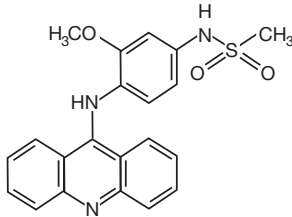


## 3.2 Charakterisierung klinisch eingesetzter Zytostatika

M. Szymaniak-Vits, H. Reinhardt, S. Ajayi, M. Engelhardt, D. P. Berger

### Amsacrin (AMSA, m-AMSA)

**Chem:** N-[4-(Acridin-9-ylamino)-3-methoxyphenyl]methansulfonamid, Alkylans, Topoisomerase-II-Inhibitor



- WM:**
- DNA-Alkylierung und Interkalation, Hemmung der Topoisomerase II
  - zellzykluspezifisch: S-/G2-Phase
- Pkin:**
- *Kinetik:* Halbwertszeit  $t_{1/2}$  2 h, bei Leberfunktionsstörung verlängert
  - *Elimination:* hepatischer Abbau, biliäre und renale Ausscheidung von Ausgangsverbindung und Metaboliten
- NW:**
- *Knochenmark:* Myelosuppression *dosislimitierend*, insbesondere Leukopenie, mäßiggradige Thrombopenie, Anämie
  - *Herz/Kreislauf:* Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzstillstand (insbesondere bei gleichzeitiger Hypokaliämie), Hypotonie
  - *Gastrointestinaltrakt:* Übelkeit/Erbrechen (30 %), Mukositis (10 %), Diarrhoe (10 %)
  - *Leber:* transientser Transaminasenanstieg, Hepatitis
  - *Niere:* Nierenfunktionsstörungen, Hypokaliämie
  - *Haut:* Alopezie, Gelbfärbung, selten Erythem, Urtikaria, allergische Reaktionen
  - *Nervensystem:* periphere und zentrale Neurotoxizität mit Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfällen (7 % der Patienten)
  - *lokale Toxizität* (Paravasate  $\Rightarrow$  Kap. 9.8): Phlebitis, Nekrosen
  - *Sonstiges:* Fieber, Infektionen, Verfärbung des Urins (orange)
- KI:**
- schwere Knochenmarkdepression, schwere Infekte
  - zerebrale Anfallsleiden, kardiovaskuläre Erkrankungen
  - Hypokaliämie, Leber- und Nierenfunktionsstörungen

**Th:** *Zugelassene Indikationen:* AML, ALL

#### *Dosierung und Applikation*

- Standarddosis: 90 mg/m<sup>2</sup>/d i. v. d 1–5, Wiederholung nach 1–3 Wochen
- Erhaltungsdosis beträgt etwa 50 % der Induktionsdosis.
- Dosisanpassung  $\Rightarrow$  Kap. 3.8.1, Interaktionen  $\Rightarrow$  Kap. 3.8.2, Inkompatibilität  $\Rightarrow$  Kap. 3.8.3, Stabilität  $\Rightarrow$  Kap. 3.10
- **VOR THERAPIE:** Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktion, kardiale Abklärung

