

Wirmechanismus	Gruppe	Vertreter	Nebenwirkungen	Anwendung	Bemerkungen
Alkylierende Substanzen	Stickstoff-Lost-Derivate = Bildung eines Aziridinium-Ions und in weiterer Folge Alkylierung von DNA	Cyclophosphamid (Endoxan®)	Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Mukositis, Myelosuppression, Acrolein -> Hämorrhagische Zystitis -> MESNA Cardiotoxizität bei sehr hohen Dosen	Maligne Lymphome, Mamma, Ovarial, Bronchialkarzinom, Neuroblastom, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom, Osteosarkom, Kollagenosen, Morbus Wegener	Aktivierung in der Leber über CYPs (Interaktion), auch oft zur Immunsuppression verwendet
		Ifosfamid (Holoxan®)	Wird zu neurotoxischem Metaboliten abgebaut (Chloracetaldehyd) -> 10-30% reversible Enzephalopathie : Verwirrtheit, Krämpfe Hämorrhagische Zystitis wie Cyclophosphamid	Sarkome	
		Trofosfamid (Ixoten®)		NH-Lymphom	Pro-Drug von Cyclophosphamid und Ifosfamid, daher gleiche NW
		Chlorambucil (Leukeran®)	Myelosuppression, Lungenfibrose, Zweitumor	CML, Morbus Waldenström	
		Melphalan (Alkeran®)	Myelosuppression	Multiples Myelom, Ovarial, Myeloablation vor Stammzelltherapie	Derivat von Phenylalanin , daher Beeinflussung der oralen Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige proteinreiche Ernährung
		Bendamustin (Levact®)	Myelosuppression (rasch reversibel), Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Haarausfall, Fieber, Arrhythmien	CLL in Kombi mit Rituximab NHL, multiples Myelom	Konjugation an GSH, Abbau durch CYP1A2
	Aziridine	Thiotepa (Tepadina®)	Myelosuppression, Mukositis, Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Blutungen	Lokale Anwendung bei Harnblasen-Ca und bei karzinomatösen Pleuraergüssen	
		Mitomycin C (Mitomycin medac®)	Protrahierte Myelosuppression bis zu 8 Wochen	Palliative Kombi-Therapie bei Mamma-Kolorektal- und Prostata-Ca	
	Sulfonsäure-Alkylester	Busulfan (Busilvex®, Myleran®)	Protrahierte Myelosuppression Hyperpigmentierung der Haut bei 5-10%, Lungenfibrose bei längerer Therapie, Lebervenenverschluss, Neurotoxizität	Konditionierung auf Stammzelltransplantation bei Leukämie (mit Cyclophos.) Palliativ bei CML, heute von Imatinib verdrängt	Gute Liquor-Gängigkeit, Konjugation an GSH, dadurch Interaktion mit Paracetamol
		Treosulfan (Ovastat®)	Wie Busulfan	Palliativ bei Ovarial-Ca	Nicht-enzymatisch aktiviert
	Nitrosoharnstoff-Verbindungen	Carmustin (Carmubris®) Lomustin (Cecenu®) Nimustin Fotemustin	Verzögerte Myelosuppression, Hepato- und Lungentoxizität	Glioblastom und andere ZNS-Tumoren	Alle Nitrosoharnstoffe sind sehr lipophil und eignen sich daher zur Therapie von Gehirntumoren Carmustin = BCNU (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea) Lomustin = CCNU (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea)

	Methylierende Substanzen = bilden Diazomethan, das Guanin methyliert	Procarbazin (Natulan®)	Myelosuppression ZNS-Toxizität und Bluthochdruck, da ein Metabolit ein MAO-Hemmer ist, Zweit-Tumoren, Antabus-Syndrom	Teil der Kombinationstherapie von Morbus Hodgkin	Tumorzellen, die vermehrt MGMT (O ⁶ -Methylguanin-Methyl-DNA-Transferase) exprimieren, sind resistent
		Dacarbazin (Dacarbazin lipomed®)	Myelosuppression, Starkes Erbrechen, <i>flu-like-syndrom</i>	Malignes Melanom Weichteilsarkome	
		Temozolomid (Temodal®)	Kopfschmerzen, ansonsten wie Dacarbazin	Glioblastom und andere ZNS-Tumoren, da es die BHS gut überwindet	
Platin-Verbindungen = Aufnahme in die Zellen über CTR1, intrazellulär intra- und interstrang-Bildung		Cisplatin (Platblastin®, Platinex®)	Nephrotoxizität (durch Chlorurese vermindert! -> NaCl-Infusion zusätzlich anhängen) Ototoxizität (irreversibel) Starkes, anhaltendes Erbrechen, Periphere Neuropathie, Haarausfall	Tumoren des Urogenitaltrakts (90% Heilung des Hodenkarzinoms bei Kombi mit Bleomycin + Etoposid + Ifosfamid/Vinblastin), Ovarial-Ca, Bronchial-Ca, Blasen-Ca, Plattenepithel-Ca im Kopf- und Halsbereich	Wenig myelosuppressiv Nephrotoxisch, da es kein gutes Substrat von MATE-2K (<i>multi drug and toxin extrusion 2 kidney</i>) ist Amifostin = Antidot, vermindert die NW von Cisplatin, hat aber auch eigene NW: Übelkeit, Erbrechen, Hautreaktionen bis zum Lyell-Syndrom
		Carboplatin	Myelosuppression		Weniger nephro- und ototoxisch als Cisplatin, da es ein gutes MATE-2K Substrat ist -> Ciplatin und Carboplatin werden beide basolateral über OCT2 von Tubuluszellen der Niere aufgenommen. Apikal wird Carboplatin über MATE-2K hinaus transportiert, Cisplatin verbleibt in den Tubuluszellen
		Oxaliplatin	Neurotoxizität v.a. bei Kälte-Exposition	Ist oft gegen Tumorzellen aktiv, die gegenüber Cis- und Carboplatin resistent sind, deswegen Anwendung bei Kolonkarzinom (FOLFOX Schema = Folsäure + 5-FU + Oxaliplatin)	Keine Nephrotoxizität
Antimetaboliten	Folsäure-Antagonisten	Methotrexat	Myelosuppression, Mukositis , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hepatotoxizität, interstitielle Pneumonie, Nephrotoxizität (deswegen Flüssigkeitszufuhr und Harn-Alkalisierung)	Chorionkarzinom (kurativ), ALL (auch intrathekal), Osteosarkom, Mamma-Ca, Ovarial-Ca Rheumatoide Arthritis, Immunsuppression, extrauterine Gravidität	7,5-20mg/Woche bei antiinflammatorischer Therapie der RA, 0,1mg/kg KG/d zur Immunsuppression Hoch dosiert bis zu 12g/m ² , bei Chemotherapie prophylaktische Gabe von Dexamethason (2x4mg für 3d) zur Vermeidung toxischer Hautreaktionen, VitB12 + Leucovorin-Rescue Carboxypeptidase G2 = MTX-abbauendes Enzym – kann bei toxischen NW gegeben werden ASS, Sulfonamide und Penicilline vermindern renale Elimination
		Pemetrexed (Alimta®)	Myelosuppression, Mukositis, sensorische Neuropathie	Mesotheliom, NSC-Bronchial-Ca	Wird auch von Folat-Transportern aufgenommen, die MTX nicht transportieren
		Raltitrexed	Wie die anderen Folsäure-Antagonisten	Mesotheliom	Selektiver Inhibitor der Thymidylat-Synthase

	Purin-Analoga = Einbau in DNA als falsche Bausteine, dadurch Strangbrüche und Induktion von Apoptose	6-Mercaptopurin (Puri-Nethol®), 6-Thioguanin	Myelosuppression, reversible Hepatotoxizität, Lebervenenverschluss = <i>veno-occlusive-disease</i> (VOD)	Leukämien	Werden durch die HGPRT zu Thio-IMP bzw. Thio-GMP umgewandelt und hemmen dann zusätzlich die Purinsynthese, Resistenz durch verminderte HGPRT-Aktivität Beide werden durch die TPMT (Thiopurin-Methyl-Transferase) metabolisiert – Polymorphismus! Nur 6-Mercaptopurin wird auch durch Xanthin-Oxidase umgebaut – keine Kombi mit Allopurinol oder Febuxostat!
