

Tumorchemotherapie

Antineoplastika

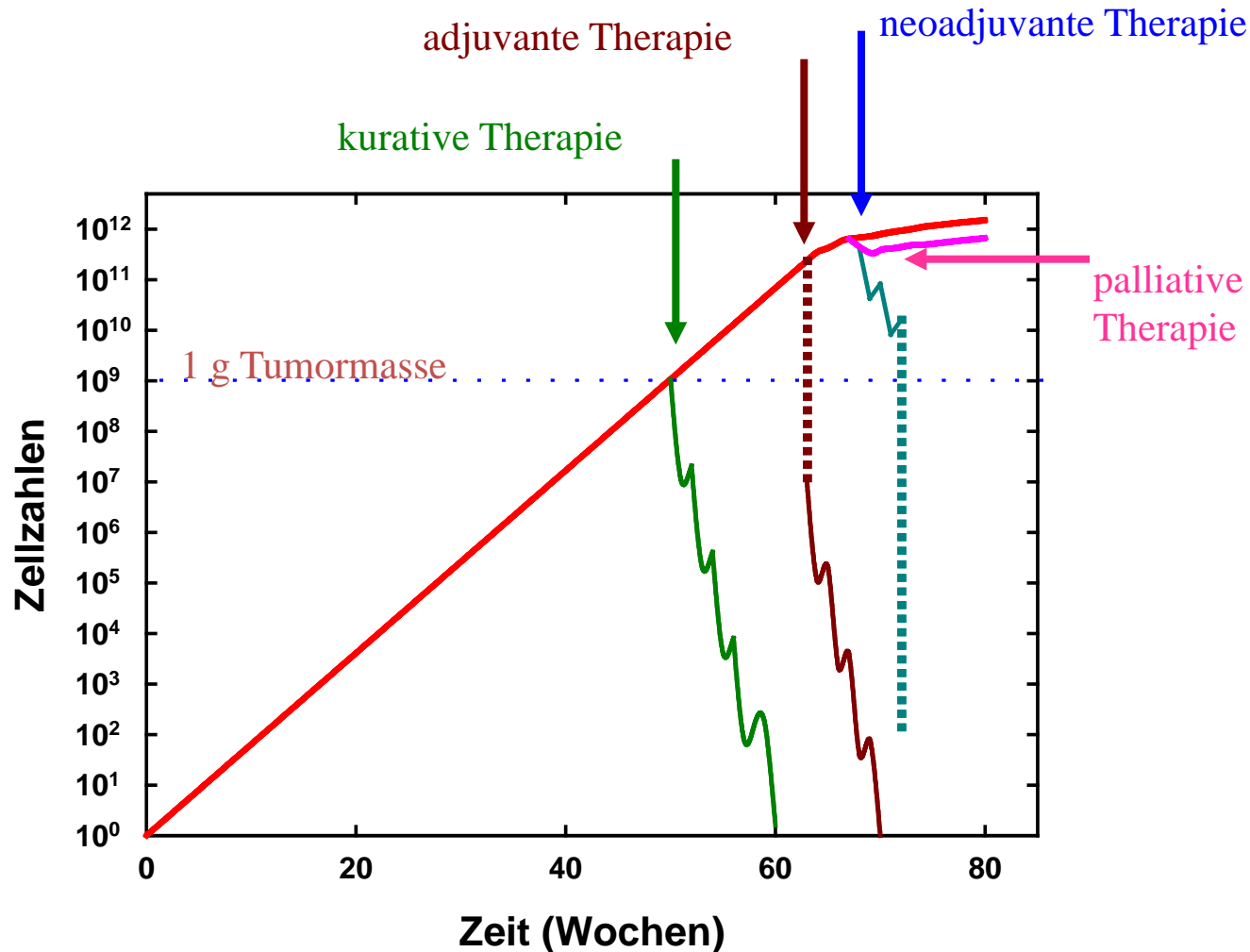
Tumorgenese

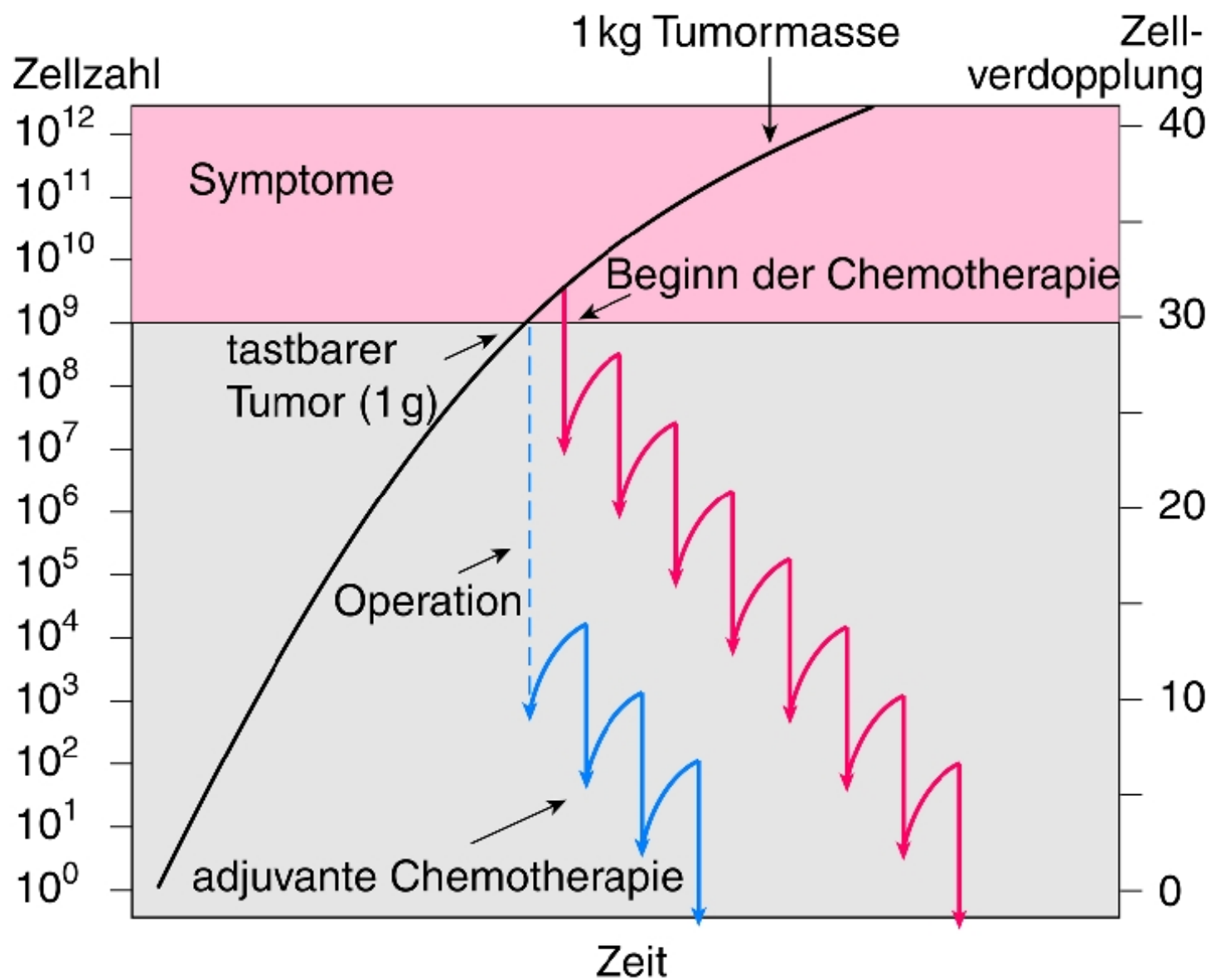
- Mutationen in Tumorsuppressor- bzw. Tumorpromotergen
- Deregulation des Zellzyklus
- Unabhängigkeit von äußeren Wachstumsfaktoren
- Unempfindlichkeit gegenüber Apoptose- und Hemmungssignalen
- Angiogenese
- Telomeraseaktivität
- Immunevasion
- Metastasierung

Therapie maligner Erkrankungen - Zielsetzung?

Therapieformen

- **Kurative Therapie:** „fractional cell kill“





Therapie maligner Erkrankungen - *Zielsetzung?*

Therapieformen

- ***Kurative Therapie:*** Heilung, Lebenszeitverlängerung
- ***Palliative Therapie:*** Linderung Tumor-bedingter Symptome & begrenzte Lebenszeitverlängerung
- ***Adjuvante Therapie:*** primär chirurgisch, chemotherap. Nachbehandlung
- ***neo-adjuvante Therapie:*** reduziert Tumorgröße vor chirurg. Eingriff
- ***Chemoprophylaxe:*** z.B. bei Mamma-Ca (Tamoxifen)

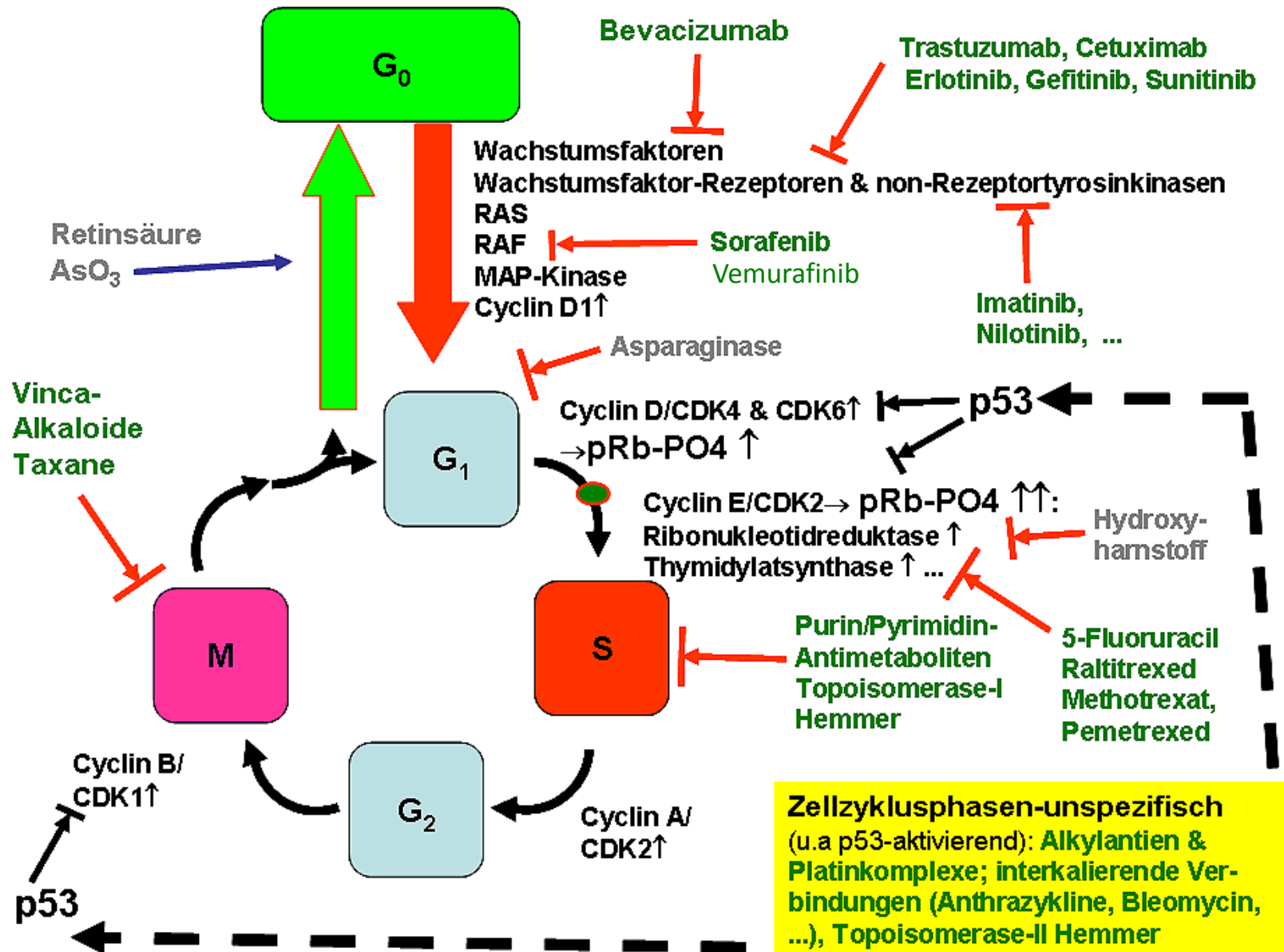
Fractional cell kill

- Es wird mit jeder Applikation konstanter Prozentsatz an Zellen getötet
- Bspl.: Tumor mit 10^{11} Zellen, 99% durch Chemotherapie getötet
 - nach 1. Therapie: 10^9 Zellen
 - nach 2. Therapie: 10^7 Zellen -> Tumor „nicht“ nachweisbar -> Therapie trotzdem fortsetzen!
- **Polychemotherapie erhöht fractional cell kill und beugt Resistenzen vor.**
- Je schneller Tumor wächst, desto besser behandelbar!

Zytostatika: Einteilung der Gruppen

- 1. Alkylierende Verbindungen & andere Quervernetzer**
- 2. Antimetabolite**
- 3. Vincaalkaloide und ähnliche**
- 4. Interkalierende Antibiotika und ähnliche**
- 5. Andere (= nicht gut klassifizierbar)**
- 6. Hormonelle Therapie**
- 7. Zytokine - Biological Response Modifiers**
- 8. Signaltransduktionshemmer - Signal Interceptors**

Zytostatika: Einteilung der Gruppen



Tumorresistenzmechanismen

- Verminderte zelluläre Aufnahme
- Verstärkte Inaktivierung
- Verminderte Aktivierung
- Verstärkte DNA-Reparatur
- Veränderung der Zielstruktur
- Überexpression des Zielproteins
- Verstärkter Auswärtstransport

