Gliome, Hirnmetastasen, insbesondere bei zugrundeliegenden kleinzelligen Bronchialkarzinomen als Primärtumor, kleinzelliges Bronchialkarzinom, kolorektale Karzinome, lokalisiertes, nicht resezierbares Magenkarzinom, chronische myeloische Leukämie, M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome.

Dosierung

Intravenös 2–3 mg/kg KG (90–100 mg/m² KOF) einmal alle 6 Wochen.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Stomatitis, Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Haut- und Schleimhautentzündungen (Dermatitis, Stomatitis) Immunsuppression.

Hinweise für den Gebrauch

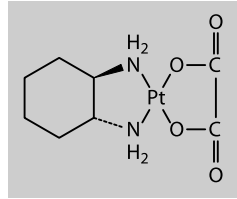
Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Bei Patienten im geschlechtsreifen Alter sind während und bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der Nimustintherapie empfängnisverhütende Maßnahmen vorzunehmen.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Siehe auch bei Carmustin (BCNU). Schwere Knochenmarkdepression bei 7% der Patienten und geringer Transaminasenanstieg bei 50% der Patienten. Therapieintervalle 6 Wochen wegen verzögerter Knochenmarktoxizität (Nadir nach 2–5 Wochen). Verminderung der Knochenmarktoxizität durch Begleitmedikation mit Phenobarbital. Additiver, fraglich synergistischer Effekt mit Ifosamid. In gegen Nimustin resistenten Zellen Verstärkung der Wirkung von L-Asparaginase (durch verminderte Aktivität der Asparaginsynthese werden die Zellen vom exogenen Asparagin abhängig, deshalb deutliche zytostatische Wirkung durch extrazellulären Asparaginabbau mittels L-Asparaginase). Resistenz durch verminderte zelluläre Aufnahme oder bei erhöhten Glutathionspiegeln. Keine Kreuzresistenz mit anderen Alkylanzien. Kreuzresistenz mit Doxorubicin, Vinblastin, Etoposid.

Intrathekale bzw. intraarterielle Anwendung möglich. Degeneration des N. opticus nach intraarterieller Gabe in Kombination mit Cisplatin. Hirnekrose nach intraarterieller Gabe bei Hirntumoren (in Kombination mit Bestrahlung). Leukenzephalopathie nach intraarterieller Perfusion zur Behandlung von Glioblastomen.

Oxaliplatin (L-OGP)**Pharmakologie**

Diaminocyclohexan-Platin-Derivat (Trans-L-1-Diamminocyclohexan-Oxalato-Platin(II) = DACH-Pt). Rasche Bindung an die DNS innerhalb von 15 Minuten. Bildung von DNS-Crosslinks, die stabiler sind als die mit Cisplatin. Im Gegensatz zu Cisplatin werden DNS-Oxaliplatin-Addukte nicht von DNS-Mismatch-Reparatur-Komplexen erkannt. Dadurch kommt es zu einer effektiveren Hemmung der Replikation und der Transkription. In Zellkulturen keine Kreuzresistenz gegenüber Cisplatin. Halbwertszeit des Gesamtplatins 9 Tage. Residuelle Platinspiegel sind im Plasma nach 22 Tagen noch nachweisbar. Bei wiederholter Anwendung keine Änderung der Plasma-Pharmakokinetik und im Gegensatz zu Cisplatin keine Akkumulation im Plasma, jedoch Platin-Akkumulation in Erythrozyten.

Zulassung

Metastasiertes kolorektales Karzinom. Zusätzliche Wirksamkeit bei zahlreichen anderen cisplatinresistenten Erkrankungen.

Dosierung

85(-100) mg/m² KOF als 2-h-Infusion Tag 1 alle 2 Wochen oder 20 mg/m² KOF Tag 1-5 alle 3 Wochen jeweils in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure. 130 mg/m² KOF als 2-h-Infusion Tag 1 alle 3 Wochen als Monotherapie.

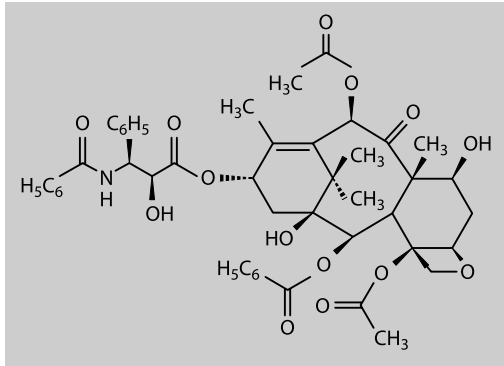
Nebenwirkungen

Neurotoxizität (periphere Neuropathie, kumulativ und dosislimitierend, z.T. schon einige Stunden nach der ersten Applikation auftretend, meist Besserung der Symptomatik 3-6 Monate nach Therapieende), Parästhesien, Kälteempfinden, Dysästhesie in Larynx/Pharynx mit Atem- und Schluckbeschwerden. Geringe Knochenmarksuppression (Granulozytopenie). Übelkeit/Erbrechen (gering). Diarrhö. Schleimhauttoxizität (z.T. dosislimitierend in Kombination mit 5-Fluorouracil). Selten allergische Reaktionen.

Bemerkungen

Im Vergleich zu Cisplatin keine signifikante Nephrotoxizität und daher ohne zusätzliche Hydratation anwendbar. Keine Ototoxizität. Kein Haarverlust. Durch zirkadian angepaßte zeitliche Verabreichung in Kombination mit 5-Fluorouracil \pm Folsäure (Chronomodulation) Wirkungsverstärkung (Synergismus) und Verminderung der Toxizität. Evtl. auch wirksam bei Pankreaskarzinomen.

Paclitaxel



Pharmakologie

Wirkstoff aus der Rinde der nordamerikanischen Eibe (*Taxus brevifolia*). Halbsynthetische Herstellung unter Verwendung der Ausgangssubstanz 10-Deacetylbaaccatin aus den Blättern von *Taxus baccata*. Antimikrotubuläre Wirkung: Störung der strukturellen Reorganisation der intrazellulären Mikrotubuli, dadurch, daß deren Depolymerisation verhindert und die Aggregation freier Tubulin-einheiten gefördert wird. Es kommt zur Akkumulation sehr stabiler, funktionsgestörter Tubuli. Durch die Störung im Bereich der Mikrotubuli kann sich auch der Spindelapparat nicht ausbilden und eine regelrechte Mitose nicht ablaufen. Es kommt zur Akkumulation der Zellen in der G₂/M-Phase und damit nicht mehr zum Übertritt in die G₁-Phase. Induktion von Apoptose (z.T. p53-unabhängig). Nach intravenöser Verabreichung liegt das Verteilungsvolumen zwischen 68 und 162 l/m² KOF. Minimaler Plasmawirkspiegel 0,1 μ mol/l. Starke Plasmaeiweißbindung (90 bis 95%) und Gewebebündung. Keine Liguorgängigkeit. Die Gesamtkörperclearance beträgt 5,2–30,2 l/h m² KOF. Elimination in 2 (3?) Phasen mit Plasmahalbwertszeiten von (0,2 h) 1,9 h, 20,7 h. Nur geringe renale Elimination (<10%). Wahrscheinlich hepatischer Metabolismus über mischfunktionelle Cytochrom-P450-abhängige Oxidasen und biliäre Ausscheidung hydroxylierter Metaboliten. Das als Detergens verwendete polyätho-

xylierte Rizinusöl (Cremophor EL) trägt wahrscheinlich mit zur Wirkung bei, indem es den Eintritt von Zellen in die Mitosephase blockiert bzw. die Aktivität des P170-Glykoproteins bei „multiple drug resistance“ (MDR) hemmt. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Zusätzlich z.B. wirksam bei Harnblasenkarzinom, Hodenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinom, Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom (s. entsprechende Kap. Bd. 2).

Dosierung

Intravenös als 3-h-Infusion 135–175(–250) mg/m² KOF einmal alle 3 Wochen oder 80(–100) mg/m² KOF wöchentlich als 1-h-Infusion.

Nebenwirkungen

Dosislimitierende Knochenmarksuppression (nicht kumulative Neutropenie, weniger Thrombozytopenie und Anämie) und neuromuskuläre Toxizität. Hypersensitivitätsreaktionen (Hypotonie, Angioödem, Bronchospasmus, generalisierte Urtikaria), Prophylaxe durch 3(–24)stündige Infusionsdauer (Applikation über ein 20- bis 22- μ m-Partikelfilter) sowie obligate Prämedikation mit Dexamethason 20 mg p.o. 12 und 6 h (oder 40 mg i.v. 30 min vor Paclitaxel), Clemastin 2 mg i.v. 30 min bzw. Diphenhydramin 50 mg i.v. 30 min und Cimetidin 300 mg i.v. 30 min bzw. Ranitidin 50 mg i.v. 30 min jeweils vor Beginn der Paclitaxelgabe. Die Hypersensitivitätsreaktionen sind möglicherweise auch auf das begleitende Cremophor EL zurückzuführen. Sie können auch verzögert auftreten. Kardiovaskuläre Ereignisse (Hypertonie, Sinusbradykardie, Tachykardie, Thrombophlebitis, AV-Block, Schenkelblock, Synkope, Hypotonie, Koronarstenose, Bigeminus). Meist leichte bis mäßige (aber kumulative), dosisabhängige (bei hoher Dosis dosislimitierende), reversible periphere Neuropathie mit Parästhesien. Autonome Neuropathie. Geschmacksstörungen. Kopfschmerzen. Krampfanfälle. Arthralgien, Myalgien, Myopathie. Alopezie (z.T. auch Verlust der Sekundärbehaarung bzw. der Augenbrauen und Augenwimpern). Müdigkeit. Übelkeit, Erbrechen. Diarrhö. Mukositis. Anorexie. Obstipation. Selten intestinale Obstruktion, Erhöhung von GOT, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin. Periphere Ödeme. Reaktionen an der Injektionsstelle (Venenreizung; Zellulitis, Verhärtung, Braunfärbung und Weichgewebsschädigung nach Extravasat, selten auch mit Ulzerationen). Nach Extravasat Aspiration und Kühlung. Extravasate können am Anfang relativ

unauffällig und schmerzlos sein. Durch Cremophor EL kann es zu Veränderungen der Blutfettwerte (Anstieg der Triglyzeride) und Beeinträchtigung der Blutrheologie kommen.

Hinweise für den Gebrauch

Keine Verwendung von Polyvinylchloridmaterialien, da das Cremophor aus diesen den Weichmacher (Diäthylhexylphthalat) herauslösen kann. Verminderte Gesamtkörperclearance, wenn Paclitaxel nach Cisplatin verabreicht wird (möglicherweise Konkurrenz des Metabolismus am hepatischen mikrosomalen mischfunktionellen Cytochrom-P450-abhängigen Enzymsystem). Ähnlicher Effekt durch Ketoconazol. Induktion des Metabolismus durch Barbiturate und Benzodiazepine. Es besteht ein embryotoxisches und fetotoxisches Risiko. Während und bis 3 Monate nach Ende der Behandlung sollen effektive kontrazeptive Maßnahmen eingehalten werden.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Durch die Blockierung in der G₂/M-Phase erfolgt eine Radiosensibilisierung (Verstärkungsfaktor ca. 2). Antagonisierung (Resistenz) durch Glutathionenzug (z.B. mit Buthioninsulfoximin = BSO). Antagonismus (je nach Sequenz und Zelltyp) mit Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Camptothecin, 5-Fluorouracil. Sensibilisierung mit Verapamil, Spermidinpolymer, Tumornekrosefaktor- α , Ciclosporin A, bei manchen Zellen keine Sensibilisierung mit Ciclosporin A. Keine komplette Kreuzresistenz mit Cisplatin und mit Docetaxel. Keine Resistenz bei p53-Mutationen. Synergismus mit Cisplatin, Topotecan. Teilweise Kreuzresistenz und kumulative Neurotoxizität mit Vinorelbin. Antiangiogenese-Effekt.

Antagonismus bei vorheriger oder gleichzeitiger Cisplatingabe. Induktion des Metabolismus durch Barbiturate und Benzodiazepine. Hemmung der Lymphozytenzytotoxizität (stärker als Docetaxel). Keine Aufnahme in normales Hirngewebe bei intakter Blut-Hirn-Schranke, z.T. werden in Hirntumoren und Hirnmetastasen therapeutische Spiegel erreicht.

Typhlitis (in Kombination mit Doxorubicin). Gastrointestinale Nekrosen mit Perforation. Anfallartiges Schmerzsyndrom (Behandlung mit Antihistaminika). Wiederauftreten („Recall“) einer Strahlendermatitis. Bei systemischer Gabe Recall an der Stelle eines früheren Paclitaxel-Extravasats. Risikofaktoren für die Neurotoxizität: diabetische oder alkoholische Neuropathie, hohe Dosierung $\geq 250 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}^2$, Kombination mit Cisplatin. Myokarddegeneration mit Tod durch akutes Lungenödem 7 Tage nach Paclitaxel. Keine erhöhte Toxizität bei Patienten im Alter über 60 Jahren.

Verstärkte Neuropathie in Kombination oder in Sequenz mit Cisplatin. Neuropathie auch als Zeichen der Hypersensitivitätsreaktion. Schädigung des N. opticus. Farbsehen. Pneumonitis. Pruritus. Keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Cimetidin oder Famotidin. Verschlechterung eines M. Parkinson. Langsamere Elimination und vermehrte Neurotoxizität bei Leberfunktionsstörung. Erhöhte Kadiotoxizität bei Kombination mit Doxorubicin. Transiente pulmonale Infiltrate (Hypersensitivitätssyndrom). Desensibilisierung mit sehr niedrigen parenteralen Dosen. Fixierter bullöser Hautausschlag. Schwere Lymphozytopenie und interstitielle Pneumonie bei Radiotherapie von Bronchialkarzinomen. Schwere mukokutane Toxizität mit Hyperbilirubinämie. Transiente Enzephalopathie. Schwere Neuropathie bei vorangegangener Bestrahlung in der Kopf-Hals-Region. Akrale Erytheme. Schwere lokale Neuropathie nach Extravasat. Fataler Myokardinfarkt. Pankreatitis. Verstärkte Nephrotoxizität in Kombination mit Cisplatin. Relativ gering ausgeprägte Thrombozytopenie nach der Kombination Paclitaxel + Carboplatin. Behandlung der Anämie (in Kombination mit Carboplatin) mit Erythropoetin. Behandlung eines Patienten mit anthrazyklininduzierter kongestiver Herzinsuffizienz. Fatales hepatisches Koma. Verminderte Zytotoxizität in saurem Milieu (pH 6,5). Erhöhter Blutalkoholspiegel am Ende einer 3-h-Infusion (ca. 100 mg/dl). Verstärkte Lyse von Tumorzellen durch NK-Zellen. Generalisierte pustulöse Dermatose. In-vitro-Aktivierung von Ovarialkarzinomzellen zur Sekretion von CA 12-5. Zellulitis nach Extravasat. Toxizitätsminderung mit Amifostin, jedoch keine Beeinträchtigung der zytostatischen Effektivität.

Auch wirksam bei Bronchialkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und malignen Melanomen. Möglichkeit der intraperitonealen Applikation, danach langsame Clearance aus dem Abdomen, wirksame Plasmaspiegel werden erreicht. Intrapleurale Gabe.

Monoklonale und polyklonale Antikörper wurden für pharmakokinetische Untersuchungen synthetisiert (Radioimmunoassay). Möglichkeit der Wirkungssteigerung und Toxizitätsminderung durch Einschluß in Liposomen. Anreicherung und starke Bindung in Thrombozyten. Keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Carboplatin. Bei Kombination mit Doxorubicin: zuerst Doxorubicin und 24–48 h später Paclitaxel, bei umgekehrter Reihenfolge verlangsamte Doxorubicin-Clearance mit erhöhter Toxizität.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist bei Zimmertemperatur (15 bis 25 °C) mindestens 27 h stabil. Verdünnte Lösungen dürfen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden. Eine Mischlösung mit Odansetron und/oder Ranitidin ist mindestens 4 h stabil.

Pegasparagase

Siehe bei Asparaginase

Pharmakologie

Siehe bei Asparaginase. An Monomethoxypolyethylenglykolsuccinimidyl (Polyethylenglycol, PEG) gebundene L-Asparaginase aus *Escherichia coli*. Terminale Halbwertszeit 5,8–10,5 Tage.

Zulassung

Akute lymphatische Leukämie, bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf „native“ L-Asparaginase.

Dosierung

Je nach Therapieprotokoll, z.B. 2500 I.E./m² KOF i.v. oder i.m. alle 14 Tage.

Nebenwirkungen

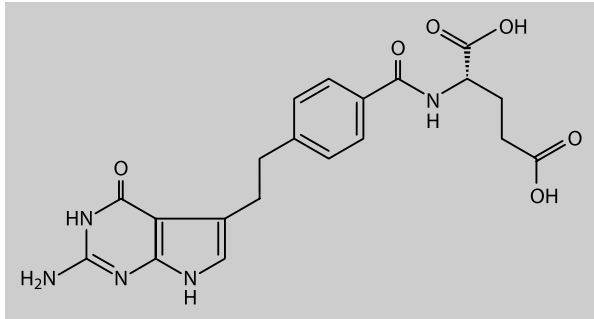
Siehe bei Asparaginase.

Hinweise für den Umgang

Siehe bei Asparaginase. Aufgrund der Wirkungsweise wird eine embryo- und fetotoxische Wirkung beim Menschen postuliert. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Milch übergeht.

Bemerkungen

Wegen Abnahme der Proteinkonzentration im Serum verstärkte Wirkung proteingebundener Medikamente. Verringerung der Wirkung von Methotrexat. Durch die besondere Technik („Pegnology“) der Bindung an PEG gegenüber „nativer“ Asparaginase verlängerte Halbwertszeit und weniger gut erkennbar durch das Immunsystem, deshalb eventuell weniger allergische oder anaphylaktische Reaktionen. Thrombotischer Verschluss kleiner zerebraler Venen. Motorischer Krampfanfall mit Veränderungen im zerebralen Kernspintogramm (multiple fokale kortikale und subkortikale Läsionen, fokales Ödem), komplett reversibel nach drei Wochen.

Pemetrexed**Pharmakologie**

30

Antimetabolit, Antifolat, direkter und spezifischer Inhibitor von drei Enzymen der Pyrimidin- und Purinsynthese (TS – Thymidylat-Synthetase, DHFR – Dihydrofolat-Reduktase, GARFT – Glycinamid-Ribonucleotid-Formyltransferase). Als „multitargeted Antifolate“ (MTA) auch bei Patienten effektiv, die nicht mehr auf Antifolate ansprechen, im Gegensatz zu anderen Antimetaboliten, die jeweils nur an einem Enzym angreifen. Mangel an DNS-Bausteinen führt zu Abbruch der DNS-Synthese, resultierend in DNS-Fragmentierung. Durch die Hemmung der Purinsynthese wird zusätzlich die RNS-Synthese und somit die Transkription inhibiert. Beide Mechanismen führen zum Zelltod.

Aufnahme in die Zelle durch verschiedene Folat-Carrier. Umgeht dadurch resistenzbildende Faktoren anderer Antifolate. Intrazelluläre Polyglutamierung durch Folylpolylglutamatsynthetase (FPGS) erhöht Verweildauer und Effektivität von Pemetrexed.

Pemetrexed hat eine Halbwertszeit zwischen 2,5 und 4,0 Stunden. Nach Infusion rasche Aufnahme in die Zellen. Es wird zu ca. 80% renal eliminiert. Deshalb besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhtes Toxizitätsrisiko. 80–90% der Substanz sind unverändert im Urin nachweisbar. Die Pharmakokinetik ändert sich auch im Laufe mehrerer Zyklen nicht. Steady-state-Verteilungsvolumen 16,1 Liter.

Plasmaproteinbindung 81%. Keine Veränderung der Pharmakokinetik bei älteren Patienten.

Indikation

Malignes Pleuramesotheliom.

Dosierung

500 mg/m², 10-min-Infusion alle 3 Wochen.

Nebenwirkungen

Es kann zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, Knochenmarkstoxizität, leichtem Anstieg von Leberenzymen (GOT, GPT) kommen. Die Schwere der Toxizität korreliert mit erhöhtem Homocysteinspiegel. Dosislimitierende Toxizität waren Neutropenie, Asthenie und Thrombozytopenie. Nebenwirkungen lassen sich durch niedrigdosierte tägliche Folsäureeinnahme und Vitamin-B₁₂-Supplementierung beherrschen. Unter Vitaminsupplementierung war eine dosislimitierende Toxizität auch bei einer Dosis über 1000 mg/m² nicht feststellbar. Wenig Hauttoxizität und kaum Alopezie.

Hinweise für den Gebrauch

Empfohlene Vitaminsupplementierung sollte unbedingt eingehalten werden. Keine Dosisanpassung bei Patienten mit Kreatinin-clearance ≥ 45 ml/min erforderlich. Keine Dosisanpassung bei älteren Patienten.

Besonderheiten

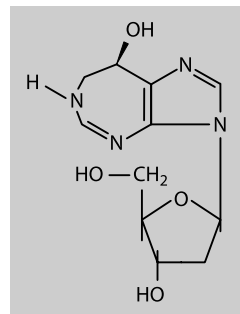
Vitaminsupplementierung verringert nicht nur Nebenwirkungen, sondern erhöht auch die Effektivität von Pemetrexed. Es wird empfohlen, in den 7 Tagen vor der ersten Gabe von Pemetrexed mindestens an 5 Tagen jeweils 1mal täglich Folsäure oral zu verabreichen. Die Folsäuregabe sollte im Anschluß während der gesamten Chemotherapie und für 21 Tage nach der letzten Infusion fortgeführt werden.

Zusätzlich ebenfalls mit der ersten Infusion von Pemetrexed Vitamin B₁₂ i.m. Weitere Vitamin-B₁₂-Gaben erfolgen alle 3 Wochen.

Auch wirksam in anderen soliden Tumoren, wie NSCLC, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom und gastrointestinalen Tumoren.