		Azathioprin (Imurek®) = Pro-D. von 6-Mercaptopurin	Myelosuppression, Pankreatitis	Immunsuppression	Wieder Xanthin-Oxidase – keine Kombi mit Allopurinol oder Febuxostat
		Cladribin (Leustatin®)	Myelosuppression, Infektionen	MdW bei Haarzell-Leukämie (niedrig malignes B-Zell-Lymphom) CLL, NHL, akute Leukämien	Zell-Zyklus-unabhängige Wirkung , zusätzlich Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase
		Fludarabin-Phosphat (Fludara®)	Myelosuppression, periphere Neuropathie, ZNS-Tox. (Krämpfe, Sehstörungen,...)	CLL	Wird zuerst dephosphoryliert um intrazellulär wieder phosphoryliert zu werden, Zell-Zyklus-unabhängige Wirkung , zusätzliche Hemmung von Ribonukleotid-Reduktase, DNA-Polymerase, DNA-Ligase
		Clofarabin (Evoltra®)	Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Perikarditis, Perikarderguss, Tumorlyse-Syndrom, Zytokin-Freisetzung	Reserve bei kindlicher ALL	Struktur: Cladribin mit Fluor am Zucker, wirkt als Triposphat, Zell-Zyklus-unabhängige Wirkung , zusätzlich Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase
		Nelarabin (Atriance®)	Myelosuppression, Neurotoxizität: Krämpfe, Ataxie, Delir, periphere Neuropathie Fieber, Ödeme, Tumorlyse	T-ALL, T-LBL	Durch Adenosin-Desaminase Umwandlung zu Arabinosyl-Guanin, das als Triphosphat in DNA eingebaut wird, Hemmung der DNA-Polymerase
		Pentostatin (Nipent®)	Myelosuppression für mehrere Monate, GI-Störungen, Exantheme, Fieber, Infektionen, Hepatotox., Neurotox.,	Mittel der zweiten Wahl (nach Cladribin) bei Haarzell-Leukämie	Hemmung der Adenosin-Desaminase führt zu einer Immunsuppression wie bei der genetischen ADA-Defizienz (SCID= <i>severe combined immuno deficiency</i>) Durch Kumulation von Adenosin Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase
	Pyrimidin-Analoga	5-Fluorouracil Pro-Drugs: Tegafur (+Uracil = UFT®) Capecitabin (Xeloda®)	Myelosuppression (v.a. bei Bolus-Injektion) Schleimhautschäden des gesamten GI-Trakts Dermatitis, Haarausfall, Neurotoxizität (cerebelläre Ataxie) Hand-Fuß-Syndrom bei Langzeit-Infusion (schmerzhafte Haut-Ablösung der Hände und Füße) – häufiger bei Capecitabin Selten Koronarspasmen	Kolorektal-Ca (FOLFOX, siehe Oxaliplatin), Mamma-Ca, Magen-Ca Tegafur, Capecitabin: metastasiertes Kolorektal-Ca	<i>Suicide-inhibition</i> der Thymidylat-Synthase -> Folsäure und Folsäure-Analoga verstärken diese Wirkung! Einbau in DNA als falscher Baustein (5-FdUTP) Resistenz durch vermehrte Expression der TS, verminderte Phosphorylierung von 5-FU oder Mutation der TS. 5-FU wird durch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase abgebaut – deswegen wird Tegafur in Kombi mit Uracil verabreicht: Uracil konkurriert um die DHP-Dehydrogenase und erhöht somit die 5-FU-Konzentration
		Cytarabin (Ara-cell®, Alexan®)	Myelosuppression (eigentlich ja erwünscht) Cerebelläre Ataxie Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis, Fieber, Pulmonale Toxizität bei Hochdosis-Therapie, Encephalopathie bei intrathekalen Gabe „Cytarabin-Syndrom“ (Fieber, Myalgien, Knochenschmerzen, Exanthem) kann durch Dexamethason verhindert werden	Am stärksten aktiv gegen AML (niedrige Cytidin-Deaminase-Aktivität) ALL CML 7-Tage-Dauerinfusion	Aufnahme durch speziellen Transporter (hENT1), der in manchen Tumorzellen besonders stark exprimiert wird (ALL). Nach Umwandlung in Arabinosid-CTP Einbau in DNA – durch 2'OH-Gruppe in falsche Richtung (β) entsteht sterisches Hindernis – DNA-Polymerase wird gehemmt Aktivierung durch Deoxycytidinkinase -Resistenz durch Verlust Inaktivierung durch Cytidin-Deaminase (im GI-Trakt stark exprimiert, daher keine orale Gabe, in AML-Zellen niedrig exprimiert, daher gut wirksam)
		Gemcitabin (Gemzar®)	Myelosuppression, Fieber, Exantheme, Kopf- und Muskelschmerzen nach Infusion, Übelkeit, Erbrechen, Hepatotoxizität, Hämaturie	MdW bei Pankreas-Ca NSCLC, Ovarial-Ca, Harnblasen-Ca	Zell-Zyklus-unabhängige Wirkung Zusätzlich Hemmung der RNR Cytidin-Deaminase inaktiviert Gemcitabin

Mikrotubuli-Inhibitoren = Arretieren sich teilende Zellen in der Metaphase		Azacitidin (Vidaz®)	Myelosuppression Blutungen Arthralgien Fieber GI-Störungen	Myelodysplastisches Syndrom (MDS), AML, chronische myelomonozytäre Leukämie	Nach Einbau in DNA hemmt Azacitidin DNA-Methyltransferasen irreversibel -> Dadurch kommt es zu einer generellen Demethylierung der DNA, wodurch manche Gene vermehrt exprimiert werden (hoffentlich Suppressorgene). Abbau durch Cytidin-Deaminase
		Decitabin (Dacogen®)	Wie Azacitidin	AML ab 65 Jahren	Wirkt wie Azacitidin
	Vinca-Alkaloide = Hemmung der Polymerisation	Vincristin (Farmistin®)	Neurotoxizität: sensorische und motorische Ausfälle: Fazialisparese, Doppeltsehen, Hörverlust, Reflex-Ausfälle, Parästhesien, autonomes NS: Obstipation bis zum Ileus, Harnverhalten Haarausfall SIAD (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)	Akute Leukämien maligne Lymphome Bronchial-Ca Mamma-Ca	WENIG MYELOSUPPRESSION!! Resistenz durch vermehrte Expression von MDR-Protein (Glykoprotein-Pumpe, die Pharmakon wieder hinauspumpt) Abbau über CYP3A4 und Substrat von PGP
		Vinblastin (Velbe®)			Resistenz durch vermehrte Expression von MDR-Protein Abbau über CYP3A4 und Substrat von PGP
		Vindesin (Eldisine®)			
		Vinorelbin (Navelbine®)			
		Vinflunin (Javlor®)			
	Taxane = Hemmung der Depolymerisation	Paclitaxel (Taxol®) Paclitaxel als Komplex mit Albumin in Nanopartikeln (Abraxane®)	Myelosuppression Überempfindlichkeitsreaktion (Bronchospasmus, Hypotonie, Urticaria) wahrscheinlich durch die Lösungsvermittler, die Paclitaxel zur Infusion beigemischt sind -> Prämedikation mit H ₁ und H ₂ -Antagonisten + Dexamethason Verlust der kompletten Körperbehaarung v.a. Abraxane®: periphere Neuropathie	Taxol®: Ovarial-Ca Mamma-Ca NSCLC Abraxane®: metastasiertes Mamma-Ca	Resistenz durch vermehrte Expression von MDR-Protein Abbau durch CYP3A4, CYP2C8
		Docetaxel (Taxotere®)	Myelosuppression Periphere Neuropathie Flüssigkeitsretention mit Lungenödem = <i>“fluid lung”</i> – daher Dexamethason die ersten 3d Haut-Toxizität	Adjuvant bei Mamma-Ca: TAC-Schema = Taxan + Adriamycin (Doxorubicin) + Cyclophosph. NSLC Prostata-Ca	Derivat von Paclitaxel, aber besser löslich, daher keine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Lösungsvermittler (dafür häufiger „fluid lung“) Abbau durch CYP3A4 Resistenz durch vermehrte Expression von MDR-Protein