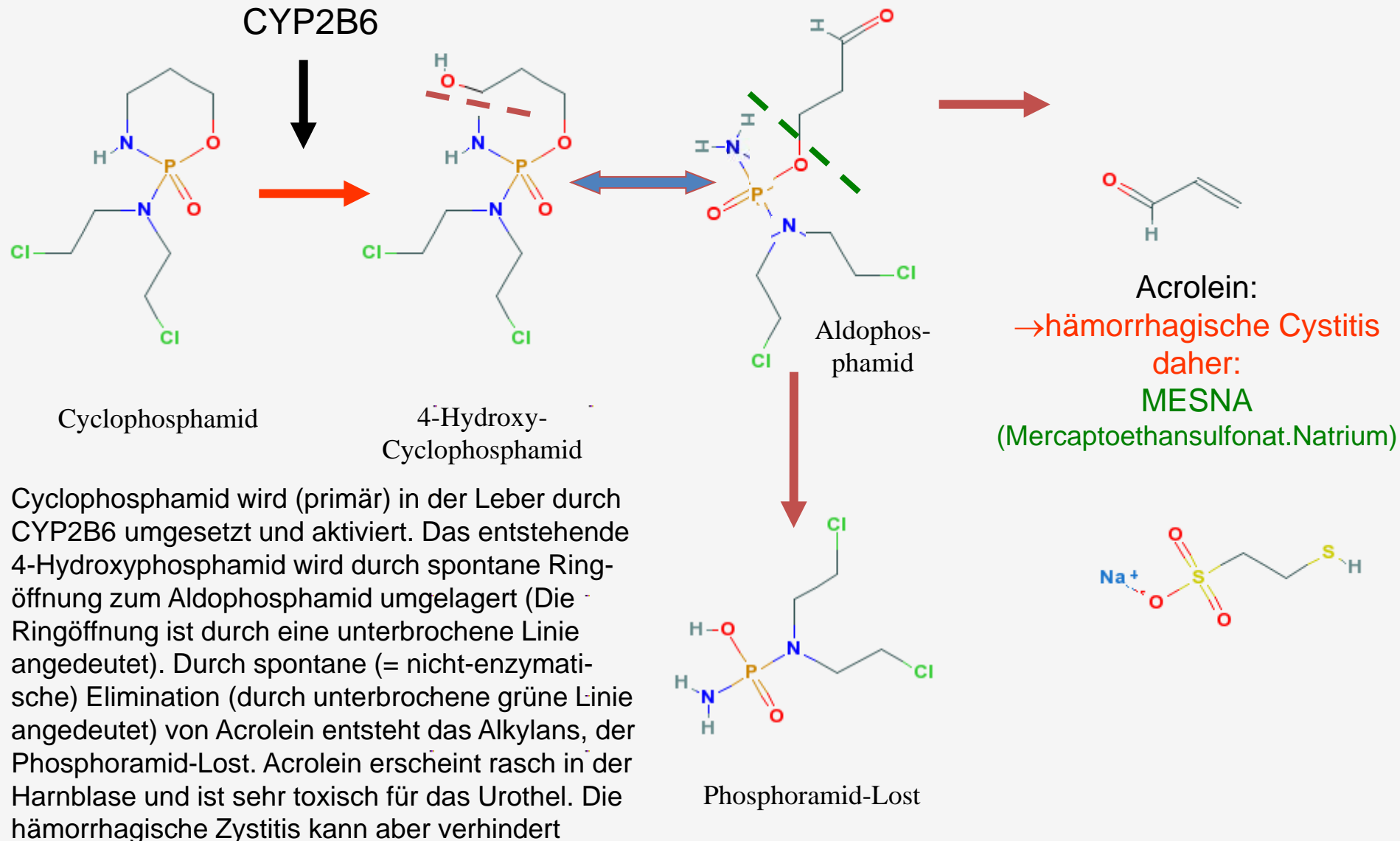
Alkylierende Verbindungen

- DNA wird mit Alkylgruppen (CH_3 Gruppen) versehen
- Meiste bifunktionelle Gruppen sodass, Intra- bzw. Interstrangquervernetzung erfolgt -> p53 -> Apoptose.
- Zellzyklusunabhängige Wirkung

Einteilung der Zytostatika

1. Alkylierende Verbindungen & andere Quervernetzer:

Metabolische Aktivierung von Cyclophosphamid



Cyclophosphamid

- N-Lost-Abkömmling
- **PD:** Alkylierung durch den aktiven Metaboliten Phosphorsäureamid-Lost
- **NW:**
 - hämorrhagische Cystitis -> **Antidot: MESNA**
 - in hohen Dosen: hämorr. Myocardnekrosen nach ca. 10 Tagen
- Verwandte Substanzen: *Ifosphamid (CYP3A4)*, *Trophosphamid*
- **Ind:** Zahlreiche Tumore, Immunsuppression

Einteilung der Zytostatika

1. Alkylierende Verbindungen & andere Quervernetzer:

Wirkungsmechanismus = Alkylierung der Purin-/(Pyrimidin-)basen in der DNA +

Quervernetzung:

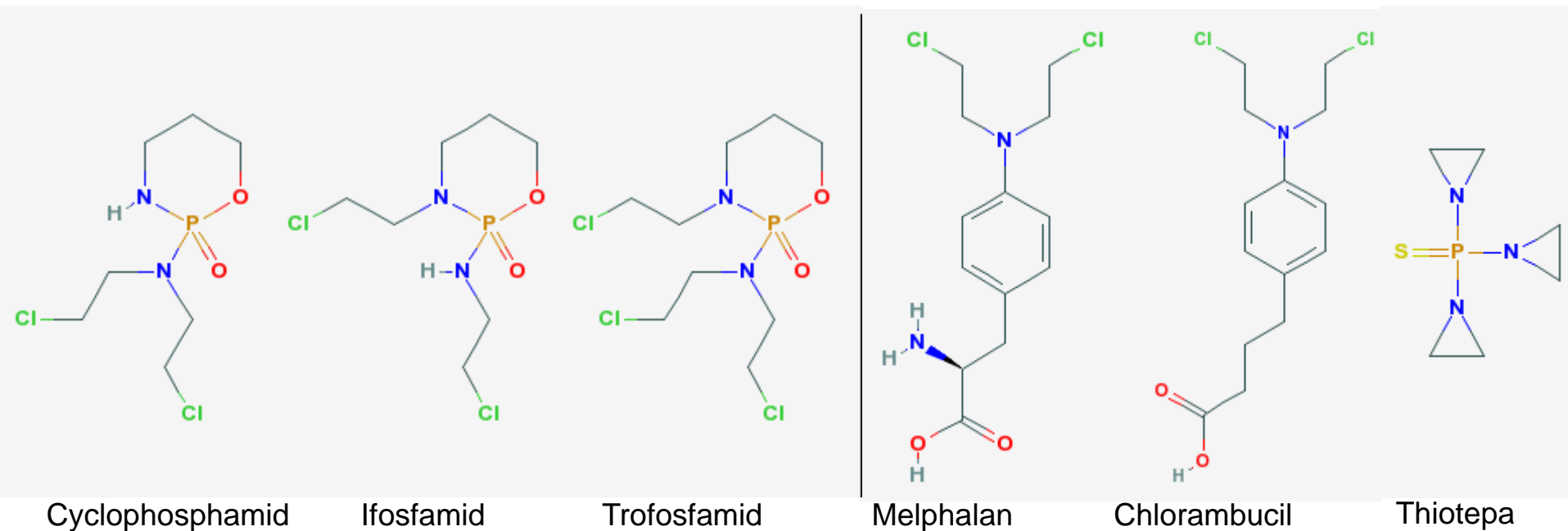
am besten bifunktionell = zweimaliger Einbau möglich & zwischen den Strängen = interstrand (DNA-repair = schwierig; Stränge gehen nicht auseinander etc.)

1.1. Abkömmlinge des N-LOST:

Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid

[Metabolit = Acrolein – hämorrhagische Zystitis – Zytoprotektion mit MESNA = Mercaptoethansulfonat als Natriumsalz]

Chlorambucil, Melphalan, Thiotepa



Bei den Nitrosoharnstoffderivaten Carmustin und Lomustin wird ein 2-Chloroethyl-Diazonium-Ion (durch unterbrochene blaue Linie markiert) freigesetzt. Dieses kann sequentiell rasch mit einem elektrophilen Sauerstoff (roter Pfeil, z.B. O an der Stelle 6 von Guanin) und langsamer mit einem N (blauer Pfeil, in jeder Base) reagieren, wodurch eine Quervernetzung entsteht. Bei Busulfan kann durch einen nukleophilen Angriff (eines Stickstoffs) die Methylsulfonsäure Gruppe freigesetzt werden und statt dessen eine kovalente Bindung zwischen dem C-Atom von Busulfan und dem hereinkommenden N (z.B. von Guanin oder eines Proteins) geschlossen werden (durch blaue Pfeile markiert)

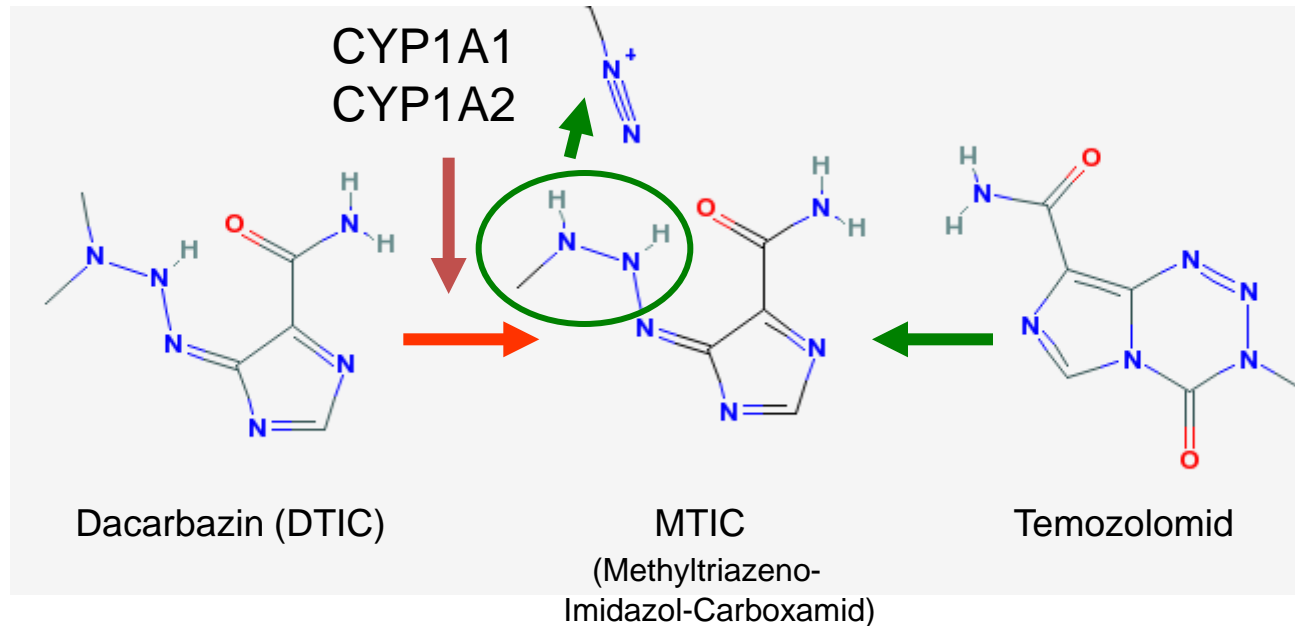
Weitere Alkylantien

- *Busulfan*
 - **PD:** Alkyl. von DNA, RNA und Protein
 - GST Kopplung und CYP Metabol.
 - **NW:** Lungenfibrose, Hyperpigmentierung, sehr lange KM-Suppr., Krampfanfälle
 - **Ind:** Vorbereitung auf KM-Transplant.
 - Verwandte Substanz: *Treosulfan*
- Nitrosoharnstoffverbindungen
 - *Carmustin, Lomustin, Nimustin, Semustin*
 - hohe Lipophilie -> ZNS Tumore
 - Alkyl. von DNA, Spaltprodukt (Isocyanat) reagiert mit Proteinen

Einteilung der Zytostatika

1. Alkylierende Verbindungen & andere Quervernetzer:

- 1.2. Alkylsulfonat: **Busulfan**
- 1.3. Nitrosoharnstoff-Derivate: BCNU=**Carmustin**, CCNU=**Lomustin**, Semustin=**Methyllomustin**
- 1.4. Platinsalze: **Cisplatin**, **Carboplatin**
- 1.5 **Triazene**: **Dacarbazin**, **Temozolomid**



Dacarbazin und Temozolomid liefern spontan (grüne Pfeile) bzw. durch CYP-vermittelten Metabolismus (rote Pfeile) das methylierende Abbauprodukt Methyltriazeno-Imidazol-Carboxamid.

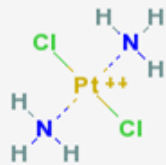
Weitere Alkylantien - Hydrazindervivate bzw. Triazene

- Nicht bifunktionell, nur eine aktive Gruppe
- Aktiver Metabolit -> Diazomethan (Methyldiazonium)
- *Dacarbazin*
 - CYP1A1, 1A2 metabol.
 - Malignes Melanom
 - **geringe KM-Tox.**
- *Temozolomid*: ZNS-gängig -> Glioblastom
- *Procarbazin*:
 - CYP metabol.
 - **NW**: MAO-Inhib., Disulfiram-Effekt, hohes Sekundärtumorrisikio

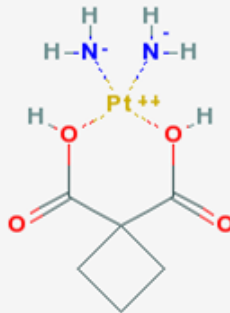
Einteilung der Zytostatika

1. Alkylierende Verbindungen & andere Quervernetzer:

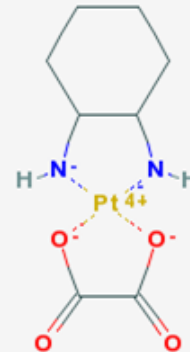
• 1.4. Platinsalze



Cisplatin

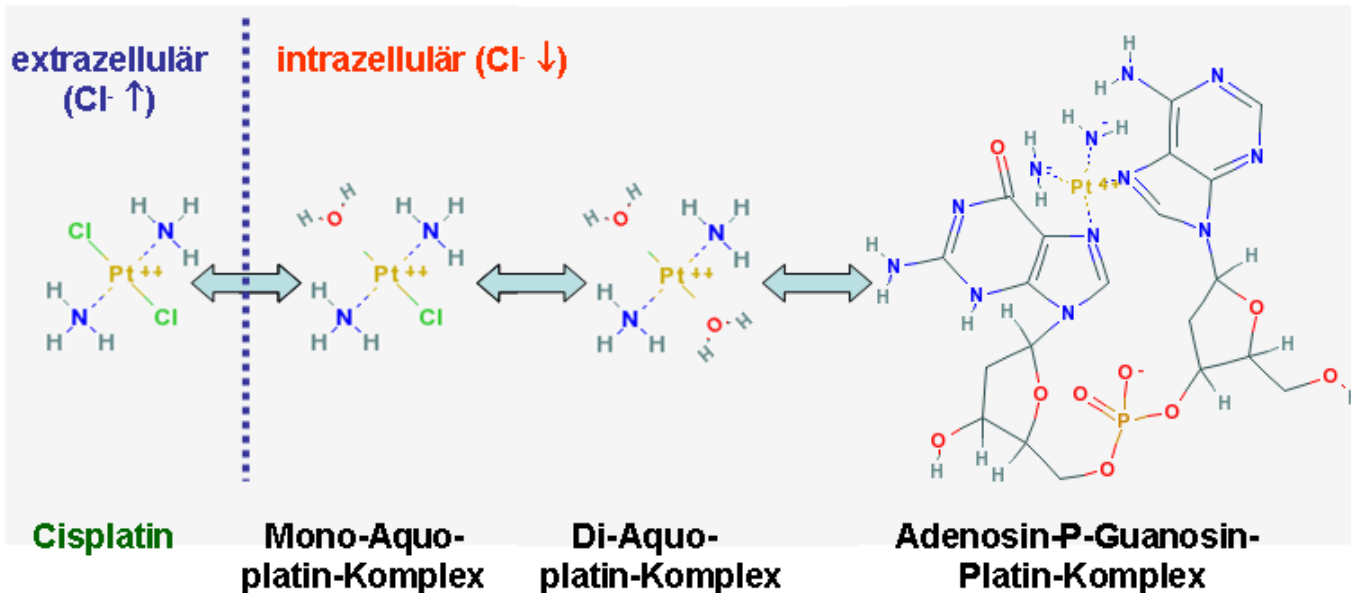


Carboplatin



Oxaliplatin

Der Mechanismus der Quervernetzung der DNA ist für Cisplatin gezeigt. Extrazellulär ist die Chloridkonzentration höher als intrazellulär; die Platinkomplexe dringen entweder über Diffusion oder über Transporter (z.B. Kupfertransport, OCT2) in die Zelle ein. In der Zelle ist die Chloridkonzentration niedrig. Im Komplex wird Chlorid durch Wasser ersetzt; es entsteht der Mono- und Di-Aquoplatin-Komplex. Im Zellkern ersetzen die N7-Atome von Guanin und Adenin das Wasser; es bildet sich ein Komplex, in dem Platin die DNA quervernetzt.



