

Texte

06
09

ISSN
1862-4804

Umweltrisikobewertung von Zytostatika

Umwelt
Bundes
Amt 

Für Mensch und Umwelt

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungsbericht 360 14 004
UBA-FB 001256



Umweltrisikobewertung von Zytostatika

von

**Dr. Klaus Kümmerer, Armin Schuster, Dr. Annette Haiss, Anita
Günther, Johanna Jacobs**

Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Umweltmedizin und
Krankenhaushygiene

unter Mitarbeit von

Siegrun Mohring, Dr. Gerd Hamscher

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für
Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik

Dr. Daniela Simon

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Kleintiere

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Diese Publikation ist ausschließlich als Download unter
<http://www.umweltbundesamt.de>
verfügbar.

Die in der Studie geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen des
Herausgebers übereinstimmen.

Herausgeber: Umweltbundesamt
Postfach 14 06
06813 Dessau-Roßlau
Tel.: 0340/2103-0
Telefax: 0340/2103 2285
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>

Redaktion: Fachgebiet IV 2.2
Ina Ebert

Dessau-Roßlau, März 2009

Angewandte Umweltforschung

Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Klaus Kümmerer
Dipl.-Biol. Armin Schuster
Dr. Annette Haiss
Dipl.-Biol. Anita Günther
Dipl.-Biol. Johanna Jacobs

Breisacher Straße 115b
79106 Freiburg

Telefon 0761 / 270-8235

0761 / 270-8236

Fax 0761 / 270-8213

E-mail klaus.kuemmerer@uniklinik-freiburg.de

www.uniklinik-freiburg.de/iuk/live/index.html

Unter Mitarbeit von

Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik Lebensmitteltoxikologie und Ersatz- / Ergänzungsmethoden zum Tierversuch Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

M. Sc./Dipl.-Ing. Siegrun Mohring
Prof. Dr. Gerd Hamscher

Bischofsholder Damm 15
D-30173 Hannover

Telefon 0511 / 856-7784

Fax 0511 / 856-827784

Gerd.Hamscher@tiho-hannover.de

www.tiho-hannover.de/einricht/lmtca

sowie

Klinik für Kleintiere Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Dr. Daniela Simon
Diplomate ECVIM-CA (Internal Medicine & Oncology)

Bischofsholer Damm 15
D-30173 Hannover

Telefon 0511 / 856-7251

Fax 0511 / 856-7686

Daniela.Simon@tiho-hannover.de

www.tiho-hannover.de/einricht/klf

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	1
SUMMARY	2
EINLEITUNG	3
1 METHODEN	6
1.1 Humanmedizinische Verwendung	6
1.1.1 Literaturstudie	6
1.1.2 Wirkstoffsystematik	7
1.1.3 Verbräuche von Zytostatika aus der Humanmedizin	7
1.1.3.1 Niedergelassener Bereich	7
1.1.3.2 Verbräuche von Akutkrankenhäusern und Rehakliniken	8
1.1.3.3 Nicht erfassbare Verbräuche	9
1.1.4 Stoffprofile humanmedizinischer Wirkstoffe	10
1.1.5 Interviews zu Perspektiven des Zytostatika-Einsatzes	10
1.2 Tiermedizinische Verwendung	10
1.2.1 Verbräuche von Zytostatika aus der Tiermedizin	10
2 ERGEBNISSE	11
2.1 Humanmedizinische Wirkstoffe	11
2.1.1 Literaturstudie	11
2.1.1.1 Cyclophosphamid, L01AA01	22
2.1.1.2 Chlorambucil, L01AA02	23
2.1.1.3 Melphalan, L01AA03	23
2.1.1.4 Ifosfamid, L01AA06	23
2.1.1.5 Busulfan, L01AB01	24
2.1.1.6 Temozolomid, L01AX03	24
2.1.1.7 Treosulfan, L01AB02	25
2.1.1.8 Dacarbazin, L01AX04	25
2.1.1.9 Methotrexat, L01BA01	25
2.1.1.10 Pemetrexed, L01BA04	26
2.1.1.11 Mercaptopurin, L01BB02	26
2.1.1.12 Tioguanin, L01BB03	26
2.1.1.13 Cladribin, L01BB04	26
2.1.1.14 Cytarabin, L01BC01	27
2.1.1.15 Fluorouracil, L01BC02	27
2.1.1.16 Gemcitabin, L01BC05	28
2.1.1.17 Capecitabin, L01BC06	28
2.1.1.18 Vinblastin, L01CA01	29
2.1.1.19 Vincristin, L01CA02	29
2.1.1.20 Vindesin, L01CA03	29
2.1.1.21 Etoposid, L01CB01	29
2.1.1.22 Paclitaxel, L01CD01	30
2.1.1.23 Docetaxel, L01CD02	30
2.1.1.24 Doxorubicin, L01DB01	31
2.1.1.25 Daunorubicin, L01DB02	31
2.1.1.26 Epirubicin, L01DB03	31
2.1.1.27 Mitoxantron, L01DB07	32
2.1.1.28 Bleomycin, L01DC01	32
2.1.1.29 Mitomycin, L01DC03	32
2.1.1.30 Cisplatin, L01XA01	32

Inhaltsverzeichnis

2.1.1.31	Carboplatin, L01XA02	33
2.1.1.32	Oxaliplatin, L01XA03	33
2.1.1.33	Methylaminolevulinat, L01XD03	34
2.1.1.34	Imatinib, L01XE01	34
2.1.1.35	Erlotinib, L01XE03	34
2.1.1.36	Sunitinib, L01XE04	35
2.1.1.37	Dasatinib, L01XE06	35
2.1.1.38	Hydroxycarbamid, L01XX05	35
2.1.1.39	Topotecan, L01XX17	35
2.1.1.40	Bortezomib, L01XX32	36
2.1.2	Relevanz weiterer Wirkstoffe	36
2.1.2.1	Antikörper Rituximab, L01XC02 / Trastuzumab, L01XC03 / Cetuximab, L01XC06 ...	36
2.1.2.2	Irinotecan, L01XX19	37
2.1.2.3	Fazit aus der Literaturstudie	37
2.1.3	Rote Liste	37
2.1.4	Gelbe Liste	40
2.1.5	Verbräuche von Zytostatika aus der Humanmedizin	43
2.1.5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	43
2.1.5.2	Niedergelassener Bereich	46
2.1.5.2.1	Fertigarzneien	46
2.1.5.2.2	Zubereitungen	47
2.1.5.3	Verbräuche von Akutkrankenhäusern und Rehakliniken	48
2.1.5.3.1	Zytostatika in Akutkrankenhäusern	48
2.1.5.3.2	Zytostatika in Rehakliniken	51
2.1.5.3.3	Erfassung der gesamten Arzneimittelausgaben	51
2.1.5.4	Entsorgung von Zytostatika – Reglementierungen zum Umgang	52
2.1.6	Interviews zu Perspektiven des Zytostatika-Einsatzes	54
2.2	Bereich Veterinärmedizin	56
2.2.1	Wirkmechanismen	56
2.2.2	Verbrauchsmengen (in Tierkliniken)	60
2.2.3	Mengen ambulant verkaufter Präparate	60
2.2.4	In die Umwelt eingetragene Mengen unter Berücksichtigung der Metabolisierung und Ausscheidungsraten	60
2.2.5	Vorkommen und Verhalten dieser Substanzen in der Umwelt, Forschungsbedarf	60
2.2.6	Ausblick	61
2.3	Anforderungen an Hersteller und Forschungsbedarf	63
2.4	Erwartete Entwicklungen der Zukunft	66
2.5	Umweltrisikio-Abschätzung nach EMEA-Leitfaden	67
2.5.1	Inhalt des Leitfadens	67
2.5.2	Einstufung von Zytostatika als "However"-Substanzen	69
2.5.2.1	Ausschlusskriterien	69
2.5.2.2	Einschlusskriterien	70
2.5.2.3	Testsysteme	74
LITERATUR		76
GLOSSAR / ABKÜRZUNGEN		82
ANHANG		85

STOFFPROFILE HUMANMEDIZINISCHER WIRKSTOFFE.....	95
L01A Alkylierende Mittel	95
L01AA Stickstofflost-Analoga	95
L01AA01 Cyclophosphamid	95
L01AA02 Chlorambucil	97
L01AA03 Melphalan.....	99
L01AA05 Chlormethin.....	101
L01AA06 Ifosfamid.....	102
L01AA07 Trofosfamid	104
L01AA08 Prednimustin	105
L01AA09 Bendamustin	106
L01AB Alkylsulfonate	107
L01AB01 Busulfan	107
L01AB02 Treosulfan	109
L01AB03 Mannosulfan.....	111
L01AC Ethylenimine	111
L01AC01 Thiotepa	111
L01AC02 Triaziquon	113
L01AC03 Carboquon	113
L01AD Nitrosoharnstoffe	114
L01AD01 Carmustin.....	114
L01AD02 Lomustin	115
L01AD03 Semustin	117
L01AD04 Streptozocin	117
L01AD05 Fotemustin	118
L01AD06 Nimustin	118
L01AD07 Ranimustin	119
L01AG Epoxide	120
L01AG01 Etoglucid	120
L01AX Andere alkylierende Mittel	120
L01AX01 Mitobronitol.....	120
L01AX02 Pipobroman.....	121
L01AX03 Temozolomid.....	121
L01AX04 Dacarbazin	123
L01B Antimetabolite.....	125
L01BA Folsäure-Analoga	125
L01BA01 Methotrexat	125
L01BA03 Raltitrexed	127
L01BA04 Pemetrexed.....	128
L01BB Purin-Analoga	129
L01BB02 Mercaptopurin	129
L01BB03 Tioguanin	132
L01BB04 Cladribin	133
L01BB05 Fludarabin	135
L01BB06 Clofarabin.....	138
L01BB07 Nelarabin.....	139
L01BC Pyrimidin-Analoga	140
L01BC01 Cytarabin.....	140
L01BC02 Fluorouracil	142

Inhaltsverzeichnis

L01BC03 Tegafur.....	143
L01BC04 Carmofur.....	145
L01BC05 Gemcitabin.....	146
L01BC06 Capecitabin.....	148
L01BC52 Fluorouracil, Kombinationen.....	151
L01BC53 Tegafur, Kombinationen.....	151
L01C Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel.....	152
L01CA Vinca-Alkaloide und Analoge.....	152
L01CA01 Vinblastin.....	152
L01CA02 Vincristin.....	154
L01CA03 Vindesin.....	156
L01CA04 Vinorelbin.....	157
L01CB Podophyllotoxin-Derivate.....	158
L01CB01 Etoposid.....	158
L01CB02 Teniposid.....	160
L01CC Colchicin-Derivate.....	161
L01CC01 Demecolcin.....	161
L01CD Taxane.....	161
L01CD01 Paclitaxel.....	161
L01CD02 Docetaxel.....	163
L01CP Andere pflanzliche Zytostatika.....	165
L01CP01 Mistelkraut.....	165
L01CP50 Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen.....	165
L01CX Andere pflanzliche Alkaloide und natürliche Mittel.....	166
L01CX01 Trabectedin.....	166
L01D Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen.....	166
L01DA Actinomycine.....	166
L01DA01 Dactinomycin.....	166
L01DB Anthracycline und verwandte Substanzen.....	168
L01DB01 Doxorubicin.....	168
L01DB02 Daunorubicin.....	170
L01DB03 Epirubicin.....	172
L01DB04 Aclarubicin.....	174
L01DB05 Zorubicin.....	174
L01DB06 Idarubicin.....	175
L01DB07 Mitoxantron.....	177
L01DB08 Pirarubicin.....	178
L01DB09 Valrubicin.....	179
L01DC Andere zytotoxische Antibiotika.....	179
L01DC01 Bleomycin.....	179
L01DC02 Plicamycin.....	181
L01DC03 Mitomycin.....	181
L01X Andere antineoplastische Mittel.....	183
L01XA Platin-haltige Verbindungen.....	183
L01XA01 Cisplatin.....	183
L01XA02 Carboplatin.....	185
L01XA03 Oxaliplatin.....	186
L01XB Methylhydrazine.....	188

L01XB01 Procarbazin	188
L01XC Monoklonale Antikörper	190
L01XC01 Edrecolomab	190
L01XC02 Rituximab	191
L01XC03 Trastuzumab	193
L01XC04 Alemtuzumab	194
L01XC05 Gemtuzumab	196
L01XC06 Cetuximab	196
L01XC07 Bevacizumab	198
L01XC08 Panitumumab	199
L01XD Mittel für die photodynamische Therapie	200
L01XD01 Porfimer-Natrium	200
L01XD03 Methylaminolevulinat	201
L01XD04 Aminolevulinsäure	201
L01XD05 Temoporfin	202
L01XE Proteinkinase Inhibitoren	203
L01XE01 Imatinib	203
L01XE02 Gefitinib	206
L01XE03 Erlotinib	207
L01XE04 Sunitinib	209
L01XE05 Sorafenib	212
L01XE06 Dasatinib	214
L01XX Andere antineoplastische Mittel	216
L01XX01 Amsacrin	216
L01XX02 Asparaginase	217
L01XX03 Altretamin	218
L01XX05 Hydroxycarbamid	219
L01XX07 Lonidamin	220
L01XX08 Pentostatin	221
L01XX09 Miltefosin	221
L01XX10 Masoprocol	223
L01XX11 Estramustin	224
L01XX14 Tretinoin	226
L01XX16 Mitoguazon	227
L01XX17 Topotecan	228
L01XX18 Tiazofurin	230
L01XX19 Irinotecan	230
L01XX22 Alitretinoin	232
L01XX23 Mitotan	234
L01XX24 Pegaspargase	235
L01XX25 Bexaroten	236
L01XX27 Arsentrioxid	238
L01XX29 Denileukindiftitox	239
L01XX32 Bortezomib	239
L01XX33 Celecoxib	242
L01XX35 Anagrelid	243
L01XY Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	245
Weitere Antineoplastika und immunmodulierende Mittel	246

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Berücksichtigte Datenbanken und Informationsquellen.....	6
Tab. 2: Suchstrategien der Literaturrecherche.....	11
Tab. 3: Ausgewertete Referenzen	12
Tab. 4: Antineoplastische Medikamente und Wirkstoffe der Roten Liste	38
Tab. 5: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01A), Alkylierende Mittel	40
Tab. 6: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01B), Antimetabolite.....	41
Tab. 7: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01C), Pflanzl. Alkaloide u.a. natürliche Mittel	41
Tab. 8: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01D), Zytot. Antibiotika u. verw. Substanzen.....	42
Tab. 9: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01X), Andere antineopl. Mittel.....	42
Tab. 10: Bilanzierte Zytostatika-Wirkstoffe 2006 gesamt (ATC-Code L01)	44
Tab. 11: Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 in niedergelassenen Praxen 2006	47
Tab. 12: Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 in Akutkliniken 2006	48
Tab. 13: Derzeit nicht als Antineoplastische Mittel (ATC-Gruppe L01) eingestufte Wirkstoffe.....	50
Tab. 14: Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 in Rehakliniken 2006.....	51
Tab. 15: Häufig einges. Zytostatika i. d. Veterinär-onkologie. Zellphasen-unabhängige Wirkstoffe.....	57
Tab. 16: Häufig einges. Zytostatika i. d. Veterinär-onkologie. S-Phasen-spezifische Stoffe	58
Tab. 17: Häufig einges. Zytostatika i. d. Veterinär-onkologie. M-Phasen-spezifische Stoffe	59
Tab. 18: Häufig einges. Zytostatika i. d. Veterinär-onkologie. Sonstige Wirkstoffe	60
Tab. 19: Antineopl. Mittel (ATC-Gruppe L01), nicht für ERA in Frage kommend bzw.fraglich.....	69
Tab. 20: Systematik Antineoplastischer Medikamente in der Roten Liste	85
Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste.....	88

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Cyclophosphamid (L01AA01)	95
Abb. 2: Chlorambucil (L01AA02)	97
Abb. 3: Melphalan (L01AA03)	99
Abb. 4: Chlormethin (L01AA05)	101
Abb. 5: Ifosfamid (L01AA06)	102
Abb. 6: Trofosfamid (L01AA07).....	104
Abb. 7: Prednimustin (L01AA08).....	105
Abb. 8: Bendamustin (L01AA09).....	106
Abb. 9: Busulfan (L01AB01).....	107
Abb. 10: Treosulfan (L01AB02).....	109
Abb. 11: Mannosulfan(L01AB03)	111
Abb. 12: Thiotepa (L01AC01).....	111
Abb. 13: Triaziquon (L01AC02).....	113
Abb. 14: Carboquon (L01AC03).....	113
Abb. 15: Carmustin (L01AD01)	114
Abb. 16: Lomustin (L01AD02)	115
Abb. 17: Semustin (L01AD03).....	117
Abb. 18: Streptozocin (L01AD04).....	117
Abb. 19: Fotemustin (L01AD05).....	118

Abb. 20: Nimustin (L01AD06).....	118
Abb. 21: Ranimustin (L01AD07).....	119
Abb. 22: Etoglucid (L01AG01).....	120
Abb. 23: Mitobronitol (L01AX01)	120
Abb. 24: Pipobroman (L01AX02).....	121
Abb. 25: Temozolomid (L01AX03)	121
Abb. 26: Dacarbazin (L01AX04).....	123
Abb. 27: Methotrexat (L01BA01).....	125
Abb. 28: Raltitrexed (L01BA03).....	127
Abb. 29: Pemetrexed (L01BA04).....	128
Abb. 30: Mercaptopurin (L01BB02).....	129
Abb. 31: Tioguanin (L01BB03)	132
Abb. 32: Cladribin (L01BB04).....	133
Abb. 33: Fludarabin (L01BB05).....	135
Abb. 34: Clofarabin (L01BB06).....	138
Abb. 35: Nelarabin (L01BB07).....	139
Abb. 36: Cytarabin (L01BC01)	140
Abb. 37: Fluorouracil (L01BC02).....	142
Abb. 38: Tegafur (L01BC03)	143
Abb. 39: Carmofur (L01BC04).....	145
Abb. 40: Gemcitabin (L01BC05).....	146
Abb. 41: Capecitabin (L01BC06).....	148
Abb. 42: Vinblastin (L01CA01)	152
Abb. 43: Vincristin (L01CA02)	154
Abb. 44: Vindesin (L01CA03).....	156
Abb. 45: Vinorelbin (L01CA04).....	157
Abb. 46: Etoposid (L01CB01).....	158
Abb. 47: Teniposid (L01CB02)	160
Abb. 48: Demecolcin (L01CC01).....	161
Abb. 49: Paclitaxel (L01CD01)	161
Abb. 50: Docetaxel (L01CD02).....	163
Abb. 51: Trabectedin (L01CX01).....	166
Abb. 52: Dactinomycin (L01DA01)	166
Abb. 53: Doxorubicin (L01DB01).....	168
Abb. 54: Daunorubicin (L01DB02).....	170
Abb. 55: Epirubicin (L01DB03).....	172
Abb. 56: Aclarubicin (L01DB04)	174
Abb. 57: Zorubicin (L01DB05).....	174
Abb. 58: Idarubicin (L01DB06)	175
Abb. 59: Mitoxantron (L01DB07).....	177
Abb. 60: Pirarubicin (L01DB08).....	178
Abb. 61: Valrubicin (L01DB09).....	179
Abb. 62: Bleomycin (L01DC01).....	179
Abb. 63: Plicamycin (L01DC02)	181
Abb. 64: Mitomycin (L01DC03)	181

Abbildungsverzeichnis

Abb. 65: Cisplatin (L01XA01)	183
Abb. 66: Carboplatin (L01XA02)	185
Abb. 67: Oxaliplatin (L01XA03)	186
Abb. 68: Procarbazin (L01XB01)	188
Abb. 69: Porfimer-Natrium (L01XD01)	200
Abb. 70: Methylaminolevulinat (L01XD03)	201
Abb. 71: Aminolevulinsäure (L01XD04)	201
Abb. 72: Temoporfin (L01XD05)	202
Abb. 73: Imatinib (L01XE01)	203
Abb. 74: Gefitinib (L01XE02)	206
Abb. 75: Erlotinib (L01XE03)	207
Abb. 76: Sunitinib (L01XE04)	209
Abb. 77: Sorafenib (L01XE05)	212
Abb. 78: Dasatinib (L01XE06)	214
Abb. 79: Amsacrin (L01XX01)	216
Abb. 80: Altretamin (L01XX03)	218
Abb. 81: Hydroxycarbamid (L01XX05)	219
Abb. 82: Lonidamin (L01XX07)	220
Abb. 83: Pentostatin (L01XX08)	221
Abb. 84: Miltefosin (L01XX09)	221
Abb. 85: Masoprocol (L01XX10)	223
Abb. 86: Estramustin (L01XX11)	224
Abb. 87: Tretinoin (L01XX14)	226
Abb. 88: Mitoguazon (L01XX16)	227
Abb. 89: Topotecan (L01XX17)	228
Abb. 90: Tiazofurin (L01XX18)	230
Abb. 91: Irinotecan (L01XX19)	230
Abb. 92: Alitretinoin (L01XX22)	232
Abb. 93: Mitotan (L01XX23)	234
Abb. 94: Bexaroten (L01XX25)	236
Abb. 95: Arsentrioxid (L01XX27)	238
Abb. 96: Bortezomib (L01XX32)	239
Abb. 97: Celecoxib (L01XX33)	242
Abb. 98: Anagrelid (L01XX35)	243

Zusammenfassung

Es wurde die Fragestellung behandelt, in wie weit Zytostatika gemäß den Regeln des Humanarzneimittel-Leitfadens der Europäischen Arzneimittelagentur trotz Unterschreitung des dort festgelegten PEC Aktionswertes von 0,01 µg/l einer Umweltrisikobewertung zugeführt werden sollten.

Die Autoren schlagen dies für alle Zytostatika mit direkter DNA-Interaktion vor. Für solche Stoffe ist keine Wirkschwelle im Niedrigdosisbereich anzunehmen.

Gemäß dem Leitfaden selbst sollen auch hochgradig lipophile Substanzen unabhängig vom Aktionswert bewertet werden. Orientiert man sich an einem $\log K_{OW} > 4,5$, so betrifft dieses Kriterium acht Zytostatikawirkstoffe. Stoffe mit potenzieller Hormonwirkung, laut Leitfaden ebenfalls obligatorisch zu bewerten, kommen in dieser Medikamentengruppe nicht vor. Hingegen werden 15 Zytostatika von der Bewertung ausgenommen, weil sie als Proteine, Peptide oder pflanzliche Produkte vom Leitfaden als nicht relevant angesehen werden.

Insgesamt wurden 110 Einzelwirkstoffe der ATC-Gruppe L01 (Antineoplastische Mittel) identifiziert und beschrieben. Um den derzeitigen Verbrauch zu erfassen, wurden Bilanzierungen der ambulanten und stationären Wirkstoffverbräuche von Zytostatika in der Humanmedizin durchgeführt. Eine Verwendung konnte in Deutschland nur für 69 Substanzen nachgewiesen werden. In den bilanzierten Anwendungsgebieten (niedergelassene Praxen, Akutkrankenhäuser und Rehakliniken) wurde in 2006 ein Verbrauch von rund 38 Tonnen Zytostatika berechnet. Substanzen mit unmittelbarer Genotoxizität stellen rund 24 % dieser Menge und 52 % der Anzahl der verwendeten Zytostatika.

Am Gesamtverbrauch haben die Verschreibungen niedergelassener Ärzte mit 79 % den größten Anteil. Akutkrankenhäuser tragen zu rund 21 % bei und Reha-Einrichtungen zu 0,3 %. Die ersten vier Verbrauchsstoffe stellen bereits über 88 % der erfassten Gesamtmenge (Methotrexat 22 t, Hydroxycarbamid 5,4 t, Capecitabin 3,5 t und Fluorouracil 2,4 t). Für parenteral verabreichte Wirkstoffe wie Fluorouracil ist mit weiteren, erheblichen Verbräuchen durch niedergelassene Praxen zu rechnen, die hier nicht erfasst werden konnten, da es sich nicht um Fertigarzneien sondern um Zubereitungen handelt.

Sowohl im Humanmedizin- als auch im hier nicht bilanzierten aber beschriebenen Veterinärmedizinbereich ist zu erwarten, dass sich der Anstieg des Zytostatikaverbrauches der ATC-Wirkstoffgruppe L01 weiter fortsetzt. Die genotoxischen Wirkstoffe der ersten Generation werden dabei nicht verschwinden, sondern in differenzierteren Therapie-Konzepten weiterhin ihren Stellenwert haben. Die Menge ausgeschiedener, zytostatisch aktiver pharmazeutischer Substanzen und ihrer Metabolite wird somit in allen Wirkstoffgruppen weiter zunehmen. Wie für andere Arzneimittel ist die toxikologische Relevanz von Spurenkonzentrationen bei chronischer Exposition bislang weitgehend unbekannt.

Summary

It was discussed whether antineoplastic agents should be subjected to an environmental risk assessment as described by the European Medicines Agencies *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*, despite falling below the PEC action limit of 0,01 µg/l.

The authors propose this measure for all DNA-damaging drugs. No action-limit can be assumed for these substances, even at very low concentrations.

According to the guideline itself, also highly lipophilic substances must be assessed irrespective of action limit. Using a $\log K_{OW} > 4.5$, this criterion applies to eight substances. Endocrine disruptors, for which the guideline also prescribes mandatory assessment, are absent in this drug group. On the other hand, 15 antineoplastic agents are exempt by the guideline, because they are proteins, peptides or herbal medicinal products and are therefore regarded as irrelevant.

A total of 110 active pharmaceutical ingredients (APIs) of the ATC-Group L01 (antineoplastic agents) were identified and described. To characterise non-veterinary consumption, a balance over German hospitals and office-based practices was undertaken. Out of this number, only 69 APIs were found to be used. It was calculated that in the year 2006 consumption in the area covered (office based practitioners, hospitals for acute cases and rehabilitative care hospitals) amounted to 38 tons of antineoplastic agents, of which drugs with DNA-damaging properties comprise 24 % of the mass and 52 % of the number of used antineoplastic agents.

The highest share of the total amount could be attributed to office-based practitioners, and accounted for 79%. Hospitals for acute cases accounted for nearly 21 % and rehabilitative care hospitals for 0,3%. The top four substances already comprise over 88% of the total volume (methotrexate 22 t, hydroxycarbamide 5,4 t, capecitabine 3,5 t and fluorouracil 2,4 t). Further substantial use by office based practitioners must be assumed for parenterally applied and individually prepared substances like fluorouracil, but could not be included, because only proprietary medicinal products were covered in this area.

It is be expected that consumption of antineoplastic agents will keep on rising in human medicine as well as in veterinary medicine, which was not balanced but only described in this survey. It is also be expected that first generation genotoxic APIs will not be replaced by so called targeted therapy concepts, but will keep on supplementing them. Thus, the amount of antineoplastic drugs and their metabolites excreted will continue to rise in all active ingredient groups. Like for other APIs, the toxicological relevance of chronical exposure to trace amounts is almost unknown.

Einleitung

In den letzten zehn Jahren hat das Interesse an den durch Human- und Tierarzneimittel bzw. deren Folgeprodukte verursachten Umweltbelastungen stetig zugenommen [1, 5, 6, 7, 43, 44, 50, 53, 54, 55, 57, 64, 66, 67, 94, 108, 110].

Arzneimittel können bereits in geringen Konzentrationen spezifische Wirkungen auf Organismen und somit schädliche Effekte auf die Umwelt haben. Zytostatika sind eine Arzneimittelgruppe mit potenziell hoher Umweltrelevanz. Die Substanzen unterliegen nicht den im Chemikaliengesetz vorgeschriebenen Prüfungen auf (Öko)toxizität. Die Prüfung der Stoffe erfolgt im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf der Grundlage des 2006 von der Safety Working Party der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA¹) veröffentlichten Leitfadens [32]. Dieser ist seit Dezember 2006 in Kraft – zur praktischen Umsetzung siehe [61]. Nach dem Humanarzneimittel-Leitfaden müssen Zytostatika nicht der vertieften Umweltprüfung nach Phase II unterzogen werden, da sie wegen ihrer vergleichsweise geringen mengenmäßigen Relevanz nicht den PEC²-Aktionswert von 0,01 µg/l von überschreiten (siehe Kapitel 2.5, S. 67ff).

Da jedes Arzneimittel bestimmungsgemäß eine mehr oder weniger starke Wirkung auf den Menschen hat, sind solche Stoffe in der Umwelt unerwünscht. Ausschlaggebend für die Frage nach der Umweltrelevanz eines bestimmten Arzneimittels sind dabei hauptsächlich drei Faktoren:

1. **Menge** – die in die Umwelt gelangenden Mengen,
2. **Eliminierbarkeit** – die Stabilität bzw. (biologische) Abbaubarkeit und sonstige Elimination in verschiedenen Umweltkompartimenten sowie
3. **(Öko)toxizität** – die (Öko)toxizität der Substanz.

Persistente Stoffe können sich in der Umwelt verbreiten und gegebenenfalls anreichern.

Je nach ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften, insbesondere ihrer Polarität, können solche Substanzen ins Grund- und Trinkwasser und somit über die Nahrungskette zum Menschen gelangen.

Bisher galt das Interesse hauptsächlich den in großen Mengen in Deutschland verbrauchten Arzneimittelgruppen wie z.B. Analgetika, Antirheumatika, Herzmedikamenten und verschiedenen Hormonpräparaten. Einzelne Vertreter der genannten Stoffklassen bzw. deren aktive Metabolite und Abbauprodukte konnten bereits im Abwasser und teilweise auch im Grund- und Trinkwasser nachgewiesen werden.

Eine besondere Gruppe von Arzneimitteln stellen die Zytostatika dar. Sie werden in der Chemotherapie von Tumoren eingesetzt. Das karzinogene, mutagene, teratogene und/oder embryotoxische Potenzial vieler Zytostatika ist bekannt oder wird

¹ EMA = European Medicines Agency

² PEC = Predicted Environmental Concentration

vermutet – Übersichten z. B. in [8, 96] oder Darstellungen in den Stoffprofilen in diesem Bericht (S. 95ff). Dies erfordert daher nicht zuletzt besondere Maßnahmen beim Umgang mit den Stoffen selbst, aber auch mit Patientenausscheidungen [29]. Die bei Chemotherapiepatienten auftretenden schweren akuten und langfristigen Nebenwirkungen sind eine Folge des jeweiligen spezifischen Wirkmechanismus der Zytostatika³. Zumindest die Wirkstoffe der ersten Generation wirken jedoch nicht gezielt nur auf Tumorgewebe, sondern hemmen vielmehr generell die Entwicklung und Vermehrung *aller* sich in der Teilungsphase befindlichen Zellen. Deshalb ist ein Eintrag dieser Stoffe in die Umwelt, auch bei – verglichen mit anderen Pharmaka – kleinen Mengen von potenzieller Bedeutung.

Zytostatika gehören zu den pharmazeutischen Substanzgruppen, deren Verbrauchsmengen stetig steigen [99]. Laut Arzneiverordnungsreport [115] wurden 2005 33,8 Mio DDD⁴ Zytostatika verordnet. Gegenüber 2004 ist dies eine Steigerung von 7,8%. Für Kliniken liegen keine bundesweiten Verbrauchsinformationen zu Zytostatika vor.

Auch im Bereich der Heimtiertherapie werden Zytostatika vermehrt angewendet (pers. Mitteilung Dr. Hamscher, Tierärztliche Hochschule Hannover).

Bezüglich des Risikos für den Menschen durch Zytostatika in der Umwelt liegen bisher ebenfalls nur wenige Abschätzungen vor [66, 98, 113]. Über Eintragsmengen, die Bedeutung einzelner Quellen, Vorhandensein und Verhalten von Zytostatika in der Umwelt und ihre Wirkungen gibt es nur vereinzelte Untersuchungen [2, 16, 41, 42, 59, 63, 65, 68, 70, 71, 119]. Zu diskutieren ist auch die gegenseitige Beeinflussung von Wirkstoffen. Nach einer eigenen Untersuchung ist beispielsweise die Toxizität von ausgewählten Antibiotika gegenüber Bakterien in der Umwelt bis zu 10.000fach erhöht, wenn die Exposition in Kombination mit Zytostatika erfolgt [4].

Eine generelle Einschätzung des Umweltrisikos steht bisher aus, nicht zuletzt, da es bisher keine systematische Übersicht zum derzeitigen Kenntnisstand (Umweltverhalten, ökotoxikologische Wirkung) von Zytostatika in der Umwelt gab.

Anhand des aktuellen Fachwissens aus Wissenschaft und Forschung sollte im Rahmen des Gutachtens "*Umweltrisikobewertung von Zytostatika – Literaturstudie*" (FKZ 360 14 004) überprüft werden, ob die gegenwärtige Umweltrisikoprüfung nach dem Konzept des Humanarzneimittel-Leitfadens [32] den speziellen Anforderungen der Wirkstoffgruppe der Zytostatika Rechnung trägt und ob bzw. wo Ergänzungsbedarf – insbesondere hinsichtlich einer gezielten ökotoxikologischen Teststrategie – besteht.

³ Bei Zytostatika ist hierbei von Bedeutung, ob die Substanz tumorinduzierend oder tumorpromovierend ist

⁴ DDD = Defined Daily Dose

Für eine erste Bewertung des Umweltrisikopotenzials von Zytostatika wurden vor allem Informationen über die

- Wirkmechanismen,
- Verbrauchsmengen in Krankenhäusern,
- Mengen der ambulant verkauften Fertigarzneimittel,
- in die Umwelt eingetragenen Mengen unter Berücksichtigung der Metabolisierung und Ausscheidungsraten, sowie
- Vorkommen und Verhalten dieser Substanzen in der Umwelt benötigt.

Ziel war, eine ausführliche Literaturrecherche durchzuführen, sowie Ärzte und Apotheken zu befragen, die vorhandenen Daten zu bewerten, um folgende Fragen beantworten zu können:

1. Charakterisieren und Gruppieren der Zytostatika (z. B. entsprechend ihrer Wirkmechanismen, Persistenz, Ausscheidungs- und Metabolisierungsrate, Umweltfunde, Marktbedeutung)
2. Darstellen der aktuellen Verbrauchsdaten und Trends in der Anwendung und Entwicklung
3. Zusammenstellung von Daten zum Vorkommen (Oberflächen-/Grundwasser bzw. Klärschlamm) und Verhalten in der Umwelt (Ausscheidungs- und Metabolisierungsrate, Abbauverhalten) sowie zu akuten und chronischen ökotoxikologischen Wirkungen
4. Darstellung der potenziellen Umweltrisiken, Differenzierung der Risiken in Bezug auf unterschiedliche Exposition (Klinik/ambulant)
5. Können Kriterien für ein besonders hohes Umweltrisikopotenzial bei bestimmten Vertretern dieser Wirkstoffgruppe abgeleitet werden? Fallen Zytostatika möglicherweise unter die "However"-Klausel (vertiefte Umweltprüfung trotz fehlender mengenmäßiger Relevanz)?
6. Analyse der gegenwärtigen ökotoxikologischen Teststrategie: Welche (öko)-toxikologische Teststrategie ist adäquat? Sind konventionelle (OECD/ISO-Tests) ausreichend?
7. Darstellen eines Vorschlags für eine gezielte Umweltprüfung und möglicher spezieller Risikominderungsmaßnahmen
8. Aufzeigen von Forschungslücken und Unterbreiten von Vorschlägen für weiterführende Forschungen

Notwendige Informationen aus dem Bereich der Veterinärmedizin wurden über einen an Prof. Dr. Gerd Hamscher vergebenden Unterauftrag eingebracht (Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik – Lebensmitteltoxikologie und Ersatz-/Ergänzungsmethoden zum Tierversuch – der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover).

1 Methoden

1.1 Humanmedizinische Verwendung

1.1.1 Literaturstudie

Für die Literatur-Recherche wurden die nachstehend genannten Datenbanken und Informationsquellen herangezogen. Es wurde mit verschiedenen Begriffen und Suchstrategien gearbeitet.

Tab. 1: Berücksichtigte Datenbanken und Informationsquellen

Informationsquelle	freier Zugang (Link)
PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/
ISI Web of Knowledge	portal.isiknowledge.com
Medline	www.medline.de/
Toxline	toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE
Biosis	scientific.thomsonreuters.com/products/bsg/
Current Contents (Life Science)	www.ovid.com/site/catalog/DataBase/926.jsp
Current Contents (Agri)	www.ovid.com/site/catalog/DataBase/930.jsp
Current Contents (Bio)	www.ovid.com/site/catalog/DataBase/930.jsp
Current Contents (Environ Science)	www.ovid.com/site/catalog/DataBase/930.jsp
Current Contents (Phys Chem)	www.ovid.com/site/catalog/DataBase/925.jsp
Current Contents (Earth Science)	www.ovid.com/site/catalog/DataBase/925.jsp
Ulidat	doku.uba.de/
Ufordat	doku.uba.de/
CAS	www.cas.org/
SciFinder	www.cas.org/support/scifi/index.html
HSDB	toxnet.nlm.nih.gov
GSBL	www.gsbl.de
Chemfinder	www.chemfinder.com

Sinnvolle Suchstrategien sind im Ergebnisteil wiedergegeben. Es wurde sowohl mit allgemeinen Begriffen und Begriffskombinationen gesucht (z.B. "Zytostatika", "Abwasser") als auch mit den einzelnen Substanznamen. Es wurde sowohl in Deutsch als auch in Englisch gesucht.

Die Ergebnisse der Literatur-Recherchen (Datenbank, Suchstrategie, Trefferquote) wurden dokumentiert. Angestrebt waren jeweils Quoten im Bereich von wenigen hundert Treffern. In einem ersten Durchgang wurden dann nicht interessierende Treffer durch Prüfung des Titels aussortiert. Von den verbleibenden Treffern wurden die Abstracts gesichtet und nicht relevante ebenfalls aussortiert.

Die als relevant betrachteten Referenzen wurden in das Programm Reference-Manager importiert. Die Literatur wurde beschafft und gelesen. Die Auswertung ist im Ergebnisteil (Kapitel 2.1.1, S. 11ff) wiedergegeben.

1.1.2 Wirkstoffsystematik

Um die eingesetzten Wirkstoffe zu erfassen, wurde sowohl in den Arzneimittel-Verzeichnissen der Roten Liste⁵ recherchiert als auch in der Gelben Liste⁶. Die Rote Liste wurde herangezogen, um die in Deutschland eingesetzten Zytostatika-Medikamente zu erfassen (Stand Juli 2007).

Da Arzneimittel nur von der Gelben Liste gemäß der von der WHO verwendeten ATC-Systematik (ATC = Anatomical Therapeutic Chemical Classification) eingeteilt werden, wurde diese Liste herangezogen, um die Wirkstoffgruppen darzustellen.

Bei den gemäß ATC-Systematik identifizierten Zytostatika-Wirkstoffen wurde geprüft, ob diese eine weitere medizinische Verwendung haben. Bei den Abfragen der im stationären Bereich eingesetzten Zytostatika-Medikamente (s.u., Kapitel 1.1.3.2) wurde kontrolliert, in wie weit die Wirkstoffe mit den ATC-gelisteten Wirkstoffen identisch sind.

1.1.3 Verbräuche von Zytostatika aus der Humanmedizin

Bei den Bilanzierungen wurden ausschließlich Wirkstoffe berücksichtigt, die in der ATC-Gruppe L01 (Antineoplastische Mittel) gelistet sind. Bei allen Bilanzierungen wurde angenommen, dass die über Verordnungen (niedergelassene Praxen) oder die Ausgabe der Apotheken (Kliniken) ermittelten Mengen gleich der verbrauchten, d.h. am Patienten applizierten, ist.

1.1.3.1 Niedergelassener Bereich

Für Deutschland fasst der jährlich aktualisierte Arzneiverordnungs-Report alle Fertig-Arzneimittel zusammen, die von niedergelassenen Ärzten verordnet und über die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) abgerechnet werden. Dargestellt werden die als durchschnittliche Tagesdosen (DDDs; Defined Daily Doses) berechneten Verbräuche der Einzelwirkstoffe sowie die Kosten. Nicht enthalten sind anderweitig finanzierte Verbräuche – hauptsächlich betrifft dies die Private Krankenversicherung (PKV). Die Herstellung individueller Zubereitungen für einzelne Patienten wird zwar erwähnt, aber nicht im Einzelnen (d.h. auf Einzelwirkstoffe bezogen) aufgeschlüsselt (siehe Kapitel 1.1.3.3). Für die Bilanzierung der Zytostatika im niedergelassenen Bereich wurde das entsprechende Kapitel im Arzneiverordnungsreport ausgewertet [116].

Die WHO gibt teilweise an, welche Wirkstoffmenge einer DDD entspricht⁷ (als Gewichts- oder als Aktivitätsangabe bei Enzymen). In diesen Fällen kann aus der DDD-Summe des Arzneiverordnungs-Reports die Gesamt-Wirkstoffmenge berechnet werden. In der Regel hängt die DDD von der Applikationsform ab (inhalativ, nasal,

⁵ www.rote-liste.de

⁶ www.gelbe-liste.de

⁷ www.whocc.no/atcddd

oral, parenteral, rektal, sublingual/buccal, transdermal oder vaginal). Bei Vorliegen verschiedener, applikationsabhängiger Mengenangaben wurde die Gesamt-Wirkstoffmenge mit dem Mittelwert dieser Angaben berechnet.

Wo die WHO keine DDD-Angabe machte, wurde geprüft, ob in der deutschen Liste (Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben 2007⁸) des Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Werte vorlagen.

Waren weder bei der WHO noch beim WIdO DDD-Werte angegeben, erfolgte eine eigene Abschätzung aus den Dosierungsangaben der Arzneimittel-Fachinformationen der Hersteller (zugänglich über die Rote Liste). Alle Dosierungsangaben und Applikationsformen wurden gleich bewertet und daraus der Mittelwert berechnet. Die Abschätzung erfolgte, soweit möglich, in Anlehnung an das im Arzneiverordnungsreport geschilderte Vorgehen [77], z.B. wurden nur Erwachsenenodosierungen und Erhaltungsdosen berücksichtigt. Als bei Zytostatika problematisch erwies sich die sehr große Bandbreite der Dosierungen bei den unterschiedlichen Tumorerkrankungen. Im Zweifelsfall wurde die DDD nach Rücksprache mit Pharmazeuten (z.B. bei Methotrexat und Hydroxycarbamid) festgelegt.

Auf den Internet-Seiten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) wird angegeben, welcher Anteil der Bevölkerung von der GKV abgedeckt wird (Mikrozensus-Erhebung). Die aktuellste Angabe war die von 88,0 % für das Jahr 2003. Unter der Annahme, dass die Zytostatika-Verbräuche der GKV-Versicherten als repräsentativ anzusehen sind, wurden die im Arzneiverordnungsreport bilanzierten Verbräuche der GKV-Versicherten über die DDD-Faktoren auf eine Menge umgerechnet und anschließend mit dem Faktor von 100/88 multipliziert, um den bundesweiten Verbrauch aller Versicherten zu berechnen.

1.1.3.2 Verbräuche von Akutkrankenhäusern und Rehakliniken

Die Apotheke des Universitätsklinikum Freiburg ist auch Alleinversorger mehrerer externer Akut-Krankenhäuser und Rehakliniken. Über das klinikeigene EDV-Bestellsystem wurde der Arzneimittelverbrauch (Kostenanalyse) aller Einrichtungen (Kostenstellen) erfasst und über die Bettenzahl auf den bundesweiten Gesamtverbrauch hochgerechnet. Eine gewisse Unsicherheit besteht darin, dass nicht nachgeprüft werden konnte, in wieweit die bilanzierten Kliniken nicht doch Medikamente über andere Quellen beziehen.

Für die Bilanzierungen wurde der Artikelverbrauch innerhalb der von der Apotheke angelegten Warengruppe "Zytostatika" abgefragt. Diese Abfrage enthält sowohl die ausgegebenen Fertigarzneimittel als auch die selbst hergestellten Zubereitungen. Ermittelt wurde die Gesamtabrechnung des Jahres 2006. Damit wurde jeweils nur die Menge der an Patienten ausgegebenen Zytostatika abgefragt und nicht z.B. der Bezug von Rohsubstanzen zur Herstellung von Zubereitungen (vgl. Kapitel 2.1.5.4, S. 52). In zwei der belieferten Kliniken wird zusätzlich zur Krankenversorgung auch

⁸ wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_amtl_atc-index_0107.pdf

Forschung betrieben. Der Verbrauch von Zytostatika-Medikamenten für Forschungszwecke wurde stichprobenartig abgefragt. Da er äußerst gering ist, erfolgten keine weiteren Maßnahmen mit dem Ziel, den Verbrauch für Forschungszwecke aus dem Gesamtverbrauch herauszurechnen.

Neben den von der Apotheke des Universitätsklinikums versorgten Kliniken haben noch zwei weitere Akutkliniken ihre Zytostatikadaten zur Verfügung gestellt. Aus allen Jahresverbräuchen der Medikamente wurden mit Hilfe der in der EDV hinterlegten Angaben bzw. den Inhaltsstoff-Angaben der Hersteller die jeweiligen Wirkstoffmengen bestimmt werden. Alle Angaben der Kliniken sind im Gegensatz zu den Daten der niedergelassenen Praxen unabhängig von der Finanzierung (GKV, PKV oder Direktzahler). Sie decken sowohl die stationäre als auch die ambulante Patientenversorgung ab. Teilweise beinhalten Therapiekonzepte auch eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (vgl. S. 50). Solche Verbräuche werden in den Kliniken zusammen mit den zugelassenen Zytostatika verbucht, sie wurden hier aber nicht bilanziert.

1.1.3.3 Nicht erfassbare Verbräuche

Bei den vom Arzneiverordnungs-Report [116] dokumentierten Zytostatika-Verbräuchen sind wegen der im Vergleich zu den anderen Arzneimittelgruppen insgesamt als klein eingeschätzten Verordnungszahlen nur ausgewählte Substanzen ausgewertet worden. Auf welcher Grundlage die Auswahl erfolgt ist, wird nicht weiter dargestellt. Es ist zu vermuten, dass die umsatzstärksten Arzneimittel bilanziert wurden.

Zum Gesamtverbrauch im niedergelassenen Bereich gehören auch die über die Private Krankenversicherung (PKV) oder andere Einrichtungen abgerechneten Verbräuche oder direkt von nicht versicherten Personen bezahlte Medikamente. Im Jahr 1995 waren in der GKV 88,5% der Gesamtbevölkerung versichert und in der PKV 9,0%⁹. Weitere Versicherungsverhältnisse gelten für Polizei, Bundeswehr und Sozialhilfeempfänger (zusammen 2,3%). Nicht krankenversichert waren 0,1% der Bevölkerung. Im Jahr 2003 waren 88,0% der Bevölkerung GKV-versichert. Die Angaben aus dem Arzneiverordnungsreport wurden, wie im Kapitel 1.1.3.1, S. 7 beschrieben, mit dem Faktor 100/88 auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Bei den Abfragen der Klinikverbräuche wurden diejenigen Medikamente erfasst, die über die Apotheke bestellt wurden und die in die Warengruppe der Zytostatika eingeteilt sind. Für diese Artikel ist in der EDV ein Datensatz hinterlegt und sie verfügen über eine Artikelnummer. Grundsätzlich kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass auch an der Apotheke vorbei Direktbestellungen ausgeführt werden oder dass Ausnahme-Bestellungen ausgeführt werden, ohne dass ein Datensatz mit Artikelnummer angelegt ist. Solche Sonderbestellungen können mittels der durchgeführten Abfragen nicht erfasst und erkannt werden. Der Anteil solcher Sonderbestellungen ist allerdings bei Medikamenten sehr gering.

⁹ online-Quelle Gesundheitsberichterstattung des Bundes: www.gbe-bund.de

1.1.4 Stoffprofile humanmedizinischer Wirkstoffe

Ausgehend von den Arzneimittel-Fachinformationen der Hersteller wurden Stoffprofile erstellt. Die Wirkstoffe sind nach der ATC-Systematik geordnet. Aus den Arzneimittelinformationen wurden Informationen zur Pharmakologie, d.h. zum Wirkprinzip, der Pharmakokinetik und zur Toxikologie übernommen. Angaben zu Nebenwirkungen bei klinischer Anwendung (akute Toxizität) werden – mit Ausnahme von LD₅₀-Werten aus Tierversuchen – nicht aufgeführt. Die Fachinformationen wurden über die Datenbanken der Roten Liste¹⁰ bzw. des IfAp-Index¹¹ recherchiert. Eine weitere Informationsquelle war das Drugbank-¹² sowie das PubChem-Portal¹³.

1.1.5 Interviews zu Perspektiven des Zytostatika-Einsatzes

Um die aktuellen Trends bei der Zytostatikatherapie zu erfassen, wurden mit Apothekern und Onkologen Interviews geführt. Die Interviews waren strukturiert und orientierten sich an folgenden Fragen:

- 1) Was ist an neuen Wirkstoffen zu erwarten?
- 2) Gibt es neue Wirkmechanismen?
- 3) Wie werden sich Mengen entwickeln? Wie die Stoffvielfalt? Sind neue mutmaßliche "Blockbuster" unmittelbar vor der Zulassung?
- 4) Welche Substanzen haben besonders niedrige Wirkschwellen (hohe Aktivität)?
- 5) Wie ist die Situation insgesamt, z. B. infolge der Altersstruktur der Gesellschaft?

1.2 Tiermedizinische Verwendung

Die Zusammenstellung und Bewertung der Wirkstoffe beruht auf einer über zehnjährigen klinischen Tätigkeit in der veterinärmedizinischen Onkologie im In- und Ausland, Kongressbesuchen sowie auf eigenen Publikationen und Lehrbuchbeiträgen (D. S.). Darüber hinaus wurden gängige Lehrbücher aus dem Bereich der Veterinärmedizin berücksichtigt sowie eine Literaturrecherche im Rahmen eines DFG-Antrages in PubMed durchgeführt.

1.2.1 Verbräuche von Zytostatika aus der Tiermedizin

Im veterinärmedizinischen Bereich in Deutschland gibt es keine systematischen Erhebungen zu Verbrauchsmengen in Tierkliniken. Hier sind Untersuchungen gefordert, in denen z. B. über eine Fragebogenaktion erste Daten erhoben werden könnten.

¹⁰ Arzneimittelverzeichnis der Rote Liste Service GmbH (www.rote-liste.de)

¹¹ Arzneimittelverzeichnis der IfAp-Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH (www.IfAp.de)

¹² <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/>

¹³ <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

2 Ergebnisse

2.1 Humanmedizinische Wirkstoffe

Die Stoffprofile der humanmedizinischen Wirkstoffe der Gruppe ATC L01 sind im Anhang (S. 95ff) wiedergegeben.