		Cabazitaxel (Jevtana®)	Myelosuppression Überempfindlichkeitsreaktion: Prämedikation mit H ₁ und H ₂ -Antagonisten + Dexamethason Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Fortgeschrittenes, hormonrefraktäres Prostata-Ca zusammen mit Prednisolon, wenn Docetaxel nicht wirkt	Abbau durch CYP3A4 Kein Substrat von MDR
	Ixabepilon (Ixempra®) =Hemmung der Depolymerisation		Myelosuppression Neuropathie, Myalgie, Stomatitis	Metastasiertes Mamma-Ca, wenn Taxane und Anthracycline nicht wirken	Kein Substrat von MDR Bis jetzt nur in USA zugelassen
	Eribulin (Halaven®) = Hemmung der Polymerisation (anders als Vinca-Alkaloide – Aggregatbildung)		Myelosuppression Neuropathie, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mamma-Ca	Substrat von PGP

	Estramustinphosphat (Multosin®, Estracyt®)		Gynäkomastie, Potenzstörungen, Libidoverlust Übelkeit, Erbrechen Kardiovaskuläre Komplikationen (Thrombose, Herzinsuffizienz)	Fortgeschrittenes, hormonresistentes Prostata-Ca	= Konjugat aus Estradiolphosphat + Stickstoff-Lost aber trotzdem keine alkylierende Aktivität, sondern Störung der dynamischen Instabilität der Mikrotubuli Estramustin-Phosphat = Pro-Drug -> Hydrolyse zu Estramustin = Wirkstoff -> Oxidation zu aktivem Hauptmetaboliten = Estromustin Es entstehen durch Metabolisierung auch Estron und Estradiol -> Feedback-Hemmung an Hypophyse -> LH, FSH sinkt -> Testosteron-Synthese sinkt Nicht mit Milch oder Antacida einnehmen Selten Myelosuppression!
	Auristatin (gibt es nur als Brentuximab Vedotin = Adcetris®) = hemmt die Polymerisation		Myelosuppression Sensorische Neuropathie Übelkeit, Fieber, Diarrhö PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie	Als Brentuxumab Vedotin bei Lymphomen (rezidiiviertem, therapierefraktärem Morbus Hodgkin und anaplastisches großzelliges Lymphom = ALCL)	Wird an monoklonalen Antikörper gegen CD30 gekoppelt, um vor allem Tumorzellen zu erreichen = Brentuximab Vedotin
	Maytansin (nur als Trastuzumab-Emtansin)		Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörungen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Fortgeschrittenes Mamma-Ca	Gekoppelt an Anti-Her2-AK = Trastuzumab-Emtansin
Topoisomerase-Inhibitoren	Topoisomerase I-Inhibitoren	Irinotecan (Campto®) Topotecan (Hycamtin®)	Myelosuppression Schwere Diarrhö , v.a. Irinotecan (Therapie: Loperamid) Irinotecan: Cholinerges Syndrom durch Hemmung der Ach-Esterase: Speichelfluss, Tränenfluss, Diarrhö (Therapie: Atropin)	Iri: Kolon-Ca Topo: metastasiertes Ovarial-Ca nach Versagen der Therapie SCLC	Irinotecan = ProDrug, SN38 = Wirkstoff -> wird durch UGT1A1 glucuronidiert -> KI= Gilbert-Meulengracht-Syndrom!
	Topoisomerase II-Inhibitoren	Etoposid (Exitop®, Riboposid®, Vepesid®) Teniposid	Myelosuppression Übelkeit, Erbrechen Zweit-Tumoren (1-3a nach Therapie entstehen häufig „mixed-lineage“-Leukämien)	Etoposid: Hoden-, Ovarial-, Bronchial-Ca, Lymphome Teniposid: akute Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren, Harnblasen-Ca	Resistenz durch vermehrte Expression von MDR-Protein oder durch Veränderung der Topoisomerase II Teniposid ist 10-mal aktiver als Etoposid („Ten“-iposid)
	Podophyllotoxin (Condylox®)			Feigwarzen = Condylomata acuminata	Nur lokale Anwendung
Interkalierende Zytostatika = schieben sich zwischen die Basen und stören somit DNA- und RNA-Synthese	Anthracycline	Doxorubicin (Adrimedac®) Daunorubicin (Daunoblastin®) Idarubicin (Zavedos®) Epirubicin (Farmorubicin®)	Myelosuppression Kardiotoxizität (vielleicht durch Radikalbildung, neuere Studien zeigen aber, dass die Hemmung der Topoisomerase IIα verantwortlich ist – in Tumorzellen wird Topo IIβ gehemmt, deswegen werden neue, selektive Topo IIβ-Hemmer entwickelt): Frühform: reversible Arrhythmien Spätform: abhängig von Gesamtdosis, irreversibel – Verminderung der LV-Auswurfleistung Gabe von Eisen-Chelatoren vermindert Kardiotox. Dexrazoxan – Nachteil: Mutagen – Zweit-Tumoren!	Doxo: solide Tumoren, wie Mamma, Bronchial, Weichteilsarkom, Lymphom Dauno: stärker myelosuppressiv, daher nur bei ALL Ida: ALL und AML Epi: solide Tumoren	Führen zusätzlich zur Radikal-Bildung, die ebenfalls zu DNA-Schäden führt (und für die Kardiotoxizität verantwortlich gemacht wird) – deswegen vermindert sich die Zytotoxizität durch gleichzeitige Gabe von Radikalfängern Resistenz durch vermehrte Expression von MDR-Protein
	Actinomycine	Dactinomycin (Cosmegen®)	Myelosuppression Übelkeit, Erbrechen, ausgeprägte Mukositis Dermatitis	Wilms-Tumor und Rhabdomyosarkom beim Kind	

	Bleomycine	Bleomycin	Lungentoxizität (interstitielle Fibrose) Hauttoxizität: Blasenbildung, Hyperpigmentierung, Schwellungen, Ulzerationen Fieber, Kopfschmerzen, Anaphylaxie -> Testdosis!	Hodentumoren, Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom Plattenepithel-Ca	WENIG MYELOSUPPRESSION! Interkaliert und bindet Eisen – Radikalbildung wie Anthrac. Wird durch spezifisches Enzym abgebaut (Bleomycin-Hydrolase) und wirkt vor allem in Geweben, wo dieses Enzym nicht sehr aktiv ist = Lunge, Haut (Plattenepithel)
	Synthetische Interkalanzien	Mitoxantron	Myelosuppression Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall Kardiotox.: geringer als Anthracycline	AML, Mamma-Ca, NHL, metastasiertes, hormonrefraktäres Prostata-Ca	Wirkt auch auf nicht proliferierende Zellen
		Amsacrin (Amsidyl®)	Myelosuppression, Kardiotox. v.a. bei Hypokaliämie	AML	
	Neuer Wirkstoff	Trabectedin (Yondelis®)	Myelosuppression Übelkeit, Erbrechen, Hand-Fuß-Syndrom, Hepatotoxizität, Rhabdomyolyse	Reserve bei fortgeschrittenem Weichteilsarkom, Ovarial-Ca	Kovalent an N2 von Guanin in kleiner Furche der DNA-Helix Abbau durch CYP3A4
Enzyme	Asparaginase	E.coli-Asparaginase, Erwinia chrysanthemi-Asparaginase (Erwinase®) Pegaspargase (Oncaspar®)	Allergie (Antigenes Potenzial von fremdem Enzym – bis zur Anaphylaxie) Gerinnungsstörungen (Thrombosen/Blutungen) Hyperglykämie Pankreatitis (häufig!) Enzephalopathie	ALL, NHL	Für manche Tumoren wird Asparagin zu einer essenziellen AS Resistenz durch vermehrte Tumor-eigene Asparagin-Synthase WENIG MYELOSUPPRESSION!