Pentostatin

(2'-Deoxycoformycin; DCF)



Pharmakologie

Antimetabolit. Purinantagonist mit adeninähnlicher Struktur. Produkt von *Streptomyces antibioticus*. Spezifischer Hemmstoff der Adenosinde-

aminase (ADA). ADA katalysiert die irreversible Deaminierung von Adenosin zu Inosin und von Deoxyadenosin zu Deoxyinosin. Die ADA-Aktivität ist in Zellpopulationen des lymphatischen Systems besonders hoch, v.a. in stimulierten bzw. malignen lymphatischen Zellen. Durch die Hemmung der Enzymaktivität kommt es zur Akkumulation von Adenosin- bzw. Deoxyadenosinnukleotiden und -nukleosiden bis zu zytotoxischen Konzentrationen. Dieser Mechanismus führt zur Elimination lymphatischer Zellpopulationen und ahmt den genetischen Defekt (ADA-Mangel) bei Kindern mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) nach. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Akkumulation von Deoxyadenosintriphosphat (dATP) und dem lymphoklastischen Effekt. Dieser lymphoklastische Effekt bedeutet gleichzeitig eine erhebliche Immunsuppression (s. bei Nebenwirkungen). Die hohen intrazellulären dATP-Konzentrationen führen zu einer allosterischen Hemmung der Ribonukleotidreduktase und so zur Depletion anderer Deoxynukleotide und damit zu einer Störung der DNS-Synthese in rasch proliferierenden Lymphozytenpopulationen. Der Wirkmechanismus in langsam proliferierenden Populationen wie bei Haarzelleukämie oder niedrigmalignen Lymphomen ist unklar (DNS-Strangbrüche, Reparaturdefekte, NAD-Depletion, Hemmung der DNS/RNS-Transkription, Hemmung von Transmethylierungsreaktionen, Induktion von Apoptose sind weitere diskutierte Mechanismen).

Höchste Plasmaspiegel 1h nach intravenöser Applikation. Geringe Plasmaproteinbindung (1,9–4,9%). Penetration der Blut-Hirn-Schranke (im Liquor 10–12% der Plasmakonzentrationen 2–4 h nach der Applikation). Vorwiegend renale Elimination in unmetabolisierter Form (69–76% nach 3 Tagen). Terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit ca. 3–10 h (deutliche Verlängerung bei Niereninsuffizienz). Gesamtkörperclearance 53–64 ml/min (27 ml/min bei Kreatininclearance < 60 ml/min). Die Substanz geht in die Muttermilch über.

Dosierung

4 mg/m² KOF alle 2 Wochen intravenös als Bolus oder als 20- bis 30-min-Infusion.

Zulassung

Haarzellenleukämie.

Nebenwirkungen

Akutes Nierenversagen, Depressionen, Krampfanfälle, Koma, Immunsuppression mit opportunistischen Infektionen bei 8–58% der Patienten. Die Häufigkeit schwerer Infektionen liegt unter 10%. Myelosuppression

(Neutropenie, weniger Thrombozytopenie und Anämie). Übelkeit und Erbrechen. Allergische Reaktionen an der Haut. Müdigkeit. Kopfschmerzen. Allgemeines Krankheitsgefühl. Fieber. Transiente (selten schwere) Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Keratokonjunktivitis. Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Schock. Diarrhö. Eosinophilie, Lymphadenopathie, Splenomegalie. Periphere Ödeme. Myalgie, Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen. Hustenreiz, Asthma, Dyspnoe, Lungenödem. Alopezie. Photosensibilisierung. Sehstörungen, Geschmacksstörungen.

Hinweise für den Gebrauch

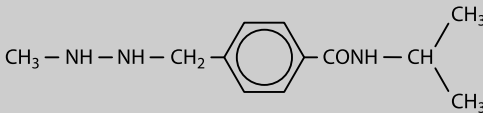
Vor der Gabe von Pentostatin wird eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution von 500–1000 ml empfohlen. Reduktion der Dosis auf 25% bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance zwischen 30 und 50 ml/min). Die Kombination mit anderen Zytostatika wird nicht empfohlen. Es besteht das Risiko mutagener/karzinogener Wirkung.

Empfängnisverhütungsschutz für Frauen und Männer während und bis 6 Monate nach der Behandlung.

Besonderheiten

Antagonisierung der Bildung von DNS-Einzelstrangbrüchen mit den NAD-Präkursoren Nicotinamid und Niacin. Verminderung der CD4-positiven Lymphozytenpopulationen (Helferzellen). Wiederauftreten einer zuvor fludarabinassozierten autoimmunhämolytischen Anämie. Hämolytisch-urämisches Syndrom. Behandlung von Kindern mit Langerhans-Zellen-Histiozytose. Verstärkung des antiviralen Effektes von Vidarabin. Protektion des ZNS gegen anoxische Schäden.

Procarbazin-HCl (PCZ)



Pharmakologie

Das Methylhydrazinderivat wird wahrscheinlich durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Es erfolgt die Freisetzung von Carboniumionen, die alkylierend wirken und die DNS-, RNS- und Proteinsynthese hemmen. Hemmung der Monoaminoxidase (MAO-Inhibitor). Gute Bioverfügbarkeit

nach oraler Gabe. Schnelle Aufnahme in Gewebe und Liquor cerebrospinalis. Plasmahalbwertszeit der Muttersubstanz ca. 15 min. Renale Elimination der Metaboliten. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome.

Dosierung

Peroral: 75–150 mg/m² KOF täglich für 10–14 Tage (oder länger, je nach Toxizität).

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haarausfall, Hyperurikämie, Leberschäden, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis), Hautreaktionen, neurotoxische Störungen.

Hinweise für den Gebrauch

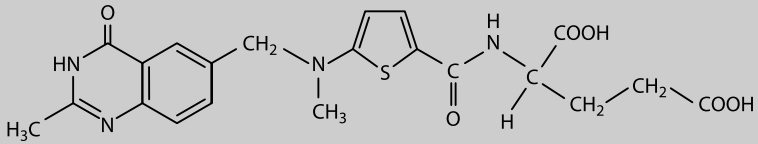
Wegen der möglichen Alkoholintoleranz ist Abstinenz geboten. Unverträglichkeitsreaktionen mit Alkohol (disulfiramähnliche Wirkung). Wirkungsverstärkung von Barbituraten, Neuroleptika, Thymoleptika, Sympathomimetika.

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Wegen der schädigenden Wirkung auf das Keimepithel und die Entwicklung der Frucht ist für den Patienten oder seinen Partner auf strikte Kontrazeption zu achten.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Hypersensitivitätsreaktionen (makulopapulöse Hautreaktionen, Fieber, abnorme Leberwerte, Lungeninfiltrate, interstitielle Pneumonitis; eine Weiterbehandlung mit Procarbazin ist kontraindiziert). Nephrotoxizität in Kombination mit Methotrexat. Radiosensibilisierung. Erhöhte Sensitivität bei p53-Mutationen (kein Arrest am G1/2-Übergang und damit keine Zeit für DNS-Reparatur). Mutagene Potenz. Zweitumoren.

Raltitrexed**Pharmakologie**

Antimetabolit. Folsäureanalog. Direkter und spezifischer Inhibitor der Thymidylat-Synthase (TS). Der resultierende Mangel an aktivierten DNS-Bausteinen (Thymidintriphosphat) führt zur DNS-Fragmentierung und zum Zelltod. Aufnahme in die Zellen über den Folat-Carrier. Intrazelluläre Polyglutamierung durch die Folypolyglutamatsynthase (FPGS). Die Polyglutamate verbleiben bevorzugt intrazellulär und verlängern so die Wirkdauer. Im Vergleich zum Monoglutamat sind Polyglutamate bis zu 60mal effektivere Inhibitoren der TS. Im Gegensatz zu 5-Fluorouracil ist diese Hemmung der TS unabhängig von der Konzentration des Kofaktors (5,10-Methylenetetrahydrofolat). Nach intravenöser Infusion rasche Aufnahme in die Zellen. Langsame Eliminationsphase mit Ausscheidung von 50% innerhalb von 4 Wochen als unveränderte Substanz im Urin. Der Rest verbleibt wahrscheinlich längerfristig in den Körpergeweben. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 5 und 11 h.

Indikation

Kolorektale Karzinome.

Dosierung

3 mg/m² KOF als 15-min-Infusion alle 3 Wochen.

Nebenwirkungen

Häufig reversibler und asymptomatischer Anstieg der Transaminasen. Weniger Leukozytopenie und Mukositis als unter 5-Fluorouracil/Folinsäure. Müdigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl (Malaise), Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen. Wenig Hauttoxizität und geringe Alopezierate.

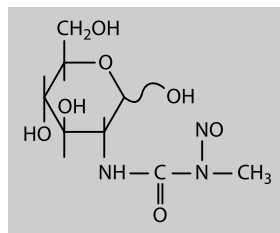
Hinweise für den Umgang

Dosisreduktion bei Nierenfunktionsstörung.

Bemerkungen

Auch wirksam bei Mammakarzinomen. Bei Überdosierung kann Folsäure als Antidot eingesetzt werden.

Streptozotocin (STZ)



Pharmakologie

Alkylans. Nitrosoharnstoffderivat. Glykolysierter Methylnitrosoharnstoff. Produkt von *Streptomyces achromogenes*. Verminderung des intrazellulären Pools der Pyrimidinnukleotide. Hemmung des Übergangs von der G₂- in die M-Phase des Zellteilungszyklus.

Nach intravenöser Gabe rasche Penetration der Metaboliten in das ZNS (nach 2 h im Liquor gleiche Spiegel wie im Plasma). In 24 h fast vollständige Ausscheidung als Metaboliten (10–20% als Muttersubstanz) über die Nieren. Terminale Plasmahalbwertszeit 15–35 min.

Indikationen

Inselzellkarzinome des Pankreas. Maligne Karzinoide. Maligne Phäochromozytome. Andere neuroendokrine Tumoren (Apudome). Eventuell auch exokrine Pankreaskarzinome und gastrointestinale Adenokarzinome. M. Hodgkin.

Dosierung

500 mg/m² KOF als Bolus i.v. oder als 15- bis 60-min-Infusion täglich an Tag 1–5, Wiederholung alle 6 Wochen.

Nebenwirkungen

Nephrotoxizität: Proteinurie als Frühzeichen des glomerulären Schadens, meist reversibler Tubulusschaden mit Bikarbonat- und Phosphatverlust, Glukosurie, Aminoazidurie, renale tubuläre Azidose (Fanconi-Syndrom), Kreatininanstieg, chronische Niereninsuffizienz als Spätfolge, wenn die Therapie nicht rechtzeitig abgesetzt wird. Bei Monotherapie meist nur geringe Hämatotoxizität, jedoch deutlich bei Kombination mit anderen knochenmarktoxischen Zytostatika. Hyperglykämie. Leberfunktionsstörungen

(Einzelfall mit fatalem akutem Leberversagen), Übelkeit, Erbrechen. Diarrhö. Einzelfall mit akuter hyperpyretischer Reaktion.

Hinweise für den Gebrauch

Vor jeder neuen Therapie mit Streptozotocin Kontrolle der Nierenfunktion und des Urinstatus (Glukosurie, Proteinurie usw.). Stabilität der Gebrauchslösung bei Zimmertemperatur mindestens 12 h.

Besonderheiten

Diabetogene Wirkung bei Mäusen (ähnlich wie durch Alloxan), beim Menschen jedoch nicht nachgewiesen. Protektion vor der diabetesinduzierenden Wirkung (möglicherweise durch Radikale hervorgerufene Zerstörung der Inselzellen des Pankreas) mit den Radikalfängern Nicotinamid, Thymidin oder Acetylhomocysteinthiolacton. Transientes akutes Nierenversagen nach hoher Dosierung. Intrapleurale Anwendung ohne wesentliche systemische Toxizität. Intraarterielle Gabe zur Leberperfusion.

Temozolomid

Pharmakologie

Temozolomid wird nach oraler Gabe zu 100% resorbiert und in vivo spontan zu Metozolomid konvertiert, dem gleichen aktiven Metaboliten wie dem des DTIC. Die Konversion erfolgt nicht in der Leber wie bei DTIC, sondern in allen Körperflüssigkeiten bei physiologischem pH-Wert. Temozolomid hat eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1,8 Stunden, die dosisabhängig ansteigt. Es weist eine niedrige Eiweißbindung (10–20%) auf und passiert schnell die Blut-Hirn-Schranke. Die AUC in der zerebrospinalen Flüssigkeit beträgt ca. 30% der im Plasma.

Zulassung

Temozolomid ist zugelassen für die Behandlung des rezidierten Glioblastoms und des anaplastischen Astrozytoms. Eine Wirksamkeit besteht aufgrund des gleichen Wirkmechanismus bei allen DTIC-sensiblen Tumoren, wobei Temozolomid durch die Penetration der Blut-Hirn-Schranke im Gegensatz zu DTIC bei Hirnmetastasen eine stärkere Wirkung entfaltet.

Dosierung

Die Standarddosis beträgt 100 mg/m² Körperoberfläche 1mal/Tag an 5 Tagen, Wiederholung am Tag 29. Andere Dosisverteilungen und prodrahierte, niedrigdosierte Gabe sind in Entwicklung.

Nebenwirkungen

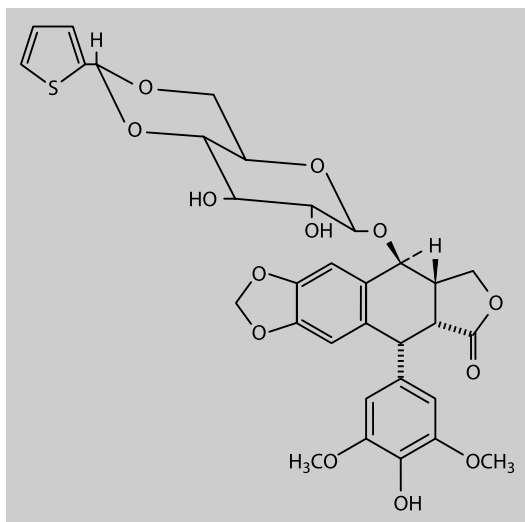
Siehe DTIC.

Hinweise für den Umgang

Siehe DTIC.

Teniposid (VM 26)

Pharmakologie



Siehe auch bei Etoposid. Hemmung der Topoisomerase-II. Hemmung von Membrantransportvorgängen. Degradation von DNS in der S-Phase. Induktion von Apoptose. Starke Bindung an Plasmaproteine (>99%) und zelluläre Strukturen. Größere Lipophilie (Liquorgängigkeit) als Etoposid. Hauptsächlich hepatischer intrazellulärer Abbau. Ausscheidung bis zu 10% über die Galle und 4–14% der unveränderten Substanz über die Nieren. Terminale Plasmahalbwertszeit stark schwankend (9–49 h). Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

M. Hodgkin; maligne Hirntumoren: malignes Gliom, Astrozytom, Ependyom; Harnblasenkarzinom.

Dosierung

Intravenös 30 mg/m² KOF täglich für 5 Tage alle 2 Wochen oder 30 bis 50 mg/m² KOF 2- bis 3mal pro Woche über einen Zeitraum von 6–9 Wochen oder 100–130 mg/m² KOF einmal wöchentlich für 6–8 Wochen, 150 mg als Einzeldosis in der Erhaltungstherapie alle 10–14 Tage.

Nebenwirkungen

Haarausfall, neurotoxische Störungen. Einzelfälle: gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Selten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen, Angioödeme) auf den Hilfsstoff Benzylalkohol. Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Schock auf den Hilfsstoff Polyoxyäthylen-35-Rizinusöl (vgl. Cremophor EL bei Paclitaxel), bei dessen länger dauernder Anwendung Hyperlipidämie, Thrombozytenaggregationshemmung, Beeinträchtigung der Fließeigenschaften des Blutes.

Hinweise für den Gebrauch

Enthält Äthanol!

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Im geschlechtsreifen Alter werden während und bis 6 Monate nach der Behandlung effektive kontrazeptive Maßnahmen empfohlen.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist nicht erfolgversprechend.

Besonderheiten

Siehe auch bei Etoposid. Synergismus mit Methotrexat und Cisplatin. Weniger Plasmabindung (ca. 97%) bei Hypoalbuminämie, damit höhere Spiegel an freier Substanz und möglicherweise gesteigerte Wirkung. Höchste Gewebekonzentrationen in Milz, Prostata, Herz, Kolon, Leber, Pankreas, nachweisbar noch am 3. Tag nach Therapie, kein Nachweis mehr ab dem 5. Tag (kurze Gewebelbhalbwertszeit und deshalb wenig viszerale Toxizität).

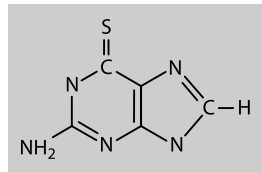
Keine Aufhebung der MDR durch Verapamil. Rasche Clearance bei Kombination mit Antiepileptika (Enzyminduktion in der Leber z.B. durch Barbiturate oder Phenytoin).

Dosislimitierende Hämatotoxizität. Somnolenz, Hypotonie, metabolische Azidose bei hochdosierter Gabe. Hypersensitivitätsreaktion, anaphylaktische Reaktion (Asthma, Kreislaufkollaps).

Intraperitoneale Anwendung.

Induktion von akuten myeloischen Leukämien (v.a. bei wöchentlicher oder 2mal wöchentlicher Anwendung). Genotoxizität (vermehrt Mikronuclei, Chromosomenveränderungen).

Thioguanin (Tioguanin; 6-TG)



Pharmakologie

Siehe auch bei 6-Mercaptopurin. Antimetabolit, Purinantagonist. Einbau als „falsche“ Thioguaninnukleotide in die DNS. Relativ schlechte Bioverfügbarkeit (14–46%) nach oraler Gabe. Individuell und je nach Zellpopulation sehr unterschiedliche Aktivierung zum aktiven Mono- und Triphosphat. Metabolisierung unabhängig von der Aktivität der Xanthinoxidase (keine Beeinflussung durch Allopurinol). Renale Elimination der Metaboliten. Terminale Plasmahalbwertszeit der Metaboliten 0,5–6 h. Halbwertszeit der intrazellulären Mono- und Triphosphate ca. 5 h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Akute Leukämien, fortgeschrittene chronische myeloische Leukämie.

Dosierung

Peroral 60–200 mg/m² KOF täglich fortlaufend.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Knochenmarksuppression (Leukozyto-, Thrombozytopenie), Stomatitis, Darmschleimhautnekrosen und -perforationen, Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Lebervenenverschuß, Leberschäden.

Hinweise für den Gebrauch

Prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Verhinderung von sekundären Hyperurikämien. Lesch-Nyhan-Syndrom: Wirkung von Thioguanin verringert.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Kontrazeption: Frauen während der Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt. Eventuell Verminderung der Aktivierung durch Zufuhr von Purinen (siehe bei 6-Mercaptopurin).

Besonderheiten

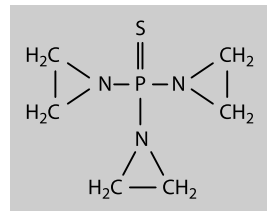
Synergismus mit Methotrexat und Alkylanzien. Kreuzresistenz mit Nitrosoharnstoffen. Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie. Inverser Dosis-effekt (weniger Wirkung bei Dosissteigerung = Resistenzmechanismus). Hemmung der Expression von *c-myc*-Onkogen. Kollaterale Sensitivität bei Resistenz gegen Hydroxyharnstoff. Synergismus und keine komplette Kreuzresistenz mit 6-Mercaptopurin.

Immunsuppressive Behandlung (z.B. Psoriasis). Das Wirkprinzip von 6-Thioguanin ist in Azathioprin enthalten, das als intrazelluläre Metaboliten 6-Thioguanin- und 6-Mercaptopurinnukleotide bildet (Stichwort: „Thiopurinmethyltransferase“, siehe bei 6-Mercaptopurin).

Akkumulation von 6-Thioguaninnukleotiden in Erythrozyten als individuelle charakteristische Parameter zum Monitoring einer Thioguanin- oder Azathioprintherapie.

Toxische venookklusive Erkrankung der Leber. Ösophagusvarizen in Kombination mit Busulfan.

Thiotepa



Pharmakologie

Alkylierung. Thiotepa (Triethylen-thiophosphoramid) ist zumindest teilweise ein „Prodrug“, aus dem durch hepatische intrazelluläre Aktivierung über das Cytochrom-P450-Enzymsystem die Alkylanzien Aziridin und Phos-

phatidyläthanolamin gebildet werden. Rasche intrazelluläre Akkumulation. In der Leber oxidative Desulfurierung zum weniger zytotoxischen Tepa und Bildung weiterer Metaboliten. Dosisunabhängige Elimination über die Nieren. Terminale Plasmahalbwertszeit für Thiotepa ca. 2,5 h, für Tepa ca. 17 h. Rasche, fast 100%ige Resorption in den systemischen Kreislauf nach intraperitonealer, intravesikaler oder intrathekaler Anwendung. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Lokale Anwendung: Harnblasenpapillome, oberflächliche Harnblasenkarzinome, Kondylome, maligne Exsudate (Pleura- bzw. Peritonealerguß). Systemische Anwendung: Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, chronische Leukämien. M. Hodgkin.

Dosierung

Intravenös 30 mg pro Dosis einmal wöchentlich. Intrapleural oder intraperitoneal 15–60 mg pro Dosis einmal wöchentlich. Intrathekal 5 bis 10 mg/m² KOF 2mal pro Woche. Intravesikal 60 mg (1 mg/ml Aqua dest.) wöchentlich.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Enteritis, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haarausfall, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis), Nierenschäden, Zystitis. Intravenös: Intimareizung (Einzelfälle).

Hinweise für den Gebrauch

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Bei Patienten im geschlechtsreifen Alter kontrazeptive Maßnahmen bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der zytostatischen Therapie.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

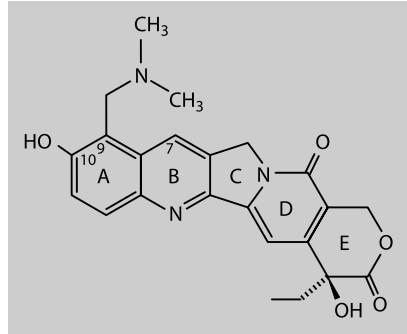
Besonderheiten

Lokale Anwendung (Harnblase, Peritoneum, Perikard). Intraarterielle Applikation (gute Gewebefixierung bzw. gute Extraktion in der Leber). Wir-

kungssteigerung durch Pentoxifyllin. Inaktivierung durch Konjugation mit Glutathion mit Hilfe der Glutathion-S-Transferase (GST). Hochdosierte Gabe (z.B. 600 mg/m²) im Rahmen myeloablativer Verfahren mit Stammzellschutz. Behandlung von thrombozythämischen Patienten mit chronischen myeloproliferativen Erkrankungen.

Stabilität der Gebrauchslösung 5 Tage bei 5 °C. In Verdünnung (0,5 mg [ml] 8 h).