2.1.1 Literaturstudie

Die durchgeführten Suchstrategien sind in Tab. 2 dokumentiert. Als sinnvolle Suchbegriffe – jeweils in den verschiedenen Kombinationen – wurden die englischsprachigen Ausdrücke *Cytostatics* (Singular und Plural oder mit den jeweiligen Platzhaltern) oder *Antineoplastic Agent* in Kombination mit *Waste Water*, *Sewage Water*, *Surface Water* sowie *Ground Water* erkannt. Der Terminus *Drinking Water* war nicht sinnvoll, da hier fast nur Tierversuchs-Studien gefunden wurden. Gesucht wurde ebenfalls mit sämtlichen englischen INN-Substanznamen (International Nonproprietary Names) der Indikationsgruppe L01 (siehe Kapitel 2.1.4, S. 40ff).

Tab. 2: Suchstrategien der Literaturrecherche

Datenbank	Suchstrategie
Medline	cytostatic\$ and water
ISI Web of knowledge	"antineoplastic agents in the environment"
ISI Web of knowledge	antineoplastic and daphnia or algae or fish
Toxline	"antineoplastic agents in hospital waste water"
Life Science	Zytostatika and Abwasser
Medline	ALL FIELDS {"antineoplastic agent"} OR {antineoplastic agents} AND ALL FIELDS {"waste water"} OR {"sewage water"} OR {wastewater} OR {"ground water"} OR {"surface water"} OR {groundwater}
Biosis	"waste water" or "sewage water" or "ground water" or "surface water") and Antineoplastic agent\$) AND environment
HSDB	antineoplastic agents in hospital waste water
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Cyclophosphamide or Chlorambucil or Melfalan or Chlormethine
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Ifosfamide or Trofosfamide or Prednimustine or Busulfan or Treosulfan or Mannosulfan or Thiotepa or Triaziquone or Carboquone or Carmustine
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Lomustine or Semustine or Streptozocin or Fotemustine or Nimustine or Ranimustine or Etoglucid or Mitobronitol or Pipobroman or Temozolomide
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Dacarbazine or Methotrexate or Raltitrexed or Pemetrexed or Mercaptopurine or Tioguanine or Cladribine or Fludarabine or Clofarabine or Nelarabine
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Cytarabine or Fluorouracil or Tegafur or Carmofur or Gemcitabine or Capecitabine or Fluorouracil or Tegafur or Vinblastine or Vincristine
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Vindesine or Vinorelbine or Etoposide or Teniposide or Demecolcine or Paclitaxel or Docetaxel or

Datenbank	Suchstrategie
	Trabectedin or Dactinomycin or Doxorubicin
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Daunorubicin or Epirubicin or Aclarubicin or Zorubicin or darubicin or Mitoxantrone or Pirarubicin or Valrubicin or Bleomycin or Plicamycin
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Mitomycin or Cisplatin or Carboplatin or Oxaliplatin or Procarbazine or Edrecolomab or Rituximab or Trastuzumab or Alemtuzumab or Gemtuzumab
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Cetuximab or Bevacizumab or Panitumumab or Porfimer sodium or Methyl aminolevulinate or Aminolevulinic acid or Temoporfin or Efaproxiral or Imatinib or Gefitinib
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Erlotinib or Sunitinib or Sorafenib or Dasatinib or Amsacrine or Asparaginase or Altretamine or Hydroxycarbamide or Lonidamine or Pentostatin
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Miltefosine or Masoprocol or Estramustine or Tretinoin or Mitoguazone or Topotecan or Tiazofurine or Irinotecan or Alitretinoin or Mitotane
Medline	"waste water" or "sewage water" or "ground water" AND Pegaspargase or Bexarotene or Arsenic or trioxide or Denileukin diftitox or Bortezomib or Celecoxib or Anagrelide
HSDB	antineoplastic drugs in water
HSDB	antineoplastic drugs in the environment
Toxline	anti-cancer drugs in waste water
HSDB	anti-cancer drugs in waste water
Medline	Bendamustin\$. and environmental toxicity
Medline	Ecotoxicology of drugs

Bei den Recherchen wurden in der Summe 767 Treffer erzielt. Die Ausbeute der ersten Auswahlsichtung lag zwischen 5 und 12 Prozent. Abzüglich der Mehrfachtreffer und der Einbeziehung weiterer Referenzen aus zitierter Sekundärliteratur blieben insgesamt 24 Referenzen übrig, die näher ausgewertet wurden.

Diese Referenzen sind zunächst in Tab. 3 inhaltlich zusammengefasst worden (nach dem Erstautor alphabetisch sortiert). Nachfolgend (Kapitel 0–2.1.1.40) werden die Informationen zu den in den Referenzen erwähnten, insgesamt 40 Substanzen wirkstoffbezogen zusammengefasst und beurteilt. Hierfür wurden auch Angaben aus den Fachinformationen (siehe Anhang S. 95ff) zur Resorption, Metabolisierung, Wirksamkeit und Toxizität sowie zur Exkretion berücksichtigt.

Da die Literaturangaben aus verschiedenen Untersuchungen stammen, können z. B. Konzentrationen sowie Angaben zur Ökotoxizität oder zur Abbaubarkeit variieren. Falls in einer Publikation für Abläufe höhere Konzentrationen dokumentiert sind als für Zuläufe (z. B. [12]), so liegt das an den üblichen Konzentrationsschwankungen und dem mehrstündigen Zeitverzug zwischen Zu- und Ablauf oder daran, dass die Angaben von verschiedenen Anlagen stammen.

Unabhängig von den in den Referenzen insgesamt bewerteten Substanzen werden nur die Wirkstoffe berücksichtigt, die zur ATC-Gruppe L01 gehören.

Tab. 3: Ausgewertete Referenzen

Referenz	Substanzen	Inhalt
Biodegradation of the antineoplastic vindesine, vincristine, and vinblastine and their toxicity against bacteria in the aquatic environment [2] Autoren: Al-Ahmad A, Kümmerer K Zeitschrift/Publication: Cancer Detect Prev 2001 25(1):102–7	L01CA01 Vinblastin L01CA02 Vincristin L01CA03 Vindesin	Abbaubarkeit: Closed-Bottle-Test (OECD 301D): Vinblastin 10 %, Vincristin 30 %, Vindesin 20 % in 28 d. Zahn-Wellens-Test (OECD 302B): Vinblastin 18 % in 40 d.
Biodegradation and toxicity of the antineoplastic mitoxantron hydrochloride and treosulfane in the Closed Bottle test (OECD 301 D) [3] Autoren: Al-Ahmad A, Kümmerer K, Schön G Zeitschrift/Publication: Bull Environ Contam Tox 1997 58:704–711	L01DB07 Mitoxantron L01AB02 Treo-sulfan	Abbaubarkeit: Mitoxantron biologisch nicht abbaubar. Treosulfan zu 30 % abbaubar in den ersten 28 d, zu 40 % bei Verlängerung des Zeitraumes. Fazit der Autoren: Weitere Untersuchungen notwendig.
Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt – Literaturstudie [13] Autoren: Bergmann A Zeitschrift/Publication: Fachbericht 2 des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft u. Verbraucherschutz des Landes NRW. Landesamt für Natur, Umwelt- u. Verbraucherschutz NRW (LANUV NRW)	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA06 Ifosfamid L01BC02 Fluorouracil sowie Metronidazol (ist kein Zytostatikum!)	Umweltvorkommen: Cyclophosphamid Kläranlagenzulauf in D 0,006–0,143 µg/l Kläranlagenablauf <0,006–3 µg/l Ifosfamid Kläranlagenzulauf in D 0,007–0,029 µg/l Kläranlagenablauf 0,01–3 µg/l Umweltauswirkungen: Cyclophosphamid EC ₁₀ <i>Pseudomonas putida</i> >10.000 mg/l NOEC <i>Salmo gairdneri</i> 984 mg/l NOEC <i>Daphnia magna</i> 987 mg/l Ifosfamid EC ₁₀ <i>Pseudomonas putida</i> >10.000 mg/l EC ₅₀ <i>Daphnia magna</i> 162 mg/l LC ₅₀ <i>Salmo gairdneri</i> >1.000 mg/l NOEC <i>Daphnia magna</i> 100 mg/l NOEC <i>Salmo gairdneri</i> 555 mg/l Fluorouracil EC ₁₀ <i>Desmodesmus subspicatus</i> 11 mg/l EC ₁₀ <i>Daphnia magna</i> 1,3 mg/l EC ₅₀ Klärschlamm 20 mg/l EC ₅₀ <i>Vibrio fischeri</i> , Leuchttest 300 mg/l EC ₅₀ <i>Desmodesmus subspicatus</i> 21 mg/l EC ₅₀ <i>Daphnia magna</i> 25 mg/l LC ₅₀ 4,7 mg/l LOEC >26 mg/l Biologische Abbaubarkeit: Cyclophosphamid, Ifosfamid und Fluorouracil sind nicht biologisch abbaubar (insbesondere bei niedriger, umwelttypischer Konzentration). Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: Cyclophosphamid logK _{OW} = 0,63 ; 0,31 Ifosfamid logK _{OW} = 0,9 ; 0,86 Fluorouracil logK _{OW} = –0,7 Fazit der Autoren: Allgemein: Zytostatikanachweise in Kläranlagenabläufen im Bereich von 0,001–0,01 µg/l. Nachweise in Oberflächengewässern nur vereinzelt belegt: Cyclophosphamid maximal 0,042 µg/l und Ifosfamid

Referenz	Substanzen	Inhalt
		0,18 µg/l. Für Grund- und Trinkwasser keine Positivbefunde bekannt. Diese Substanzen sind in den auftretenden Konzentrationen nicht umweltrelevant für Wasserorganismen (akute Toxizität). Offen sind die mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften. Cyclophosphamid ist kanzerogen und mutagen im Tierversuch. Ifosfamid ist kanzerogen für Ratte und Maus, bei Fluorouracil ist Verdacht auf Mutagenität beim Menschen.
Arzneimittel in der Umwelt. Auswertung der Untersuchungsergebnisse [14] Autoren: Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) Zeitschrift/Publication: Herausgeber: Freie und Hansestadt Hamburg Behörde für Umwelt und Gesundheit Institut für Hygiene und Umwelt im Auftrag des Bund/Länderausschusses für Chemikaliensicherheit (BLAC)	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA06 Ifosfamid	Umweltvorkommen: Cyclophosphamid Kläranlagenzulauf: Mittelwert < Nachweisgrenze Kläranlagenablauf: Mittelwert < Nachweisgrenze, max. 0,15 µg/l Oberflächenwasser: Mittelwert < Nachweisgrenze, max. 0,1 µg/l Grundwasser < Nachweisgrenze Ifosfamid Kläranlagenzulauf: Mittelwert < Nachweisgrenze, max. 0,04 µg/l Kläranlagenablauf: Mittelwert < Nachweisgrenze, max. 0,08 µg/l Oberflächenwasser: Mittelwert < Nachweisgrenze, max. 0,18 µg/l Grundwasser < Nachweisgrenze Umweltauswirkungen: Ifosfamid Toxizität bei Daphnia magna (aus Literatur) EC₅₀(48h) = 162 mg/l Unsicherheitsfaktor = 1.000 daraus PNEC = 162 µg/l
Occurrence and Fate of the Cytostatic Drugs Cyclophosphamide and Ifosfamide in Wastewater and Surface Waters [17] Autoren: Bürge IJ, Buser HR, Poiger T, Müller MD Zeitschrift/Publication: Environ Sci Technol 2006 40:7242–7250	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA06 Ifosfamid	Umweltvorkommen: Nachweis in Oberflächengewässern 50–170 pg/l. Umweltauswirkungen: Akute ökotoxikolog. Effekte erst im mg/l-Bereich beobachtet. Studien zu chronischen Effekten liegen nicht vor. Potenzial zur Bioakkumulation als gering eingeschätzt. Abbaubarkeit: Nicht abbaubar in verschiedenen Tests (selbst in sehr niedrigen Konzentrationen). Eliminierung durch Verflüchtigung oder Adsorption vernachlässigbar. Kein direkter photochemischer Abbau, unter günstigen Bedingungen indirekter photochem. Abbau (OH-Radikale). Nicht-photochemischer Abbau am wichtigsten. Geschätzte Halbwertszeiten in Oberflächengewässern: Cyclophosphamid 400–800 Tage Ifosfamid 10–20 Jahre Fazit der Autoren: Kein abschließendes Risk-Assessment möglich.

Referenz	Substanzen	Inhalt
Effects of human pharmaceuticals on aquatic life: Next steps [26] Autoren: Cunningham VL, Buzby M, Hutchinson T, Mastrocco F, Parke N, Roden N Zeitschrift/Publication: Environ Sci Technol 2006 40(11):3456–62	L01AA01 Cyclophosphamid L01DC01 Bleomycin L01DC03 Mitomycin L01CD01 Paclitaxel	Umweltauswirkungen: Allgemeine Darstellung der Problematik "Abschätzung von Umweltwirkungen von Arzneimittelspuren im Wasser". Darstellung genauerer Modelle zur PEC-Berechnung (PhATE und GREAT-ER [97]). Darstellung zur Notwendigkeit von aussagefähigen PNEC-Werten für die chronische Exposition. ACR-Verhältnis. Auswahl von 34 Referenz-Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Darunter vier Zytostatika. Fazit der Autoren: Derzeit aufgrund fehlender Methodik für Arzneimittelspuren keinerlei Risk-Assessment für chronische Ökotoxizität möglich. Gefährdungen für den Menschen werden bei der derzeit vorhandenen Expositionslage ausgeschlossen.
Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test [47] Autoren: Giuliani F, Koller T, Würzler FE, Widmer RM Zeitschrift/Publication: Mutat Res 1996 368:49–57	–	Umweltauswirkungen: Genotoxizität des untersuchten Klinikabwassers im umuC- Test vermutlich durch Zytostatika, nach Vermischung mit kommunalem Abwasser nicht mehr nachweisbar, aber nicht inaktiviert. Fazit der Autoren: Kein abschließendes Risk-Assessment möglich.
Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics, and personal care products in the environment. Current state of knowledge and monitoring requirements [49] Autoren: Grung M, Heimstad ES, Moe M, Schlabach M, Svenson A, Thomas K, Woldegiorgis Zeitschrift/Publication: Report for the Norwegian Pollution Control Authority 2008 TA-2325/2007:1–96	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA06 Ifosfamid L01CD01 Paclitaxel L01CD02 Docetaxel L01DB01 Doxorubicin L01XA03 Oxaliplatin L01XX32 Bortezomib	Umweltvorkommen: Cyclophosphamid in Norwegen nicht nachweisbar in Klinikabwasser, Kläranlagen und Belebtschlamm. Ifosfamid in Norwegen nachweisbar in Klinikabwasser und Kläranlagenablauf. Umweltauswirkungen: Cyclophosphamid aufgrund K_{ow} keine Adsorption zu erwarten. Geringe Bioakkumulation erwartet. Paclitaxel NOEC <i>Daphnia magna</i> 740 µg/l Doxetacel EC₅₀(48h) <i>Daphnia magna</i>..... 3.700 µg/l EC₅₀(72h) <i>Scenedesmus subspicatus</i> ... 545 µg/l Doxorubicin EC₅₀(48h) <i>Daphnia magna</i>..... 9.900 µg/l PEC/PNEC..... 0,0000146 keine Aussagen zu Bioakkumulation und Abbau Bortezomib EC₅₀(72h) <i>Scenedesmus subspicatus</i> ... 300 µg/l EC₅₀(48h) <i>Daphnia magna</i>..... 450 µg/l NOEC <i>Brachydanio rerio</i>..... 460 µg/l PEC/PNEC..... 0,1 keine Aussagen zu Bioakkumulation und Abbau Abbaubarkeit: Cyclophosphamid Durch Hydrolyse HWZ berechnet von 41 d bei 25°C Paclitaxel leicht biologisch abbaubar Doxetacel langsamer Abbau d. Hydrolyse, HWZ 28 d bei pH 7 Oxaliplatin 0% Abbau nach OECD 301B Durch Hydrolyse HWZ von 27,4 d bei 25°C und pH 7 Fazit der Autoren: Kein abschließendes Risk-Assessment möglich. Bei

Referenz	Substanzen	Inhalt
		sachgerechter Anwendung nur geringe Emission erwartet. Zusätzliche Information: Aus Verbrauchswerten und PNEC-Daten werden Arzneimittelwirkstoffe favorisiert für ein weiteres Monitoring. Für Norwegen sind 44 Wirkstoffe ausgewählt und für Schweden 50. Darunter sind keine Zytostatika (Gültig für 2006).
Application of HPLC-ICP-MS to speciation of cisplatin and its degradation products in water containing different chloride concentrations and in human urine [51] Autoren: Hann S, Köllensperger G, Stefanka Z, Stingeder G, Fürhacker M, Buchberger W, Mader RM Zeitschrift/Publication: J Anal Atom Spectrom 2003 18:1391–1395	L01XA01 Cisplatin	Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: 75 % des verabreichten Cisplatin gelangt als hochaktives Monoaquacisplatin in die Kläranlage (40 % der Muttersubstanz wird als Monoaquacisplatin ausgeschieden, der Rest als intaktes Cisplatin, das im Abwasser ebenfalls zu einem großen Teil zu Monoaquacisplatin hydrolysiert wird). Die Substanz wird vermutlich bei der Abwasserbehandlung weder entfernt noch in Platin-Ionen umgewandelt.
Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater [52] Autoren: Hartmann A, Alder AC, Koller T, Widmer RM Zeitschrift/Publication: Environ Toxicol Chem 1998 17(3): 377–82	L01AX04 Dacarbazin L01CB01 Etoposid L01DC01 Bleomycin L01XA01 Cisplatin	Untersuchung von Klinikabwasser und theoretische Überlegungen. Fazit der Autoren: Urinproben von Zytostatika waren nur genotoxisch, wenn sie unverdünnt oder in 1:4-Verdünnung getestet wurden. Reales Abwasser ist aber 1:100–1:5.000-fach verdünnt. Die Toxizität von Klinikabwasser wird deshalb anderen Substanzen zugeordnet. Mögliche Ursache für Genotoxizität von Klinikabwasser sind Fluorochinolon-Antibiotika.
Trace enrichment, chromatographic separation and biodegradation of cytostatic compounds in surface water [58] Autoren: Kiffmeyer T, Götze HJ, Jursch M, Lüders U Zeitschrift/Publication: Fresen J Anal Chem 1998 361(2):185–191	L01AA01 Cyclophosphamid L01BA01 Methotrexat L01BC01 Cytarabin L01BC02 Fluorouracil L01XA01 Cisplatin	Biologische Abbaubarkeit: OECD-Screening test (single compound): Cisplatin 0 %. OECD-Confirmatory test (single compound + compound mixture): Cyclophosphamid 0 %, Cytarabin 60 %, Fluorouracil 100 %, Methotrexat 98 % abgebaut zum ebenfalls aktiven 7-Hydroxymethotrexat, das nicht weiter abgebaut wird. Fazit der Autoren: Untersuchung von Klinikabwasser auf Zytostatika notwendig.
Verhalten des Zytostatikums Epirubicin-Hydrochlorid in der aquatischen Umwelt. Biologische Abbaubarkeit und Bakterientoxizität [68] Autoren: Kümmerer K, Al-Ahmad A, Steger-Hartmann T Zeitschrift/Publication: Umweltmed Forsch Prax 1996 1(3):133–7	L01DB03 Epirubicin	Biologische Abbaubarkeit: OECD-Closed-Bottle-Test (OECD 301D): Epirubicin wird in einer Konzentration von 5 mg/l nicht abgebaut, auch nicht bei einer Verlängerung des Tests von 28 auf 62 Tage. In dieser Konzentration wurde keine Toxizität gegenüber Abwasserbakterien festgestellt.

Referenz	Substanzen	Inhalt
European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources [69] Autoren: Kümmerer K, Helmers E, Hubner P, Mascart G, Milandri M, Reinthaler F, Zwakenberg M Zeitschrift/Publikation: Sci Total Environ 1999 225:155–165	L01XA01 Cisplatin L01XA02 Carboplatin	100–400 kg Platinum gelangen jährlich ins Abwasser, davon ca. 15 kg aus Krankenhäusern, der Rest durch Kfz-Verkehr, Industrie. Fazit der Autoren: Klinikabwässer tragen nur zu einem geringeren Teil zum Platin-Gehalt des Abwassers bei, sind aber nicht zu vernachlässigen. Weitere Untersuchungen notwendig.
Examination of the biodegradation of the anti-neoplastics cyclophosphamide and ifosfamide with the closed bottle test (OECD 301D) [70] Autoren: Kümmerer K, Steger-Hartmann T, Baranyai A, Bürhaus I Zeitschrift/Publikation: Zbl Hyg Umweltmed 1996 198:215–225	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA06 Ifosfamid	Biologische Abbaubarkeit: Im Closed-Bottle-Test (OECD 301D) nicht abbaubar, keine Veränderung durch Verlängerung der Tests von 28 auf 57 d. Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: Vernachlässigbar. Fazit der Autoren: Weitere Untersuchungen notwendig.
Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage [71] Autoren: Kümmerer K, Steger-Hartmann T, Meyer M Zeitschrift/Publikation: Wat Res 1997 31 (11): 2705–2710	L01AA06 Ifosfamid	Biologische Abbaubarkeit: Nicht abbaubar im Zahn-Wellens-Test (OECD 302B) sowie in einem anderen Test, der biologische Abwasserbehandlung simuliert. Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: Keine Adsorption an Klärschlamm, keine andere Eliminierung in Kläranlagen. Fazit der Autoren: Kein abschließendes Risk-Assessment möglich.
Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge [72] Autoren: Lenz K, Hann S, Köllensperger G, Stefanka Z, Stinger G, Weissenbacher N, Mahnik S, Fürhacker M Zeitschrift/Publikation: Sci Total Environ 2005 345:141–152	L01XA01 Cisplatin L01XA02 Carboplatin L01XA03 Oxaliplatin	Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: Klinikabwasser aus der Onkologie: gute Elimination durch Adsorption an Klärschlamm (Cisplatin 92 %, Carboplatin 72 %, Oxaliplatin 78 %) und in geringerem Ausmaß an suspendierte Partikel im Abwasser. Fazit der Autoren: Werden in Kläranlagen vermutlich gut eliminiert.
Adsorptionsverhalten ausgewählter Zytostatika im Abwasser und in Kontakt mit Belebtschlamm [73] Autoren: Lenz K, Mahnik SN, Weissenbacher N, Hann S, Köllensperger G, Mader R, Fürhacker M Zeitschrift/Publikation: Österreichische Wasser- und Abfallwirtschaft 2004 56(9–10):127–31	L01BC02 Fluorouracil L01XA01 Cisplatin L01XA02 Carboplatin	Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: Versuche zur Adsorption an Feststoffe im Abwasser und an Belebtschlamm zur Abschätzung einer möglichen Entfernung in Kanal und Kläranlage. Fluorouracil: keine Eliminierung durch Kontakt mit Feststoffen im Abwasser. Cisplatin und Carboplatin: gute Adsorbierbarkeit (96 % bzw. 72 % Elimination aus der flüssigen Phase bei 6,7 g/l Trockensubstanz).
Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system [74] Autoren: Mahnik SN, Lenz K, Weissenbacher	L01BC02 Fluorouracil L01DB01 Doxorubicin L01DB02 Daunorubicin	Untersuchung von Klinikabwasser: Biologische Abbaubarkeit: Fluorouracil: Eliminierung aus der Wasserphase durch Belebtschlamm bis unter die Nachweisgrenze innerhalb 24 h. Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: Anthracycline (L01DB): Adsorption an Klärschlamm ist Haupteliminierungsweg.

Referenz	Substanzen	Inhalt
N, Mader RM, Fürhacker M Zeitschrift/Publication: Chemosphere 2007 66:30–37	L01DB03 Epirubicin	Fazit der Autoren: Werden in Kläranlagen vermutlich eliminiert.
Toxicity classification and evaluation of four pharmaceutical classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones [95] Autoren: Sanderson H, Brain RA, Johnson DJ, Wilson CJ, Solomon KR Zeitschrift/Publication: Toxicology 203:27–40	n=81 Zytostatika-Wirkstoffe, nicht benannt mit Ausnahme von: L01AA01 Cyclophosphamid L01AA06 Ifosfamid	Umweltauswirkungen: QSAR von 226 Antibiotika, 81 Zytostatika, 272 Kardiaka und 92 Geschlechtshormonen mittels ECOSAR, Klassifikation nach OECD [79] und EU [36]. Bestimmung der EC ₅₀ (Algen, Daphnien, Fische). Ranking der kumulierten Umweltwirkungen der Arzneimittelgruppen: Geschlechtshormone>Kardiaka=Antibiotika>Zytostatika ECOSAR-Ergebnisse für Zytostatika (n=81) Wertung (EC ₅₀ in mg/l) (Angaben in %) Algen Daphnien Fische extrem toxisch (<0,1) 4 9 6 sehr toxisch (0,1–1) 18 19 16 toxisch (1–10) 26 18 15 schädlich (10–100) 22 9 16 nicht toxisch (>100) 30 45 47 Summe (%) 100 100 100 Ergebnisse Cyclophosphamid / Ifosfamid (identisch) logK _{OW}0,97 (nicht akkumulierend) Daphnien-EC ₅₀ 1.795 mg/l (nicht toxisch) Algen-EC ₅₀8,2 mg/l (toxisch) Fisch-EC ₅₀70 mg/l (schädlich) Entfernung in Kläranlage.....<2%
Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water [105] Autoren: Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Hartmann A Zeitschrift/Publication: Ecotoxicol Environ Saf 1997 36 (2): 174–79	L01AA01 Cyclophosphamid	Umweltauswirkungen: Keine Genotoxizität bis zu einer Konz. von 1 g/l im umuC-Test. Biologische Abbaubarkeit: Schwache Abbaubarkeit im Zahn-Wellens-Test (OECD 302B) und in einer Labor-Kläranlage. Fazit der Autoren: Kein abschließendes Risk-Assessment möglich.
Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry [106] Autoren: Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Schecker J Zeitschrift/Publication: J Chromatogr A 1996 726: 179–184	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA06 Ifosfamid	Biologische Abbaubarkeit: Nicht biologisch abbaubar in einer Modell-Kläranlage Fazit der Autoren: Werden vermutlich auch in richtigen Kläranlagen nicht eliminiert.

Referenz	Substanzen	Inhalt																																																																																																																																																																																																																																										
Environmentally classified pharmaceuticals [107] Autoren: Schwedischer Verband der Pharmazeutischen Industrie, Stockholm County Council, staatseigene Apothekenkette Apoteket, Vertreter des Gesundheitssystems Zeitschrift/Publication: Online	L01AA01 Cyclophosphamid L01AA02 Chlorambucil L01AA03 Melphalan L01AA06 Ifosfamid L01AB01 Busulfan L01AX03 Temozolomid L01BA04 Pemetrexed L01BB02 Mercaptopurin L01BB03 Tioguanin L01BB04 Cladribin L01BB06 Clofarabin L01BC01 Cytarabin L01BC05 Gemcitabin L01BC06 Capecitabin L01CB01 Etoposid L01CD01 Paclitaxel L01CD02 Docetaxel L01DB01 Doxorubicin L01DB02 Daunorubicin L01DB03 Epirubicin L01DB06 Idarubicin L01DC01 Bleomycin L01DC03 Mitomycin L01XA01	Beurteilung von Arzneimitteln unter ökologischen Gesichtspunkten: P = Persistenz (Skala 0–3, s.u.) B = Bioakkumulation (Skala 0–3, s.u.) T = ökologische Toxizität (Skala 0–3, s.u.) Zusammenfassung als PTB-Index (Skala 0–9, s.u.) <table><thead><tr><th></th><th>Risk</th><th>PBT</th><th>P</th><th>B</th><th>T</th></tr></thead><tbody><tr><td>Cyclophosphamid</td><td>cbe</td><td>5</td><td>3</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Chlorambucil</td><td>cbe</td><td>(2)</td><td>0</td><td>0</td><td>(2)</td></tr><tr><td>Melphalan</td><td>cbe</td><td>(2)</td><td>0</td><td>0</td><td>(2)</td></tr><tr><td>Ifosfamid</td><td>cbe</td><td>(6)</td><td>3</td><td>0</td><td>(3)</td></tr><tr><td>Busulfan</td><td>cbe</td><td>(2)</td><td>0</td><td>0</td><td>(2)</td></tr><tr><td>Temozolomid</td><td>ins</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Pemetrexed</td><td>ins</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Mercaptopurin</td><td>cbe</td><td>(4)</td><td>3</td><td>0</td><td>(1)</td></tr><tr><td>Tioguanin</td><td>cbe</td><td>6</td><td>3</td><td>0</td><td>3</td></tr><tr><td>Cladribin</td><td>ins</td><td>(5)</td><td>(3)</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Clofarabin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Cytarabin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Gemcitabin</td><td>ins</td><td>5</td><td>3</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Capecitabin</td><td>ins</td><td>6</td><td>3</td><td>0</td><td>3</td></tr><tr><td>Etoposid</td><td>cbe</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>0</td><td>(0)</td></tr><tr><td>Paclitaxel</td><td>cbe</td><td>(6)</td><td>0</td><td>3</td><td>(3)</td></tr><tr><td>Docetaxel</td><td>cbe</td><td>(9)</td><td>3</td><td>(3)</td><td>3</td></tr><tr><td>Doxorubicin</td><td>ins</td><td>(2)</td><td>–</td><td>–</td><td>(2)</td></tr><tr><td>Daunorubicin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Epirubicin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Idarubicin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Bleomycin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Mitomycin</td><td></td><td>6</td><td>3</td><td>0</td><td>3</td></tr><tr><td>Cisplatin</td><td></td><td>(6)</td><td>(3)</td><td>0</td><td>3</td></tr><tr><td>Carboplatin</td><td>cbe</td><td>(4)</td><td>(3)</td><td>0</td><td>(1)</td></tr><tr><td>Oxaliplatin</td><td>cbe</td><td>(6)</td><td>3</td><td>0</td><td>(3)</td></tr><tr><td>Methylaminolevulinat ...</td><td>cbe</td><td>(6)</td><td>3</td><td>0</td><td>(3)</td></tr><tr><td>Imatinib</td><td>ins</td><td>5</td><td>3</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Erlotinib</td><td>ins</td><td>(6)</td><td>3</td><td>0</td><td>(3)</td></tr><tr><td>Sunitinib</td><td>ins</td><td>(6)</td><td>(3)</td><td>0</td><td>3</td></tr><tr><td>Dasatinib</td><td>ins</td><td>(9)</td><td>3</td><td>0</td><td>(3)</td></tr><tr><td>Amsacrin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Hydroxycarbamid</td><td>ins</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Miltefosin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Estramustin</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Topotecan</td><td>cbe</td><td>(1)</td><td>0</td><td>0</td><td>(1)</td></tr><tr><td>Bortezomib</td><td>ins</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>3</td></tr><tr><td>Anagrelid</td><td>cbe</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr></tbody></table> cbe = cannot be excluded ins = insignificant () = Datenmangel, Einstufung unsicher Das Umweltrisiko (Risk) errechnet sich als PEC/PNEC Verhältnis und beschreibt die Wahrscheinlichkeit akut toxischer Wirkungen auf Wasserorganismen. Bewertung entweder als <i>insignificant</i> oder <i>cannot be excluded</i> für alle anderen Optionen. Insignificant..... <0,1 Low 0,1–1 Moderate 1–10 High >10		Risk	PBT	P	B	T	Cyclophosphamid	cbe	5	3	0	2	Chlorambucil	cbe	(2)	0	0	(2)	Melphalan	cbe	(2)	0	0	(2)	Ifosfamid	cbe	(6)	3	0	(3)	Busulfan	cbe	(2)	0	0	(2)	Temozolomid	ins	1	0	0	1	Pemetrexed	ins	(3)	(3)	0	0	Mercaptopurin	cbe	(4)	3	0	(1)	Tioguanin	cbe	6	3	0	3	Cladribin	ins	(5)	(3)	0	2	Clofarabin	cbe	–	–	–	–	Cytarabin	cbe	–	–	–	–	Gemcitabin	ins	5	3	0	2	Capecitabin	ins	6	3	0	3	Etoposid	cbe	(3)	(3)	0	(0)	Paclitaxel	cbe	(6)	0	3	(3)	Docetaxel	cbe	(9)	3	(3)	3	Doxorubicin	ins	(2)	–	–	(2)	Daunorubicin	cbe	–	–	–	–	Epirubicin	cbe	–	–	–	–	Idarubicin	cbe	–	–	–	–	Bleomycin	cbe	–	–	–	–	Mitomycin		6	3	0	3	Cisplatin		(6)	(3)	0	3	Carboplatin	cbe	(4)	(3)	0	(1)	Oxaliplatin	cbe	(6)	3	0	(3)	Methylaminolevulinat ...	cbe	(6)	3	0	(3)	Imatinib	ins	5	3	0	2	Erlotinib	ins	(6)	3	0	(3)	Sunitinib	ins	(6)	(3)	0	3	Dasatinib	ins	(9)	3	0	(3)	Amsacrin	cbe	–	–	–	–	Hydroxycarbamid	ins	1	0	0	1	Miltefosin	cbe	–	–	–	–	Estramustin	cbe	–	–	–	–	Topotecan	cbe	(1)	0	0	(1)	Bortezomib	ins	–	–	–	3	Anagrelid	cbe	–	–	–	–
	Risk	PBT	P	B	T																																																																																																																																																																																																																																							
Cyclophosphamid	cbe	5	3	0	2																																																																																																																																																																																																																																							
Chlorambucil	cbe	(2)	0	0	(2)																																																																																																																																																																																																																																							
Melphalan	cbe	(2)	0	0	(2)																																																																																																																																																																																																																																							
Ifosfamid	cbe	(6)	3	0	(3)																																																																																																																																																																																																																																							
Busulfan	cbe	(2)	0	0	(2)																																																																																																																																																																																																																																							
Temozolomid	ins	1	0	0	1																																																																																																																																																																																																																																							
Pemetrexed	ins	(3)	(3)	0	0																																																																																																																																																																																																																																							
Mercaptopurin	cbe	(4)	3	0	(1)																																																																																																																																																																																																																																							
Tioguanin	cbe	6	3	0	3																																																																																																																																																																																																																																							
Cladribin	ins	(5)	(3)	0	2																																																																																																																																																																																																																																							
Clofarabin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Cytarabin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Gemcitabin	ins	5	3	0	2																																																																																																																																																																																																																																							
Capecitabin	ins	6	3	0	3																																																																																																																																																																																																																																							
Etoposid	cbe	(3)	(3)	0	(0)																																																																																																																																																																																																																																							
Paclitaxel	cbe	(6)	0	3	(3)																																																																																																																																																																																																																																							
Docetaxel	cbe	(9)	3	(3)	3																																																																																																																																																																																																																																							
Doxorubicin	ins	(2)	–	–	(2)																																																																																																																																																																																																																																							
Daunorubicin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Epirubicin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Idarubicin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Bleomycin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Mitomycin		6	3	0	3																																																																																																																																																																																																																																							
Cisplatin		(6)	(3)	0	3																																																																																																																																																																																																																																							
Carboplatin	cbe	(4)	(3)	0	(1)																																																																																																																																																																																																																																							
Oxaliplatin	cbe	(6)	3	0	(3)																																																																																																																																																																																																																																							
Methylaminolevulinat ...	cbe	(6)	3	0	(3)																																																																																																																																																																																																																																							
Imatinib	ins	5	3	0	2																																																																																																																																																																																																																																							
Erlotinib	ins	(6)	3	0	(3)																																																																																																																																																																																																																																							
Sunitinib	ins	(6)	(3)	0	3																																																																																																																																																																																																																																							
Dasatinib	ins	(9)	3	0	(3)																																																																																																																																																																																																																																							
Amsacrin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Hydroxycarbamid	ins	1	0	0	1																																																																																																																																																																																																																																							
Miltefosin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Estramustin	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							
Topotecan	cbe	(1)	0	0	(1)																																																																																																																																																																																																																																							
Bortezomib	ins	–	–	–	3																																																																																																																																																																																																																																							
Anagrelid	cbe	–	–	–	–																																																																																																																																																																																																																																							

Referenz	Substanzen	Inhalt
	Cisplatin L01XA02 Carboplatin L01XA03 Oxaliplatin L01XD03 Methylamino- levulinat L01XE01 Imatinib L01XE03 Erlotinib L01XE04 Sunitinib L01XE06 Dasatinib L01XX01 Amsacrin L01XX05 Hydroxycarbamid L01XX09 Miltefosin L01XX11 Estramustin L01XX17 Topotecan L01XX32 Bortezomib L01XX35 Anagrelid	P = Persistence Grundlage sind Tests auf leichte biologische Abbaubarkeit (OECD 301-Serie oder vergleichbare). Bewertung: leicht abbaubar = 0, sonst 3. Bei Datenmangel wird eine Substanz als nicht biologisch abbaubar eingestuft. B = Bioaccumulation Grundlage ist der Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser. Substanzen mit einem $\log K_{OW} > 3$ werden als potenziell bioakkumulierend eingestuft (OECD Test 107 oder 117 [80, 81]). Bewertung: bioakkumulierend = 3, sonst 0. Bei Datenmangel wird eine Substanz als bioakkumulierend eingestuft. T = Toxicity Grundlage sind die OECD-Testvorschriften 201–203 [82, 83, 84] oder vergleichbare (Toxizität gegenüber Algen, Daphnien, Fischen). Die Einstufung der Toxizität ist wie folgt (jeweils LC/EC/IC50, Bewertungen in Klammern): low >100 mg/l (0) moderate 10–100 mg/l (1) high 1–10 mg/l (2) very high <1 mg/l (3) Bei vollständigem Datenmangel wird eine Substanz als <i>very high</i> eingestuft. Bei fehlenden Angaben für eine oder zwei Trophie-Ebenen werden die vorhandenen Daten mit einem Faktor von 2 respektive 5 multipliziert. PBT = Environmental Hazard Assessment Umweltrisikobewertung aus P, B und T. Summenbildung der Einzelfaktoren, die jeweils auf einer Skala von 0–3 bewertet sind.
Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters [109] Autoren: Tauxe-Wuersch A, de Alencastro LF, Grandjean D, Tarradellas J Zeitschrift/Publication: Intern J Environ An Ch 2006 86(7):473–485	L01BC02 Fluorouracil L02BA01 Tamoxifen (kein Zytostatikum der L01-Gruppe, endokrin wirksames Therapeutikum)	Untersuchung von kommunalem und Klinik-Abwasser: Fluorouracil unterhalb der Nachweisgrenze Tamoxifen 1–4 ng/l Nichtbiologische Abbaubarkeit/Elimination: Tamoxifen: sensitiv gegenüber UV (bis zu 90 % Abbau innerhalb 5 Tagen); hohe Adsorption an Partikel (lipophil) -> wird in Kläranlagen entfernt, in behandeltem Abwasser nicht nachgewiesen. Fazit der Autoren: Risiko nachweisbarer Verunreinigungen in der Umwelt durch die Zytostatika Fluorouracil, Hydroxycarbamid, Cyclophosphamid, Isosfamid, Methotrexat und auch Tamoxifen wird als gering eingeschätzt.

Referenz	Substanzen	Inhalt
Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals [118] Autoren: Zoumkova R, Odraska P, Dolezalova L, Hilscherova K, Marsalek B, Blaha L Zeitschrift/Publication: Environ Toxicol Chem 2007 26(10):2208–2214	L01AA01 Cyclophosphamid L01BC02 Fluorouracil L01CB01 Etoposid L01DB01 Doxorubicin L01XA01 Cisplatin	Umweltauswirkungen: Ökotoxizitätstests: EC₅₀-Werte (mg/l) <i>Pseudomonas putida</i>-Wachstumshemmtest: Fluorouracil 0,027 Cisplatin 1,2 Cyclophosphamid >1.000 Doxorubicin >1.000 Etoposid 630 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>- Wachstumshemmtest: Fluorouracil 0,11 Cisplatin 2,3 Cyclophosphamid 930 Doxorubicin 13 Etoposid 250 <i>Daphnia magna</i>-acute immobilization test: Fluorouracil 36 Cisplatin 0,64 Cyclophosphamid >1.000 Doxorubicin 2,0 Etoposid 30 Genotoxizitätstest: Minimum Genotoxic Conc.(mg/l) <i>Escherichia coli</i> SOS-chromotest (+ Akt) mit metabolischer Aktivierung (– Akt) ohne metabolische Aktivierung Fluorouracil (+ Akt)..... 1,4 Fluorouracil (– Akt)..... keine signifikante Tox. Cisplatin (+ Akt)..... 0,17 Cisplatin (– Akt)..... 0,09 Cyclophosphamid (+ Akt) keine signifikante Tox. Cyclophosphamid (– Akt) keine signifikante Tox. Doxorubicin (+ Akt) 0,074 Doxorubicin (– Akt) 0,098 Etoposid (+ Akt) 2,4 Etoposid (– Akt) 6,4 GreenScreen Assay mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i>: Fluorouracil 0,02 Cisplatin 0,44 Cyclophosphamid 470 Doxorubicin 2,8 Etoposid 150 Fazit der Autoren: Cisplatin und Fluorouracil sind hoch toxisch für Wasserlebewesen (EC₅₀ <1 mg/l), Doxorubicin ist toxisch (EC₅₀ 1–10 mg/l) und Etoposid ist schädlich (EC₅₀ 10–100 mg/l). Akute Ökotoxizitäts- und Genotoxizitäts-Effekte der Substanzen scheinen erst oberhalb der erwarteten Umweltkonzentrationen aufzutreten. Für Fluorouracil, das in hohen therapeutischen Dosen verwendet wird, lag die lowest-observed-effect-Konzentration der Algen- und Bakterien-Assays (0,01 mg/l) jedoch nahe an im Kläranlagen-Ablauf gemessenen Konzentrationen. Weitere Untersuchungen zu den Quellen des Eintrags, zu pharmazeutischen Metaboliten und zu chronischer Toxizität erforderlich.

2.1.1.1 Cyclophosphamid, L01AA01

Cyclophosphamid wurde in Deutschland mit folgenden Konzentrationen nachgewiesen: In Kläranlagenzuläufen kann mit Konzentrationen von 0,006–0,143 µg/l gerechnet werden und in Abläufen mit <0,006–3 µg/l. In Oberflächengewässern liegen die Werte, falls nachweisbar, im Bereich von 0,05–0,17 µg/l (andere Angabe: maximal 0,1 µg/l Cyclophosphamid). Nachweise im Grundwasser sind nicht bekannt. Cyclophosphamid ist nicht biologisch abbaubar bei niedriger, umwelttypischer Konzentration. Gleichzeitig ist es stabil und wird nicht schnell eliminiert. Es gibt einen indirekten photochemischen bzw. nicht photochemischen Abbau. Die geschätzte Halbwertszeit in Oberflächengewässern beträgt 400–800 Tage. Mit einem logK_{OW} von 0,63 (nach anderen Angaben 0,31 und 0,97) ist die Substanz mobil.

In Ökotoxizitätstests bzw. mit QSAR wurden folgende Werte ermittelt:

EC ₁₀ <i>Pseudomonas putida</i>	>10.000 mg/l
EC ₅₀ <i>Pseudomonas putida</i>	>1.000 mg/l
EC ₅₀ <i>Daphnia</i> (ECOSAR).....	1.795 mg/l
EC ₅₀ Algen (ECOSAR)	8,2 mg/l
EC ₅₀ Fisch (ECOSAR).....	70 mg/l
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> -Wachstumshemmtest.....	930 mg/l
<i>Daphnia magna</i> -acute immobilization test	>1.000 mg/l
GreenScreen Assay mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	470 mg/l
NOEC <i>Salmo gairdneri</i>	984 mg/l
NOEC <i>Daphnia magna</i>	987 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest mit Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	–
Gentox-SOS-Chromotest ohne Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	–

Da zwischen den für Cyclophosphamid gemessenen Umweltkonzentrationen und den Wirkungsschwellen ein sehr großer Abstand besteht, kann derzeit keine akute Gefährdung abgeleitet werden.

Cyclophosphamid ist im menschlichen Organismus nicht selbst zytostatisch aktiv. Die pharmakologisch wirksamen Substanzen entstehen erst durch eine spezifische hepatische Metabolisierung (vgl. S. 95). Deshalb erscheint es nicht als sinnvoll, sich bei Überlegungen zur Genotoxizität, zur Mutagenität oder zur reproduktionstoxischen Wirkung allein am Prodrug Cyclophosphamid selbst zu orientieren. Auch die Angaben zur akuten Toxizität sind in diesem Licht wenig aussagekräftig. Die Applikation von Cyclophosphamid verursacht im Tierversuch mutagene, kanzerogene und teratogene Wirkung.

Weniger als 15% des applizierten Cyclophosphamid werden mit dem Urin unverändert ausgeschieden, der Rest wird demnach in metabolisierter Form abgegeben. Angaben zur Ausscheidungsrate bzw. zur Stabilität oder zum Vorkommen der pharmakologisch aktiven Metaboliten von Cyclophosphamid fehlen. Cyclophosphamid hydrolysiert mit einer Halbwertszeit von 41 Tagen. Cyclophosphamid gehört mit

einem bilanzierten Jahresverbrauch von 610 kg zu den häufig eingesetzten Wirkstoffen (Tab. 10, S. 44).

Eine Abschätzung der Umweltwirkungen kann auf dieser Basis nicht erfolgen. In der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] wird aufgrund des zu erwartenden Vorkommens ein Umweltrisiko nicht ausgeschlossen und Cyclophosphamid wird bei der Bewertung der Umweltwirkungen mit 5 bewertet (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Aufgrund des niedrigen K_{ow} -Wertes sind Adsorption und eine Bioakkumulation nicht zu erwarten.

2.1.1.2 Chlorambucil, L01AA02

Chlorambucil wurde mit einem Jahresverbrauch von lediglich rund 200 Gramm bilanziert (Tab. 10, S. 44). Zu über 99 % werden Chlorambucil bzw. sein aktiver Metabolit in Form von Mono- bzw. Dihydroxy-Derivaten ausgeschieden (S. 97ff). Über deren toxikologisches Profil werden keine Aussagen getroffen. Dieser Wirkstoff wird nur in der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] aufgeführt. Die Bewertung schließt aufgrund des zu erwartenden Vorkommens ein Umweltrisiko nicht aus und beziffert das Gefährdungspotenzial mit 2 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung), wobei lediglich eingeschränkte Angaben zur Ökotoxizität zur Verfügung standen.

2.1.1.3 Melphalan, L01AA03

Von Melphalan wurde in der Bilanzierung ein Jahresverbrauch von knapp 9 kg ermittelt (Tab. 10, S. 44). Es wird im Körper durch spontane Hydrolyse inaktiviert und ausgeschieden (S. 99ff). Über die Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffes bzw. den weiteren Abbau der Hydrolyseprodukte liegen aus den Arzneimittelinformationen keine Daten vor. Auch für Melphalan steht nur eine Angabe aus der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] zur Verfügung. Die Bewertung schließt aufgrund des zu erwartenden Vorkommens ein Umweltrisiko nicht aus und beziffert das Gefährdungspotenzial mit 2 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung), wobei lediglich eingeschränkte Angaben zur Ökotoxizität zur Verfügung standen.

2.1.1.4 Ifosfamid, L01AA06

Ifosfamid gehört ebenfalls mit 704 kg bilanziertem Jahresverbrauch zu den Hauptwirkstoffen (Tab. 10, S. 44). Es wird in Deutschland im Kläranlagenzulauf mit 0,007–0,04 µg/l gemessen und im Ablauf mit 0,01–3 µg/l. Im Oberflächenwasser liegt es, falls nachweisbar, im Bereich von 0,05–0,18 µg/l. Im Grundwasser liegt Ifosfamid unter der Nachweisgrenze. Ifosfamid ist in verschiedenen Tests nicht biologisch abbaubar. Wie beim Cyclophosphamid sind Eliminierung durch Verflüchtigung oder Adsorption vernachlässigbar. Es gibt keinen direkten photochemischen Abbau – indirekt kann aber über OH-Radikale ein photochemischer Abbau erfolgen. Durch nicht-photochemische Prozesse wird Ifosfamid in Oberflächengewässern langsam abgebaut, die geschätzte Halbwertszeit beträgt 10–20 Jahre. Ifosfamid hat einen $\log K_{ow}$ von 0,9 (andere Angaben 0,86 und 0,97) und ist damit mobil. Für Grund- und Trinkwasser sind allerdings keine Positivbefunde bekannt.

In Ökotoxizitätstests bzw. mit QSAR wurden folgende Werte ermittelt:

EC ₁₀ <i>Pseudomonas putida</i>	>10.000 mg/l
EC ₅₀ <i>Daphnia magna</i>	162 mg/l
EC ₅₀ <i>Daphnia</i> (ECOSAR)	1.795 mg/l
EC ₅₀ Algen (ECOSAR)	8,2 mg/l
EC ₅₀ Fisch (ECOSAR)	70 mg/l
LC ₅₀ <i>Salmo gairdneri</i>	>1.000 mg/l
NOEC <i>Daphnia magna</i>	100 mg/l
NOEC <i>Salmo gairdneri</i>	555 mg/l

Aus dem EC₅₀-Wert bei *Daphnia magna* lässt sich mit einem Unsicherheitswert von 1.000 ein PNEC von 162 µg/l errechnen. In Relation zu den bekannten Umweltkonzentrationen wird Ifosfamid bezüglich der akuten Toxizität insgesamt als nicht umweltrelevant für Wasserorganismen beurteilt.

Auch beim Ifosfamid geht die zytostatische Wirkung von Substanzen aus, die durch hepatische Metabolisierung entstehen (4-Hydroxylfosfamid, vgl. S. 102). Auch weitere toxische Wirkungen gehen erst auf nachfolgende Metaboliten zurück (Acrolein). Unverändertes Ifosfamid wird vom Körper nur zu 15–35 % ausgeschieden. Aussagen zum Umweltverhalten und Umweltvorkommen der zytotoxisch wirksamen Ifosfamid-Metaboliten fehlen. Ifosfamid ist genotoxisch, mutagen und im Tierversuch kanzerogen. Embryotoxische und teratogene Wirkungen sind ebenfalls nachgewiesen.

Eine abschließende Bewertung von Ifosfamid müsste die Metabolisierung berücksichtigen. Sie kann auf dieser Grundlage nicht erfolgen. In der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] wird aufgrund des zu erwartenden Vorkommens ein Umweltisiko nicht ausgeschlossen und der Wirkstoff erhält bei der Bewertung der Umweltwirkungen eine 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung, nicht alle Daten lagen vor).

2.1.1.5 Busulfan, L01AB01

Die bilanzierte Jahresmenge von Busulfan beträgt knapp 4 kg (Tab. 10, S. 44). Nach Applikation werden nur 1–2 % unverändertes Busulfan ausgeschieden, an Metaboliten sind 3-Hydroxysulfolan, Tetrahydrothiophen-1-oxid und Sulfolan nachgewiesen (S. 107ff). Deren toxikologische Bedeutung ist unbekannt. Für Busulfan steht lediglich die Abschätzung aus der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] zur Verfügung. Die Bewertung schließt aufgrund des zu erwartenden Vorkommens ein Umweltisiko nicht aus und beziffert das Gefährdungspotenzial mit 2 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Vollständige Angaben zur Ökotoxizität lagen nicht vor.