**HP:** Amsidyl®: Injektionsflaschen 75 mg

**Arsentrioxid**

- Chem:** Diarsentrioxid, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>
- WM:** Differenzierungsinduktion, Apoptose und DNA-Fragmentierung von PML-RAR $\alpha$ -positiven Zellen bei akuter Promyelozytenleukämie, anti-angiogenetische Wirkung
- Pkin:**
- *Kinetik:* intravenöse Gabe, intravasale Bindung an Hämoglobin (96 %), Halbwertszeit t<sub>1/2</sub> 12 h
  - *Metabolismus:* hepatischer Abbau (90 %), renale Elimination (10 %)
- NW:**
- *Knochenmark:* Myelosuppression (15 %), mit Anämie, Neutropenie, Thrombopenie, Leukozytose (50 %).
  - *Herz/Kreislauf:* Tachykardie (50 %), QT-Verlängerung, AV-Block, ventrikuläre Arrhythmien (Torsade-de-pointes), Hypotonie
  - *Gastrointestinaltrakt:* Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, abdominale Schmerzen (50 %), selten gastrointestinale Blutungen, Gewichtsverlust
  - *Leber:* Transaminasenanstieg, Leberfunktionsstörungen, Hyperglykämie
  - *Niere:* Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypernatriämie, selten Nierenfunktionsstörungen
  - *Haut:* Dermatitis, Erythem, Urtikaria, Pruritus, kutane Einblutungen (Ekchymosen, seltener Petechien), Epistaxis (25 %)
  - *Nervensystem:* Kopfschmerzen (60 %), Schlaflosigkeit, Angstzustände, Parästhesien, Krampfanfälle, Sehstörungen
  - *lokale Toxizität:* Phlebitis, lokales Ödem, Erythem
  - *Sonstiges:* „Differenzierungssyndrom“: Fieber, Leukozytose, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Lungeninfiltrate, Pleura-/Perikardergüsse. Behandlung mit Kortikosteroiden (z.B. Dexamethason 10 mg 2  $\times$ /d für mindestens 3 Tage). Selten: Gerinnungsstörungen, DIC (disseminierte intravasculäre Gerinnung)
- KI:**
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
  - Elektrolytstörungen, QT-Verlängerung (insbesondere > 500 ms), AV-Überleitungsstörungen
- Th:** *Zugelassene Indikationen:* akute Promyelozytenleukämie (APL, AML FAB M3) mit Translokation t(15;17) oder PML-RAR $\alpha$ -Expression
- Dosierung und Applikation*
- Induktion 0,15 mg/kg/d bis zur Remission, maximal 8 Wochen, 3–6 Wochen Pause, Konsolidierung 0,15 mg/kg/d über 4–5 Wochen
  - Dosisanpassung  $\Rightarrow$  Kap. 3.8.1, Interaktionen  $\Rightarrow$  Kap. 3.8.2, Inkompatibilität  $\Rightarrow$  Kap. 3.8.3, Stabilität  $\Rightarrow$  Kap. 3.10
  - **VOR THERAPIE:** Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktion, Blutzucker, EKG (Ausschluss QT-Verlängerung), Gerinnungsparameter
- HP:** Trisenox<sup>®</sup>: Injektionsflasche 1 mg/ml (10 mg)

**L-Asparaginase (L-ASP), PEG-Asparaginase (Pegaspargase)**

**Chem:** Enzym, aus *Escherichia coli* oder *Erwinia carotovora*. Als PEG-Asparaginase kovalent verknüpft mit Polyethylenglykol (PEG).

**WM:**

- katalysiert Hydrolyse von L-Asparagin → intravasale Depletion → Hemmung der Proteinsynthese maligner lymphatischer Zellen (normale Zellen sind in der Lage, Asparagin durch Induktion von Asparaginsynthetase zu bilden)
- zellzyklusspezifisch: G1-Phase

**Pkin:**

- *Kinetik:* terminale  $t_{1/2}$  8–30 h (abhängig von Dosis und Präparat), bei PEG-Asparaginase verlängert auf 3–6 Tage
- *Elimination:* metabolisch (Proteolyse)

**NW:**

- *Gastrointestinaltrakt:* mäßiggradige Übelkeit/Erbrechen (60 %), Appetitlosigkeit, selten Diarrhoe
- *Leber/Pankreas:* Leberfunktionsstörungen, Transaminasenanstieg (50 % der Patienten), Hepatitis, Pankreatitis, Hyperglykämie, Störung der Gerinnungsfaktorsynthese (insbesondere Fibrinogen und Antithrombin III), thromboembolische Ereignisse, Blutungen
- *Niere:* reversibler Anstieg von Kreatinin/Harnsäure, selten akutes Nierenversagen oder schwere Nierenfunktionsstörungen
- *Nervensystem:* akut: reversible Enzephalopathie bei 25–50 % der Patienten: Antriebslosigkeit, Somnolenz, Verwirrtheit, chronisch: hirnorganisches Psychosyndrom
- *Sonstiges, dosislimitierende allergische Reaktionen:* Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria, Hautreaktionen, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Asthma, bis zum anaphylaktischen Schock. PEG-Asparaginase zeigt reduzierte Immunogenität.