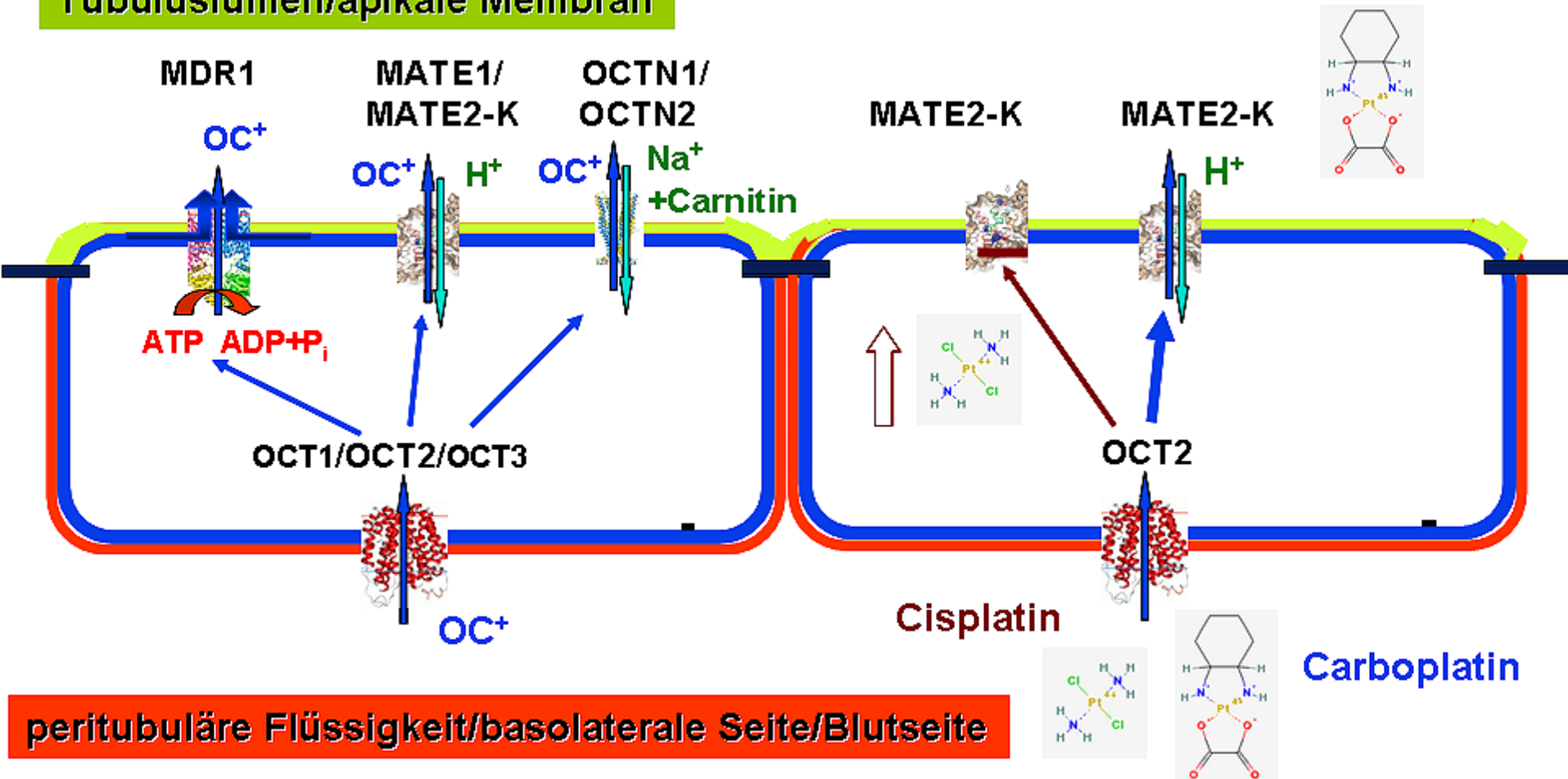
Platinverbindungen

- **PD:** bifunktionelle Alykl., primär Intrastrang
-über Cu^{++} -Transporter (CTR1) in Zelle
- **PK:** Aktivierung zu Di-Aquo-Platin-Komplex (Austausch von Cl^- durch H_2O bzw. Hydrolyse)
- *Cisplatin*
 - **NW:** Nephrotox. (Antidot: Amifostin), Ototox., sehr stark Emetogen, Neurotox.
 - jedoch **geringe KM-Tox.**
- *Carboplatin:* stärker KM-Tox.
- *Oxaliplatin:*
 - Neurotox., vor allem durch Kälteexposition
 - mismatch-repair unabhängige Apoptose
 - **zusätzliche PD:** ↓ Expression Thymidylatsynthase

RENALE EXKRETION VON PHARMAKA

3) Tubuläre Sekretion von organischen Kationen

Tubuluslumen/apikale Membran



Antimetabolite

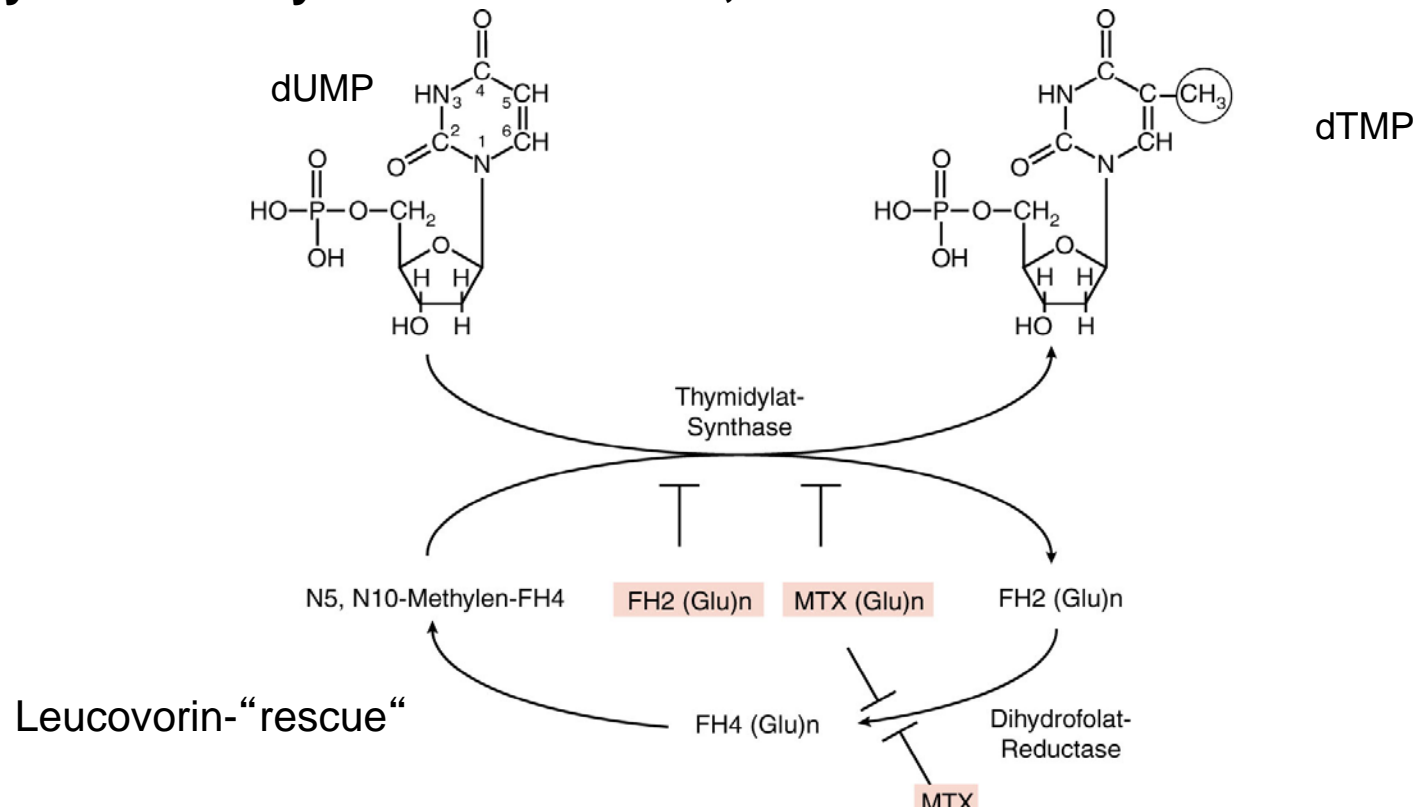
- Hemmen DNA und RNA-Synthese
- Wirkung primär in S-Phase
- Drei Gruppen:
 - Folsäure-Antagonisten
 - Purin- und Purinnucleosidanaloga
 - Pyrimidin- und Pyrimidinnucleosidanaloga

Einteilung der Zytostatika

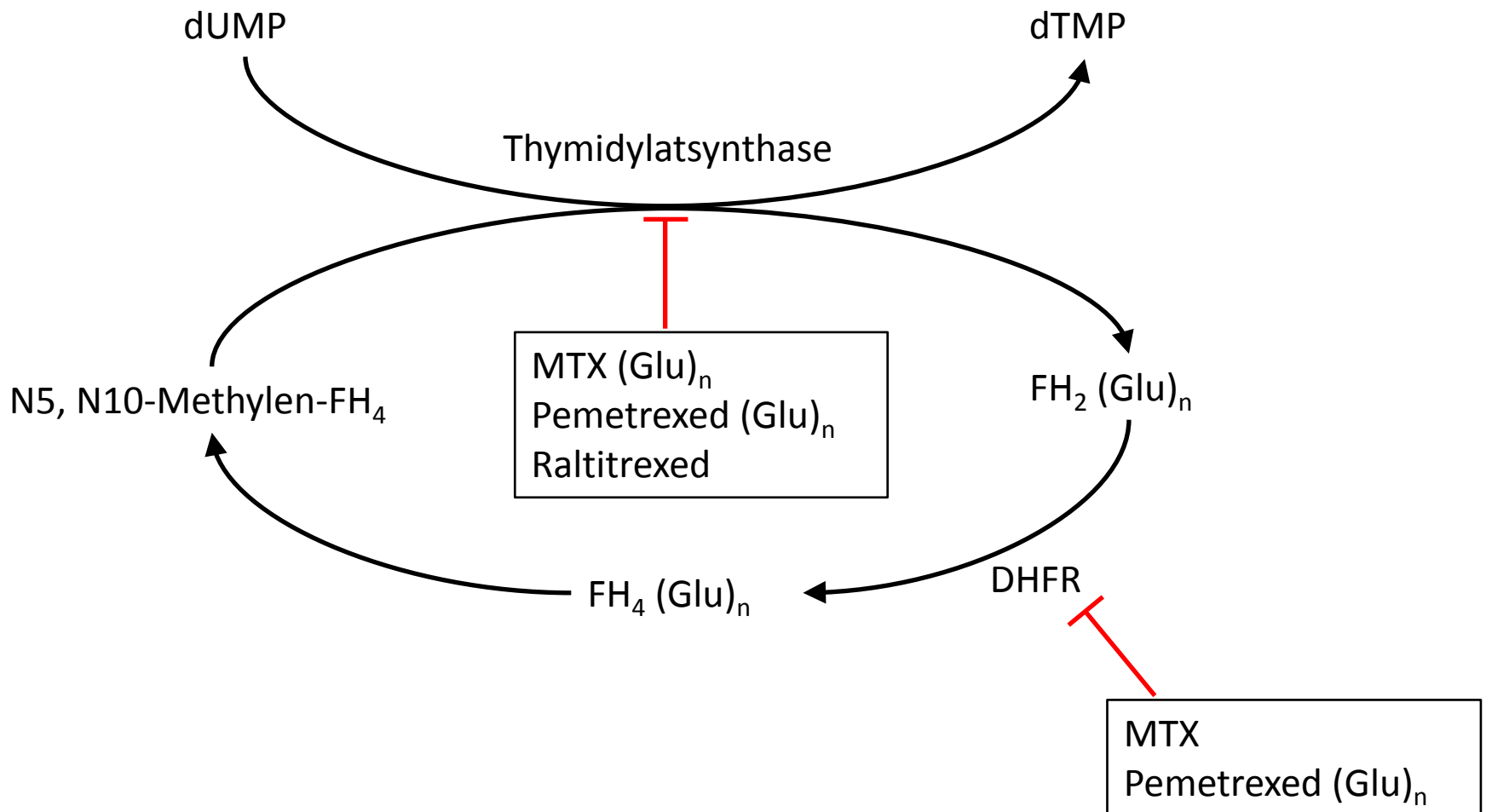
2. Antimetabolite: WM: Hemmung der DNA- oder RNA-Synthese

2.1. Folsäureantagonisten:

- **Methotrexat = MTX:** hemmt Dihydrofolatreduktase, Thymidylatsynthase, ...
- **Raltitrexed** \Rightarrow hemmt NUR Thymidylatsynthase
- **Pemetrexed:** gelangt über Transporter für reduziertes Folat (RFT/RFC) UND über Protonen-gekoppelten Transporter (PCFT) in die Zellen; hemmt Thymidylatsynthase > Dihydrofolatreduktase, ...



Folsäure Antagonisten



Folsäureantagonisten

- Folsäuretransporter:
 - Folatrezeptor (FR)
 - reduced folate transporter (RFT)
 - proton coupled folate transporter (PCFT)
- *Methotrexat*:
 - Aufnahme in die Zellen durch RFT und Diffusion (hohe Dosen)
 - **PD**: Inhib. der Thymidylatsynthase, DHFR u. de-novo Purinsynthese
 - **NW**: Hepatotox., Nephrotox., Antidot: Carboxypeptidase G2, Pneumonie
 - **Ind**: breites Anwendungsspektrum
 - **WW**: NSAIDs, Cisplatin, Aminoglykoside,

Folsäureantagonisten

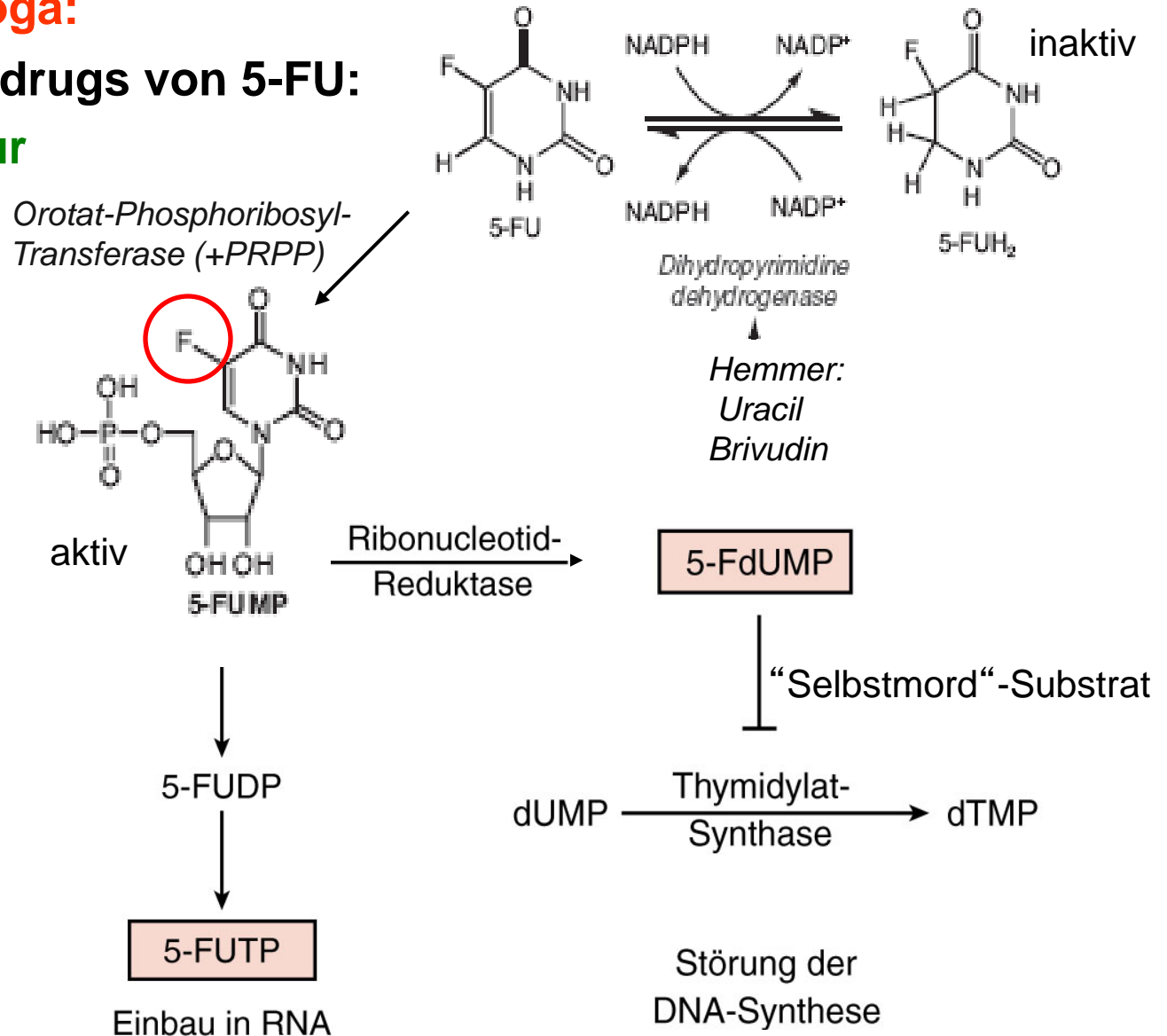
- *Pemetrexed*:
 - Aufnahme in Zellen durch RFT und PCFT
 - **PD**: Inhib. der Thymidylatsynthase , DHFR u. de-novo Purinsynthese
 - **Ind**: Mesotheliom
- *Raltirexed*:
 - **PD**: Inhib. der Thymidylatsynthase
 - **Ind**: Palliativ bei Kolorektalem Karzinom
- **Leucovorinrescue** (Folinsäure)
Ca. 24 h nach Methotrexatapplikation, Leucovorin wird in gesunde Zellen aufgenommen u. antagonisiert Methotrexat