2.1.1.6 Temozolomid, L01AX03

Der Wirkstoff wird oral gut resorbiert. Die zytostatische Wirkung entsteht erst durch nachfolgende Hydrolyse und Metabolisierung. Identifizierte aktive Metaboliten sind das 3-Methyl-(triazin-1-yl)imidazol-4-carboxamid und das 5-Amino-imidazol-4-carboxamid. Rund 5–10 % Temozolomid werden unverändert ausgeschieden, der aus-

geschiedene Anteil pharmakologisch aktiver Metaboliten ist unbekannt. Im Tierversuch löst Temozolomid genotoxische, mutagene und kanzerogene Effekte aus (siehe S. 121). Für Temozolomid steht nur die Angabe aus der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] zur Verfügung. Das Umweltrisiko wird aufgrund des zu erwartenden Vorkommens als nicht signifikant bewertet. Das gemäß Stoffprofil erstellte ökologische Gefährdungspotenzial wird mit 1 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) bewertet. Die in Deutschland bilanzierte Jahresmenge betrug 80 kg (Tab. 10, S. 44).

2.1.1.7 Treosulfan, L01AB02

Das Vorkommen von Treosulfan im Wasserkreislauf wurde noch nicht untersucht. Die bilanzierte jährliche Verbrauchsmenge beträgt 80 kg (Tab. 10, S. 44). In Tests zeigte es sich als nicht leicht biologisch abbaubar. Die zytostatische Wirksamkeit geht nicht auf das Treosulfan selbst zurück sondern auf daraus gebildete Epoxide (siehe S. 109). Unverändertes Treosulfan wird nur zu 22% der applizierten Dosis ausgeschieden (24 h-Wert). In welcher Form der restliche Anteil ausgeschieden wird ist nicht bekannt.

2.1.1.8 Dacarbazin, L01AX04

Das Umweltvorkommen von Dacarbazin ist nicht bekannt. Mit einer bilanzierten Jahresmenge von 49 kg gehört es zu den weniger häufig eingesetzten Substanzen (Tab. 10, S. 44). Nach Applikation wird der Wirkstoff nur zu 20–50 % unmetabolisiert ausgeschieden. Die zytotoxische Wirkung geht auf Substanzen zurück, die durch hepatische Metabolisierung entstehen (siehe S. 123). Über deren Ausscheidung, Abbauverhalten oder Umweltvorkommen ist ebenfalls nichts bekannt. Im Tierversuch verursacht die Applikation von Dacarbazin mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen. Die Genotoxizität von Krankenhausabwasser konnte in einer Untersuchung nicht Dacarbazin (unter anderen Zytostatika), sondern vor allem Fluorchinolon-Antibiotika zugeordnet werden.

2.1.1.9 Methotrexat, L01BA01

Methotrexat wird zu 98 % biologisch abgebaut zum ebenfalls pharmakologisch aktiven 7-Hydroxymethotrexat. Auch im Körper werden bereits etwa 10 % der verabreichten Methotrexat-Dosis intrahepatisch zum 7-Hydroxymethotrexat metabolisiert (siehe S. 125). Diese Substanz wird nicht weiter abgebaut. Über das Umweltvorkommen und die Umweltrisiken von Methotrexat und seinem Metaboliten ist nichts bekannt. Dies ist erstaunlich, denn im Ergebnis der Bilanzierung steht die Substanz mit über 22 Tonnen Jahresverbrauch mit großem Abstand an erster Stelle (Tab. 10, S. 44)¹⁴. Im Tierversuch zeigte Methotrexat kein karzinogenes, aber ein mutagenes Potenzial. Das Medikament hat eine teratogene Wirkung.

¹⁴ die Kalkulation erfolgte mit einer Dosierungsabschätzung, vgl. 1.1.3.1, S. 7

2.1.1.10 Pemetrexed, L01BA04

Appliziertes Pemetrexed wird trotz Metabolisierung weitgehend unverändert mit dem Urin ausgeschieden (S. 128ff). Die in Deutschland bilanzierte Jahresmenge betrug knapp 14 kg (vgl. Tab. 10, S. 44). Der Wirkstoff wird nur in der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] aufgelistet. Das Umweltrisiko wird aufgrund des zu erwartenden Vorkommens als nicht signifikant bewertet. Das gemäß Stoffprofil erstellte ökologische Gefährdungspotenzial wird mit 3 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) bewertet, aufgrund fehlender Angaben zur Abbaubarkeit.

2.1.1.11 Mercaptopurin, L01BB02

Der Wirkstoff wird durchschnittlich nur zu 16% resorbiert und erhält seine Aktivität erst nach Metabolisierung zu Thioguanin-Nukleotiden sowie zu S-methylierten Nukleotiden. Etwa 7% des resorbierten Mercaptopurins werden unverändert wieder ausgeschieden. Resorbiertes Mercaptopurin wird ansonsten hauptsächlich zur inaktiven 6-Thioharnsäure oxidiert. Mercaptopurin ist potenziell genotoxisch, kanzerogen, mutagen und teratogen (vgl. S. 129). Die bilanzierte Jahresmenge betrug 58 kg (Tab. 10, S. 44). Mercaptopurin wird nur in der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] eingestuft. Aufgrund des zu erwartenden Umweltvorkommens wird ein Risiko nicht ausgeschlossen und insgesamt mit 4 bewertet (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Die Substanz ist nicht leicht biologisch abbaubar, allerdings nur gering ökotoxisch.

2.1.1.12 Tioguanin, L01BB03

Nach Applikation werden nur geringe Mengen unverändertes Tioguanin ausgeschieden. Bekannte Metaboliten sind 2-Amino-6-Methylthiopurin, 2-Hydroxy-6-Mercaptopurin, 6-Thioharnsäure und 6-Methylthioguanin (S. 132ff). Dieser Wirkstoff wird ebenfalls nur in der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] abgehandelt. Die Bewertung schließt (wie stets ohne Berücksichtigung der Metabolisierung) aufgrund des zu erwartenden Vorkommens ein Umweltrisiko nicht aus und beziffert das Gefährdungspotenzial mit 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Die Substanz ist bei hoher Ökotoxizität nicht leicht biologisch abbaubar. In der Bilanzierung wurden für Tioguanin allerdings lediglich 5,5 kg (vgl. Tab. 10, S. 44) bestimmt, insofern scheinen die schwedischen Ergebnisse für diesen Wirkstoff bezüglich des zu erwartenden Umweltvorkommens nicht übertragbar bzw. fraglich zu sein, denn in einer für Schweden publizierten Zytostatikabilanzierung taucht der Wirkstoff gar nicht auf [49, S. 43].

2.1.1.13 Cladribin, L01BB04

In den Arzneimittelinformationen gibt es keine weiteren Informationen zur Ausscheidung des unveränderten bzw. metabolisierten Wirkstoffes (S. 133ff). Für Cladribin selbst gibt es nur Daten der schwedischen Arzneimittelbewertung [107]. Das Umweltrisiko wird aufgrund des zu erwartenden Vorkommens als nicht signifikant bewertet. Das gemäß Stoffprofil erstellte ökologische Gefährdungspotenzial wird mit 5 (Skala

0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) bewertet, hauptsächlich aufgrund fehlender Daten zur Abbaubarkeit. Die in Deutschland bilanzierte Jahresmenge war mit rund 200 g sehr gering (Tab. 10, S. 44).

2.1.1.14 Cytarabin, L01BC01

Im Test ist Cytarabin zu 60 % biologisch abbaubar. Allerdings ist Cytarabin selbst nicht die pharmakologisch aktive Substanz, es wird erst im Körper zum aktiven Arabinosylcytosintriphosphat umgesetzt und in der Folge zum inaktiven Uracil-Metaboliten Ara-U abgebaut. Etwa 4–10 % des applizierten Cytarabins werden unverändert und etwa 71–96 % als Ara-U ausgeschieden (vgl. Seite 140). Es sind keine Angaben zur Umweltrelevanz (Vorkommen und Wirkungen) von Cytarabin oder seiner Metaboliten verfügbar. Mit knapp 546 kg Jahresverbrauch gehört die Substanz zu den häufig eingesetzten Wirkstoffen (Tab. 10, S. 44). Cytarabin wirkt im Tierversuch mutagen und teratogen.

2.1.1.15 Fluorouracil, L01BC02

Fluorouracil ist selbst nicht zytostatisch aktiv, sondern erst seine Metaboliten Fluorouridin-Triphosphat und Fluordesoxyuridin-Monophosphat. Etwa 20 % einer Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, in welcher Form die restlichen 80 % ausgeschieden werden, war aus der Literatur nicht ersichtlich (S. 142). Die Substanz steht mit einer bilanzierten Jahresmenge von über 2,4 Tonnen an dritter Stelle (Tab. 10, S. 44). Die Gabe von Fluorouracil erzeugte in Tests mutagene, reproduktionstoxische und teratogene Wirkungen.

Für Oberflächengewässer und Trinkwasser liegen keine Daten zum Vorkommen von Fluorouracil oder seinen Metaboliten vor. Bereits in kommunalem und Klinik-Abwasser liegt die Konzentration jedoch unterhalb der Nachweisgrenze. Die Angaben zur Eliminierung bzw. zum Abbauverhalten sind sehr widersprüchlich. Es wird von 100 % Abbau [58] bzw. überhaupt keinem Abbau [13] berichtet, was hier nicht geklärt werden kann. Mit einem $\log K_{OW} = -0,7$ ist Fluorouracil eine mobile Substanz.

In Ökotoxizitätstests wurden folgende Werte ermittelt:

EC ₁₀ <i>Desmodesmus subspicatus</i>	11 mg/l
EC ₁₀ <i>Daphnia magna</i>	1,3 mg/l
EC ₅₀ Klärschlamm	20 mg/l
EC ₅₀ <i>Vibrio fischeri</i>	300 mg/l
EC ₅₀ <i>Desmodesmus subspicatus</i>	21 mg/l
EC ₅₀ <i>Pseudomonas putida</i>	0,027 mg/l
EC ₅₀ <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	0,11 mg/l
EC ₅₀ <i>Daphnia magna</i>	25–36 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest mit Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	1,4 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest ohne Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	–
GreenScreen Assay mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,02 mg/l

LC ₅₀ (keine weiteren Angaben, aus [13])	4,7 mg/l
LOEC (keine weiteren Angaben, aus [13])	>26 mg/l

Die Ökotoxizität von Fluorouracil überdeckt, je nach Zielorganismus, einen sehr weiten Bereich. Mit einem EC₅₀-Wert <0,1 mg/l ist Fluorouracil gegenüber *Pseudomonas* als extrem toxisch zu bezeichnen und gegenüber *Pseudokirchneriella* (0,1–1 mg/l) als sehr toxisch. Während es gegen *Daphnia* immer noch schädlich wirkt (10–100 mg/l) ist die Wirkung auf *Vibrio* (>100 mg/l) als nicht toxisch bewertet [nach 36]. Insgesamt ist Fluorouracil als eine ökotoxikologisch kritische Substanz zu werten. Da Informationen zu den aktiven Metaboliten fehlen, kann das Risiko-Potenzial von Fluorouracil nicht umfassend bewertet werden.

2.1.1.16 Gemcitabin, L01BC05

Gemcitabin wird parenteral verabreicht, die orale Absorption ist unbekannt. Die Substanz bildet erst nach Aktivierung zytostatisch wirksame Metaboliten. Zu 99 % wird das pharmakologisch inaktive 2'-Deoxy-2',2'-difluoruridin ausgeschieden (siehe S. 146ff). Unter der Voraussetzung, dass keine Rückbildung aktiver Substanzen erfolgt, ist Gemcitabin hinsichtlich seiner Zytostatika-spezifischen Risikopotenziale (Genotoxizität, Mutagenität, Kanzerogenität, Teratogenität) damit wahrscheinlich ohne Bedeutung. Es wird mit 577 kg jedoch in relevanter Menge eingesetzt (Tab. 10, S. 44). Informationen zum Vorkommen und zur Bedeutung seiner Metaboliten liegen nicht vor. In der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] wird das sich aus dem (wie stets ohne Berücksichtigung der Metabolisierung) erwarteten Umweltvorkommen ableitende Toxizitätsrisiko als nicht signifikant beurteilt. Das aus den Stoffeigenschaften abgeleitete Gefährdungspotenzial wird mit 5 angegeben (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung), nach den dort offenbar vorliegenden Daten ist Gemcitabin nicht leicht biologisch abbaubar.

2.1.1.17 Capecitabin, L01BC06

Capecitabin wird p.o. appliziert, sehr gut resorbiert und im Körper weiter zum Fluorouracil (L01BC02) metabolisiert, d.h. es ist selbst nicht zytostatisch aktiv. Vom resorbierten Anteil werden zu 60 % inaktive Metaboliten ausgeschieden und nur 3 % unverändertes Capecitabin (vgl. S. 148). Die Risikobewertung entspricht ansonsten dem des Fluorouracil (siehe 2.1.1.15, S. 27), insbesondere aufgrund der vergleichbaren und sehr hohen Einsatzmenge von über 3,5 Tonnen (Tab. 10, S. 44). Das Umweltisiko wird von der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] als nicht signifikant eingeschätzt. Die Stoffeigenschaften ergeben für Capecitabin ein Gefährdungspotenzial von 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) – als Folge der schlechten Abbaubarkeit und der hohen Ökotoxizität. Die Bewertung des Umwelttrisikos verwundert etwas, insbesondere da Capecitabin auch in Schweden zu den häufig applizierten Zytostatika gehört [49, S. 43].

2.1.1.18 Vinblastin, L01CA01

Aufgrund der sehr geringen Fracht – bilanzierte Jahresmenge rund 390 Gramm – sind von Vinblastin derzeit keine Risiken zu erwarten. Über das Umweltvorkommen ist nichts bekannt. Im Abbautest OECD 301D [86] war Vinblastin zu 10 % biologisch abbaubar und im Test OECD 302B [88] zu 18 %. Vinblastin ist zytostatisch aktiv, wird aber im Körper zu ebenfalls aktiven Substanzen metabolisiert, insbesondere zu Deacetylvinblastinsulfat. Nur etwa 20 % unverändertes Vinblastin werden ausgeschieden (vgl. S. 152). Vinblastin hat vermutlich ein karzinogenes Potenzial.

2.1.1.19 Vincristin, L01CA02

Auch für Vincristin ist über das Umweltvorkommen nichts bekannt. Von dieser Substanz wurde eine Jahresmenge von ca. 370 Gramm errechnet (Tab. 10, S. 44). Somit ist sie ohne Relevanz. Im Test OECD 301D [86] ist Vincristin zu 30 % biologisch abbaubar. Vincristin wird im Körper metabolisiert – bis zu 20 % einer Dosis werden unverändert ausgeschieden, zusätzlich auch Metaboliten (vgl. S. 154). Vincristin löst mutagene Wirkungen aus.

2.1.1.20 Vindesin, L01CA03

Von Vindesin wurde in der Bilanzierung eine Jahresmenge von nur 55 Gramm berechnet (Tab. 10, S. 44). Die Substanz ist daher ohne Bedeutung. Im Test nach OECD 301D [86] war Vindesin zu 20 % biologisch abbaubar. Über das Umweltvorkommen und Umweltrisiken ist nichts bekannt. Zur Metabolisierung werden keine weiteren Informationen gegeben. Im Niedrigdosisbereich zeigte sich Vindesin als deutlich wirksamer wie Vinblastin und Vincristin (siehe S. 156). Für Vindesin wird in der Therapie ein embryotoxisches und teratogenes Risiko gesehen.

2.1.1.21 Etoposid, L01CB01

Zum Umweltvorkommen von Etoposid liegen keine Informationen vor. Es wird mit einer bilanzierten Jahresmenge von 137 kg eingesetzt (Tab. 10, S. 44). Etoposid ist ein unmittelbar wirkendes Zytostatikum, es wird aber im Körper metabolisiert. Unklar ist, ob Metaboliten ebenfalls pharmakologisch aktiv sind. Etwa 40 % des Wirkstoffes werden unverändert ausgeschieden (siehe S. 158). Etoposid ist im Tierversuch embryotoxisch und teratogen und die Substanz ist mutagen. Eine karzinogene Wirkung muss angenommen werden.

In Ökotoxizitätstests wurden folgende Werte ermittelt:

EC ₅₀ <i>Pseudomonas putida</i>	630 mg/l
EC ₅₀ <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	250 mg/l
EC ₅₀ <i>Daphnia magna</i>	30 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest mit Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	2,4 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest ohne Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	6,4 mg/l
GreenScreen Assay mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	150 mg/l

Die Genotoxizität von Krankenhausabwasser konnte in einer Untersuchung nicht Etoposid (und drei weiteren Zytostatika), sondern vor allem Fluorchinolon-Antibiotika zugeordnet werden [52].

Mit EC₅₀-Werten zwischen 10 und 100 wird Etoposid als umweltschädlich [nach 36] eingestuft. Die schwedische Arzneimittelbewertung [107] schließt für Etoposid aufgrund des zu erwartenden Vorkommens ein Umweltrisiko nicht aus und beziffert das Gefährdungspotenzial mit 3 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung), Grund sind jedoch fehlende Daten zur biologischen Abbaubarkeit.

2.1.1.22 Paclitaxel, L01CD01

Paclitaxel wird intravenös verabreicht und im Körper metabolisiert. Der Stoffwechsel ist noch nicht voll aufgeklärt (S. 161ff). Nur rund 1–13% des Wirkstoffes werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Derzeit bekannte Metabolite sind 6 α -Hydroxypaclitaxel, 3'-p-Hydroxypaclitaxel und 6 α -3'-p-Dihydroxypaclitaxel. In der Bilanzierung wurden für Paclitaxel 22 kg (vgl. Tab. 10, S. 44) bestimmt.

In Ökotoxizitätstests wurde für Paclitaxel folgender Wert ermittelt:

NOEC *Daphnia magna* 0,74 mg/l

Paclitaxel ist leicht biologisch abbaubar. Die schwedische Arzneimittelbewertung [107] schließt aufgrund des zu erwartenden Vorkommens (die Metabolisierung wird hier generell nicht berücksichtigt) ein Umweltrisiko nicht aus und beziffert das Gefährdungspotenzial mit 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Die Substanz ist bei hoher Ökotoxizität und zu vermutender Bioakkumulation allerdings biologisch leicht abbaubar.

2.1.1.23 Docetaxel, L01CD02

Das intravenös applizierte Docetaxel wird ebenfalls metabolisiert (S. 163ff). Es wird vorwiegend in den Fäzes ausgeschieden, zu 80% in Form von vier identifizierten, pharmakologisch nicht mehr aktiven Metaboliten. Unveränderte Substanz wird mit den Fäzes kaum ausgeschieden. In der Bilanzierung wurde für Docetaxel in Deutschland nur ein recht geringer Verbrauch von 25 kg (vgl. Tab. 10, S. 44) erfasst.

In Ökotoxizitätstests wurden für Docetaxel folgende Werte ermittelt:

EC₅₀ (48h) *Daphnia magna*..... 3,7 mg/l

EC₅₀ (72h) *Scenedesmus subspicatus* 0,545 mg/l

Die Substanz ist somit als sehr toxisch (0,1–1 mg/l) bzw. als toxisch (1–10 mg/l) zu bezeichnen [nach 36]. Docetaxel zersetzt sich durch Hydrolyse mit einer Halbwertszeit von 28 Tagen bei pH 7.

In der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] wurde Docetaxel das maximale Gefährdungspotenzial von 9 zugewiesen (Skala 0–9). Der Stoff ist demnach nicht abbaubar und sehr toxisch. Angaben zur Bioakkumulation fehlen allerdings und wie

dort üblich bleibt bei der Bewertung die Metabolisierung unberücksichtigt. Unter dieser Voraussetzung wird ein Umweltrisiko nicht ausgeschlossen.

2.1.1.24 Doxorubicin, L01DB01

Zum Umweltvorkommen von Doxorubicin ist nichts bekannt, der derzeitige Jahresverbrauch von rund 20 kg (Tab. 10, S. 44) ist jedoch gering. Es ist ohne metabolische Aktivierung unmittelbar zytostatisch wirksam. Doxorubicin wird hepatisch metabolisiert, das ebenfalls pharmakologisch aktive Doxorubicinol ist der wichtigste Metabolit. Über die Ausscheidungsrate des unveränderten Wirkstoffes bzw. von aktiven Metaboliten werden keine Angaben gemacht. Doxorubicin wird durch Spaltung der Glykosidbindung inaktiviert. Doxorubicin ist mutagen und im Tierversuch kanzerogen, auch nach nur einmaliger Gabe (vgl. S. 168ff).

In Ökotoxizitätstests wurden folgende Werte ermittelt:

EC ₅₀ <i>Pseudomonas putida</i>	>1.000 mg/l
EC ₅₀ <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	13 mg/l
EC ₅₀ <i>Daphnia magna</i>	2,0 mg/l
EC ₅₀ (48h) <i>Daphnia magna</i>	9,9 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest mit Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	0,074 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest ohne Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	0,098 mg/l
GreenScreen Assay mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2,8 mg/l

Als Anthracyclin wird Doxorubicin an Klärschlamm adsorbiert und somit vermutlich weitgehend eliminiert. Trotzdem wird es mit EC₅₀-Werten zwischen 1 und 10 als umwelttoxisch eingestuft [nach 36]. Für Norwegen wurde ein PEC/PNEC-Wert von 0,0000146 berechnet, ohne Aussagen zur Abbaubarkeit und zur Bioakkumulation. Die schwedische Arzneimittelbewertung [107] führt Doxorubicin ebenfalls auf, allerdings nur mit unvollständigen Angaben zur Ökotoxizität und der Aussage, dass aufgrund der Verbrauchsmenge keine signifikante Akutwirkung zu erwarten ist.

2.1.1.25 Daunorubicin, L01DB02

Zum Umweltvorkommen von Daunorubicin gibt es keine Informationen, was angesichts der bilanzierten Jahresmenge von 2,8 kg nicht verwundert (Tab. 10, S. 44). Daunorubicin ist ebenfalls unmittelbar zytostatisch wirksam und bildet im Körper sowohl pharmakologisch aktive als auch inaktive Metaboliten. Über die Ausscheidung von Daunorubicin und seiner Metaboliten liegen keine Informationen vor. Die Substanz ist mutagen und im Tierversuch kanzerogen, embryotoxisch und teratogen (siehe S. 170ff). Als Anthracyclin wird Daunorubicin ebenfalls an Klärschlamm adsorbiert und somit vermutlich weitgehend eliminiert.

2.1.1.26 Epirubicin, L01DB03

Das Vorkommen von Epirubicin in der Umwelt ist unbekannt – der Jahresverbrauch von rund 22 kg ist jedoch sehr klein (Tab. 10, S. 44). Die Substanz wird im Körper metabolisiert und ist selbst zytostatisch aktiv. Aktiver Metabolit – wenn auch zehnmal

schwächer – ist das Epirubicinol. Inaktive Metaboliten sind: Epirubicinol-Glukuronid, Epirubicin-Glukuronid sowie vier Aglykone. Etwa 6–7 % einer Epirubicin-Dosis werden unverändert ausgeschieden und weniger als 5 % als inaktive Glukuronide und geringere Anteile als Epirubicinol (siehe S. 172ff). Epirubicin wirkt mutagen und im Tierversuch kanzerogen und embryotoxisch. Teratogenität wurde nicht beobachtet, wird aber nicht ausgeschlossen.

Als Anthracyclin wird auch Epirubicin an Klärschlamm adsorbiert und somit vermutlich weitgehend eliminiert. Der Wirkstoff ist im Test nicht leicht biologisch abbaubar.

2.1.1.27 Mitoxantron, L01DB07

Für Mitoxantron konnte nur eine minimale Jahresmenge von 1,1 kg bilanziert werden (Tab. 10, S. 44), zum Vorkommen in der Umwelt liegen keine Informationen vor. Die Substanz wird zu 65 % als unverändertes Mitoxantron ausgeschieden und zu 35 % in Form nicht aktiver Metabolite (siehe S. 177ff). Im Test OECD 301 D [86] war Mitoxantron nicht leicht biologisch abbaubar. Mitoxantron wird oral nur schlecht absorbiert. Die Substanz wirkt mutagen.

2.1.1.28 Bleomycin, L01DC01

Die Bilanzierung der Jahresmenge ergab für Bleomycin die minimale Menge von 1,6 kg (Tab. 10, S. 44), für die keine besonderen Umweltauswirkungen zu vermuten sind. Nachweise über ein Vorkommen in der Umwelt sind nicht bekannt. Die Genotoxizität von Krankenhausabwasser konnte in einer Untersuchung nicht Bleomycin (und drei weiteren Zytostatika), sondern vor allem Fluorochinolon-Antibiotika zugeordnet werden [52]. Nach einer Bleomycin-Injektion werden 60–70 % des Wirkstoffes unverändert ausgeschieden (vgl. S. 179ff). Bleomycin wirkt mutagen, karzinogen und teratogen.

2.1.1.29 Mitomycin, L01DC03

Für Mitomycin wurde in der Bilanzierung nur der sehr geringe Jahresverbrauch von 1,4 kg bilanziert (Tab. 10, S. 44). In den Fachinformationen für Arzneimittel werden zur Wirkstoffaufnahme und -ausscheidung nur wenige Angaben gemacht (S. 181ff). Mitomycin ist mit schwankender Rate oral resorbierbar und wird im Körper teilweise metabolisiert. Laut Information aus der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] ist Mitomycin nicht biologisch abbaubar, ökotoxisch aber nicht bioakkumulierend. Die Bewertung des Gefährdungspotenzials ergibt den Wert von 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung).

2.1.1.30 Cisplatin, L01XA01

Zum Vorkommen von Cisplatin in der Umwelt gibt es keine Publikationen. Die bilanzierte Jahresmenge von 46 kg ist allerdings auch nicht besonders hoch (Tab. 10, S. 44). Etwa 75 % des verabreichten Cisplatin gelangen als pharmakologisch aktives

Monoaqua-Cisplatin in die Kläranlage (eine Metabolisierung des Cisplatin ist nicht beschrieben, vgl. S. 183ff). Bezogen auf die Platinfracht tragen alle Platin-Zytostatika nur zu einem geringeren Teil zum Platin-Gehalt des Abwassers bei. Cisplatin wirkt mutagen und im Tierversuch auch karzinogen. Eine embryotoxische und teratogene Wirkung wurde ebenfalls nachgewiesen.

Cisplatin war im OECD-Screening-Test [87] zu 0 % biologisch abbaubar, wird aber im Abwasser und in der Kläranlage zu 92–96 % durch Adsorption eliminiert. Die Genotoxizität von Krankenhausabwasser konnte in einer Untersuchung nicht Cisplatin (und drei weiteren Zytostatika), sondern vor allem Fluorochinolon-Antibiotika zugeordnet werden [52].

In Ökotoxizitätstests wurden folgende Werte ermittelt:

EC ₅₀ <i>Pseudomonas putida</i>	1,2 mg/l
EC ₅₀ <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	2,3 mg/l
EC ₅₀ <i>Daphnia magna</i>	0,64 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest mit Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	0,17 mg/l
Gentox-SOS-Chromotest ohne Aktivierung <i>Escherichia coli</i>	0,09 mg/l
GreenScreen Assay mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,44 mg/l

Mit EC₅₀-Werten 0,1–1 mg/l wird Cisplatin als sehr toxisch für Wasserlebewesen beurteilt [nach 36]. Die schwedische Arzneimittelbewertung [107] stellt ebenfalls die hohe Ökotoxizität fest und zusätzlich keine Tendenz zur Bioakkumulation, hat aber keine Angaben zur Abbaubarkeit. Das Gefährdungspotenzial wird mit 6 bewertet (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung).

2.1.1.31 Carboplatin, L01XA02

Mit rund 106 kg bilanziertem Verbrauch ist Carboplatin die bedeutendste der drei zytostatischen Platin-Verbindungen (Tab. 10, S. 44). Trotzdem liegen auch für diesen Wirkstoff zum Umweltvorkommen, zur Umwelt-Toxizität und zur Metabolisierung (siehe S. 185ff) keine Informationen vor. Carboplatin ist mutagen und vermutlich auch kanzerogen. Im Abwasser werden 72 % des Carboplatins durch Elimination entfernt. Bezogen auf die Platinfracht tragen alle Platin-Zytostatika nur zu einem geringeren Teil zum Platin-Gehalt des Abwassers bei. Eine Beurteilung zur Bedeutung von Carboplatin kann nicht abgegeben werden. Die schwedische Arzneimittelbewertung [107] stuft das Gefährdungspotenzial mit 4 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) ein, allerdings vorwiegend aufgrund fehlender Angaben.

2.1.1.32 Oxaliplatin, L01XA03

Oxaliplatin wird nach parenteraler Applikation überwiegend metabolisiert. Mehrere Metabolite sind pharmakologisch aktiv, d.h. zytotoxisch, z.B. Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe. Es werden auch einige inaktive Verbindungen gebildet. Nähere Informationen zu den Mengenverhältnissen werden nicht gegeben. Oxaliplatin ist im Tierversuch mutagen und vermutlich auch karzinogen (vgl. S. 186). Messungen zum Vorkommen von Oxaliplatin und seinen aktiven Metaboliten in der

Umwelt liegen nicht vor, allerdings ist die bilanzierte Menge von derzeit jährlich 12 kg auch ohne Bedeutung (Tab. 10, S. 44). Bezogen auf die Platinfracht tragen alle Platin-Zytostatika nur zu einem geringeren Teil zum Platin-Gehalt des Abwassers bei. Im OECD-Test 301B [85] wurde für Oxaliplatin keinerlei Abbau (0%) gefunden. Die Verbindung unterliegt mit einer Halbwertszeit von ca. 27 Tagen einer Hydrolyse (25°C, pH 7). In der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] erhält Oxaliplatin ein Gefährdungspotenzial von 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Die Substanz ist demnach nicht leicht biologisch abbaubar und ökotoxisch (wenngleich noch nicht umfassend untersucht). Ein Umweltrisiko kann nach schwedischer Ansicht nicht ausgeschlossen werden.

2.1.1.33 Methylaminolevulinat, L01XD03

Vom topisch angewandten Methylaminolevulinat wurde in der Bilanzierung in Deutschland kein Verbrauch erfasst. Der Wirkstoff ist ein Prodrug (S. 201ff), zur Bildung von Metaboliten liegen keine Informationen vor. Nur etwa 0,3 % einer applizierten Dosis werden jedoch resorbiert. Dieser Wirkstoff erhält in der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] ein Gefährdungspotenzial von 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Er ist nicht leicht biologisch abbaubar und stark ökotoxisch.

2.1.1.34 Imatinib, L01XE01

Imatinib wird nach oraler Gabe sehr gut resorbiert. Zusammen mit seinem N-Demethyl-Metaboliten ist es zytostatisch aktiv. Etwa 35 % des resorbierten Anteils sind nicht aktive Metaboliten. Etwa 25 % der Imatinib-Dosis werden unverändert ausgeschieden, zum N-Demethyl-Metaboliten liegen keine Informationen vor. Eine Imatinib-Gabe löst im Säugetier genotoxische Wirkungen aus und im Tierversuch mutagene, kanzerogene, reproduktionstoxische und teratogene. Im Medikament sind herstellungsbedingt mutagene Verunreinigungen aus der Imatinib-Synthese enthalten (siehe S. 203ff). Imatinib wird in Deutschland mit 806 kg in größerer Menge eingesetzt (Tab. 10, S. 44). Die schwedische Arzneimittelbewertung [107] ordnet Imatinib ein Gefährdungspotenzial von 5 zu (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Imatinib ist nicht leicht biologisch abbaubar und relativ ökotoxisch. Imatinib werden in Schweden keine signifikanten Umweltkonzentrationen prognostiziert, obwohl die Substanz bei den Kosten Spitzenreiter einer schwedischen Zytostatikabilanzierung war [49, S. 43].

2.1.1.35 Erlotinib, L01XE03

Erlotinib wird nach oraler Aufnahme intensiv hepatisch metabolisiert (S. 207ff). Zwei identifizierte Hauptmetabolite (OSI-420 und OSI-413) sind pharmakologisch aktiv. Weniger als 2 % einer applizierten Erlotinib-Dosis werden unverändert ausgeschieden. In Deutschland wurde für Erlotinib ein Jahresverbrauch von lediglich 10 kg bilanziert (Tab. 10, S. 44). In sofern erscheint es als bedeutungslos. In der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] ist der Wirkstoff als nicht leicht biologisch abbaubar und

ökotoxisch eingestuft. Bei unvollständiger Datenlage erhält er ein Gefährdungspotenzial von 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung). Insgesamt wird das Umweltrisiko für Erlotinib in Schweden als nicht signifikant bewertet.

2.1.1.36 Sunitinib, L01XE04

Auch Sunitinib wird nach oraler Resorption metabolisiert und der Hauptmetabolit ist ebenfalls zytostatisch wirksam. Rund 74–87 % einer ausgeschiedenen Dosis sind somit weiterhin pharmakologisch aktiv (S. 209ff), nähere Informationen werden in den Fachinformationen nicht genannt. In Deutschland wurde ein Jahresverbrauch von nur 860 g Sunitinib berechnet (Tab. 10, S. 44). Sunitinib hat in der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] ein Gefährdungspotenzial von 6 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) erhalten. Daten zur biologischen Abbaubarkeit fehlen dabei, allerdings ist die Ökotoxizität sehr hoch.

2.1.1.37 Dasatinib, L01XE06

Nach guter oraler Resorption unterliegt Dasatinib einer intensiven Metabolisierung (S. 214ff). Es wird vorwiegend mit den Fäzes ausgeschieden, der Anteil an unverändertem Wirkstoff beträgt nur 19%. Angaben zu Metaboliten werden in den Fachinformationen nicht gemacht. Für Dasatinib wurden in der Bilanzierung für Deutschland keine Verbräuche gefunden. Auch für Dasatinib liegen nur Angaben aus der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] vor. Danach ist der Stoff nicht leicht biologisch abbaubar und – bei unvollständiger Datenlage – sehr ökotoxisch¹⁵.

2.1.1.38 Hydroxycarbamid, L01XX05

Hydroxycarbamid wird sehr gut resorbiert. Die weiteren Kenntnisse sind sehr begrenzt. Unbekannt sind sowohl der Wirkmechanismus als auch die Metabolisierung und die Ausscheidungsraten von Muttersubstanz oder Metaboliten. Die Gabe von Hydroxycarbamid verursacht im Tierversuch Teratogenität. Genotoxizität wurde ebenfalls nachgewiesen (siehe S. 219ff). Hydroxycarbamid wird sehr häufig eingesetzt, mit einer berechneten Wirkstoffmenge von 5.377 kg erreicht es hinter Methotrexat Rang 2 der Gesamtliste (Tab. 10, S. 44). Nach Information der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] ist Hydroxycarbamid leicht biologisch abbaubar und nur wenig ökotoxisch. Bei vollständiger Datenlage erreicht es ein Gefährdungspotenzial von 1 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) und wird insgesamt als nicht signifikant beurteilt.

2.1.1.39 Topotecan, L01XX17

Topotecan wird intravenös verabreicht und teilweise metabolisiert, ein N-Desmethyl-Derivat ist ebenfalls zytotoxisch wirksam (S. 228ff). Etwa 51 % der wiedergefundenen Dosis waren nicht metabolisiertem Topotecan zuzurechnen. In Deutschland wurde in der Bilanzierung nur eine Gesamtmenge von 400 g berechnet (Tab. 10, S. 44). Der

¹⁵ das angegebene Gefährdungspotenzial von 9 ist aus den Angaben nicht nachvollziehbar

Wirkstoff erhält in der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] ein Gefährdungspotenzial von 1 (Skala 0–9, 9 entspricht der maximalen Gefährdung) und ist biologisch leicht abbaubar. Negative Umweltwirkungen können nach der schwedischen Beurteilung trotzdem nicht ausgeschlossen werden.

2.1.1.40 Bortezomib, L01XX32

Zu Bortezomib liegen nur sehr eingeschränkte Angaben vor. Nach intravenöser Gabe wird es metabolisiert, wobei die deboronierten Hauptmetabolite nicht mehr zytostatisch wirksam sind (S. 239ff). Die bilanzierte Gesamtmenge betrug in Deutschland lediglich 140 g (Tab. 10, S. 44).

In Ökotoxizitätstests wurden folgende Werte ermittelt:

EC ₅₀ (72h) <i>Scenedesmus subspicatus</i>	0,3 mg/l
EC ₅₀ (48h) <i>Daphnia magna</i>	0,45 mg/l
NOEC <i>Brachydanio rerio</i>	0,46 mg/l

Die EC₅₀-Werte belegen für Bortezomib eine sehr toxische Umweltwirkung [36]. In Norwegen wurde für den Wirkstoff ein PEC/PNEC-Verhältnis von 0,1 berechnet. Auch gemäß der schwedischen Arzneimittelbewertung [107] ist der Wirkstoff sehr ökotoxisch (weitere Angaben liegen dort nicht vor und es wird auch kein Gefährdungspotenzial berechnet. Trotzdem wird Bortezomib in Schweden kein signifikantes Umweltrisiko zugeschrieben.

2.1.2 Relevanz weiterer Wirkstoffe

Für die folgenden Zytostatika sind in dieser Studie Jahresverbräuche von mehr als 50 kg ermittelt und in der Literaturrecherche keine Informationen erhalten worden (siehe Tab. 10, S. 44). Angaben zur Persistenz und zu Umweltrisiken der Wirkstoffe und/oder ihrer aktiven Metaboliten fehlen. Trotzdem werden die Substanzen kurz besprochen und bezüglich ihres Risikopotenzials diskutiert.

2.1.2.1 Antikörper Rituximab, L01XC02 / Trastuzumab, L01XC03 / Cetuximab, L01XC06

Obwohl Angaben dazu fehlen, kann angenommen werden, dass die parenteral applizierten Antikörper nicht intakt ausgeschieden werden können, sondern nur in Form von Abbauprodukten. Unabhängig von der Ausscheidungsform ist weiterhin anzunehmen, dass in der Umwelt ein schneller und vollständiger Abbau von Antikörpern bis auf Aminosäure-Ebene erfolgt. Sowohl für peroral oder durch Endozytose aufgenommene intakte Antikörper kann weiterhin angenommen werden, dass sie durch Proteasen abgebaut werden. Die Substanzklasse der Antikörper erscheint unter diesen Annahmen als unproblematisch. Gemäß der Einstufung des EMEA-Leitfadens [32] sind für in Arzneimitteln als Wirkstoffe eingesetzte Proteine generell keine Umweltrisiken anzunehmen. Für die Diskussion dieser Frage siehe Kapitel 2.5.2.1, S. 69.

2.1.2.2 Irinotecan, L01XX19

Irinotecan wird in Deutschland mit insgesamt rund 54 kg in relativ geringer Menge eingesetzt (Tab. 10, S. 44). die Resorption ist unbekannt, denn die Gabe erfolgt parenteral. Sowohl Irinotecan als auch sein Metabolit SN-38 sind zytostatisch aktiv – beide zusammen werden zu >60% einer Dosis ausgeschieden. Die Applikation von Irinotecan verursachte im Tierversuch Mutagenität, aber keine Kanzerogenität (vgl. S. 230ff).

2.1.2.3 Fazit aus der Literaturstudie

Derzeit kann keine gut begründete Abschätzung des Umweltrisikos aus der Zytostatikaanwendung erstellt werden. Einerseits liegen aus der publizierten Literatur nur beschränkte Informationen über relativ wenige Wirkstoffe vor. Von insgesamt 110 identifizierten Wirkstoffen der ATC-Gruppe L01 werden durch die Referenzen nur 40 Wirkstoffe abgedeckt. Zu vielen Wirkstoffen gibt es nur eine einzige oder nur sehr wenige Angaben. Die meisten Angaben betreffen nur die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Ifosfamid, Fluorouracil sowie Cis- und Carboplatin. Derzeit generell nicht erfasst werden Metabolite und Transformationsprodukte der Wirkstoffe. Dies gilt gerade auch für ausgewiesene Prodrugs wie Cyclophosphamid, Ifosfamid und Fluorouracil, die sowohl häufiger eingesetzt als auch bezüglich ihrer möglichen Umwelteffekte schon länger diskutiert werden.

Die Referenzen stellen ebenfalls heraus, dass zur Bewertung von chronischen Umweltwirkungen im Niedrigdosisbereich keine geeigneten Modelle zur Verfügung stehen, um entsprechende PNEC-Werte abzuleiten. Eine weitere Unsicherheit stellen kumulative oder synergistische Wirkungen dar. Eine Referenz zieht das Fazit, dass für die bislang in der Umwelt (einschließlich Trinkwasser) nachgewiesenen Arzneimittelspuren keine humantoxikologischen Wirkungen abzuschätzen sind [26].

Im Vergleich zu anderen Arzneimittelwirkstoffen sind die bislang bei Zytostatika gefundenen Umweltkonzentrationen eher gering. Die Mehrzahl der Substanzen dieser therapeutischen Arzneimittelgruppe bleibt bezüglich der akuten Toxizitätswerte (PNEC gegenüber Algen, Daphnien und Fischen) hinter denen anderer therapeutischer Gruppen zurück. Nur relativ wenige Wirkstoffe sind als ausgesprochen ökotoxisch zu bewerten. Für Stoffe mit unmittelbar genotoxischer, d.h. die DNA schädigende Wirkung, kann jedoch keine Wirkschwelle im Niedrigdosisbereich angenommen werden [siehe Diskussion in Kapitel 2.5, S. 67ff].

2.1.3 Rote Liste

Das Arzneimittelverzeichnis Rote Liste (im Folgenden als Rote Liste bezeichnet) wird von der Rote Liste Service GmbH¹⁶ herausgegeben. Sie liefert ein Verzeichnis der

¹⁶ Rote Liste Service GmbH
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt/Main

Fertigarzneimittel für Deutschland, einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte.

Die Rote Liste verwendet zur Einteilung von Arzneimitteln einen bis zu 9-stelligen Code, schlüsselt aber nur teilweise bis zu den einzelnen Wirkstoffen auf. In der Roten Liste sind Zytostatika in der Arzneimittelgruppe mit der Ziffer 86 enthalten: 86. *Zytostatika, andere antineoplastische Mittel u. Protektiva*. Als Antineoplastische Mittel (86.1) gelten dabei sowohl die *Zytostatika* im engeren Sinne (86.1.1), *andere antineoplastische Mittel* (86.1.2.) mit z.B. den Platinverbindungen als auch *Endokrin wirkende antineoplastische Mittel* (86.1.3).

Nur die Wirkstoffe von Medikamenten mit den Ziffern 86.1.1 und 86.1.2, die eine substantiell zelltoxische Wirkung entfalten, sind in diesem Gutachten eingeschlossen. Anti-Tumor-Wirkungen, die auf anderen Mechanismen, wie z.B. Hormon- oder Immunwirkungen beruhen, werden nicht berücksichtigt.

Nicht zu den eigentlich antineoplastisch wirksamen Substanzen zählen damit die Ziffern 86.2, *Protektiva / Antidota für die antineoplastische Therapie zur Verringerung der Toxizität von antineoplastisch wirkenden Stoffen* sowie 86.3.C, *Additiva aus Enzymen, Organen und / oder Mikroorganismen*.

In Tab. 4 sind die Wirkstoffgruppen bzw. Einzelsubstanzen der Antineoplastischen Mittel (Ziffer 86.1, ohne 86.2 und 86.3¹⁷) wiedergegeben. Eingetragen ist die Zahl der in jeder Gruppe verfügbaren Arzneimittel (Stand Juli 2007).

Tab. 4: Antineoplastische Medikamente und Wirkstoffe der Roten Liste (Ziffern 86.1 u. 86.2)

Code-Ziffer	Bezeichnung	Zahl
86.1.	Antineoplastische Mittel	278
86.1.1.	Zytostatika	177
86.1.1.A.	Pflanzliche Zytostatika	34
86.1.1.A.1.	Einzelstoffe	26
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	26
86.1.1.A.1.2.	Andere Einzelstoffe (unbesetzt)	0
86.1.1.A.2.	Kombinationen	8
86.1.1.B.	Chemisch definierte Zytostatika	143
86.1.1.B.1.	Einzelstoffe	142
86.1.1.B.1.1.	Alkaloide u. Podophyllotoxine	23
86.1.1.B.1.1.1.	Vinca-Alkaloide u. Analoga	11
86.1.1.B.1.1.1.1.	Vinblastin	1
86.1.1.B.1.1.1.2.	Vincristin	6
86.1.1.B.1.1.1.3.	Andere Vinca-Alkaloide u. Analoga	4
86.1.1.B.1.1.2.	Podophyllotoxinderivate	12
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	12
86.1.1.B.1.1.2.2.	Andere Podophyllotoxinderivate (unbesetzt)	0
86.1.1.B.1.2.	Alkylanzien	28
86.1.1.B.1.2.1.	Nitrosoharnstoffe	3
86.1.1.B.1.2.2.	Stickstofflost-Analoga	17

¹⁷ komplette Liste siehe Anhang, S. 85

Code-Ziffer	Bezeichnung	Zahl
86.1.1.B.1.2.2.1.	Cyclophosphamid	2
86.1.1.B.1.2.2.2.	Estramustin	6
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	9
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	8
86.1.1.B.1.3.	Antibiotika, zytotoxische	39
86.1.1.B.1.3.1.	Anthracycline u. verwandte Substanzen	27
86.1.1.B.1.3.1.1.	Daunorubicin	1
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	10
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verwandte Substanzen	16
86.1.1.B.1.3.2.	Andere Antibiotika, zytotoxische	12
86.1.1.B.1.3.2.1.	Bleomycin	3
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	8
86.1.1.B.1.3.2.3.	Sonstige Antibiotika, zytotoxische	1
86.1.1.B.1.4.	Antimetabolite	41
86.1.1.B.1.4.1.	Folsäure-Analoga	17
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	16
86.1.1.B.1.4.1.2.	Andere Folsäure-Analoga	1
86.1.1.B.1.4.2.	Purin-Analoga	5
86.1.1.B.1.4.3.	Pyrimidin-Analoga	19
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	7
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	10
86.1.1.B.1.4.3.3.	Andere Pyrimidin-Analoga	2
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelstoffe)	11
86.1.1.B.2.	Kombinationen	1
86.1.2.	Andere antineoplastische Mittel	52
86.1.2.B.	Andere antineoplastische Mittel, chemisch definiert	43
86.1.2.B.1.	Einzelstoffe	43
86.1.2.B.1.1.	Platinverbindungen	23
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	12
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	9
86.1.2.B.1.1.3.	Andere Platinverbindungen	2
86.1.2.B.1.2.	Sonstige antineoplastische Mittel, chemisch definiert (Einzelstoffe)	20
86.1.2.B.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.1.2.C.	Andere antineopl. Mittel aus Enzymen, Organen u./oD. Mikroorganismen	9
86.1.2.C.1.	Einzelstoffe	9
86.1.2.C.1.1.	Andere antineoplastische Mittel aus Enzymen	3
86.1.2.C.1.2.	Andere antineoplastische Mittel aus Organen	6
86.1.2.C.1.2.1.	Monoklonale Antikörper	6
86.1.2.C.1.2.2.	Sonstige antineoplastische Mittel aus Organen (unbesetzt)	0
86.1.2.C.1.3.	Andere antineoplastische Mittel aus Mikroorganismen (unbesetzt)	0
86.1.2.C.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0

2.1.4 Gelbe Liste

Die Gelbe Liste (Gelbe Liste Pharmindex) ist ebenfalls ein deutsches Arzneimittelverzeichnis und wird von der Medizinische Medien Informations GmbH¹⁸ herausgegeben. In der Gelben Liste werden Arzneimittel nach der von der Weltgesundheitsorganisation WHO (World Health Organization) verwendeten ATC-Systematik (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) eingeteilt und kodiert. Diese wird auch in den Verbrauchs-Statistiken des WIdO (vgl. Kapitel 1.1.3.1, S. 7) angewandt.

Je nach Arzneimittelgruppe kann sich die ATC-Systematik von der Einteilung in der Roten Liste sehr unterscheiden. Bei den Zytostatika ist die Einteilung jedoch sehr ähnlich – auch in der Gelben Liste sind Zytostatika in einer einzigen Gruppierung enthalten.

Die Code-Ziffer L umfasst *Antineoplastische und immunmodulierende Mittel*, die eigentlichen Zytostatika – d.h. zelltoxisch wirksame Substanzen – sind alle unter der Code-Ziffer L01, *Antineoplastische Mittel*, enthalten. Durch Hinzufügen einer weiteren Ziffer wird der Wirkmechanismus kodiert und nachfolgend die Substanzklasse. Die letzte Ziffer des von der Gelben Liste verwendeten obligat 7-stelligen ATC-Codes identifiziert stets die Einzel-Wirkstoffe und nur in Ausnahmefällen auch Wirkstoff-Kombinationen. Somit geben die ATC-Codes der Gruppe L01 sämtliche verwendeten Wirksubstanzen wieder.

Die insgesamt 114 Zytostatika-Codes (110 Wirkstoffe und vier Kombinationen) des deutschen ATC-Verzeichnisses sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt, jede Wirkstoffgruppe separat und nach den Codes aufsteigend sortiert. Im Vergleich mit der WHO-Codierung enthält das deutsche Verzeichnis vier zusätzliche Codes, zwei für pflanzliche Präparate, einen zusätzlichen für Wirkstoffkombinationen sowie den Einzelstoff Bendamustin (L01AA09). Im Folgenden werden die einzelnen ATC-Codes aufgeführt, die Tabellen nennen ebenfalls die internationalen Bezeichnungen (International Nonproprietary Names, INN)¹⁹ in Englisch und in Deutsch.