Differenzierungs-Faktoren	Retinoide	Tretinoin (Atra®, Vesanoid®)	Leukozytose Hyperlipidämie, Kopfschmerzen, Seh- und Hörstörungen, Stark teratogen Retinsäure-Syndrom (durch Zytokin-Freisetzung): Fieber, Ödeme, Perikard- und Pleuraergüsse – Dexamethason! Schleimhaut-Ulzerationen, Haarausfall	Akute Promyelozyten-Leukämie	WM: Durch Tretinoin wird RARα-PML-Fusionsprotein vermehrt abgebaut und dissoziiert von der DNA ab: Zellen differenzieren sich Intrakranielle Drucksteigerung – keine Kombi mit Tetrazyklinen Abbau durch CYP3A4 WENIG MYELOSUPPRESSION!
	Bexaroten (Targretin®)		Hyperlipidämie (v.a. Triglyceride-KI: Dyslipidämie) Hypothyreose (KI: SD-Erkrankung), Kopfschmerzen, Leukopenie, Pruritus, Hautausschlag	Kutanes T-Zell-Lymphom	Spezifischer RXR-Aktivator – RXR heterodimerisiert mit RAR, TR (Thyroxin-R), VDR (Vit D) und PPAR (Peroxisomen-Proliferator-Aktivierter Rezeptor) – somit kann man sich viele NW erklären RXR-Aktivierung führt zur Zell-Differenzierung
	Arsentrioxid = As ₂ O ₃ (Trisenox®, Arsenik®)		Leukozytose (10% der Patienten) Hyperglykämie, Hypokaliämie, Müdigkeit, Hepatotoxizität, Verlängerung der QT-Zeit bei 40%	Akute Promyelozyten-Leukämie	Abbau von RARα-PML durch Sumoylierung von PML, das in weiterer Folge ubiquitiniliert wird – dadurch Differenzierung der Promyelozyten
	Thalidomid (Contergan®) Lenalidomid (Revlimid®)		Myelosuppression, Hauttoxizität Müdigkeit (Schlafmittel), Obstipation, Neuropathie (periphere Parästhesien), Thromboembolien, Stark teratogen (Phoko- oder Amelie)	Lepra Multiples Myelom	Verschiedene Effekte (Bindung an Cereblon in der Zelle – Hemmung einer Ubiquitin-Ligase): Verminderung der Produktion und Sekretion von IL-6, VEGF, TNFα (dadurch weniger NFκB-Aktivität) Vermehrte Prod. Und Freisetzung von IL2, INFγ (aktiviert Makrophagen, NK-Zellen)
Phospholipide		Miltefosin (Miltex®)	Lokaltherapie: Hautreizung, Juckreiz	Lokaltherapie von Hautmet. bei Mamma-Ca	MdW bei Viszeraler Leishmaniose
Tyrosinkinase-Inhibitoren = Hemmen ATP-Bindung an Tyrosinkinase, die	Bcr-Abl-Inhibitor	Imatinib (Glivec®)	Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Flüssigkeitsretention, periorbitale Ödeme	CML, ALL, GIST (Kit ist bei GI- Stroma-Tumoren oft mutiert)	Bcr-Abl PDGFR, Kit (Rezeptor von <i>Stem-cell-factor</i>) Abbau durch CYP3A4
	2. Generation BCR-Abl-Inhibitor	Dasatinib (Sprycel®) Nilotinib (Tasigna®)	Wie Imatinib Nilotinib verlängert QT, Dasatinib: Blutungen	CML	Bcr-Abl, PDGFR, Kit, Ephrin-Rezeptor-Tyrosinkinase Hemmen Bcr-Abl mit höherer Potenz

somit kein Phosphat übertragen kann					Wirken oft noch bei Imatinib-Resistenz
	Wachstumsfaktor-Inhibitoren	Erlotinib (Tarceva®)	Starker Hautausschlag (siehe Cetuximab), Diarrhö, Transaminasen-Anstieg	NSCLC (wirkt nur bei ErbB1-Mutation) Pankreas-Ca in Kombi mit Gemcitabin	EGFR=HER1=ErbB1 Abbau durch CYP3A4 und CYP1A2 (Raucher bauen es schneller ab) – starke Hemmung von CYP1A2 und UGT1A1 , schwache Hemmung von CYP3A4 PPI senken orale Bioverfügbarkeit
		Gefitinib (Iressa®)	Starker Hautausschlag , (siehe Cetuximab), Diarrhö, Transaminasen-Anstieg Lungentoxizität	NSCLC (wirkt nur bei ErbB1-Mutation)	Niedrigere Affinität zu EGFR als Erlotinib
		Lapatinib (Tyverb®)	Kardiotoxizität (wegen HER2/ErbB2/neu-Antagonismus, wie Trastuzumab) QT-Verlängerung, Diarrhö, Erbrechen, Hautausschläge	Trastuzumab-resistentes Mamma-Ca, auch bei Hirnmetastasen (in Kombi mit Capecitabin + Aromatase-Inh.)	EGFR=HER1=ErbB1, HER2=ErbB2=neu BHS wird überwunden
		Crizotinib (Xalkori®)	Myelosuppression, Hepatotoxizität, Pneumonitis, QT-Verlängerung, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Ödeme	NSCLC mit Alk-Mutation (EML4-ALK-Fusionsprotein-20% der Nichtraucher)	ALK = anaplastische Lymphom-Kinase, HGFR (<i>hepatocyte growth factor</i> -Rezeptor)=cMET
	Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	Sunitinib (Sutent®)	Myelosuppression, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Geschmacksverlust, Haut- und Haar-Depigmentierung, Hand-Fuß-Syndrom, Mukositis, Blutdruck-Anstieg, Blutungen und Herzinsuffizienz treten bei allen Angiogenese-Hemmern auf Nierenversagen, Lungenembolie, Long-QT	GIST, Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca	VEGFR, PDGFR, c-Kit (Rez. Für Stammzellerfaktor), RET, FLT3 = lauter Rezeptoren für Wachstum, Entwicklung oder Angiogenese Abbau durch CYP3A4
		Sorafenib (Nexavar®)	Blutdruck-Anstieg und Blutungen, Herzinsuffizienz , Myokard-Infarkt, GI-Perforationen , Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhö, Hautausschlag, Haarausfall	Leberzell-Ca, Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca	VEGFR, PDGFR, c-Kit, RET, FLT3, Raf Abbau durch CYP3A4
		Pazopanib (Votrient®)	Myelosuppression, Blutdruck-Anstieg und Blutungen, Herzinsuffizienz , Myokard-Infarkt, Schlaganfall, GI-Perforationen , Diarrhö, Haar-Verfärbung, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Erbrechen, Geschmacksstörungen	Fortgeschrittenes Weichteil-Sarkom Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca	VEGFR, PDGFR, c-Kit Abbau durch CYP3A4
		Axitinib (Inlyta®)	Über 20%: Blutdruck-Anstieg, Übelkeit, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom. Blutungen, Hämoglobin- und Erythrozyten-Anstieg (dadurch nimmt Viskosität des Blutes zu – Embolien), GI-Perforationen, Fistelbildungen, Enzephalopathie	Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca nach Sunitinib-Versagen	v.a. VEGFR, wahrscheinlich auch PDGFR, c-Kit Abbau durch CYP3A4
		Vandetanib (Caprelsa®)	Blutdruckanstieg, Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Kopfschmerzen, Infektionen, Schlaflosigkeit, Depression, Proteinurie, deutliche QT-Verlängerung, Hepatotox. Und Lungentox.	Fortgesch. oder metastasiertes Medulläres Schilddrüsen-Ca (wirkt v.a. bei RET-Mutation)	VEGFR, HER1=EGFR=ErbB1, RET =Angiogenese- und Proliferationshemmung