Einteilung der Zytostatika

2. Antimetabolite:

2.2. Pyrimidinanaloge:

5-Fluoruracil & Prodrugs von 5-FU: Capecitabin; Tegafur

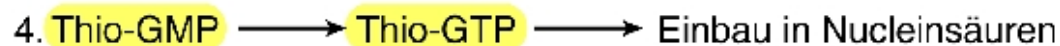
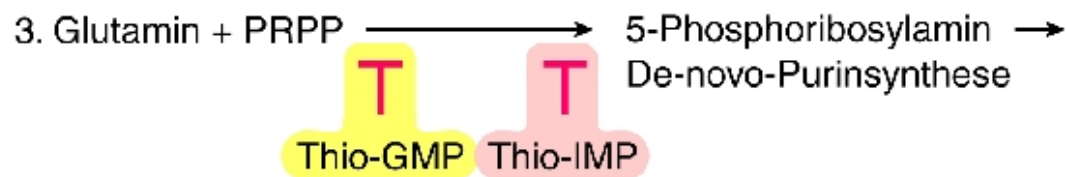
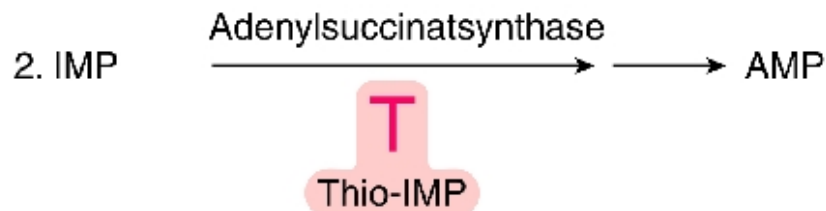
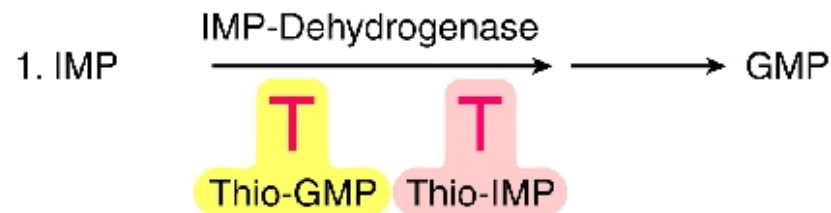
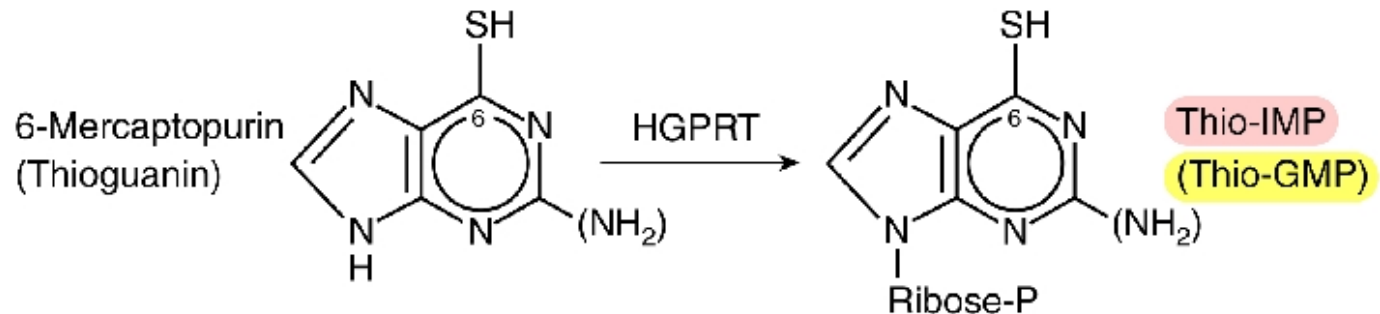


Pyrimidinanaloga

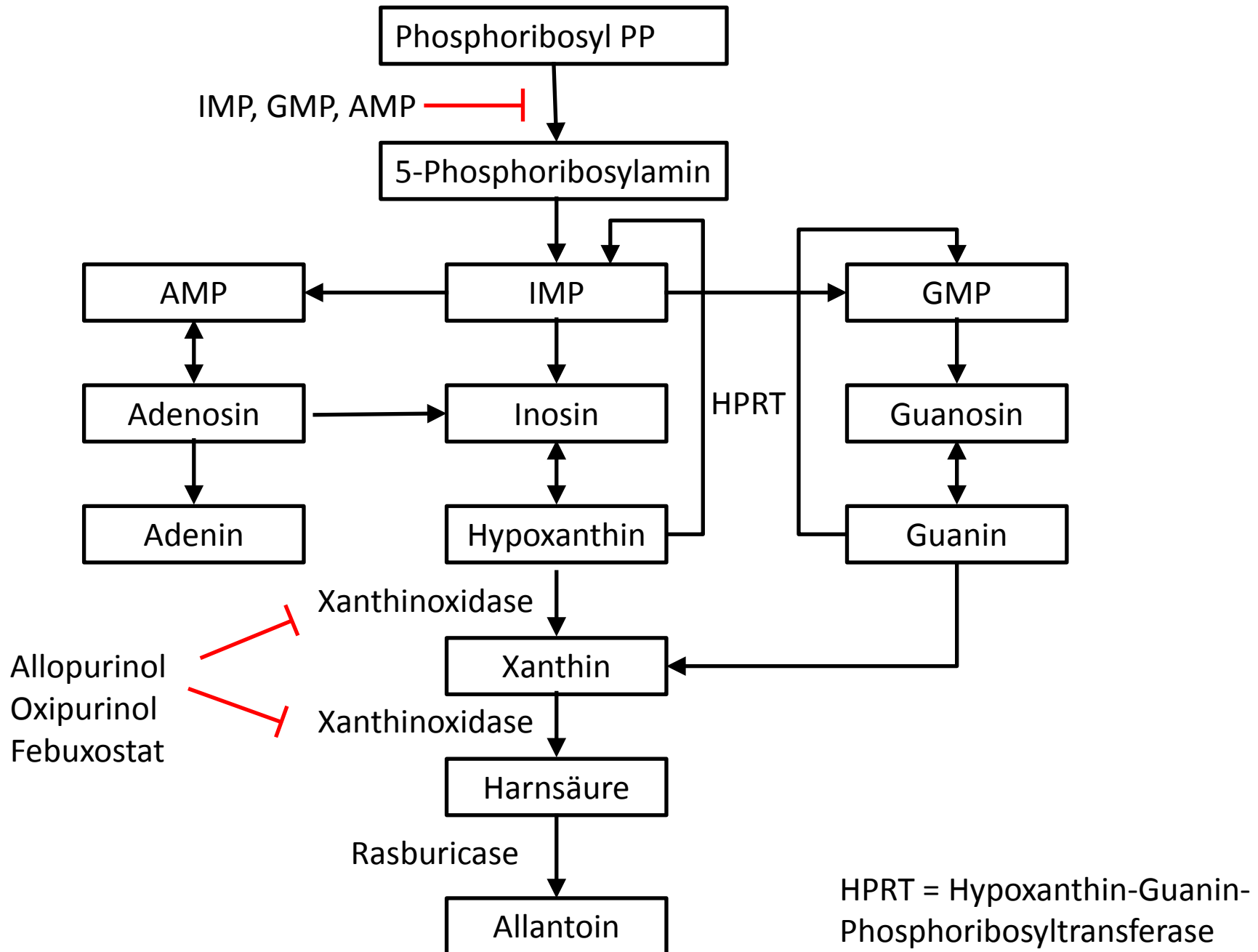
- 5-Fluorouracil (5-FU)
 - **PD:** Thymidylatsynthaseinhib.
(Wirkungsverstärkung durch MTX und Leucovorin), Einbau in DNA
 - **PK:** liquogängig, Inaktivierung durch Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
 - **Prodrugs:** Capecitabin, Tegafur (CYP2A6)
 - **NW:** zerebelläre Ataxie, Hand-Fuß-Syndrom
 - **Ind:** breites Anwendungsspektrum

Pyrimidinanaloga

- *Cytarabin*
 - **PD:** Umwandlung in Arabinosid-CTP -> Einbau in DNA
 - **Ind:** AML
- *Gemcitabin*
 - **PD:** Einbau in DNA
 - **Ind:** Pankreaskarzinom



Bildung von Harnsäure



Purinanaloga

- *6-Mercaptopurin*
 - wird durch HGPRT zu Thio-IMP
 - **PD**: Inhib. IMP-Dehydrogenase, Adenylsuccinatsynthase und Purinsynthese
 - **PK**: Metabol. über TPMT (Cave: Polymorphismus) und Xanthinoxidase (Cave: Allopurinol)
 - Prodrug: *Azathioprin* **NW**: Hepatotoxisch
- *6-Thioguanin*
 - wird durch HGPRT zu Thio-GMP
 - **PD**: Inhib. IMP-Dehydrogenase und Purinsynthese, Einbau in die DNA
 - **PK**: Metabol. über TPMT (Cave: Polymorphismus)

Purinanaloga

- *Cladribin*
 - **PD:** Einbau in DNA, Inhib. Ribonucleotidreductase
 - Zellzyklusunabhängige Wirkung
- *Fludarabin*
 - **PD:** Inhib. DNA-Polymerase, Ribonucleotidreductase, Einbau in DNA
 - Zellzyklusunabhängige Wirkung

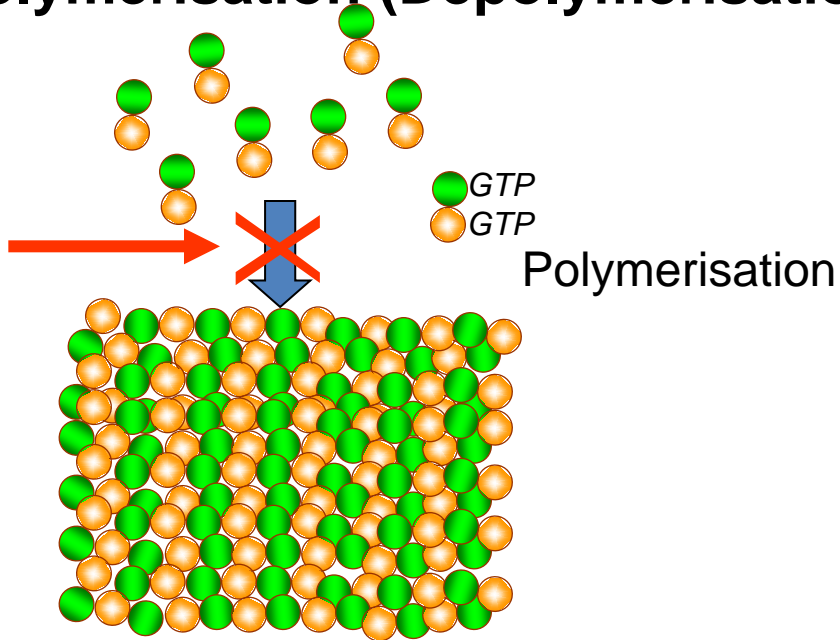
Einteilung der Zytostatika

3. Vincaalkaloide und ähnliche:

Wirkungsmechanismus:
Hemmung der Tubulinpolymerisation (Depolymerisation) →
Metaphasenarrest

Vincristin
Vinblastin
Vindesin
Vinorelbin

Vinca-
Alkaloide,
Estramustin



Paclitaxel
Docetaxel

Taxane

Depolymerisation

Tubulininhibitoren

- **Vincaalkaloide**

- *Vinblastin, Vinorelbin, Vincristin, Vindesin*
- **PD:** Hemmung der Tubulinpolymerisation
- **NW:** Neurotox. (Vincristin), SIADH (Vinblastin)

- **Taxane**

- *Paclitaxel* (CYP2C8, 3A4), *Docetaxel* (3A4)
- **PD:** Hemmung der Tubulindepolymerisation
- **NW:** Allergische Reaktionen, Neurotox.