Topotecan (TPT)



Pharmakologie

Semisynthetisches wasserlösliches Camptothecin(CPT)-Derivat. Topoisomerase-I-Inhibitor. Pflanzenalkaloid aus dem in Asien beheimateten Baum *Camptotheca acuminata*. Hemmung der DNS- und RNS-Synthese in Folge von Einzelstrangbrüchen, die durch die Hemmung der Topoisomerase-I induziert sind (die normale Funktion der Topoisomerasen ist die Entfaltung von „supercoiled“ DNS, damit deren Reduplikation und Transkription eingeleitet werden kann bzw. nötige Reparaturschritte ausgeführt werden können). Camptothecine stabilisieren den aus Topoisomerase-I und DNS gebildeten Komplex (sog. „cleavable complex“), der die Einzelstrangbrüche induziert. Unter der Einwirkung des Topoisomerase-I-Hemmstoffes kann das Enzym nicht mehr von der DNS freigesetzt werden. Die Strangbrüche werden damit fixiert. Diese Vorgänge finden bevorzugt an aktivierten Genabschnitten statt. Zusätzlich zu den DNS-Einzelstrangbrüchen können beim Versuch der Reduplikation der DNS auch Doppelstrangbrüche auftreten. S-Phase-Zellen sind bis zu 1000mal empfindlicher als Zellen in der G₁- oder G₂-Phase. Topoisomerase-I findet sich aber auch in ruhenden Zellen, so daß auch in solchen Zellpopulationen ein zytotoxischer Effekt entstehen kann. Induktion von Apoptose.

Zytostatisch wirksam ist die Form mit der Laktonkonstellation im E-Ring (geschlossener Ring), die in saurem Milieu stabil ist. Im alkalischen Milieu findet eine spontane Umlagerung des E-Ringes zur Dihydroxycarboxylform

statt (offener Ring). In vivo liegen bei physiologischem pH-Wert ca. 50% der Substanz in der inaktiven Hydroxylsäureform vor.

Mittleres Verteilungsvolumen 75 l/m^2 . Nur geringe Bindung an Plasmaproteine (35%). Mittlere Plasmaclearance 30 l/h m^2 . Mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 2h. Elimination hauptsächlich über die Nieren (ca. 40%). Wahrscheinlich auch aktive Exkretion in die Galle. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Ovarialkarzinom. Zusätzlich wirksam bei akuter Leukämie, kleinzelligem Bronchialkarzinom, bestimmten Weichteilsarkomen.

Dosierung

$1,5 \text{ mg/m}^2$ KOF täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen als 30-min-Infusion. Wiederholung alle 3 Wochen.

Nebenwirkungen

Hämatotoxizität (insbesondere Neutropenie, weniger Thrombozytopenie) als dosislimitierende Toxizität. Keine Hinweise auf kumulative Toxizität bei wiederholten Anwendungen. Selten Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Diarrhö, Fieber, Müdigkeit, Hautausschlag, geringe Erhöhung der Leberenzyme. Hyperbilirubinämie. Stomatitis. Bauchschmerzen.

Hinweise für den Gebrauch

Wegen der raschen Hydrolyse des E-Ringes im alkalischen Milieu sollten nur saure Lösungen zur Herstellung der Gebrauchslösung verwendet werden (z.B. 5%iger Glukose mit einem pH-Wert von 4,5). Verlangsamte Elimination bei Nieren- und Leberfunktionsstörung.

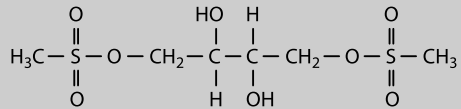
Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz: $0,75 \text{ mg/m}^2$ Tagesdosis bei Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 39 ml/min . Bei Kreatinin-Clearance $< 20 \text{ ml/min}$ wird die Anwendung nicht empfohlen. Kein konkrete Empfehlung zur Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörung. Es besteht ein embryo-/fetotoxisches Risiko.

Besonderheiten

Die Dauer der Neutropenie läßt sich möglicherweise durch den Einsatz kolonienstimulierender Faktoren verkürzen. Jedoch ist auch beschrieben worden, daß sich unter der Anwendung von G-CSF der Nadir der Granulozyten- und Thrombozytenzahlen verstärkte. Andererseits konnte durch Gabe von GM-CSF vor der Topotecantherapie die Häufigkeit der Grad-4-Neutropenie vermindert werden. Verhinderung des topotecaninduzierten

programmierten Zelltodes (Apoptose) durch Coffein (Komplexbildung und damit verminderte Verfügbarkeit des freien Wirkstoffes). Resistenz bei Überexpression des MDR-1-Gens (P-170-Glykoprotein). 3wöchentliche 24-h-Infusion (max. tolerierte Dosis 8,4 mg/m²). Wöchentliche 24-h-Infusion (max. tolerierte Dosis 1,75 mg/m²). Mäßige Liquorgängigkeit (bis zu 20% der Plasmaspiegel). Keine Akkumulation bei dem empfohlenen 5-Tages-Schema. Synergismus mit Paclitaxel. Resistenz bei Überexpression von Hitze-Schock-Protein (HSP 70). Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe ca. 35%. Langsame Clearance von Topotecan nach vorheriger Gabe von Cisplatin. Verminderte Zytotoxizität in saurem Milieu (pH 6,5).

Treosulfan



Pharmakologie

Alkylierung. „Prodrug“ für im physiologischen Milieu nichtenzymatisch entstehende bifunktionell alkylierende Epoxide. Nach 4 h sind ca. 70% umgewandelt. Im sauren Milieu (pH < 6) findet diese Reaktion praktisch nicht statt. Gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Rasche Elimination aus dem Plasma. Ausscheidung des unveränderten Treosulfans über die Nieren (ca. 40% in 8 h). Terminale Plasmahalbwertszeit 2,2 h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Ovarialkarzinom.

Dosierung

Peroral 400–600 mg/m² KOF täglich in 4 Einzeldosen bis zu 1 Monat, dann 1 Monat Pause. Intravenös 6–8 g pro Dosis einmal alle 4 Wochen.

Nebenwirkungen

Abfall der Leukozyten und Thrombozyten, gastrointestinale Störungen, Stomatitis nach Zerkauen der Kapsel, Pigmentierung der Haut (Bronzefärbung), selten allergische Erscheinungen, Urtikaria, Erytheme, Ikterus bei Patienten nach vorausgegangener Cholezystektomie, Haarausfall, selten sekundäre Leukämien (ALL 1,4%, AML 1%), Auslösung einer Psoriasis ist bekannt geworden, in Einzelfällen allergische Alveolitis, Pneumonie, Lun-

genfibrose, pseudogrippale Beschwerden, Parästhesien, hämorrhagische Zystitis, M. Addison, Hypoglykämie, Kardiomyopathie.

Hinweise für den Gebrauch

Zur Vermeidung einer möglichen hämorrhagischen Zystitis sollen die Patientinnen 24 h nach der Infusion vermehrt trinken. Bei der Infusion ist auf eine einwandfreie Technik zu achten, da Extravasate zu schmerzhaften entzündlichen Reaktionen des Gewebes führen können.

Mögliche Wirkungsabschwächung von Ibuprofen oder Chloroquin bei gleichzeitiger Gabe von Treosulfan.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Personen im fertilen Alter sollten während und bis 3 Monate nach der Behandlung kontrazeptive Maßnahmen ergreifen oder sexuelle Abstinenz einhalten.

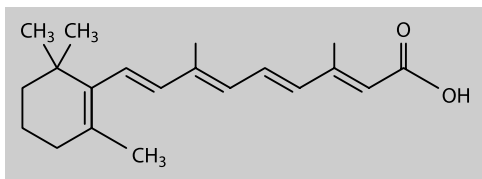
Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Wirksam auch bei Mammakarzinom. Maximal tolerierte Einzeldosis bei vorbehandelten Patienten 10 g/m². Dosislimitierend ist die Thrombozytopenie. Relativ wenig nicht-hämatologische Toxizität. Deshalb evtl. geeignet für Hochdosistherapie mit Stammzellschutz.

Tretinoin

All-Trans-Retinsäure (ATRA)



Pharmakologie

Vitamin-A-Derivat, physiologischerweise vorhandener Metabolit von Vitamin A. Induktion der Zelldifferenzierung und Hemmung der Zellproliferation hämatopoetischer Zellen. Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf der Bindung an einen modifizierten (rearrangierten) nukleären Retinsäure-Rezeptor (Retinoic Acid Receptor = RAR). Die Chromosomen-Transloka-

tion t(15;17) führt zu einem PML/RAR-Fusionsprotein, das charakteristisch für die Promyelozytenleukämie (PML) ist. Inter- und intraindividuell stark schwankende Resorption nach oraler Gabe. Überwiegende Bindung an Plasmaproteine. Elimination aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit von 0,7 h. Ausscheidung zu ca. zwei Dritteln im Urin (oxidierte und glukuronidierte Metaboliten) und zu ca. einem Drittel im Stuhl.

Zulassung

Initialtherapie der akuten Promyelozytenleukämie (APL; FAB-Klassifikation AML-M3).

Dosierung

45 mg/m² KOF, verteilt auf 2 gleiche Tagesdosen jeweils mit einer Mahlzeit, p.o. täglich einnehmen bis zum Erreichen einer Vollremission oder bis zu maximal 90 Tagen (meist in Kombination mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie).

Nebenwirkungen

Retinsäuresyndrom (Retinoic Acid Syndrome = RAS): Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, asthmaähnliche Symptome, Lungeninfiltrate, Pleuraergüsse, Hyperleukozytose, Hypotonie, Ödeme, Gewichtszunahme, Leber-, Nieren- und Multiorganversagen. Sofortige Behandlung des RAS mit Dexamethason (10 mg alle 12 h bis zum Verschwinden der Symptome). Erhöhtes Thromboserisiko im ersten Behandlungsmonat. *Hypervitaminose A*: Hauttrockenheit, Erythem, Exanthem, Pruritus, Haarausfall, Schwitzen, Cheilitis, Trockenheit von Schleimhäuten, Übelkeit/Erbrechen, Kopfschmerzen, Erhöhung des intrazerebralen Druckes, Pseudotumor-cerebri-Syndrom (v.a. bei Kindern). Schwindelgefühl, Angstzustände, Depressionen, Parästhesien, Seh- und Hörstörungen. Schlaflosigkeit, Unwohlsein. Knochen- und Brustschmerzen. Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation. Pankreatitis. Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Kardiale Arrhythmien. Anfallsartige Hautrötungen und Hitzegefühl.

Hinweise für den Umgang

Kontraindiziert ist die Kombination mit niedrigdosierten Gestagenen (kein ausreichender Konzeptionsschutz), mit Tetrazyklinen (Steigerung des intrakraniellen Druckes) bzw. mit anderen Vitamin-A-Derivaten (Verstärkung der Symptome der Hypervitaminose A).

Tretinoin ist teratogen, deshalb keine Anwendung in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit. Tretinoin schränkt die kontrazeptive Wirkung niedrigdosierter Gestagene ein. Deshalb werden andere kontrazeptive Methoden

vorgeschlagen. Über die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine ausreichenden Informationen vor, sicherheitshalber wird die Reduktion der Tagesdosis auf 25 mg/m² empfohlen.

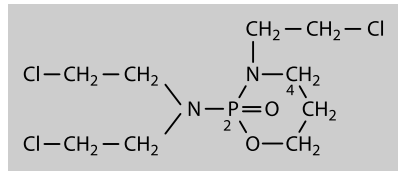
Bemerkungen

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit der Retinoide. Da Tretinoin vom Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber metabolisiert wird, besteht die Möglichkeit der Interaktion mit dem Abbau oder der Aktivierung anderer Medikamente (z.B. Glukokortikoide, Phenobarbital, Pentobarbital, Rifampicin, Ketoconazol, Cimetidin, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem, Cyclosporin). Tretinoin selbst führt bei wiederholter Anwendung zur Induktion des P450-Enzymsystems und wird dadurch schneller abgebaut und damit weniger bioverfügbar. Wiederherstellung der Sensitivität mit Interferon- α (weniger Induktion des Metabolismus). Synergismus mit Interferon- α und Cisplatin. Gute Funktion der durch Tretinoin-Differenzierung erzeugten reifen Granulozyten.

Folgende speziellen Nebenwirkungen wurden bei Einzelfällen beschrieben: Hyperkalzämie (Vermeidung durch nachfolgende Dosisverminderung auf 27 mg/m² täglich), Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermato-se), Erythema nodosum, intravasale Hämolyse, Thrombozytose, akute Pankreatitis, hämorrhagische Gastritis, Knochenmarknekrose bzw. -fibrose, Blutungskomplikationen, Thromboembolien, Kolon-Pseudoobstruktion, lebensbedrohliche Hepatotoxizität, Hyperhistaminämie.

Erfolgreiche Behandlung mehrerer Patientinnen im zweiten oder dritten Trimester der Schwangerschaft. Auslösung von Wehentätigkeit durch Tretinoin.

Trofosfamid



Pharmakologie

Alkylierung. Siehe auch bei Cyclophosphamid und Ifosfamid. Bioaktivierung durch Ringoxidation (in Position 4) durch das hepatische multifunktionelle Oxidasesystem (Cytochrom P450). Intrazellulär hauptsächlich Umwandlung zu Ifosfamid durch Abspaltung eines Chloräthylrestes an der N-Position 2. Wirkkonzentration (AUC) von Ifosfamid:Trofosfamid ist 13:1. Nur zu einem sehr kleinen Teil Umwandlung in Cyclophosphamid.

Inaktivierung durch Abspaltung weiterer Chloräthylreste (Seitenkettenoxidation). Gute orale Bioverfügbarkeit. Terminale Plasmahalbwertszeit 3 h. Nur 10% Ausscheidung über die Nieren. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Erhaltungstherapie bei lymphoretikulären Tumoren und Hämoblastosen; chronische lymphatische und myeloische Leukämie, Lymphogranulomatose, Lymphosarkom, Retikulosarkom, Plasmozytom, M. Waldenström und maligne solide Tumoren mit disseminiertem Wachstum, v.a. bei Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom, Seminom.

Dosierung

Peroral 300–400 mg Tagesdosis täglich als Anfangstherapie, 50–150 mg Tagesdosis als Erhaltungstherapie.

Nebenwirkungen

Haarausfall, Dermatitis, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Stomatitis, Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression.

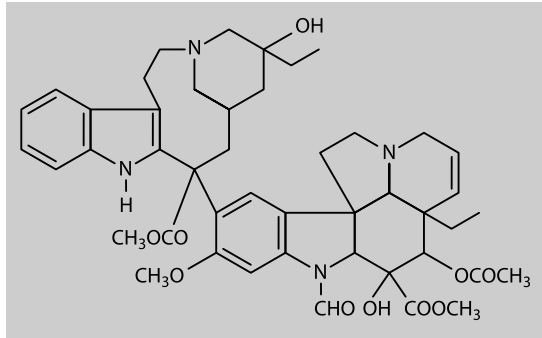
Hinweise für den Gebrauch

Bei sehr chemosensiblen (z.B. lymphoretikulären) Tumoren auch alleinige Anfangs- und Erhaltungsbehandlung. Verstärkte Blutzuckersenkung durch Antidiabetika. Zur Verhütung der Urotoxizität: Uromitexan. Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Bei Patienten im geschlechtsreifen Alter kontrazeptive Maßnahmen bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der zytostatischen Therapie.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Über den Wert einer Dialyse ist nichts bekannt.

Besonderheiten

Hyperpigmentation der Haut. Geringere Immunsuppression als Cyclophosphamid. Auch wirksam bei Non-Hodgkin-Lymphomen und bei einigen Weichteilsarkomen.

**Vinblastin(sulfat)
(VBL)**

Pharmakologie

(z.T. zusammenfassend für die Gruppe der Vinkaalkaloide)

Mitosehemmer. Hemmung der intrazellulären Tubulinsynthese. Arretierung der Zellen in der Metaphase der Mitose. Störung der DNS- und RNS-Synthese. Induktion von Apoptose. Insbesondere durch Vindesin Stimulation der Adenylatzyklase zur Bildung von „second messenger“ (zyklisches Adenosinmonophosphat, cAMP) und damit Hemmung der Zellteilung. Hemmung sekretorischer Zelleistungen (Albumin, Lipoprotein). Rasche Elimination aus dem Plasma durch Aufnahme in praktisch alle Gewebe. Metabolisierung über Cytochrom-P450-3a-abhängige Schritte. Meist auch schnelle Entfernung aus dem Gewebe bei Abfall der Serumspiegel. Persistenz im lymphatischen Gewebe und im Urogenitaltrakt. In der Leber entsteht z.T. auch Desacetylvinblastin (Vindesin). Vorwiegend biliäre weniger renale (14%) Ausscheidung. Terminale Plasmahalbwertszeit ca. 25 h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Hodenkarzinom, Kaposi-Sarkom, Letterer-Siewe-Krankheit (Histiocytosis X), Mammakarzinom. Therapie-refraktäre Purpura thrombocytopenica.

Dosierung

Intravenös als Monochemotherapie 3,7 mg/m² KOF (je nach Toxizität Steigerung bis maximal 18,5 mg/m² KOF) wöchentlich oder alle 2 Wochen, im Rahmen einer Polychemotherapie 6–8 mg/m² KOF 1–2 Tage alle 3–4 Wochen.

Nebenwirkungen

Haarausfall, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Subileus-Ileus (Obstipationsprophylaxe), Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intima-reizungen, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Gewichtsverlust, Hautbläschen, Schwäche, Schwindel, Knochen- und Kieferschmerzen, Kopfschmerzen, Schmerzen im Bereich des Tumors, Bluthochdruck, Fieber, kardiovaskuläre Störungen, EKG-Veränderungen, Photosensibilisierung, Bronchospasmus und Atemnot, zumeist bei einer Kombinationsbehandlung mit Mitomycin. Nach höheren als den empfohlenen Dosen Sekretionsstörung des antidiuretischen Hormons.

Hinweise für den Gebrauch

Intrathekale Gabe von Vinblastin ist unter keinen Umständen statthaft. Bei Leberfunktionsstörungen Dosisanpassung! Vorsicht bei gleichzeitiger Strahlentherapie, wenn das Bestrahlungsfeld die Leber einschließt.

Cave paravenöse Injektion und Benetzung der Augen. Wegen erhöhter Thrombosegefahr sollte Vinblastin nicht in eine Extremität injiziert werden, in der die Kreislaufverhältnisse gestört sind.

Granulozytopenie ist ein dosisbegrenzender Faktor.

Bei Ileus Spasmolytika und Prokinetika (cave: Keine OP).

Bei Kombination mit Mitomycin innerhalb von Minuten bis zu mehreren Stunden nach Injektion von Vinkaalkaloiden Bronchospasmus und Atemnot möglich (bis zu 2 Wochen nach der letzten Mitomycindosis). Bei Kombination mit Bleomycin und Cisplatin Raynaud-Syndrom (bei Patienten mit Hodenkarzinom).

Verminderte Blutspiegel von Phenytoin, erhöhte Krampfeigung. L-Asparaginase kann bei Verabreichung vor Vinblastinsulfat dessen hepatische Clearance vermindern.

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung kontrazeptive Maßnahmen.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist nicht erfolgversprechend. Eine Überdosierung mit 29 mg führte zu Koma und Knochenmarkaplasie mit Regeneration (unter Kortikosteroiden und Citrovorumfaktor = Folsäure).

Besonderheiten

Siehe auch bei Vincristin.

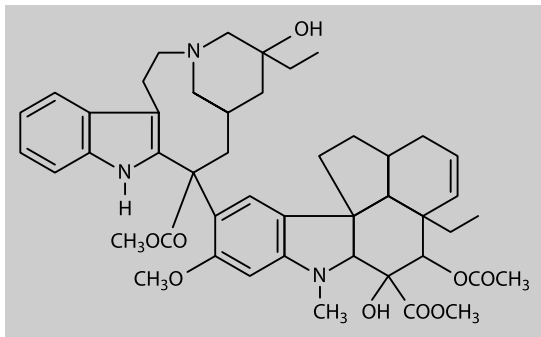
Lokale epidermale Nekrolyse. Wiederauftreten („Recall“) von strahlenbedingten Veränderungen (Ödem, vesikulärer Hautausschlag). Autonome Neuropathie, Raynaud-Syndrom, hämolytisch-urämisches Syndrom in Kombination mit Cisplatin und Bleomycin. Myokardischämie, Myokardinfarkt (Koronarspasmus). Arterielle Thrombose bei Polychemotherapie in Kombination mit G-CSF. Lungentoxizität besonders in Kombination mit Mitomycin C. Syndrom der Sekretion eines inappropriaten antidiuretischen Hormons (IADH). Hemmung der Monoaminoxidase B. Verkürzte Thrombozytenüberlebenszeit.

Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch Verapamil, Amiodaron, Nifedipin, Ciclosporin A, Dipyridamol, Amilorid, Cefoperazon, Tamoxifen, Torimefen, Diptere (Forskoline), Spermin-Polymer, Serumlipid-entzug. Synergismus mit Interferon- α oder Interferon- β bzw. Interleukin-2 oder LAK-Zellen. Additive Wirkung mit Estramustin. Antagonismus mit Cisplatin. Kompetitive Hemmung des P450-abhängigen Metabolismus durch Ketoconazol, Erythromycin, Troleandomycin, Vindesin, Vincristin, Etoposid, Teniposid, Doxorubicin, Lomustin. Radiosensibilisierung. Potenzierung der Vinblastin-Toxizität durch Erythromycin (in Kombination mit Ciclosporin A). Weniger zytotoxische Aktivität wegen verminderter intrazellulärer Aufnahme bei saurem Milieu. Mediastinitis nach Paravasat aus einem zentralvenösen Katheter.

Transkutane Iontophorese bzw. intraläsionale Applikation bei Kaposi-Sarkom. Behandlung idiopathischer Thrombozytopenien.

Stabilität der Gebrauchslösung 21 Tage bei 5°C.

Vincristin(sulfat) (VCR)



Pharmakologie

Mitosehemmer. Wirkungsmechanismus s. bei Vinblastin. Rasche Elimination aus dem Plasma. Metabolisierung in der Leber (Cytochrom-P450-Enzystem) und Ausscheidung über die Galle, weniger über die Nieren (bis

zu 20%). Deutlich längere Retention im Körper als bei den anderen Vincaalkaloiden Vinblastin und Vindesin. Starke interindividuelle Schwankung der Pharmakokinetik. Mittleres Verteilungsvolumen $360 \pm 176 \text{ l/m}^2$. Terminale Plasmahalbwertszeit ca. 85 h. Bei Kindern und Jugendlichen raschere Clearance, ca. $500 \pm 350 \text{ ml/min/m}^2$, und kürzere Eliminationshalbwertszeit, ca. $14 \pm 7 \text{ h}$. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Akute und chronische Leukämien. M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen, Mammakarzinom, kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, Zervixkarzinomen, osteogenem Sarkom, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom, Wilms-Tumor, Neuroblastom, malignem Melanom, Mycosis fungoides und embryonalem Ovarialkarzinom. Patienten mit idiopathischer Thrombozytopenie, die auf eine Splenektomie und Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden nicht angesprochen haben.

Dosierung

Intravenös $1,4 \text{ mg/m}^2$ KOF (maximale Einzeldosis 2,0 mg) einmal wöchentlich.