Tab. 5: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01A), Alkylierende Mittel
(Substanzen ohne in Deutschland dokumentierten Verbrauch sind *kursiv*)

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01AA	Stickstofflost-Analoga	L01AA01	Cyclophosphamid	Cyclophosphamide
L01AA	Stickstofflost-Analoga	L01AA02	Chlorambucil	Chlorambucil
L01AA	Stickstofflost-Analoga	L01AA03	Melphalan	Melphalan
<i>L01AA</i>	<i>Stickstofflost-Analoga</i>	<i>L01AA05</i>	<i>Chlormethin</i>	<i>Chlormethine</i>
L01AA	Stickstofflost-Analoga	L01AA06	Ifosfamid	Ifosfamide
L01AA	Stickstofflost-Analoga	L01AA07	Trofosfamid	Trofosfamide
<i>L01AA</i>	<i>Stickstofflost-Analoga</i>	<i>L01AA08</i>	<i>Prednimustin</i>	<i>Prednimustine</i>

¹⁸ Medizinische Medien Informations GmbH
Am Forsthaus Gravenbruch 7
63263 Neu-Isenburg

¹⁹ die INN-Nomenklatur wird von der WHO erstellt (www.who.int/medicines/services/inn/en/)

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01AA	Stickstofflost-Analoga	L01AA09	Bendamustin	–
L01AB	Alkylsulfonate	L01AB01	Busulfan	Busulfan
L01AB	Alkylsulfonate	L01AB02	Treosulfan	Treosulfan
<i>L01AB</i>	<i>Alkylsulfonate</i>	<i>L01AB03</i>	<i>Mannosulfan</i>	<i>Mannosulfan</i>
L01AC	Ethylenimine	L01AC01	Thiotepa	Thiotepa
L01AC	Ethylenimine	L01AC02	Triaziquon	Triaziquone
<i>L01AC</i>	<i>Ethylenimine</i>	<i>L01AC03</i>	<i>Carboquon</i>	<i>Carboquone</i>
L01AD	Nitrosoharnstoffe	L01AD01	Carmustin	Carmustine
L01AD	Nitrosoharnstoffe	L01AD02	Lomustin	Lomustine
<i>L01AD</i>	<i>Nitrosoharnstoffe</i>	<i>L01AD03</i>	<i>Semustin</i>	<i>Semustine</i>
L01AD	Nitrosoharnstoffe	L01AD04	Streptozocin	Streptozocin
L01AD	Nitrosoharnstoffe	L01AD05	Fotemustin	Fotemustine
L01AD	Nitrosoharnstoffe	L01AD06	Nimustin	Nimustine
<i>L01AD</i>	<i>Nitrosoharnstoffe</i>	<i>L01AD07</i>	<i>Ranimustin</i>	<i>Ranimustine</i>
<i>L01AG</i>	<i>Epoxide</i>	<i>L01AG01</i>	<i>Etoglucid</i>	<i>Etoglucid</i>
<i>L01AX</i>	<i>Andere alkylierende Mittel</i>	<i>L01AX01</i>	<i>Mitobronitol</i>	<i>Mitobronitol</i>
<i>L01AX</i>	<i>Andere alkylierende Mittel</i>	<i>L01AX02</i>	<i>Pipobroman</i>	<i>Pipobroman</i>
L01AX	Andere alkylierende Mittel	L01AX03	Temozolomid	Temozolomide
L01AX	Andere alkylierende Mittel	L01AX04	Dacarbazin	Dacarbazine

Tab. 6: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01B), Antimetabolite
(Substanzen ohne in Deutschland dokumentierten Verbrauch sind *kursiv*)

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01BA	Folsäure-Analoga	L01BA01	Methotrexat	Methotrexate
<i>L01BA</i>	<i>Folsäure-Analoga</i>	<i>L01BA03</i>	<i>Raltitrexed</i>	<i>Raltitrexed</i>
L01BA	Folsäure-Analoga	L01BA04	Pemetrexed	Pemetrexed
L01BB	Purin-Analoga	L01BB02	Mercaptopurin	Mercaptopurine
L01BB	Purin-Analoga	L01BB03	Tioguanin	Tioguanine
L01BB	Purin-Analoga	L01BB04	Cladribin	Cladribine
L01BB	Purin-Analoga	L01BB05	Fludarabin	Fludarabine
L01BB	Purin-Analoga	L01BB06	Clofarabin	Clofarabine
<i>L01BB</i>	<i>Purin-Analoga</i>	<i>L01BB07</i>	<i>Nelarabin</i>	<i>Nelarabine</i>
L01BC	Pyrimidin-Analoga	L01BC01	Cytarabin	Cytarabine
L01BC	Pyrimidin-Analoga	L01BC02	Fluorouracil	Fluorouracil
<i>L01BC</i>	<i>Pyrimidin-Analoga</i>	<i>L01BC03</i>	<i>Tegafur</i>	<i>Tegafur</i>
<i>L01BC</i>	<i>Pyrimidin-Analoga</i>	<i>L01BC04</i>	<i>Carmofur</i>	<i>Carmofur</i>
L01BC	Pyrimidin-Analoga	L01BC05	Gemcitabin	Gemcitabine
L01BC	Pyrimidin-Analoga	L01BC06	Capecitabin	Capecitabine
<i>L01BC</i>	<i>Pyrimidin-Analoga</i>	<i>L01BC52</i>	<i>Fluorouracil, Komb.</i>	<i>Fluorouracil, comb.</i>
<i>L01BC</i>	<i>Pyrimidin-Analoga</i>	<i>L01BC53</i>	<i>Tegafur, Komb.</i>	<i>Tegafur, comb.</i>

Tab. 7: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01C), Pflanzliche Alkaloide u.a. natürliche Mittel
(Substanzen ohne in Deutschland dokumentierten Verbrauch sind *kursiv*)

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01CA	Vinca-Alkaloide u. Analoge	L01CA01	Vinblastin	Vinblastine
L01CA	Vinca-Alkaloide u. Analoge	L01CA02	Vincristin	Vincristine

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01CA	Vinca-Alkaloide u. Analoge	L01CA03	Vindesin	Vindesine
L01CA	Vinca-Alkaloide u. Analoge	L01CA04	Vinorelbin	Vinorelbine
L01CB	Podophyllotoxin-Derivate	L01CB01	Etoposid	Etoposide
<i>L01CB</i>	<i>Podophyllotoxin-Derivate</i>	<i>L01CB02</i>	<i>Teniposid</i>	<i>Teniposide</i>
<i>L01CC</i>	<i>Colchicin-Derivate</i>	<i>L01CC01</i>	<i>Demecolcin</i>	<i>Demecolcine</i>
L01CD	Taxane	L01CD01	Paclitaxel	Paclitaxel
L01CD	Taxane	L01CD02	Docetaxel	Docetaxel
L01CP	Andere pflanzliche Zytostatika	L01CP01	Mistelkraut	–
L01CP	Andere pflanzliche Zytostatika	L01CP50	And. pfl. Zyt., Komb.	–
<i>L01CX</i>	<i>Andere pflanzliche Alkaloide u. nat. Mittel</i>	<i>L01CX01</i>	<i>Trabectedin</i>	<i>Trabectedin</i>

Tab. 8: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01D), Zytotoxische Antibiotika u. verwandte Substanzen (Substanzen ohne in Deutschland dokumentierten Verbrauch sind *kursiv*)

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01DA	Actinomycine	L01DA01	Dactinomycin	Dactinomycin
L01DB	Anthracycline u. verwandte Substanzen	L01DB01	Doxorubicin	Doxorubicin
L01DB	Anthracycline u. verwandte Substanzen	L01DB02	Daunorubicin	Daunorubicin
L01DB	Anthracycline u. verwandte Substanzen	L01DB03	Epirubicin	Epirubicin
<i>L01DB</i>	<i>Anthracycline u. verwandte Substanzen</i>	<i>L01DB04</i>	<i>Aclarubicin</i>	<i>Aclarubicin</i>
<i>L01DB</i>	<i>Anthracycline u. verwandte Substanzen</i>	<i>L01DB05</i>	<i>Zorubicin</i>	<i>Zorubicin</i>
L01DB	Anthracycline u. verwandte Substanzen	L01DB06	Idarubicin	Idarubicin
L01DB	Anthracycline u. verwandte Substanzen	L01DB07	Mitoxantron	Mitoxantrone
<i>L01DB</i>	<i>Anthracycline u. verwandte Substanzen</i>	<i>L01DB08</i>	<i>Pirarubicin</i>	<i>Pirarubicin</i>
<i>L01DB</i>	<i>Anthracycline u. verwandte Substanzen</i>	<i>L01DB09</i>	<i>Valrubicin</i>	<i>Valrubicin</i>
L01DC	Andere zytotoxische Antibiotika	L01DC01	Bleomycin	Bleomycin
<i>L01DC</i>	<i>Andere zytotoxische Antibiotika</i>	<i>L01DC02</i>	<i>Plicamycin</i>	<i>Plicamycin</i>
L01DC	Andere zytotoxische Antibiotika	L01DC03	Mitomycin	Mitomycin

Tab. 9: Antineoplastische Wirkstoffe (ATC L01X), Andere antineoplastische Mittel (Substanzen ohne in Deutschland dokumentierten Verbrauch sind *kursiv*)

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01XA	Platin-haltige Verbindungen	L01XA01	Cisplatin	Cisplatin
L01XA	Platin-haltige Verbindungen	L01XA02	Carboplatin	Carboplatin
L01XA	Platin-haltige Verbindungen	L01XA03	Oxaliplatin	Oxaliplatin
L01XB	Methylhydrazine	L01XB01	Procarbazin	Procarbazine
<i>L01XC</i>	<i>Monoklonale Antikörper</i>	<i>L01XC01</i>	<i>Edrecolomab</i>	<i>Edrecolomab</i>
L01XC	Monoklonale Antikörper	L01XC02	Rituximab	Rituximab
L01XC	Monoklonale Antikörper	L01XC03	Trastuzumab	Trastuzumab
<i>L01XC</i>	<i>Monoklonale Antikörper</i>	<i>L01XC04</i>	<i>Alemtuzumab</i>	<i>Alemtuzumab</i>
<i>L01XC</i>	<i>Monoklonale Antikörper</i>	<i>L01XC05</i>	<i>Gemtuzumab</i>	<i>Gemtuzumab</i>
L01XC	Monoklonale Antikörper	L01XC06	Cetuximab	Cetuximab
L01XC	Monoklonale Antikörper	L01XC07	Bevacizumab	Bevacizumab
<i>L01XC</i>	<i>Monoklonale Antikörper</i>	<i>L01XC08</i>	<i>Panitumumab</i>	<i>Panitumumab</i>
<i>L01XD</i>	<i>Mittel für die photodynamische Therapie</i>	<i>L01XD01</i>	<i>Porfimer-Natrium</i>	<i>Porfimer sodium</i>
<i>L01XD</i>	<i>Mittel für die photodynamische Therapie</i>	<i>L01XD03</i>	<i>Methylaminolevulinat</i>	<i>Methyl aminolevulinate</i>
<i>L01XD</i>	<i>Mittel für die photodynamische Therapie</i>	<i>L01XD04</i>	<i>Aminolevulinsäure</i>	<i>Aminolevulinic acid</i>

Wirkstoffgruppe		Wirkstoff		
Code	Text	Code	INN, deutsch	INN, englisch
L01XD	Mittel für die photodynamische Therapie	L01XD05	Temoporfin	Temoporfin
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	L01XE01	Imatinib	Imatinib
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	L01XE02	Gefitinib	Gefitinib
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	L01XE03	Erlotinib	Erlotinib
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	L01XE04	Sunitinib	Sunitinib
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	L01XE05	Sorafenib	Sorafenib
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	L01XE06	Dasatinib	Dasatinib
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX01	Amsacrin	Amsacrine
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX02	Asparaginase	Asparaginase
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX03	Altretamin	Altretamine
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX05	Hydroxycarbamid	Hydroxycarbamide
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX07	Lonidamin	Lonidamine
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX08	Pentostatin	Pentostatin
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX09	Miltefosin	Miltefosine
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX10	Masoprocol	Masoprocol
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX11	Estramustin	Estramustine
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX14	Tretinoin	Tretinoin
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX16	Mitoguzon	Mitoguzone
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX17	Topotecan	Topotecan
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX18	Tiazofurin	Tiazofurine
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX19	Irinotecan	Irinotecan
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX22	Alitretinoin	Alitretinoin
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX23	Mitotan	Mitotane
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX24	Pegaspargase	Pegaspargase
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX25	Bexaroten	Bexarotene
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX27	Arsentrioxid	Arsenic trioxide
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX29	Denileukindiftitox	Denileukin diftitox
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX32	Bortezomib	Bortezomib
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX33	Celecoxib	Celecoxib
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	L01XX35	Anagrelid	Anagrelide
L01XY	Kombinationen von antineoplast. Mitteln			–

2.1.5 Verbräuche von Zytostatika aus der Humanmedizin

2.1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnte für 69 Zytostatika-Wirkstoffe in den betrachteten Anwendungsgebieten (niedergelassene Praxen, Akutkrankenhäuser und Rehakliniken) ein jährlicher Verbrauch (Verkaufsmenge) von rund 38 Tonnen berechnet werden (siehe Tab. 10). Der größte Wirkstoffverbrauch entfällt mit einem Anteil von etwa 79% auf den niedergelassenen Bereich. Akutkrankenhäuser tragen zu rund 21 % bei, während die Reha-Einrichtungen mit 0,3% praktisch ohne Bedeutung sind. Da im niedergelassenen Bereich Mengenangaben zu den individuell zubereiteten Applikationen fehlen, ist der Beitrag der Praxen noch höher zu veranschlagen (vgl. Kapitel 2.1.5.2.2). Hingegen dürfte der für die Akutkliniken bilanzierte Verbrauch bei einer Verbreiterung der Datenbasis eher sinken als steigen (vgl. Kapitel 2.1.5.3.3).

Insgesamt 52 % der Wirkstoffe (36 von 69) greifen direkt an der Zielstruktur DNA an (Markierung in der zweiten Spalte und dunkler hinterlegte Zeilen) und sind deshalb von besonderer Relevanz (siehe Kapitel 2.5.2, S. 69 ff). Diese Wirkstoffe stellen jedoch mit 8.957 kg nur 24 % der bilanzierten Gesamtmenge).

Tab. 10: Bilanzierte Zytostatika-Wirkstoffe 2006 gesamt (ATC-Code L01)

*weitere Beiträge über hier nicht bilanzierbare Zubereitungen (vgl. Kapitel 2.1.5.2.2)

Wirkstoff	DNA direkt	kg	kumulierter Anteil [%]	Verbrauch in Praxen [%]	Verbrauch in Akutkliniken [%]	Verbrauch in Rehakliniken [%]
Methotrexat		22.092	58,3	99	1	<1
Hydroxycarbamid	?	5.377	72,5	92	7	1
Capecitabin	●	3.500	81,7	63	35	2
Fluorouracil	●	2.417	88,1	*	100	<1
Imatinib		806	90,2	95	5	<1
Ifosfamid	●	704	92,1		100	
Cyclophosphamid	●	610	93,7	*	99	1
Gemcitabin	●	577	95,2	*	99	1
Cytarabin	●	546	96,6		100	<1
Rituximab		174	97,1	*	100	<1
Etoposid		137	97,5		100	
Carboplatin	●	106	97,7	*	100	
Cetuximab		86	98,0	23	77	<1
Temozolomid	●	80	98,2	65	35	<1
Treosulfan	●	80	98,4		100	
Trastuzumab		65	98,6	23 / *	77	<1
Mercaptopurin	●	58	98,7	69	29	2
Irinotecan		54	98,9	*	100	
Dacarbazin	●	49	99,0		100	
Cisplatin	●	46	99,1		100	
Docetaxel		25	99,2	*	100	
Bevacizumab		25	99,2	*	100	
Epirubicin	●	22	99,3	*	100	
Paclitaxel		22	99,4	*	99	1
Procarbazin	●	20	99,4		100	
Sorafenib		20	99,5		100	
Doxorubicin	●	20	99,5	*	100	
Trofosfamid	●	19	99,6		89	11
Carmustin	●	17	99,6		100	
Pemetrexed		14	99,6		100	
Vinorelbin		13	99,7	*	99	1
Oxaliplatin	●	12	99,7	*	99	1
Thiotepa	●	11	99,7		100	
Erlotinib		10	99,8		100	
Streptozocin	●	10	99,8		100	
Bendamustin	●	10	99,8	*	100	
Estramustin		10	99,8		100	
Melphalan	●	9	99,9		100	<1
Fludarabin	●	8	99,9		100	
Lomustin	●	6	99,9		100	
Tioguanin	●	6	99,9		100	
Tretinoin		5	99,9		100	

Wirkstoff	DNA direkt	kg	kumulierter Anteil [%]	Verbrauch in Praxen [%]	Verbrauch in Akutkliniken [%]	Verbrauch in Rehakliniken [%]
Busulfan	●	4	99,9		100	<1
Daunorubicin	●	3	99,9		100	
Miltefosin	?	3	>99,9		100	
Asparaginase		2	>99,9		100	
Fotemustin	●	2	>99,9		100	
Bleomycin	●	2	>99,9		100	
Anagrelid		1,4	>99,9	98	2	
Mitomycin	●	1,4	>99,9	*	100	
Teniposid		1,3	>99,9		100	
Mitoxantron	●	1,1	>99,9		100	<1
Sunitinib		0,9	>99,9		100	
Idarubicin	●	0,6	>99,9		100	
Topotecan		0,4	>99,9		100	
Vinblastin		0,4	>99,9		100	
Vincristin		0,4	>99,9		100	
Nimustin	●	0,4	>99,9		100	
Mistellektin		0,3	>99,9	<1	13	87
Pegaspargase		0,2	>99,9		100	
Chlorambucil	●	0,2	>99,9		91	9
Cladribin	●	0,2	>99,9		100	
Bortezomib		0,14	>99,9		100	
Arsentrioxid	?	0,09	>99,9		100	
Clofarabin	●	0,09	>99,9		100	
Vindesin		0,06	>99,9		100	
Dactinomycin		0,02	>99,9		100	
Pentostatin		0,004	>99,9		100	
Raltitrexed		0,002	>99,9		100	
Gesamtergebnis		37.901	100	78,9	20,8	0,3

Hauptwirkstoff der Bilanzierung ist das Folsäure-Analogon Methotrexat, welches zu 99% von niedergelassenen Ärzten verordnet wird und mit insgesamt über 22 Jahrestonnen (entsprechend rund 58% der gesamten Zytostatikamenge) bilanziert wurde²⁰. Neben der Verwendung als Zytostatikum wird Methotrexat auch noch als Immunsuppressivum (L04AX03) und als Antirheumatikum (M01CX01) eingesetzt. Im niedergelassenen Bereich ist die Verwendung für die Rheumatherapie in den erfassten Zytostatikaverbräuchen nicht enthalten [116] – für 2006 lassen sich hierfür zusätzlich 475 kg angeben²¹.

²⁰ es gibt nur ungenaue Angaben zur Umrechnung der DDD von Methotrexat auf eine Menge. Für die Ziffer L01BA (Folsäure-Analoga) wird die DDD mit "1 Ampulle" bzw. "1 Infusionsflasche" angegeben. Die Dosierungsangaben in den Fachinformationen der Hersteller schwanken zwischen niedrig (<100 mg/m² Körperoberfläche), mittel (100–1.000 mg/m² KOF) und hoch (>1.000 mg/m² KOF). Für einzelne Tumoren werden Einzelgaben zwischen 0,1 und 20 g Methotrexat angegeben. Für diesen Bericht wurde (auch nach Rücksprache mit einer Apotheke) mit 1 DDD = 1 g gerechnet

²¹ auch Celecoxib (L01XX33) wird als Antirheumatikum eingesetzt (M01AH01), im niedergelassenen Bereich mit einem Jahresverbrauch (2006) von 5,0 to(!). Für Celecoxib wurde in dieser Studie kein Verbrauch als Zytostatikum erfasst. Für den Antikörper Rituximab (L01XC02) ist aufgrund der Studienlage ebenfalls eine Verwendung in der Rheumatherapie zu erwarten – derzeit gibt es dafür aber noch keine Zulassung

Im Gegensatz zu den im Arzneiverordnungs-Report dokumentierten Verbräuchen ist es bei den Klinik-Verbräuchen möglich, dass trotz der Zuordnung zur "Zytostatika-Warengruppe" auch nicht-onkologische Verwendungen erfasst werden. Dies wurde nicht systematisch überprüft, spielt aber nach Auskunft einer der bilanzierten Apotheken nur für das Fluorouracil eine Rolle. Dieser Wirkstoff wird neben der Krebstherapie auch für die Behandlung von Warzen eingesetzt^{22, 23}. Da der Wirkstoff für diese Indikation aber ebenfalls zytostatisch wirkt (gegen Zellwachstum, bedingt durch Befall mit Papova-Viren), wurde dieser Anteil in der Bilanzierung nicht herausgerechnet. Der Einsatz von Fluorouracil für diesen Zweck betrug 10,5%.

Wie die Tab. 10 zeigt, können für insgesamt neun Wirkstoffe (Methotrexat, Hydroxycarbamid, Capecitabin, Fluorouracil, Imatinib, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Gemcitabin und Cytarabin) jährliche Verbräuche von mehr als 500 kg bilanziert werden. Diese ersten neun Wirkstoffe stellen rund 97 % der erfassten Gesamtmenge.

Mindestens 16 Stoffe haben über die hier nicht bilanzierbaren patientenspezifischen Zubereitungen weitere Verbräuche bei niedergelassenen Praxen (Kapitel 2.1.5.2.2). Dies ist das Ergebnis einer Stichprobe (Jahresverbrauch 2007) einer größeren Apotheke, die in diesem Bereich vier onkologisch therapierende Praxen versorgt. Hier wurden von den die Gesamtbilanz anführenden neun Substanzen drei auch für Zubereitungen verwendet. Diese drei Wirkstoffe (Fluorouracil, Cyclophosphamid und Gemcitabin) stellten 80 % des Gesamtverbrauches in diesen vier Praxen für patientenspezifische Zubereitungen. Die restlichen 20 % verteilen sich auf 13 weitere Substanzen. Somit ist zu erwarten, dass sich bei einer vervollständigten Bilanzierung die Gesamtmenge einiger Substanzen weiter erhöhen würde, vermutlich aber ohne die Reihenfolge wesentlich zu ändern.

2.1.5.2 Niedergelassener Bereich

2.1.5.2.1 Fertigarzneien

Für den niedergelassenen Bereich werden vom Arzneiverordnungsreport im Jahr 2006 lediglich Verbräuche von zehn Zytostatika-Wirkstoffen dokumentiert [116] (seltene Verordnungen sind dort nicht erfasst). Von diesen zehn Wirkstoffen konnten zunächst nur die Wirkstoffe Methotrexat, Hydroxycarbamid und Temozolomid durch DDD-Angaben der WHO bzw. des WIdO auf Gewicht (Kilogramm) umgerechnet werden. Für die anderen Wirkstoffe erfolgte eine DDD-Eigenberechnung wie im Methodenteil beschrieben (S. 7ff).

In der Tab. 11 sind die auf die Gesamtbevölkerung (GKV+PKV) hochgerechneten Ergebnisse genannt, aufgeführt sind jedoch nur die acht Wirkstoffe mit einer

²² der ATC-Code hierfür ist D11AF05, Gruppe D11AF: *Warzenmittel und Keratolytika*. Die Verbräuche werden in den Klinikinterne bei den Zytostatika mitverbucht

²³ auch Podophyllotoxin (P.) wird zur zytostatischen Warzentherapie (Feigwarzen) verwendet – P. selbst ist aber kein gelistetes Zytostatikum, sondern seine Derivate Etoposid (L01CB01) u. Teniposid (L01CB02). Diese wiederum werden nicht zur Warzentherapie eingesetzt

Jahresmenge größer als 2 kg. Hauptwirkstoff der von niedergelassenen Ärzten verordneten Zytostatika-Fertigarzneien ist mit Abstand das Methotrexat mit einem Mengen-Anteil von über 70%. Methotrexat und das an zweiter Stelle stehende Hydroxycarbamid machen zusammen über 89% der für die Praxen bilanzierten Fertigarznei-Wirkstoffe aus.

Tab. 11: Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 in niedergelassenen Praxen 2006 (nur Stoffe >2 kg dargestellt, Zubereitungen sind nicht erfasst)

Wirkstoff	Mio DDD	kg
Methotrexat	21,8	21.818
Hydroxycarbamid	2,8	4.972
Capecitabin	1,4	2.199
Imatinib	1,6	762
Temozolomid	0,8	52
Mercaptopurin	0,2	40
Cetuximab	0,05	20
Trastuzumab	0,3	15

Insgesamt haben Zytostatika an allen im Arzneiverordnungsreport dokumentierten Fertigarzneien nur einen geringen Anteil. Er beträgt bei den DDDs 1,3 % und bei den Kosten 1,6 %²⁴.

2.1.5.2.2 Zubereitungen

Folgender Sachverhalt wurde erst am Ende des Vorhabens offensichtlich und konnte bei den zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossenen Bilanzierungen nicht mehr ausreichend aufgeklärt werden: Bei den im Arzneiverordnungsreport mittels DDD-Angaben dokumentierten Wirkstoffverbräuchen handelt es sich ausschließlich um Daten zu Fertigarzneien, d.h. um die von Herstellern gebrauchsfertig gehandelten Arzneimittel. In den Praxen werden Zytostatika aber auch in Form von individuell erstellten Zubereitungen appliziert, meist parenteral durch Infusion oder Injektion. Diese Zubereitungen werden üblicherweise von niedergelassenen Apotheken aus den jeweiligen Rohstoffen hergestellt. Der Arzneiverordnungsreport nennt zu diesen Zubereitungen keine auf die Wirkstoffe bezogenen Verbräuche (DDD), aber die Kosten. So wurden im Jahr 2006 über die GKV Zytostatika-Zubereitungen im Wert von 1.270,8 Mio € abgerechnet – jedoch Zytostatika-Fertigarzneien nur im Wert von 370,5 Mio €. Dies entspricht einem %-Verhältnis von 77 zu 23 [24]. Das prozentuale Kostenverhältnis von Zubereitungen zu Fertigarzneimitteln beträgt ansonsten 13 zu 87, ist also bei Zytostatika gerade umgekehrt. Die Zytostatika-Zubereitungen stellen den Großteil (68 %) der individuellen Zubereitungen aller Arzneimittelgruppen. DDD-Angaben sind bei den Zubereitungen nicht veröffentlicht.

²⁴ GKV-Ausgaben für Fertigarzneien insgesamt 23.691,8 Mio €. GKV-Ausgaben für bilanzierte Zytostatika 370,5 Mio €. Für die Tagesdosen betragen die Werte: GKV-Fertigarzneien insgesamt 29.426,4 Mio DDD und GKV-Zytostatika 25,5 Mio DDD. Diese Angaben sind auf die Gesamtbevölkerung (GKV+PKV) mit dem Faktor 100/88 hochzurechnen

Folglich fehlen in der Bilanz alle von niedergelassenen Ärzten in Form von individuellen Zubereitungen verabreichten Zytostatika. Diese Lücke konnte in der Bilanzierung nicht mehr geschlossen werden. Es liegen dazu lediglich Angaben einer größeren niedergelassenen Apotheke vor. Danach wurden für Zytostatika-Zubereitungen im niedergelassenen Bereich folgende 16 Wirkstoffe verwendet (in Klammer Anteil in Gewichts-Prozent²⁵): Gemcitabin (53,6), Fluorouracil (23,9), Paclitaxel (4,8), Carboplatin (3,9), Bevacizumab (3,8), Cyclophosphamid (2,2), Oxaliplatin (1,7), Docetaxel (1,6), Rituximab (1,3), Trastuzumab (1,3), Epirubicin (0,8), Doxorubicin (0,7), Bendamustin (0,4), Irinotecan (0,4), Vinorelbin (0,2), Mitomycin (0,1). In der Tab. 10 wurden diese Substanzen in der vierten Spalte (Verbrauch in Praxen) durch ein Sternchen (*) gekennzeichnet.

2.1.5.3 Verbräuche von Akutkrankenhäusern und Rehakliniken

2.1.5.3.1 Zytostatika in Akutkrankenhäusern

In Deutschland gab es im Jahr 2006 insgesamt 2.104 Akut-Krankenhäuser mit 511.674 Betten. Der Verbrauch von Zytostatika-Wirkstoffen konnte für 2.314 Betten in 5 Kliniken bilanziert werden. Dies entspricht einem Anteil von 0,5% der bundesdeutschen Krankenhausbetten.

Das Ergebnis der Bilanzierung, die sowohl die stationär wie ambulant verabreichten Medikamente umfasst, zeigt die Tab. 12. Bei der Bilanzierung wurden 69 Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 erfasst, wobei bereits die ersten sieben Substanzen einen Anteil von rund 82% stellen und die ersten elf einen Anteil von über 90%. In der Tabelle sind Wirkstoffe mit weniger als 2 kg bilanzierter Jahresmenge nicht mehr dargestellt. Die Tabelle stellt 99,8% des Krankenhaus-Bilanzvolumens von – auf alle Kliniken hochgerechnet – 7.901 kg dar. Die mit Abstand umsatzstärksten Substanzen sind Fluorouracil und Capecitabin.

Tab. 12: Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 in Akutkliniken 2006 (nur Stoffe >2 kg dargestellt)

Bilanzierung			Hochrechnung
Wirkstoff	kg	g·Bett ⁻¹ ·a ⁻¹	kg/a in D
Fluorouracil	10,9	4,7	2.414
Capecitabin	5,6	2,4	1.242
Ifosfamid	3,2	1,4	704
Cyclophosphamid	2,7	1,2	604
Gemcitabin	2,6	1,1	572
Cytarabin	2,5	1,1	546
Hydroxycarbamid	1,7	0,7	365
Methotrexat	1,2	0,5	273
Rituximab	0,8	0,3	174
Etoposid	0,6	0,3	137
Carboplatin	0,5	0,2	106

²⁵ analysiert wurde ein Jahresverbrauch (2007). Die Gesamtmenge an Wirkstoffen betrug 302 Gramm – versorgt wurden vier Arztpraxen

Bilanzierung			Hochrechnung
Wirkstoff	kg	g-Bett ⁻¹ ·a ⁻¹	kg/a in D
Treosulfan	0,4	0,2	80
Cetuximab	0,3	0,1	66
Irinotecan	0,2	0,1	54
Trastuzumab	0,2	0,1	50
Dacarbazin	0,2	0,1	49
Cisplatin	0,2	0,1	46
Imatinib	0,2	0,1	41
Temozolomid	0,1	0,1	28
Docetaxel	0,11	0,05	25
Bevacizumab	0,11	0,05	25
Epirubicin	0,10	0,04	22
Paclitaxel	0,10	0,04	22
Procarbazin	0,09	0,04	20
Sorafenib	0,09	0,04	20
Doxorubicin	0,09	0,04	20
Carmustin	0,08	0,03	17
Mercaptopurin	0,08	0,03	17
Trofosfamid	0,08	0,03	17
Pemetrexed	0,06	0,03	14
Vinorelbin	0,06	0,03	13
Oxaliplatin	0,05	0,02	12
Thiotepa	0,05	0,02	11
Erlotinib	0,05	0,02	10,3
Streptozocin	0,05	0,02	10,2
Bendamustin	0,05	0,02	10,0
Estramustin	0,04	0,02	9,8
Melphalan	0,04	0,02	8,6
Fludarabin	0,03	0,01	7,6
Lomustin	0,03	0,01	6,5
Tioguanin	0,03	0,01	5,5
Tretinoin	0,02	0,01	4,6
Busulfan	0,02	0,01	3,7
Daunorubicin	0,01	0,01	2,8
Miltefosin	0,01	0,01	2,7
Asparaginase	0,01	<0,01	2,1

Bei Fluorouracil sind im Universitätsklinikum Freiburg 10,5 % Einsatz als lokal appliziertes Warzenmittel mit erfasst worden (ATC-Code D11AF05 beim deutschen WIdO: Fluorouracil in der Gruppe *Warzenmittel und Keratolytika*). Diese dermatologische Anwendung von Fluorouracil beruht ebenfalls auf seiner zytostatischen Wirkung. Statt der unkontrollierten Zellvermehrung aufgrund einer Krebserkrankung ist die unerwünschte Zellvermehrung hier Folge einer Infektion mit Papova-Viren.

Weitere Zytostatika-Wirkstoffe mit nicht-onkologischen Indikationen sind: Tretinoin mit dem Code D10AD01 (Gruppe D10AD: *Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne*) und Miltefosin mit dem Code P01CX04 (Gruppe P01CX: *Andere Mittel gegen Leishmaniasis und Trypanosomiasis*). Mistelkraut wird in diesem Bericht als Mistellektin berechnet und ist neben der Krebstherapie auch mit den Codes M09AP06 (Gruppe

M09AP: *Andere pflanzliche Zubereitungen gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems*) sowie C02KP02 und C02KP52 (Gruppe C02KP: *Pflanzliche Antihypertonika*) gelistet. Diese nicht-onkologischen Verwendungen können in den Klinik-Bilanzierungen mit erfasst worden sein, sind aber vermutlich ohne Bedeutung (vgl. Kapitel 2.1.5.1).

Wirkstoffe, die von den bilanzierten Kliniken (Akut und Reha) in der Warengruppe "Zytostatika" verbucht wurden, aber nicht in der ATC-Gruppe L01 (*Antineoplastische Mittel*) stehen, sind in Tab. 13 aufgeführt. Diese Verbräuche dokumentieren den so genannten zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln (Off-Label-Use): Erkenntnisse aus Wissenschaft und Forschung kann der behandelnde Arzt auf eigene Verantwortung sofort umsetzen, während der Arzneimittelhersteller an das langwierige Zulassungsverfahren gebunden ist.

Bemerkenswert ist hier insbesondere die Verwendung von Thalidomid (und dem verwandten Lenalidomid). Beide Wirkstoffe können in der Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt werden. In Deutschland sind Fertigarzneimittel mit diesen Wirkstoffen für die Tumorthherapie aktuell nicht zugelassen. Auch für die Verwendung als Immunsuppressivum ist laut Roter Liste kein Thalidomid-Medikament erhältlich. Sowohl Thalidomid als auch Lenalidomid hemmen die Angiogenese, d. h. das Wachstum von Blutgefäßen, da sie im Gefäßendothel eine Apoptose verursachen. Somit haben diese Wirkstoffe eine zytotoxische und antineoplastische Funktion (und sind deshalb sowohl Zytostatika als auch Onkologika, obwohl ihre Zielzellen nicht die Tumorzellen selbst sind).

Tab. 13: Derzeit nicht als Antineoplastische Mittel (ATC-Gruppe L01) eingestufte Wirkstoffe

Wirkstoff	ATC-Code	Gruppe
Exemestan	L02BG06	L02B Hormonantagonisten u. verwandte Mittel
Bicalutamid	L02BB03	L02B Hormonantagonisten u. verwandte Mittel
Interferon alfa-2b	L03AB05	L03A Immunstimulanzien
Interferon beta-1a	L03AB07	L03A Immunstimulanzien
Fulvestrant	L02BA03	L02B Hormonantagonisten u. verwandte Mittel
Lenalidomid	L04AX04	L04A Immunsuppressiva
Thalidomid	L04AX02	L04A Immunsuppressiva
Glutathion	V03AB32	V03A alle übrigen therapeutischen Mittel
Azacytidin	–	Antimetabolit, Pyrimidin-Analogon ohne ATC-Code

Der Antimetabolit Azacytidin wurde in den Akutkliniken mit einem bundesweiten Verbrauch von 1,5 kg bilanziert, aber nicht berücksichtigt, da für diesen Stoff innerhalb der Gruppe der Pyrimidin-Analoga (L01BC) kein ATC-Code vergeben ist.

Im Gegensatz zu den Praxen spielen Zytostatika als Medikamente in den bilanzierten Kliniken eine immens wichtige Rolle. In den drei Kliniken, für die Kostenangaben vorlagen, sind Zytostatika mit Abstand die Arzneimittelgruppe mit dem höchsten Kostenanteil. Auf sie entfallen rund 35 % der Gesamtausgaben für Arzneimittel.

2.1.5.3.2 Zytostatika in Rehakliniken

Im Jahr 2006 wurden in Deutschland 1.255 Vorsorge- und Reha-Einrichtungen betrieben, in denen 172.717 Betten aufgestellt waren. Der Verbrauch von Zytostatika-Wirkstoffen konnte für 848 Betten bilanziert werden, was einem Anteil von 0,5 % entspricht. Für Rehakliniken konnte aus der Bilanzierung ein jährlicher Wirkstoffverbrauch von lediglich 122 kg hochgerechnet werden und es wurden 22 Wirkstoffe erfasst.

Das Ergebnis ist in Tab. 14 zusammengefasst. Wirkstoffe mit weniger als 2 kg Jahresmenge sind nicht dargestellt und die Tabelle stellt 98,3 % der für Rehakliniken bilanzierten Gesamtmenge dar. Wie zu erwarten, liegen die spezifischen Verbräuche in den Rehakliniken (pro Bett und Jahr) deutlich niedriger als in den Akutkliniken. Pro Planbett werden in Rehakliniken nur ca. 4,6 % der Zytostatikamenge von Akutkliniken eingesetzt.

Betrachtet man nur die ersten fünf der in den Rehakliniken eingesetzten Wirkstoffe, so belegen diese in den Akutkliniken ebenfalls die vorderen Plätze. Die in den Akutkliniken zusätzlich führenden Wirkstoffe Ifosfamid und Cytarabin werden hingegen in den bilanzierten Rehakliniken nicht bzw. nur in sehr kleinen Mengen eingesetzt. Die Hauptwirkstoffe der Rehakliniken sind das Capecitabin und das Hydroxycarbamid, die zusammen bereits über 82 % der Wirkstoffmenge ausmachen. In den Rehakliniken stellen bereits die ersten vier Wirkstoffe über 90 % der Gesamtmenge.

Tab. 14: Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 in Rehakliniken 2006 (nur Stoffe >2 kg dargestellt)

Bilanzierung			Hochrechnung
Wirkstoff	kg	g-Bett ⁻¹ ·a ⁻¹	kg/a in D
Capecitabin	0,3	0,3	60
Hydroxycarbamid	0,2	0,2	41
Cyclophosphamid	0,03	0,04	6,1
Gemcitabin	0,02	0,03	4,7
Fluorouracil	0,02	0,02	3,8
Imatinib	0,01	0,02	2,9
Trofosfamid	0,01	0,01	2,0

2.1.5.3.3 Erfassung der gesamten Arzneimittelausgaben

Zusätzlich zu den Verbrauchsmengen wurden bei den Kliniken, soweit zugänglich, Kostenangaben zum gesamten Arzneimittelverbrauch erhoben um abzuschätzen, in wieweit Übereinstimmung mit dem bundesweiten Durchschnitt besteht.

Vom Statistischen Bundesamt²⁶ sind Angaben zur Bettenzahl und den kumulierten Arzneimittelausgaben der Kliniken erhältlich. Die Angaben sind nach akuten bzw. Vorsorge- und Rehaeinrichtungen differenzierbar. Für Akutkliniken betrugen in 2006 die durchschnittlichen Jahresausgaben pro Bett 5.340 € und für Rehakliniken 764 €.

²⁶ abrufbar über die Gesundheitsberichterstattung des Bundes www.gbe-bund.de

Im Projekt stehen Kostenangaben nur für drei der fünf bilanzierten Akutkliniken und für alle sechs Rehakliniken zur Verfügung. Die bilanzierten Akutkliniken gaben pro Bett und Jahr 13.662 € aus und die Rehakliniken 615 €. Für die bilanzierten Rehakliniken liegen die Arzneimittelkosten somit nahe dem Bundesdurchschnitt. Die bilanzierten Akutkliniken weisen hingegen einen deutlich höheren Kostenschnitt auf. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Bilanz von einem Klinikum der Maximalversorgung dominiert wird (Universitätsklinikum Freiburg). Aufgrund der schwereren Krankheitsbilder ist hier mit einem vergleichsweise hohen Arzneimittelverbrauch zu rechnen und ebenfalls mit einem höheren Anteil von Tumorpatienten. Weiterhin ist im Universitätsklinikum auch mit vergleichsweise erhöhten Verbräuchen aus der ambulanten Patientenversorgung (Polikliniken) zu rechnen.

In sofern wäre ein höherer Kostenschnitt der bilanzierten Akutkliniken durchaus plausibel, insbesondere aufgrund des hohen Anteils der Zytostatika am gesamten Arzneimittelverbrauch von rund 35 % (s.o., Kapitel 2.1.5.3.1)²⁷. Die Kosten können aber nur einen groben Hinweis darauf geben, in wieweit die Erhebung als repräsentativ angesehen werden kann. Von den Kosten kann nur bedingt auf die Arzneimittel-Mengen geschlossen werden. Unsicherheitsfaktoren sind der Anteil kostengünstiger Generika sowie unterschiedliche Klinikrabatte. In Anbetracht dieser Unsicherheiten erscheint das Ergebnis der Kostenbetrachtung als hinreichend, um die Ergebnisse der Verbrauchsmengenbestimmung als plausibel und repräsentativ anzusehen. Bei einer breiteren Datenbasis wäre aber eher zu erwarten, dass der den Akutkliniken zuzurechnende Verbrauch sinkt als dass er steigt.

2.1.5.4 Entsorgung von Zytostatika – Reglementierungen zum Umgang

Bei den Bilanzierungen wurde vereinfachend angenommen, dass die Menge der abgegebenen Arzneimittel vollständig appliziert wird (vgl. Kapitel 1.1.3, S. 7). Dies wird in der Praxis nicht vollständig erreicht werden. Die möglichen Gründe sind vielfältig und reichen von der absichtlichen oder nachlässigen Nichteinnahme durch den Patienten über Therapie-Umstellung, Verlegung bei stationärer Behandlung bis hin zur Überschreitung des Verfallsdatums oder dem Abbruch einer Infusion. Wie hoch der Anteil nicht applizierter Zytostatika in den verschiedenen Bereichen ist (niedergelassene Praxen, Kliniken), kann nicht beziffert werden.

Wenn nicht applizierte Zytostatika in Privathaushalten in den Hausmüll gelangen, kann davon ausgegangen werden, dass sie beim derzeitigen Stand der Abfallentsorgung der Hausmüllverbrennung zugeführt und dabei weitgehend zerstört werden. Es muss aber auch damit gerechnet werden, dass ein gewisser Teil nicht applizierter Medikamente über das Abwasser entsorgt wird und damit unmittelbar in die Umwelt gelangt. Im Privathaushalt wurde gefunden, dass 16 % der Bevölkerung nicht ausschließt, Tabletten über Toilette oder Ausguss zu entsorgen und bei flüssigen Medikamenten beträgt dieser Anteil sogar 43 % [48]. Auch für Kliniken und Apotheken

²⁷ für Krankenhäuser ist keine Aufschlüsselung des bundesweiten Medikamentenverbrauches nach Indikationsgruppen verfügbar

kann eine solche Entsorgung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Entsorgung nicht applizierter Zytostatika über das Abwasser ist dabei immer rechtswidrig.

Im professionellen Anwendungsbereich von Kliniken und Apotheken ist der Umgang mit Zytostatika aufgrund der damit zusammenhängenden Risiken intensiv diskutiert und reguliert worden. Dies gilt sowohl für den Arbeits- als auch den Umweltschutz inklusive der Abfallentsorgung. Hierzu gibt es eine ganze Reihe von Rechtssätzen und ergänzenden Richtlinien. So wird der Umgang mit Zytostatika (als typische Substanzen mit CMR²⁸-Risiko) durch die TRGS²⁹ *Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung* [10] mit erfasst, die für alle Beschäftigten verbindlich ist und vor allem persönliche Schutzausrüstung, Werkbänke und innerbetrieblichen Transport regelt.

Darüber hinaus hat die gesetzliche Unfallversicherung eine Informationsschrift *Sichere Handhabung von Zytostatika* [45] erstellt, welche die bestehenden Gefahren und die geltenden Regelungen umfassend darstellt. Darin wird auch das Patientenrisiko einer durch die Therapie neu ausgelösten Krebserkrankung geschätzt – auf ca. 3% und vorwiegend als Folge einer Langzeittherapie mit hohen Dosen alkylierend wirkender Substanzen. In der aktuelleren Informationsschrift *Umgang mit Gefahrstoffen im Krankenhaus* [46] werden im Anhang 9 insgesamt 71 Wirkstoffe als ...*Zytostatika mit krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fortpflanzungsgefährdenden Wirkungen...* aufgeführt. Genannt sind Gefahrstoffkennzeichnungen und R-Sätze (besonders auch CMR-Wirkungen betreffend). Allerdings gelten die Angaben nur für Zubereitungen in Konzentrationsbereich von 0,1–5% und in der Liste sind auch Hormone und bislang nicht ATC-codierte Wirkstoffe wie Thalidomid aufgeführt.

Für die Entsorgung von gering mit Zytostatika kontaminierten Gegenständen wurde die Technische Regel *Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege* erlassen [9]. Diese können unter der Ziffer (Abfallschlüssel) AS 18 01 04 als Gewerbeabfall der normalen Müllverbrennung zugeführt werden. Dies gilt für ...*gering mit Zytostatika kontaminierte Abfälle, wie Tupfer, Ärmelstulpen, Handschuhe, Atemschutzmasken, Einmalkittel, Plastik-/ Papiermaterial, Aufwischtücher, leere Zytostatikabehälter nach bestimmungsgemäßer Anwendung (Ampullen, Spritzenkörper ohne Kanülen etc.), Luftfilter und sonstiges gering kontaminiertes Material von Sicherheitswerkbänken*. Es gibt allerdings keine Aussage, was unter einer "geringen Kontamination" zu verstehen ist. Im Universitätsklinikum Freiburg wurde die Festlegung getroffen, dass Reste von Anwendungslösungen bis zu 20 ml als gering kontaminiert anzusehen sind – diese Regelung gilt nicht für Konzentrate [29].

Alle Reste von Zytostatika-Tabletten, Konzentraten oder Rohsubstanzen von Praxen, Kliniken und Apotheken sind als gefährliche Abfälle [19] definiert, und das gilt auch

²⁸ von cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch

²⁹ TRGS = Technische Regel für Gefahrstoffe

für den veterinärmedizinischen Gebrauch. Diese Abfälle sind überwachungsbedürftig (Sonderabfälle) und müssen als *zytotoxische und zytostatische Arzneimittel* gekennzeichnet werden, die zugehörigen Abfallschlüssel sind 18 01 08 für die Humanmedizin und 18 02 08 für die Veterinärmedizin [20]. Die Abfälle werden in der Regel der Hochtemperatur-Verbrennung (Sonderabfallverbrennung) zugeführt und damit sicher vernichtet.

Zytostatika-Abfälle entstehen vor allem bei der Herstellung von individuellen Zubereitungen für die Chemotherapie. Solche gebrauchsfertigen Zubereitungen wurden früher oft auf den jeweiligen Stationen oder auch in onkologischen Praxen hergestellt. Aufgrund der Risiken (Arbeitsschutz) sowie den mittlerweile erlassenen Vorschriften (s.o.) wird diese Tätigkeit heute überwiegend in dafür eingerichteten Apotheken durchgeführt. In Kliniken sind dies üblicherweise eigene Abteilungen (zentrale Zytostatikazubereitung).

Bei den Bilanzierungen der Krankenhausapotheken wurde nur die Abgabe der Zytostatika-Medikamente bilanziert und nicht der Einkauf von Rohsubstanzen für die Herstellung von Zubereitungen.

Insbesondere bei nicht sachgerechter Herstellung von Zubereitungen ist es möglich, dass Zytostatikawirkstoffe direkt ins Abwasser gelangen. Somit besteht einerseits die Möglichkeit, dass zur Applikation abgegebene Zytostatika-Medikamente der Abfallentsorgung zugeführt, damit sicher vernichtet und nicht in die Umwelt freigesetzt werden. Andererseits können beim Umgang mit den Rohstoffen zur Herstellung von Zubereitungen Emissionen entstehen, die durch die hier durchgeführten Bilanzierungen nicht erfasst wurden.

2.1.6 Interviews zu Perspektiven des Zytostatika-Einsatzes

Insgesamt wurden zwei Interviews mit Apothekern und ein Interview mit einer Onkologin geführt. Die Gespräche ergaben insgesamt sehr ähnliche Ergebnisse, d.h. es kann daraus ein einheitliches Bild zusammengefasst werden.

Noch vor etwa fünf Jahren wurde erwartet, dass die Zytostatika-Mengen insgesamt eher zurückgehen würden, weil zunehmend gezieltere Therapien, zur Verfügung stehen würden, d.h. Wirkstoffe, die bei speziellen Tumoren auf molekularer Ebene ihre exakt definierten Angriffsziele haben (Targeted Therapy) anstatt z.B. pauschal die DNA-Replikation zu beeinträchtigen. Gezielt wirkende Substanzen sind etwa die Antikörper oder Wirkstoffe, die auf der Signaltransduktions-Ebene ansetzen, etwa an Rezeptoren oder Mediatoren.

Dies hat sich nicht bestätigt. Die "generell" zytotoxisch wirkenden Substanzen haben nach wie vor ihren Stellenwert behalten. Sie sind nicht durch neue Wirkstoff-Generationen ersetzt worden, sondern alte und neue Wirkstoffe werden kombiniert – sie ergänzen sich gegenseitig. Ein Beispiel dafür ist das klassische CHOP-Therapie-Schema. CHOP ist die Abkürzung für Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin) und Prednisolon (kein Zytostatikum sondern Korti-

koid, siehe Bemerkung auf S. 58). Der monoklonale Antikörper Rituximab (R) hat dieses Therapieschema nicht ersetzt, sondern als R-CHOP-Protokoll ergänzt (gebräuchlich ist auch das R-CHOEP-Protokoll, wobei E für Etoposid steht).

Ebenso werden seit einiger Zeit auch Radio- und Chemotherapie miteinander kombiniert.

Allgemein wurde die Situation so eingeschätzt, dass sowohl die zytostatischen Therapien als auch der Wirkstoffverbrauch weiter zunehmen werden. Dies beruht auf insgesamt drei Mechanismen.

Zum Einen resultiert der zunehmende Verbrauch auf der insgesamt älter werdenden Gesellschaft und der Tatsache, dass für die meisten Krebserkrankungen die Wahrscheinlichkeit mit dem Lebensalter ansteigt: die Zahl der Krebspatienten wird deshalb weiter wachsen.

Zum Zweiten sind sowohl die begleitenden Therapien stark verbessert worden als auch die Möglichkeit, die zytostatische Therapie individuell anzupassen – dies kann aber sowohl eine sehr reduzierte Dosierung als auch eine frühzeitige und aggressive Hochdosis-Strategie bedeuten. In jedem Fall können mittlerweile durch die infolge einer stark verbesserten Begleitmedikation insgesamt reduzierten Nebenwirkungen einer Zytostatika-Therapie auch Patienten behandelt werden, die früher von vorn herein nicht therapiert worden wären, z.B. aufgrund ihrer schlechten Konstitution oder ihres hohen Alters. Hierher gehört auch der eher palliativ geprägte Einsatz von Zytostatika im Reha-Bereich. In der Summe werden durch die individuell angepasste Therapie mehr Zytostatika verabreicht als früher – die Therapiezahl nimmt zu.

Zum Dritten kommt es durch die zugleich besser verträgliche als auch wirksamere Therapie zu einer erhöhten Überlebenszeit. Zytostatika-Patienten werden heute deutlich länger therapiert als früher.

Derzeit besonders stark zunehmende Verordnungen betreffen die Antikörper. Diese werden weiter anwachsen. Ein neuer und vielversprechender Wirkmechanismus betrifft z.B. die Beeinflussung der Angiogenese. Speziell der Wirkstoff Thalidomid ist in Deutschland aber durch die Contergan-Katastrophe belastet und schwierig zu vermarkten.