- Wirkung in Mitosephase

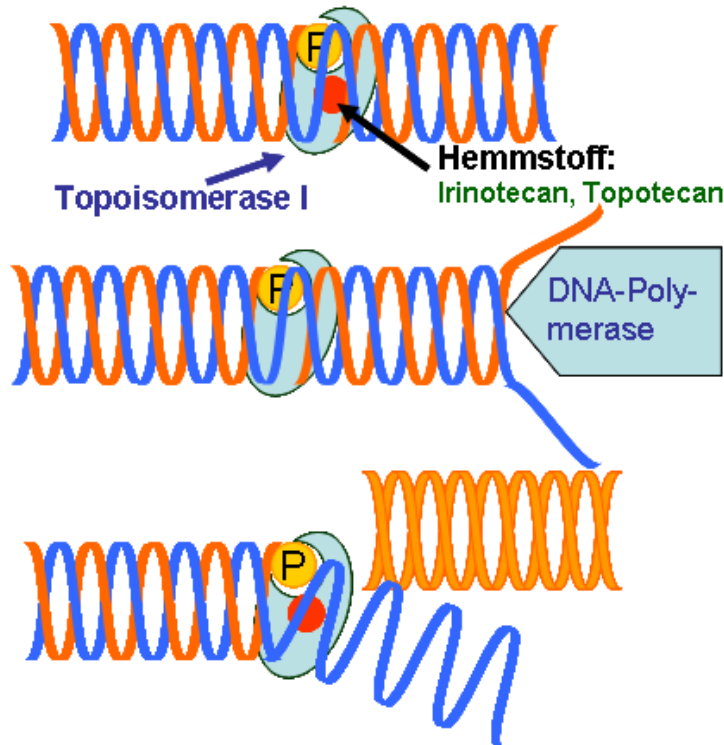
Einteilung der Zytostatika

4. Interkalierende Antibiotika und ähnliche:

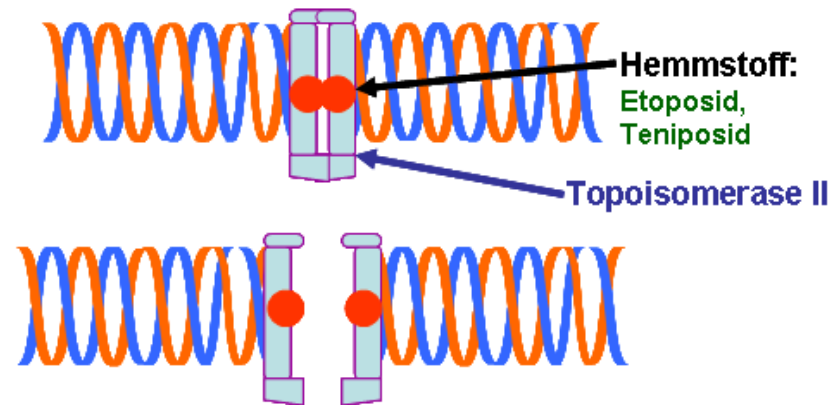
4.4. Topoisomerasehemmer:

- a) Epipodophyllotoxine: hemmen Topoisomerase II -
Etoposid = VP16, **Teniposid** = VM26
- b) Camptothecin-Derivate: hemmen Topoisomerase I
Topotecan, **Irinotecan**

Topoisomerase I-Hemmung
= Strangbruch durch
Replikation des gespaltenen Strangs

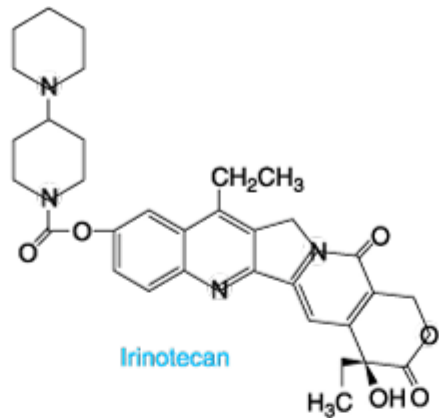


Topoisomerase II-Hemmung
= Strangbruch durch
Auseinanderweichen der Stränge



Topoisomerase-Inhibitoren

- *Etoposid, Teniposid*
 - **PD:** Topoisomerase-II-Inhib.
 - **NW:** hohes Risiko für Zweittumore
 - Zellzyklusunabhängig
- *Irinotecan (CYP3A4), Topotecan*
 - **PD:** Topoisomerase-I-Inhib.
 - Irinotecan=Prodrug -> aktiver Metabolit = SN38 -> über UGT1 glucoronidiert -> biliär eliminiert (Cave: Polymorphismus)
 - **NW:** schwere späte Diarrhoe, cholinerges Syndrom
 - S-Phasenspezifische Wirkung

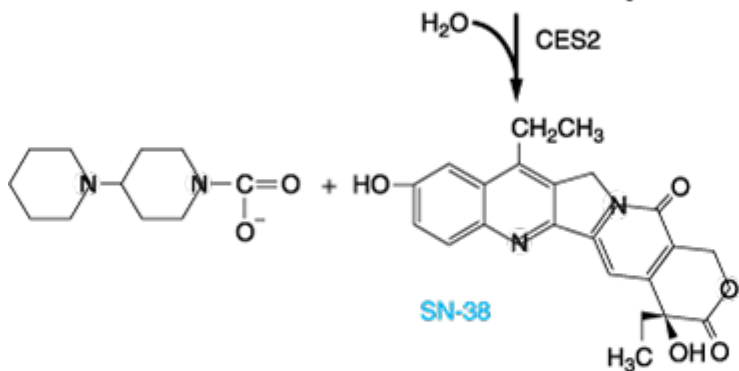


inaktiv

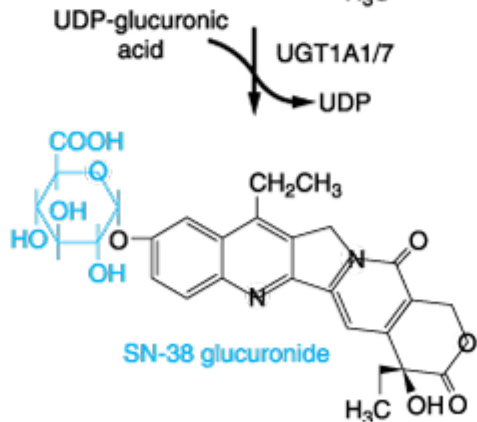
Irinotecan Stoffwechsel:

1) Irinotecan löst mehr Durchfall als Topotecan aus

2) UGT1A-Polymorphismus (15% = Gilbert-Syndrom) prädisponiert zur Toxizität



aktiv



inaktiv

↑
Bakterielle
Glucuronidase

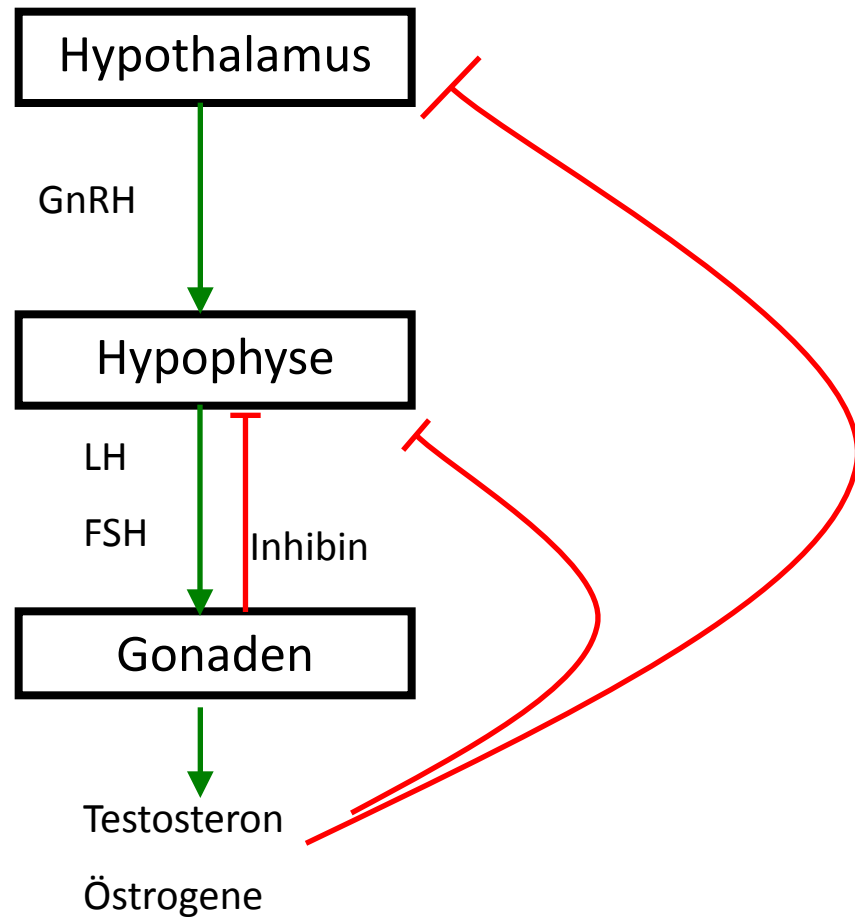
Interkalierende

- *Anthracycline*
Doxo-, Dauno-, Epi-, Idarubicin, Mitoxantron
 - **PD:** Interkalation, Topo-II-Inhib., Radikalbildung, Strangbrüche
 - **NW:** kumulative Cardiotoxizität (Zytoprotektion durch Dexrazoxan), Erytheme
- *Dactinomycin*
 - **PD:** wie Anthracycline
- *Bleomycin*
 - **PD:** Radikalbildung -> DNA-Fragmentierung
 - **PK:** Inaktivierung durch Hydrolasen
 - **NW:** Lungenfibrose, Hauttoxizität

Nicht eindeutig klassifizierbare

- *Hydroxyharnstoff*: Inhib. Ribonucleotidreductase
- *Bortezomib* (CYP3A4, 2C19): Proteasominhibitor
- *Temsirolimus*: mTOR-Inhibitor
- *Thalidomid, Lenalidomid*: Antiangiogenetisch, NFκB ↓, β₂-Integrinrezeptor ↓, (CAVE: Teratogenität)
- *Retionide*: Agonist am RAR-α, Ind: APL
- *Arsentrioxid*: Abbau vom PML-RAR-α-Fusionsprot., Ind: APL
- *Anagrelid*: PDE2-Inhib. -> Thrombozyt. ↓

Sexualhormone



Einteilung der Zytostatika

6. Hormonelle Therapie:

Glucokortikoide

(Estrogene, Gestagene)

Antiandrogene: Flutamid, Bicalutamid

Antiestrogene:

Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Fulvestrant

Aromatase-Hemmer:

[Aminogluthetimid – auch CYP-Hemmung]

Anastrozol, Letrozol; Formestan

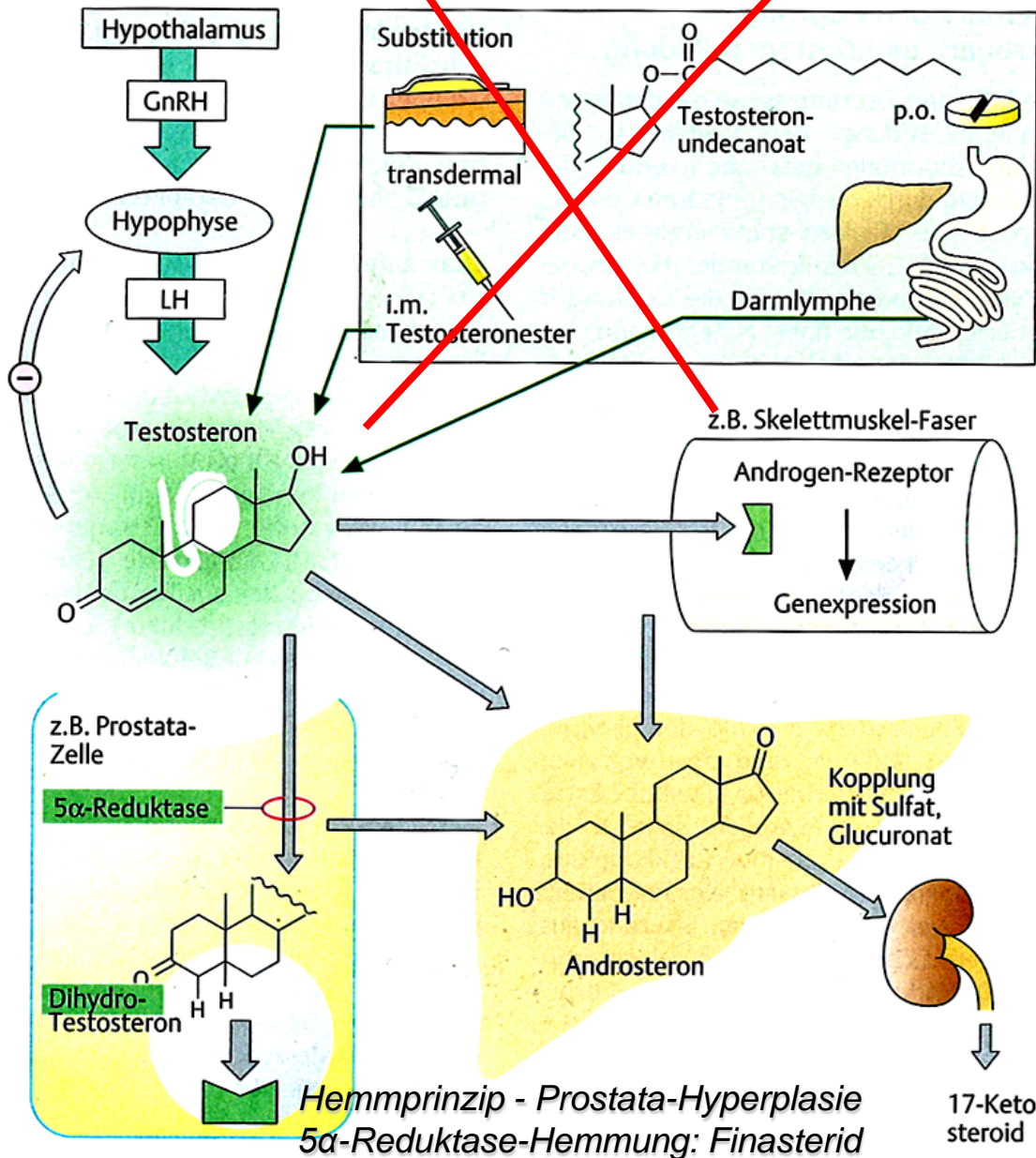
**CYP17A-Hemmer = hemmt Synthese von Androgenen
und (Glucorticoiden):**

Abirateron

GnRH-Agonisten: Buserelin, Goserelin

GnRH-Antagonist: Degarelix

Androgene - Antiandrogene



Hemmprinzipien Prostatacarcinom

- GnRH-“Superagonisten“:
Buserelin, Goserelin
- GnRH-Antagonisten:
Degarelix

- Androgen-Rezeptor-Antagonisten:
Cyproteronacetat
Flutamid, Bicalutamid

Androgen-Synthesehemmung: **Abirateron**

Prostatakarzinom

GnRH-Agonisten: anfangs Hitzewallungen und “disease flare”
Potenz/Libidoverlust

Antiandrogene: Potenz/Libidoverlust
Gynäkomastie, Hitzewallungen

(**Estrogene:** Thrombembolierisiko, Ödeme)

Mammakarzinom

Antiestrogene: Hitzewallungen, Thrombembolien

Gestagene: Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme

Aromatase-Hemmer: Hitzewallungen, Kopf/Muskelschmerzen, Ödeme

Hormonmodulatoren

- GnRH-Agonisten
Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin
 - **PD:** Superagonist -> Rezeptordownregulation
 - **NW:** Hitzewallungen, Beginn der Th. -> Tumor flare up
- GnRH Antagonist: *Degarelix*
- Antiandrogene: *Cyproteronacetat, Bicalutamid, Flutamid*
 - **NW:** Gynäkomastie, Libioverlust, Potenzstörungen
- 5 α -Reductaseinhib.: *Finasterid*

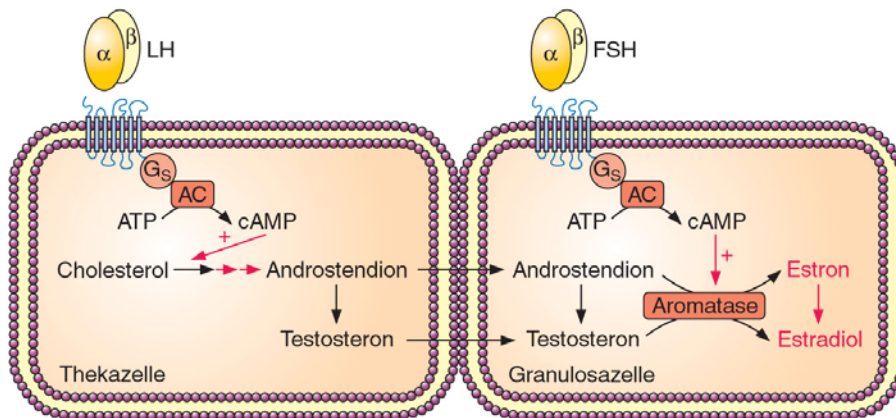
Antiestrogene - Antigestagene

- Selektive Estrogenrezeptor Modulatoren (SERM)

wenn kein Gestagen-Zusatz	Estradiol	Tamoxifen	Raloxifen
Endometr. Carc.-Risiko	↑	↑	↓
Mamma-Carc.-Risiko	↑	↓	↓
Thromboembolie	↑	↑	↑
Linderung klimakt. Beschwerden	↑	↓	↓
Knochenmasse	↑	↑	↑