Nebenwirkungen

Neuromuskuläre Störungen sind der dosisbegrenzende Faktor, Obstipation (routinemäßige Obstipationsprophylaxe), Krämpfe, Myopathie, Gewichtsverlust, Fieber, Hypertonie oder Hypotonie, kardiovaskuläre Störungen, Hautausschlag, Kopfschmerz. Überempfindlichkeitsreaktionen, Sehnerventrophie mit Blindheit und vorübergehender kortikaler Blindheit, Reaktion der Hirnnerven, Dysphagie. Polyurie, Dysurie, Harnverhaltung. Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons (IADH-Syndrom, erhöhte Natriumausscheidung). Bronchospasmus und Atemnot, zumeist bei einer Kombinationsbehandlung mit Mitomycin.

Bei paravenöser Injektion schwere und schwerste lokale Gewebsreaktionen mit entzündlichen und nekrotisierenden Veränderungen und schlecht heilenden Ulzerationen. Bei Benetzung der Augen schwere Reizerscheinungen bis zu Hornhautulzerationen.

Haarausfall, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, paralytischer Ileus), Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis).

Selten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hilfsstoffe.

Hinweise für den Gebrauch

Intrathekale Gabe von Vincristin ist unter keinen Umständen statthaft. Bei Leberfunktionsstörungen Dosisanpassung! Möglichkeit einer Harnsäurenephropathie beachten (Kontrolle des Harnsäurespiegels, Flüssigkeitszufuhr und andere geeignete Maßnahmen, z.B. Allopurinolgaben). Cave paravenöse Injektion. Cave Benetzung der Augen. Bei älteren Patienten mit obstruktiven Nierenerkrankungen retentionsfördernde Medikamente während der ersten Tage nach der Injektion absetzen. Sorgfältige Überwachung bei gleichzeitiger Gabe anderer potentiell neurotoxischer Medikamente. Bei Kombination mit L-Asparaginase sollte Vincristin 12–24 h vor dem Enzym gegeben werden, da L-Asparaginase die hepatische Clearance von Vincristin vermindern kann. Kontraindiziert bei ausgeprägten neuromuskulären Erkrankungen, z.B. demyelinisierende Form des Charcot-Marie-Tooth-Syndroms oder bei Überempfindlichkeit gegenüber Alkyl-4-hydroxybenzoaten (Paragruppenallergie). Expression eines zuvor asymptomatischen Charcot-Marie-Tooth-Syndroms.

Insbesondere bei Kombination mit Mitomycin innerhalb von Minuten bis zu mehreren Stunden nach Injektion von Vinkaalkaloiden Bronchospasmus und Atemnot möglich (bis zu 2 Wochen nach der letzten Mitomycindosis). Verminderte Blutspiegel von Phenytoin, erhöhte Krampfneigung. Eine Kombination mit Cisplatin und Etoposid sowie anderen potentiell neurotoxischen Medikamenten steigert die Neurotoxizität. In Kombination mit Bleomycin kann dosisabhängig ein Raynaud-Syndrom induziert werden (evtl. Fingerspitzennekrosen). Kreuzresistenzen mit Doxorubicin, Daunomycin, Actinomycin D, Mithramycin, Mitomycin C und anderen Vinkaalkaloiden werden beobachtet. Interaktionen mit dem Folsäureantagonisten Methotrexat werden diskutiert.

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Patienten im geschlechtsreifen Alter sollte während und bis 3 Monate nach Ende der Chemotherapie zur Kontrazeption geraten werden.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Durch Plasmaaustausch und die Induktion des Abbaus mit Phenobarbital kann die Elimination beschleunigt werden. Eine Dialyse ist nicht erfolgversprechend. Behandlungsversuche wurden mit Folsäure (Leucovorin) gemacht. Nach Überdosierungen mit $7,5 \text{ mg/m}^2$ KOF periphere Neuropathie, Hypertonie, gastrointestinale Toxizität und Knochenmarkaplasie.

Besonderheiten

Extrakt aus der Immergrünart *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus*).

Verminderung der Neurotoxizität durch Glutaminsäure, Folinsäure, α -Liponsäure oder das ACTH(4-9)-Derivat ist fraglich. Verstärkte Neurotoxizität bei Patienten im Alter unter 50 Jahren, bei Leberfunktionsstörung (z.B. erhöhter alkalischer Phosphatase) und bei Kombination mit Ciclosporin A. Fatale Myeloenzephalopathie nach versehentlicher intrathekaler Anwendung. Sehnervdemyelinisierung (Erblindung). Visuelle Halluzinationen. Retinopathie (evtl. bedingt durch Thrombozyten-aktivierende Faktoren). Hörverlust. Gesichtsschmerzen. Isolierte Hirnnervenlähmungen: reversible Rekurrensparese (auch beidseits), Okulomotoriuslähmung. Verstärkung der Neurotoxizität durch Isoniazid. Neuropathie und Myopathie in Kombination mit Kortikosteroiden. Angina pectoris (Koronarspasmen) in Kombination mit Cisplatin und Bleomycin. Störungen im autonomen Nervensystem (Kardioneuropathie).

Verbesserung des Membrantransports von Methotrexat in Tumorzellen. Verminderung der Methotrexataufnahme in normalen Leberzellen. Die biliäre Sekretion ist P-170-Glykoprotein-abhängig (wie bei MDR) und durch Verapamil hemmbar. Oxidativer Abbau und Inaktivierung durch Peroxidasen. Deshalb sind z.B. Myeloblasten von akuten myeloischen Leukämien mit hoher Myeloperoxidaseaktivität gegen Vincristin resistent. Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch Verapamil, Amiodaron, Nifedipin, Dihydropyrimidine, Mepacrin (Quinacrin), Ciclosporin A, Tunicamycin, Megestrolacetat, Chinidin, Phenytoin, Azidose. Antagonismus mit Cisplatin.

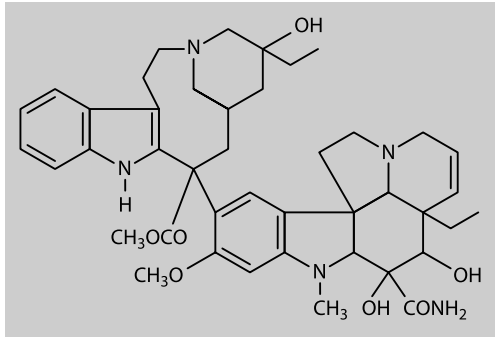
Hepatotoxizität, venookklusive Erkrankung in Kombination mit Actinomycin D. Induktion einer Thrombozytose. Behandlung des paralytischen Ileus mit Prostaglandin- $F_2\text{-}\alpha$ i.v. Paravasat bei disloziertem Portsystem. Hemmung der Monoaminoxidase B. Hemmung der Thrombozytenaggregation. Raschere Clearance nach Vorbehandlung mit Barbiturat, verlangsamte Elimination in Kombination mit Histamin-2-Antagonisten (Induktion bzw. Hemmung des Cytochrom-P450-Enzymsystems). Verstärkung der Polyneuropathie durch Itraconazol. Weniger Hauttoxizität bei Extravasat von liposomalem Vincristin. Schwere atypische Neuropathie in Kombination mit G-CSF oder GM-CSF. Versehentliche intramuskuläre Injektion ohne dramatische Folgen (Behandlung mit Kühlung und 8,4%iges Na-Bicarbonat-Injektionen).

Die Behandlung folgender Erkrankungen ist versucht worden: idiopathische oder durch Alloimmunisierung bedingte Thrombozytopenien, autoimmunhämolytische Anämien (mit vincristinbeladenen Thrombozyten), mitomycinassoziierte mikroangiopathische hämolytische Anämien, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (M. Moschcowitz), „pure red

cell aplasia“ (in Kombination mit Daunorubicin), myelodysplastische Syndrome (RAEB), idiopathische hypereosinophile Syndrome, Histocytosis X, steroidresistentes nephrotisches Syndrom, Thrombozytopenie bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie.

Stabilität der Gebrauchslösung 21 Tage bei 5 °C.

Vindesin(sulfat) (VDS)



30

Pharmakologie

Mitosehemmer. Wirkungsmechanismus s. bei Vinblastin. Kann im Metabolismus aus Vinblastin entstehen (s. dort). Rasche Elimination aus dem Plasma. Metabolisierung in der Leber und überwiegend biliäre Exkretion, weniger über die Nieren (13%). Terminale Plasmahalbwertszeit ca. 24 h. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Akute lymphatische Leukämie, Blastenschub bei chronischer myeloischer Leukämie, maligne Lymphome, maligne Melanome, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre, kleinzelligem Bronchialkarzinom; in Einzelfällen auch bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches, Hodenkarzinom.

Dosierung

Intravenös 3 mg/m² KOF einmal 1(-2)mal wöchentlich.

Nebenwirkungen

Obstipation (routinemäßige Obstipationsprophylaxe), Polyurie, Dysurie, Harnverhaltung, Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons (erhöhte Natriumausscheidung), Glieder- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, seelische Depressionen, Krämpfe, kortikale Blindheit, fleckiger Haut-

ausschlag, Fieber. Hypertonie oder Hypotonie, kardiovaskuläre Störungen. Haarausfall, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Haut- und Schleimhautentzündungen (z.B. Dermatitis, Stomatitis). Bronchospasmus und Atemnot, zumeist bei einer Kombinationsbehandlung mit Mitomycin. Selten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen, Angioödeme) gegen den Hilfsstoff Benzylalkohol.

Hinweise für den Gebrauch

Intrathekale Gabe ist unter keinen Umständen statthaft. Cave paravenöse Injektion. Beim Auftreten eines Venenkrampfes und/oder Schmerzen Injektion abbrechen und den Rest der Lösung in eine andere große Vene injizieren. Cave Benetzung der Augen.

Bei Leberfunktionsstörungen Dosisanpassung! Kontraindiziert bei der demyelinisierenden Form des Charcot-Marie-Tooth-Syndroms. Insbesondere bei Kombination mit Mitomycin innerhalb von Minuten bis zu mehreren Stunden nach Injektion von Vindesin Bronchospasmus und Atemnot möglich (bis zu 2 Wochen nach der letzten Mitomycindosis).

Verminderte Blutspiegel von Phenytoin, erhöhte Krampfneigung. L-Asparaginase vermindert evtl. die hepatische Clearance von Vindesin.

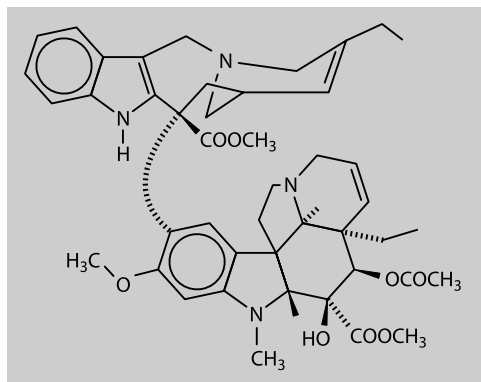
Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen ein embryotoxisches/teratogenes Risiko (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Patienten im geschlechtsreifen Alter sollte während und bis 3 Monate nach Ende der Chemotherapie zur Kontrazeption geraten werden.

Im Falle einer Intoxikation steht ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht zur Verfügung. Eine Dialyse ist nicht erfolgversprechend. Spontane Knochenmarkerholung nach einmaliger Überdosierung mit 42 mg.

Besonderheiten

Siehe auch bei Vincristin.

Interaktion mit Methotrexat (Verminderung der Aufnahme von Methotrexat in normale Leberzellen, aber nicht Tumorzellen). Keine Kreuzresistenz zu Doxorubicin. Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR durch Verapamil. Radiosensibilisierung. Synergismus mit Interferon- α und Interferon- β sowie Interleukin-2. Antagonismus mit Cisplatin. Verstärkung der Wirkung von Warfarin. Angina pectoris in Kombination mit 5-Fluorouracil. Keine kumulative Toxizität bei Langzeitanwendung. Behandlung der Langerhans-Zellen-Histiozytose. Behandlung von Paravasatreaktionen mit Chondroitinsulphatase (auch bei verzögertem Einsatz noch sinnvoll).

Vinorelbin**Pharmakologie**

Tubulin-Hemmstoff aus der Gruppe der Vinkaalkaloide (5¹-Noranhydrovinblastin). Zum Wirkungsmechanismus siehe bei Vinblastin. Nach intravenöser Infusion bevorzugte Bindung an Thrombozyten (78%) und nur weniger an Plasmaproteine (13,5%). Rasche Aufnahme ins Gewebe mit einem großen Verteilungsvolumen von ca. 75 l/kg. Anreicherung vor allem in Leber, Nieren, Milz, endokrinen Drüsen, Lunge (gegenüber der Serumkonzentration um das 28- bis 340fache in menschlichem Lungengewebe bzw. das 13- bis 96fache in Lungentumorgewebe). Triphasische Ausscheidung vorwiegend über die Leber (ca. 50%) mit einer terminalen Halbwertszeit von mehr als 40 h. Eine biliäre Ausscheidung ist über einen Zeitraum von 3–4 Wochen nachweisbar. Beim Menschen nur geringer Metabolismus zum ebenfalls zytotoxisch wirksamen 17-Deacetyl-Vinorelbin und dessen Ausscheidung über den Urin. Ca. 11% der Gesamtausscheidung erfolgen in 3–4 Tagen über die Nieren. Die unvollständige Wiederfindungsrate (Ausscheidung in Stuhl + Urin) ist wahrscheinlich durch die hohe Retention im Gewebe bedingt.

Zulassung

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, anthrazyklinresistentes Mammakarzinom. Zusätzlich wirksam bei Kopf-Hals-Karzinomen, Mammakarzinom, Pleuramesotheliom und anderen Vinca-Alkaloid-sensitiven Erkrankungen.

Dosierung

30 mg/m² KOF einmal wöchentlich als 6- bis 10-min-Infusion.

Nebenwirkungen

Häufig ist die (nicht kumulative) Granulozytopenie dosisbegrenzend. Selten Thrombozytopenie und Anämie. Dosisabhängige und reversible Neurotoxizität mit Ausfall der Sehnenreflexe, seltener Parästhesien. Obstipation, paralytischer Ileus. Selten sind Diarrhöen, Übelkeit/Erbrechen, Stomatitis, Anorexie, Alopezie. Selten allergische Hauterscheinungen und gelegentlich Bronchospasmus.

Hinweise für den Umgang

Eine schwere Leberinsuffizienz ist eine Kontraindikation für die Anwendung. Wegen der Möglichkeit von Venenreizungen sollte nach der Infusion mit der medikamentenfreien Trägerlösung nachgespült werden. Paravasate können zu Nekrosen führen. Wegen möglicher Hornhautirritationen ist jeglicher Kontakt mit den Augen zu vermeiden.

Bei eventueller Überdosierung ist ein spezifisches Antidot gegen die zytostatische Wirkung nicht bekannt. Entsprechend den pharmakokinetischen Daten muß eine Dialyse als ineffektiv angesehen werden,

Im Tierversuch embryotoxisch. Aufgrund der Wirkungsweise vermutlich auch beim Menschen embryo-/fetotoxisch. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Männer sollten während der Behandlung und 6 Monate danach kein Kind zeugen. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht.

Bemerkungen

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist bei Zimmertemperatur 24 h haltbar. Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz (keine genauen Angaben vorhanden). Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist wahrscheinlich nicht erforderlich. Teilweise Kreuzresistenz und kumulative Neurotoxizität mit Paclitaxel. Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die ebenfalls Substrate des Cytochrom-P450-Systems der Leber sind, können nicht ausgeschlossen werden. Bei oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit etwa ein Drittel im Vergleich zur intravenösen Gabe. Muskelschwäche, Schmerzen im Kieferbereich. Schmerzen in tumorbefallenen Regionen. Einzelfälle mit Myokardinfarkt, Pankreatitis, respiratorischer Insuffizienz, akuter Dyspnoe, akutem Lungenödem, Guillain-Barré-Syndrom. Radiosensibilisierung. Keine pharmakokinetische Interaktion bei kombinierter Gabe mit Cisplatin. Keine vermehrte Toxizität bei Patienten im Alter über 65 Jahre.

Versehentliche Überdosierung mit 360 mg (240 mg/m²) Vinorelbin anstatt der geplanten Dosis von 36 mg mit Fieber, akuter schwerer Diarrhö, akuter respiratorischer Insuffizienz mit Lungenödem, Neutropenie Grad 4, Sepsis, paralytischem Ileus, Mukositis Grad 4, schwerer Hautdesquamation, peripherer Neuropathie Grad 1, vorübergehendem Verwirrtheitszustand.

Keine Nephro- oder Hepatotoxizität. Am Tag nach der Überdosierung wurde eine Plasmapherese durchgeführt. Die Neutropenie dauerte 16 Tage, Thrombozytentransfusionen waren bis zum Tag 21 erforderlich. Nach intensiver supportiver Therapie war am Tag 24 die Entlassung aus dem stationären Aufenthalt möglich. Das behandelte Bronchialkarzinom war um mehr als die Hälfte kleiner geworden, und die mediastinalen Lymphknoten waren nicht mehr nachweisbar.

2 Andere Stoffe

Rituximab (CD20-Antikörper)

Pharmakologie

Monoklonaler Antikörper gegen das transmembranöse B-Lymphozyten-Antigen CD20, das sich auf gesunden B-Zellen befindet und auch bei 95% der Non-Hodgkin-Lymphome des B-Zell-Typs vorhanden ist. Gemischter (chimärer) Antikörper mit Mensch- und Mausanteilen (konstante bzw. variable Bereiche). Der Antikörper bindet an der Zelloberfläche an das CD20-Antigen und führt über das Fc-Fragment zur Lyse der B-Zellen. Gentechnische Herstellung in CHO-Zellen (Ovarzellen des chinesischen Hamsters).

Mittlere Plasmahalbwertszeit ca. 68 Stunden, mittlere Plasmaclearance ca. 0,05 l/h.

Zulassung

Follikuläre Lymphome, CD20⁺ großzellige diffuse B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome. Zusätzlich wirksam bei CD20⁺ lymphozytenprädominantem M. Hodgkin und bei anderen CD20⁺ B-Zell-Neoplasien.

Dosierung

375 mg/m² KOF als Infusion erstmals mit 50 mg/h beginnend, alle 30 min Steigerung um 50 mg/h möglich bis maximal 400 mg/h. Weitere Infusionen je nach Verträglichkeit, beginnend mit 100 mg/h.

Nebenwirkungen

Erhöhte Nebenwirkungsrate bei hoher Tumorlast. Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypotonie, Bronchospasmus, Fieber, Frösteln, Urtikaria, Pruritus. Diarrhö, Anorexie. Husten, Bronchitis, Asthma, Sinusitis, Konjunktivitis. Geschmacksstörungen. Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen.

Hyperglykämie, Ödeme, LDH-Anstieg, Hypokalzämie, Gerinnungsstörungen. Muskel-/Gelenkschmerzen, Parästhesien. Lymphadenopathie. Reversible, leichte Anstiege der Leberwerte. Vorübergehende Schmerzen an der Infusionsstelle oder in Tumorbereichen. Selten Thrombozytopenie oder Granulozytopenie, sehr selten schwere Anämie oder Hämolyse.

Hinweise für den Umgang

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Maus-Proteine. Die Originallösung darf nicht direkt intravenös verabreicht werden, sondern nur als Infusion in 0,9%iger Natriumchlorid- oder 5%iger Glukoselösung mit 1–4 mg Antikörper pro ml. Anwendung in der Schwangerschaft nur nach intensiver Nutzen-Risiko-Abwägung. Während der Therapie und bis zu 12 Monaten danach wird bei Frauen eine wirksame Antikonzeption empfohlen. Da Immunglobuline in die Muttermilch übertreten können, keine Anwendung in der Stillzeit. Lagerung bei 2–8 °C (angebrochene Flasche bis zu 24 h verwendbar).

Bemerkungen

Anwendung nur durch entsprechend erfahrene Ärzte unter der Bereitschaft zur Behandlung akuter Reaktionen (Anaphylaxie). Trotz Abnahme der Zahl der B-Lymphozyten keine wesentliche Steigerung der Infektanfälligkeit (weniger opportunistische Infektionen als unter Chemotherapie bei einer vergleichbaren Patientenpopulation). Erholung der B-Zell-Zahl ca. 9–12 Monate nach Therapieende. Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) wurden bisher bei den behandelten Patienten nicht nachgewiesen. Humane Anti-Chimären-Antikörper (HACA) treten bei weniger als 1% auf.

Trastuzumab (HER2-Antikörper)

Pharmakologie

Monoklonaler Antikörper gegen das Produkt des Onkogens *HER2/neu* (*c-erbB2*). Das Onkogen *HER2/neu* (*c-erbB2*) liegt auf dem Chromosom 17q21. Seine Aktivierung führt zur verstärkten Expression des Onkogenproduktes, eines transmembranösen Glykoprotein-Rezeptors (p185^{HER2}) mit Tyrosin-Kinase-Aktivität. Dieser Rezeptor vermittelt wachstumsstimulierende Eigenschaften (ähnlich EGF = Epidermal Growth Factor = epidermaler Wachstumsfaktor). Bei 25–30% der Mammakarzinome kommt es zu einer Überexpression dieses Stimulationsfaktors, der mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist. Der therapeutisch eingesetzte monoklonale Antikörper stammt ursprünglich aus der Maus, wurde aber „humanisiert“, indem die determinierenden Regionen des Maus-Antikörpers auf

humanes Immunglobulin (IgG1) übertragen wurden. Das resultierende Molekül besteht zu 95% aus menschlichen Anteilen und zu 5% aus Maus-Anteilen. Damit sind die Maus-Anteile so gering, daß in vivo beim Menschen keine Antikörper gegen Maus-Immunglobulin entstehen (HAMA = humane Anti-Maus-Antikörper). Trastuzumab wird in genetisch entsprechend programmierten Ovar-Zelllinien des chinesischen Hamsters produziert.

Zulassung

Metastasiertes Mammakarzinom mit Überexpression der HER2-Onkogenproduktes auf den Tumorzellen.

Dosierung

Initial einmal 4 mg/kg KG als 90-min-Infusion, dann 10mal wöchentlich 2 mg/kg KG als 30-min-Infusion. Je nach Therapieerfolg weitere wöchentliche Gaben auch über längere Zeiträume möglich.

Nebenwirkungen

Häufig Fieber, Schüttelfrost; Diarrhö, Asthenie oder Übelkeit leichten Grades. Selten Angina pectoris, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen oder kongestive Herzinsuffizienz schweren Grades. Verstärkte Kardiotoxizität in Kombination mit zytostatischer Chemotherapie (insbesondere mit Anthrazyklinen). Manchmal vorübergehende Schmerzen in tumorbefallenen Regionen.