		Ruxolitinib	Anämie bei 80%, Thrombozytopenie bei 70%, Neutropenie bei 15% Schwindel, Kopfschmerzen, Hepatotoxizität, Hypercholesterinämie	Primäre Myelofibrose	JAK1/2 = Zytokinrezeptor-Signalwege = Rezeptor-assoziierte Tyrosin-Kinasen – JAK-STAT spielt eine wichtige Rolle in der Hämatopoese – Ruxolitinib hemmt STAT3-pathway Abbau durch CYP3A4, CYP2C9

		Regorafenib	Infektionen, Gewichtszunahme, Hepatotoxizität, Hypercholesterinämie, wahrscheinlich noch viel mehr (steht nicht im Buch)	Metastasiertes Kolorektal-Ca in USA	Hemmt ca. 20 verschiedene Tyrosin-/Serin-/Threonin-Kinasen
	Serin/Threonin-Kinase-Inhibitoren	Vemurafenib (Zelboraf®) Trametinib (noch in Phase III)	Hohe Haut-Toxizität: Exantheme, Überempf.-Reaktionen, Juckreiz, Phototoxizität, Hyperkeratosen, sehr häufig Plattenepithel-Ca! QT-Verlängerung	Inoperables oder metastasiertes Melanom mit positive V600E-Mutation	B-Raf (Ras-Raf-MEK/ERK-pathway) Oft wird Valin an Stelle 600 durch Glutamat ersetzt (Mutation: V600E), wodurch B-Raf aktiviert wird – ca. 60% der Melanome Vemurafenib hemmt nur die mutierte Form, die gesunde Form wird sogar paradoxerweise aktiviert (deswegen Karzinome als NW) - vor Therapiebeginn muss auf V600E Mutation untersucht werden
		Temsirolimus (Torisel®) Everolimus (Afinitor®)	Immunsuppression, Thrombozytopenie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Anämie, Wundheilungsstörungen, Übelkeit, Ödeme, Geschmacksstörungen,	Temsirolimus; Fortgesch. Nierenzell-Ca, Mantelzell-Lymphom Everolimus: Nierenzell-Ca, Mamma-Ca, Neuroendokrine Tumoren (Insulinom) Beide Immunsuppressiva gegen Abstoßungsreaktion	Bindung an FKBP-12 (FK506[Tacrolimus]-bindendes Protein) und Hemmung von mTorC1 und S6K – mTor phosphoryliert u.a. 4EBP1 (eIF-4E-bindendes Protein), das für den Beginn der Synthese von Proliferations-fördernden Proteinen wichtig ist; S6-Kinase fördert ebenfalls Protein-Expression und Prolif. Weniger Nephro- und Neurotoxisch als die sonst ähnlichen Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus)
Sonstige Wirkstoffe	Proteasomen-Inhibitor	Bortezomib (Velcade®) Carfilzomib (Kyprolis®)	Thrombozytopenie (30%), Neutropenie, Müdigkeit (12%), periphere Neuropathie (12%), Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Haut-Toxizität, Kardiotoxizität	Multiples Myelom	Binde an 20S-Untereinheit von Proteasom und hemmen somit den zellulären Protein-Abbau – z.B. wird IκB vermindert abgebaut – dadurch wird NFκB gehemmt – NFκB induziert normalerweise Bcl2, Cyclin D1, IL-6, die anti-apoptotisch wirken - somit überwiegen nun pro-apoptotische Signale Wirkmechanismus bei Myelom-Zellen (exzessive Produktion von Immun-Globulinen): ER-Stressreaktion wird gehemmt, es akkumulieren defekte Immun-Globulin-Bestandteile und führen zum Zelltod Abbau durch CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2
	Phosphodiesterase -Hemmer	Anagrelid	Kopfschmerzen, Tachykardie, Übelkeit, Diarrhö	Essenzielle Thrombozytose	PDE-3-Inhibitor, der wahrscheinlich in die Signalwege des Thrombopoetin-Rezeptors (MPL) eingreift (Signalweg = TPO bindet an MPL – JAK2 – STAT) Dieser pathway ist bei der essenziellen Thrombozytose oft mutiert (auch bei Polycythaemia vera)
	Ribonukleotid-Reduktase-Hemmer	Hydroxyharnstoff	Myelosuppression, megaloblastäre Anämie, Erytheme, GI-Beschwerden, Nagelveränderungen	Myeloproliferative Erkrankungen, Erhöhung der Strahlensensitivität durch partielle Synchronisierung ,	Partielle Synchronisierung = durch die Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase können die Tumorzellen nicht mehr die nötige DNA synthetisieren, sie bleiben also am G ₁ /S Übergang „stecken“, wo sie besonders strahlensensibel sein sollen. Wurde in klinischen Studien bis jetzt noch nicht wirklich bestätigt Anwendung auch bei Sichelzellanämie: induziert die Expression von fetalem HB
	Histon-Deacetylase-Hemmer	Vorinostat	Müdigkeit, Erbrechen, Diarrhö, Thromboembolien	USA: kutanes T-Zell-Lymphom	HDAC-Inhibitoren führen zur Hemmung der Transkription von verschiedenen Genen, die genauen Effekte auf Tumorzellen sind noch nicht genauer verstanden
Endokrine Tumorthherapie = vor allem bei folgenden Tumoren relevant: Mamma-Ca Uterus-Ca (Endometrium)	Glucocorticoide	Predniso(lo)n Dexamethason	Erst in Block 10 genauer Infektionen durch opportunistische Erreger, Hyperglykämie, Hypertonie, Stammfettsucht, etc.	Lymphome	Zahlreiche Effekte (Block10), u.a. antiemetisch, Ödem-Abschwellung, Entzündungshemmung, Abtötung unreifer Lmphozyten
	Estrogene	Estramustin (Estracyt®) -> Siehe Mikrotubuli-Inhibitoren Andere Estrogene haben an Bedeutung verloren, da die anderen Wirkstoffe weniger NW haben (wenn man einem Mann Estrogene zur Therapie seines Prostata-Ca verschreibt, wird das seine Compliance nicht unbedingt verbessern (hormonelle Kastration – Gynäkomastie, Thrombosen, Ödeme)			

Prostata-Ca	Gestagene	Megestrol (Megestat®) Medroxyprogesteron (MPA-beta®)	Gewichtszunahme, Ödeme, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckanstieg, Muskelkrämpfe, Tremor	Palliative Pflege bei metastasiertem Mamma-Ca	Senken Estrogenspiegel durch Hemmung der Sekretion von LH/FSH in der Hypophyse
	GnRH-Agonisten	Buserelin (Profact®) Goserelin (Zoladex®) Leuprorelin (Sixantone®, Eligard®) Histrelin (Vantas®) Triptorelin (Pamorelin®)	Zu Beginn „ flare-up “: vermehrte Schmerzen – Gabe von Bicalutamid oder Flutamid zu Beginn! Hitzewallungen, Schwitzen, Potenz- und Libidoverlust (reversibel)	Hormon-Rezeptor-positives Mamma-Ca prämenopausal Prostata-Ca: zeitbegrenzte Wirkung, da die Tumorzellen durch Mutationen ihre eigene Hormon-Synthese starten können (nach ca. 1-2a wird der Tumor hormonunabhängig – Hormonsynthesehemmung mit Abirateron)	Analoge des hypothalamischen GnRH, die die physiologischen Effekte von GnRH (pulsatile Freisetzung) stören und somit, nach anfänglicher Steigerung der LH- und FSH-Sekretion zu einer Dauerhaften Hemmung der Sekretion führen und zu einer Rezeptor-Downregulation führen – damit sinken die Testosteron/Estrogenspiegel bei Mann/Frau auf Kastrationsniveau (dieser Effekt wird erst ab 1 Woche erzielt, es kommt 2-3 Wochen zum „ flare-up “ kommen) Histrelin-Implantat = 12 Monate wirksam!