- Gestagenrezeptor Antagonist: **Mifepriston**

- Aromatase-Hemmstoffe: steroidal - **Formestan**, nichtsteroidal - **Anastrozol**



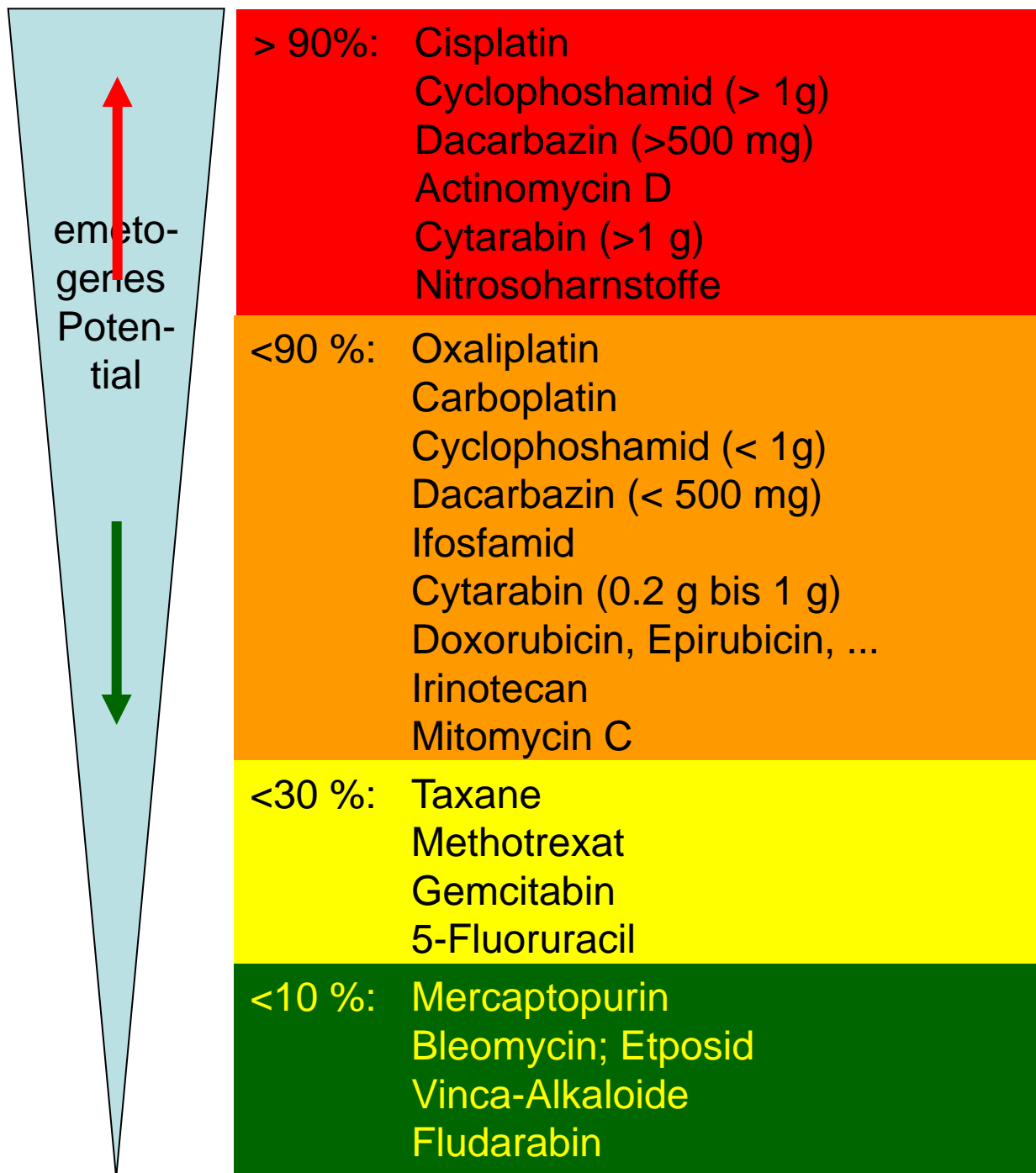
*postmenopausal im
Subkutanen Fettgewebe*

Hormonmodulatoren

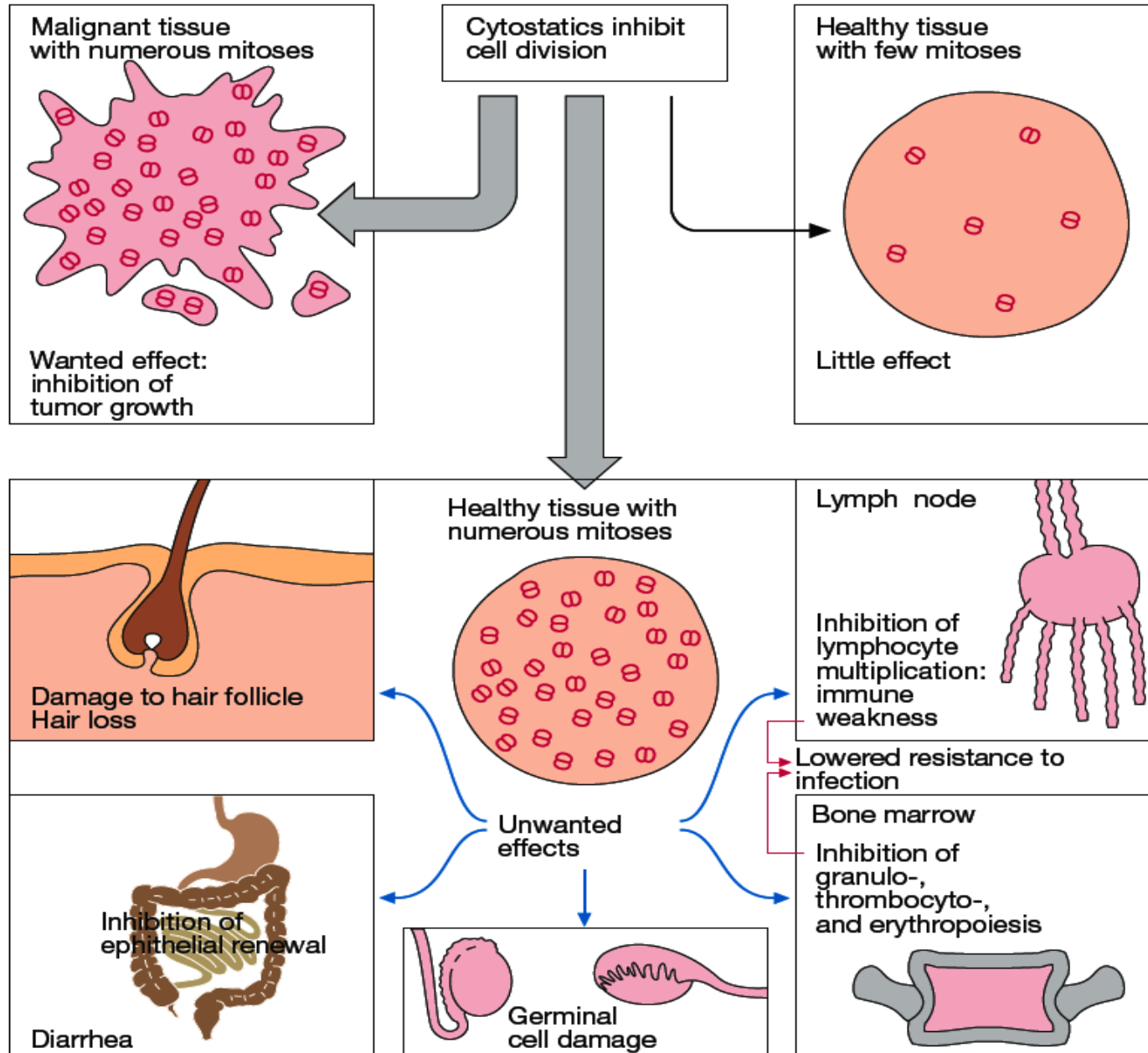
- Östrogenantagonist: *Fulvestrant* (CYP3A4)
 - **NW**: Hitzewallungen
- Aromataseinhibitoren
Letrozol, Anastrozol, Formestan, Exemestan
 - **Ind**: postmenopausales Mamakarzinom
- SERMs: *Tamoxifen* (CYP3A4, 2D6), *Raloxifen*, *Toremifen*
 - **PD**: Partialantagonisten am ER
 - **Ind**: Mammakarzinom

Nebenwirkungen - Sofortreaktionen

- **Übelkeit und Erbrechen:** Erregung der Area Postrema direkt und über GI Trakt
 - frühes Erbrechen (1-2h) -> 5-HT₃-Antagonisten
 - spätes Erbrechen (24-48h) -> NK₁-Antagonisten
 - antizipatorisches Erbr. durch Konditionierung
- **Fieber, Schüttelfrost, anaphylaktoide Reaktionen:**
 - Freisetzung von Zytokinen
 - besonders häufig bei Antikörpern
 - Therapie: Paracetamol, Glucocorticoide, Antihistaminika



2) Spätreaktionen \approx Proliferationshemmung



Nebenwirkungen einer zytostatischen Chemotherapie

2) Spätreaktionen \approx Proliferationshemmung

Knochenmarksdepression: Infektionen und Blutung

**NB: Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen
(Leuko-, Thrombo-, Erythropoese) \rightarrow Nadir?**

\rightarrow hämatopoetische Wachstumsfaktoren

\rightarrow Substitution

\rightarrow Antibiotika

geringe Knochenmarksdepression bei:

Bleomycinen, Vincristin (nicht Vinblastin),

Cisplatin (nicht Carboplatin!), Dacarbazin

Nebenwirkungen einer zytostatischen Chemotherapie

2) Spätreaktionen \approx Proliferationshemmung

- Schleimhautatrophie, -entzündung, -ulcera: Stomatitis, Proctitis → Hygiene; Diarrhoe etc.
- Haarausfall
- Reproduktion:
Hemmung der Ovulation/ Spermatogenese
Teratogene Wirkung: Kontrazeption!
- Mutagene Wirkung: Sekundärtumoren
- durch Zellzerfall → Hyperurikämie: prophylaktische Gabe von **Allopurinol**
- Hormonelle Therapie: Nebenwirkungen aus der Hauptwirkung erklärbar

Nebenwirkungen - Organspezifisch

- **Kardiotoxizität**
 - kumulative Kardiotox. *bei Anthracyclinen* durch Radikalbildung -> Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz, Arrhythmien
 - *Trastuzumab, Bevacizumab, Lapatinib, Sorafenib, Sunitinib* -> Herzinsuffizienz
 - *Cyclophosphamid* -> Myocarditis
- **Lungenfibrose**
 - *Bleomycin, Busulfan, Carmustin, Rituximab* -> TGFβ ↑

Nebenwirkungen - Organspezifisch

- **Nephrotoxizität**

- *Cisplatin*: Kumulation in Tubuluszellen -> ausreichende Hydrierung und NaCl
- *Methotrexat*: Ausfällung in saurem Harn -> Harnalkalisierung und Hydrierung
- *Vincristin, Vinblastin*: ADH-Sekretion ↑ - Hypotone Hyperhydratation – Hirnödem
- *Cyclophosphamid, Ifosphamid, Trofosphamid*: hämorrhagische Zystitis durch Acrolein -> MESNA
- *Mitomycin C*: schädigt Glomerula, kann HUS auslösen

Nebenwirkungen - Organspezifisch

- **Neurotoxizität:** äussert sich in Parästhesien, Ileus, Muskelschwäche, Seh-, Hörstörungen, Obstipation,
 - *Vincaalkaloide (v.a. Vincristin):* periphere und autonome Neuropathien
 - *Taxane:* sensorische Neuropathie
 - *5-FU:* zerebelläre Ataxie
 - *Cisplatin, Carboplatin, v.a. Oxaliplatin:* periphere und zentrale Neuropathie durch Platinakkumulation
 - *Cisplatin:* Ototoxisch -> Hörschaden

Nebenwirkungen - Organspezifisch

- **Hepatotoxizität**

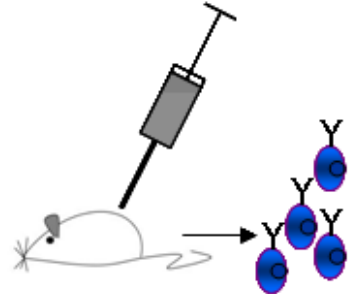
- Transaminasenanstieg häufig
- *Methotrexat, 6-Mercaptopurin* unter niedriger Dauertherapie
- Unter Hochdosistherapie führen fast alle Zytostastika zu VOD (veno occlusive disease)

- **Haut**

- *5-FU, Busulfan*: Hyperpigmentierung, Dermatitis
- *5-FU, Pemetrexed*: Hand-Fuß-Syndrom
- *Bleomycin*: juckende Erytheme, Ulzera, Bläschen
- *Cetuximab, Erlotinib*: Akne-ähnlicher Hautausschlag

Vom murinen zum humanen AK

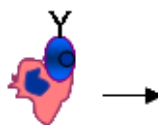
Maus immunisieren



Lymphozyten aus Milz isolieren



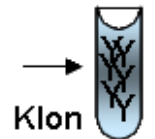
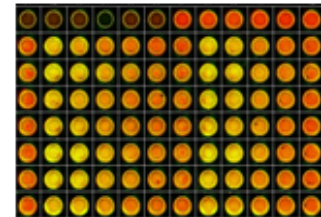
mit Myelomzellen fusionieren



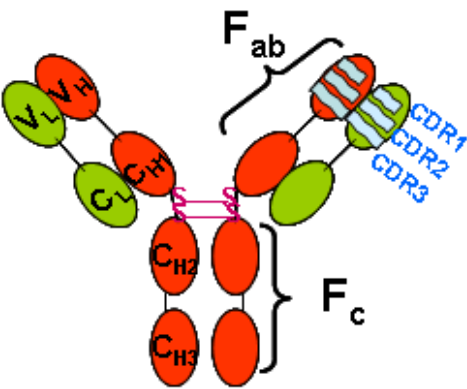
immortalisierte Hybridome kultivieren ...



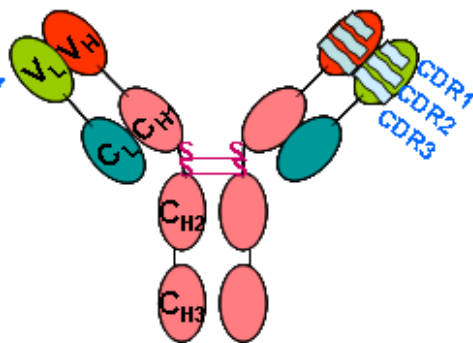
... vereinzeln (monoklonal!)
Überstände auf reaktive Antikörper screenen



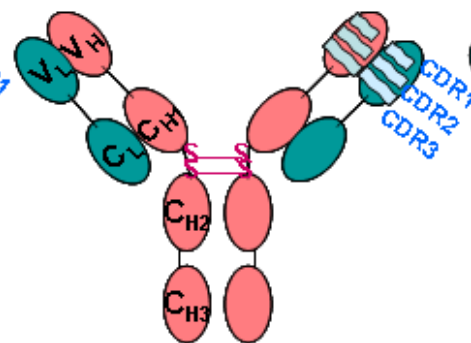
Klon expandieren,
Überstand mit monoklonalen Antikörper ernten..