Bemerkungen

Die Kombination von Trastuzumab mit Anthrazyklinen resultiert in einer verstärkten Kardiotoxizität (insbesondere in der Kombination mit AC 27% gegenüber 6% mit AC alleine; 12% in Kombination mit Paclitaxel gegenüber 2% mit Paclitaxel alleine; 4,7% mit Trastuzumab allein; kardial bedingte Todesfälle ca. 1%).

Studien zur Verwendung von Trastuzumab in der adjuvanten Situation bei Mammakarzinomen sowie bei anderen HER2-überexprimierenden Tumorarten (z.B. nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, Ovarialkarzinome) sind angelaufen.

„Medikamente“ ohne nachgewiesene Wirksamkeit

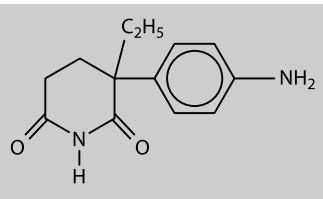
Für folgende in der Roten Liste in der Hauptgruppe „86. Zytostatika, andere antineoplastische Mittel und Protektiva“ genannten Präparationen bestehen aus der Sicht der wissenschaftlichen Medizin (entsprechend den Kriterien

von „Evidence Based Medicine“ = EBM) Zweifel am Nachweis ihrer Wirksamkeit und insbesondere ihres Nutzens (höhere Heilungsrate, Lebensverlängerung, bessere Lebensqualität). Siehe hierzu auch Kapitel 36 „Alternative, komplementäre, integrative Medizin, Paramedizin oder CAM in der Onkologie?“. Kontrollierte Studien liegen nicht vor.

- Retinolpalmitat (Vit. A)
- Preßsaft aus Mistelkraut aus bestimmten Wirtsbäumen (Tanne, Ahorn, Mandelbaum, Birke, Weißdorn, Esche, Apfelbaum, Kiefer und Eiche)
- Bromelaine
- Preßsaft aus der frischen ganzen Pflanze *Dionaea muscipula*
- Pankreatin aus Schweinepankreas
- Kombination von *Echinacea*, *Hamamelis virginiana*, *Peumus boldus*
- Wäßriger Auszug aus Mistelkraut
- Leber-Milz-Extrakt
- Wäßriger Auszug aus *Viscum album subspecies abietis ex herba recente*
- Wäßriger Auszug, fermentiert aus *Viscum album planta tota* (Apfelbaummistel, Kiefernmistel, Eichenmistel)
- Wäßriger Auszug aus unverholzten Mistelzweigen mit Blättern
- Organlysate aus tierischem Gewebe
- Aufgereinigte Milzpeptidfraktion
- Kalbsthymusextrakt
- Pankreatin aus Schweinepankreas
- Wäßriger Auszug aus *Viscum album subspecies abietis planta tota* (Tannenmistel)
- Verschiedene Kombinationen aus Papain, Trypsin, Chymotrypsin

3 Hormone

Aminoglutethimid (AG)



Pharmakologie

Aromatasehemmer (Piperidinderivat), dadurch Östrogenentzug („Antiöstrogen“). Hemmung der Biosynthese (Aromatisierung) der Östrogene aus ihren androgenen Vorstufen, auch außerhalb der Nebennieren-

rinde wie z.B. in Fettgewebe und in Mammakarzinomgewebe. Da die Aromatisierungshemmung nicht spezifisch die Östrogenbiosynthese betrifft, wird auch die Synthese von Gluko- und Mineralokortikoiden in der Nebennierenrinde gehemmt („medikamentöse Adrenalektomie“, Symptome der Nebennierenrindeninsuffizienz, Addison-Krise).

Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ca. 75%. Plasmaeiweißbindung ca. 25%. Metabolisierung vorwiegend in der Leber zu N-Acetylaminoglutethimid. Ausscheidung vorwiegend über die Nieren (in 48 h 34 bis 54% als unverändertes Aminoglutethimid und 25% als N-Acetylaminoglutethimid). Terminale Halbwertszeit 13 h nach einmaliger Gabe, 7,3 h nach 6wöchiger Behandlung.

Zulassung

Metastasiertes Mammakarzinom postmenopausal. Cushing-Syndrom bei Nebennierenrindenzinose, ektopes ACTH-Syndrom.

Dosierung

500(-1000) mg pro Tag p.o., einschleichende Dosierung, Glukokortikoidsubstitution (Kortisonacetat 25 + 12,5 mg p.o. täglich oder Hydrokortison 20 + 10 mg p.o. täglich).

Nebenwirkungen

Müdigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, Teilnahmslosigkeit, innere Unruhe, depressive Verstimmung, Adynamie, Durchschlafstörungen. Ataxie bei höherer Dosierung. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö. Selten Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen. Anorexie, Geschmacksirritationen. Hyponatriämie, Hypotonie. Exanthem, Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom. In Einzelfällen Hypothyreose, Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, allergische Alveolitis. Leberfunktionsstörungen (Hepatitis, Anstieg der γ -GT).

Hinweise für den Gebrauch

Wegen der Suppression der Glukokortikoidsynthese der Nebenniere regelmäßige tägliche orale Substitution von Kortison (Hydrokortison 20 + 10 mg oder Kortisonacetat 25 + 12,5 mg, kann bei niedriger Dosierung und guter Überwachung evtl. unterbleiben). Bei Tagesdosis > 500 mg sukzessive tägliche Dosissteigerung um 250 mg.

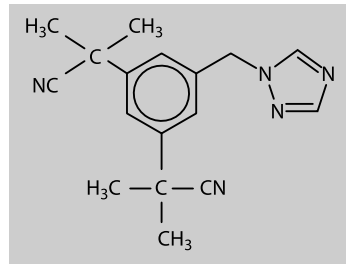
Induktion des Abbaus und damit mögliche Wirkungsabschwächung von Kortikosteroiden, Medroxyprogesteronacetat, Theophyllin, Digitoxin, Cumarinderivaten, oralen Antidiabetika, hormonellen Antikonzeptiva. Vermindertes Reaktionsvermögen. Keine Anwendung während der Schwangerschaft bzw. während der Stillzeit.

Besonderheiten

Als Derivat des Sedativums Glutethimid früher auch als Antiepileptikum in Gebrauch. Irreversible Thrombozytopenie. Verstärkung der Wirkung von Warfarin. Schwere Hyponatriämie in Kombination mit Diuretika. Kontrolle der Schilddrüsenparameter bei älteren Patienten, die täglich 1000 mg oder mehr Aminoglutethimid erhalten. Synergismus mit Formestan und keine komplette Kreuzresistenz bei sequentieller Gabe. Kein Synergismus mit Medroxyprogesteronacetat.

Auch zur Behandlung von Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen des Mannes und Cushing-Syndrom bei Nebennierenrindenadenom oder ekto-pischer ACTH-Produktion. Stimulation von NK-Zellen.

Anastrozol



Pharmakologie

Nicht-steroidaler selektiver Aromatasehemmer (siehe bei Aminoglutethimid und bei Formestan). Aromatasehemmung ca. 200mal stärker als durch Aminoglutethimid. Die Aromatisierungsrate wird um mehr als 95% und die Plasma-Östrogenspiegel werden um mehr als 80% – manchmal bis unter die Nachweisgrenze – gesenkt. Orale Bioverfügbarkeit 80–85%. Plasmaproteinbindung ca. 40%. Metabolisierung in der Leber und nach Glukuronidierung Ausscheidung der Metaboliten weitgehend über die Nieren. Plasma-Eliminationshalbwertszeit 40 bis 50 h. Nach 7 Tagen wird ein stabiler Wirkspiegel erreicht.

Zulassung

Fortgeschrittenes Mammakarzinom postmenopausal.

Dosierung

1 mg täglich p.o.

Nebenwirkungen

Hitzewallungen, trockene Scheide, leichter Haarausfall, Magen-Darm-Beschwerden, vorübergehende Übelkeit, Schwächegefühl, Somnolenz, Kopf-

schmerzen, Hautausschlag. Leberenzymveränderungen, geringer Anstieg des Gesamtcholesterins. Thromboembolien.

Hinweise für den Umgang

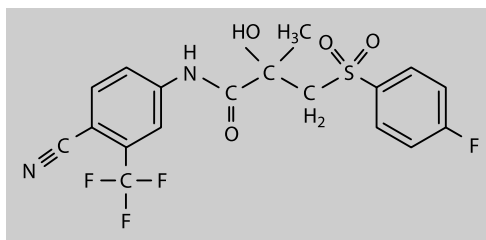
Keine Kortisonsubstitution erforderlich. Antagonismus mit exogen zugeführten Östrogenen. Kontraindiziert in Schwangerschaft bzw. Stillzeit, bei einer Kreatininclearance < 20 ml/min, bei schweren Leberfunktionsstörungen.

Bemerkungen

Die Substanz ist hämodialysierbar. Keine relevanten Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die über das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber metabolisiert werden. 10 mg Tagesdosis sind nicht effektiver als die empfohlene 1-mg-Dosis. Keine Gewichtszunahme im Vergleich zu hochdosierten Gestagenen.

30

Bicalutamid



Pharmakologie

Nicht-steroidales, langwirkendes Antiandrogen. Kompetitive Blockierung des Androgenrezeptors. L/R-Racemat, die R-Form ist der Wirkstoff. Reaktiver Anstieg der LH-, Testosteron-, Östradiol- und Prolaktinspiegel. Gute orale Bioverfügbarkeit. Die R-Form wird langsamer resorbiert und erreicht erst nach ca. 1 Monat stabile Spiegel. 96% Bindung an Plasmaproteine. Metabolisierung durch Oxidation und Glukuronidierung in der Leber. Ausscheidung teilweise mit dem Stuhl und teilweise mit dem Urin. Plasmahalbwertszeit ca. eine Woche.

Indikation

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom.

Dosierung

50 mg einmal täglich p.o.

Nebenwirkungen

Häufig: Hitzewallungen, verminderte Libido, Potenzstörungen. Gelegentlich Juckreiz, Gynäkomastie, Empfindlichkeit der Brustwarzen, Spannungsfühl der Brust, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhö, Leberfunktionsstörungen, Anämie, Schwindel, Schläfrigkeit, Hautausschlag, Schwitzen, Hirsutismus, trockene Haut, Gewichtszunahme, Diabetes mellitus, Ödeme, Schwächegefühl, Schüttelfrost, Beckenschmerzen, Schmerzen. *Selten:* Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Magen-Darm-Beschwerden, Erbrechen, Schlaflosigkeit, Atemnot, nächtliches Wasserlassen, Haarausfall, Gewichtsverlust. *Einzelfälle:* Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, EKG-Veränderungen, Thrombozytopenie.

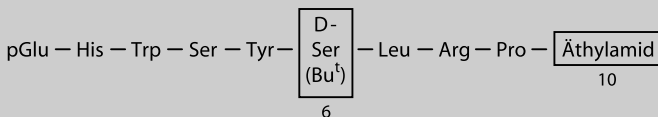
Hinweise für den Umgang

Nicht anwenden bei mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen (verzögerte Elimination). Regelmäßige Überwachung der Leberfunktion. Interaktionen mit Substanzen, die im Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber metabolisiert werden: z.B. Cimetidin, Ketoconazol, können die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und theoretisch zu vermehrten Nebenwirkungen führen, die Kombination mit Antikoagulanzen vom Cumarintyp, z.B. Warfarin, kann zu einer Veränderung der Prothrombinzeit führen.

Bemerkungen

Interstitielle Pneumonitis. Dyspnoe. Hepatitis. Sehstörungen. Bei Progression gelegentlich Wiederansprechen durch den Entzug des Medikamentes. Tagesdosis bis zu 200 mg sind tolerabel.

Buserelin



Pharmakologie

GnRH-Agonist („Superagonist“). Siehe auch bei Goserelin. Modifikation an Aminosäuren 6 (D-O-Tertiärbtylserin) und 10 (Äthylamid). Die freie Substanz wird innerhalb von 60 min vollständig enzymatisch abgebaut (Peptidasen in Leber, Niere, anderen Geweben). Die am Rezeptor haftende

Substanz wird langsamer enzymatisch abgebaut (Halbwertszeit am Rezeptor 10 h).

Zulassung

Prostatakarzinom.

Dosierung

Subkutan 0,5 mg pro Dosis 3mal täglich. 6,3 mg Depot s.c. alle 2 Monate. Nasal: 0,1 mg pro Dosis 12mal täglich 1 Sprühstoß, evtl. nach $3 \times 0,5$ mg in 1 Woche subkutan Umstellung auf nasale Applikation.

Nebenwirkungen

Siehe auch bei Goserelin. Selten Nasenbluten. Einzelfälle von Überempfindlichkeit (auch Schock) und Thrombosen (auch Lungenembolie). Gastrointestinale Störungen.

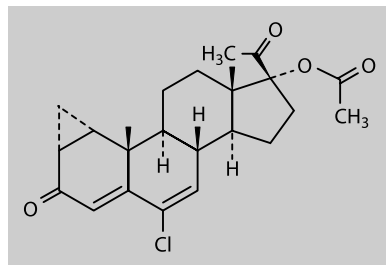
Hinweise für den Gebrauch

Siehe auch bei Goserelin. Andere hypophysäre Regelkreise bleiben intakt (z.B. Sekretion von Prolaktin, Wachstumshormon, ACTH, TSH).

Besonderheiten

Siehe bei Goserelin. Auch zur Therapie von Mammakarzinomen (auch beim Mann). Ein direkter Antitumoreffekt wird diskutiert. Behandlung einer refraktären Anämie („pure red cell aplasia“).

Cyproteronacetat



Pharmakologie

Steroidales Antiandrogen. Kompetitive Hemmung der Androgenwirkung an den Erfolgsorganen. Interferenz mit der Androgenbindung am Androgenrezeptor. Möglicherweise auch Störung der Translokation des An-

drogenrezeptors vom Plasma in den Zellkern. Antigonadotrope Wirkung: Hemmung der Freisetzung von LH und der Testosteronproduktion nach 1–2 Wochen durch negative Feedbackwirkung auf Hypothalamus und Hypophyse. Zusätzliche gestagene Effekte.

Nach p.o. Gabe rasche und vollständige Resorption. Nach i.m. Gabe werden Wirkspiegel über 10–14 Tage aufrechterhalten. Elimination über die Nieren bzw. nach Glukuronidierung über die Galle. Terminale Halbwertszeit 38 ± 10 h.

Zulassung

Prostatakarzinom.

Dosierung

Nach Orchiektomie 100–200 mg p.o. täglich oder 300 mg i.m. 2wöchentlich. Ohne Orchiektomie 200–300 mg p.o. täglich oder 300 mg i.m. wöchentlich.

Nebenwirkungen

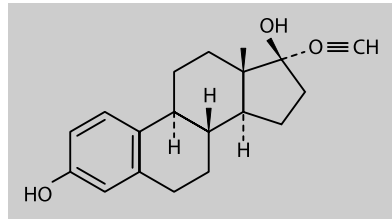
Hemmung der Spermatogenese, Gynäkomastie. Abnahme von Libido und Potenz. Müdigkeit, Antriebsminderung. Unruhezustände, depressive Verstimmung. Störung der Leberfunktion. Verminderte Glukosetoleranz bei Diabetikern. Eingeschränktes Reaktionsvermögen.

Hinweise für den Gebrauch

Kontraindiziert bei Lebererkrankungen, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, bei schweren chronischen Depressionen und anamnestischen thromboembolischen Prozessen, bei Sichelzellenanämie, anamnestischen Lebertumoren und schwerem Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen. Bei Intoxikation durch Hämoperfusion eliminierbar.

Besonderheiten

Zusätzliche Gabe zu GnRH-Analoga zur Vermeidung des „Flarephänomens“ in der frühen Behandlungsphase bei Prostatakarzinom (totale, komplette Androgensuppression). Aufgrund von experimentellen Untersuchungen werden androgene Nebeneffekte diskutiert, sind aber in der klinischen Situation der Prostatakarzinombehandlung sehr wahrscheinlich nicht relevant. Führt zur Atrophie von normalem Prostatagewebe (z.B. bei Prostatahypertrophie). In Einzelfällen Entstehung von Leberzellkarzinomen.

Ethinylestradiol(propansulfonat)**Pharmakologie**

Synthetisches Östrogen. Propansulfonatderivat des Ethinylestradiols. Speicherung als „Prodrug“ im Fettgewebe und langsame Freisetzung der Wirkform Ethinylestradiol. Antigonadotrope Wirkung durch negativen Feedback auf die LH/FSH-Sekretion der Hypophyse. Stimulation der Biosynthese des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG), dadurch verstärkte Testosteronbindung und Absenkung der freien Wirkform des Testosterons.

Nach oraler Gabe maximale Plasmakonzentrationen nach 1–6 h. Bioverfügbarkeit 75%. Terminale Halbwertszeit 70–76 h. Elimination der Metaboliten hauptsächlich über die Fäzes (ca. 60% in 8 Tagen).

Zulassung

Prostatakarzinom.

Dosierung

1–2 mg p.o. einmal pro Woche.

Nebenwirkungen

Gewichtsschwankungen, Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen (auch migräneartig), Schwindel, Beinkrämpfe, Ödeme. Thromboembolien, Koronarsklerose, Angina pectoris, Myokardinfarkt. Leber-venen- bzw. Mesenterialvenenthrombose. Depressive Zustände. Zunahme epileptischer Anfälle. Sehstörungen. Hörsturz. Hautreaktionen (Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme, Pruritus, Pigmentverschiebungen, Chloasma, Lichtsensibilisierung). Hypertonie. Cholestatischer Ikterus, anikterische Hepatitis, Verstärkung einer Porphyrie. Feminisierung, Potenzstörung, Libidoverlust.

Hinweise für den Gebrauch

Kontraindiziert bei schweren Nierenfunktionsstörungen, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom.

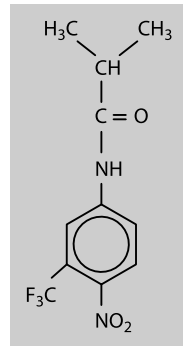
Verlangsamte Ausscheidung (erhöhte Spiegel) von Theophyllin, (Amino-) Phenazon, Methaqualon, Alprazolam, Chlordiazepoxid, Pethidin, Prednisolon, Metoprolol, Imipramin, Benzodiazepinen. Beschleunigter Abbau durch Barbiturate, Rifampicin, Griseofulvin, Phenylbutazon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon. Bei Diabetikern Verminderung der Kohlenhydrattoleranz. Unter hohen Dosen von Ascorbinsäure kann der Östrogenspiegel erhöht, unter Antiepileptika und Breitbandantibiotika erniedrigt sein.

Kontraindikationen sind akute und chronisch fortschreitende Lebererkrankungen, vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren, Pankreatitis, thromboembolische Erkrankungen, Gerinnungsstörungen mit Hyperkoagulabilität, behandlungsbedürftige Hypertonie, schwerer Diabetes mellitus, Sichelzellenanämie, schwere Fettstoffwechselstörungen, Otosklerose, Migräne (Migraine accompagnée).

Besonderheiten

Die Ausbildung einer Gynäkomastie kann durch vorherige Bestrahlung der Brustdrüsen mit 2mal 3 Gy vermieden werden. Bei ausgedehnter Skelettmetastasierung besteht in der anfänglichen Therapiephase das Risiko der Induktion einer Hyperkalzämie.

Flutamid



Pharmakologie

Reines nichtsteroidales Antiandrogen ohne primäre andere hormonelle Effekte. Metabolisierung der „Prodrug“ Flutamid hauptsächlich in der Leber zum aktiven Metaboliten Hydroxyflutamid. Kompetitive Blockierung der Androgenrezeptoren. Dadurch kann Dihydrotestosteron nicht mehr in die Zellen aufgenommen werden und das Tumorstadium nicht mehr stimulieren. Verminderte Umwandlung von Testosteron zu seiner intrazellulären Wirkform Dihydrotestosteron. Abnahme der DNS-Synthese in Prostatakarzinomzellen.

Nach oraler Gabe rasche und vollständige Resorption. Proteinbindung 94–96%. Elimination über die Nieren. Terminale Halbwertszeit 5–6 h (Hydroxyflutamid).

Zulassung

Prostatakarzinom.

Dosierung

750 mg p.o. täglich.

Nebenwirkungen

Gynäkomastie, Überempfindlichkeit der Brustwarze. Gelegentlich Kolostromsekretion. Selten kardiovaskuläre Störungen, Erbrechen, Übelkeit, Appetit- und Schlaflosigkeit, Müdigkeit. Vereinzelt verringerte Libido und Spermienproduktion, vorübergehende Leberfunktionsstörungen (sehr selten hepatische Enzephalopathie und Lebernekrose). Gelegentlich Durstgefühl, Sodbrennen, ulkusartige Schmerzen, Diarrhö (selten therapie-limitierend), Obstipation. Hitzewallungen, Schwindel, Schwäche, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Arthralgie, Herzschmerzen. Hämolytische Anämie, megalozytäre Anämie. Hauterscheinungen (Pruritus, Ekchymosis, lupusartiges Syndrom, Herpes zoster). Photosensibilisierung (mit Erythem, Ulzerationen, Blasenbildung, epidermaler Nekolyse). Malaise.

Hinweise für den Gebrauch

Dosisreduktion bei Leberfunktionsstörungen. Maßnahmen zur Kontrazeption sollten strengstens eingehalten werden. Unter gleichzeitiger Gabe von Warfarin kann die Prothrombinzeit verlängert werden. Der Urin kann durch Metaboliten bernsteinfarben oder grünlich-gelb verfärbt sein. Im Fall einer Intoxikation kann die Substanz wegen ihrer starken Proteinbindung nicht durch Dialyse eliminiert werden.

Besonderheiten

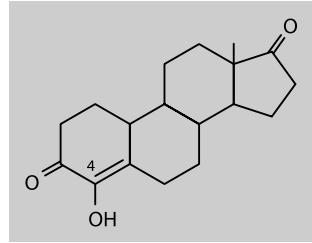
Durch die Androgenblockade kann es reaktiv zum Anstieg der Serumspiegel von LH, Testosteron, Östrogen kommen. Libido und Potenz bleiben fast immer erhalten (manchmal auch gesteigert).

Gleichzeitige Verwendung mit GnRH-Analoga zur „kompletten Androgenblockade“ und zur Vermeidung eines „Flarephänomens“ in der Anfangsphase einer GnRH-Analogbehandlung bei Prostatakarzinom. „Flutamidzugssyndrom“ (Abfall von PSA und Tumorrückbildung nach Absetzen von Flutamid). Die Ausbildung einer Gynäkomastie kann durch vorherige Bestrahlung der Brustdrüsen mit 2mal 3 Gy vermieden werden. Im

Tierversuch Methämoglobinbildung. Schwere reversible Granulozytopenie. Cholestase. Fulminante „Flutamid-Hepatitis“ mit extensiver Leberzellnekrose.