	GnRH-Antagonisten	Degarelix (Firmagon®) Abarelix (Plemaxis®)	Gewichtszunahme, Gynäkomastie, (Hitzewallungen: stehen zwar im Buch, sollten aber aufgrund der niedrigen LH/FSH-Spiegel seltener als bei den anderen Wirkstoffen sein)	Fortgeschrittenes Prostata-Ca	Es gibt keinen Tumor flare-up-Effekt , da die LH-/FSH-Sekretion sofort gehemmt wird
	Androgen-Rezeptor-Antagonisten	Flutamid (Fugerel®) Bicalutamid (Casodex®, Androcal®)	Gynäkomastie , Brustschmerzen, Hitzewallungen , Übelkeit, Diarrhö, Schwindel, Kopfschmerzen Flutamid: evtl. Hepatotoxisch	Anfangsphase Prostata-Ca Verhinderung des flare-up-Effekts von GnRH-Agonisten	LH-, FSH-, Testosteron-Spiegel steigen an, können jedoch keinen Effekt mehr erzielen – vermehrter Umbau von Androgenen in Estrogene – Gynäkomastie Flutamid = Pro-D – durch CYP1A2 Umwandlung
	Androgen-Synthese-Hemmer	Abirateron (Zytiga®=Abirateron-Acetat)	Erhöhte Aldosteron-Spiegel (wie Conn-Syndrom): Hypokaliämie, Hypertonie, Ödeme, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Herzrhythmus-Störungen. Hypertriglyceridämie, Erhöhung der Leberenzyme	Hormon-unabhängiges Prostata-Ca, das seine eigene Hormonsynthese betreibt	Hemmt CYP17, das für die Corticoid- und Androgensynthese in der NNR verantwortlich ist – Effekt = weniger Cortison, weniger Androgene, mehr Aldosteron (NW)
	SERM's = selektive Estrogen-Modulatoren	Tamoxifen (Tamokadin®, Novaldex®)	Endometrium-Ca-Risiko erhöht -> halbjährlich PAP-Abstrich! Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Ödeme, Thromboembolien	Hormon-Rezeptor-positives Mamma-Ca prä- und postmenopausal	Derivat von Diethylstilbestrol, Verwendung nur von trans-Enantiomer, das im Gegensatz zu cis-Enantiomer auch anti-Estrogen-Wirkungen hat CYP3A4, 2D6 – Aktiver Metabolit = Endoxifen (höhere Affinität, deswegen ist Tamoxifen eigentlich ein Pro-Drug). Unterschiedliche Wirkung durch Zusammensetzung der Estrogen-Rezeptoren (ERα ERβ), die versch. Domänen haben: ERα = AF1/AF2 ERβ = nur AF2 (kein AF1, da N-Terminal verkürzt) Tamoxifen hemmt AF2 und aktiviert AF1 – deswegen wirkt Tamoxifen bei ERβ nur als Antagonist Agonistisch: Endometrium, Knochen, Leber Antagonistisch: Brust
		Toremifen	Endometrium-Ca-Risiko noch nicht evaluiert Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Ödeme, Thromboembolien	Metastasiertes ER-positives Mamma-Ca postmenopausal	Wirkungen wie Tamoxifen, nur schwächerer Agonist, deswegen evtl. weniger Risiko für Endometrium-Ca, aber dafür höheres Fraktur-Risiko, Stellenwert muss ermittelt werden
		Raloxifen	Schlaganfälle, Thromboembolien	Postm. Osteoporose-Prophylaxe, da kein erhöhtes Endometrium-Ca-Risiko	Agonistisch: Knochen, Leber Antagonistisch: Endometrium, Brust Evtl. zukünftig Chemoprophylaxe von Mamma-Ca ohne erhöhtes Endometrium-Ca Risiko (aber Thromboembolien)

	Estrogen-Rezeptor-Antagonist	Fulvestrant (Faslodex®)	Hitzewallungen, Übelkeit, GI-Beschwerden, Kopfschmerzen, Hautexanthem	Metastasiertes ER-positives Mamma-Ca postmenopausal nach Tamoxifen-Versagen	Einmal monatliche i.m. Injektion Führt zur ER-Downregulation, deswegen auch SERD (selektiver ER-Downregulator) genannt
	Aromatase(CYP19)-Hemmer -> Fettgewebe, Hirn, Muskeln -v.a. postm. Estrogen-Synthese	Formestan		Postmenopausales Mamma-Ca- hier sind Aromatase-Hemmer Tamoxifen überlegen. Beim Doping beliebt, da sie die Umwandlung von anabolen Steroiden in Estrogene verhindern	Heute von den anderen Aromatase-Hemmern verdrängt, da es nicht oral bioverfügbar ist
Exemestan (Aromasin®)		Hitzewallungen, Gelenk-, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Osteoporose	Weiterentwicklung von Formestan, das dem physiologischen Substrat der Aromatase (Androstendion) strukturell ähnelt – also ein Steroidaler Aromatase-Hemmer		
Letrozol (Femara®) Anastrozol (Arimidex®)		Arthralgien, Schwitzen, Hypercholesterinämie, Übelkeit Hitzewallungen und Thromboembolien seltener als bei Tamoxifen!	Nicht-Steroidaler Aromatase-Hemmer Triazol-Ring führt zur Enzym-Hemmung (so wie bei den Azol-Antimykotika)		
Antikörper	-omab				Maus/Ratte
	-ximab				Chimär: Maus/Mensch
	-zumab				Humanisiert, nur Antigen-Bindungsstelle von Maus
	-mumab				Rein human
	HER2/neu = ErbB2	Trastuzumab (Herceptin®)	Fieber, Schüttelfrost, Anaphylaxie v.a. bei Erstanwendung V.a. bei Vorbehandlung mit Anthracyclinen: Kardiotoxizität (27%), da HER2-Rezeptoren physiologisch auch auf Herzmuskelzellen vorkommen	HER2-positives Mamma-Ca (adjuvatnt und metastasiert)	Normalerweise bindet EGF an EGFR und es kommt zur Dimerisierung nach Ligandenbindung (EGFR/ErbB1 kann mit EGFR/ErbB1 oder mit ErbB2/HER2/neu dimerisieren – in Mamma-Ca kommt es oft zur Vermehrten HER2-Expression und somit zur Liganden-unabhängigen Dimerisierung). Trastuzumab verhindert die Dimerisierung und somit wird die weitere Signalkaskade gehemmt: Ras-Raf-MEK/Erk und PI3K-Akt/PKB- beides Signalwege zur Zellproliferation Weitere Mechanismen: Trastuzumab induziert nach Bindung an HER2 Endozytose, Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität = ADCC (Opsonisierung: Makrophagen, Dendritische Zellen und NK-Zellen binden mit Fcγ-Rezeptoren die Fc-Region des monoklonalen Antikörpers, siehe Immunologie) HWZ =28 Tage