Ein interviewter Apotheker schätzte besonders die Farbstoffe (ATC-Code L01DB) als umweltkritisch ein.

Da sowohl die klassischen Wirkstoffe ebenfalls molekulare Zielstrukturen haben als auch für die neuen Wirkstoffe zunehmend Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe gefunden werden, gibt es neuerdings auch den Vorschlag, auf den Begriff der "zielgerichteten Therapie" ganz zu verzichten [12].

2.2 Bereich Veterinärmedizin

Wie auch in der Humanmedizin führen bei Haustieren optimierte Ernährung und verbesserte Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zu einer längeren Lebenserwartung. Dies führt zu erhöhtem Auftreten neoplastischer Erkrankungen bei kleinen Haustieren (v. a. Hunde und Katzen sind betroffen) und somit auch zu einer gesteigerten Nachfrage nach Therapiemöglichkeiten inklusive der Behandlung mit Zytostatika. Von untergeordneter Bedeutung ist derzeit die chemotherapeutische Behandlung von Pferden. In den USA werden zunehmend Frettchen als Haustiere gehalten und erhalten somit immer mehr Einzug in die Tierarztpraxen einschließlich Chemotherapiebehandlungen; allerdings liegen keine absoluten Zahlen vor.

2.2.1 Wirkmechanismen

Im Rahmen präklinischer Arzneimittelstudien müssen die Wirkstoffe auch tierexperimentell getestet werden. Es ist daher nahe liegend, dass auch im Bereich der Zytostatika ein Einsatz der gleichen Wirkstoffe wie in der Humanmedizin erfolgt. Jedoch können die beim Menschen angewendeten Dosierungen nicht auf die in erster Linie behandelten Hunde und Katzen übertragen werden. Darüber hinaus sind auch gravierende artspezifische Unterschiede zu beachten: während z. B. Cisplatin beim Hund eingesetzt werden kann, führt dieser Stoff bei der Katze auch in niedriger Dosierung zu letalen Nebenwirkungen.

In den folgenden Tabellen (Tab. 15–Tab. 18) ist eine Auswahl häufig eingesetzter Chemotherapeutika in der Veterinär-onkologie zusammengestellt. Die Substanznamen entsprechen den deutschsprachigen INN-Bezeichnungen der humanmedizinischen Wirkstoffe.

Die Dosisberechnung für die meisten zytotoxischen Medikamente erfolgt üblicherweise auf der Basis der Körperoberfläche des Patienten in Quadratmeter anstelle seines Gewichtes. Der Blutfluss durch die Organe, die für die Entgiftung verantwortlich sind (v. a. Leber und Niere) hängt eher von der Körperoberfläche als von der Körpermasse ab [114]. Bei Hunden unter 10 kg oder bei Katzen erfolgt die Dosierung bestimmter Medikamente pro kg Körpermasse, da es sonst leichter zu Überdosierungen kommen kann. Zum Beispiel wird Doxorubicin bei kleinen Patienten in einer Dosierung von 1 mg/kg anstatt der üblichen 30 mg/m² eingesetzt [102].

Tab. 15: Häufig eingesetzte Zytostatika in der Veterinär-onkologie. Zellphasen-unabhängige Wirkstoffe, aus [62, 76, 78, 103, 117]

	Veterinär		Human		Besonderes
Wirkstoff	Indikation	Dosierung/ Applikation	Indikation	Dosierung/ Applikation	Nebenwir- kungen
Wirkstoffgruppe der Alkylanzien					
Cyclophosphamid L01AA01	Malignes Lymphom, chronische lymphatische Leukämie	Hund: 200 mg/m ² i.v. 250 mg/m ² p.o. Katze: 200–300 mg/m ² p.o. [117] 50 mg/m ² ·d f. 4 d u. 3 d Pause p.o./i.v. [78]	Leukosen, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmazytom, Bronchial-, Mamma- u. Ovarialkarzinome	200–300 mg täglich i.v./p.o. Hochdosis bei Knochenmarkstransplantationen: 4–7 g/m ² über 4 d [76]	Zur Vermeidung einer Zystitis morgens applizieren, zusätzlich Mesna oder Furosemid
Chlorambucil L01AA02	Malignes Lymphom, Leukämie, chronische lymphatische Leukämie	12,5 mg/m ² f. 2 d; 1,4 mg/kg _{KG} [117] 6–8 mg/m ² ·d [78] 2-8 mg/m ² p.o. [103]	Chronische Lymphatische Leukämie, Morbus Hodgkin, Mamma- und Ovarialkarzinome	0,1 mg/kg täglich p.o. [76]	Einsatz als Ersatz von Cyclophosphamid, wenn z. B. Zystitis. Myelosuppression
Melphalan L01AA03	Multiple Myelome (Plasmazellmyelom)	2 mg/m ² ·d f. 7–10 d u. 2–3 Wo Pause, p.o. Od: 0,1 mg/kg·d f. 10 d u. fortsetzen mit 0,05 mg/kg·d [78] 1,5 mg/m ² p.o. [103]	Plasmazytom, Melanome, Seminome, Mamma- und Ovarialkarzinome	10 mg/d p.o. für eine Woche; 1 mg/kg i.v. [76]	Myelosuppression
Cisplatin L01XA01 Carboplatin L01XA02	Mesotheliom, Sarkome, Plattenepithelkarzinom	Cisplatin: 50-70 mg/m ² i.v. Bei Katze absolut kontraindiziert [103] Carboplatin: Hund: 300 mg/m ² i.v. Wdh. i. Abst v. 3 Wo (Katzen d. Hälfte) [78] Katze: 160–220 mg/m ² i.v. alle 3–4 Wo [103]	Ovarial-, Zervix-, Prostata-, Hoden-, Blasen-, Bronchial- u. Plattenepithelkarzinome, Sarkome, Karzinome, Melanome	Cisplatin: 50–75 (-120) mg/m ² i.v. Carboplatin: 400 mg/m ² i.v. [76]	Carboplatin wegen Nebenwirkungen besser
Polyzyklische Antibiotika					
Doxorubicin L01DB01	Malignes Lymphom, adjuvante Therapie bei Osteosarkom, Hämangiosarkom	Hunde >10 kg: 30 mg/m ² i.v. alle 3 Wo Hunde <10 kg und Katzen: 1 mg/kg _{KG} i.v. alle 3 Wo [117] 30 mg/m ² i.v.; kleine Tiere: 1 mg/kg i.v. i. Abstand von 3 Wo Wdh [78]	Akute Leukosen, Lymphome, verschiedene Karzinome	60–75 mg/m ² Einzeldosis - Wdh nach 3–6 Wo [76]	Gesamtdosis von 450 mg/m ² nicht überschreiten (Human) 210 mg/m ² (Veterinär) [103]
Mitoxantron L01DB07	Überganszellkarzinom der Harnblase, malignes Lymphom,	Hund: 2,5-5 mg/m ² alle 3 Wo [117] Hund: 6 mg/m ²	Leukämie, Lymphome, Mammakarzinome	10–14 mg/m ² Einzeldosis alle 4 Wo [76]	Knochenmarksdepression, weniger kardiotoxisch als Doxorubicin,

Wirkstoff	Veterinär		Human		Besonderes Nebenwirkungen
	Indikation	Dosierung/ Applikation	Indikation	Dosierung/ Applikation	
	verschied. Karzinome/ Sarkome	i.v. alle 3 Wo Katze: 6,5 mg/m ² i.v. alle 3 Wo [78] Hund: 5,0– 5,5 mg/m ² i.v. alle 3 Wo Katze: 5,0– 6,5 mg/m ² i.v. alle 3–4 Wo [103]			aber stärker myelosuppressiv
Bleomycin L01DC01	nur seltener Einsatz Keimzelltumoren des Hodens oder der Ovarien, Plattenepithelkarzinome, Lymphome, Sarkome, Malignes Melanom, Mammakarzinom, Schilddrüsenkarzinom	0,3–0,5 mg/kg·d (entspricht ca. 10 mg/m ² ·d) i.v., i.m., s.c. 4 d – 1Wo Pause bis zur Gesamtdosis von 150– 200 mg/m ² [78] Hund/Katze: 0,2– 0,6 mg/m ² ·d i.v. od s.c. 5 d dann 2 mal/Wo über 5 Wo [103]	Epitheliale Tumore, spez. Plattenepithelkarzinome	15–60 mg wöchentlich [76]	Pulmonale Toxizität bis zur lebensbedrohlichen Fibrose
Actinomycine L01DA Dactinomycin L01DA01	Verschied. Sarkome beim Hund, malignes Melanom, lymphoretikuläre Neoplasmen	0,5–0,9 mg/m ² i.v. Wdh alle 3 Wo [78]	Rhabdomyosarkome, Osteosarkome u Wilms-Tumore, Chorion- und Hodenkarzinome	10–15 µg/kg i.v. 5 d [76]	Myelosuppression, dermatologische Manifestationen
Glukokortikoide (nicht in der ATC-Gruppe L01 als antineoplastische Wirkstoffe gelistet)					
Prednisolon Prednison Dexamethason	Maligne Lymphome, Mastzelltumore	Prednisolon: 30–40 mg/m ² ·d i.v./ p.o. [78]	Kinder; akute Leukämie Als Antiphlogistika o. Immunsuppressiva		Keine dauerhafte Remission bei ausschließlicher Behandlung von Lymphomen m. Glukokortikoiden

Die Wirkstoffe aus der Gruppe der Glukokortikoide sind derzeit weder nach ATC-Systematik noch in der Roten Liste als in der Humanmedizin eingesetzte Zytostatika gelistet. Sie weisen jedoch eine lymphoklastische Wirkung, Wachstumshemmung durch Rezeptorblockade (geschlechtsspezifische Tumoren durch Sexualhormone) sowie eine Unterdrückung der lymphozytären Mitose auf.

Tab. 16: Häufig eingesetzte Zytostatika in der Veterinär-onkologie. S-Phasen-spezifische Stoffe*, aus [62, 76, 78, 103, 117]

*S-(DNA-Synthese-)Phase im Zellzyklus

	Veterinär		Human		Besonderes
Wirkstoff	Indikation	Dosierung/ Applikation	Indikation	Dosierung/ Applikation	Nebenwir- kungen
Antimetabolite					
Methotrexat L01BA01	Leukämien, Osteosarkom, Karzinom d. Gesäugeleiste, gastrointestinale Tumore, Leber-	2,5 mg/m ² ·d i.v., i.m., p.o. [78] Hund: 0,6–0,8 mg/kg i.v. alle 3–4 Wo 2,5 mg/m ² ·d p.o.	Akute Leukämie, Chorionepi- theliom, versch. Karzinome (Autoimmun- erkrankungen)	40–80 mg/m ² i.v./o.p. 7–14 tägig Hochdosierung: 1–20 g [76]	2 h n. Applik. 3 mg Leucove- rin/m ² z. Schutz nichtneoplasti- schen Gewebes (veterinär)

Wirkstoff	Veterinär		Human		Besonderes
	Indikation	Dosierung/ Applikation	Indikation	Dosierung/ Applikation	Nebenwir- kungen
	und Lungentumoren	20 mg/m ² i.v. o. 0,35 mg/kg i.v. 1 mal/Wo Katze: 0,7– 0,8 mg/kg i.v. alle 4 Wo [103]			Auch i. Human- medizin Gabe eines Antidots
Fluorouracil L01BC02	nur seltener Einsatz metastasierende Tumore des Gastrointestinal- traktes, Pankreas u. Blase	500 mg/m ² Einzeldosis i.v. 1x p.Wo [78] Hund: topisch (1 %ige Creme) 100–200 mg/m ² i.v. wöchentlich Katze: kontraindi- ziert [103]	Palliativbehandlg. sonst n.m. beein- flussbarer Karzi- nome (insbes. Gastrointestinaler Karzinome, Mammakarzi- nome)	500 mg/m ² i.v. 1–5 d alle 4 Wo [76]	Auch topisch anwendbar
Mercaptopurin L01BB02	Leukämie, chro- nisch granulo- zytäre Leukämie, akute lymphä- tische Leukämie	50 mg/m ² -d p.o. [78] 50 mg/m ² p.o. tägl. [103]	Akute Leukämie, akute Schübe chronischer Leukämien	100 g/m ² -d p.o. [76]	Myelo- suppression
Hydroxycarbamid L01XX05			Melanome, chro- nische myelo- ische Leukämie, Polyzythämie	20–30 mg/kg täglich [76]	

Tab. 17: Häufig eingesetzte Zytostatika in der Veterinär-onkologie. M-Phasen-spezifische Stoffe*, aus [62, 76, 78, 103, 117]

*M-(Mitose-)Phase im Zellzyklus

Wirkstoff	Veterinär		Human		Besonderes
	Indikation	Dosierung/ Applikation	Indikation	Dosierung/ Applikation	Nebenwir- kungen
Vinca-Alkaloide					
Vincristin L01CA02	Malignes Lym- phom, Leukämie, übertragbarer venerischer Tumor	0,7 mg/m ² i.v. [117] 0,5–0,75 mg/m ² i.v. 1x pro Woche [78]	Akute lymphati- sche Leukämie, Lymphome, Melanome und Brustkrebs	1,4 mg/m ² 1x p. Woche [76]	Im Gegensatz zu Vinblastin: neuro- toxische Wirkung ist dosisbegren- zender Faktor
Vinblastin L01CA01	Mastzelltumor, malignes Lym- phom, Chorio- karzinom, Neuroblastom	2 mg/m ² i.v. [117].	Lymphogranulo- matose (Morbus Hodgkin), andere maligne Lympho- me, Kaposi-Sar- kom bei AIDS	6 mg/m ² 1x p. Woche [76]	
Taxane und Taxole					
Paclitaxel L01CD01	Verschiedene solide Karzinome	170 mg/m ² i.v. alle 3 Wo Katze u. kleiner Hund: 5 mg/kg [78]	Metastasierende Ovarial- u. Mam- makarzinome n. Versagen der Standardtherapie	175 mg/m ² alle 3 Wo i.v. [76]	

Tab. 18: Häufig eingesetzte Zytostatika in der Veterinär-onkologie. Sonstige Wirkstoffe, aus [62, 76, 78, 103, 117]

	Veterinär		Human		Besonderes
Wirkstoff	Indikation	Dosierung/ Applikation	Indikation	Dosierung/ Applikation	Nebenwir- kungen
Enzyme					
Asparaginase L01XX02	Lymphatische Leukämien, Lymphom	400 IU/kg _{KG} [117] 10.000 IU/m² i.m. [78].	Verschiedene Leukosen		Nicht alleine an- wendbar, relativ rasch Resistenz- entwicklung

2.2.2 Verbrauchsmengen (in Tierkliniken)

Da es nicht möglich ist, die tiermedizinischen Zytostatikaverbräuche zu beziffern, liegen hierzu keine Daten vor (siehe Kapitel 1.2.1).

2.2.3 Mengen ambulant verkaufter Präparate

Tierärzten steht das Dispensierrecht zu. Dies bedeutet, sie haben das Recht, Arzneimittel herzustellen, anzuwenden und abzugeben. Es ist also grundsätzlich auch jedem Tierarzt erlaubt, Zytostatika bei Tieren einzusetzen. In Großbritannien wurde 2004 (Auswertung 2007) eine Umfrage unter 1.838 Tierarztpraxen von der Universität Glasgow durchgeführt. Dieser Studie zufolge gaben 70,8% der Praxen, die den Fragebogen zurück geschickt haben, an, in der Zeit von November 2003 bis November 2004 Zytostatika eingesetzt zu haben. Im Mittel wurde hierbei alle 3 Monate eine Chemotherapie durchgeführt. Die mit Abstand am meisten eingesetzten Medikamente waren Cyclophosphamid und Vincristin [23]. Des Weiteren wurde bei der Umfrage ermittelt, dass je mehr angestellte Tierärzte eine Praxis hat, also je größer sie ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass Zytostatika eingesetzt werden. Die absoluten Verbrauchsmengen (kg/a) lassen sich aus diesen Daten allerdings nicht ableiten.

2.2.4 In die Umwelt eingetragene Mengen unter Berücksichtigung der Metabolisierung und Ausscheidungsraten

Zu dieser Thematik liegen derzeit keine Daten vor. Diese Datenlücke soll im Zuge eines im Dezember 2007 gestarteten DFG-Projektes an der Stiftung Tierärztliche Hochschule geschlossen werden.

2.2.5 Vorkommen und Verhalten dieser Substanzen in der Umwelt, Forschungsbedarf

Die Eintragswege der Zytostatika in die Umwelt über das Tier sind bisher weitgehend unbekannt. Im Vergleich zur Humanmedizin ergeben sich aber prinzipiell andere Eintragswege. Die Ausscheidungen von Menschen gelangen in der Regel über den

Weg Kanalisation – Kläranlage in die Umwelt, wohingegen bei Hunden/Katzen ein Kot- bzw. Harnabsatz in die freie Natur oder die häusliche Umgebung stattfinden kann. Für das Klinikpersonal besteht hingegen ein vergleichbares Risiko des unmittelbaren Kontaktes mit Zytostatika [75, 91, 101]. Ein höheres Risiko könnte aber für die Patientenbesitzer bestehen, die meist in sehr engem Kontakt zu ihrem Tier stehen.

Im Juli 2007 wurde vom *European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals* eine Leitlinie herausgegeben zum sicheren Umgang mit Zytostatika in der Veterinärmedizin [28]. Darin werden Empfehlungen für die Mitarbeiter in der Klinik aber auch für die Patientenbesitzer gegeben. Es müssen z.B. Reste von Lösungen und Materialien in der Klinik, die mit den Wirkstoffen in Kontakt gekommen sind, in verschließbaren Tonnen gesammelt und als Sondermüll entsorgt werden. Dem Besitzer wird basierend auf Humandaten empfohlen, in einer so genannten Risikoperiode Ausscheidungen jedweder Art (Urin, Fäzes, Erbrochenes, Speichel) des Tieres als chemischen Abfall zu behandeln.

Die Dosierungen der Zytostatika in der Veterinärmedizin sind nicht unmittelbar vergleichbar mit den Dosierungen der Humanmedizin; tendenziell scheinen die eingesetzten Dosen in der Veterinär-onkologie allerdings niedriger zu sein (siehe Tab. 15–Tab. 18). Da die Patientenzahl in der Tiermedizin deutlich niedriger liegt als in der Humanmedizin, sind auch die absolut eingesetzten Mengen und somit auch die Ausscheidungen niedriger einzuschätzen. Quantitative Untersuchungen zu Zytostatikarückständen in verschiedenen biologischen Matrices fehlen bisher in der Veterinärmedizin. Um diese Wissenslücken zu schließen, sollen in einem aktuellen DFG-Forschungsprojekt (*Drug residue analysis in dogs receiving chemotherapy: Investigation into potenzial hazards of anti-cancer treatment in veterinary medicine*) Chemotherapie-Rückstände in Serum und Körperausscheidungen sowie Haaren von kranken Tumorpatienten unter chemotherapeutischer Behandlung quantifiziert werden.

2.2.6 Ausblick

Der Trend, dass Heimtiere aufgrund immer besserer Ernährung, Pflege und verbesserter Diagnostik immer älter werden, wird sich fortsetzen. Schon heute sind Computer-Tomographie, Kernspin-Tomographie, Ultraschall oder Endoskopie fest in der veterinärmedizinischen Diagnostik etabliert. Hierdurch können Tumoren, wie schon lange in der Humanmedizin, auch in sehr frühen Stadien festgestellt werden und häufig erfolgreich behandelt werden. Nicht zuletzt durch demographische Veränderungen v. a. in den Industrienationen werden Haustiere in zunehmendem Maße als "Familienmitglieder" angesehen, denen dann auch eine medizinische Versorgung auf höchstem Niveau zugestanden wird.

Wie auch in der Humanmedizin, ist man in der Veterinärmedizin darauf bedacht, so wenige Nebenwirkungen wie möglich bei einer Chemotherapie zu haben. Entwicklungen neuer Medikamente sollen immer zielgerichteter nur auf Tumorzellen wirken

("Targeted Therapy") und somit auch weniger Nebenwirkungen haben. Vail and Thamm beschreiben den Einzug solcher Medikamente (z.B. Vinorelbin oder Paclitaxel) in die Veterinärmedizin [112]. Aber auch Tyrosinkinase- und Angiogeneseinhibitoren, die natürlich in erster Linie für humanmedizinische Anwendungen entwickelt wurden, werden ihren Weg in die Veterinärmedizin finden. Ein viel versprechender Ansatz zur Behandlung von Melanomen liegt in der Entwicklung von Impfstoffen (Vakzinen).

Ein Trend in der Forschung ist darin zu sehen, dass das Haustier (und nicht Laboriere mit i.d.R. induzierten Tumoren) oft als ein Modell genutzt wird, das unter gleichen Bedingungen wie der Mensch vergleichbare Tumoren entwickelt. Allerdings läuft die Tumor-Entwicklung in einem sehr schmalen Zeitfenster von ca. 10 Jahren ab und auch die Behandlung kann dann sozusagen im "Zeitraffer" verfolgt und optimiert werden.

Insofern werden auch zukünftig bislang in der Humanmedizin eingesetzte Medikamente verzögert auch in der Veterinärmedizin Verwendung finden. Eigenständige Wirkstoffentwicklungen ausschließlich für veterinärmedizinische Anwendungen sind aufgrund der geringen Rentabilität aber auch in Zukunft nicht zu erwarten.

Ergänzend ist der EMEA-Leitfaden zur Behandlung von Tumoren bei Hunden und Katzen zu erwähnen, die vom *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP) Anfang 2008 im Entwurf vorgelegt wurde [33]. Der Entwurf hält ebenfalls fest, dass die Tumorthherapie in der Tiermedizin bislang mit Arzneimitteln aus der Humanmedizin durchgeführt wird. Es erfolgt insofern eine Umwidmung von Medikamenten/Substanzen, die bereits für die Humanmedizin zugelassen sind. Die einzusetzenden Dosierungen bzw. Protokolle müssen zunächst in klinischen Dosisfindungsstudien etabliert werden. Außerdem werden Tabletten/Kapseln nach Möglichkeit reformuliert, um sie den niedrigeren Dosisbedürfnissen in der Tiermedizin anzupassen. Die Entnahme von bestimmten Flüssigkeitsmengen aus einer Injektionsflasche heraus ist z.B. auch in der Humanmedizin üblich und birgt bei entsprechender Einhaltung der Sicherheitsvorkehrungen kein höheres Risiko als in der Humanmedizin.

Der Leitfadentwurf legt das *Procedere* fest, nach dem künftig auf Humanarzneimitteln (Wirkstoffen) basierende Zytostatika-Präparate für die Veterinärmedizin entwickelt werden sollen. Er ist hauptsächlich für diese Präparate vorgesehen. Medikamente mit völlig neuen Wirkstoffen für eine Anwendung in der Tiermedizin müssen in einigen Bereichen wesentlich detaillierter untersucht werden.

Bei der Entwicklung von tiermedizinischen Zytostatika sollen auch Umweltwirkungen abgeschätzt werden: 6. Abschnitt, *Environmental Impact Assessment*. Tierspezifische Wirkungen entstehen z.B. durch die Ausscheidung von Fäkalien. Im Gegensatz zum Menschen kann es beim Tier z.B. zu einem direkten Arzneimittelintrag in Böden kommen. Allerdings ist bislang unbekannt, in welchen Konzentrationen veterinärmedizinische Zytostatika ausgeschieden werden. Bedingt durch die niedrigeren

Dosierungen und durch einen relativ seltenen Einsatz dieser Stoffe ist prinzipiell von deutlich geringeren Frachten als in der Humanmedizin auszugehen.

Von der EMEA werden prinzipiell zwei Kategorisierungsmöglichkeiten unterschieden. Auf der einen Seite die für den Anwender wichtige Unterteilung in Effekte, für die ein Grenzwert anzunehmen ist (Wirkmechanismus nicht auf DNA-Ebene) und Effekte, die auf einer direkten Interaktion mit der DNA beruhen (direkte genotoxische Wirkung) und für die keine Wirkschwelle angenommen werden kann. Auf der anderen Seite können die Substanzen als zytotoxisch bzw. nicht-zytotoxisch eingestuft werden, was insbesondere für die Anwendung am Tier und die damit potenziell verbundenen ökotoxikologischen Effekte, z. B. durch Exkremente, von Relevanz ist.

Die Wirkungsabschätzung für Veterinärzytostatika sollte auf Grundlage der beiden EMEA-Leitfäden zur Abschätzung von Umweltwirkungen durch Tierarzneimittel erfolgen [30, 31]. Der erste Leitfaden (Phase I) entspricht dabei einem Entscheidungsbaum zur Beantwortung der Frage, ob für das Arzneimittel eine besondere Relevanz zu vermuten ist. Nur wenn keine der Fragen zu einer Verneinung führt, wird in den zweiten Leitfaden übergeleitet (Phase II), in der weitergehende Untersuchungen empfohlen werden. Generell legt die EMEA in Phase I fest, dass für Tiere, die nicht verzehrt werden sollen (wie es in dem vorliegenden Fall zutrifft), keine Phase II-Untersuchung erforderlich ist.

Im Leitfaden-Entwurf zur Behandlung von Tumoren bei Hunden und Katzen [33] empfiehlt die EMEA dem Antragssteller aber trotzdem zu überprüfen, ob Zytostatika mit einer zytotoxischen Wirkungsweise nicht doch intensiver, d. h. nach den Phase II-Vorschriften, untersucht werden sollen.

2.3 Anforderungen an Hersteller und Forschungsbedarf

Das besondere Risikopotenzial bei antineoplastischen Medikamenten (Zytostatika) entsteht aus ihren speziellen Wirkmechanismen. In Fällen, in denen Substanzen direkt die Erbinformation der DNA angreifen oder auf der Ebene von zellulären Signaltransduktionsketten wirken, welche z. B. die Zellteilung, die Angiogenese oder den Zelltod (Apoptose) betreffen, sind genotoxische, mutagene, kanzerogene, allgemein reproduktionstoxische oder teratogene Wirkungen möglich. Auch Wirkungen im Niedrigdosisbereich können nicht ausgeschlossen werden.

Für die meisten Präparate ist der eigentliche Wirkmechanismus sehr gut erforscht und in den Fachinformationen der Hersteller dargestellt (siehe Anhang, S. 95ff). Die Beurteilung der Risiken für den Menschen durch eine Exposition im Niedrigdosisbereich scheitert jedoch aufgrund der fehlenden Daten. Informationen über Wirkungen liegen meist nur für die pharmakologisch aktiven Konzentrationen vor [27]. Bezüglich der Umweltwirkungen ist der Niedrigdosisbereich hingegen deutlich besser abgebildet, in Kapitel 2.1.1, S. 11ff, sind die für Zytostatika publizierten Effektwerte (z. B. PEC, PNEC oder EC₅₀) zusammengestellt. Allerdings handelt es sich hier um

akute und nicht um chronische Wirkungen, die aus diesen Ergebnissen nicht prognostiziert werden können (vgl. Kapitel 2.1.2.3, S. 37 und Kapitel 2.5.2.3, S. 74).

Eine zusätzliche Schwierigkeit besteht gerade bei Zytostatika oft darin, wenn die über das Arzneimittel applizierte Substanz nicht das letztlich wirksame Agens ist, sondern ein Prodrug. Dieses muss im Körper metabolisch aktiviert werden. Die pharmakologisch wirksamen Metaboliten sind zwar oft identifiziert. Trotzdem beschränken sich die verfügbaren Hersteller-Informationen fast ausschließlich auf das Prodrug, also den applizierten, jedoch pharmakologisch unwirksamen Inhaltsstoff des Präparates. Auch im Humanarzneimittel-Leitfaden der EMEA wird explizit auf den Prodrug-Aspekt hingewiesen [32 Nr. 5.1].

Die Fachinformationen geben meist Auskunft, über welche Ausscheidungswege (z. B. Urin oder Fäkalien) der Wirkstoff nach welcher Zeit ausgeschieden wird. Wird aber beispielsweise eine prozentuale Aufteilung der Wirkstoffausscheidung in einen renalen und in einen biliären Anteil angegeben, so heißt dies zunächst noch nicht, dass der Wirkstoff tatsächlich unverändert ausgeschieden wird. Die Angaben zur Wirkstoffelimination (renal, fäkal, biliär usw.) beruhen oft auf radioaktiven Markierungen. Ausgeschiedene Radioaktivität kann sowohl auf einen unveränderten Wirkstoff als auch auf Metaboliten zurückgehen.

Für die Risikoabschätzung ist es wichtig, sowohl den Anteil des unverändert ausgeschiedenen Prodrugs als auch die Identität und den Anteil der ausgeschiedenen und pharmakologisch aktiven Metaboliten zu kennen. Diese Information liegt in den hier ausgewerteten Fachinformationen meistens nicht vor. Nach EMEA-Leitfaden [32] sollten, wenn die applizierte Substanz ein Prodrug ist, die ab Phase II vorgesehenen Untersuchungen nicht das Prodrug betreffen (s.o.). Dies betrifft beispielsweise Abbauprobversuche.

Die in der Literatur publizierten Abbauprobversuche oder auch die Analytik von Umweltproben befassen sich bislang ausschließlich mit dem jeweiligen Prodrug. Selbst bei relativ lange diskutierten und in großen Mengen eingesetzten Substanzen wie dem Fluorouracil (vgl. 2.1.1.15, S. 27) ist dies der Fall. Die vorliegende Datenlage müsste durch die Untersuchung der aktiven Metabolite ergänzt werden.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass viele Zytostatika ausschließlich parenteral, d.h. durch Injektion oder Infusion appliziert werden. Beispiel wäre wiederum das Fluorouracil. Angaben zur oralen oder dermalen Bioverfügbarkeit liegen in diesen Fällen in den hier ausgewerteten Informationsquellen nicht vor³⁰. Auch bei Toxizitätsangaben aus Tierversuchen fehlen oft Angaben zur Applikation oder Resorption. Zur Abschätzung des Risikopotenzials einer umweltvermittelten Exposition gegenüber Arzneimitteln und ihrer Metaboliten kann nur von einer oralen und ggf. auch von einer dermalen Aufnahme ausgegangen werden.

³⁰ beim Fluorouracil liegen Angaben zur dermalen Wirkstoff-Resorption aus der Anwendung als Warzenmittel vor

Unklarheiten bestehen ebenfalls in der Mengenerfassung. Die hier durchgeführten Berechnungen beruhen auf Hochrechnungen einzelner stationärer Verbräuche aus der Humanmedizin (Akut- und Rehakliniken) sowie aus den Verbräuchen im niedergelassenen Bereich, welche über die gesetzliche Krankenversicherung abgerechnet wurden. Mengenangaben aus der tiermedizinischen Praxis fehlen dagegen vollständig.

Zusammenfassend lassen sich folgende Fragen formulieren, die für die Risikoabschätzung entscheiden sind:

- Welche pharmakologisch aktiven Substanzen (Wirkstoffe oder aktive Metaboliten) oder unveränderte Prodrugs werden renal und fäkal (d.h. Abwasser-relevant) ausgeschieden?
- Welche Anteile einer applizierten Dosis werden in Form aktiver Substanzen ausgeschieden?
- Sind diese Substanzen chemisch stabil und sind sie biologisch inaktivierbar oder biologisch vollständig abbaubar?
- Werden diese Substanzen im Abwasser, der aquatischen und terrestrischen Umwelt anderweitig nichtbiotisch eliminiert, z. B. durch Adsorption, Oxidation, Hydrolyse oder Photolyse?
- Gibt es relevante, d.h. abbaustabile und toxische Transformationsprodukte?
- Können diese Substanzen in der Umwelt (Gewässer, Boden) nachgewiesen werden und in welchen Konzentrationen kommen sie vor?
- Können diese Substanzen durch orale bzw. dermale Exposition resorbiert werden und besteht dabei das Risiko genotoxischer, mutagener, kanzerogener, allgemein reproduktionstoxischer oder teratogener Wirkungen?
- Besteht für diese Substanzen das Risiko ökotoxischer Wirkungen?
- Welche Wirkstoffmengen werden in Human- und Tiermedizin jährlich eingesetzt?

Diese Fragen könnten von Herstellern durch Untersuchungen oder zumindest durch begründete Abschätzungen beantwortet werden. Beispielsweise ist zu vermuten, dass Wirkstoffe mit vielen Peptidbindungen, das sind die Gruppe der monoklonalen Antikörper, der Enzyme Asparaginase und Pegaspargase sowie Bleomycin und Denileukindiftitox weder in aktiver Form ausgeschieden werden noch umweltstabil sind noch intakt oral resorbiert werden können. Risiken für Mensch und Umwelt bestehen hier vermutlich nicht. Aussagen oder Untersuchungen dazu fehlen aber (vgl. Kapitel 2.5.2.1, S. 69).

Forschungsbedarf besteht ebenfalls bei den derzeit noch sehr lückenhaft vorliegenden Umweltdaten. Besonders auffällig stellt sich dies bei den die Bilanzierung dominierenden Wirkstoffen Methotrexat (siehe S. 25) und Hydroxycarbamid (siehe S. 35) dar, für die bislang fast keine Untersuchungsergebnisse und Daten publiziert sind.

In einem ersten Schritt der Priorisierung und i.S. einer ersten groben Risikoabschätzung sollten ohne experimentelle Untersuchungen QSAR³¹-Berechnungen erfolgen. Ermittelt werden können physikochemische Eigenschaften, die für die Verteilung und den Verbleib – d.h. die Elimination der Wirkstoffe einschließlich Prodrugs – relevant sind sowie die biologische Abbaubarkeit in Kläranlagen und eine erste (öko)toxikologische Charakterisierung. Die QSAR-Daten können erste Hinweise auf vorhandene Risikopotenziale geben (vgl. Kapitel 2.5.2.3, S. 74).

Solche Ergebnisse würden dann eine Auswahl der prioritär zu untersuchenden Prodrugs und Wirkstoffe erlauben. Für Fragen und anwendbare Methoden könnte ein Schlüssel erarbeitet werden, um mutmaßlich kritische Substanzen zu ermitteln oder auszuschließen.

2.4 Erwartete Entwicklungen der Zukunft

Die Befragungsergebnisse der Kliniker und Apotheker (Kapitel 2.1.5.3.3, S. 51), die im jeweiligen Arzneiverordnungsreport [115, 116] und im Kapitel Tiermedizin (Nr. 2.2.6, S. 61) skizzierten Tendenzen lassen die Prognose zu, dass die Menge der in der Human- und Tiertherapie applizierten Zytostatika künftig weiter ansteigen wird.

Die in der Humanmedizin eingesetzten Mengen werden sowohl aufgrund der demografischen Entwicklung, der längeren Überlebenszeit während der Therapie als auch durch die bessere Unterdrückung der Nebenwirkungen durch die Begleitmedikation zunehmen. Dabei werden neue Substanzen vermutlich auch weiterhin die alten nicht ersetzen, sondern ergänzen.

Als Folge ist mit einem vermehrten Auftreten von zytostatisch aktiven Arzneimittel-Wirkstoffen und ihren Metaboliten in der Umwelt zu rechnen.

³¹ quantitative structure-activity relationship (quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen)

2.5 Umweltrisiko-Abschätzung nach EMEA-Leitfaden

2.5.1 Inhalt des Leitfadens

Neu entwickelte Arzneimittelwirkstoffe unterliegen nicht den im Chemikaliengesetz vorgeschriebenen Prüfungen auf (Öko)toxizität [18]. In der Europäischen Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Arzneimittel ist jedoch festgelegt, dass einem Antrag für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln auch Angaben und Unterlagen über potenzielle Umweltrisiken beizufügen sind [38]. Die Angaben sind rein informativ und haben bei Humanarzneimitteln keinen Einfluss auf die Zulassung.

Seit Dezember 2006 ist hierfür von der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA die *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use* [32] in Kraft. Diese spezifiziert, wie die geforderte Umweltrisikoprüfung (ERA³²) durch den Hersteller erfolgen kann. Zusätzlich sollen Empfehlungen für Sicherheitsvorkehrungen abgegeben sowie ein Risikobericht erstellt werden, um erkannte Risiken zu vermindern. Der EMEA-Leitfaden ist fokussiert auf Umweltfolgen, die sich aus der praktischen medizinischen Anwendung, d.h. aus der Applikation, ergeben. Eine Umweltrisikoprüfung ist für alle neuen Wirkstoffanmeldungen erforderlich sowie für alle wesentlichen Änderungen eines bestehenden Wirkstoffeinsatzes, die von der EU-Kommission als Typ II-Variation definiert wurden [39]. Nach einer ergänzenden Entscheidung der Kommission müssen auch Generika geprüft werden, soweit durch sie der Eintrag in die Umwelt erhöht wird. Weniger umfangreiche Typ I-Variationen und alle Zulassungsverlängerungen benötigen keine Umweltrisikoprüfung.

Gemäß EMEA-Leitfaden erfolgt die Bewertung der potenziellen Umweltgefährdung in zwei Phasen. Die erste Phase dient im Wesentlichen der Auswahl von denjenigen Stoffen, die der eigentlichen Beurteilung in Phase II zugeführt werden sollen.

Noch vor dem Auswahlschritt von Phase I wird betont, dass hochgradig lipophile Stoffe besondere Beachtung finden sollen. In Phase I wird erwähnt, dass nach der OSPAR³³ Konvention [90] Arzneimittelwirkstoffe mit einem $\log K_{OW} > 4,5$ ³⁴ gemäß der Europäischen Technischen Richtlinie 1488/94 [37] auf ihre mögliche Persistenz, Bioakkumulation und Toxizität geprüft werden sollen. In sofern erscheint es gerechtfertigt, einen $\log K_{OW} > 4,5$ als Kriterium für eine besonders hohe Lipophilie anzusehen, bei der eine Phase II-Untersuchung obligatorisch ist.

Der zentrale Schritt in Phase I besteht dann darin, über vorgegebene Algorithmen³⁵ die Konzentration abzuschätzen, mit der ein Arzneistoff in Oberflächengewässern

³² ERA, Environmental Risk Assessment

³³ OSPAR, Übereinkommen zum Schutz der Meeresumwelt des Nordostatlantiks – Oslo-Paris-Übereinkommen

³⁴ $\log K_{OW}$ = Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient, als Logarithmus angegeben (Maß für die Lipophilie)

³⁵ es gehen DDD, erwarteter Marktanteil, Abwassermenge und ein Verdünnungsfaktor ein. Die Grundwasserkonzentration wird durch Multiplikation mit 0,25 abgeschätzt

und im Grundwasser erscheint. Liegt der berechnete $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$ ³⁶ unterhalb von 0,01 µg/l und gibt es ansonsten keinen Grund für eine anderweitige Annahme, so wird davon ausgegangen, dass kein besonderes Umweltrisiko vorliegt und dass keine weiteren Untersuchungen notwendig sind.

Überschreitet der $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$ diese Grenze, so ist eine Phase II-Untersuchung erforderlich.

Die Phase II der Umweltprüfung ist ebenfalls zweistufig aufgebaut. In Stufe A sind zunächst Untersuchungen zur Langzeit-Toxizität für Algen, Daphnien, Fische und zur Hemmung von Mikroorganismen durchzuführen. Daraus abgeleitet wird der PNEC-Wert (*Predicted No Effect Concentration*). Dies ermöglicht eine Wirkungsabschätzung durch Bildung des PEC/PNEC-Verhältnisses. Weitere Daten der Stufe A betreffen die leichte biologische Abbaubarkeit, physikalisch-chemische Eigenschaften wie den $\log K_{OW}$ oder die Adsorption an Klärschlamm (K_{OC})³⁷.

Die Erfüllung eines von sechs Kriterien führt zu den weitergehenden Untersuchungen der Stufe B:

- PEC/PNEC ist >1 für Oberflächenwasser
- PEC/PNEC ist >1 für Grundwasser
- PEC/PNEC ist >0,1 (Effekt nur gegenüber Mikroorganismen)
- $\log K_{OW}$ ist >3
- K_{OC} ist >10.000 l/kg
- signifikante Sedimentanreicherung³⁸ nachgewiesen [89]

In Stufe B ist zunächst eine genauere PEC-Berechnung vorgesehen (erst ab hier unter Berücksichtigung der biologischen Abbaubarkeit) und es erfolgt eine erweiterte Effektanalyse. Diese beinhaltet ausgeweitete Tests zur Ökotoxizität auf Mikro- und Makroorganismen und bei einem K_{OC} >10.000 l/kg werden die Untersuchungen zu Verteilung, Abbau und Auswirkung der Substanz auf weitere Umweltkompartimente (Böden, Klärschlamm) ausgedehnt. In der abschließenden Gesamtbewertung ist auch die Exkretion relevanter Metabolite zu berücksichtigen.

Bevor im EMEA-Leitfaden das Stufenmodell und der Aktionswert von 0,01 µg/l erläutert werden, wird dargestellt, dass manche Substanzen unabhängig von allen Mengenbetrachtungen einer Bewertung zugeführt werden sollen, wenn besondere Stoffeigenschaften zugrunde liegen: "*Certain substances, such as highly lipophilic compounds and potential endocrine disruptors, may need to be addressed irrespective of the quantity released into the environment*" (Kapitel 3, *General Principles*, zweiter Absatz). Als Richtwert für eine hochgradige Lipophilie kann ein $\log K_{OW}$ >4,5 angesehen werden, der laut EMEA-Leitfaden eine Prüfung auf Persistenz, Bio-

³⁶ PEC = Predicted Environmental Concentration

³⁷ K_{OC} = Adsorptionskoeffizient für organischen Kohlenstoff (Maß für die Adsorptionstendenz)

³⁸ dieses Kriterium ist erfüllt, wenn ab dem 14. Tag mindestens 10% der Substanz im Sediment nachweisbar sind

akkumulation und Toxizität auslöst (s.o.). Das Kriterium der hormonellen Wirkung ist dabei für Zytostatika (ATC-Gruppe L01) ohne Bedeutung.

Diese Vorgabe wird im Kapitel über den Aktionswert (4.3, Action Limits, dritter Absatz) folgendermaßen wiederholt: *"In some cases the action limit may not be applicable. Some drug substances may affect the reproduction of vertebrate or lower animals at concentrations lower than 0,01 µg/l. These substances should enter Phase II and a tailored risk assessment strategy should be followed that addresses its specific mechanism of action. In these cases, the Applicant should justify all actions taken."*

Es hat sich in Fachkreisen eingebürgert, diese Formulierungen, welche die Aktionsgrenze von 0,01 µg/l aufheben, als "However-Klausel" zu bezeichnen, nachdem die Fragestellung schädlicher Wirkungen durch Exposition im Niedrigdosisbereich durch Zuccato et al. folgendermaßen formuliert wurde: *"However, possible effects of life-long exposures have still to be determined"* [119].

2.5.2 Einstufung von Zytostatika als "However"-Substanzen

Es ergibt sich die Frage, ob neue Zytostatikawirkstoffe oder solche mit wesentlich geändertem Einsatzprofil (s.o., Kapitel 2.5.1) "However"-Substanzen sein können und ob für diese Einstufung neue Testsysteme erforderlich sind. Um sich der Beantwortung dieser Frage anzunähern, wird sie im Folgenden anhand der derzeit zur Verfügung stehenden Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 diskutiert.

2.5.2.1 Ausschlusskriterien

Gemäß der Festlegungen des EMEA-Leitfadens [32] – Nr. 2, Absatz 5 – ist zunächst unter anderem³⁹ für Peptide, Proteine und pflanzliche Produkte grundsätzlich keine Umweltrisikoprüfung erforderlich, da es als unwahrscheinlich erachtet wird, dass diese Wirkstoffe ein signifikantes Umweltrisiko mit sich bringen können. In Tab. 19 sind die Zytostatikawirkstoffe genannt, auf die diese Ausschlusskriterien zutreffen.

Tab. 19: Antineoplastische Mittel (ATC-Gruppe L01), die nicht für eine Umweltrisikoprüfung in Frage kommen bzw. fraglich sind

Wirkstoff	ATC-Code	Gruppenzugehörigkeit
Mistelkraut	L01CP01	Pflanzliches Produkt
Trabectedin	L01CX01	Pflanzliches Produkt
Dactinomycin	L01DA01	Peptid (Umweltrisikoprüfung bei Abbaustabilität zu diskutieren)
Bleomycin	L01DC01	Peptid (Umweltrisikoprüfung bei Abbaustabilität zu diskutieren)
Edrecolomab	L01XC01	Protein, Antikörper
Rituximab	L01XC02	Protein, Antikörper
Trastuzumab	L01XC03	Protein, Antikörper
Alemtuzumab	L01XC04	Protein, Antikörper
Gemtuzumab	L01XC05	Protein, Antikörper
Cetuximab	L01XC06	Protein, Antikörper

³⁹ weiterhin ausgeschlossen werden Vitamine, Elektrolyte, Aminosäuren, Kohlenhydrate, Lipide und Impfstoffe

Bevacizumab	L01XC07	Protein, Antikörper
Panitumumab	L01XC08	Protein, Antikörper
Asparaginase	L01XX02	Protein, Enzym
Pegaspargase	L01XX24	Protein, Enzym
Denileukindiftitox	L01XX29	Protein, Toxin (Umweltrisikoprüfung bei Abbaustabilität zu diskutieren)

Ergänzend ist zu erwähnen, dass es sehr wohl Peptide oder Proteine mit erhöhter Abbauresistenz und Stabilität gibt, z.B. eine ganze Reihe zyklischer Peptidtoxine oder Prionen [56]. Gegebenenfalls wäre für solche Peptide oder Proteine eine Umweltrisikoprüfung trotzdem durchzuführen. Für Enzyme und Antikörper wird eine Abbaustabilität als nicht wahrscheinlich angesehen, Aussagen der Hersteller dazu fehlen jedoch. Eine norwegisch-schwedische Studie schloss die Gruppe der Antikörper ebenfalls von einer Umweltbewertung aus, allerdings nicht aufgrund des Proteincharakters, sondern aufgrund der strukturellen Komplexität [49, S. 45].

Umgekehrt wäre die leichte und vollständige biologische oder nicht-biologische Abbaubarkeit eines Wirkstoffes und seiner Metabolite oder Transformationsprodukte als sofortiges Ausschlusskriterium zu formulieren. Der (biologische) Abbau wird vom EMEA-Leitfaden hingegen erst ab Phase II, Stufe B berücksichtigt, s.o.⁴⁰. Zu diesem späten Zeitpunkt hat diese Information allerdings keinen entscheidenden Einfluss mehr. Bis dahin wird das gesamte Procedere von PEC-Werten bestimmt, die ohne Berücksichtigung eines Abbaus kalkuliert worden sind. In der Kritik des EMEA-Ansatzes durch das wissenschaftliche Komitee der Europäischen Kommission für Toxizität, Ökotoxizität und Umwelt, CSTEE⁴¹, wird insbesondere auch dieser Aspekt hervorgehoben [25 S. 4, Nr. 6] und auf den US-amerikanischen Ansatz der FDA⁴² der Umweltbewertung von Arzneimitteln verwiesen [40]. Dort stehen die Betrachtungen zu Abbaumechanismen nicht am Ende, sondern zu Beginn des Bewertungsverfahrens.

2.5.2.2 Einschlusskriterien

Nach EMEA sind zunächst sehr lipophile Stoffe als "However"-Substanzen anzusehen. Das in Phase I genannte Kriterium eines $\log K_{OW} > 4,5$ kann entsprechend gewertet werden (s.o., Kapitel 2.5.1). Eine solche Lipophilie wird derzeit nur von wenigen Zytostatikawirkstoffen erreicht, Beispiele sind aber Temoporfin (7,6), Miltefosin (5,2), Masoprocil (3,4–5,8), Estramustin (4,9–5,7), Tretinoin und Alitretinoin (4,2–6,3), Mitotan (6,0) sowie Bexaroten (6,9). In den Stoffprofilen im Anhang (S. 95ff) sind die $\log K_{OW}$ -Werte aller Wirkstoffe genannt. Angegebene $\log K_{OW}$ -Werte sind oftmals aus der Molekülstruktur berechnet worden, schwankende Werte beruhen auf unterschiedlichen Rechenmodellen aber auch auf unterschiedlichen experimentellen Ergebnissen. Auch im Bewertungsschema der FDA [40, S. 14] spielt die Lipophilie als

⁴⁰ die Abbaubarkeit betrifft dabei nur den Wirkstoff und weder Metaboliten noch Transformationsprodukte.

Lediglich Substanzen, die explizit als Prodrug bezeichnet werden, sind ausgenommen

⁴¹ CSTEE = Comité scientifique de la toxicité, de l'écotoxicité et de l'environnement (Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment)

⁴² FDA, Food and Drug Administration

Entscheidungskriterium eine Rolle. Die Grenze liegt dort aber mit einem $\log K_{OW} > 3,5$ eine ganze Zehnerpotenz tiefer.

Ebenfalls eingeschlossen werden sollten Wirkstoffe, die direkt auf DNA-Ebene und Tumor-initiierend wirken. Das CSTEE führt in seiner kritischen Diskussion des EMEA-Papiers (neben den pseudoöstrogen wirksamen Substanzen) genotoxische Substanzen als Beispiel für Wirkstoffe auf, die auch unterhalb der Grenze von $0,01 \mu\text{g/l}$ wirksam werden könnten [25 S. 4, Nr. 6].

Bei direkter Einwirkung auf DNA-Ebene wird auch im Arbeits- und vorsorgenden Gesundheitsschutz [z.B. 15, 27, 93], dargestellt, dass hier auch im Niedrigdosisbereich keine Wirkschwelle anzunehmen ist. Explizit werden für solche Wirkungen oft Zytostatika benannt⁴³. So werden von der TRGS 905 (*Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe* [11] im Kapitel "Krebserzeugende Arzneistoffe" solche Substanzen genannt, bei denen von krebserzeugenden Eigenschaften (Kategorien 1 u. 2) dann auszugehen ist, wenn ein genotoxischer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Als Beispiele werden alkylierende Zytostatika wie Cyclophosphamid, Ethylenimine oder Chlornaphazin (kein ATC-Code und kein aktueller Wirkstoff) genannt. Bei den genannten Kategorien handelt es sich um Kategorien der Richtlinie 67/548/EWG [35], Anhang VI. In Kategorie 1 fallen solche Stoffe, *"die auf den Menschen bekanntermaßen krebserzeugend wirken. Der Kausalzusammenhang zwischen der Exposition eines Menschen gegenüber dem Stoff und der Entstehung von Krebs ist ausreichend nachgewiesen"*. Kategorie 2 sind *"Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollten. Es bestehen hinreichende Anhaltspunkte zu der Annahme, dass die Exposition eines Menschen gegenüber dem Stoff Krebs erzeugen kann. Diese Annahme beruht im allgemeinen auf folgendem: – geeignete Langzeit-Tierversuche, – sonstige relevante Informationen"*.