Formestan

(4-Hydroxyandrostendion; 4-OHA)



Pharmakologie

Steroidaler selektiver Aromatasehemmer (Östrogenentzug, „Antiöstrogen“). Wirkung kompetitiv an der Cytochrom-P450-haltigen Aromatase. Nach einmaliger Gabe fallen die zirkulierenden Spiegel von Östradiol und Östron rasch ab und bleiben für mindestens 14 Tage unter 50% des Ausgangswertes.

Durch die Hemmung des Enzyms Aromatase wird der letzte Schritt der Biosynthese von Östrogenen aus androgenen Vorstufen (Androstendion und Testosteron) verhindert. Aromatasehemmung 30- bis 60mal stärker als durch Aminoglutethimid. Es kommt zum Absinken der peripher zirkulierenden Spiegel von Östron und Östradiol. Eine effektive Verminderung der zirkulierenden Östrogene ist nur bei Patientinnen in der Postmenopause zu erwarten, bei denen außerhalb der Ovarien eine Restsynthese von Östrogenen stattfindet (z.B. in der Nebennierenrinde, im Fettgewebe, im Mammagewebe, auch im Mammakarzinomgewebe), Absenkung der Östrogenspiegel um 50–70%. Bei prämenopausalen Patientinnen wird durch die Stimulation der Achse Hypothalamus – Hypophyse – Ovar die Östrogenproduktion aufrechterhalten.

Nach intramuskulärer Gabe langsame Freisetzung. Plasmaspitzenkonzentrationen werden nach 1–2 Tagen erreicht. Rasche hepatische Metabolisierung und Glukuronidierung. Elimination über die Nieren. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 6–10 Tage.

Zulassung

Fortgeschrittenes Mammakarzinom postmenopausal oder nach Ovariectomie.

Dosierung

250 mg i.m. einmal alle 2 Wochen.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit. Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen. Hautausschlag und Juckreiz. Hitzewallungen, Schmierblutungen. Müdigkeit. Myalgien. Selten anaphylaktische Reaktionen (möglicherweise eher eine versehentliche Injektion in ein Gefäß als eine anaphylaktische Reaktion). Schmerzen, palpable Knoten und selten Abszesse an den intramuskulären Injektionsstellen. Einzelfall mit tiefer Venenthrombose bzw. Hypoglykämie.

Hinweise für den Gebrauch

Im Gegensatz zu anderen nichtselektiven Aromatasehemmern kein Einfluß auf die Synthese anderer Steroide wie z.B. Kortisol oder Aldosteron. Deshalb ist keine Substitution von Kortison erforderlich. Insgesamt relativ geringes Nebenwirkungspotential.

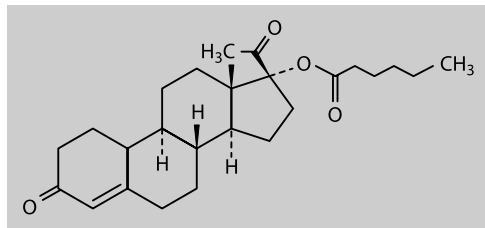
Besonderheiten

Keine Veränderungen der Spiegel von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG), Dehydroepiandrosteronsulfat oder der Gonadotropine LH und FSH. Die aus Tierversuchen bekannte androgenen Nebenwirkungen treten bei der oben genannten Dosierung nicht auf.

Da auch die intratumorale Aromatase gehemmt werden kann, eröffnen sich evtl. therapeutische Ansätze für Frauen mit hormonrezeptornegativen Mammakarzinomen. Gelegentliches Ansprechen bei primärer Tamoxifenresistenz. Additive Wirkung bei Kombination mit Aminoglutethimid.

Prinzipiell ist Formestan auch nach oraler Applikation wirksam. Weitere klinische Studien sind erforderlich.

Gestonoroncaproat



Pharmakologie

Progestagen. Gestagenwirkung s. bei Medroxyprogesteronacetat. Bei hoher Dosierung bei prämenopausalen Frauen antigonadotrope Wirkung mit folgender Reduktion der Östrogenproduktion. In der Postmenopause Verminderung der Gonadotropinausschüttung. Kein Einfluß auf die Neben-

nierenrindenfunktion. Vollständige Bioverfügbarkeit aus i.m. Depot. Wirkspiegel wird bis zu 2 Wochen aufrechterhalten. Elimination vorwiegend über die Fäzes. Terminale Halbwertszeit nach i.m. Gabe $7,5 \pm 3,1$ Tage.

Zulassung

Endometriumkarzinom, Mammakarzinom, Prostataadenom.

Dosierung

200 mg i.m. 1- oder 2mal wöchentlich.

Nebenwirkungen

Akne, Gewichtszunahme, depressive Verstimmungen, Libidoveränderungen, irreguläre Menstruationsblutungen. Gelegentlich Hirsutismus. Selten allergische Hautreaktionen. Müdigkeit. Kopfschmerzen (migräneartig). Sehstörungen, Hörstörungen. Sensorische Ausfälle. Nervosität. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation. Selten Leberfunktionsstörungen mit Cholestase, Ikterus. Flüssigkeitsretention (Ödeme). Selten Blutdruckanstieg. Beeinträchtigung der Glukosetoleranz. Cholesterinanstieg. Gelegentlich Galaktorrhö, Mastopathie, Virilisierung. Phlebitiden, Thromboembolien, tiefe Beinvenenthrombosen. Selten Anstieg von Gerinnungsfaktoren. Selten im Zusammenhang mit der Injektion Hustenreiz, Atemnot, Kreislaufdysregulation. Möglichkeit der Induktion einer Hyperkalzämie. Möglichkeit der Induktion von Lebertumoren.

Hinweise für den Gebrauch

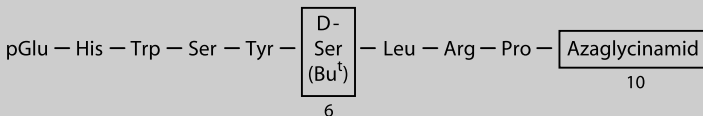
Verminderte Glukosetoleranz bei Diabetikern (eingeschränkte Wirkung von Antidiabetika).

Besonderheiten

Siehe auch bei Medroxyprogesteronacetat.

Das Medikament ist durch Hämoperfusion aus dem Kreislauf entfernbar.

Goserelin



Pharmakologie

Gonadotropin-Releasinghormon-Agonist (GnRH-Agonist). GnRH-ähnliches Oligopeptid mit 10 Aminosäuren. Modifikation gegenüber dem physiologischen GnRH an Aminosäuren 6 (D-O-Tertiärbutylserin) und 10 (Azaglycinamid). Durch diese Modifikation wirkt das Peptid als „Superagonist“ mit höherer Aktivität und längerer Halbwertszeit: Die Hypophyse wird überstimuliert und unterliegt nicht mehr der physiologischen pulsatilen GnRH-Stimulation. Die Zahl der hypophysären GnRH-Rezeptoren nimmt ab („down-regulation“). Folge sind eine sukzessive Entleerung der Gonadotropine LH und FSH aus der Hypophyse und der periphere Mangel an diesen Gonadotropinen. Damit sistiert die Produktion der Sexualhormone in Hoden bzw. Ovarien („medikamentöse Kastration“). Eine direkte Beeinflussung von Tumorzellen durch GnRH-Agonisten wird diskutiert.

Nach subkutaner Applikation ist die Bioverfügbarkeit 100%, und es erfolgt eine (fast) regelmäßige Freisetzung der Wirksubstanz aus dem Implantat (ca. 120 µg pro Tag, mit leichter Zunahme in den ersten 2 Wochen und dann langsamer Abnahme bis zum Ende der 4. Woche). Mittlere Halbwertszeit der freien Substanz 4,2 h.

Zulassung

Prostatakarzinom, auch wirksam beim Mammakarzinom.

Dosierung

Subkutan 3,6 mg: ein Implantat alle 28 Tage oder 10,8 mg s.c. alle 12 Wochen.

Nebenwirkungen

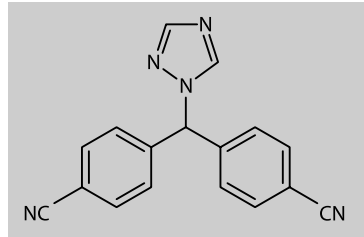
In der ersten Therapiephase evtl. Zunahme von Knochenschmerzen oder anderen tumorbedingten Beschwerden. Schlafstörungen. Hitzewallungen. Schwitzen. Depressionen. Kopfschmerzen. Potenz- und Libidoverlust. Bei Männern selten Mastodynie oder Gynäkomastie, Hodenatrophie. Bei Frauen Amenorrhö und Postmenopausensymptomatik. Reizungen an der Implantatstelle. Selten Hautausschlag.

Hinweise für den Gebrauch

Durch die Wirkung des „Superagonisten“ kann es in der Anfangsphase der Therapie (3–5 Tage) zu einer vermehrten Abgabe von Gonadotropinen aus der Hypophyse kommen. Eine dadurch induzierte Überproduktion von Sexualhormonen kann vorübergehend zu einer verstärkten Symptomatik

(„Flarephänomen“) bei hormonabhängigen Tumoren bzw. Metastasen führen (auch Hyperkalzämie). Bei Patienten mit Prostatakarzinom zur Vermeidung der durch die anfänglich erhöhte Testosteronausschüttung möglichen Symptomverschlechterung Kombination mit einem Antiandrogen (komplette Androgenblockade). Kastrationswerte der Sexualhormone werden nach 2–3 Wochen erreicht. Einzelfall mit Hypophysenapoplexie nach Goserelin. Behandlung einer Lymphangiomyomatose der Lungen. Induktion einer Osteoporose. Rektusscheiden-Hämatom nach „subkutaner“ Anwendung.

Letrozol



Pharmakologie

Selektiver nicht-steroidaler Aromatasehemmer (siehe auch bei Aminoglutethimid und bei Formestan). Aromatasehemmung ca. 200mal stärker als durch Aminoglutethimid. Vollständige Absorption bei oraler Gabe. 60% Plasmaproteinbindung. Verteilungsvolumen ca. 1,9 l/kg. Absenkung der Plasma-Östrogenspiegel um 75–95%. Der maximale therapeutische Effekt wird nach 2–3 Tagen, stabile Plasmakonzentrationen werden nach 2–6 Wochen erreicht. Metabolisierung in der Leber und der vorwiegend glukuronidierten Metaboliten über die Nieren. Terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit 2 Tage.

Zulassung

Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium bei postmenopausalen Frauen mit Rezidiv oder Progression nach einer Behandlung mit Anti-östrogenen.

Dosierung

2,5 mg täglich p.o.

Nebenwirkungen

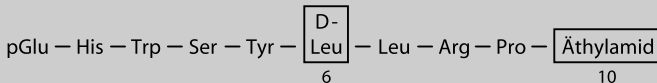
Kopfschmerzen, Übelkeit, periphere Ödeme, Müdigkeit, Hitzewallungen, leichter Haarausfall, Hautausschlag, Erbrechen, Dyspepsie, Gewichtszu-

nahme, Muskelschmerzen, Anorexie. In Einzelfällen Vaginalblutung, Leukorrhö, Obstipation, Thrombophlebitis, Gewichtsverlust, generalisierte Ödeme, Schwindel, Atemnot.

Hinweise für den Umgang

Kontraindiziert in Schwangerschaft bzw. Stillzeit. „Vorsichtige“ Anwendung bei Kreatininclearance < 30 ml/min und bei Leberfunktionsstörungen. Konkrete Angaben für eventuelle Dosisanpassungen können nicht gemacht werden. Keine gleichzeitige Gabe von Substanzen, deren Verfügbarkeit von den Cytochrom-P450-Enzymen 2A6 und 2C19 abhängt.

Leuprorelin



Pharmakologie

GnRH-Agonist („Superagonist“). Siehe auch bei Goserelin. Modifikation an Aminosäuren 6 (D-Leucin) und 10 (Äthylamid).

Zulassung

Prostatakarzinom, auch wirksam bei Ovarialkarzinom und Endometriumkarzinom.

Dosierung

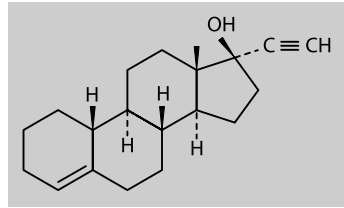
Subkutan: monatlich ein Depot mit 3,75 mg oder dreimonatlich ein Depot mit 10,72 mg oder täglich 1 mg Injektionslösung.

Nebenwirkungen

Siehe auch bei Goserelin. Selten Appetitverminderung, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Enzymerhöhung (LDH, SGOT, SGPT). Verschwommenes Sehen.

Hinweise für den Gebrauch

Siehe auch Goserelin.

Lynestrenol**Pharmakologie**

Halbsynthetisches Gestagen (19-Nortestosteronderivat). Rasche Resorption nach oraler Gabe. Maximale Plasmaspiegel nach 4 h. Metabolismus in der Leber (Hydroxylierung zu Norethisteron) und Ausscheidung über die Niere als Glukuronid oder Sulfat. Terminale Halbwertszeit 17–21 h.

Zulassung

Endometriumkarzinom.

Dosierung

10–15 mg (maximal 50 mg) p.o. täglich.

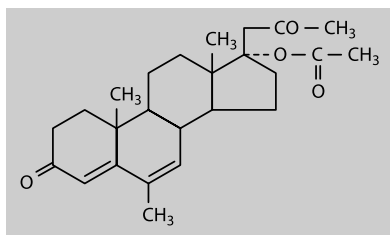
Nebenwirkungen

Akne, Gewichtszunahme, depressive Verstimmungen, Libidoveränderungen, irreguläre Menstruationsblutungen. Veränderungen des Zervixsekretes, Scheideninfektionen (z.B. Candidiasis). Gelegentlich Hirsutismus, Chloasma und selten allergische Hautreaktionen. Müdigkeit. Kopfschmerzen (migräneartig). Sehstörungen, Hörstörungen. Sensorische Ausfälle. Nervosität. Stimmungsschwankungen. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation. Selten Leberfunktionsstörungen mit Cholestase, Ikterus, vermehrte Gallensteinbildung. Flüssigkeitsretention (Ödeme). Selten Blutdruckanstieg. Beeinträchtigung der Glukosetoleranz. Cholesterinanstieg. Gelegentlich Galaktorrhö, Mastopathie, Brustschmerzen. Phlebitiden, Thromboembolien, tiefe Beinvenenthrombosen. Selten Anstieg von Gerinnungsfaktoren.

Hinweise für den Gebrauch

Kontraindiziert bei Schwangerschaft, schweren Leberfunktionsstörungen, Dubin-Johnson- oder Rotor-Syndrom.

Bei Diabetikern verminderte Kohlenhydrattoleranz (geringere Effektivität von Antidiabetika). Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle vermindert die Resorption. Verminderte Wirkung bei Kombination mit Induktoren des hepatischen Cytochrom-P450-Enzymsystems (z.B. Barbiturate, Hydan-toine, Tetrazykline, Rifampicin).

Medroxyprogesteronacetat (MPA)**Pharmakologie**

Synthetisches Gestagen (17 α -Hydroxyprogesteronderivat). Antiöstrogene und antiandrogene Effekte. Wirkungsmechanismus über Blockade von Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe, Aktivierung von Steroiddehydrogenasen im Uterus, Absenkung der Plasmaspiegel von LH, FSH und ACTH, direkte Hemmung der Steroidhormonsynthese in Nebennierenrinde (Androgene, Glukokortikoide) und Ovarien (Östrogene), Induktion der Aktivität von 5- α -Reduktase in der Leber und dadurch beschleunigter Steroidmetabolismus und Abnahme der zirkulierenden Spiegel von Androgenen und Östrogenen. Durch erhöhte Aktivität der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase vermehrte Umwandlung von Östradiol in das weniger wirksame Östron (damit relativer Östrogenmangel). Durch Drosselung der Proteinsynthese verminderte Bildung von Östrogenrezeptoren. Direkter zytotoxischer Effekt durch Störung der DNS- und RNS-Synthese.

Rasche Resorption nach oraler Gabe. Langsame Freisetzung nach i.m. Gabe. Höchste Gewebekonzentrationen in Leber, Ovarien, Fettgewebe. Bindung an Plasmaproteine 93–95%. Medroxyprogesteronacetat durchdringt die Blut-Hirn-Schranke (Spiegel ca. 10% der Plasmaspiegel). Es überschreitet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Vorwiegend hepatischer (und auch renaler) Metabolismus (Desacetylierung) und Konjugierung mit biliärer sowie renaler (25–45%) Ausscheidung. Nur minimaler enterohepatischer Kreislauf. Terminale Plasmahalbwertszeit nach p.o. Gabe 30–60 h, nach i.m. Gabe ca. 6 Wochen.

Zulassung

Mammakarzinom, Endometriumkarzinom.

Dosierung

Peroral: bei Mammakarzinom 400–1200 mg täglich (Erhaltungsdosis meist 500 mg), bei Endometriumkarzinom 200–600 mg. Intramuskulär: bei

Mammkarzinom 5mal wöchentlich über 1 Monat 500 mg, dann 2mal 500 mg wöchentlich, bei Endometriumkarzinom 1mal 1000 mg wöchentlich.

Nebenwirkungen

(s. auch bei anderen Gestagenen, z.B. Lynestrenol)

Appetit- und Gewichtszunahme. Gelegentlich cushingoides Symptome, Ödeme, Muskelkrämpfe, leichter Tremor, erhöhter Blutdruck, Hautausschläge, verminderte Glukosetoleranz. Kopfschmerzen (migräneartig). Sehstörungen, Hörstörungen. Sensorische Ausfälle. Nervosität. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation. Selten Thrombophlebitis, Schweißausbrüche, Vaginalblutungen, Veränderungen der Regelblutung, Spannungsgefühle in der Brust und Galaktorrhö. Mastopathie, Virilisierung. Libido-Veränderungen. Selten Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, cholestatischer Ikterus, Cholesterinanstieg. Depressive Verstimmungen, Verstärkung einer bestehenden Depression. Sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Akne, Hirsutismus, leichtes Ansteigen der Körpertemperatur. Vereinzelt Haarausfall. Vorübergehende Leukozytose/Thrombozytose. Selten Anstieg von Gerinnungsfaktoren. Selten allergische Hautreaktionen. Möglich sind auch Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber den in der Oralsuspension und i.m. Suspension enthaltenen p-Hydroxybenzoesäureester. Abszeßbildung nach i.m. Injektion.

Hinweise für den Gebrauch

Bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglutethimid Induktion des hepatischen Metabolismus und damit beschleunigte Elimination und verminderte Bioverfügbarkeit von Medroxyprogesteronacetat.

Kontraindikationen sind Thrombophlebitiden, Thromboembolien, apoplektische Insulte, Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Leberfunktionsstörungen, Hyperkalzämie bei Knochenmetastasen. Die Therapie sollte nicht fortgeführt werden, wenn während der Behandlung folgende Symptome eintreten: thromboembolische Komplikationen, Netzhautschädigungen, Papillenödem, unkontrollierbarer Hypertonus oder Diabetes mellitus, plötzlich auftretende Migräne. Einzelfall mit Hyperventilationssyndrom.

Besonderheiten

Serumspiegel-adaptierte Therapieführung (Aufrechterhaltung von mindestens 100ng/ml, eine Resistenzentwicklung geht meist mit abfallenden Spiegel einher). Die Substanz ist hämodialysierbar.

Nutzung „anaboler“ Effekte zur Behandlung der Tumorkachexie (auch bei hormonunabhängigen malignen Erkrankungen; s. auch bei Megestrol-

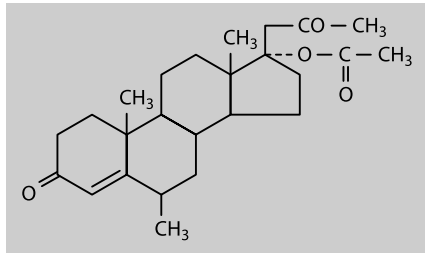
acetat). Knochenmarkprotektiver Effekt (weniger ausgeprägte Granulozytopenie und Thrombozytopenie unter zytostatischer Chemotherapie). Möglicherweise Stimulation der Granulozytopoese oder Arretierung von determinierten Knochenmarkstammzellen in der G₀-Phase des Zellzyklus und damit Protektion vor der Wirkung zellzyklusspezifischer Zytostatika. Besseres Ansprechen von Mammakarzinomen bei Expression des Androgenrezeptors. Abfall der Interleukin-6-Spiegel (korreliert mit Besserung der Lebensqualität).

Glukokortikoide Eigenwirkung von Medroxyprogesteronacetat (die subkutane Gabe von 100 mg Medroxyprogesteronacetat entspricht ca. 50 mg Kortison, deshalb kein Hypokortizismus trotz Hemmung der Steroidhormonproduktion in der Nebennierenrinde).

In hoher Dosierung wahrscheinlich direkte zytostatische Wirkung auf Mammakarzinomzellen. Fragliche geringe Antitumorwirkung von hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat bei Nierenzellkarzinomen. Behandlung von Prostatakarzinomen. Aufhebung der Multidrugresistenz (MDR).

Fatale Lungentoxizität in Kombination mit Bestrahlung. Beschleunigung der Osteoporoseentwicklung. Behandlung von Ovarialkarzinomen, Lymphangioliomyomatose, Granulosazelltumoren der Ovarien. Möglicher Effekt bei der Behandlung einer Blastenkrise, einer chronischen myeloischen Leukämie oder bei einem metastasierten Leiomyosarkom (mit positiven Progesteron- und Östrogenrezeptoren).

Megestrolacetat (MA, MGA)



Pharmakologie

Vollsynthetisches Gestagen (17 α -Hydroxyprogesteronderivat).

Wirkungsmechanismus s. auch bei Medroxyprogesteronacetat. Hochspezifische Bindung an Progesteronrezeptor. Downregulation der Progesteron- und Östrogenrezeptoren. Suppression der LH- und FSH-Ausschüttung. Aufhebung der Multidrugresistenz (MDR).

Nach oraler Gabe nahezu vollständige Resorption. Maximale Plasmaspiegel nach 2h. Erreichen von Steady-state-Konzentrationen nach 7 Tagen oraler Einnahme. Plasmaspiegel ca. 200ng/ml. Geringe Metabolisierung in

der Leber und Ausscheidung über die Fäzes (8–30%) und die Nieren (56–79%) innerhalb von 10 Tagen. Terminale Plasmahalbwertszeit 20–33 h.

Zulassung

Mammakarzinom, Endometriumkarzinom.

Dosierung

Bei Mammakarzinom 160 mg p.o. täglich fortlaufend, bei Uteruskarzinom 40–320 mg täglich p.o. fortlaufend.