	HER2/neu /ErbB2 + Mikrotubuli-Hemmer	Trastuzumab-Emtansin (Kadcyla)	Thrombozytopenie, Hepatotoxizität, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Kardiotoxizität, akute interstitielle Pneumonie (In einer Studie wurde bessere Verträglichkeit als die Kombi Lapatinib/Capecitabin bei Mamma-Ca gezeigt)	Fortgeschrittenes HER2-postives Mamma-Ca nach Trastuzumab-Behandlung	Trastuzumab funktioniert als Träger für Emtansin (Derivat des Mikrotubuli-Hemmstoffes Maytansin), das somit nur von HER2-positiven Zellen endozytiert wird und eine möglichst Tumorzell-selektive Wirkung entfalten soll
	HER1 = EGFR Chimär	Cetuximab (Erbitux®)	Akne-ähnliche Hautreaktionen (80%) – korrellieren mit der Ansprechrate der Cetuximab-Therapie! Hypomagnesiämie, Mukositis, Hepatotoxizität. Infusionsreaktion: Fieber, Schüttelfrost, Schwindel, Dyspnoe	HER1*, Kolorektales Ca mit Wildtyp-Ras (wenn Ras mutiert ist, ist der EGFR egal, da Ras ligandenunabhängig aktiv ist) Plattenepithel-Ca im Kopf- und Halsbereich	Blockade von EGFR/ErbB1/HER1 – Verhindert Bindung von Liganden, führt zur Endozytose und zur ADCC (<i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , wie Trastuzumab)
	HER1 = EGFR human	Panitumumab (Vectibix®)	Akne-ähnliche Hautreaktionen (wie Cetuximab), Hypomagnesiämie, Infusionsreaktion, GI-Beschwerden	HER1*, Kolorektales Ca mit Wildtyp-Ras	
VEGF humanisiert	Bevacizumab (Avastin®)	Hypertonie, Thromboembolien, Blutungen , Müdigkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Proteinurie, GI-Perforationen , Fistelbildung, Wundheilungsstörungen	Metastasiertes Kolorektal-Ca, NSCLC, Nierenzell-Ca, Ovarial-Ca, Glioblastom nach Nitrosoharnstoff-Versagen	Bindet VEGF (<i>vascular endothelial growth-factor</i>) aus dem Blut, welcher dadurch nicht mehr an den VEGF (Signalweg: MAP-Kinasen und PI3K-Akt/PKB) binden kann, wodurch die Angiogenese gehemmt wird – Effekte: Neubildung von Gefäßen der Tumoren wird gehemmt und unorganisierte Gefäßsysteme der Tumoren werden verändert, wodurch die Aufnahme von anderen Pharmaka in den Tumor verbessert wird!	

	CD20 chimär	Rituximab (Mabthera®)	Infusionsreaktion: Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria, Zytokine-storm (Fieber, Schüttelfrost, Hypotension, Bronchospasmus, Angioödem durch exzessive Zytokin-Freisetzung). Tumorlyse-Syndrom, Lymphopenie, Neutropenie - Infekte	NHL, CLL, schwere rheumatoide Arthritis, ANCA-Vaskulitiden (z.B. Wegener Granulomatose)	CD20 = Membranprotein auf B-Zellen (nicht auf allen B-Zelltypen: Plasmazellen und frühe B-Zellen-Vorläufer exprimieren CD20 nicht) Physiologische Rolle von CD20 noch nicht geklärt (evtl. Ca ⁺⁺ -Transport und Aktivierung der B-Zellen) Bindung von Rituximab hat mehrere Effekte: Komplement-abhängige Zytotoxizität, Zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und direkte Auslösung von Apoptose HWZ = 20 Tage
	CD20 human	Ofatumumab (Arzerra®)	Wie Rituximab	CLL	Bindet an anderer Stelle als Rituximab
	CD20 murin	Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)	Protrahierte Myelosuppression Infusionsreaktion, Infektionen, Mukositis	CD20+ Non-Hodgkin-Lymphom nach Rituximab-Vorbehandlung	Muriner AK gegen CD20 in Verbindung mit dem β -Strahler ⁹⁰ Yttrium – β -Strahlen werden somit möglichst selektiv an Tumorzellen appliziert (Reichweite von β -Strahlen = 5mm) mit Rituximab vorthrapieren, um alle gesunden CD20 Zellen zu vernichten!
	CD52 humanisiert	Alemtuzumab (MabCampath®)	Infusionsreaktion: Fieber (80%), Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Exanthem, Juckreiz, Dyspnoe. Myelosuppression, Infektionen (Herpes, Sepsis, Pneumonie), Kopfschmerzen, Verwirrtheit	Früher CLL, heute nur mehr Multiple Sklerose	GPI-Anker-Protein in der Zellmembran von T-, B- und NK-Zellen Nach Bindung kommt es zur CDC (Komplement) und ADCC (Zellen) Elimination 0. Ordnung, HWZ bis zu 14 Tage Keine Gabe von Lebendimpfstoffen für 12 Monate! Prämedikation als Prophylaxe gegen die Infusionsreaktion: Glucocorticoid + 50mg Diphenhydramin + 500mg Paracetamol
	EPCAM und CD3 chimär	Catumaxomab (Removab®)	Zytokine-Storm: Fieber, Schüttelfrost, Hypotension, Angioödem, Bronchospasmus, durch exzessive Zytokin-Freisetzung. Leukozytose, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen Prämedikation empfohlen: Analgetika/Antipyretika/Antiphlogistika	Karzinome, die zur Aszites-Bildung führen, z.B. fortgesch. Ovarial-Ca	Trifunktionseller Antikörper: Eine Hälfte des AK gegen EPCAM (<i>epithelial cell adhesion molecule</i>), eine Hälfte gegen CD3-Teil des T-Zell-Rezeptors. Das Fc-Fragment bindet wie immer an Fc γ -Rezeptoren von Makrophagen, dendritische Zellen und NK-Zellen EPCAM = Zell-Adhäsions-Protein, das von vielen Tumorzellen (Ovar, Kolon, Ösophagus) exprimiert wird und zu einer schlechteren Prognose beiträgt CD3 = Teil des T-Zell-Rezeptors Durch die Bindung Tumorzellen an den EPCAM-Anteil werden die Tumorzellen in die Nähe von Makrophagen und T-Zellen (die über die CD3-Komponente aktiviert werden) gebracht und werden über ADCC, Phagozytose und CDC abgetötet.