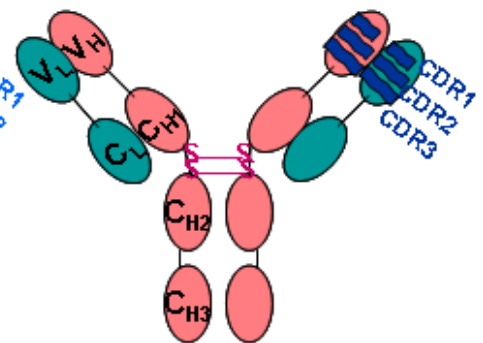
muriner monoklonarer Antikörper (-omab)



chimärer monoklonarer Antikörper (-ximab)



humanisierter monoklonarer Antikörper (-zumab)



humaner monoklonarer Antikörper (-mumab)

Antikörper

- ***Trastuzumab*** – Her2/neu
- ***Bevacizumab*** – VEGF
- ***Cetuximab*** – EGFR
- ***Rituximab*** – CD20
- ***Alemtuzumab*** – CD52
- ***Natalizumab*** – α 4-Integrin
- ***Brentuximab*** – CD30
- ***Gemtuzumab*** – CD33
- ***Abciximab*** – GPIIb/IIIa

Rituximab & Ofatumumab

Leitantigen: CD20 (reguliert Calziumeinstrom) - auf 90% aller B-Lymphozyten
Bindung AK-CD20 → B-Zell-Apoptose; zusätzlich CDC

Therapie von B-Zell-Lymphomen (und rheumatoide Arthritis)

Gabe als Infusion

UAW: Grippeähnliche Symptomatik (Symptome sprechen auf NSAR an),
Zytokin-Freisetzungssyndrom (Urtikaria, Angioödem, RR↓, Bronchospasmus)
Immunsuppression

Alemtuzumab

Leitantigen: CD52 (Oberflächenprotein) - Neutrophile, B- und T-Zellen

Zelltod durch ADCC und CDC

Therapie von CLL

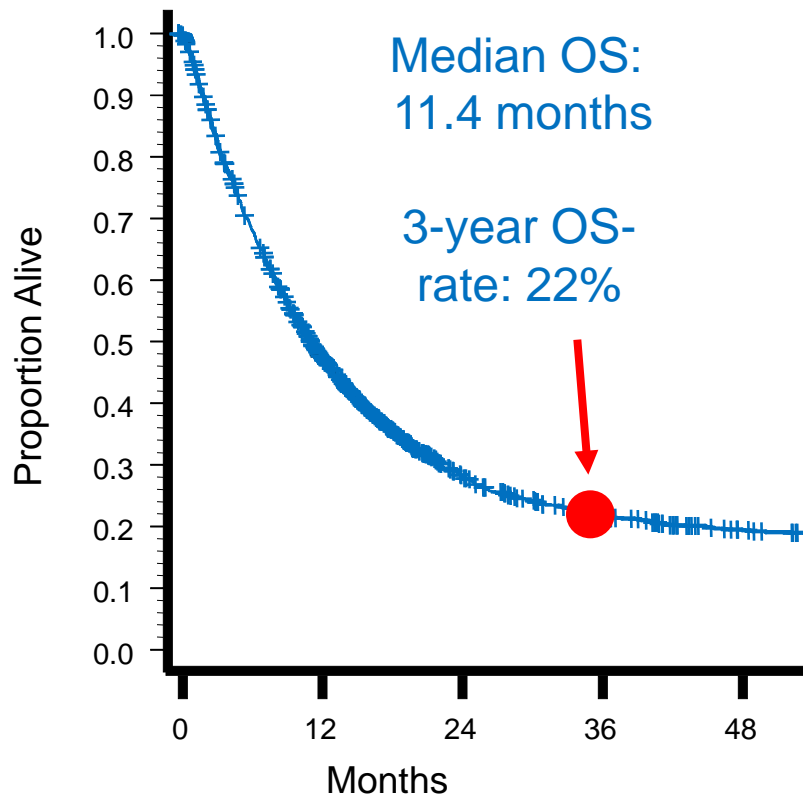
UAW: s.o.

Ipilimumab

Leitantigen: CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) ist ein Hemmer der T-Zell-Aktivierung. Ipilimumab blockiert das inhibitorische Signal von CTLA-4
→ T-Zell-Aktivierung bzw. -Proliferation → Lymphozyteninfiltration des Tumors → Tumorzelltod

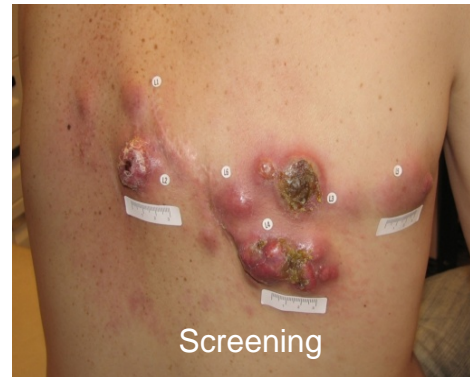
UAW: T-Zell-Aktivierung → Colitis, Thyreoditis, Hepatitis, Pancreatitis,...

Ipilimumab: Therapie des metastasierenden Melanoms



Patients at Risk

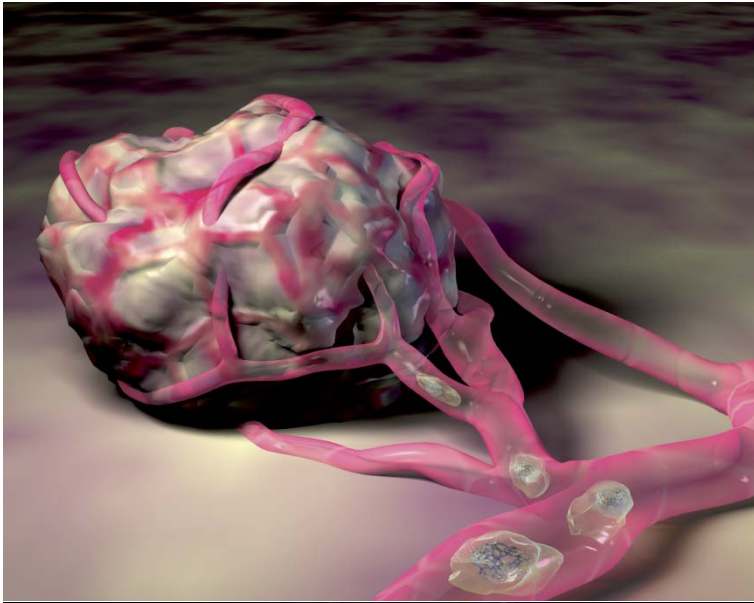
Ipilimumab	1861	839	370	254	192
1861	839	370	254	192	



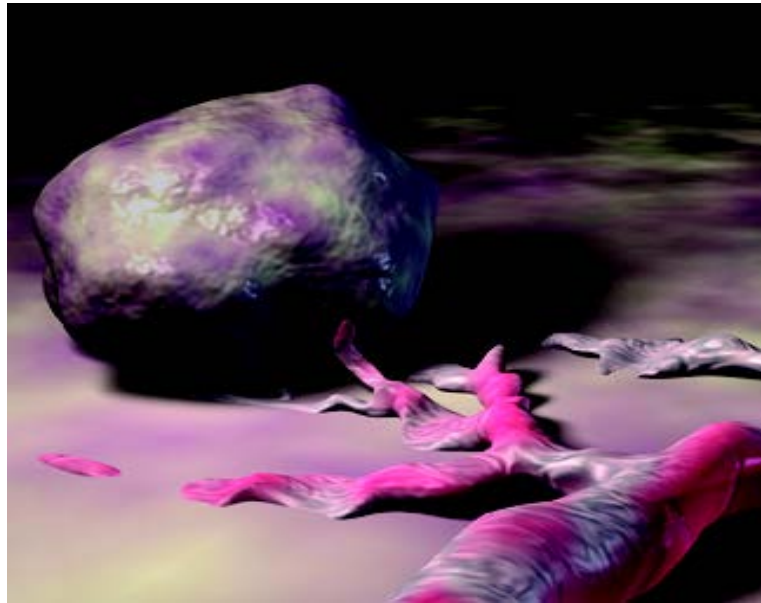
Hodi et al, *N Engl J Med*, 2010, p 711-723

Schadendorf et al., *ECCO/ESMO* 2013

Gefäßneubildung fördert das Wachstum des Tumors und erhöht das Risiko der Metastasierung – VEGF-Hemmung führt zur Rückbildung des Tumors



feuchte AMD



+ Bevacizumab



Bevacizumab

humanisierter monoklonaler Antikörper gegen VEGF-A
bei metastasiertem Colon-Karzinom
Hemmung der Angiogenese

UAW:

Hypertonie & Proteinurie
(VEGF von Podozyten gebildet)

Neutropenie/Infektionen

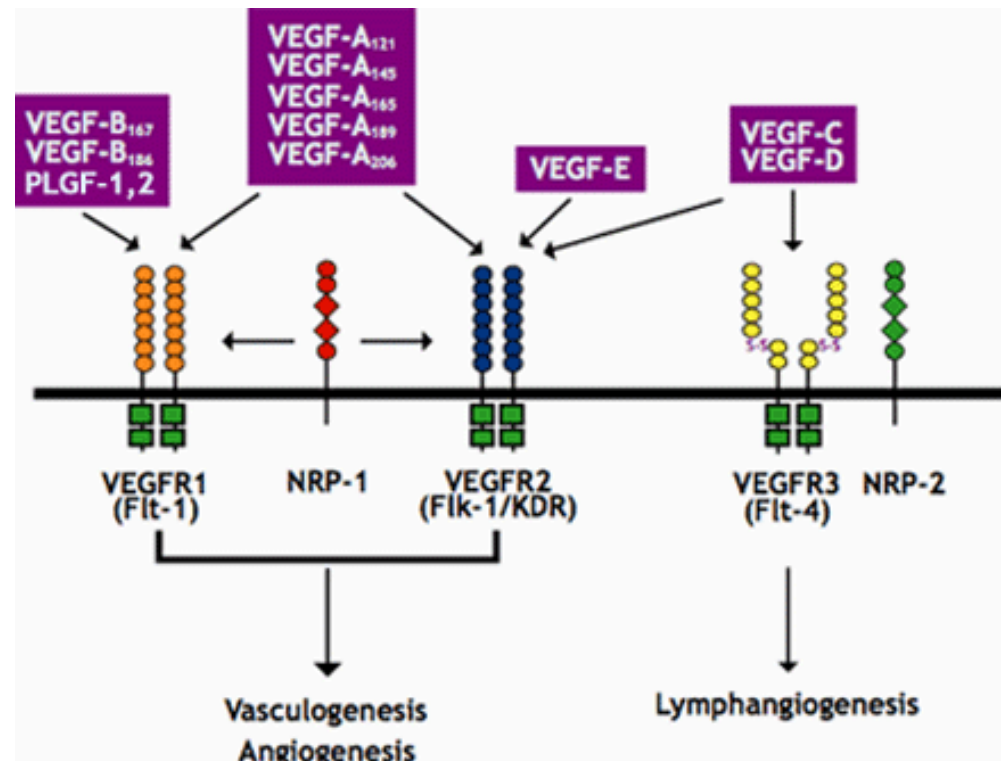
Wundheilungsstörung

Darmperforation

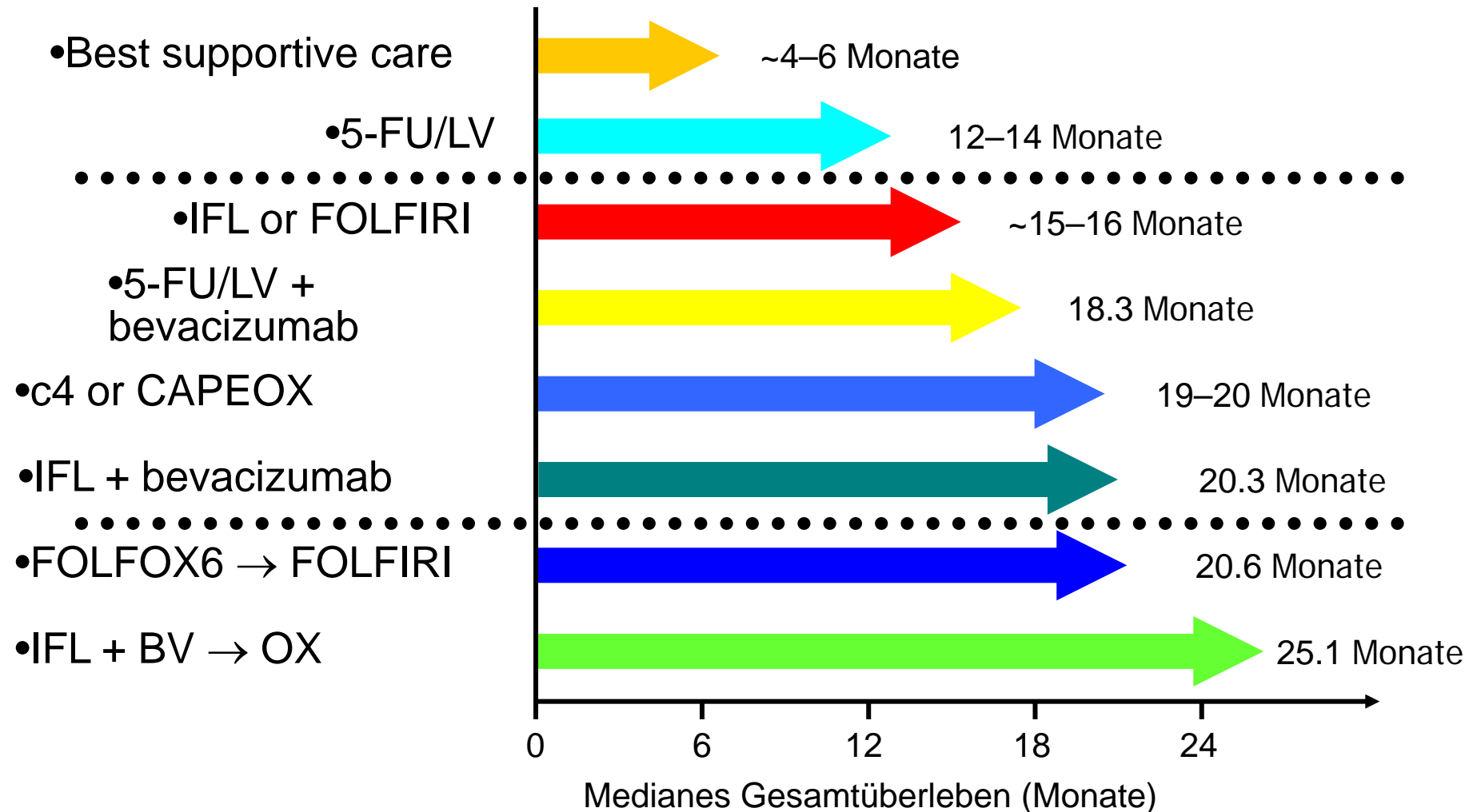
Thrombosen/Blutungen

Herzinsuffizienz

(reversible posteriore Leukoencephalopathie)