Nebenwirkungen

(s. auch bei anderen Gestagenen, z.B. Medroxyprogesteronacetat, Lynestrenol)

Gewichtszunahme (bei 47% der Patientinnen). Selten Übelkeit, Störungen im Elektrolythaushalt, Muskelkrämpfe, Ödeme, Blutdruckanstieg, Thrombophlebitis, Thrombose, Embolie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, cushingoider Habitus, Hyperglykämie, Vaginalablutungen, Entzugsblutungen, Haarausfall, Karpaltunnelsyndrom.

Hinweise für den Gebrauch

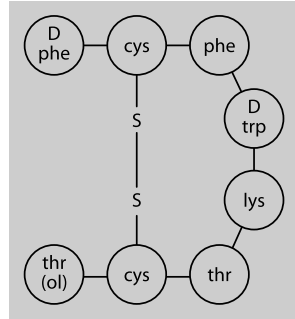
Keine Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen. Kontraindiziert während Schwangerschaft und Stillzeit. Relative Kontraindikation bei Patienten mit anamnestischer Thrombophlebitis. Risiko der Induktion eines Diabetes mellitus oder einer Nebennierenrindeninsuffizienz. Jedoch durch die Glukokortikoid-ähnliche Wirkung klinisch eher Ausbildung eines Cushing-Syndroms.

Besonderheiten

(s. auch bei Medroxyprogesteronacetat)

Nutzung „anaboler“ Effekte (Steigerung von Appetit und Nahrungsaufnahme, Induktion der Fettsynthese) zur Behandlung der Tumorkachexie (auch bei hormonunabhängigen malignen Erkrankungen). Behandlung von Prostatakarzinomen, Ovarialkarzinomen. Ausbildung posteriorer subkapulärer Katarakte. Transiente obere Einflußstauung.

Erfolgreiche Schwangerschaft nach Behandlung eines Endometriumkarzinoms in Kombination mit Tamoxifen. Metabolisierung zu Produkten, die möglicherweise in der Östradiolbestimmung kreuzreagieren („falsch-hohe“ Spiegel). Einzelfall mit Ansprechen von Mammakarzinom-Hirnmetastasen. Induktion einer Insulinresistenz. Verstärkung der Wirkung von Vincristin.

Octreotid**Pharmakologie**

Somatostatin-Analog. Zyklisches Disulfid (2 → 7) aus 8 Aminosäuren. Hemmung der Sekretion von hypophysärem Wachstumshormon, TSH, endokrinen Peptiden des Pankreas und Gastrointestinaltraktes sowie verschiedener gastrointestinaler Funktionen (Insulin, Glukagon, exokrine Pankreasfunktion, Magensäuresekretion, Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin, vasoaktives intestinales Peptid [VIP], gastrointestinale Transitzeit, Splanchnikusdurchblutung, portalvenöser Druck, Leberdurchblutung).

Rasche und komplette Resorption nach subkutaner Gabe. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 20 bis 30 min erreicht. Plasmaproteinbindung ca. 65%. Bindung an spezifische Membranrezeptoren. Im Vergleich zum physiologischen Somatostatin (Peptid aus 14 Aminosäuren, freigesetzt aus größeren Prohormonen) ist die modifizierte Peptidstruktur von Octreotid resistenter gegenüber enzymatischem Abbau. Plasmahalbwertszeit von physiologischem Somatostatin 2–3 min. Terminale Plasmahalbwertszeit von Octreotid nach subkutaner Gabe 90–110 min. Nach Bindung an die Rezeptoren beträgt die biologische Wirkdauer 6–8 h.

Enzymatischer Abbau hauptsächlich in der Leber. Elimination vorwiegend über die Leber, weniger über die Nieren (20 bis 25%). Totale Gesamtkörperclearance 160 ml/min. Gering verlängerte Plasmahalbwertszeit (140 min) bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet oder ob sie in die Muttermilch übergeht.

Zulassung

Endokrin aktive Tumoren des Gastrointestinaltraktes: metastasierende Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoidsyndroms wie Flush und schwere Durchfälle, Vipome mit starken wäßrigen Durchfällen, Glukagonome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrolytische migratorische Erythem. Einfluß auf Tumorwachstum nicht nachgewiesen.

Dosierung

Subkutan 0,05–0,1 mg, Steigerung bis 0,3–0,6 mg (maximal 1,5 mg) 1- bis 2mal täglich.

Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen bei subkutaner Anwendung. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Bauchschmerzen, Blähungen, Flatulenz, unregelmäßiger Stuhl, Diarrhö und z.T. schwere Steatorrhö. Selten Bild des akuten Abdomens. Postprandiale oder bei chronischer Anwendung permanente Hyperglykämie. Vereinzelt Leber- oder Gallenblasenfunktionsstörungen. Leberfunktionsstörungen mit dem Bild der Hepatitis. Gallensteinbildung durch Verminderung der Gallenblasenmotilität.

Hinweise für den Gebrauch

Bei Diabetikern evtl. Verminderung des Insulinbedarfs bzw. des Bedarfs an oralen Antidiabetika. Verminderte intestinale Resorption von Ciclosporin und Cimetidin. Sorgfältige Kontrollen der Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie/Hypoglykämie) werden empfohlen. Bei Langzeitbehandlung sollte die Gallenblase sonographisch auf Steinbildung überprüft werden.

Für Schwangerschaft bzw. Stillzeit gelten besonders strenge Indikationsstellungen, da entsprechende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen nicht vorliegen.

Besonderheiten

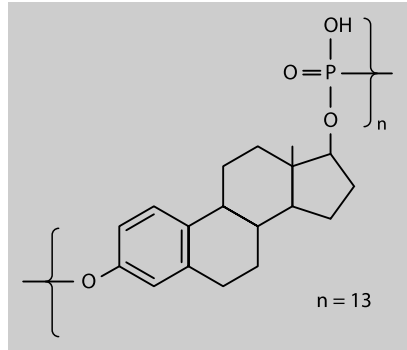
Behandlung von Wachstumshormon- und TSH-sezernierenden Adenomen der Hypophyse oder der Akromegalie. Selten Resistenzentwicklung (fragliche „Downregulation“ der Somatostatinrezeptoren in den Tumoren). Reboundphänomene nach Absetzen von Octreotid wurden nicht beobachtet. Behandlungsmöglichkeit bei medullären Schilddrüsenkarzinomen, niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, paraneoplastischer Hyperkalzämie oder Hypoglykämie, gastroenteropankreatischen Fisteln, Dumpingsyndrom, gastrointestinaler Hämorrhagie, Ösophagusvarizenblutungen. Behandlung der durch 5-Fluorouracil und andere Zytostatika (z.B. Irinotecan) induzierten Diarrhö oder der Asparaginase-induzierten Pankreatitis. Akute hypertensive Krise bei einem Patienten mit malignem Phäochromozytom.

Möglicherweise gezielter Einsatz zur Verbesserung der Stoffwechselsituation bei Diabetes mellitus vom Typ I.

Szintigraphie mit ¹²³I-markiertem Octreotid zur Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren wie z.B. Karzinoiden, Paragangliomen oder Inselzelltumoren (Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie). Evtl. auch direkter Anti-

tumoreffekt bei rezeptornegativen Tumoren. Verstärkung des Tamoxifen-effekts. Behandlung der Diarrhö bei Graft-versus-Host-Krankheit.

Polyestradiolphosphat



30

Pharmakologie

Östrogen. Polymerer Phosphorsäureester des Estradiols. Langsame enzymatische Freisetzung von 17- β -Estradiol. Hemmung der zellulären Testosteronaufnahme. Hemmung der 5- α -Reduktase und damit verminderte periphere Aktivierung von Testosteron zu 5- α -Dihydrotestosteron. Hemmung der Bindung von Dihydrotestosteron an den Rezeptorkomplex. Hemmung der DNS-Polymerase. Negativer Feedback auf die Sekretion von hypophysärem LH und FSH. Anstieg des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) und damit relative Verminderung des freien aktiven Testosterons. Anstieg der Serumprolaktinspiegel. Direkte zytotoxische Wirkung auf hormonabhängige Prostatakarzinomzellen.

Nach i.m. Injektion werden 2–3 Wochen lang Wirkspiegel aufrechterhalten. Innerhalb von 20 Tagen Abfall der Testosteronspiegel auf Kastrationswerte. Terminale Halbwertszeit ca. 4 Tage (stark schwankend, bis zu 70 Tage).

Zulassung

Prostatakarzinom.

Dosierung

Intramuskulär 80–160 mg alle 4 Wochen für 2–3 Monate, dann Dauertherapie mit 1mal monatlich 40–80 mg.

Nebenwirkungen

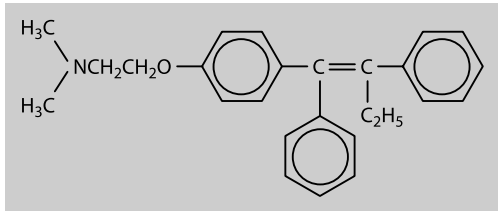
Gynäkomastie. Feminisierung. Libido- und Potenzstörungen. Psychische Alteration. Gewichtszunahme. Natrium- und Wasserretention. Thrombo-

embolien. Hypertonie. Verminderte Glukosetoleranz. Allergische Reaktionen auf den Hilfsstoff Mepivacain (Erythem, Asthma bronchiale, anaphylaktischer Schock).

Hinweise für den Gebrauch

Besondere Überwachung von Patienten mit kardiovaskulärer Anamnese. Kontrolle der Leberwerte. Kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen, aktiver Thrombophlebitis, Thromboembolien, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Sichelzellenanämie, Fettstoffwechselstörungen. Besondere Überwachung bei Patienten mit Epilepsie, Migräne, Herz-, Nieren-, Leberfunktionsstörungen, Hypertonie, Otosklerose, Porphyrie, Tetanie.

Tamoxifen (TAM)



Pharmakologie

Nichtsteroidales synthetisches Antiöstrogen (abgeleitet von Diethylstilbestrol, s. bei Fosfestrol).

Kompetitive Hemmung der Östrogenbindung an spezifische Rezeptoren. Besonders hohe Rezeptoraffinität des zu ca. 5% entstehenden Metaboliten 4-Hydroxytamoxifen. Blockierung des östrogenabhängigen Tumorzustands. Bei postmenopausalen Frauen Supprimierung von LH und FSH, Verminderung des freien Östradiols und des Prolaktins. Bei prämenopausalen Frauen Anstieg von LH und FSH mit Anstieg der Serumöstrogene. Induktion wachstumshemmender Faktoren (z.B. TGF- β , IGF-I). Induktion von Apoptose (auch bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren). Hemmung der Tumorzelladhäsion und -invasion. Hochregulierung des nukleären Östrogenrezeptorgehaltes. Anstieg der Östrogenserumspiegel. Hemmung der Angiogenese. Modulation der Multidrugresistenz (MDR-1).

Nach oraler Gabe in Form von Tamoxifendihydrogencitrat rasche Resorption. Maximale Serumspiegel nach 3–6 h. Steady state wird nach ca. 4 Wochen erreicht. Proteinbindung 99%. Anreicherung in Uterus, Leber, Niere, Pankreas. Metabolisierung in der Leber. Mittlere terminale Plasmahalbwertszeit 7 (3–21) Tage (für den Hauptmetaboliten N-Desmethyltamoxifen 14 Tage). Keine Liquörgängigkeit. Hauptsächlich biliäre Elimination (mit enterohepatischem Kreislauf). Ausscheidung im Stuhl als Glukuronide

und andere Konjugate. Akkumulation von Tamoxifen und Metaboliten bei älteren Patienten.

Zulassung

Mammakarzinom.

Dosierung

20 mg p.o. täglich.

Nebenwirkungen

Hautreaktionen (Erytheme, Exantheme, Juckreiz). Kopfschmerzen, Benommenheit, Depressionen. Sehstörungen (Katarakte, Hornhautveränderungen, Retinopathie, auch bei niedriger Dosierung). Geschmacksstörungen. Gastrointestinale Störungen. Hitzewallungen, Flüssigkeitsretention, Pruritus vulvae, Amenorrhö, Vaginalblutungen, Endometriumveränderungen, Ovarialzysten. Bei Behandlungsbeginn Induktion einer Hyperkalzämie. Thrombophlebitis, Thromboembolien. Passagere Leukozytopenie oder Thrombozytopenie. Arthralgien der kleinen Gelenke, Muskelkrämpfe, Myalgien. Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, Platzangst. Zerebrovaskuläre Insulte.

Sehr selten Leberversagen, Hepatitis, Fettleberhepatitis, Lebernekrose, Lungenembolie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, Panzytopenie, Endometriumhyperplasie/-polypose, psychotische Episoden (z.B. Verfolgungswahn), Enzephalopathie, Verlust der oberen Stimmoktave, Asthma.

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom ist bei Langzeitanwendung um den Faktor 2–4 erhöht. Kumulative Schwellendosis 35 g. Regelmäßige vaginale Uterussonographien wurden empfohlen. Diskutiert werden auch die Induktion von Lebertumoren und Wachstumsstimulation von Mammakarzinomen. Die Wachstumsstimulation bzw. Induktion eines Uterusleiomyoms bzw. -karzinoms, einer Endometriose, eines endometroiden Ovarialkarzinoms, Uterusleiomyosarkoms, Uterusfibromyoms sind beschrieben.

Insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen kann es zur Stimulation der Ovarien mit Ausbildung von polyzystischen Ovarien kommen (Komplikationen z.B. Stieldrehung und akutes Abdomen).

Hinweise für den Gebrauch

Keine Dosisreduktion bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen erforderlich. Nicht anwenden bei schwerer Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder Hyperkalzämie. Kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit. Die konsequente Anwendung nichthormoneller Verhütungsmethoden wird emp-

fohlen. Die Substanz ist durch Hämodialyse aus dem Blut entfernbar. Verstärkung der Wirkung von Warfarin bzw. Dicumarol. Erniedrigung der Spiegel trizyklischer Antidepressiva.

Besonderheiten

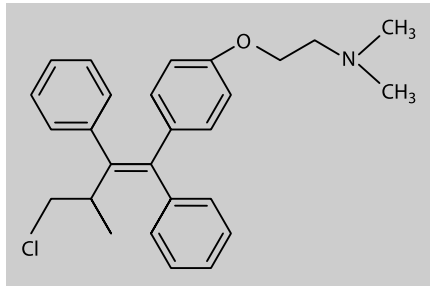
Das therapeutisch eingesetzte Trans(Z)-Isomer mit Betonung der *Anti*-östrogenwirkung und schwacher Östrogenwirkung. Trans(E)-Isomer mit typischer Östrogenwirkung. Bioäquivalenz von 20 mg oder 2×10 mg Tagesdosis. Flare-Phänomen mit Hyperkalzämie und transientser Panzytopenie.

Senkung des Cholesterinspiegels (um ca. 20%), v.a. der VLDL-Fraktion. Dadurch kardiovaskuläre Protektion mit Senkung der Myokardinfarktrate um bis zu 50%. Stabilisierung des Knochenstoffwechsels: Erhaltung der Knochenmasse, Verhinderung der postmenopausalen Osteoporose. Reduktion des Mammakarzinomrisikos: Bei adjuvanter Behandlung nach Mammakarzinomprimärerkrankung Verminderung der Rate der Karzinome auf der Gegenseite um 35(-50)%. Eventuell ist auch eine primäre Prävention der Mammakarzinomerkrankung mit Tamoxifen möglich (Studien laufen derzeit). Interaktion mit Digitoxin (erhöhte Wirkspiegel). Induktion einer Hypertriglyzeridämie. Erhöhte Werte für Schilddrüsenhormone (T_3 , T_4) wegen erhöhten thyroxinbindenden Globulins. Erhöhte Plasmaspiegel von Sexualhormonen wegen erhöhten sexualhormonbindenden Globulins (SHBG). Abnahme der Fibrinogen- und AT-III-Spiegel. Bildung von karzinogenen DNS-Addukten. Tamoxifen ist von der WHO als karzinogene Substanz eingestuft. Fatale Granulozytopenie.

„Recall“ strahlenbedingter Hautveränderungen. Erhöhtes Risiko für ein hämolytisch-urämisches Syndrom in Kombination mit Mitomycin C. Fraglich ist ein immunsuppressiver oder antiviraler Effekt. Wirkungsverstärkung bzw. Umgehung der MDR-Resistenz von Nitrosoharnstoffen, Anthrazyklinen, Cisplatin. Akute Polyarthrit. Stimulation von hämatopoetischen Progenitorzellen (in vitro). Kindliche Fehlbildung (Goldenhar-Syndrom) bei Anwendung in der Schwangerschaft. Erfolgreiche Schwangerschaft nach Behandlung eines Uteruskarzinoms in Kombination mit Megestrolazetat. Verstärkung der NK-Zellen-Aktivität. Repigmentierung ergrauter Haare. Wirkungsverstärkung durch Melatonin. Behandlung von Fertilitätsstörungen und erhöhte Libido bei Männern. Wirkungsverstärkung durch Somatostatinanaloga. Verstärkung von strahleninduzierter Lungenfibrose. Rezidivierende vulvovaginale Candidiasis. Verminderte Wirksamkeit bei ErbB2-Onkogenüberexpression. Vermehrt thromboembolische Komplikationen in Kombination mit CMF-Chemotherapie. In vitro Verminderung der Strahlenempfindlichkeit. Fingerarterienverschlüsse und thrombotische Angiopathie der Retina. Induktion einer androgenetischen Alopezie bei einem Mann. Antioxidative Wirkung bei der Lipidperoxidation.

Behandlung von Mammakarzinomen beim Mann und möglicherweise geringe Effektivität bei Nierenzellkarzinomen (hochdosiert?), hepatozellulären Karzinomen, malignen Gliomen, malignen Melanomen, Karzinomen des exokrinen Pankreas, Ovarialkarzinomen. Behandlung nichtmaligner bzw. semimaligner Erkrankungen wie Desmoidtumoren („aggressive Fibromatosen“, „retroperitoneale Fibromatose“), Lymphangioliomyomatose, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient, Hautveränderungen), Lupus erythematodes, primär sklerosierende Cholangitis, Riedel-Thyreoiditis.

Toremifen
(Chlortamoxifen)



30

Pharmakologie

Nichtsteroidales Antiöstrogen. Tamoxifen(TAM)-Derivat (s. auch bei Drolloxifen). Hohe Affinität zum Östrogenrezeptor, jedoch nur sehr geringe östrogene Restaktivität. Induktion von Progesteronrezeptoren. Blockierung in der G₁-Phase. Abnahme der Mitoserate im Tumorgewebe. Induktion von Apoptose.

Komplette Resorption nach oraler Gabe. Proteinbindung > 99%. Verteilungsvolumen 500–1000 Liter. Serumspitzenkonzentrationen nach 2–4 h. Steady-state-Spiegel nach 6 Wochen Dauertherapie. Terminale Eliminationshalbwertszeit 2–10 (Mittelwert 5) Tage. Metabolisierung in der Leber durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem (3A3 und 3A5). Hauptmetabolit N-Demethyltoremifen (Halbwertszeit 11 Tage). Hauptsächlich Ausscheidung mit dem Stuhl, nur 10% im Urin.

Zulassung

Mammakarzinom postmenopausal.

Dosierung

60 mg p.o. als tägliche Einmaldosis.

Nebenwirkungen

Hitzewallungen. Schwitzen, Übelkeit, Leukorrhö, Schwindel, Ödeme, Schmerzen, Erbrechen. Selten Vaginalblutungen, Brustschmerzen, Müdigkeit, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Hautverfärbung, Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit, Obstipation, Dyspnoe, Parese, Tremor, Pruritus, Anorexie, reversible Hornhauttrübung, Hyperkalzämie.

Hinweise für den Gebrauch

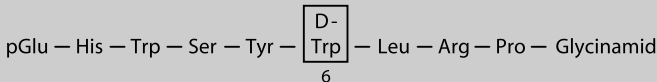
Keine Korrelation zwischen Ansprechrate und Östrogenrezeptorgehalt der Tumoren. Positive Korrelation zwischen Remissionsdauer und Östrogenrezeptorgehalt. Klinisch besteht eine Kreuzresistenz zu Tamoxifen. Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, „vorsichtige“ Anwendung bei Leberfunktionsstörungen. Nicht anwenden bei vorbestehender Endometriumhyperplasie oder bei schwerer Leberinsuffizienz. Evtl. Risiko für Thrombembolien, Depressionen, Ikterus, Endometriumhyperplasie, -polypen, -karzinome.

Besonderheiten

Geringer Abfall der Serumöstrogenspiegel. Suppression der Prolaktinsekretion. Anstieg der SHBG-Konzentration (Stimulation der Synthese durch möglichen östrogenähnlichen Effekt in Leberzellen). Senkung der das koronare Risiko bedingenden Serumlipide.

Eventuell geringer zytostatischer Effekt bei Patienten mit langsam wachsenden Weichteil- und/oder Lungenmetastasen von malignen Melanomen. Behandlung von Desmoidtumoren. Im Gegensatz zu Tamoxifen in hoher Dosis bei Ratten keine Induktion von Leberzellkarzinomen und keine Modifikation von DNS-Basen.

Triptorelin



Pharmakologie

GnRH-Agonist („Superagonist“). Siehe auch bei Goserelin. Modifikation an Aminosäure 6 (D-Tryptophan). Maximale Serumspiegel 2–3 h nach i.m. Injektion. Bioverfügbarkeit in den ersten 13 Tagen 38,3%, dann 0,92% pro weiteren Tag. Weniger als 4% werden im Urin ausgeschieden.

Terminale Halbwertszeit 13,6 Tage. Geringe Kumulation bei Anwendung im Abstand von 5 Wochen.

Zulassung

Prostatakarzinom.

Dosierung

Injektionslösung subkutan: 0,5 mg täglich für 7 Tage, dann tägliche Dauertherapie mit 0,1 mg. Depot intramuskulär: 3,75 mg alle 28 Tage.

Nebenwirkungen

Siehe auch bei Goserelin und Leuprorelin. Vereinzelt Thrombophlebitiden. In Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Juckreiz, Exanthem, Fieber, Anaphylaxie).

Hinweise für den Gebrauch

Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Verlangsamte Elimination bei Leberfunktionsstörung.

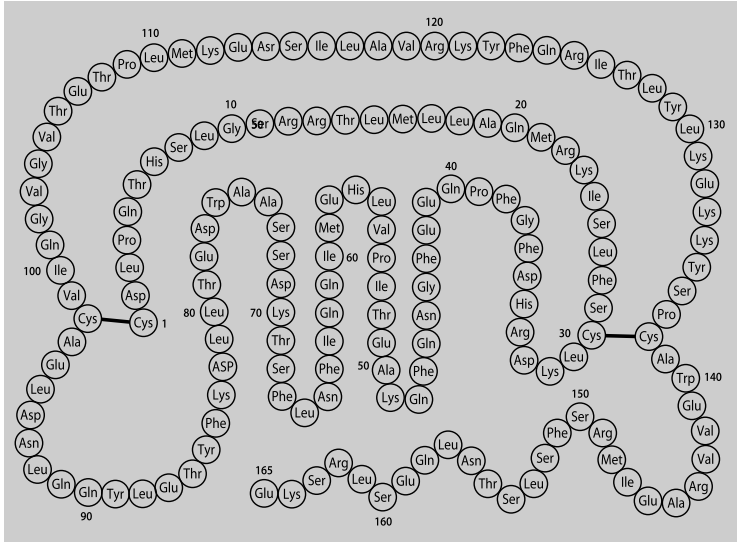
Siehe auch bei Goserelin.