	CTLA-4 human	Ipilimumab (Yervoy®)	Erhöhte Immunaktivität: Immuntoxische Endokrinopathie (Hypophysen-Unterfunktion, Hypothyreose), immunvermittelte Kolitis, GI-Perforationen, Fieber, Ausschlag, Diarrhö. Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Leberversagen (<1%) -> Glucocorticoide vermindern schwere NW!	Fortgesch. Melanom, das nicht resezierbar oder metastasiert ist	CTLA-4 = <i>cytotoxic T-Lymphocyte antigene 4</i> = transmembranäres Protein auf T-Zellen – Hemmung die Aktivierung von T-Zellen bzw. versetzt sie in Anergie (Block8) Vorstellung: Durch Bindung von Ipilimumab an CTLA-4 können die T-Zellen nicht mehr inaktiviert werden – sie können jetzt den Tumor besser infiltrieren und abtöten
	CD30 chimär	Brentuximab Vedotin (Adcetris®)	Sensorische Neuropathie (40%), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Infusionsreaktion Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Rezidivierendes, therapierefraktäres Hodgkin-Lymphom, ALCL	Drei Bestandteile: Antikörper gegen CD30, Linker durch Valin und Citrullin und der Mikrotubuli-Inhibitor Auristatin CD30 = Membranprotein der TNF-Rezeptor-Familie (Rezeptoren, die nach Aktivierung Apoptose vermitteln können) – nach Bindung von Brentuximab-Vedotin wird endozytotisch internalisiert und in den Lysosomen wird Auristatin abgespalten und kann somit selektiv in Zellen wirken, die CD30 exprimieren. Manche Tumoren exprimieren besonders häufig CD30: Hodgkin-Lymphom, anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)
Immunotoxine	IL2+Diphtherietoxin	Denileukin Diftox (Ontek®)	Capillary-leak-syndrome (Ödembildung durch die plötzliche hohe Konzentration von IL-2, die die Durchlässigkeit der Endothelien schlagartig erhöht, also eigentlich ähnlich dem <i>Zytokine storm</i>) – kann alle Organe schädigen!	Haut-T-Zell-Lymphom	IL-2-Anteil bindet an IL-2-Rezeptor von T- und B-Zellen und führt zur endozytotischen Internalisierung – Diphtherie-Toxin kann nun als ADP-Ribosyl-Transferase den eukaryotischen Elongationsfaktor 2 ribosylieren, wodurch die Proteinsynthese gehemmt wird und die Zellen absterben

Zytokine	Interleukin 2	Aldesleukin (Proleukin®)	Capillary-leak-syndrome	Metastasiertes Nierenzell-C,a	Aktivierung von CD8 ⁺ -T-Zellen, NK-Zellen, B-Zellen und Makrophagen
	Interferon-α	Interferon-α2b (Intron A®) Interferon-α2a (Roferon®)	Grippeartige Symptome (können durch Paracetamol gelindert werden) Myelosuppression, Haarausfall, Diarrhö, Kopfschmerzen, Hypertonie/Hypotonie, Depression, Verwirrtheit	Haar-Zell-Leukämie, CML, malignes Melanom, Kaposi-Sarkom, chronische HepB und HepC	INF-α hat viele Effekte: antiviral, immun-modulatorisch, antiproliferativ (durch Aktivierung von RNAsen kommt es zum vermehrten Abbau von RNA z.B. von Proto-Onkogenen), MHC-Expression steigt, T-Zellen und Makrophagen
	TNF-α	TNF-α (Beromun®)	Grippeartige Symptome		Extremitäten-Perfusion bei gleichzeitiger Chemotherapie
Wachstums-Faktoren	G-CSF	Lenograstim (Granocyte®) Filgrastim (Neopogen®) Pegfilgrastim (Neulasta®)	Kopf-, Rücken- und Knochenschmerzen, Grippeähnliche Symptome, Leukozytosen, Myelodysplastisches Syndrom -> AML	Chemotherapie-bedingte Neutropenie	Vermehrte Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark Verstärkt Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen in der myeloischen Zellreihe
	GM-CSF	Molgramostim (Leukomax®)	Wie G-CSF, aber weniger proliferations-fördernd, dafür eher Entzündungsreaktion	Chemotherapie-bedingte Neutropenie	Wirkung auf Neutrophile und Makrophagen
	EPO	Epoetin α, β, ζ und θ (Erypo®, Abseamed®, Silapo®)	Lokale Rötung, allergische Reaktionen, Blutdruckanstieg , Kopfschmerzen, Thrombosen (Hämatokrit-Anstieg steigert Blut-Viskosität), Selten aplastische Anämie EPO kann bei manchen Tumoren wachstumsfördernd wirken!	Vorbeugung und Behandlung einer Zytostatika-bedingten Anämie	Vor Therapiebeginn müssen andere Ursachen für die Anämie ausgeschlossen werden!
		Darbepoetin alfa (Aranesp®)	Wie die anderen EPO-Präparate	Wie Epoetin	Durch Glykosylierung erhöhte HWZ
	Thrombopoetin	Romiplostin (Nplate®) Eltrombopag (Revolade®)	Thrombozytose -> Thrombosen! Myalgie, Schlaflosigkeit, Verdrängung der anderen Vorläuferzellen im Knochenmark, dadurch Anämie, Neutropenie	Immun-Thrombozytopenie	Stimulation des Thrombopoetin-Rezeptors (cMPL = <i>myeloproliferative Leukemia virus oncogene</i>) Anmerkung: auch IL-11 führt zur Stimulation der Thrombopoese
	CXCR4-Antagonist	Plerixafor (Mozobil®)	Leukozytose, Thrombopenie Lokale Reaktionen, GI-Beschwerden, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Arthralgie	Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen vor Blutabnahme zur autologen Stammzell-Transplantation	CXCR4-Rezeptor = SDF-1α-Rezeptor (<i>stromal cell derived factor 1α</i>) Greift in die Mobilität und Adhäsion von Vorläuferzellen im Knochenmark ein, Plerixafor verursacht somit eine Leukozyten-Ausschwämmung aus dem Knochenmark Plerixafor könnte wie EPO auch zu einer Tumorzell-Stimulation führen!
	Keratinozyten-Wachstumsfaktor	Palifermin (Kepivance®)	Veränderung der Haut und Schleimhaut – Mundschleimhaut-Hypertrophie , Juckreiz Geschmacksstörungen, Arthralgien, eventuell Leberschäden	Mukositis-Prophylaxe bei autologer SZT	Wachstumsfaktor für Epithelzellen, der die Wundheilung beschleunigen soll
Zelluläre Therapie	T-Zellen	Sipuleucel-T	Infusionsreaktion, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Fieber Prophylaxe: Paracetamol + Diphenhydramin	Metastasiertes Prostata-Ca	Man entnimmt einem Patienten Blut und filtert die Antigen-präsentierenden Zellen (APC; Dendritische Zellen, Makrophagen) heraus. Dann inkubiert man die Zellen mit einem Fusionsprotein aus GM-CSF und saurer Prostata-Phosphatase (Enzym, das v.a. von Prostata-Zellen exprimiert wird). Anschließend werden die APC wieder zurück in den Blutkreislauf des Patienten infundiert. Die APC sollen das Fusionsprotein jetzt den T-Zellen präsentieren und sie somit auf die Prostata-Karzinom-Zellen spezialisieren.