Außer den in der TRGS 905 nur beispielhaft genannten wenigen Substanzen betrifft eine solche, die DNA direkt chemisch verändernde Wirkung zunächst die ganze Gruppe der *alkylierenden Substanzen* (ATC-Code L01A). Ebenso betrifft dies alle *Purin-Analoga* (ATC-Code L01BB), bei denen neben diversen kompetitiven Hemmwirkungen zumindest nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei der Replikation ein Einbau als "falsche Base" erfolgt oder ein Strangbruch. In gleicher Weise sind die *Pyrimidin-Analoga* (ATC-Code L01BC) einzustufen. Einzuschließen sind dabei auch die *Uracil-Analoga*, da einzelne Wirkstoff-Metabolite ebenfalls als "falsche Base" in DNA eingebaut werden können⁴⁴.

Weiterhin kann die ganze Gruppe *Anthracycline und verwandte Substanzen* (ATC-Code L01DB) als direkt DNA-wirksam angesehen werden, da diese Wirkstoffe interkalieren und über reaktive Radikale zu Mutationen, Quervernetzung und Strang-

⁴³ eine aktuelle norwegische Studie nimmt für den nicht-EU-Raum ebenfalls alle nicht mit der DNA reagierenden Zytostatika von einem Umweltmonitoring aus [49, S. 42]

⁴⁴ die natürliche Uracil-Base kommt in genomischer DNA nicht vor, sondern nur in RNA

brüchen führen können⁴⁵. Zwei weitere direkt an der Erbsubstanz ansetzende Wirkstoffe finden sich in der Sammelgruppe *Andere zytotoxische Antibiotika* (ATC-Code L01DC): Bleomycin zeigt eine Endonuklease-Aktivität und schneidet Einzel- wie Doppelstränge. Gemäß EMEA-Leitfaden würde Bleomycin als Peptid von vornherein nicht zu bewerten sein. Aufgrund des Wirkmechanismus sollten für Bleomycin Abbaudaten erhoben werden (s.o., Kapitel 2.5.2.1).

Mitomycin, ebenfalls eine L01DC-Substanz, wird zu einem DNA-alkylierenden Agens metabolisiert und erzeugt Quervernetzungen. Die Fähigkeit zur Quervernetzung gehört auch zum Repertoire der *Platin-haltigen Verbindungen* (ATC-Code L01XA). Die Metabolisierung von Procarbazin (bislang einziger Vertreter aus der Gruppe der Methylhydrazine, ATC-Code L01XB) bewirkt sowohl DNA-Alkylierungen als auch DNA-Adduktbildungen.

Auch in der Sammelgruppe *Andere antineoplastische Mittel* (ATC-Code L01XX) finden sich einzelne Stoffe mit DNA als Zielstruktur. Amsacrin (derzeit kein Verbrauch dokumentiert) interkaliert und verursacht dadurch Strangbrüche.

In der Summe sind von den 110 ATC-L01-Wirkstoffen insgesamt 55 spezifisch DNA-schädigend und somit genotoxisch. Davon wurden in den Bilanzierungen für 36 Substanzen Verbräuche dokumentiert (siehe Kennzeichnung in Tab. 10, S. 44).

Unklar erscheint die Einstufung der *Mittel für die photodynamische Therapie* (ATC-Code L01XD). Diese könnten über Radikalbildung zwar grundsätzlich ebenfalls direkt DNA-schädigend wirken, Angaben dazu finden sich jedoch nicht. Der Effekt trifft zumindest überwiegend andere Zielstrukturen wie Mitochondrien. Eine weitere Substanz mit diskutierter Alkylierungspotenz ist das Altretamin aus der Gruppe *Andere antineoplastische Mittel* (ATC-Code L01XX). In dieser Sammelgruppe steht auch der Wirkstoff Pentostatin, der als Purin-Anti-Metabolit bezeichnet wird, ohne Angabe, in wieweit ein direkter DNA-Angriff erfolgt.

Abschließend soll nicht unerwähnt bleiben, dass in der Natur kanzerogene Wirkungen, die auf eine direkte Schädigung der DNA zurückgehen, offenbar weit verbreitet sind. Wurden zunächst nur ausgesprochene Giftstoffe wie das Aflatoxin B₁ als entsprechend wirksam erkannt [92], so sind heute eine ganze Reihe von vielgenutzten pflanzlichen Nahrungsmitteln identifiziert, die solche Inhaltsstoffe aufweisen. Pflanzeninhaltsstoffe, die DNA schädigen und eindeutig sowohl mutagen als auch kanzerogen sind, sind etwa Methyleugenol, Safrol oder Estragol [21]. Die Diskussion dieser Erkenntnisse ist erst in Gang gekommen. Neben natürlichen Pflanzeninhaltsstoffen binden auch die ubiquitär vorkommenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) nach metabolischer Aktivierung an DNA und verursachen dort ebenfalls Schäden, die identisch sind mit denen entsprechender Zytostatika-

⁴⁵ die genauen Wirkmechanismen sind noch nicht abschließend aufgeklärt worden

Wirkstoffe⁴⁶ [104, 111]. In der Diskussion der Bewertung und des Umganges mit diesen Expositionen wurden bereits erste Modelle entwickelt [22].

Die Diskussion möglicher genotoxischer Schadwirkungen von Zytostatika-Emissionen – sowohl in Bezug auf die Umwelt als auch auf den Menschen – kann nicht unabhängig von diesen Erkenntnissen erfolgen. Hierbei sollte die vorhandene Hintergrundbelastung das mögliche Expositionsrisiko durch Zytostatika nicht relativieren. Die Effekte heben sich nicht auf, sondern sie addieren sich. Dabei lässt sich allerdings die Frage einer völlig unterschiedlichen Bedeutung genotoxischer Effekte für Menschen oder Umweltorganismen aufwerfen. Während für jedes menschliche Individuum erhöhte Genotoxizität inakzeptabel ist, mag die Relevanz für Umweltorganismen oder Ökosysteme fraglich sein, solange dadurch die Stabilität von Populationen nicht gefährdet wird [100]. Hierbei ist jedoch unklar, ab wann dies zutrifft.

Ein kanzerogenes Potenzial, wenn nicht direkt die DNA angegriffen wird, und lediglich eine Tumor-promovierende Wirkung besteht, kann nach bisherigem Kenntnisstand nicht als "However"-Kriterium gewertet werden (vgl. Darstellung im nachfolgenden Kapitel 2.5.2.3).

Eine unsicher zu bewertende Einzelsubstanz ist Estramustin (L01XX11), welches ein Estradiolderivat darstellt. Allerdings ist die Substanz therapeutisch ohne jede Hormonwirkung, da sie nicht an den menschlichen Estrogenrezeptor bindet (siehe Anhang, S. 224). Ob diese Aussage für alle potenziellen Zielorganismen verallgemeinert werden kann oder aus Estramustin aktive Metaboliten oder Transformationsprodukte entstehen können, ist nicht bekannt. Als Hormon würde Estramustin ansonsten das "However"-Kriterium automatisch erfüllen.

Neben den als "However"-Kriterien anzusehenden Faktoren eines hohen $\log K_{OW}$ und der DNA-Reaktivität muss betont werden, dass bei pharmazeutischen Wirkstoffen, die auf hohe biologische Aktivität hin entwickelt wurden, grundsätzlich auch mit unbekannten Effekten gerechnet werden muss. Solche chronischen Niedrigdosisbereich-Effekte sind möglich und sie können nicht durch Extrapolieren aus den einschlägigen Toxizitätstests abgeleitet werden. Das Verhältnis von akut wirksamen PNEC-Werten zu solchen für die chronische Exposition (ACR^{47}) kann sehr groß ausfallen und betrifft vor allem, aber eben nicht nur Hormone. Bestimmt wurden z. B. ACRs für 17α -Ethinylestradiol (150.000), 17β -Estradiol (390.000) und Propanolol (48.000) [26].

In Fällen, in denen verschiedene Substanzen die gleichen molekularen Zielstrukturen oder Zellfunktionen betreffen, muss auch mit additiven oder synergistischen Effekten gerechnet werden. Eine Diskussion und ein Modellvorschlag zur Annäherung an die Problematik geben Escher et al. [34]. Gegenseitige Beeinflussung wurde etwa für den Zytostatika-Wirkstoff Fluorouracil nachgewiesen, der die Toxizität (EC_{50} -Werte,

⁴⁶ durch seinen PAK-Gehalt genotoxisch wirksamer Steinkohlenteer ist Wirkstoff in manchen, allerdings selten applizierten, Dermatika (ATC-Code D05AA02)

⁴⁷ ACR = acute / chronic ratio

Pseudomonas putida) von β -Laktam-Antibiotika um 1–4 Zehnerpotenzen steigern konnte [4]. Der Einzelstoff-Ansatz des EMEA-Leitfadens berücksichtigt solche Wechselwirkungen nicht.

2.5.2.3 Testsysteme

Wie bereits unter 2.1.2.3 (S. 37) dargestellt, sind derzeit gebräuchliche Toxizitätstests kaum geeignet, chronische Wirkungen im Niedrigdosisbereich abzubilden. Trotz der 2.363 eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe (Angabe aus der Roten Liste) erscheint es aber als möglich, überschaubare Ansätze zu entwickeln. So wurde vorgeschlagen, die primären toxischen Mechanismen auf lediglich sechs Prinzipien⁴⁸ zu reduzieren [34]. Nach einem anderen Modell wurden auf der Basis ihrer pharmakologischen Wirkung insgesamt 34 Referenz-Wirkstoffe für das ökotoxikologische Monitoring ausgewählt [26]. In dieser Auswahl finden sich allerdings allein vier Zytostatika⁴⁹, was einerseits die Heterogenität dieser Gruppe widerspiegelt und andererseits die Relevanz, die in der Genotoxizität gesehen wird. Generell sollten Testsysteme aus Gründen der Vergleichbarkeit möglichst einheitlich und auf möglichst wenige Endpunkte festgelegt sein.

Da das Augenmerk bei Zytostatika besonders auf deren Genotoxizität liegt, sollte überlegt werden, sowohl biologische als auch nichtbiologische Abbautest-Ansätze, insbesondere bei den "However"-Substanzen, begleitend auf Mutagenität und Kanzerogenität zu untersuchen. Dadurch könnte bestimmt werden, ob diese Wirkungen durch den Abbau oder die Transformation verringert oder erhöht werden. Dass nicht nur der eigentliche Wirkstoff, sondern alle ausgeschiedenen pharmakologisch aktiven Substanzen betrachtet werden sollten, wurde bereits im Kapitel 2.3, Anforderungen an Hersteller und Forschungsbedarf, dargestellt.

Eine sich anbietende Methodik besteht mittels der im laufenden F&E-Vorhaben *"Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metabolite (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf"* (FKZ 206 61 202) entwickelten Kombination aus bilanzierten Verbrauchsdaten, Informationen über Metabolite und Screening durch QSAR. Diese Methodik müsste im Fall der hier vorliegenden Fragestellung bei Prodrugs durch die Betrachtung der eigentlich wirksamen chemischen Struktur ergänzt werden.

Sowohl für die genannten Toxizitätsparameter als auch für die Abbaubarkeit kann QSAR in Kombination mit Expertensystemen die Produkte des bakteriellen Metabolismus und deren Wirkung vorhersagen und damit zumindest eine Prioritätensetzung fördern. QSAR-Berechnungen können deshalb keine Standardtests ersetzen, aber eine erste Orientierung geben. Bereits Anfang der 1990er-Jahre lagen bei QSAR-Berechnungen mit ECOSAR (462 Chemikalien) 85 %

⁴⁸ Störung der Membranintegrität, Störung des Energiestoffwechsels, Enzymhemmung, Rezeptor-vermittelte Wirkungen, DNA-Schädigung und Proteinschädigung

⁴⁹ Cyclophosphamid, Paclitaxel, Bleomycin, Mitomycin

der Prognosen in einem akzeptablen Bereich und für Arzneimittelwirkstoffe wurde QSAR schon 2004 zumindest als für ein Ranking nutzbar angesehen [95].

Die Entwicklung von leistungsfähigen QSAR-Modellen hat auch die Europäische Kommission als ein wichtiges Forschungsziel formuliert. In ihrem Weißbuch, einem Strategiepapier zur strategischen Chemikalienpolitik, werden Vorschläge für eine zukünftige, gemeinschaftliche und nachhaltige Chemikalienpolitik formuliert. Arzneimittel sind darin ausdrücklich eingeschlossen. Darin heißt es wörtlich: *"besondere Forschungsanstrengungen sind erforderlich zur Entwicklung und Validierung von in-vivo- und in-vitro-Prüfmethoden, wie Modellierungs- (z.B. QSAR) und Screening-verfahren zwecks Beurteilung der potenziellen schädlichen Wirkungen von Chemikalien auf das Hormonsystem von Mensch und Tier. Die Forschungen über Chemikalien mit endokriner Wirkung erfassen – unter anderem – auch die Wirkung niedriger Dosen, langfristige Exposition und Exposition gegenüber Chemikaliengemischen sowie die Auswirkungen der hormonalen Veränderungen auf die Krebsentstehung"* ([60], S. 16).

Literatur

1. Al-Ahmad A, Daschner FD, Kümmerer K 1999: *Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G, and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria*. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 37(2):158–63
2. Al-Ahmad A, Kümmerer K 2001: *Biodegradation of the antineoplastics vindesine, vincristine, and vinblastine and their toxicity against bacteria in the aquatic environment*. Cancer Detection and Prevention 25(1):102–7
3. Al-Ahmad A, Kümmerer K, Schön G 1997: *Biodegradation and toxicity of the antineoplastics mitoxantron hydrochloride and treosulfane in the closed bottle test (OECD 301D)*. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 58(5):704–11
4. Alexy R, Backhaus J, Längin A, Kümmerer K: *Mischtoxizität von β -Laktam-Antibiotika und 5-Fluorouracil* (Publikation in Vorbereitung)
5. Alexy R, Kümmerer K 2005: *Antibiotika in der Umwelt*. KA-Abwasser, Abfall 52(5):563–71
6. Alexy R, Kümpel T, Kümmerer K 2004: *Assessment of degradation of 18 antibiotics in the closed bottle test*. Chemosphere 57(6):505–12
7. Alexy R, Kümpel T, Schöll A, Kümmerer K, Kalsch W, Junker T, Moltmann F, Knacker T, Theis W, Weihs C, Ulrich E, Gartiser S, Metzinger M, Wenz M, Lange T, Beimfohr C 2003: *Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt. Prüfung der biologischen Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika, ihr Vorkommen im Abwasser und ihr möglicher Einfluss auf die Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen. Identifizierung von Risikofeldern*. Abschlussbericht F&E-Vorhaben 298 63 722
8. Allwood M, Wright P 1993: *The Cytotoxics Handbook*. Radcliffe Medical Press Oxford, 315pp
9. Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) 2003 (zuletzt geändert 2007): *Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege*. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250: 1–42, Anhang 2, S. 34, Entsorgung von gering mit Zytostatika kontaminierten Abfällen
10. Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) 1998: *Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung*. Technische Regeln für den Umgang mit Gefahrstoffen (TRGS) 525:1–25, Nr. 5: Krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende Arzneimittel
11. Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) 2005: *Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe*. Technische Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 905, S. 2: Besondere Stoffgruppen: Krebserzeugende Arzneistoffe (Nr. 2.1)
12. Barth J 2008: *Molekular zielgerichtete Therapien – gibt es sie wirklich?* Krankenhauspharmazie 29(7):288–301
13. Bergmann A 2007: *Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt – Literaturstudie*. Landesamt für Natur, Umwelt- u. Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV NRW) Fachbericht 2: 1–357
14. BLAC 2003: *Arzneimittel in der Umwelt. Auswertung der Untersuchungsergebnisse*. Herausgeber: Freie und Hansestadt Hamburg – Behörde für Umwelt und Gesundheit – Institut für Hygiene und Umwelt im Auftrag des Bund/Länderausschusses für Chemikaliensicherheit (BLAC): 1–173
15. Blome H, Nies E, Pflaumbaum W 2005: *Risikobetrachtungen für krebserzeugende Stoffe als Teil der Gefährdungsbeurteilung*. Publikation des Instituts für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (BGIA) zu Strategien für die Beurteilung krebserzeugender Stoffe auf der Basis von Risikobetrachtungen. die BG(07):425–431
16. Buerge IJ, Buser HR, Poiger T, Müller MD 2005: *Vorkommen und Umweltverhalten von Oxazaphosphorin-Cytostatika in Abwasserreinigungsanlagen und Oberflächengewässern*.

- Projekt Nr. 2001.H.19, BUWAL (Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft: Abteilung Stoffe, Boden, Biotechnologie), Wädenswil, 1–67
17. Buerge IJ, Buser HR, Poiger T, Müller MD 2006: *Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters*. Environmental Science & Technology 40(23):7242–50
 18. Bundesgesetzgebung 1994: *Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (ChemG - Chemikaliengesetz)* vom 20. Juni 2002. BGBl. I Nr. 40: 2090–130 (zuletzt geändert am 13.12.2007), Vorschriften zur Anmeldung neuer Stoffe – Zweiter Abschnitt
 19. Bundesgesetzgebung 1994: *Gesetz zur Förderung der Kreislaufwirtschaft und Sicherung der umweltverträglichen Beseitigung von Abfällen (Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetz - KrW-/AbfG)* vom 27. September 1994. BGBl. I Nr. 66: 2705–28 (zuletzt geändert 19.07.2007), § 41 Abfallbezeichnung, Gefährliche Abfälle
 20. Bundesgesetzgebung 2001: *Verordnung über das Europäische Abfallverzeichnis (Abfallverzeichnis-Verordnung – AVV)*. BGBl. I Nr. 65: 3379–412 (zuletzt geändert 2006)
 21. Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin 2000: *Gehalte an Cumarin, Safrol, Methyleugenol und Estragol in Lebensmitteln*. Stellungnahme des BgVV vom 6. Oktober 2000
 22. Bundesinstitut für Risikobewertung 2005: *Risikobewertung genotoxischer und kanzerogener Stoffe soll in der EU harmonisiert werden*. Stellungnahme Nr. 029/2005 des BfR vom 18. Mai 2005
 23. Cave TA, Norman P, Mellor D 2007: *Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003 to 2004)*. Journal of Small Animal Practice 48(7):371–77
 24. Coca V, Nink K, Schröder H 2008: *Ergänzende statistische Übersicht*. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) 2008: *Arzneiverordnungs-Report 2007*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: Kapitel 51, Tabelle 51.2:943
 25. CSTEE 2001: *Opinion on: draft CPMP discussion paper on environmental risk assessment of medicinal products for human use*. European commission: scientific Committee on toxicity, ecotoxicity and the environment (CSTEE). CCPMPpaperRAssessHumPharm12062001/D(01):1–22
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out111_en.pdf
 26. Cunningham VL, Buzby M, Hutchinson T, Mastrocco F, Parke N, Roden N 2006: *Effects of human pharmaceuticals on aquatic life: Next steps*. Environmental Science & Technology 40(11):3456–62
 27. Dieter HH, Mückter H 2007: *Regulatorische, gesundheitliche und ästhetische Bewertung sogenannter Spurenstoffe im Trinkwasser unter besonderer Berücksichtigung von Arzneimitteln*. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50(3):322–31
 28. ECVIM CA 2007: *Preventing occupational and environmental exposure to cytotoxic drugs in veterinary medicine*: Document of the European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals: 1–31
 29. Eitel A, Scherrer M, Metz L, Kümmerer K 2004: *Umgang mit Zytostatika. Eine Anleitung für die Praxis*. Broschüre, Eigenverlag Kenzingen und Freiburg, Bezugsquelle Bristol-Myers-Squibb, 5. Auflage: 1–42
 30. EMEA 2000: *Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - phase I*. Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP), VICH topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) Step 7
Doc.Ref. CVMP/VICH/592/98-FINAL: 1–10
www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/059298en.pdf
 31. EMEA 2003: *Guideline on environmental impact assessments for veterinary medicinal products (VMPs) phase II*. Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP).

- Doc.Ref. CVMP/VICH/790/03: 1-39
www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/079003en.pdf
32. EMEA 2006: *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
 Doc.Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00: 1–12
www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf
 33. EMEA 2008: *Guideline on dossier requirements for anticancer medicinal products for dogs and cats* (draft). Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), Doc. Ref. EMEA/CVMP/28510/2008-Consultation: 1–24
www.emea.europa.eu/pdfs/vet/ewp/2851008en.pdf
 34. Escher BI, Bramaz N, Eggen RIL, Richter M 2005: *In vitro assessment of modes of toxic action of pharmaceuticals in aquatic life*. Environmental Science & Technology 39(9):3090–100
 35. Europäisches Recht 1967: *Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe*. Amtsblatt Nr. 196 vom 16/08/1967: 1–98 (zuletzt geändert April 2004)
 36. Europäisches Recht 1993: *Richtlinie 93/67/EWG der Kommission vom 20. Juli 1993 zur Festlegung von Grundsätzen für die Bewertung der Risiken für Mensch und Umwelt von gemäß der Richtlinie 67/548/EWG des Rates notifizierte Stoffen*. ABl. Nr. L 227 vom 8.9.1993:9–18
 37. Europäisches Recht 1994: *Commission regulation (EC) No 1488/94 of 28 June 1994 laying down the principles for the assessment of risks to man and the environment of existing substances in accordance with council regulation (EEC) No793/93*. Official Journal of the European Union L 161:3–11
 38. Europäisches Recht 2001: *Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel*. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften ABl L 311:67–128. Artikel 8(3g)
 39. Europäisches Recht 2003: *Commission regulation (EC) No 1085/2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of council regulation (EEC) No 2309/93*. Official Journal of the European Union L 159:24–45
 40. FDA 1998: *Guidance for industry. Environmental assessment of human drug and biologics applications*. U.S. Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration:1–42
www.fda.gov/cder/guidance/1730fnl.pdf
 41. Fürhacker M, Lenz K, Mahnik S, Weissenbacher N, Mader R, Knasmüller S, Ferk F, Uhl M, Bursch W, Köllensperger G, Hann S 2006: *Chemische Analyse, Risikobewertung und Entfernung von ausgewählten Zytostatika aus Abwasserströmen aus Krankenhäusern – Teil II "Risikoabschätzung und Risikomanagement"*. Fördervertrag der ÖKK: GZ A201860, Lebensministerium: 1–168
 42. Fürhacker M, Lenz K, Mahnik S, Weissenbacher N, Mader RM, Rizovski B, Knasmüller S, Majer B, Hann S, Köllensperger G, Stingeder G 2003: *Chemische Analyse, Risikobewertung und Entfernung von ausgewählten Zytostatika aus Abwasserströmen aus Krankenhäusern. Endbericht zum Projekt Teil I "Probenahme und Methodenentwicklung für die Zytostatikamessung im Abwasser"*.; Fördervertrag der ÖKK: GZ A201860, Lebensministerium
 43. Gartiser S, Brinker L 1996a: *Abwasserbelastende Stoffe und Abwassersituation in Kliniken*. Forschungsbericht Nr. 102 06 514 im Auftrag des Umweltbundesamtes, UBA-FB 95-075
 44. Gartiser S, Brinker L, Erbe T, Kümmerer K, Willmund R 1996: *Contamination of hospital wastewater with hazardous compounds as defined by § 7a WHG*. Acta Hydrochimica and Hydrobiologica 24(2):90–7

45. Gesetzliche Unfallversicherung 1999: *Sichere Handhabung von Zytostatika*. GUV-Informationen. GUV-I 8533 (bisher GUV 28.3): 1–43
46. Gesetzliche Unfallversicherung 1999: *Umgang mit Gefahrstoffen im Krankenhaus. Pflege- und Funktionsbereiche*. GUV-Informationen (GUV-I 8596): 1–87
47. Giuliani F, Koller T, Würzler FE, Widmer RM 1996: *Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test*. Mutation Research/Genetic Toxicology 368(1):49–57
48. Götz K, Keil F 2007: *Medikamentenentsorgung in privaten Haushalten: Ein Faktor bei der Gewässerbelastung mit Arzneimittelwirkstoffen?* Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung – Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie 19 (3):180–88
49. Grung M, Heimstad ES, Moe M, Schlabach M, Svenson A, Thomas K, Woldegiorgis A 2008: *Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics, and personal care products in the environment. Current state of knowledge and monitoring requirements*. Report for the Norwegian Pollution Control Authority TA-2325/2007:1–96
<http://www.sft.no/publikasjoner/2325/ta2325.pdf>
50. Halling-Sørensen B, Holten Lützhof HC, Andersen HR, Ingerslev F 2000: *Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 46/Suppl 1:53–8
51. Hann S, Köllensperger G, Stefanka Z, Stinger G, Fürhacker M, Buchberger W, Mader RM 2003: *Application of HPLC-ICP-MS to speciation of cisplatin and its degradation products in water containing different chloride concentrations and in human urine*. Journal of Analytical Atomic Spectrometry 18(11):1391–5
52. Hartmann A, Alder AC, Koller T, Widmer RM 1998: *Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater*. Environmental Toxicology and Chemistry 17(3):377–82
53. Heberer T 2002: *Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data*. Toxicology Letters 131(1–2):5–17
54. Heberer T, Fuhrmann B, Schmidt-Bäumler K, Tsipi D, Koutsouba V, Hiskia A 2000: *Occurrence of pharmaceutical residues in sewage, river, ground-, and drinking water in Greece and Germany*. Lecture at the 219th American Chemical Society (ACS) National Meeting, March 26th–31th 2000, San Francisco, USA. Abstracts of papers of the American Chemical Society 219:U623
55. Henschel KP, Wenzel A, Diedrich M, Fliedner A 1997: *Environmental hazard assessment of pharmaceuticals*. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25(3):220–5(6)
56. Hinckley GT, Johnson CJ, Jacobson KH, Bartholomay C, McMahon KD, McKenzie D, Aiken JM, Pedersen JA 2008: *Persistence of Pathogenic Prion Protein during Simulated Wastewater Treatment Processes*. Environmental Science and Technology. Online-Publikation: <http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/esthag/asap/abs/es703186e.html>
DOI=10.1021/es703186e
57. Johnson AC, Jürgens MD, Williams RJ, Kümmerer K, Kortenkamp A, Sumpter JP 2008: *Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study*. Journal of Hydrology 348(1–2):167–75
58. Kiffmeyer T, Götze HJ, Jursch M, Lüders U 1998: *Trace enrichment, chromatographic separation and biodegradation of cytostatic compounds in surface water*. Fresenius' Journal of Analytical Chemistry 361(2):185–91
59. Kiffmeyer TK 1998: *Ökologisch-chemisches Verhalten und spurenanalytische Charakterisierung von Zytostatika unter Anwendung von flüssigchromatographischen Verfahren*. Dissertation, publiziert bei Cuvillier 1999, Göttingen: 1–203. ISBN 3-89712-608-7
60. Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2001: *Weissbuch. Strategie für eine zukünftige Chemikalienpolitik*. S. 1–36
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0088:FIN:DE:PDF>

61. Koschorreck J, de Knecht J 2004: *Environmental risk assessment of pharmaceuticals in the EU – A regulatory perspective*. In: Kümmerer K (Ed.): *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. 2nd Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 289–310
62. Kroker R 1999: *Zytostatika*. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Eds.): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Parey Buchverlag im Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH Berlin
63. Kümmerer K 1998: *Cytotoxics in water. Comment to "Trace enrichment, chromatographic separation and biodegradation of cytostatic compounds in surface water"*, Fresenius' Journal Analytical Chemistry 361 : 185-191 (1998); by T. Kiffmeyer, H.-J. Gotze, M. Jursch and U. Luders. Fresenius Journal of Analytical Chemistry 362(4): 428–29
64. Kümmerer K 2004 (Ed.): *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. 2nd Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 1–527
65. Kümmerer K 2005: *Research on cytotoxics in the environment*. Workshop on Chemotherapy Drugs Wallingford. 16.–17. Feb. 2005, Vortrag
66. Kümmerer K, Al-Ahmad A (submitted): *Estimation of the cancer, risk to humans from cyclophosphamide and ifosfamide excreta emitted into surface water via hospital effluents*
67. Kümmerer K, Al-Ahmad A, Mersch-Sundermann V 2000: *Biodegradability of some antibiotics, elimination of their genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test*. Chemosphere 40(7):701–10
68. Kümmerer K, Al-Ahmad A, Steger-Hartmann T 1996: *Verhalten des Zytostatikums Epirubicin-Hydrochlorid in der aquatischen Umwelt. Biologische Abbaubarkeit und Bakterientoxizität*. Umweltmedizin in Forschung und Praxis 1(3):133–7
69. Kümmerer K, Helmers E, Hubner P, Mascart G, Milandri M, Reinthaler F, Zwakenberg M 1999: *European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources*. Science of the Total Environment 225(1–2):155–65
70. Kümmerer K, Steger-Hartmann T, Baranyai A, Bürhaus I 1996: *Examination of the biodegradation of the antineoplastics cyclophosphamide and ifosfamide with the closed bottle test (OECD 301D)*. Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin 198(3):215–25
71. Kümmerer K, Steger-Hartmann T, Meyer M 1997: *Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage*. Water Research 31(11):2705–10
72. Lenz K, Hann S, Köllensperger G, Stefanka Z, Stingeder G, Weissenbacher N, Mahnik S, Fürhacker M 2005: *Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge*. Science of the Total Environment 345(1–3):141–52
73. Lenz K, Mahnik SN, Weissenbacher N, Hann S, Köllensperger G, Mader R, Fürhacker M 2004: *Adsorptionsverhalten ausgewählter Zytostatika im Abwasser und in Kontakt mit Belebtschlamm*. Österreichische Wasser- und Abfallwirtschaft 56(9–10):127–31
74. Mahnik SN, Lenz K, Weissenbacher N, Mader RM, Fürhacker M 2007: *Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system*. Chemosphere 66(1):30–7
75. Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H 2006: *Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment*. Annals of Occupational Hygiene 50:657–64.
76. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M 2001: *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 8. Auflage: 1–1186
77. Nink K, Schröder H 2007: *Berechnung von definierten Tagesdosen*. In: Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 982–6

78. Nohl H 2002: *Antineoplastica*. In: Frey H-H, Löscher W (Eds.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Enke Verlag Stuttgart
79. OECD 2001: *Guidance document on the use of the harmonised system for the classification of chemicals which are hazardous for the aquatic environment*. OECD series on testing and assessment No. 27: ENV/JM/MONO(2001)8
[http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/NT00004CDA/\\$FILE/JT00111073.PDF](http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/NT00004CDA/$FILE/JT00111073.PDF)
80. OECD: Test Guideline 107: *Partition coefficient (n-octanol/water), shake flask method*
81. OECD: Test Guideline 117: *Partition coefficient (n-octanol/water), HPLC-method*
82. OECD: Test Guideline 201: *Alga, growth inhibition test*
83. OECD: Test Guideline 202: *Daphnia sp. acute immobilisation test and reproduction test*
84. OECD: Test Guideline 203: *Fish, acute toxicity test*
85. OECD: Test Guideline 301B: *Ready biodegradability – CO₂ evolution (modified Sturm test)*
86. OECD: Test Guideline 301D: *Ready biodegradability – closed bottle test*
87. OECD: Test Guideline 301E: *Ready biodegradability – modified OECD screening test*
88. OECD: Test Guideline 302B: *Inherent biodegradability – Zahn-Wellens/EMPA*
89. OECD: Test Guideline 308: *Aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems*
90. OSPAR Kommission 1992: *OSPAR Convention for the protection of the marine environment of the north-east atlantic*. www.ospar.org/eng/html/welcome.html
91. Pellicaan CHP, Teske E 1999: *Risks of using cytotoxic drugs in veterinary practice*. Tijdschrift Voor Diergeneeskunde 124(7):210–15
92. Preston RJ, Williams GM 2005: *DNA-reactive carcinogens: Mode of action and human cancer hazard*. Critical reviews in toxicology 35(8–9):673–83
93. Roller M 2001: *Krebsrisiko durch beruflichen Umgang mit Zytostatika – quantitative Betrachtungen*. BIA-Report 5/2001:1–157. ISBN 3-88383-581-1
94. Römbke J, Knacker T, Stahlschmidt-Allner P 1996b: *Umweltprobleme durch Arzneimittel – Literaturstudie*. Forschungsbericht Nr. 106 04 121 im Auftrag des Umweltbundesamtes, UBA-FB 96-060
95. Sanderson H, Brain RA, Johnson DJ, Wilson CJ, Solomon KR 2004: *Toxicity classification and evaluation of four pharmaceutical classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones*. Toxicology 203:27–40
96. Sauer H 1995: *Zytostatika, Hormone, Zytokine*. In: Jehn U, Berghof H (Hrsg.): *Supportive Maßnahmen in der Onkologie*. Thieme Verlag Stuttgart New York, Bd 4:1–165
97. Schowanek D, Webb S 2002: *Exposure simulation for pharmaceuticals in european surface waters with GREAT-ER*. Toxicology Letters 131(1–2):39–50
98. Schulmann LJ, Sargent EV, Naumann BD, Faria EC, Dolan DG, Wargo JP 2002: *A human health risk assessment of pharmaceuticals in the aquatic environment*. Human and Ecological Risk Assessment 8(4):657–80
99. Schwabe U 2007: *Arzneiverordnungen 2005 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 14–6
100. Seiler JP 2002: *Pharmacodynamic activity of drugs and ecotoxicology — can the two be connected?* Toxicology Letters 131:105–15
101. Sessink PJM, Deroos JHC, Pierik FH, Anzion RBM, Bos RP 1993: *Occupational exposure of animal caretakers to cyclophosphamide*. Journal of Occupational Medicine 35(1):47–52
102. Simon D 1998: *Usage and handling of chemotherapeutics in veterinary medicine*. Praktische Tierarzt 78:30–40

103. Simon D 2000: *Übersicht über die in der Kleintiermedizin verwendeten Chemotherapeutika sowie deren Dosis und Applikationsart, Einsatzgebiete und wichtigsten Toxizitätserscheinungen*. In: Nolte I, Nolte M (Eds.): *Praxis der Onkologie bei Hund und Katze*. Enke im Hippokrates Verlag GmbH Stuttgart
104. Stahl T, Heudorf U, Moriske HJ, Mersch-Sundermann V 2004: *Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) im Innenraum. Quellen, Exposition und gesundheitliche Bewertung*. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 47(9):868–81
105. Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Hartmann A 1997: *Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water*. Ecotoxicology and Environmental Safety 36(2):174–9
106. Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Schecker J 1996: *Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography mass spectrometry*. Journal of Chromatography A 726(1–2):179–84
107. Stockholm County Council 2008: *Environmentally classified pharmaceuticals: Table L: Antineoplastic and immunomodulating agents*. Online-Publikation (Stand 01.02.2008): 13 http://www.janusinfo.se/imcms/GetDoc?meta_id=7256
108. Stumpf M, Ternes TA, Haberer K, Seel P, Baumann W 1996: *Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen*. Vom Wasser 86:291–303
109. Tauxe-Wuersch A, de Alencastro LF, Grandjean D, Tarradellas J 2006: *Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters*. International Journal of Environmental Analytical Chemistry 86(7):473–85
110. Ternes T, Hirsch R, Stumpf M, Eggert T, Schuppert BF, Haberer K 1999: *Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt*. Abschlussbericht für das BMBF, Referenznummer 02WU9567/3:1–234
111. Umweltbundesamt 2005: *1-Hydroxypyren im Urin als Indikator einer inneren Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) – Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes"*. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 48(10):1194–206
112. Vail DM, Thamm DH 2005: *Cytotoxic chemotherapy: new players, new tactics*. Journal of the American Animal Hospital Association 41:209–14
113. Webb S, Ternes T, Gilbert M, Olejniczak K 2003: *Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water*. Toxicology Letters 142(3):157–67
114. White RAS 1998: *Kompendium der Onkologie in der Veterinärmedizin*. Hannover: Schlütersche Verlag Hannover:1–372
115. Zeller WJ 2007: *Immuntherapeutika und Zytostatika*. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) 2007: *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Kapitel 31:664–77
116. Zeller WJ 2008: *Immuntherapeutika und Zytostatika*. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) 2008: *Arzneiverordnungs-Report 2007*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Kapitel 31:623–36
117. Zenker I 2005: *Allgemeine Aspekte der Chemotherapie in der Kleintierpraxis*. Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere 33 (K):384–388
118. Zoukova R, Odraska P, Dolezalova L, Hilscherova K, Marsalek B, Blaha L 2007: *Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals*. Environmental Toxicology and Chemistry 26(10):2208–14
119. Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R 2000: *Presence of therapeutic drugs in the environment*. The Lancet 355(9217):1789–90

Glossar / Abkürzungen

ACR	acute / chronic ratio
ALL	akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
ATP	Adenosin Triphosphat
AUC	Area under Curve (Integral der Plasmaspiegel über die Zeit)
CAS	Chemical Abstracts Service
CHO-Zelle	Chinese Hamster Ovary-Zelle
C _{max}	maximaler Plasmaspiegel eines Wirkstoffes
CML	chronische myeloische Leukämie
CMR	Cancerogen, Mutagen, Reproduktionstoxisch
CR	Complete Remission (Komplettremission Tumor)
CSF	Cerebrospinal Fluid (Cerebrospinalflüssigkeit)
CSTEE	Comité scientifique de la toxicité, de l'écotoxicité et de l'environnement (Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment)
CT	Chemotherapie
CYP	Cytochrom P450
D	Deutschland
d	Dies (Tag)
DDD	Defined Daily Dose
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EC	Effect Concentration
ECOSAR	Ecological Structure-Activity Relationship (QSAR-Modell der EPA)
EMA	European Medicines Agency
EPA	Environmental Protection Agency (US-Umweltbehörde)
ERA	Environmental Risk Assessment, Umweltrisikoprüfung
FDA	Food and Drug Administration
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSBL	Gemeinsamer zentraler Stoffdatenpool von Bund und Ländern
GUV	Gesetzliche Unfallversicherung
h	Hora (Stunde)
HES/CEL	Hypereosinophilic syndrome / Chronic Eosinophilic Leukemia
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSDB	Hazardous Substances Data Base
HWZ	Halbwertszeit
i.m	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
INN	International Nonproprietary Names
ITT	Intention to Treat (Gesamte Studienpopulation)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kg _{KG}	Kilogramm Körpergewicht

KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Score (misst Allgemeinzustand)
KS	Kaposi Sarkom
LD ₅₀	Lethale Dosis für 50 % der Versuchstiere
logK _{ow}	Oktanol/Wasser Verteilungskoeffizient (identisch mit logP _{ow})
MDS/MPD	Myelodysplastic / Myeloproliferative Diseases
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEC	No Observed Effect Concentration
NOEL	No Observed Effect Level
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OSPAR	Oslo-Paris-Übereinkommen z. Schutz der Meeresumwelt des NE-Atlantiks
p.o.	per os (peroral)
PD	Progressive Disease (Progressive Tumorerkrankung)
PEC	Predicted Environmental Concentration
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PKV	Private Krankenversicherung
PNEC	Predicted No Effect Concentration
PR	Partial Remission (Teilremission Tumor)
PR-Intervall	ein EKG-Abschnitt
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
QT-Intervall	ein EKG-Abschnitt
RT	Radiotherapie (Strahlentherapie)
s.c.	subcutan
SCF	Stem Cell Factor
SD	Stable Disease (Stagnierende Tumorerkrankung)
SGPT	Serum Glutamat Pyruvat Transaminase
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

Anhang

Tab. 20: Systematik Antineoplastischer Medikamente in der Roten Liste
Zahl = Anzahl gelisteter Medikamente in der jeweiligen Gruppe

Code-Ziffer	Bezeichnung	Zahl
86.1.	Antineoplastische Mittel	278
86.1.1.	Zytostatika	177
86.1.1.A.	Pflanzliche Zytostatika	34
86.1.1.A.1.	Einzelstoffe	26
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	26
86.1.1.A.1.2.	Andere Einzelstoffe (unbesetzt)	0
86.1.1.A.2.	Kombinationen	8
86.1.1.B.	Chemisch definierte Zytostatika	143
86.1.1.B.1.	Einzelstoffe	142
86.1.1.B.1.1.	Alkaloide u. Podophyllotoxine	23
86.1.1.B.1.1.1.	Vinca-Alkaloide u. Analoga	11
86.1.1.B.1.1.1.1.	Vinblastin	1
86.1.1.B.1.1.1.2.	Vincristin	6
86.1.1.B.1.1.1.3.	Andere Vinca-Alkaloide u. Analoga	4
86.1.1.B.1.1.2.	Podophyllotoxinderivate	12
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	12
86.1.1.B.1.1.2.2.	Andere Podophyllotoxinderivate (unbesetzt)	0
86.1.1.B.1.2.	Alkylanzien	28
86.1.1.B.1.2.1.	Nitrosoharnstoffe	3
86.1.1.B.1.2.2.	Stickstofflost-Analoga	17
86.1.1.B.1.2.2.1.	Cyclophosphamid	2
86.1.1.B.1.2.2.2.	Estramustin	6
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	9
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	8
86.1.1.B.1.3.	Antibiotika, zytotoxische	39
86.1.1.B.1.3.1.	Anthracycline u. verwandte Substanzen	27
86.1.1.B.1.3.1.1.	Daunorubicin	1
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	10
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verwandte Substanzen	16
86.1.1.B.1.3.2.	Andere Antibiotika, zytotoxische	12
86.1.1.B.1.3.2.1.	Bleomycin	3
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	8
86.1.1.B.1.3.2.3.	Sonstige Antibiotika, zytotoxische	1
86.1.1.B.1.4.	Antimetabolite	41
86.1.1.B.1.4.1.	Folsäure-Analoga	17
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	16
86.1.1.B.1.4.1.2.	Andere Folsäure-Analoga	1
86.1.1.B.1.4.2.	Purin-Analoga	5
86.1.1.B.1.4.3.	Pyrimidin-Analoga	19
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	7
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	10
86.1.1.B.1.4.3.3.	Andere Pyrimidin-Analoga	2
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelstoffe)	11
86.1.1.B.2.	Kombinationen	1
86.1.2.	Andere antineoplastische Mittel	52
86.1.2.B.	Andere antineoplastische Mittel, chemisch definiert	43

Code-Ziffer	Bezeichnung	Zahl
86.1.2.B.1.	Einzelstoffe	43
86.1.2.B.1.1.	Platinverbindungen	23
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	12
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	9
86.1.2.B.1.1.3.	Andere Platinverbindungen	2
86.1.2.B.1.2.	Sonstige antineoplastische Mittel, chemisch definiert (Einzelstoffe)	20
86.1.2.B.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.1.2.C.	Andere antineopl. Mittel aus Enzymen, Organen u./oD. Mikroorganismen	9
86.1.2.C.1.	Einzelstoffe	9
86.1.2.C.1.1.	Andere antineoplastische Mittel aus Enzymen	3
86.1.2.C.1.2.	Andere antineoplastische Mittel aus Organen	6
86.1.2.C.1.2.1.	Monoklonale Antikörper	6
86.1.2.C.1.2.2.	Sonstige antineoplastische Mittel aus Organen (unbesetzt)	0
86.1.2.C.1.3.	Andere antineoplastische Mittel aus Mikroorganismen (unbesetzt)	0
86.1.2.C.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.1.3.	Endokrin wirkende antineoplastische Mittel	49
86.1.3.B.	Endokrin wirkende antineoplastische Mittel, chemisch definiert	49
86.1.3.B.1.	Einzelstoffe	49
86.1.3.B.1.1.	Hormone und verwandte Stoffe	13
86.1.3.B.1.1.1.	Östrogene (unbesetzt)	0
86.1.3.B.1.1.2.	Gestagene	3
86.1.3.B.1.1.2.1.	Medroxyprogesteronacetat	2
86.1.3.B.1.1.2.2.	Andere Gestagene	1
86.1.3.B.1.1.3.	Hypothalamushormone	10
86.1.3.B.1.1.3.1.	Gonadorelin-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormone)	10
86.1.3.B.1.1.3.1.1.	Buserelin	3
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	Andere Gonadorelin-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormone)	7
86.1.3.B.1.1.3.2.	Andere Hypothalamushormone (unbesetzt)	0
86.1.3.B.1.1.4.	Andere Hormone	0
86.1.3.B.1.2.	Hormonantagonisten	32
86.1.3.B.1.2.1.	Antiestrogene	18
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	16
86.1.3.B.1.2.1.2.	Andere Antiestrogene	2
86.1.3.B.1.2.2.	Antiandrogene	14
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	13
86.1.3.B.1.2.2.2.	Andere Antiandrogene	1
86.1.3.B.1.3.	Enzyminhibitoren	4
86.1.3.B.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.2.	Protektiva/Antidota für die antineoplastische Therapie (Verringerung der Toxizität von antineoplastisch wirkenden Stoffen)	7
86.2.B.	Chemisch definierte Protektiva/Antidota	7
86.2.B.1.	Einzelstoffe	7
86.2.B.1.1.	Folinsäure (s. auch 86.3.B.1.1.)	1
86.2.B.1.2.	Andere Einzelstoffe	6
86.2.B.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.2.C.	Protektiva/Antidota aus Enzymen, Organen u./oD. Mikroorganismen	0
86.2.C.1.	Einzelstoffe	0
86.2.C.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.3.	Additiva für die antineoplastische Therapie	24
86.3.B.	Chemisch definierte Additiva	20
86.3.B.1.	Einzelstoffe	20

Code-Ziffer	Bezeichnung	Zahl
86.3.B.1.1.	Folinsäure (s. auch 86.2.B.1.1.)	20
86.3.B.1.2.	Andere Einzelstoffe (unbesetzt)	0
86.3.B.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.3.C.	Additiva aus Enzymen, Organen u./oD. Mikroorganismen	3
86.3.C.1.	Einzelstoffe	3
86.3.C.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0
86.3.D.	Homöopathika	1
86.3.D.1.	Einzelstoffe	1
86.3.D.2.	Kombinationen (unbesetzt)	0

Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste

Ziffer	Gruppe	Bezeichnung	Vertrieb	Hersteller
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Abietis 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Aceris 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Amygdali 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Betulae 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Crataegi 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Fraxini 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Mali 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Pini 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	abnobaVISCUM® Quercus 0,02 mg/-0,2 mg/-2 mg/-20 mg/-D6/-D10/-D20/-D30 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Abnoba
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Cefalektin® Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Cefac
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	EURIXOR® Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	biosyn
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Eurixor® Loges Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Loges
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Helixor® A Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	HELIXOR
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Helixor® M Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	HELIXOR
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Helixor® P Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	HELIXOR
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclador® M 0,0001 mg/-0,001 mg/-0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Weleda
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclador® M 5 mg spezial Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Weleda
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclador® P 0,0001 mg/-0,001 mg/-0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Weleda
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclador® Qu 0,0001 mg/-0,001 mg/-0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Weleda
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclador® Qu 5 mg spezial Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	Weleda
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclucin Abietis Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	WALA
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclucin Mali Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	WALA
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclucin Pini Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	WALA
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclucin Populi Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	WALA
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Isclucin Tiliae Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	WALA
86.1.1.A.1.1.	Mistelpräparate	Lektinol® Inj.-Lsg. s.c., i.v., ad infus. (Mono)	Ap	Madaus
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Isclador® M c. Arg. 0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Komb)	Ap	Weleda
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Isclador® M c. Cu 0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Komb)	Ap	Weleda
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Isclador® M c. Hg 0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Komb)	Ap	Weleda
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Isclador® P c. Arg. 0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Komb)	Ap	Weleda
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Isclador® Qu c. Arg. 0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Komb)	Ap	Weleda
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Isclador® Qu c. Cu 0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Komb)	Ap	Weleda
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Isclador® Qu c. Hg 0,01 mg/-0,1 mg/-1 mg/-10 mg/-20 mg Inj.-Lsg. (Komb)	Ap	Weleda
86.1.1.A.2.	Kombinationen	Vinblastinsulfat-GRY® 10 mg Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.1.B.1.1.1.	Vincristin	cellcristin® 1 mg/-2 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.1.2.	Vincristin	Onkocristin 1 mg/1 ml/-2 mg/2 ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkoworks
86.1.1.B.1.1.2.	Vincristin	Vincristin 1 mg/ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.1.2.	Vincristin	VINCRISTIN LIQUID, L Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.1.2.	Vincristin	Vincristinsulfat-GRY® 1/-2/-5 Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.1.2.	Vincristin	Vincristinsulfat-GRY® 1/-2/-5 Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.1.B.1.1.3.	Andere Vinca-Alkaloide u. Analoga	ELDISINE® Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.1.3.	Andere Vinca-Alkaloide u. Analoga	Navelbine 20 mg/-30 mg Weichkapseln (Mono)	Rp	Pierre Fabre Pharma
86.1.1.B.1.1.3.	Andere Vinca-Alkaloide u. Analoga	Navelbine® 10 mg/1 ml/-50 mg/5 ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Pierre Fabre Pharma
86.1.1.B.1.1.3.	Andere Vinca-Alkaloide u. Analoga	Navirel 10 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.1.3.	Andere Vinca-Alkaloide u. Analoga	ETO-cell® 20 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.2.1.	Etoposid	Elo-GRY® 20 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.1.B.1.2.1.	Etoposid	Etomedac® Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.2.1.	Etoposid	Etopophos® 100 mg/-1000 mg Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.1.B.1.2.1.	Etoposid	Etoposid 50 mg/-100 mg/-200 mg/-400 mg/-1000 mg HEXAL® Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL

Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste (Fortsetzung)