Besonderheiten

Siehe bei Goserelin.

4 Zytokine

Interferon- α -2a (rIFN- α 2a)



Pharmakologie

Humanes, rekombinantes Interferon- α („Leukozyteninterferon“), gentechnologisch hergestellt aus *Escherichia coli* K12. Protein aus 165 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 20 000 Dalton. Antivirale Wirkung durch Induktion einer Resistenz gegen Virusinfektionen. Der Mechanismus der Antitumorwirkung ist nicht vollständig geklärt. Es kommt zu einer Verminderung der Synthese von DNS, RNS und Proteinen.

Bioverfügbarkeit nach i.m. oder s.c. Injektion über 80%. Verteilungsvolumen ca. 0,4 l/kg KG. Metabolismus durch proteolytischen Abbau während der tubulären Rückresorption in der Niere und in geringerem Umfang auch in der Leber. Der hauptsächliche Eliminationsweg ist der renale Katabolismus. Durchschnittliche terminale Halbwertszeit 5 h, durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance 2,8 ml/min kg KG.

Zulassung

Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase, kutane T-Zell-Lymphome. Haarzellenleukämie

(HZL, leukämische Retikuloendotheliose). Kaposi-Sarkom bei Patienten mit AIDS. Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom. Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom. Melanom AJCC-Stadium II. Auch wirksam bei anderen myeloproliferativen Erkrankungen, Osteomyelofibrose, Thrombozythämie und bei multiplem Myelom.

Zugelassene Dosierung (unterschiedliche Therapieempfehlungen bei unterschiedlichen Tumorentitäten)

Subkutan (oder i.m.): 3 Mio. IE Tag 1–3, 4,5–6 Mio. IE Tag 4–6, 9 Mio. IE Tag 7–84, 3–18 Mio. IE 3mal wöchentlich als Erhaltungsdosis (maximal 36 Mio. IE bei Kaposi-Sarkom).

Nebenwirkungen

Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Schwitzen. Dieses als grippeähnlich („flu-like“) beschriebene Syndrom kann mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Prednison behandelt bzw. verhindert werden.

Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit. Gewichtsverlust. Diarrhö, Obstipation, Flatulenz, Bauchschmerzen, Sodbrennen. In Einzelfällen gastrointestinale Blutungen bei Magenulkusrezidiv. Leberfunktionsstörungen (Enzym- und Bilirubinanstieg). Selten Hepatitis oder Leberversagen. Pankreatitis.

Benommenheit, Schwindel, Sehstörungen, beeinträchtigte Hirnfunktion, Depression, Somnolenz, Verwirrtheit, Vergeßlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen. Selten Koma, zerebrale Anfälle, psychiatrische Komplikationen. Vorübergehende Impotenz. Juckreiz, Parästhesien, Tremor, Neuropathie. Vorübergehender Hörverlust, Tinnitus. Ischämische Optikusneuropathie, Retinopathie.

Vorübergehende Hypertonie oder Hypotonie, Ödeme, Zyanose, kardiale Arrhythmien, Brustschmerzen. Selten Husten und leichte Dyspnoe. Sehr selten Lungenödem, dekompensierte Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Herzstillstand.

Hypersensitivitätsreaktion. Exanthem, Pruritus, Trockenheit von Haut und Schleimhäuten, Nasensekretion, Nasenbluten. Rezidive von Herpes labialis. Leichter bis mäßiger Haarausfall. Die Induktion oder Verschlechterung einer Psoriasis und einer kutanen Vaskulitis ist beschrieben. Einzelfälle: Raynaud-Syndrom, Rhabdomyolyse, obliterierende Bronchiolitis, interstitielle Pneumonie, Geruchsstörungen, kongestive Kardiomyopathie, Trigemimusneuropathie, Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion, Behçet-Syndrom, schwere Hypertriglyzeridämie, Autoimmunpneumonie mit aseptischen Hautnekrosen, akutes Nierenversagen, Porphyria cutanea tarda, membranöse Glomerulonephritis, Vitiligo, Koronarspasmus, Granulo-

zytopenie, Thrombozytopenie, Polyarteriitis nodosa, Chorea mit Lupusantikoagulans, Netzhautablösung, ischämische Kolitis, Rhabdomyolyse mit fatalem Multiorganversagen, schwere Hypotension nach versehentlicher intravenöser Applikation, Hypoglykämie, granulomatöse Hepatitis, Stomatitis, Induktion einer Sarkoidose.

Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, selten Nekrosen).

Selten Nierenfunktionsstörung (auch akutes Nierenversagen oder nephrotisches Syndrom, besonders bei Langzeitanwendung). Vorübergehende Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie. Gering ausgeprägte Hypokalzämie. Anstieg der Blutzuckerspiegel.

Bei ca. 20% der Patienten bilden sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon. Aus dem Vorhandensein dieser Antikörper lassen sich jedoch derzeit keine eindeutigen klinischen Konsequenzen ableiten. Unter der Behandlung mit Interferon- α kann es zur Ausbildung von Autoimmunphänomenen kommen, z.B. Hyperthyreose, Hypothyreose und Thyreoiditis, hämolytische Anämie, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Insulin-Autoantikörper, Faktor-VIII- Antikörper, Autoimmunthrombozytopenie, Polymyositis, Myasthenia gravis.

Hinweise für den Gebrauch

Die Gebrauchslösung ist bei Raumtemperatur bis zu 2 h, bei +2 bis +7 °C bis zu 24 h haltbar. Eine Dosisanpassung an die Leberfunktion scheint nicht erforderlich zu sein. Eingeschränktes Reaktionsvermögen (insbesondere bei Kombination mit Alkohol). Verstärkung der Wirkung von Warfarin.

Nach mehrfacher Gabe hoher Dosen kann es zu tiefer Lethargie, Müdigkeit, starker Erschöpfung und Koma kommen. In solchen Fällen steht ein spezifisches Antidot gegen die Interferonwirkung nicht zur Verfügung. Nach Absetzen des Medikaments klingen diese Nebenwirkungen innerhalb von wenigen Tagen spontan ab.

Interferon- α -2b (rIFN- α 2b)

Pharmakologie

Rekombinantes humanes Interferon- α -2b, gentechnologisch hergestellt aus *Escherichia coli* K 12 („Leukozyteninterferon“). Molekulargewicht 19 300 (s. auch bei Interferon- α -2a). Bindung an spezifische Membranrezeptoren an der Zelloberfläche und dadurch Induktion bestimmter Enzymsysteme, z.B. zur Inhibition der Virusreplikation, Suppression der Zellproliferation, Verstärkung der Makrophagenaktivität und Lymphozytotoxizität.

Nach subkutaner oder intramuskulärer Gabe werden die höchsten Serumspiegel nach 3–12 h erreicht (2 h nach intravenöser Gabe). Elimina-

tionshalbwertszeit 6–7 h, Bioverfügbarkeit 100%. Bei 2,9% der behandelten Krebspatienten entwickeln sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon- α -2b. Die Titer sind meist niedrig und führen nicht zum Wirkverlust.

Zulassung

Haarzellenleukämie, Kaposi-Sarkom bei Patienten mit AIDS, chronisch myeloische Leukämie, multiples Myelom, Melanom, follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (Remissionserhaltung).

Dosierung

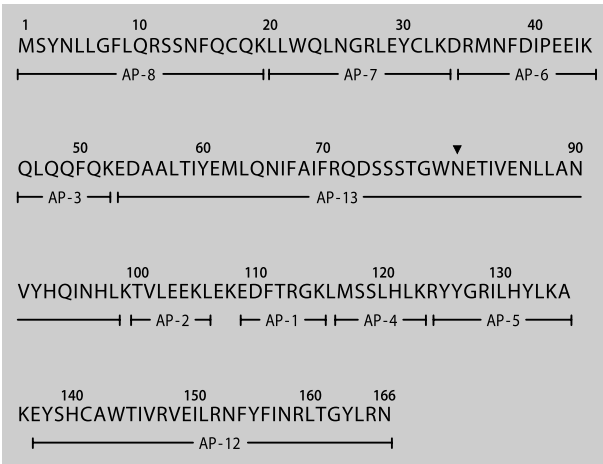
Subkutan (oder i.m.) 2–5 Mio. IE pro m² KOF (10–30 Mio. IE pro m² KOF bei Kaposi-Sarkom) 3mal wöchentlich.

Nebenwirkungen

Siehe auch bei Interferon- α -2a. Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Myalgie, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Übelkeit. Gelegentlich Erbrechen, Diarrhö, Gelenkschmerzen, Somnolenz, Schwindel, Mundtrockenheit, Alopezie, grippeähnliche Symptome, Rückenschmerzen, Depression, allgemeines Unwohlsein, übermäßige Schweißabsonderung, Geschmacksveränderungen, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen, Hypotonie. Selten Abdomenschmerzen, Hautausschläge, Nervosität, Reaktionen an der Injektionsstelle, Parästhesien, Herpes simplex, Pruritus, Augenschmerzen, Angstzustände, Nasenbluten, Husten, Pharyngitis, Bewußtseinstrübung, Gewichtsverlust, Gesichtsoedem, Dyspnoe, dyspeptische Beschwerden, Tachykardie, Hypertonie, gesteigerter Appetit, verminderte Libido, Hypästhesien, Zahnfleischbluten, Hyperthyreose, Hypothyreose. Leberfunktionsstörungen (in seltenen Fällen mit letalem Ausgang). Herzrhythmusstörungen. Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Hämoglobinabfall. Anstieg von alkalischer Phosphatase, LDH, SGPT, SGOT, Serumkreatinin, Serumharnstoff.

Hinweise für den Gebrauch

Siehe auch bei Interferon- α -2a. Mögliche Wirkungsverstärkung von Betäubungsmitteln, Schlafmitteln, Sedativa. Keine Anwendung bei Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Schilddrüsenerkrankungen (soweit medikamentös nicht ausgeglichen), psychiatrischer Anamnese. Strenge Indikationsstellung bei Schuppenflechte bzw. in der Schwangerschaft oder Stillzeit. Für Frauen werden wirksame kontrazeptive Maßnahmen empfohlen.

Interferon- β (nIFN- β)**Pharmakologie**

Glykoprotein aus 166 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 20 000. Natürliches humanes Interferon- β aus Kulturen menschlicher Fibroblasten („Fibroblasteninterferon“). Es wirkt virushemmend, antiproliferativ, immunmodulierend und antitumoral. Aktivierung natürlicher Killerzellen (NK-Zellen). Die Antitumorwirkung beruht möglicherweise auf einer Verlangsamung der Durchlaufgeschwindigkeit durch den Zellteilungszyklus. Hierbei scheinen die G_0 - und die G_1 -Phase am empfindlichsten zu sein.

Wegen der hohen Gewebeeaffinität werden nach i.m. Injektion nur geringe Serumspiegel gemessen. Nach intravenöser Bolusinjektion ist die Substanz ca. 1 h im Serum nachweisbar (2 h nach halbstündiger Infusion). Terminale Serumhalbwertszeit 12 h.

Zulassung

Undifferenziertes Nasopharynxkarzinom.

Dosierung

Infusion i.v. 0,1 Mio. IE pro kg KG (maximal 5 Mio. IE) 3mal wöchentlich.

Nebenwirkungen

Siehe auch bei Interferon- α -2a. Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Erhöhung der Leberenzyme, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Übelkeit, Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Tachykardie, Appetitlosigkeit, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kältegefühl, Schlaflosigkeit, Beklemmung, Muskelschmerzen, Schwächegefühl, Erbrechen, Diarrhö, Blutdruckabfall, Haarausfall, Hyperventilation.

Hinweise für den Gebrauch

Siehe auch bei Interferon- α -2a. Da während der Infusion heftige Fieberreaktionen auftreten können, sollte 30 min vor Beginn einer Infusion ein fiebersenkendes Medikament verabreicht werden (z.B. Paracetamol, möglichst keine Acetylsalicylsäurepräparate, da diese in den Interferonstoffwechsel eingreifen können). Keine Anwendung in der Schwangerschaft bzw. Stillzeit (die Substanz geht in die Muttermilch über). Die immunstimulierende Wirkung kann mit einer möglicherweise erwünschten Immunsuppression (z.B. bei Transplantatpatienten) interferieren. Regelmäßige Kontrollen der partiellen Thromboplastinzeit (PTT): keine Therapie bei Werten über 75 s. Bei Dauerinfusion keine Kombination mit gerinnungshemmenden Medikamenten. Nicht anwenden bei Herzkrankheiten, schwerer Leberfunktionsstörung bzw. Niereninsuffizienz oder bei Überempfindlichkeit gegen Humaneiweiß. Fertige Gebrauchslösungen sind bei +4°C 24 h haltbar. Verdünnte Infusionslösungen müssen unverzüglich appliziert werden.

Interleukin-2 (rIL-2) Aldesleukin

Pharmakologie

Polypeptid aus 133 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 15 000 bis 19 000 (je nach Grad der Glykolisierung). Gentechnisch aus *E. coli* K12 hergestellt. Das rekombinante humane Interleukin-2 (rIL-2) ist nicht glykolytiert (Molekulargewicht ca. 15 600). Bindung an spezifischen zellulären IL-2-Rezeptor (der auch in löslicher Form im Serum vorkommen kann). Aktivierung und Expansion von T-Zellen. Erhöhte Mitogenese der aktivierten Lymphozyten. Langzeitpropagierung von IL-2-abhängigen Zelllinien. Gesteigerte Induktion humaner zytolytischer Zellen in vitro. Induktion von lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK) aus Lymphozyten. Induktion einer Interferon- γ -Sekretion aus menschlichen Blutlymphozyten. Proliferationssteigerung aktivierter B-Lymphozyten. Auch Aktivierung von Makrophagen, Thymusstromazellen, Oligodendrozyten, Endothelzellen.

Ausscheidung vorwiegend renal. Nach intravenöser Injektion terminale Halbwertszeit 85 min.

Zulassung

Metastasierendes Nierenzellkarzinom. Auch wirksam beim metastasierten Melanom.

Dosierung

Dauerinfusion i.v. 18×10^6 I.E./m² KOF/täglich über 4–5 Tage jeweils als 24-h-Infusion, Wiederholung nach 1 und 3 Wochen Pause.

Nebenwirkungen

Häufig Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie. Lymphozytopenie oder Lymphozytose. Ödeme, Pruritus, Erythem, exfoliative Dermatitis, vereinzelt Haarausfall. Depressive Verstimmung, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Unruhezustände, Somnolenz, Stupor, Koma. Schwindel, Parästhesien, Gangunsicherheit, Neuralgien, Sprachstörungen. Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes, Sehunschärfe, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Ohrensausen, Beeinträchtigung der Geschmacksempfindung. Zerebrovaskuläre Beeinträchtigungen, transitorische ischämische Attacke, Hirnblutungen, Hirninfarkt, zerebrovaskuläre Insuffizienz. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Anorexie, Obstipation. Leberfunktionsstörungen (transiente intrahepatische Cholestase, auch hepatische Enzephalopathie). Pankreatitis. Anstieg von Serumkreatinin und Serumharnstoff. Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Azidose, Hypothyreose. Myositis. Hypocholesterinämie. Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardischämie, Herzinfarkt, Endokarditis, Myokarditis, Hypertonie. Dyspnoe, selten Lungenödem, Hämoptoe, ARDS, Bronchospasmus, Atemstillstand. Angioneurotisches Ödem, Urtikaria. Allergische interstitielle Nephritis, Anurie, Proteinurie. Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Lustlosigkeit, Schwäche, Kopfschmerzen, Muskel-, Gelenkschmerzen („malaise“ = grippeähnliches Syndrom = „flu-like“). Stomatitis, Mundtrockenheit, Konjunktivitis, Rhinitis, Mukositis. Infektneigung (Septikämien). Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Schrankenstörung im Bereich der Endstrombahn („capillary leak syndrome“ = „leakage syndrome“ = „vascular leak syndrome“ = VLS; teilweise bedingt durch Aktivierung zirkulierender polymorphkerniger Leukozyten) mit Gewichtszunahme, Ödembildung, Blutdruckabfall, Nierenversagen. Peritumorales Ödem (Risiko bei Hirnmetastasen!).

Hinweise für den Gebrauch

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Humanprotein. Frauen und Männern im geschlechtsreifen Alter wird eine effektive Kontrazeption empfohlen. Die gleichzeitige Gabe von Glukokortikosteroiden oder Immunsuppressiva kann die Wirkung von Interleukin-2 verringern, antihypertensive Medikamente können die Blutdrucksenkung potenzieren. Prädisposition für Reaktionen auf jodhaltige und verzögerte Reaktionen auf nicht-ionische Röntgenkontrastmittel.

Besonderheiten

Anwendung als Inhalation bei Lungenmetastasen in Entwicklung. Reaktivierung einer Psoriasis. Bei ca. 50% der Patienten bilden sich Schilddrüsenantikörper mit folgender Hypothyreose. Rezidiv eines Pemphigus vulgaris und einer Dermatitis herpetiformis Duhring. Induktion von Autoimmunerkrankheiten (z.B. Myasthenia gravis). Sensibilisierung für Hypersensitivitätsreaktionen gegen Cisplatin oder Dacarbazin. Verschlechterung einer Sklerodermie und einer multiplen Sklerose.

5 Zielgerichtete Therapeutika/Signaltransduktionsinhibitoren

Eine neue Generation von Pharmaka wird derzeit mit dem Ziel entwickelt, definiert intrazelluläre Vorgänge, insbesondere Signaltransduktionswege, zu beeinflussen. In diesem Kapitel sind die Substanzen zusammengefasst, die mit diesem Ziel entwickelt worden sind. Zusätzlich wird auf das Kapitel monoklonale Antikörper verwiesen, da monoklonale Antikörper ebenfalls spezifisch zur Bindung an definierte Moleküle entwickelt sind und teilweise über die Blockade von Signaltransduktion wirken.

Bei den neuen Pharmaka handelt es sich um kleinere Moleküle, die in die Zelle penetrieren und intrazellulär an definierte Zielmoleküle binden und so Funktionsvorgänge in den Zellen beeinflussen. Das erste in die Klinik eingeführte Beispiel dieser neuen Generation der antineoplastischen Medikamente ist der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Dieses Molekül blockiert spezifisch die ABL-Tyrosinkinase, die bei der chronisch-myeloischen Leukämie mit der BCR-Proteinkinase fusioniert ist und verantwortlich für das unregulierte Wachstum der chronisch-myeloischen Leukämiezellen ist. Nach dem eindrucksvollen klinischen Erfolg dieser Substanz hat eine stürmische Entwicklung eingesetzt, um weitere spezifische Signaltransduktionsinhibitoren und andere gezielte Therapeutika in die Klinik zu bringen.

Imatinib

Imatinib (STI 571) inhibiert spezifisch kompetitiv die Tyrosinkinase, die mit ABL, C-KIT, dem PGDF (platelet derived growth factor)-Rezeptor und ARG assoziiert sind, und behindert die Wechselwirkung von ATP mit diesen Proteinen. Dadurch hemmt Imatinib deren Phosphorylierungsaktivität und die Fähigkeit zur Aktivierung von nachgeschalteten Proteinen. In BCR-ABL-positiven Zelllinien und Leukämiezellen von Patienten mit Philadelphia-Chromosompositiver CML oder akuter lymphatischer Leukämie inhibiert der Wirkstoff selektiv die Proliferation und induziert Apoptose. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 98%. Nach oraler Gabe besteht eine erhebliche interindividuelle Variabilität der Plasma-AUC-Spiegel. Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrungsaufnahme nur unwesentlich beeinflusst.

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 95%, wobei Imatinib vor allem an Albumin und alpha-saures Glykoprotein und nur gering an Lipoproteine gebunden wird.

Die Metabolisierung ist nur unvollständig bekannt, erfolgt aber zum größten Teil in der Leber. Der beim Menschen hauptsächlich zirkulierende Metabolit ist N-demethyliertes Piperazinderivat, das in vitro eine ähnliche Wirkung wie sein veränderter Wirkstoff hat. Gehemmt wird der Metabolismus durch Erythromycin und Fluconazol. Bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder Johanniskraut kann durch Induktion des Enzyms CYP3A4 die Imatinib-Konzentration signifikant verringert werden.

Zulassung

Imatinib ist zugelassen zur Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie und gastrointestinale Stromatumoren (s. Kap. 96). Es ist ebenfalls wirksam bei der Philadelphia-positiven, akuten lymphatischen Leukämie.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 400 mg/Tag. Bei akzelerierter Phase der chronisch-myeloischen Leukämie oder bei unzureichender Wirksamkeit bei gastrointestinalen Stromatumoren kann die Dosis auf 600 bzw. auch 800 mg/Tag unter Inkaufnahme einer höheren Rate und eines höheren Schweregrades von Nebenwirkungen gesteigert werden.

Nebenwirkungen

Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Flüssigkeitsretention und periphere Ödeme, Muskelspasmen und

Krämpfe, Schmerzen und Skelettmuskulatur, ekzematiforme Dermatitis, Pruritus, Geschmacksstörungen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, vermehrter Tränenfluß, verschwommenes Sehen, Arthritiden. Selten sind Hyperurikämie, Hypokaliämie, Depressionen, Hepatitis, Photosensibilität, Hypotrichose, exfoliative Dermatitis und bullöse Dermatitis.

Besonderheiten

Flüssigkeitsretention und Dermatitis stellen Nebenwirkungen dar, die nach Dosisreduktion normalerweise spontan rückläufig sind. Bei vielen Patienten kann anschließend die Dosis wieder erhöht werden, ohne daß diese Nebenwirkungen erneut auftreten.

Die weiteren Medikamente, die in diese Substanzgruppe gehören, aber noch nicht zugelassen sind, sind aufgrund der limitierten zur Zeit der Drucklegung des Buches zur Verfügung stehenden Informationen in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Bezeichnung	Zielmolekül	Gepriüfte Indikationen
Bortezomib	Proteasomeninhibitor	Multiples Myelom
Gefitinib	EGF-Rezeptor-Blockade	Verschiedene solide Tumoren, vor allem Lungenkarzinom
Erlotinib	EGF-Rezeptor-Blockade	Verschiedene solide Tumoren, vor allem kolorektales Karzinom