**KI:**

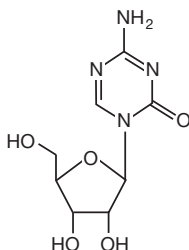
- bekannte Unverträglichkeit
- Pankreatitis, Leberfunktionsstörungen, vorbestehende Gerinnungsstörungen

**Th:** *Zugelassene Indikationen:* ALL, NHL  
*Weitere Einsatzbereiche:* AML, CML im lymphatischen Blastenschub, CLL

*Dosierung und Applikation*

- L-Asparaginase: 5000–20000 IE/m<sup>2</sup>/d i.v. über 10–20 Tage, i.m.-Applikation möglich
- PEG-Asparaginase: 2500 IE/m<sup>2</sup>/d i.v., alle 14 Tage, i.m.-Applikation möglich
- Dosisanpassung ⇔ Kap. 3.8.1, Interaktionen ⇔ Kap. 3.8.2, Inkompatibilität ⇔ Kap. 3.8.3, Stabilität ⇔ Kap. 3.10
- **CAVE:** Gerinnungsstörungen: bei Fibrinogen < 0,8 g/l bzw. ATIII < 70 % Substitution von Gefrierfrischplasmen (FFP) bzw. ATIII, bei Fibrinogen < 0,5 g/l bzw. Quickwert < 30 % Therapie beenden
- Allergische Reaktionen: engmaschige Überwachung des Patienten, Blutdruckkontrolle, ggf. Akuttherapie mit Antihistaminika und Kortikosteroiden
- **VOR THERAPIE:** Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, Blutzucker, Gerinnungsstatus. Prätherapeutische intradermale Testdosis (2 IU) zum Ausschluss möglicher Hypersensitivität empfohlen

**HP:** *L-Asparaginase:* Asparaginase medac®, Spectrila®, Injektionsflaschen 5000/10000 IE  
*PEG-Asparaginase:* Oncaspar®, Injektionsflaschen 3750 IE

**Azacitidin****Chem:** Pyrimidin-Nukleosid-Analogon, Methyltransferase-Hemmer, hypomethylierend**WM:** DNA-Methyltransferase-Hemmung → DNA-Demethylierung und Hypomethylierung. Inkorporation in DNA und RNA → tRNA-Störung, Hemmung der Proteinsynthese. Zusätzlich direkte zytotoxische Wirkung**Pkin:**

- *Kinetik:* terminale  $t_{1/2}$  nach s. c. Gabe 2,5–4,2 h
- *Elimination:* hepatischer Abbau, renale Elimination (85 %), fäkale Exkretion (< 1 %)

**NW:**

- *Knochenmark:* Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie
- *Lunge:* Husten, Dyspnoe, respiratorische Infekte, Pharyngitis
- *Herz/Kreislauf:* Tachykardie, Hypotonie, selten Vorhofflimmern, selten Herzinsuffizienz
- *Gastrointestinaltrakt:* Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Anorexie, abdominelle Schmerzen
- *Leber, Pankreas:* Leberfunktionsstörungen, selten Leberkoma
- *Haut:* Erytheme, Ausschlag, lokale Reaktionen, Ekchymosen, Juckreiz
- *Nervensystem:* Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwindel, Angstzustände, Depression, Lethargie, Schlafstörungen, Synkopen
- *Andere:* Fieber, Infektionen, Schwäche, Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen, Ödeme

**KI:**

- bekannte Unverträglichkeit für Azacitidin oder Mannitol
- schwere Leberfunktionsstörungen
- schwere Nierenfunktionseinschränkung

**Th:** *Zugelassene Indikationen:* MDS, CMML, AML*Dosierung und Applikation*

- Standarddosis 75 mg/m<sup>2</sup> i. v. oder s. c. d 1–7
- Dosisanpassung ⇔ Kap. 3.8.1, Interaktionen ⇔ Kap. 3.8.2, Inkompatibilität ⇔ Kap. 3.8.3, Stabilität ⇔ Kap. 3.10
- **VOR THERAPIE:** Blutbild, Leber- und Nierenfunktion

**HP:** Vidaza®: 100 mg Ampullen