Ziffer	Gruppe	Bezeichnung	Vertrieb	Hersteller
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	Extop® 50 mg/-100 mg Kapseln (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	Extop® Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	Neoposid® 20 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	Onkoposid® Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkoworks
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	Riboposid® Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	Vepesid® J 100 mg/-J 500 mg/-J 1000 mg Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.1.B.1.1.2.1.	Etoposid	Vepesid® K 50 mg/-K 100 mg Kapseln (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.1.B.1.2.1.	Nitrosoharnstoffe	ACNU® 50 Trockens. i.v. in Inj.-flaschen (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.2.1.	Nitrosoharnstoffe	Carmubris® Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. u. Lösungsm. z. i.v.-Applikation (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.1.B.1.2.1.	Nitrosoharnstoffe	Cecenu® Kapseln (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.2.1.	Nitrosoharnstoffe	Endoxan® Dragees (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.2.2.1.	Cyclophosphamid	Endoxan® Trockens. i.v. in Inj.-flaschen (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.2.2.1.	Cyclophosphamid	cellmustin® 140/-280 Kapseln (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.2.2.2.	Estramustin	Estracyl® 300 mg Trockens. + Lösungsm. (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.1.B.1.2.2.2.	Estramustin	Estracyl® Kapseln (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.1.B.1.2.2.2.	Estramustin	Estramustin® 140/-280 HEXAL® Hartkapseln (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.2.2.2.	Estramustin	Medactin® 140 mg/-280 mg Hartkapseln (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.2.2.2.	Estramustin	Multosin® 140/-280 Kapseln (Mono)	Rp	Takeda
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	Alkeran® 2 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	GlaxoSmithKline
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	Alkeran® 50 mg i.v. Trockens. u. Lösungsm. (Mono)	Rp	GlaxoSmithKline
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	Holoxan® Lösung 2 g z. Injektion (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	Holoxan® Trockens. i.v. in Inj.-flaschen (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	IFO-cell® 2 g/-5 g Inf.-konz. 200 mg/ml Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	IFO-cell® N 1000/-N 2000 Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	ixoten® Manteltabletten (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	GlaxoSmithKline
86.1.1.B.1.2.2.3.	Andere Stickstofflost-Analoga	Ribomustin® Trockens. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Busivex 6 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Pierre Fabre Pharma
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Delimedac® 100 mg/-200 mg/-500 mg/-1000 mg Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Myleran® 2 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	GlaxoSmithKline
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Natulan® Kapseln (Mono)	Rp	sigma-lau
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Ovasta® 1000/-5000 Trockens. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Ovasta® Kapseln (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Temodal 5 mg/-20 mg/-100 mg/-250 mg Hartkapseln (Mono)	Rp	essex pharma
86.1.1.B.1.2.3.	Andere Alkylanzien	Thiotepa „Lederle“ 15 mg Trockens. (Mono)	Rp	RIEMSER
86.1.1.B.1.3.1.1.	Daunorubicin	DaunoXome® Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	GILEAD
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Adriblastin® Lösung 10 mg/-20 mg/-50 mg/-150 mg Inj.-Lsg. (Fertiglg.) (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Adrimedac® 10 mg/-20 mg/-50 mg/-200 mg	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Caelix 2 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	DOXO-cell® 10 mg/-50 mg/-150 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	essex pharma
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Doxorubicin 10/-50/-100/-200 HEXAL® Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Doxorubicin NC 10 mg/-50 mg/-100 mg Lösungskonz. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Myocet® 50 mg Pulver u. Beimischungen für ein Konz. z. Herst. einer lipos. Inf.-Disp. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Onkodox® 2 mg/ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Cephalon Pharma
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	Ribodoxo® L 10/-50 Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkoworks
86.1.1.B.1.3.1.2.	Doxorubicin	EPI-cell® 10 mg/-20 mg/-50 mg/-200 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Epi-NC® 2 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Epirubicin 10/-50/-100/-200 HEXAL® Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	FARMORUBICIN® 50 mg HL Trockens. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.		Rp	Pharmacia

Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste (Fortsetzung)

Ziffer	Gruppe	Bezeichnung	Vertrieb	Hersteller
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	FARMORUBICIN® CS 10 mg/-20 mg/-50 mg/-200 mg Lösung Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	HAEMATON-iron® 2 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HAEMATON-pharm
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Mitoxantron 10 mg/-20 mg HEXAL® Inj.-Lsg. Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Mitoxantron-GRY® 2 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Neoxantron® 2 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Novantron® 10 mg/5 ml/-20 mg/10 ml/-25 mg/12,5 ml/-30 mg/15 ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Wyeth
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Onkotrone® Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Onkoxantron® 2 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkoworks
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Ribopel® Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Zavedos® 10 mg/10 ml/-20 mg/20 ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Zavedos® 5 mg Trockens. (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.1.B.1.3.1.3.	Andere Anthracycline u. verw. Subst.	Zavedos® Oral 5 mg/-10 mg/-25 mg Hartkapseln (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.1.B.1.3.2.1.	Bleomycin	BLEO-cell® Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.3.2.1.	Bleomycin	Bleomedac® Trockens. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.2.1.	Bleomycin	Bleomycin HEXAL® Pulver u. Lösungsm. z. Herst. einer Inj.-Lsg. od. Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Amétycine® 20 mg Trockens. (Mono)	Rp	biosyn
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Mitom® 5 mg/-10 mg/-20 mg Trockens. + Blaseninstillationssyst. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Mito-extra® Trockens. u. Lösungsm. im Blaseninstillationssyst. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Mito-medac® pro infusione Trockens. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Mito-medac® Trockens. u. Lösungsm. im Blaseninstillationssyst. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Mitomycin 10/-20 HEXAL® Trockens. u. Lösungsm. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Mitomycin 2 medac Trockens. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.2.2.	Mitomycin	Mitomycin medac Trockens. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.3.2.3.	Sonst. Antibiotika, zytotoxische	LYOVAC-COSMEGEN Durchstechflasche mit Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	MSD
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Methotrexat „Lederle“ Lösung 25/-50 Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Wyeth
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Methotrexat „Lederle“ Lösung 500/-1000/-5000 Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Wyeth
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg/-10 mg (Mono)	Rp	Wyeth
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Methotrexat 2,5/-10 mg Tabletten medac (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Methotrexat 250/-500/-1000/-5000 Inf.-Lsg. medac (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Methotrexat 5/-7,5 mg/ml/-15/-50 Inj.-Lsg. medac (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Methotrexat HC 1000/-5000 Lösung medac Inf.-Lsg. skonz. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	METHOTREXAT-biosyn liquid 25 mg/-liquid 50 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	biosyn
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	MTX 5/-10/-25/-50 HEXAL® injekt Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	MTX 500/-1000 HEXAL® PI Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	MTX 7,5 mg/-15 mg HEXAL® injekt Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	MTX HEXAL® 2,5/-10 mg Tabletten (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	MTX HEXAL® 7,5 mg Tabletten (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	Neotrexat® 50 mg/-1000 mg/-5000 mg Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.1.B.1.4.1.1.	Methotrexat	O-trexat® Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkoworks
86.1.1.B.1.4.1.2.	Andere Folsäure-Analoga	ALIMTA 500 mg Pulver z. Herst. eines Konz. es z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Lilly
86.1.1.B.1.4.2.	Purin-Analoga	Fludara® Pulver z. Herst. einer Inj.- oder Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Schering
86.1.1.B.1.4.2.	Purin-Analoga	Leustatin® Konz. z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Janssen-Cilag
86.1.1.B.1.4.2.	Purin-Analoga	LITAK® 2 mg/ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Lipomed
86.1.1.B.1.4.2.	Purin-Analoga	Puri-Nethol® Tabletten (Mono)	Rp	GlaxoSmithKline
86.1.1.B.1.4.2.	Purin-Analoga	Thioguanin-GSK® Tabletten (Mono)	Rp	GlaxoSmithKline
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	Alexan® 1000 mg Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	EBEWE Pharma / NeoCorp
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	Alexan® Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	EBEWE Pharma / NeoCorp
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	ARA-cell® 1000 mg/-4000 mg Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	ARA-cell® 40 mg/-100 mg Injektion Inj.-Lsg. Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm

Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste (Fortsetzung)

Ziffer	Gruppe	Bezeichnung	Vertrieb	Hersteller
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	ARA-cell® 5 g/-10 g Inf.-konz. 100 mg/ml Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	Cytarabin 100 mg/-1000 mg/-2000 mg HEXAL Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.4.3.1.	Cytarabin	DopoCyte® 50 mg Inf.-suspension (Mono)	Rp	Mundipharma
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	5-Fluorouracil-biosyn 250 mg/-500 mg/-1000 mg Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	biosyn
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	5-FU „Lederle“ 1000 Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	RIEMSER
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	5-FU HEXAL® 50 mg/ml Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	5-FU medac 50 mg/ml Lösung z. intravenösen Injektion u. Infusion (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	Efudix® Creme (Mono)	Rp	Valeant
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	Fluorouracil-GRY® 250 mg/5 ml, 500 mg/10 ml, 1000 mg/20 ml, 5000 mg/100 ml Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	HAEMATO-fu® 5000 mg Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HAEMATO-pharm
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	Neofluor® 50 mg/ml (1000 mg/5000 mg) Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	Onkofluor®, Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkoworks
86.1.1.B.1.4.3.2.	Fluorouracil	Ribofluor® Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.1.B.1.4.3.3.	Andere Pyrimidin-Analoga	Gemzar® 200 mg/-1 g Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Lilly
86.1.1.B.1.4.3.3.	Andere Pyrimidin-Analoga	Xeloda® 150 mg/-500 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	Roche
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	celltaxel® 6 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	NeoTaxan® 6 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Pacitaxel HEXAL® 30 mg/5 ml/-100 mg/16,7 ml/-150 mg/25 ml/-300 mg/50 ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg.	Rp	HEXAL
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Pacitaxel-GRY® 6 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Pacitaxel-ratiopharm® Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	ratiopharm
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Ribotax® Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Taxo® 6 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Taxo® Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Taxomedac® 6 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	Taxotere (Docetaxel) 20 mg/-80 mg Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	Sanofi-Aventis
86.1.1.B.1.5.	Andere Zytostatika (Einzelst.)	VELCADE® 3,5 mg Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Janssen-Cilag
86.1.1.B.2.	Kombinationen	UFT Hartkapseln (Komb)	Rp	Merck
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	axicarb® 10 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	APOCARE
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	CARBO-cell® 10 mg/ml Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Carbomedac® 10 mg/ml Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Carbomedac® 150 mg Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Carbomedac® 50 mg Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Carboplat® 50/-150/-450/-600/-1000 HEXAL® Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Carboplatin 50/-150/-450/-600/-1000 HEXAL® Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Carboplatin-ratiopharm®-10 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	ratiopharm
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	HAEMATO-carb® 10 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HAEMATO-pharm
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Neocarbo® 10 mg/ml Lösungskonz. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.2.B.1.1.1.	Carboplatin	Ribocarbo®-L Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cis-GRY® 10 mg/10 ml/-50 mg/50 ml/-100 mg/100 ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac z. Infusion (Mono)	Rp	medac
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cisplatin 10 mg/-50 mg HEXAL® Pl Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cisplatin 10 mg/-50 mg medac Trockens. (Mono)	Rp	medac
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cisplatin NC 0,5 mg/ml Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cisplatin Neocorp 1 mg/ml Inf.-Lsg.skonz. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cisplatin-GRY® Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	GRY
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Cisplatin-Lösung-Ribosepharm 10 mg/-25 mg/-50 mg Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	ribosepharm
86.1.2.B.1.1.2.	Cisplatin	Platinex®-Lösung Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.2.B.1.1.3.	Andere Platinverbindungen	ELOXATIN® 5 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Sanofi-Aventis
86.1.2.B.1.1.3.	Andere Platinverbindungen	Oxalplatin Winthrop® 5 mg/ml Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Winthrop

Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste (Fortsetzung)

Ziffer	Gruppe	Bezeichnung	Vertrieb	Hersteller
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Campto 40 mg/2 ml/-100 mg/5 ml Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Pfizer Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Foscan® Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	biolitec
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Glivec® 100 mg/-400 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	Novartis Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Hycamtin® Pulver z. Herst. eines Inf.-Lsg.skonz.s (Mono)	Rp	GlaxoSmithKline
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Litalit® Kapseln (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Lysodren 500 mg Tabletten (Mono)	Rp	HRA-Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Melvix® 160 mg/g Creme (Mono)	Rp	Galderna
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Miltex® Lösung (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Nexavar® 200 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	Bayer Vital
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Onsenal® 400 mg Hartkapseln (Mono)	Rp	Pfizer Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Panretin® Gel 0,1% (Mono)	Rp	Cephalon Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Phlofin® 15 mg/-75 mg Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Meduna
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Proleukin® 18x106 IE Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Novartis Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Proleukin® S 18x106 IE Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Novartis Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Sutent® 12,5 mg/-25 mg/-50 mg Hartkapseln (Mono)	Rp	Pfizer Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Syrea® 500 mg Kapseln (Mono)	Rp	medac
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Tarceva® 25 mg/-100 mg/-150 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	Roche
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	TARGETIN 75 mg Weichkapseln (Mono)	Rp	Cephalon Pharma
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Vesanoid® 10 mg Weichkapseln (Mono)	Rp	Roche
86.1.2.B.1.2.	86.1.2.B.1.2.	Xagrid® 0,5 mg Hartkapseln (Mono)	Rp	Shire Deutschland
86.1.2.C.1.1.	86.1.2.C.1.1.	Asparaginase 5000 E/-10 000 E medac Trockens. (Mono)	Rp	medac
86.1.2.C.1.1.	86.1.2.C.1.1.	Erwinase® Trockens. (Mono)	Rp	Opi
86.1.2.C.1.1.	86.1.2.C.1.1.	Oncaspar® Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.1.2.C.1.2.1.	86.1.2.C.1.2.1.	Avastin® 25 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Roche
86.1.2.C.1.2.1.	86.1.2.C.1.2.1.	Erlotinib® 2 mg/ml Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Roche
86.1.2.C.1.2.1.	86.1.2.C.1.2.1.	Herceptin® 150 mg Pulver z. Herst. eines Inf.-Lsg.skonz.s (Mono)	Rp	Roche
86.1.2.C.1.2.1.	86.1.2.C.1.2.1.	MabCampath® 30 mg/ml Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Schering
86.1.2.C.1.2.1.	86.1.2.C.1.2.1.	MabThera® 100 mg/-500 mg Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Roche
86.1.2.C.1.2.1.	86.1.2.C.1.2.1.	Zevalin® 1,6 mg/ml Kit für ein radioaktives Arzneimittel z. Infusion (Mono)	Rp	Schering
86.1.3.B.1.1.2.1.	86.1.3.B.1.1.2.1.	MPA 250 mg/-500 mg HEXAL® Tabletten (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.3.B.1.1.2.1.	86.1.3.B.1.1.2.1.	MPA-beta® 500 teilbare Tabletten (Mono)	Rp	betapharm
86.1.3.B.1.1.2.1.	86.1.3.B.1.1.2.1.	Megestat® 40 mg/-160 mg Tabletten (Mono)	Rp	Bristol-Myers Squibb
86.1.3.B.1.1.3.1.1.	86.1.3.B.1.1.3.1.1.	Profact® Depot 2/-3- Monatsimplantat Implantat in Fertigspritze mit 2/-3 Stäbchen z. s.c. Injektion (Mono)	Rp	Aventis Pharma
86.1.3.B.1.1.3.1.1.	86.1.3.B.1.1.3.1.1.	Profact® nasal Nasalspray (Mono)	Rp	Aventis Pharma
86.1.3.B.1.1.3.1.1.	86.1.3.B.1.1.3.1.1.	Profact® pro injectone Inj.-Lsg. (s.c.) (Mono)	Rp	Aventis Pharma
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	86.1.3.B.1.1.3.1.2.	Decapeptyl® 0,1 mg/-0,5 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Ferring Arzneimittel
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	86.1.3.B.1.1.3.1.2.	ELIGARD® 7,5 mg/-22,5 mg Pulver u. Lösungsm. z. Herst. einer Inj.-Lsg. (verzügerte Wirkstoffabgabe) (Mono)	Rp	Astellas Pharma
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	86.1.3.B.1.1.3.1.2.	Pamorelin® LA 11,25 mg Pulver u. Lösungsm. z. Herst. einer Inj.-suspension, verzögerte Freigabe (Mono)	Rp	IPSEN PHARMA
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	86.1.3.B.1.1.3.1.2.	Pamorelin® LA 3,75 mg Pulver u. Lösungsm. z. Herst. einer Inj.-suspension, Retardgranulat (Mono)	Rp	IPSEN PHARMA
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	86.1.3.B.1.1.3.1.2.	Trenantone® Retardmikrokapseln u. Suspensionsmittel (Mono)	Rp	Takeda
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	86.1.3.B.1.1.3.1.2.	Zoladex® 10,8 mg Fertigspritze mit Sicherheitssyst. mit Implantat z. s.c. Injektion (Mono)	Rp	AstraZeneca / Promed / pharma-stem
86.1.3.B.1.1.3.1.2.	86.1.3.B.1.1.3.1.2.	Zoladex® 3,6 mg Fertigspritze mit Sicherheitssyst. mit Implantat z. s.c. Injektion (Mono)	Rp	AstraZeneca / Promed / pharma-stem
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Mandofen 20 mg Tabletten (Mono)	Rp	Juta Pharma / Q-Pharm
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Nolvadex® 20 mg/-30 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	AstraZeneca / Promed / pharma-stem
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Rp	Kade
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen 10/-20/-30/-40 - 1 A Pharma Filmtabletten (Mono)	Rp	1 A Pharma
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen 20 mg/-30 mg Abz Tabletten (Mono)	Rp	Abz-Pharma
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen 10 mg/-20 mg/-30 mg/-40 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	GRY
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen 10 mg/-20 mg/-30 mg/-40 mg HEXAL® Filmtabletten (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.3.B.1.2.1.1.	86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen 10/-20/-30 cell pharm® Tabletten (Mono)	Rp	cell pharm

Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste (Fortsetzung)

Ziffer	Gruppe	Bezeichnung	Vertrieb	Hersteller
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamoxifen AL 10/-20/-30 Tabletten (Mono)	Rp	ALIUD PHARMA
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamoxifen beta® 20/-30 Filmtabletten (Mono)	Rp	belapharm
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamoxifen NC 20 mg Tabletten (Mono)	Rp	NeoCorp
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamoxifen-CT 10 mg/-20 mg/-30 mg Tabletten (Mono)	Rp	CT Arzneimittel
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamoxifen-ratiopharm® 10/-20/-30/-40 Tabletten (Mono)	Rp	ratiopharm
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamoximerck® 20 mg/-30 mg Tabletten (Mono)	Rp	Merck dura
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamoxistad® 20 mg/-30 mg Tabletten (Mono)	Rp	STADapharm
86.1.3.B.1.2.1.1.	Tamoxifen	Tamox-TEVA® 10 mg/-20 mg/-30 mg/-40 mg Tabletten (Mono)	Rp	TEVA Generics
86.1.3.B.1.2.1.2.	Andere Antiestrogene	Fareston® 60 mg Tabletten (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.1.3.B.1.2.1.2.	Andere Antiestrogene	Faslodex TM 250 mg/5 ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	AstraZeneca
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flumid® Tabletten (Mono)	Rp	HEXAL
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	FLUTA-cel® 250 Tabletten (Mono)	Rp	cell pharm
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Fluta-GRY® Tabletten (Mono)	Rp	GRY
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid 250 - 1A-Pharma® Tabletten (Mono)	Rp	1 A Pharma
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid AL 250 Tabletten (Mono)	Rp	ALIUD PHARMA
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid Kanold® Tabletten (Mono)	Rp	Abbott
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid Sandoz® 250 mg Tabletten (Mono)	Rp	Sandoz
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid STADA® Tabletten (Mono)	Rp	STADapharm
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid WÖRWAG Tabletten (Mono)	Rp	Wörowag
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid-CT 250 mg Tabletten (Mono)	Rp	CT Arzneimittel
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Flutamid-ratiopharm® Tabletten (Mono)	Rp	ratiopharm
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Fugere® Tabletten (Mono)	Rp	essex pharma
86.1.3.B.1.2.2.1.	Flutamid	Prostica® Tabletten (Mono)	Rp	TAD Pharma
86.1.3.B.1.2.2.2.	Andere Antiantidrogene	Casodex® 50 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	AstraZeneca / Promed / pharma-stern
86.1.3.B.1.3.	Enzyminhibitoren	Arimidex® 1 mg Filmtabletten	Rp	AstraZeneca / Promed / pharma-stern
86.1.3.B.1.3.	Enzyminhibitoren	Arimidex® 1 mg Filmtabletten (Mono)	Rp	AstraZeneca / Promed / pharma-stern
86.1.3.B.1.3.	Enzyminhibitoren	AROMASIN®, 25 mg überzogene Tabletten (Mono)	Rp	Pharmacia
86.1.3.B.1.3.	Enzyminhibitoren	Femara® 2,5 mg. Filmtabletten (Mono)	Rp	Novartis Pharma
86.2.B.1.1.	Folsäure	Leucovorin® 15 mg Tabletten (Mono)	Ap	Wyeth
86.2.B.1.2.	Andere Einzelstoffe	Ethylol 50 mg/ml. Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	essex pharma
86.2.B.1.2.	Andere Einzelstoffe	FASTURTEC® 1,5 mg/ml Pulver u. Lösungsm. z. Herst. eines Inf.-Lsg.skonz.s (Mono)	Rp	Sanofi-Aventis
86.2.B.1.2.	Andere Einzelstoffe	Keplivance™ 6,25 mg Pulver z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Amgen
86.2.B.1.2.	Andere Einzelstoffe	MESNA-cel® 400 mg/-1000 mg/-5000 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.2.B.1.2.	Andere Einzelstoffe	Uromitexan® Multidose Inj.-Lsg. i.v. (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.2.B.1.2.	Andere Einzelstoffe	Uromitexan® Tabletten 400 mg/-600 mg (Mono)	Rp	Baxter Oncology
86.3.B.1.1.	Folsäure	axifolin® 1000 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	APOCARE
86.3.B.1.1.	Folsäure	Calciumfolinat 30/-100/-200/-300/-400/-500/-800/-1000 HEXAL® Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	HEXAL
86.3.B.1.1.	Folsäure	Calciumfolinat HEXAL® Kapseln (Mono)	Ap	HEXAL
86.3.B.1.1.	Folsäure	Calciumfolinat-biosyn liquid 100 mg/-200 mg/-400 mg/-1000 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	biosyn
86.3.B.1.1.	Folsäure	Calciumfolinat-GRY® 100/-200/-300/-500 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	GRY
86.3.B.1.1.	Folsäure	Calciumfolinat-GRY® 15 Tabletten (Mono)	Ap	GRY
86.3.B.1.1.	Folsäure	Calciumfolinat-GRY® 50/-800/-1000 Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	GRY
86.3.B.1.1.	Folsäure	DeGALIN 100/-200/-500 Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	RIEMSER
86.3.B.1.1.	Folsäure	FOLI-cell® 100 mg/-200 mg/-500 mg/-800 mg/-900 mg/-1000 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	cell pharm
86.3.B.1.1.	Folsäure	HAEMATOFOLIN® 500 mg/-1000 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	HAEMATOPHARM
86.3.B.1.1.	Folsäure	Leucovorin® 10 mg/ml Lösung z. Injektion/Infusion Inj.-Lsg. bzw. Konz. z. Herst. einer Inf.-Lsg. (Mono)	Rp	Wyeth
86.3.B.1.1.	Folsäure	Neofolin® 30 mg/-100 mg/-200 mg/-350 mg/-1000 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	NeoCorp
86.3.B.1.1.	Folsäure	O-folin® Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkworks
86.3.B.1.1.	Folsäure	Oncofolic® 50 mg/ml Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	medac
86.3.B.1.1.	Folsäure	Rescuvolin® 15 mg/-50 mg/-100 mg/-200 mg/-300 mg/-500 mg/-900 mg Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	medac

Tab. 21: Antineoplastische Medikamente der Roten Liste (Fortsetzung)

Ziffer	Gruppe	Bezeichnung	Vertrieb	Hersteller
86.3.B.1.1.	Folinsäure	Rescuvolin® 500 mg Pulver z. Herst. einer Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	medac
86.3.B.1.1.	Folinsäure	Rescuvolin® Tabletten (Mono)	Ap	medac
86.3.B.1.1.	Folinsäure	Ribofolin® Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	ribosepharm
86.3.B.1.1.	Folinsäure	Ribofolin® Kapseln (Mono)	Ap	ribosepharm
86.3.B.1.1.	Folinsäure	Vorina® 25 mg/ml, Inj.-Lsg. (Mono)	Rp	Onkoworks
86.3.C.1.	Einzelstoffe	FACTOR AF2 Inj.-Lsg. i.c., s.c., i.m., i.v. (Mono)	Ap	biosyn
86.3.C.1.	Einzelstoffe	Factor AF2 Loges Inj.-Lsg. i.c., s.c., i.m., i.v. (Mono)	Ap	Loges
86.3.C.1.	Einzelstoffe	Polyerga® Ampullen Inj.-Lsg. (Mono)	Ap	HorFerVit
86.3.D.1.	Einzelstoffe	Pyromorphit D8 Flüssige Verdünnung z. Injektion (Mono)	Ap	Weleda

Stoffprofile humanmedizinischer Wirkstoffe

Im Folgenden werden die einzelnen Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 (Antineoplastische Mittel) bezüglich ihrer Stoffprofile, insbesondere ihrer pharmakologischen Wirkung, charakterisiert. Diese Gruppe umfasst Substanzen, die ihre Wirksamkeit einer originär zytotoxischen Wirkung verdanken.

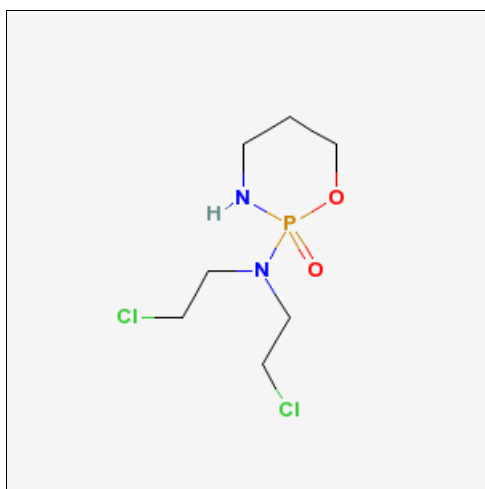
Für die ebenfalls in der Tumorthherapie eingesetzten Wirkstoffe der Gruppen L02–L04 werden keine Stoffprofile wiedergegeben – sie werden lediglich benannt.

L01A Alkylierende Mittel

Alkylierende Zytostatika greifen direkt auf DNA-Ebene an.

L01AA Stickstofflost-Analoga

L01AA01 Cyclophosphamid



INN-Bezeichnung (engl.): Cyclophosphamide

CAS-Nr.: 50-18-0

IUPAC: N,N-bis(2-chloroethyl)-2-oxo-1-oxa-3-aza-2 λ^5 -phosphacyclohexan-2-amine

logK_{OW}: 0,76 (kalk.)

Abb. 1: Cyclophosphamid (L01AA01)

Synonyme: 1-(bis(2-chloroethyl)amino)-1-oxo-2-aza-5-oxaphosphoridine; 2-(bis(2-Chloroethyl)-amino)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide; 2-(di(2-chloroethyl)amino)-1-oxa-3-aza-2-phosphacyclohexane 2-oxide; Asta B 518; bis(2-Chloroethyl)phosphamide cyclic propanolamide ester; bis(2-Chloroethyl)phosphoramidate cyclic propanolamide ester; cb 4564; Clafen; Claphene; Cycloblastin; Cyclophosphane; Cyclophosphoramidate; Cyclostin; Cytophosphane; Cytoxan; Endoxan; Endoxanal; Enduxan; Genoxal; Mitoxan; N,N-bis(2-chloroethyl)-N'-(3-hydroxypropyl)phosphorodiamidic acid intramol. ester; N,N-Bis(2-chloroethyl)-N',O-propylenephosphoric acid ester diamide; N,N-Bis(2-Chloroethyl)tetrahydro-2H-1,3,2-Oxazaphosphorin-2-Amine, 2-Oxide; N,N-bis(beta-Chloroethyl)-N',O-propylenephosphoric acid ester diamide; N,N-Bis(beta-chloroethyl)-N',O-trimethylenephosphoric acid ester diamide; N,N-Di(2-chloroethyl)-N,O-propylene-phosphoric acid ester diamide; N-bis(beta-Chloroethyl)-N'O,-trimethylenephosphoric acid ester diamide; Neosar; Procytox; Semdoxan; Sendoxan; Senduxan; sk 20501; tetrahydro-N,N-bis(2-chloroethyl)-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Endoxan* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem Stickstofflost verwandt. Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird in vivo überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein).

Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge bzw. DNA-Proteinvernetzungen ("cross-links"). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G₂-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber Zellzyklus-spezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert. Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z.B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylanzien, ist nicht auszuschließen.

Pharmakokinetik

Cyclophosphamid wird aus dem Magen- Darm-Trakt nahezu vollständig resorbiert. Beim Menschen fällt nach einmaliger intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Cyclophosphamid die Plasmakonzentration der Substanz und ihrer Metaboliten innerhalb von 24 h sehr stark ab, wobei aber nachweisbare Plasmakonzentrationen bis zu 72 h vorhanden sein können. Cyclophosphamid ist unter in vitro-Bedingungen inaktiv und wird erst im Organismus bioaktiviert. Die mittlere Halbwertszeit von Cyclophosphamid im Serum beträgt bei Erwachsenen ca. 7 h und bei Kindern ca. 4 h. Cyclophosphamid selbst unterliegt keiner wesentlichen Proteinbindung, wohl aber seine Metaboliten, die zu ca. 50 % an Plasmaproteine gebunden sind. Cyclophosphamid und seine Metaboliten werden zum größten Teil renal ausgeschieden.

Cyclophosphamid konnte in der Zerebrospinalflüssigkeit und der Muttermilch nachgewiesen werden. Cyclophosphamid und seine Metaboliten passieren die Plazentaschranke.

Weniger als 15% der applizierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Im Vergleich mit einer konventionellen Cyclophosphamidtherapie kommt es bei einer Hochdosis-Therapie zu einer Zunahme inaktiver Metaboliten, die auf eine Sättigung der aktivierenden Enzymsysteme, nicht jedoch der zu inaktiven Metaboliten führenden Metabolisierungsschritte hindeutet. Im Verlauf einer mehrtägigen hochdosierten Cyclophosphamidtherapie nehmen die Flächen unter der Plasmakonzen-

trations-Zeit-Kurve der Muttersubstanz, vermutlich aufgrund der Autoinduktion der mikrosomalen Metabolisierungsaktivität, ab.

Toxikologie

Die akute Toxizität von Cyclophosphamid ist im Vergleich zu anderen Zytostatika verhältnismäßig gering. Dies wurde in Experimenten an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden nachgewiesen. Bei einmaliger i.v. Injektion beträgt die LD₅₀ bei der Ratte etwa 160 mg/kg, bei Maus und Meerschweinchen 400 mg/kg, beim Kaninchen 130 mg/kg und beim Hund 40 mg/kg.

Die chronische Gabe toxischer Dosen führt zu Leberläsionen im Sinne einer Verfettung mit anschließender Nekrose. Die Darmschleimhaut wird nicht angegriffen. Die Schwelle für die hepatotoxische Wirkung liegt beim Kaninchen bei 100 mg/kg, beim Hund bei 10 mg/kg.

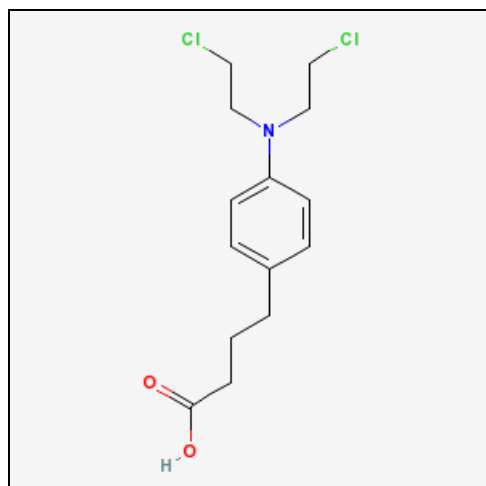
Cyclophosphamid bzw. seine aktiven Metaboliten wirken im Tierversuch mutagen, kanzerogen und teratogen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Wirkmechanismus: Alkylierung von elektronegativen Molekülen, u.a. Quervernetzung von Guanin-Basen der DNA; Verhinderung der DNA-Replikation u. Zellteilung.

Die Absorption bei oraler Aufnahme beträgt 90–100 % bei einer Proteinbindung: von >60 %. Die Metabolisierung ist hepatisch und die biologische Halbwertszeit beträgt 3–2 h.

L01AA02 Chlorambucil



INN-Bezeichnung (engl.): Chlorambucil

CAS-Nr.: 305-03-3

IUPAC: 4-[4-[bis(2-chloroethyl)amino]phenyl]butanoic acid

logK_{OW}: 3,9 (kalk.)

Abb. 2: Chlorambucil (L01AA02)

Synonyme: 4-(p-(N,N-Di-2-chloroethyl)aminophenyl)butyric acid; 4-(p-bis(2-chloroethyl)aminophenyl)butyric acid; 4-(p-bis(beta-chloroethyl)aminophenyl)butyric acid; 4-(p-N,N-Di-(beta-chloroethyl)aminophenyl)butyric acid; 4-[bis(2-chloroethyl)amino]benzenebutanoic acid; 4-[Bis(2-chloroethyl)aminophenyl]butyric acid; 4-{4-[Bis(2-chloroethyl)amino]phenyl}buttersäure; Ambochlorin; Amboclorin; cb 1348; Chloraminophen; Chloroambucil; Chlorobutin;

Ecloril; Elcoril; gamma-(p-bis(2-chloroethyl)aminophenyl)butyric acid; Leukeran; Leukersan; Linfoлизin; Linfoлизin; N,N-Di-(2-chloroethyl)-gamma-(p-aminophenyl)butyric acid; Phenylbutyric acid nitrogen mustard

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Leukeran* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, das als bifunktionelles alkylierendes Agens wirkt. Durch eine chemische Verknüpfung innerhalb des DNA-Stranges oder zwischen den einzelnen DNA-Strängen werden die Replikation der DNA und damit die Zellproliferation und die Bildung neuer maligner Zellen gehemmt.

Pharmakokinetik

Chlorambucil wird gut aus dem Magen- Darm-Trakt durch passive Diffusion resorbiert, Plasmaspiegel sind innerhalb von 15 min nach Gabe messbar. Eine Bioverfügbarkeit von ungefähr 70 % bis 100 % wurde nach oraler Verabreichung von Chlorambucil sowohl in einer niedrigen Dosierung von 0,15 mg/kg als auch in einer fixen Dosis von 10 mg berichtet. Die mittlere terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit betrug 1,5 h.

Die Resorption von Chlorambucil wird durch gleichzeitige Gabe mit Nahrung verringert. Nach oraler Gabe von ^{14}C -markierten Chlorambucil an Ratten wurden die höchsten Konzentrationen an radioaktiv markiertem Material im Plasma, in der Leber und in den Nieren gefunden. Nur geringe Konzentrationen wurden im Gehirngewebe von Ratten nach intravenöser Verabreichung von Chlorambucil gemessen. Zum Übergang in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Beinahe 98 % der Chlorambucil-Konzentration im Plasma ist an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, gebunden.

Chlorambucil wird extensiv in der Leber mittels Monodichloroethylierung und β -Oxidation verstoffwechselt, hauptsächlich zum aktiven Metaboliten Phenylelessigsäurelost (PAAM), der alkylierende Eigenschaften im Tierversuch zeigt und daher wahrscheinlich auch beim Menschen zytotoxisch wirkt. Chlorambucil und PAAM zerfallen in vivo zu Monohydroxy- und Dihydroxy-Derivaten. PAAM wurde im Plasma 15 min nach Verabreichung von 0,6–1,2 mg/kg Chlorambucil gefunden, maximale Plasmakonzentrationen (im Mittel $0,81 \pm 0,32 \mu\text{g/ml}$ nach Dosiskorrektur auf 0,6 mg/kg) wurden jedoch erst nach 2–4 h erreicht. Die Halbwertszeit beträgt ungefähr 2,5 h. Der signifikante Beitrag von PAAM zur alkylierenden Aktivität der Arzneimittels ist aus der mittleren Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) von PAAM, die ungefähr 1,33-mal höher lag als die AUC von Chlorambucil, ersichtlich.

Chlorambucil und seine Metaboliten/Abbauprodukte werden renal ausgeschieden. Das Ausmaß der renalen Ausscheidung von unverändertem Chlorambucil oder PAAM ist sehr niedrig – weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird in Form von unverändertem Chlorambucil oder PAAM innerhalb von 24 h im Urin ausgeschieden,

der Rest hauptsächlich als Mono- und Dihydroxy-Derivate. Die Elimination von Chlorambucil erscheint unabhängig von der Nierenfunktion zu verlaufen.

Toxikologie

Bei Ratten wurde gezeigt, dass Chlorambucil die Spermatogenese schädigt und eine testikuläre Atrophie verursacht. Wie andere zytostatisch wirkende Arzneimittel ist auch Chlorambucil als teratogen anzusehen. Es wurde gezeigt, dass Chlorambucil nach oraler Einzelgabe von 4–20 mg/kg_{KG} an Embryonen von Maus und Ratte Abnormalitäten in der Entwicklung wie Verkürzung und Krümmung des Schwanzes, Mikrozephalie und Anenzephalie, Abnormalitäten der Finger und Zehen einschließlich Ekto-, Brachy-, Syn-, und Polydaktylie und Abnormalitäten der langen Knochen wie Verkürzung, Fehlen ein oder mehrerer Glieder sowie völliges Fehlen der Knochenbildungsanlage verursacht. Ebenso wurde gezeigt, dass Chlorambucil nach intraperitonealer Einzelinjektion von 3–6 mg/kg_{KG} bei den Nachkommen von Ratten renale Abnormalitäten verursacht.

Wie andere zytotoxisch wirkende Arzneimittel ist Chlorambucil genotoxisch in in vitro und in vivo-Tests und kanzerogen bei Tieren und Menschen. Bei Patientinnen mit Ovarial-Karzinom wurde infolge der Behandlung mit Zytostatika, einschließlich Chlorambucil, eine signifikant erhöhte Inzidenz von akuten Leukämien beobachtet. Bei einem kleinen Teil der mit Chlorambucil behandelten Patientinnen mit Mamma-Karzinom, die Chlorambucil adjuvant als Langzeitbehandlung erhielten, wurde über akute myeloische Leukämien berichtet.

Weitere Informationen aus Drugbank

Wirkmechanismus: Alkylierung von elektronegativen Molekülen, u.a. Quervernetzung von Guanin-Basen der DNA; Verhinderung der DNA-Replikation u. Zellteilung. Die Proteinbindung beträgt 99% und die biologische Halbwertszeit 1,5 h.

L01AA03 Melphalan

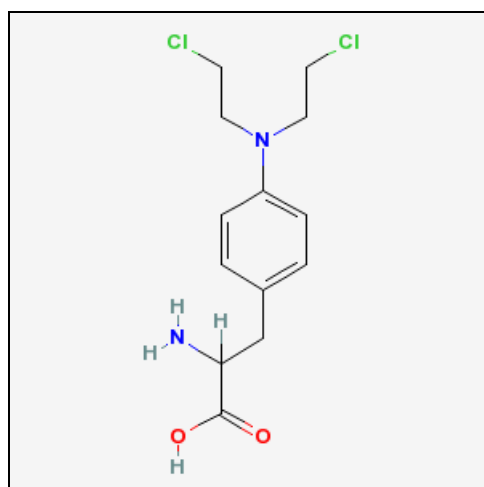


Abb. 3: Melphalan (L01AA03)

INN-Bezeichnung (engl.): Melphalan

CAS-Nr.: 148-82-3

IUPAC: 2-amino-3-[4-[bis(2-chloroethyl)amino]phenyl]propanoic acid

logK_{OW}: -0,22 (kalk.)

Synonyme: (S)-3-{4-[Bis(2-chlorethyl)amino]phenyl}alanin; 3-(p-(bis(2-chloroethyl)amino)-phenyl)-L-alanine; 3025 c.b.; 4-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-Phenylalanine; AT-290; cb 3025; L-3-(p-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)alanine; L-PAM; L-phenylalanine mustard; L-sarcosylsine; L-sarkolysin; melfalan; Melphalan; mephalan; phenylalanine mustard; phenylalanine nitrogen mustard; p-L-sarcosylsine; p-N-bis(2-chloroethyl)amino-L-phenylalanine; p-N-di(chloroethyl)aminophenylalanine; sarkolysin; sk-15673

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Alkeran* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Melphalan kann als bifunktionelle, alkylierende Substanz über die Bildung von Carbonium-Zwischenstufen Guanosinbasen der DNA alkylieren und 2 DNA-Stränge miteinander verknüpfen. Die DNA-Replikation in der Zelle wird hierdurch verhindert.

Pharmakokinetik

Die systemische Verfügbarkeit von Melphalan ist nach oraler Applikation extrem variabel. Dies trifft sowohl für die Zeitspanne von der Einnahme bis zum ersten Auftreten des Wirkstoffs im Plasma zu, die in einer Studie mit 13 Patienten von wenigen min bis zu 6 h reichte, als auch für die maximale Plasmakonzentration, die nach p.o. Gabe von 0,6 mg/kg zwischen 70 und 630 ng/ml variierte. Bei 5 Patienten, die die gleiche, intravenöse Dosis von Melphalan erhielten, wurde eine Bioverfügbarkeit von $56 \pm 27\%$ ermittelt. In einer Studie mit 18 Patienten wurde 0,2–0,25 mg/kg_{KG} Melphalan p.o. verabreicht, die maximale Plasmakonzentration (Bereich von 87–350 ng/ml) wurde innerhalb von 0,5–2,0 h erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug $1,12 \pm 0,15$ h. Als Biotransformationsprodukte treten im Plasma und im Urin das Monohydroxy- und das Dihydroxyderivat des Melphalan auf. Aus dem Vergleich mit einer in vitro-Untersuchung, bei der Melphalan bei 37 °C Patientenserum zugesetzt wurde, lässt sich schlussfolgern, dass die spontane Hydrolyse und nicht die enzymatische Metabolisierung entscheidend für den Abbau ist. Bei 13 Patienten, die Melphalan oral in einer Dosierung von 0,6 mg/kg_{KG} erhielten, betrug die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma 90 ± 57 min, 11 % des Wirkstoffs wurden im 24 h-Urin nachgewiesen.

Toxikologie

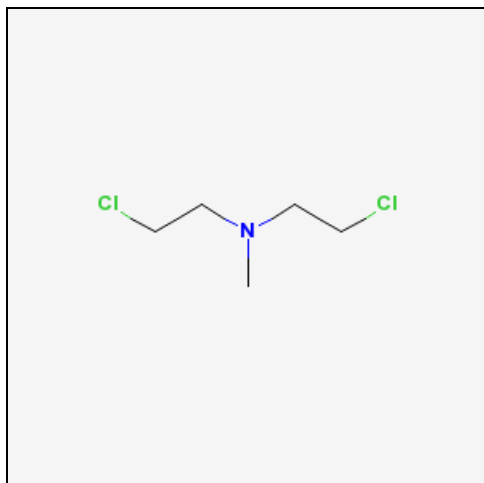
Unter der Behandlung mit Melphalan wurde bei Patientinnen in der Prämenopause eine Einschränkung der Ovarialfunktion beobachtet. Bei einer signifikanten Zahl der Fälle trat Amenorrhoe auf. Aus einigen tierexperimentellen Studien kann geschlossen werden, dass Melphalan die Spermatogenese beeinträchtigt. Es ist daher möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauernde Sterilität verursacht. Untersuchungen zur Teratogenität liegen nicht vor. Jedoch ist aufgrund der mutagenen Wirkung und der strukturellen Ähnlichkeit mit anderen alkylierenden Substanzen mit teratogenem Potenzial das Risiko von Missbildungen bei Kindern nicht auszuschließen, wenn ein Elternteil mit Melphalan behandelt worden ist.

Melphalan ist mutagen im Tierversuch. Bei Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet. Melphalan kann, wie andere alkylierende Substanzen auch, Leukämie hervorrufen. Nach Langzeitanwendung von Melphalan wurden Fälle von akuter Leukämie beobachtet. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit alkylierenden Substanzen einschließlich Melphalan behandelt wurden, trat im Vergleich zu einer Behandlungsgruppe, die solche Substanzen nicht erhielt, akute Leukämie mit signifikant erhöhter Häufigkeit auf.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Absorption ist unvollständig und variabel (25–89 % einer oralen Dosis). Akute Toxizität in der Ratte: LD₅₀ = 11,2 mg/kg (orale Gabe). Die Proteinbindung ist moderat bis hoch (60–90 %), 30 % werden irreversibel an Plasmaproteine gebunden. Melphalan wird nicht aktiv metabolisiert, es zerfällt spontan zu Mono- und Dihydroxylierten Produkten.

L01AA05 Chlormethin



INN-Bezeichnung (engl.): Chlormethine

CAS-Nr.: 51-75-2

IUPAC: 2-chloro-N-(2-chloroethyl)-N-methylethanamine

logK_{OW}: 1,6 (kalk.)

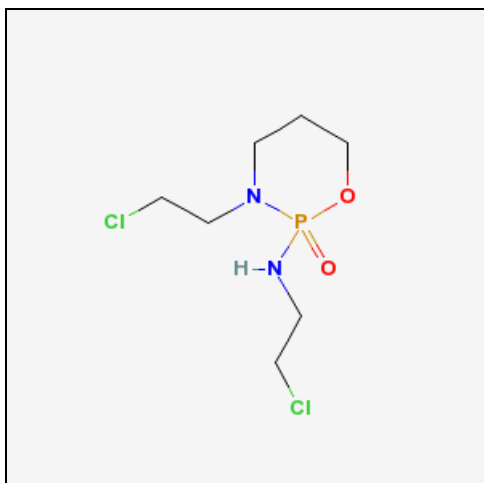
Abb. 4: Chlormethin (L01AA05)

Synonyme: 2,2'-Dichloro-N-methyldiethylamine; 2-chloro-N-(2-chloroethyl)-N-methylethanamine; Bis(2-chloroethyl)methylamine; Bis(beta-chloroethyl) methylamine; Caryolysine; Chlormethine; Dichloren; HN-2; MBA; Mechlorethanamine; Mustine Note; N,N-bis(2-chloroethyl)methylamine; Nitrogen Mustard

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Chlormethin wird nach intrakavitärer Gabe teilweise absorbiert. Die intravenöse LD₅₀ ist 2 mg/kg and 1,6 mg/kg in Maus bzw. Ratte. Schnelle chemische Transformation und Reaktion mit Zellbestandteilen. Der Wirkstoff ist wenige min nach Applikation nicht mehr vorhanden (Halbwertszeit 15 min).

L01AA06 Ifosfamid

INN-Bezeichnung (engl.): Ifosfamide

CAS-Nr.: 3778-73-2

IUPAC: N,3-bis(2-chloroethyl)-2-oxo-1-oxa-3-aza-2 λ^5 -phosphacyclohexan-2-amine

logK_{OW}: 0,8 (kalk.)

Abb. 5: Ifosfamid (L01AA06)

Synonyme: A 4942; Asta Z 4942; Cyfos; Holoxan 1000; Ifex; Isoendoxan; Isofosfamide; Isophosphamide; Mitoxana; MJF 9325; N-(2-Chloroethyl)-N'-(2-chloroethyl)-N',O-propylene-phosphoric acid diamide; N-(2-Chloroethyl)-N'-(2-chloroethyl)-N',O-propylene phosphoric acid ester diamide; Naxamide; Z4942; 1,3,2-Oxazaphosphorine, 3-(2-chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-, 2-oxide; 2,3-N,N(sup 1)-Bis(2-chloroethyl)diamido-1,3,2-oxazaphosphoridinoxy-; 2H-1,3,2-Oxazaphosphorin-2-amine, N,3-bis(2-chloroethyl)tetrahydro-, 2-oxide; 3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino]perhydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorineoxide; 3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Holoxan* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C-4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem tautomeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNA. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNA. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G₂-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasen-spezifisch.

Pharmakokinetik

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen den erreichten Plasmakonzentrationen und der Medikamentendosis. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Das Verteilungsvolumen entspricht in etwa der Ganzkörperflüssigkeit. Nach i.v. Gabe ist Ifosfamid innerhalb von wenigen min in Organen und Geweben nachweisbar. Unverändertes Ifosfamid kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, während dies für die aktiven Metaboliten kontrovers diskutiert wird. Über die Plazentagängigkeit von Ifosfamid und die Exkretion in die Muttermilch liegen keine gesicherten Daten vor. Wegen der im Tierexperiment nachgewiesenen Teratogenität der Substanz und der strukturellen Analogie zu Cyclophosphamid ist damit zu rechnen, dass auch Ifosfamid die Plazenta passiert und in die Muttermilch abgegeben wird. Die Plasmahalbwertszeit von Ifosfamid und seinen 4-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 4–7 h. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen über die Niere. Bei einer fraktionierten Dosis von $1,6\text{--}2,4\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}_{\text{KOF}}\cdot\text{d}^{-1}$ an 3 aufeinander folgenden Tagen werden innerhalb von 72 h 57 % und bei einer hohen Einzeldosis von $3,8\text{--}5\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}_{\text{KOF}}$ 80 % der applizierten Dosis als Metaboliten oder unverändertes Ifosfamid ausgeschieden. Der unmetabolisierte ausgeschiedene Anteil liegt für die genannten Dosierungen bei 15 % bzw. 53 %.

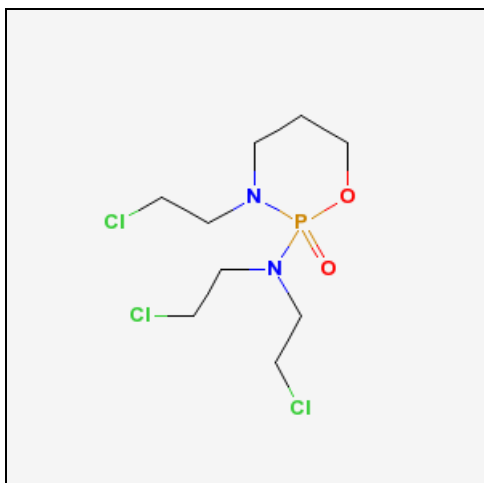
Toxikologie

Die LD₅₀-Werte (i.p.) liegen bei Mäusen zwischen 520 und 760 mg/kg und bei der Ratte zwischen 150 und 300 mg/kg. Ab 100 mg/kg i.v., mehrfach verabreicht, kommt es bei der Ratte zu Toxizitätserscheinungen.

In Versuchen zur chronischen Toxizität kommt es in Übereinstimmung mit den klinischen Nebenwirkungen zu Schädigungen an lymphohämatopoetischem System, Magen- Darm-Trakt, Harnblase, Niere, Leber und Gonaden. Als Alkylans gehört Ifosfamid zu den genotoxischen Substanzen und besitzt ein entsprechendes mutagenes Potenzial. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen zeigt Ifosfamid eine kanzerogene Wirkung. Ifosfamid besitzt eine embryotoxische und teratogene Wirkung. An drei Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen) haben sich bei Dosen zwischen 3 und 7,5 mg/kg teratogene Wirkungen gezeigt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Angaben zur LD₅₀-Toxizität: 390–1.005 mg/kg (Maus) u. 150–190 mg/kg (Ratte). Die Proteinbindung ist minimal, die Metabolisierung geschieht in der Leber. Die Halbwertszeit beträgt 7–15 h.

L01AA07 Trofosfamid

INN-Bezeichnung (engl.): Trofosfamide

CAS-Nr.: 22089-22-1

IUPAC: –

logK_{OW}: 1,8 (kalk.)

Abb. 6: Trofosfamid (L01AA07)

Synonyme: 3-(2-Chloroethyl)-2-[bis(2-chloroethyl)amino]perhydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide; Ixoten; Trofosfamide; Trophosphamide

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Ixoten* zusammengefasste InformationenWirkprinzip

Ixoten ist in vitro weitgehend inaktiv. Nach Aktivierung in der Leber besitzt das Präparat ausgeprägte kanzerozide Eigenschaften gegen ein breites Tumorspektrum. Ixoten greift wie andere alkylierende Substanzen in der G₂- bzw. bei höherer Dosierung in der S-Phase an. Die aktiven Metaboliten von Trofosfamid scheinen bevorzugt Orthophosphatgruppen der DNA und nur in geringeren Maße direkt die Nukleotide zu alkylieren. Die Bildung intermolekularer Quervernetzungen (Cross-links) wird als hauptsächlicher Wirkmechanismus diskutiert.