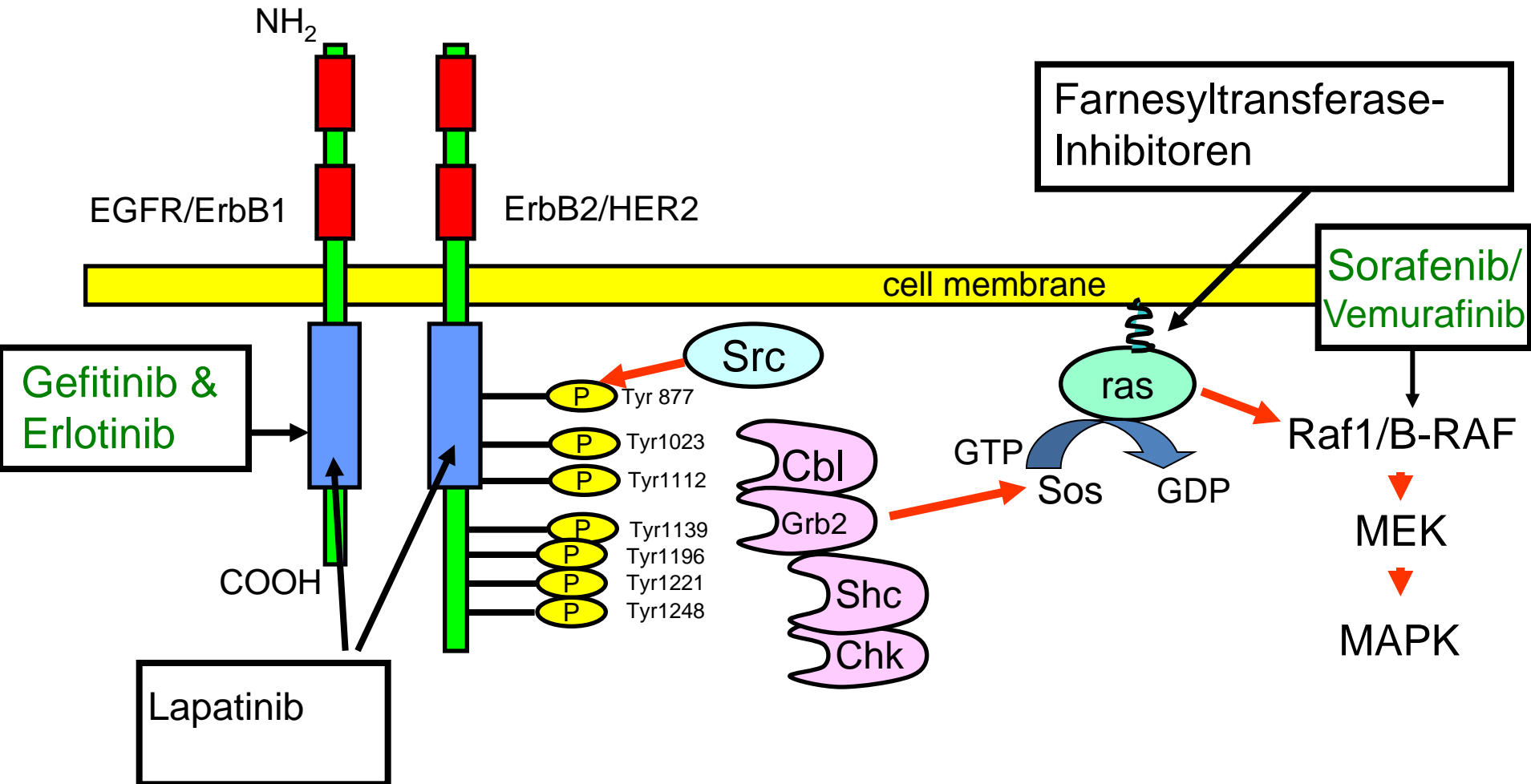
Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *Hurwitz et al, N Engl J Med 2004;350:2335–2342*



Kinaseinhibitoren

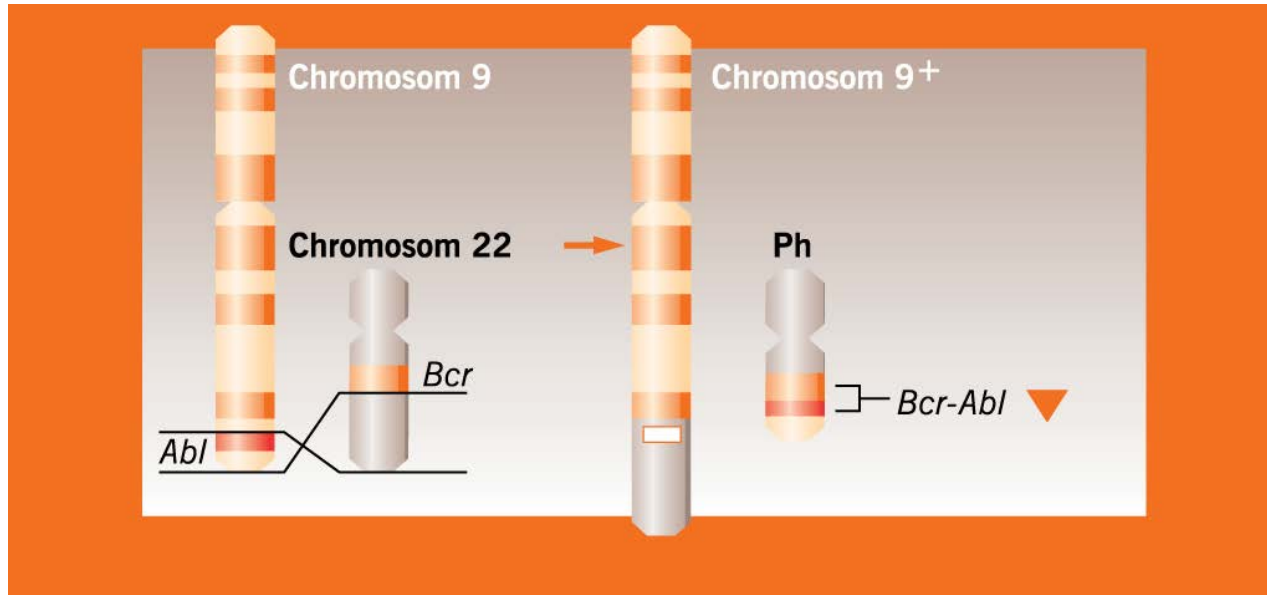
- *Imatinib* – Bcr-Abl-Tyrosinkinase
- *Lapatinib* – EGFR, Her2/neu
- *Erlotinib, Gefitinib* - EGFR

EGFR/ErbB2 Heterodimer

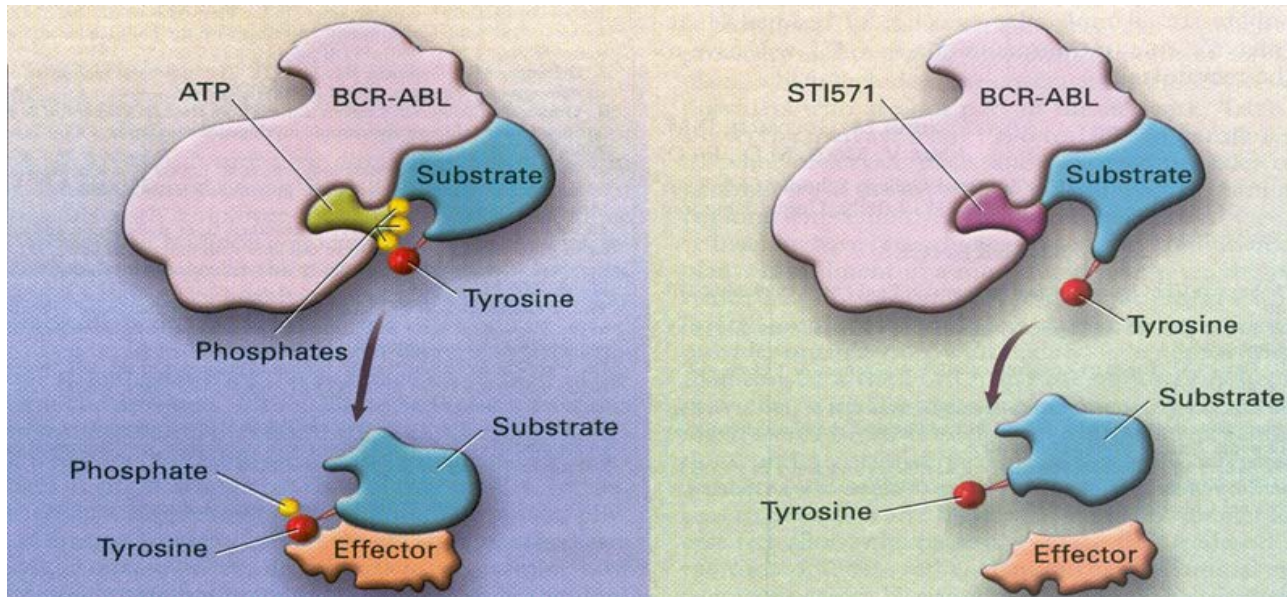


Anhaltende MAPK Aktivierung: G₀/ G₁ Progression

Das Philadelphia Chromosom : t(9;22)



Imatinib-Bindung an die Abl-Kinase



Imatinib, Dasatinib & Nilotinib

**•Bcr-Abl Mutation bei chronischer myeloischer Leukämie
weilers:**

- PDGF-R α konstitutiv aktiv bei chronischer Eosinophilenleukämie**
- PDGF-R β konstitutiv aktiv bei myelodysplastischen/-proliferativen Syndromen**
- PDGFB überexprimiert bei Dermatofibrosarkoma protuberans**
- c-Kit Mutationen bei gastrointestinalen Stromatumoren**

**UAW: Übelkeit, Erbrechen, Muskelschmerzen/krämpfe, Schlaflosigkeit
Hautausschläge, Ödeme, Pleuraerguß
Knochenmarks-Depression (Infektionen, Blutungen)**

Erlotinib & Gefitinib

"small molecule inhibitors" von ErbB1/EGFR

Orale Bioverfügbarkeit ca. 60%

Hepatischer Metabolismus: CYP3A4 & CYP2D6
(Polymorphismus!)

UAW: Durchfall, **Akne**, TA↑, (Pneumonitis)

Hohe Affinität bei **L858R & Exon 19-Deletion** von **Gefitinib**

Lapatinib

Kombinierte Hemmung von ErbB1/EGFR und ErbB2

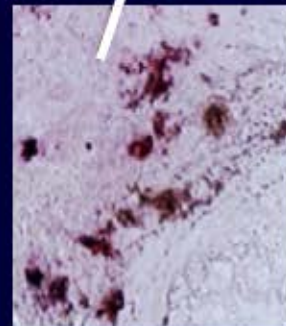
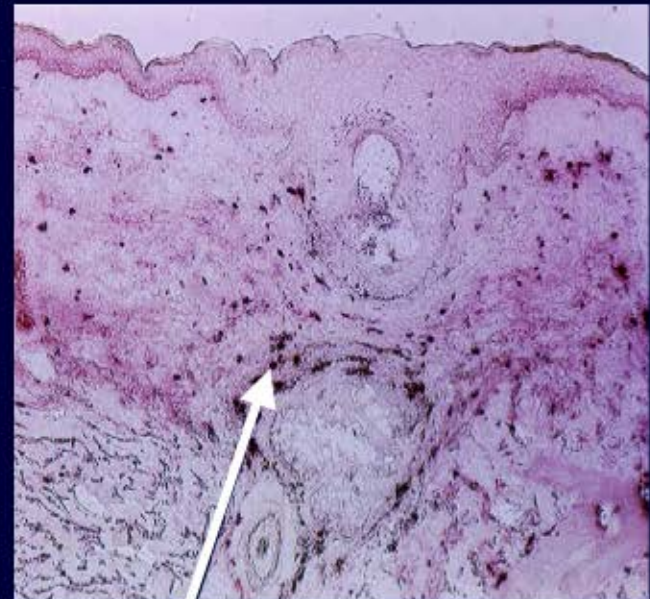
UAW: s.o. und Herzinsuffizienz

Vemurafenib

Hemmung von B-Raf (V600E)

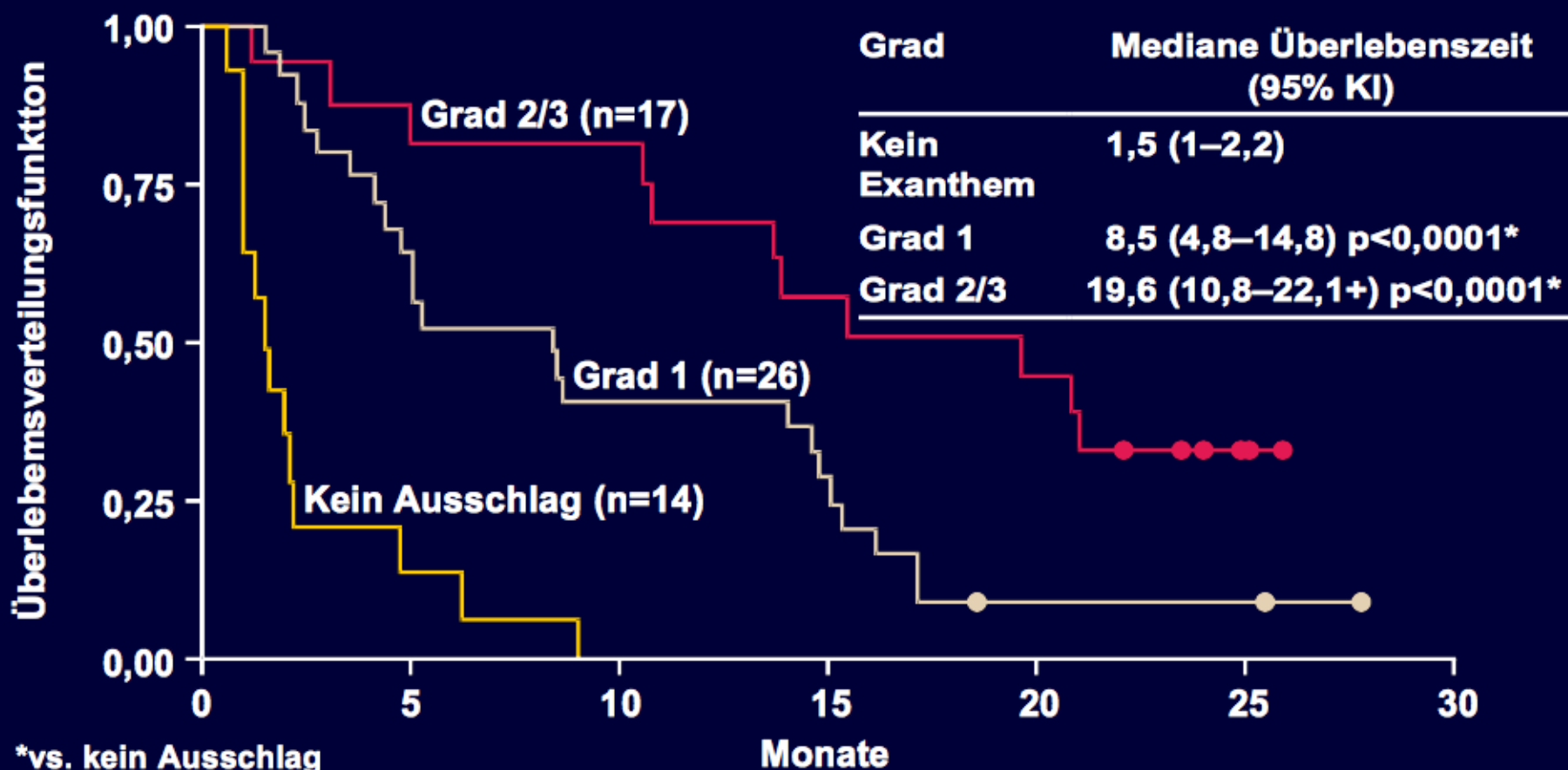
UAW: Stimulation von Wild-typ B-Raf → Sekundär-Tumore

Exanthem unter Erlotinib



Hidalgo M, et al. J Clin Oncol 2001;19:3267-79

Phase-II-Studie mit Erlotinib bei NSCLC: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ausschlags



Pérez-Soler R, et al. ASCO Mol Ther Symposium 2002
Data on file, OSI Pharmaceuticals Inc. 2003

Multimodale Kinase-Inhibitoren

Sorafenib

Raf-Kinasen, VEGFR-2, PDGF-R β

UAW: Hand-Fuß-Syndrom, Durchfall, Akne, Hypertonie

Sunitinib

VEGFR-1,2 und 3, PDGF-R, RET, c-Kit, CSF1-R/CD115

UAW: Hand-Fuß-Syndrom, Durchfall, Akne, Dysgeusie

Hypertonie & Thromembolien

Neutropenie &

Thrombopenie

Hyperthyreose

Pazopanib

VEGFR-1,2 und 3, PDGF-R, c-Kit