Pharmakokinetik

Aufgrund eines raschen hepatischen Metabolismus hat Trofosfamid eine kurze Plasma-Halbwertszeit von ca. 1–1,5 h. Die Bioaktivierung von Trofosfamid wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 der Leber katalysiert. Innerhalb kurzer Zeit ist nach oraler Gabe von Ixoten eine alkylierende Aktivität im Urin zu messen. Die Ausscheidung erreicht ihr Maximum nach 2–4 h und fällt nach 24 h auf etwa 12,5% des Maximalwerts ab. Ifosfamid ist ein Hauptmetabolit von Trofosfamide, während Cyclophosphamid nur in geringeren Mengen gefunden wird (das Verhältnis der AUC von Trofosfamid/Ifosfamid/Cyclophosphamid ist etwa 1/13/1,5). Die terminalen Halbwertszeiten für Ifosfamid und Cyclophosphamid liegen im erwarteten Bereich von 4–8 h. Daneben scheint auch die direkte Hydroxylierung zum 4-OH-Trofosfamid bedeutsam zu sein. Die zytostatisch aktiven Metabolite von Ixoten werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Daten zur Plazentagängigkeit, zum Übertritt in die Muttermilch und zur Liquorgängigkeit wurden bislang nicht erhoben. Ixoten wird

beim Menschen gut und rasch resorbiert. Bei tumortragenden Ratten betrug die Resorption 96 %.

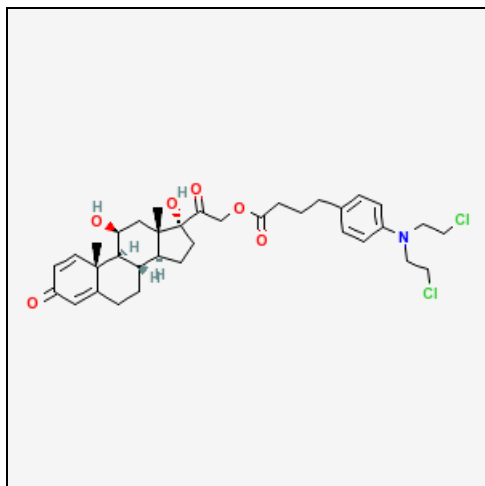
Toxikologie

Die LD_{50} für Trofosamid bei Mäusen (weiblich) beträgt 157 mg/kg (i.v.) bzw. 464 mg/kg (oral) und bei Ratten (weiblich) 110 mg/kg (i.v.) bzw. 202 mg/kg_{KG} (oral).

Die orale chronische Toxizität über 26 Wochen wurde an Hunden und Ratten geprüft: Bei Dosierungen von $1,47 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}_{\text{KG}} \cdot \text{d}^{-1}$ (Ratte) bzw. $2,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}_{\text{KG}} \cdot \text{d}^{-1}$ (Hund) waren keine Veränderungen im Allgemeinverhalten und der Gewichtsentwicklung zu erkennen; auch die bei der Ratte untersuchten Organe (Knochenmark, Herz und Kreislauf, Lunge, Leber, Niere) zeigten keine pathologischen Veränderungen. Erst bei Dosierungen oberhalb $4,64 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}_{\text{KG}} \cdot \text{d}^{-1}$ traten bei den weiblichen Ratten Veränderungen, wie Abmagerung, Schleimhautreizungen, Apathie und Lymphopenie auf, Intoxikationserscheinungen erst bei $14,7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}_{\text{KG}} \cdot \text{d}^{-1}$, die mit ausgeprägter Leukopenie nach 2 Wochen zum Tode führten.

Für Trofosamid liegen keine reproduktionstoxikologischen Untersuchungen vor. Andere Oxazaphosphorine (Ifosfamid, Cyclophosphamid) zeigen in Tierversuchen embryotoxische und teratogene Wirkungen. Trofosamid besitzt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mutagene und karzinogene Wirkungen, die in entsprechenden experimentellen Systemen nachweisbar sind. In den während der Behandlung erzielten Konzentrationen sind beim Menschen mutagene Wirkungen zu erwarten.

L01AA08 Prednimustin



INN-Bezeichnung (engl.): Prednimustine

CAS-Nr.: 29069-24-7

IUPAC: –

$\log K_{OW}$: 5,3 (kalk.)

Abb. 7: Prednimustin (L01AA08)

Synonyme: –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

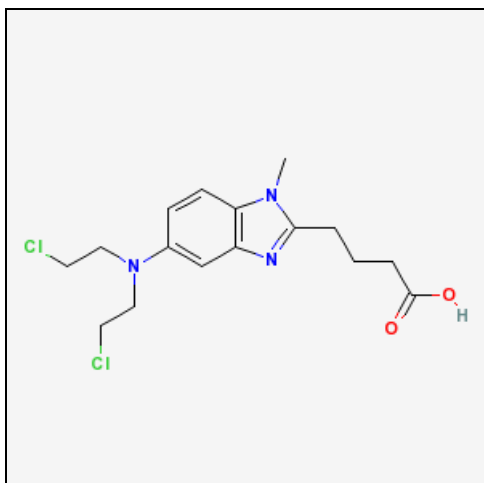
L01AA09 Bendamustin

Abb. 8: Bendamustin (L01AA09)

INN-Bezeichnung (engl.): Bendamustine

CAS-Nr.: 16506-27-7

IUPAC: –

logK_{OW}: –3,3 (kalk.)**Synonyme:** 4-{5-[Bis(2-chlorethyl)amino]-1-methyl-2-benzimidazolyl}buttersäure**Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Ribomustin* (enthält Bendamustin-Hydrochlorid) zusammengefasste Informationen**Wirkprinzip

Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende antineoplastische Substanz aus der Gruppe der bifunktionellen Alkylanzien. Die antineoplastische und zelltoxische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid basiert im Wesentlichen auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung. Hierdurch werden die Matrixfunktionen und die Synthese und Reparatur der DNA gestört. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Bendamustinhydrochlorid zusätzliche Antimetaboliten-Eigenschaften besitzt (purinanaloge Wirkung). Im Vergleich zu anderen alkylierenden Substanzen zeigt Bendamustinhydrochlorid eine länger anhaltende Interaktion mit der DNA.

Pharmakokinetik

Die terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/m²_{KOF} bei 12 Patienten beträgt 28,2 min. Nach 30-minütiger i.v. Infusion beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 19,3 l. Unter Steady State-Bedingungen nach i.v. Bolusinjektion beträgt das Verteilungsvolumen 15,8–20,5 l. Die Substanz wird zu >95 % an Plasmaproteine gebunden (vorzugsweise Albumin).

Metabolisierung

Bendamustinhydrochlorid wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt. Ein Hauptweg der Ausscheidung von Bendamustinhydrochlorid ist die Hydrolyse zu Monohydroxy- und Dihydroxy-bendamustin. Die Bildung von N-desmethyl-bendamustin und eines oxidierten Metaboliten beim Lebermetabolismus läuft über das Cytochrom P450 (CYP) 1A2 Isoenzym. In in vitro-Untersuchungen hemmt Bendamustin nicht CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 und CYP 3A4. Elimination

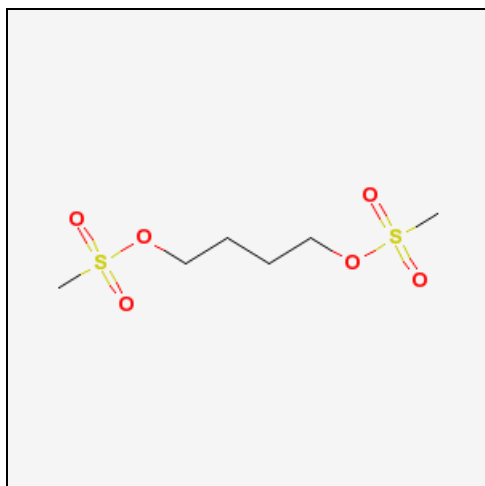
Die mittlere totale Clearance nach 30-minütiger i.v. Infusion von $120 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$ bei 12 Patienten wurde mit $639,4 \text{ ml/min}$ errechnet. Ungefähr 20% der verabreichten Dosis wurden im Urin innerhalb von 24 h wiedergefunden. Folgende im Urin ausgeschiedene Anteile wurden gefunden: Monohydroxy-bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy-Bendamustin > oxidierter Metabolit > N-desmethyl-Bendamustin. Über die Galle werden hauptsächlich polare Metaboliten ausgeschieden.

Toxikologie

Die in tierexperimentellen Untersuchungen zur akuten, chronischen und subchronischen Toxizität durch Bendamustin hervorgerufenen Symptome entsprechen im Wesentlichen den bei der klinischen Anwendung beobachteten Nebenwirkungen. Zusätzlich wurden in histologischen Untersuchungen bei Hunden makroskopisch sichtbare Mukosahyperämien und Hämorrhagien im Darm gefunden. Mikroskopisch ließen sich starke Veränderungen des lymphatischen Gewebes als Indikator einer Immunsuppression und tubuläre Veränderungen von Niere und Testis, sowie atrophisch nekrotische Veränderungen des Prostataepithels nachweisen. Tierstudien zeigen weiterhin, dass Bendamustin embryotoxisch und teratogen ist. Bendamustin induziert Chromosomenaberrationen und wirkt in vivo und in vitro mutagen. In Langzeituntersuchungen an weiblichen Mäusen wirkt Bendamustin kanzerogen. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften sind die beschriebenen Wirkungen auch beim Menschen nicht auszuschließen.

L01AB Alkylsulfonate

L01AB01 Busulfan



INN-Bezeichnung (engl.): Busulfan

CAS-Nr.: 55-98-1

IUPAC: 1,4-bis(methylsulfonyloxy)butane

$\log K_{OW}$: -0,89 (kalk.)

Abb. 9: Busulfan (L01AB01)

Synonyme: 1,4-Bis(methanesulfonyloxy)butane; 1,4-Butanediol dimethanesulfonate; 1,4-Butanediol dimethylsulfonate; 1,4-Butanediyl dimethanesulfonate; 1,4-Di(methylsulfonyloxy)butane; 1,4-Dimesyloxybutane; 1,4-Dimethylsulfonyloxybutane; 2041 C.B.; AN 33501; Busulfan; Buzulfan; c.b. 2041; Citosulfan; gt 2041; GT 41; Leucosulfan; Mablin; Methanesulfonic acid, tetramethylene ester; Mielevcin; Mielosan; Mielucin; Milecitan; Mileran; Misul-

ban; Mitostan; Myeloleukon; Myelosan; Mylecytan; Myleran; Mylerlan; Sulfabutin; Tetramethylen-di(methansulfonat); Tetramethylene bis[methanesulfonate]; X 149

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Myleran* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Busulfan ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der bifunktionellen Alkylanzien. Der Wirkmechanismus der Substanz beruht auf einer Interaktion mit der zellulären DNA. Hierbei werden durch kovalente Bindung von Alkylgruppen die DNA-Einzelstränge alkyliert. Eine Vernetzung der DNA-Stränge (Cross-Linking) konnte nicht schlüssig nachgewiesen werden. Außerdem erfolgt eine Alkylierung der RNA. Ein Teil der DNA-Schäden kann durch Reparaturvorgänge wieder beseitigt werden. Der während der S-Phase einer Zelle noch vorhandene Grad an DNA-Schädigung führt zu einer Behinderung der Replikation und entscheidet darüber, ob nur eine Wachstumsverzögerung oder eine Zellabtötung herbeigeführt wird. Proliferierende Zellen, die unmittelbar vor der S-Phase gegenüber einem alkylierenden Agens exponiert sind, werden daher stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G_0) befinden. Seine zytostatische Wirkung entfaltet Busulfan besonders intensiv auf proliferierendes Knochenmark unter Einschluss der Knochenmarkstammzellen. Zusätzlich zur DNA- und RNA-Alkylierung scheint bei Busulfan auch die Alkylierung von Strukturproteinen und Enzymen eine Rolle für den Grad und das Spektrum der zytostatischen Wirkung zu spielen. Die besondere Wirkungsweise des selektiven Effekts von Busulfan auf die Granulozytopoese ist noch nicht vollständig geklärt.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von Busulfan nach oraler Verabreichung zeigt große intra-individuelle Schwankungen im Bereich von 47 % bis 103 % (im Mittel 68 %) bei Erwachsenen. Die Flächen unter der Kurve (AUC) und die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Busulfan verhalten sich dosislinear. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg Busulfan betrugen die AUC- und die C_{max} -Werte von Busulfan 125 ± 17 ng·h/ml bzw. 28 ± 5 ng/ml. Über eine zeitliche Verzögerung von bis zu zwei zwischen der Gabe von Busulfan und dem Auftreten messbarer Plasmaspiegel wurde berichtet.

Für Busulfan wurde ein Verteilungsvolumen von $0,64 \pm 0,12$ l/kg_{KG} bei Erwachsenen berichtet. Nach Verabreichung in hohen Dosen konnte Busulfan in der Zerebrospinalflüssigkeit in Konzentrationen vergleichbar denen im Plasma nachgewiesen werden, der mittlere CSF:Plasma-Quotient betrug 1,3:1. Der Speichel:Plasma-Verteilungskoeffizient betrug 1,1:1. Der Anteil des an Plasmaeiweiß gebundenen Busulfans wird als variabel berichtet, von "nicht messbar" bis 55%. Der Anteil von irreversibel an Plasmaeiweiß oder Blutzellen gebundenem Busulfan wurde mit 47% bzw. 32% angegeben.

Die Verstoffwechselung von Busulfan beinhaltet eine Reaktion mit Glutathion, die in der Leber abläuft und durch Glutathion-S-Transferase vermittelt wird. Im Urin von

Patienten unter Hochdosis-Therapie wurden als Metaboliten 3-Hydroxysulfolan, Tetrahydrothiophen-1-oxid und Sulfolan nachgewiesen.

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Busulfan beträgt zwischen 2,3 und 2,8 h. Bei erwachsenen Patienten wurde eine Busulfan-Clearance von 2,4–2,6 ml·min⁻¹·kg⁻¹_{KG} gefunden. Über eine Verkürzung der Eliminations-Halbwertszeit von Busulfan nach wiederholter Gabe wurde berichtet, möglicherweise durch Autoinduktion der Metabolisierung durch Busulfan. Nur ein sehr geringer Teil (1–2 %) der Busulfan-Dosis wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

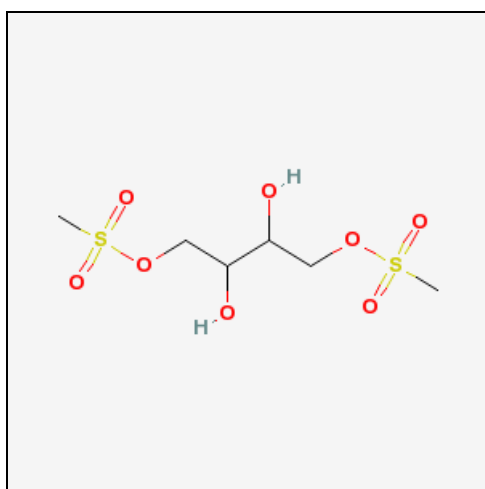
Toxikologie

In verschiedenen experimentellen Testsystemen einschließlich *Salmonella* spp. (Ames-Test), Hefepilzen, *Drosophila* und Säugerzellen (mouse lymphoma assay) hat sich Busulfan als mutagen erwiesen. In in vivo- Mutagenitätsstudien an Nagern wurde eine erhöhte Inzidenz von Chromosomenaberrationen sowohl in Keimzellen als auch in somatischen Zellen beobachtet. Busulfan gehört zu einer Substanzklasse, die aufgrund ihres Wirkungsmechanismus potenziell kanzerogen ist. Vorliegende tierexperimentelle Daten unterstützen die kanzerogene Potenz von Busulfan. Nach intravenöser Verabreichung von Busulfan an Mäusen wurden vermehrt Tumore des Thymus und der Ovarien gefunden. Busulfan ist teratogen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen. Abnorme Veränderungen zeigen sich am Skelettsystem, den weiblichen und männlichen Gonaden sowie in einem verminderten Körperwachstum und Körpergewicht. Die Zerstörung der Keimzellen führt bei männlichen und weiblichen Nachkommen behandelter schwangerer Ratten zur Sterilität.

Weitere Informationen aus Drugbank

Busulfan wird vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert, die Proteinbindung beträgt 32,4 %. Hauptsächlich hepatisch metabolisiert: Konjugation mit Glutathion, die Halbwertszeit ist 2,5 h.

L01AB02 Treosulfan



INN-Bezeichnung (engl.): Treosulfan

CAS-Nr.: 299-75-2

IUPAC: –

logK_{OW}: -2,3 (kalk.)

Abb. 10: Treosulfan (L01AB02)

Synonyme: (+)-threitol 1,4-dimethanesulfonate; (2S,3S)-threitol 1,4-bismethanesulfonate; [S-(R*,R*)]-1,2,3,4-butanetetrol, 1,4-dimethanesulfonate; 1,4-bis-O-methanesulfonyl-L-threitol; 1,4-di-o-methanesulfonylbutan-1,2,3,4-tetrol; cb2562; dihydroxybusulfan; L-threitol dimethanesulfonate; L-threitol-1,4-bismethanesulfonate; L-threo-2,3-Dihydroxytetramethylen bis-(methansulfonat); threitol, 1,4-dimethanesulfonate; threosulfan; tresulfan

Aus den Fachinformationen des Medikaments Ovostat zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Treosulfan wird in vitro unter physiologischen Bedingungen (pH 7,4; 37 °C) nicht-enzymatisch mit einer Halbwertszeit von jeweils 2,2 h über ein Monoepoxid zum Diepoxid (Diepoxibutan) umgebaut. Die gebildeten Epoxide reagieren mit nukleophilen Zentren der DNA und sind über sekundäre biologische Mechanismen für die antineoplastische Wirkung verantwortlich. Von Bedeutung ist, dass in vivo das zunächst entstehende Monoepoxid bereits ein nukleophiles Zentrum der DNA alkylieren kann. Damit wird die Verbindung durch chemische Reaktion an dieses Zentrum fixiert, ehe der zweite Epoxidring gebildet wird.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe wird Treosulfan rasch im Körper verteilt. Die Elimination folgt einer Kinetik 1. Ordnung mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 88 min. Etwa 22 % der Substanz werden innerhalb von 24 h unverändert im Urin ausgeschieden, annähernd 90 % davon bereits innerhalb der ersten 6 h nach Verabreichung. Ovostat wird nach vorgeschriebener Auflösung intravenös verabreicht und ist damit zu 100 % bioverfügbar.

Toxikologie

Die LD₅₀ bei Mäusen liegt bei 3.360 mg/kg_{KG} p.o. und >2.500 mg/kg_{KG} i.v. Die LD₅₀ bei Ratten liegt bei 2.575 mg/kg_{KG} p.o. und 2.860 mg/kg_{KG} i.p. Bei subakuter Dosierung traten an Affen Schädigungen des blutbildenden Systems auf (56–111 mg·kg⁻¹_{KG}·d⁻¹).

Die Gabe von Treosulfan an Ratten über 7 Monate führte zu einer Verminderung der Spermiogenese bei männlichen und zu Störungen des Zyklus bei weiblichen Tieren. Andere Organe zeigten keine Veränderungen.

Unter der Langzeittherapie bei oraler Treosulfan-Gabe wurde bei Patienten in 1,4 % der Fälle eine akute nicht lymphatische Leukämie beobachtet. Treosulfan besitzt wie auch andere Zytostatika mit alkylierenden Eigenschaften ein mutagenes Potenzial.

Treosulfan wurde im Tierversuch nicht auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Bei der Untersuchung der chronischen Toxizität an Ratten wurden eine verzögerte Spermiogenese sowie fehlende Follikelbildung und Gelbkörperbildung festgestellt.

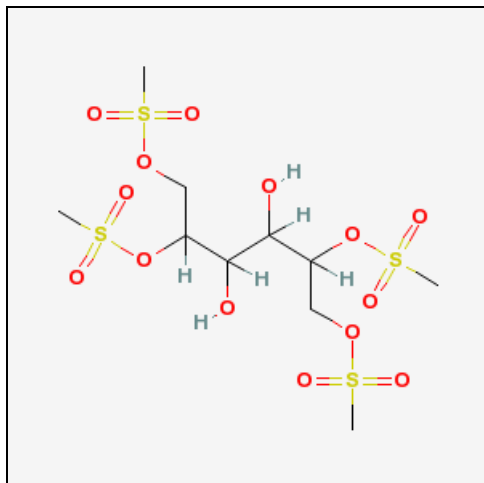
L01AB03 Mannosulfan

Abb. 11: Mannosulfan(L01AB03)

INN-Bezeichnung (engl.): Mannosulfan

CAS-Nr.: 7518-35-6

IUPAC: –

logK_{OW}: –3,4 (kalk.)**Synonyme:** –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

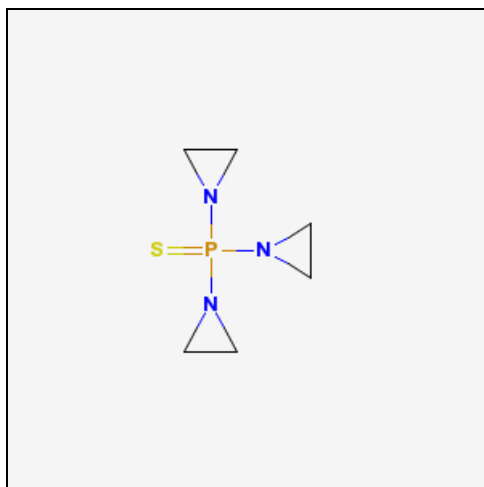
L01AC Ethylenimine**L01AC01 Thiotepa**

Abb. 12: Thiotepa (L01AC01)

INN-Bezeichnung (engl.): Thiotepa

CAS-Nr.: 52-24-4

IUPAC: –

logK_{OW}: 0,8 (kalk.)

Synonyme: cbc 806495; Girostan; N,N',N''-Tri-1,2-ethanediylphosphorothioic triamide; N,N',N''-Tri-1,2-ethanediylthiophosphoramid; N,N',N''-Triethylenphosphorothioic triamide; N,N',N''-Triethylenethiophosphamid; N,N',N''-Triethylenethiophosphoramid; N,N',N''-triethylenethiophosphortriamid; N,N',N''-Triethylen-thiophosphorsäuretriamid, 1,1',1''-phosphinothioylidynetrisaziridine; Oncotepa; Oncothiotepa; Oncotiotepa; Phosphorothioic acid triethylenetriamid; sk 6882; Stepa; Tespa; Tespamine; Thiofozil; Thiotef; Thio-Tep; Thiotepa S; Thiotriethylenphosphoramid; Tifosyl; Tiofosamid; Tiofosyl; Tiofozil; Tio-tef; Tri(ethyleneimino)thiophosphoramid; Triethylene thiophosphoramid; Triethylenethiophosphortriamid;

Tris(1-aziridinyl)phosphine sulfide; tris(aziridinyl)phosphine sulfide; Tris(ethylenimino)thiophosphate; TSPA

Aus den Fachinformationen des Medikaments *Thiotepa Lederle* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

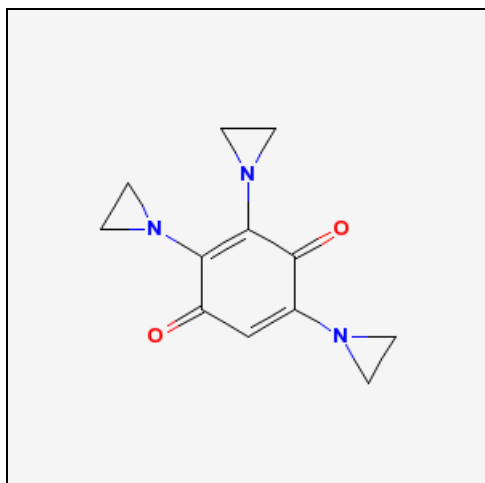
Thiotepa ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der polyfunktionellen, alkylierenden Substanzen. Der Wirkungsmechanismus dieser Pharmaka beruht auf ihrer Fähigkeit, Alkylgruppen auf biologisch wichtige Zellbestandteile zu übertragen und damit deren Funktion zu beeinträchtigen. Die polyfunktionellen, alkylierenden Substanzen besitzen eine zytolytische sowie radiomimetische Wirkung. Sie hemmen die Glykolyse, die Zellatmung, die Proteinsynthese, die Aktivität einer Reihe von Enzymen und insbesondere die Nucleinsäuresynthese. Diese verschiedenen zellulären Angriffspunkte ergeben sich aus der großen chemischen Reaktionsfähigkeit der Alkylanzien.

Pharmakokinetik

Die Resorption von Thiotepa aus dem Magen-Darm-Trakt nach oraler Gabe ist unsicher. Deshalb sollte eine parenterale Applikation erfolgen. Nach lokaler Instillation (z.B. in die Harnblase oder Pleurahöhle) findet eine Resorption statt, die unter bestimmten Voraussetzungen (ausgedehnte Wundflächen, Zustand nach Elektroresektion, große Tumormassen u. a.) bis zu 100 % betragen kann. Bei i.v.-Gabe wurde nach raschem Anstieg des Thiotepa-Plasmaspiegels bereits nach 5 min ein Abfall der Serum-Konzentrationen gemessen. Bis zu 12 h nach der Injektion konnten erwähnenswerte Konzentrationen nachgewiesen werden, die nach 24 h auf niedrige Werte abgefallen waren. Die Plasmakonzentration von Thiotepa nimmt gemäß einer biexponentiellen Funktion ab mit einer α -Halbwertszeit von $7,7 \pm 1,2$ min und einer β -Halbwertszeit von 125 ± 21 min. Die totale Clearance von Thiotepa beträgt $186 \pm 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. Tapa, der Metabolit von Thiotepa, kann im Plasma 5 min nach Thiotepa-Injektion nachgewiesen werden. Tapa verbleibt länger im Plasma als Thiotepa. Die renale Elimination von Thiotepa innerhalb von 8 h nach i.v.-Applikation beträgt 1,5% der applizierten Gesamtdosis, die von Tapa innerhalb von 12 h nach i.v.-Applikation 4,2%. Thiotepa kann als nicht polare, lipidlösliche Substanz in die zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) penetrieren. Es werden nahezu identische Konzentrationen wie im Plasma erreicht. Da Thiotepa nicht, wie andere alkylierende Zytostatika, in der Leber in die wirksame Form umgewandelt werden muss, ist es besonders auch für die lokale Instillation geeignet.

Toxikologie

Die LD_{50} in Ratten betrug in etwa $9 \text{ mg/kg}_{\text{KG}}$ bei intravenöser oder intraarterieller Applikation. Die orale LD_{50} in Mäusen betrug $46 \text{ mg/kg}_{\text{KG}}$. Die LD_{50} in Mäusen wurde durch die Zugabe von Phenobarbital reduziert. Teratogene und embryotoxische Effekte sind in Tierversuchen beschrieben. Thiotepa besitzt wie alle alkylierenden Substanzen ein kanzerogenes Potenzial. Als polyfunktionell alkylierende Substanz ist Thiotepa als mutagen zu betrachten.

L01AC02 Triaziquon

INN-Bezeichnung (engl.): Triaziquone

CAS-Nr.: 68-76-8

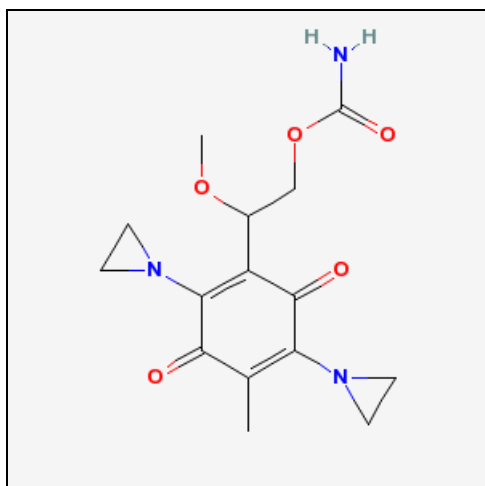
IUPAC: –

logK_{OW}: 0,7 (kalk.)

Abb. 13: Triaziquon (L01AC02)

Synonyme: 1,1',1''-(3,6-dioxo-1,4-cyclohexadiene-1,2,4-triyl)tris aziridine; 10257 R.P.; 2,3,5-triethyleneimino-1,4-benzoquinone; 2,3,5-tris(1-aziridinyl)-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione; 2,3,5-tris(1-aziridinyl)-p-benzoquinone; 2,3,5-tris(aziridinyl)-1,4-benzoquinone; bayer 3231; oncovedex; prenimon; riker 601; TEIB; Trenimon; triaziquinone; triethyleneiminobenzoquinone; Tris (1-aziridinyl)-para-benzoquinone; tris(1-aziridinyl)p-benzoquinone; Tris(aziridinyl)-para-benzoquinone; tris(trenimom); trisethyleneiminoquinone

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

L01AC03 Carboquon

INN-Bezeichnung (engl.): Carboquone

CAS-Nr.: 24279-91-2

IUPAC: –

logK_{OW}: -2,19/-0,6 (exp./kalk.)

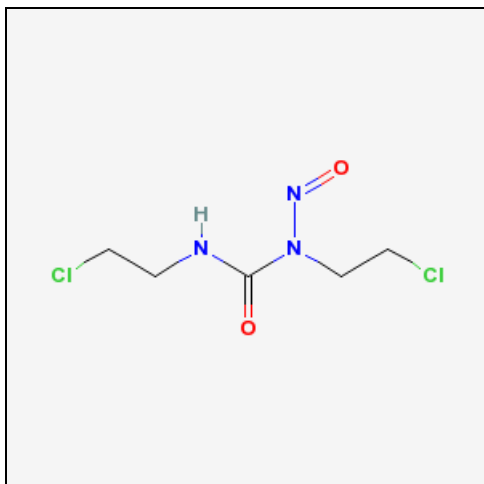
Abb. 14: Carboquon (L01AC03)

Synonyme: –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

L01AD Nitrosoharnstoffe

L01AD01 Carmustin



INN-Bezeichnung (engl.): Carmustine

CAS-Nr.: 154-93-8

IUPAC: 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitroso-urea

logK_{OW}: 1,24 (kalk.)

Abb. 15: Carmustin (L01AD01)

Synonyme: 1,3-Bis(2-chloroethyl)nitroso-urea; 1,3-Bis(beta-chloroethyl)-1-nitroso-urea; BCNU; BiCNU; Bis(2-chloroethyl)nitroso-urea; Bis(chloroethyl)nitroso-urea; Carmubris; FDA 0345; N,N'-bis(2-chloroethyl)-N-nitroso-urea; Nitrumon; SK 27702; SRI 1720

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Carmubris* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Carmustin, ein Nitrosoharnstoff, wirkt antineoplastisch und zytozid. Es wirkt als Alkylanz und macht DNA, RNA und Proteine durch Alkylierung für den Zellstoffwechsel unbrauchbar. Die unter Alkylanzien und Strahlentherapie häufig beobachteten Repairmechanismen an der DNA werden durch Carmustin bzw. seine Metaboliten gehemmt. Carmustin wirkt Zellzyklusphasen-unspezifisch und auch auf ruhende Zellen zytozid.

Pharmakokinetik

Die Kinetik von Carmustin im Menschen wird nach einem offenen Zweikammermodell beschrieben. Nach der i.v. Infusion über ca. 1 h fällt der Carmustin-Plasmaspiegel biphasisch ab. Intravenös verabreichtes Carmustin wird rasch abgebaut, nach 15 min ist keine unveränderte Substanz mehr nachweisbar. Die $t_{1/2\alpha}$ beträgt 1–4 min, die $t_{1/2\beta}$ 18–69 min. Es wird angenommen, dass die antineoplastischen und toxischen Eigenschaften von Carmustin auf die Metaboliten zurückzuführen sind. Carmustin wird, primär in Form von Metaboliten, zu 60–70 % innerhalb von 96 h renal eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte deshalb die Carmustin-Dosis in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate reduziert werden. Ca. 10 % werden als CO₂ ausgeschieden, während der Verbleib der Restmenge von 20–30 % unbestimmt ist. Carmustin durchbricht aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit und seiner relativ geringen Ionisierung im physiologischen pH-Bereich gut die Blut-Hirn-Schranke.

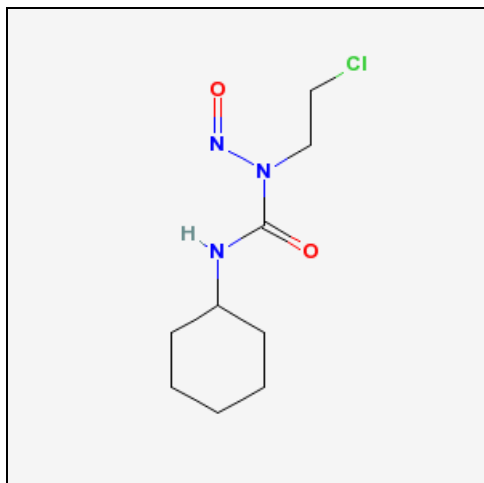
Toxikologie

Carmubris wirkt im Tierexperiment (Ratte, Kaninchen) embryotoxisch und teratogen. Die Fertilität männlicher Ratten wird herabgesetzt. Carmubris wirkt bei Ratten und Mäusen in ähnlichen Dosierungen, wie sie in der Klinik verwendet werden, kanzerogen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Carmustin verursacht Cross-Links in DNA und RNA und inhibiert dadurch die DNA-Synthese, RNA-Produktion und RNA-Translation. Es bindet und modifiziert (carbamoyliert) die Glutathion-Reduktase. Dies führt zum Zelltod. Die Absorptionsrate schwankt zwischen 5 und 28 % (Proteinbindung 80 %). Die orale LD₅₀ in Ratte und Maus beträgt 20 mg/kg und 45 mg/kg. Schnelle hepatische Metabolisierung mit aktiven Metaboliten, die im Plasma für einige Tage persistieren können. Die Halbwertszeit beträgt 15–30 min.

L01AD02 Lomustin



INN-Bezeichnung (engl.): Lomustine

CAS-Nr.: 13010-47-4

IUPAC: 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitroso-urea

logK_{OW}: 3/2,62 (exp./kalk.)

Abb. 16: Lomustin (L01AD02)

Synonyme: 1-(2-cycloethyl)-3-cyclohexyl-1-nitroso-urea; 1-nitroso-1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexylurea; Belustine; CCNU; Cecenu; CeeNU; Chloroethylcyclohexylnitroso-urea; CiNu; ICI 1109; N-(2-Chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitroso-urea; SRI 2200

Aus den Fachinformationen des Medikaments *Cecenu* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Der Cecenu-Wirkstoff Lomustin zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNA und führt zu DNA-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen.

Pharmakokinetik

Cecenu wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und rasch metabolisiert. Die Abnahme der Chlorethyl-Gruppe im Plasma zeigt einen einphasigen Verlauf mit einer Halbwertszeit von 72 h. Der Cyclohexyl- Rest nimmt biphasisch mit $t_{1/2\alpha}$ von 4 und $t_{1/2\beta}$ von 50 ab. Der Cyclohexylteil wird zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Cecenu wird die Blut-Hirnschranke überwunden. Ca. 15–30 % der gemessenen Radioaktivität im Plasma wird in der cerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen. Es wurden erhöhte Konzentrationen an Cecenu in der Gallenflüssigkeit, Leber, Lunge und Nieren gefunden. Die Ausscheidung der Cecenu-Abbauprodukte erfolgt zum größten Teil über die Niere.

Toxizität

Lomustin ist im Tierversuch embryotoxisch, teratogen und beeinflusst die Fertilität männlicher Tiere negativ unter Dosen, die ähnlich der humantherapeutischen Dosis sind. Für Lomustin konnte ein mutagenes Potenzial nachgewiesen werden. In Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen weist Lomustin ein kanzerogenes Potenzial auf.

Weitere Informationen aus Drugbank

Lomustin ist eine hochgradig lipophile Nitroharnstoff-Verbindung, die im Organismus zu reaktiven Metaboliten hydrolysiert. Diese Metaboliten alkylieren und vernetzen die DNA. Es wird aus dem Gastrointestinaltrakt schnell und gut resorbiert. Die Proteinbindung beträgt 50 %.

Toxizität: Ratte oral: $LD_{50} = 70 \text{ mg/kg}$. Pulmonale Toxizität bei kumulativen Dosen größer als 1.100 mg/m^2 (eine Referenz bereits bei 600 mg/m^2). Symptome ab 6 Monaten (bis 15 Jahre) nach Therapiebeginn möglich.

Die hepatische Metabolisierung ist schnell und vollständig – es werden aktive Metaboliten gebildet. Die Halbwertszeit beträgt ca. 94 min und die Metaboliten haben eine Serum-Halbwertszeit von 16–48 h.

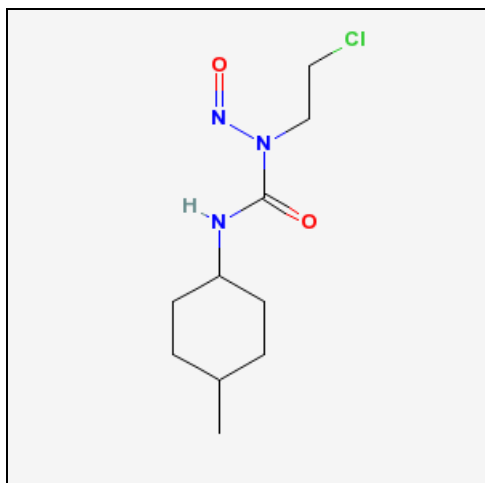
L01AD03 Semustin

Abb. 17: Semustin (L01AD03)

INN-Bezeichnung (engl.): Semustine

CAS-Nr.: 13909-09-6

IUPAC: –

logK_{OW}: 3,5 (kalk.)

Synonyme: (2-Chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitroso-urea; 1-(2-Chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitroso-urea; 1-(2-Chloroethyl)-3-(trans-4-methylcyclohexane)-1-nitroso-urea; MeCCNU; Methyl Lomustine; Methyl-CCNU; Semustine; trans-Methyl-CCNU; Urea, 1-(2-chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitroso-, trans-; Urea, N-(2-chloroethyl)-N'-(4-methylcyclohexyl)-N-nitroso-, trans-

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

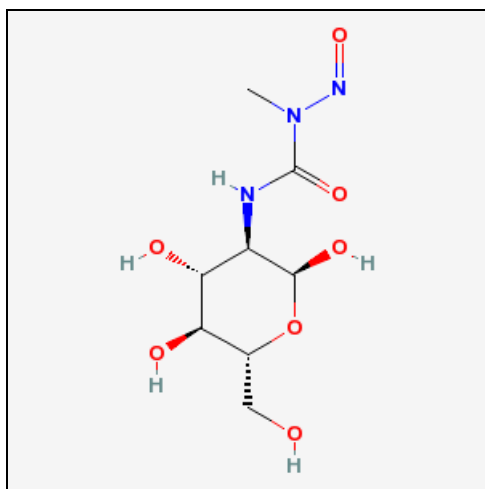
L01AD04 Streptozocin

Abb. 18: Streptozocin (L01AD04)

INN-Bezeichnung (engl.): Streptozocin

CAS-Nr.: 18883-66-4

IUPAC: 1-methyl-1-nitroso-3-[2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-3-yl]-urea

logK_{OW}: -1,7 (kalk.)

Synonyme: 2-deoxy-2-(((methylnitrosoamino)carbonyl)amino)-D-glucopyranose; 2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-alpha(and beta)-D-glucopyranose; 2-deoxy-2-[[(methylnitrosoamino)carbonyl]amino]-D-glucose; D-2-deoxy-2-(3-methyl-3-nitroso-ureido)glucopyranose; D-Glucose, 2-deoxy-2-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-; STR; Streptozotocin; STZ; U-9889; Zanosar

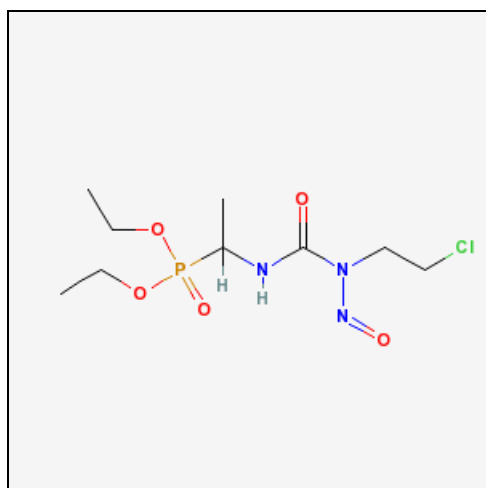
Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt, Streptozocin inhibiert die DNA-Synthese und beeinflusst den NAD und NADH-Metabolismus, darüber hinaus einige Enzyme der Gluconeogenese. Die Aktivität scheint von Methylcarbonium-Ionen auszugehen, die viele Zellstrukturen inklusive der Nukleinsäuren alkylieren oder binden.

Der Wirkstoff wird oral schlecht absorbiert (17–25%) und primär hepatisch metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 5–15 min.

L01AD05 Fotemustin



INN-Bezeichnung (engl.): Fotemustine

CAS-Nr.: 92118-27-9

IUPAC: N-(2-chloroethyl)-1-(1-diethoxyphosphorylethylamino)-N-nitroso-methanamide

logK_{OW}: 1,23 (kalk.)

Abb. 19: Fotemustin (L01AD05)

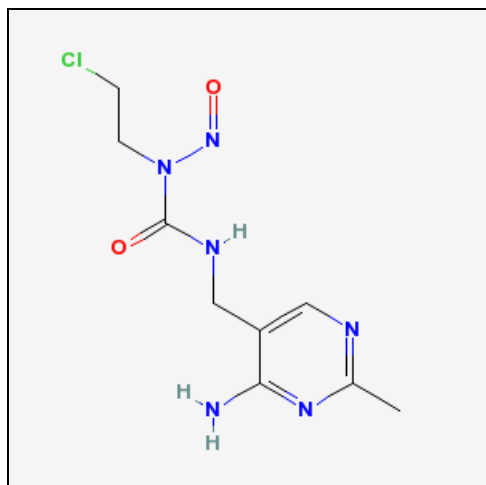
Synonyme: –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Experimenteller Wirkstoff zur Behandlung von malignen Melanomen.

L01AD06 Nimustin



INN-Bezeichnung (engl.): Nimustine

CAS-Nr.: 42471-28-3

IUPAC: –

logK_{OW}: 0,3 (kalk.)

Abb. 20: Nimustin (L01AD06)

Synonyme: 1-((4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Acnu* zusammengefasste Informationen (Wirkstoff ist Nimustin-Hydrochlorid)

Wirkprinzip

Acnu greift über Alkylierungs und Carbamoylierungsreaktionen hemmend in den DNA-Syntheseprozess ein, wobei nach Ansicht einer Arbeitsgruppe speziell die Zentralstrukturen der Nukleosomen (Core Particles) alkyliert werden. Als Folge einer Acnu-Inkubation wurde bei Gliomzellen und Melanomzellen eine Zellakkumulation in der S- und G₂- + M-Phase beobachtet. Hela-Zellen wurden durch Acnu besonders in der G₁- und G₂- + M-Phase abgetötet, während sich S-Phase-Zellen als resistent erwiesen.

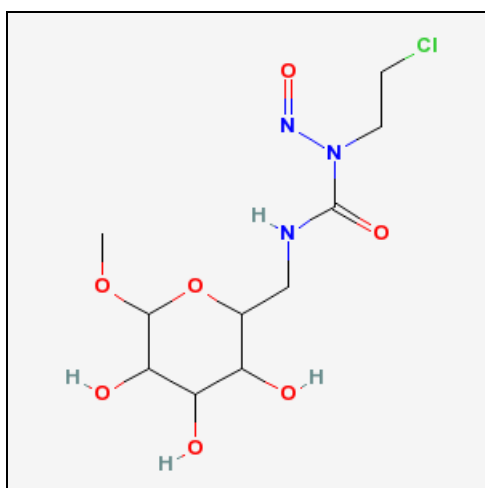
Pharmakokinetik

Experimentelle Daten zeigen eine rasche Verteilung von Acnu im Körper. Autoradiographisch konnte eine Anreicherung im Tumorgewebe, Leber, Thymus, Haut und Niere nachgewiesen werden. Der metabolische Abbau von Acnu erfolgt relativ rasch. Beim Menschen beträgt die Plasma-Halbwertszeit 0,6 h, die Halbwertszeit im Urin 0,75 h. Hauptmetabolit ist DMPP, aus dem hydroxylierte Verbindungen freigesetzt werden, aus denen aktive alkylierende Kationen entstehen. Es wird angenommen, dass diese für die antineoplastischen und toxischen Eigenschaften verantwortlich sind. Die Ausscheidung von Acnu in der Muttermilch wurde nicht untersucht.

Toxikologie

Der LD₅₀-Wert für Acnu, i.p. appliziert, liegt bei der Maus bei 54 mg/kg_{KG} und bei der Ratte bei 57 mg/kg_{KG}. Der LD₅₀-Wert bei der Nacktmaus beträgt 20 mg/kg_{KG} i.p.

L01AD07 Ranimustin



INN-Bezeichnung (engl.): Ranimustine

CAS-Nr.: 58994-96-0

IUPAC: –

logK_{OW}: -0,8 (kalk.)

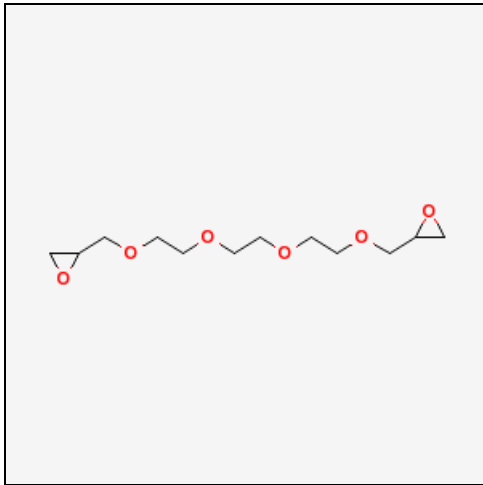
Abb. 21: Ranimustin (L01AD07)

Synonyme: –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

L01AG Epoxide

L01AG01 Etoglucid



INN-Bezeichnung (engl.): Etoglucid

CAS-Nr.: 1954-28-5

IUPAC: –

logK_{OW}: –1,3 (kalk.)

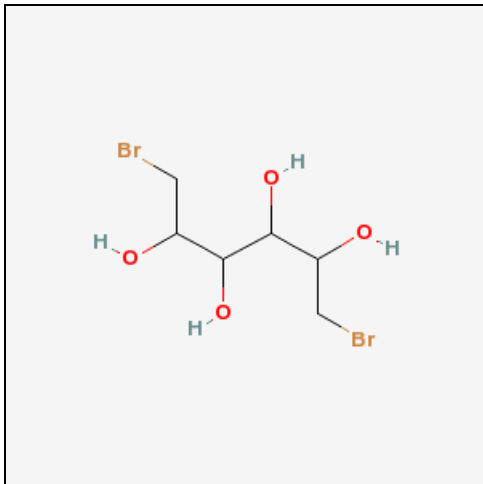
Abb. 22: Etoglucid (L01AG01)

Synonyme: 2,2'-(2,5,8,11-tetraoxadodecane-1,12-diyl)bisoxyrane; Triethylene glycol diglycidyl ether

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

L01AX Andere alkylierende Mittel

L01AX01 Mitobronitol



INN-Bezeichnung (engl.): Mitobronitol

CAS-Nr.: 488-41-5

IUPAC: –

logK_{OW}: –0,3 (kalk.)

Abb. 23: Mitobronitol (L01AX01)

Synonyme: 1,6-dibromo-1,6-dideoxy-D-mannitol; 1,6-dideoxy-1,6-dibromo-D-mannitol; DBM; dibromannit; Dibromomannitol; mitobromitol; Mitobronitol; myelobromol; R 54

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

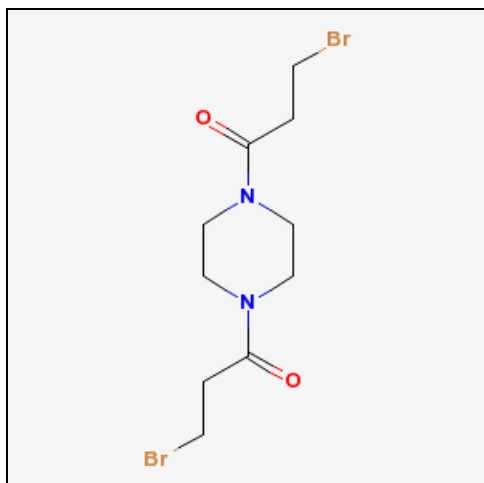
L01AX02 Pipobroman

Abb. 24: Pipobroman (L01AX02)

INN-Bezeichnung (engl.): Pipobroman

CAS-Nr.: 54-91-1

IUPAC: 3-bromo-1-[4-(3-bromopropanoyl)piperazin-1-yl]-propan-1-one

logK_{OW}: 1,09 (kalk.)

Synonyme: 1,4-Bis(3-bromopropionyl)-piperazine; Amedel; N,N'-Bis(3-bromopropionyl)-piperazine; Piperazine, 1,4-bis(3-bromo-1-oxopropyl)-; Vercyte

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Der Wirkmechanismus ist unsicher, vermutlich DNA-Alkylierung, Blockade der DNA-Replikation und Zelltod. Die Substanz wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert.

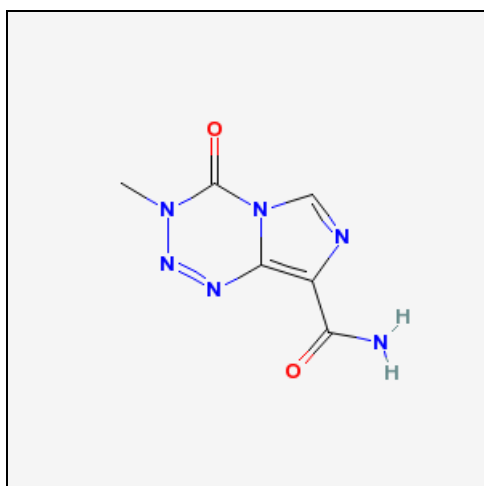
L01AX03 Temozolomid

Abb. 25: Temozolomid (L01AX03)

INN-Bezeichnung (engl.): Temozolomide

CAS-Nr.: 85622-93-1

IUPAC: 4-methyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-triene-9-carboxamide

logK_{OW}: -2,8 (kalk.)

Synonyme: 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazin-8-carboxamid; Methazolastone; Temodal; Temodar

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Temodal* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Bei Temozolomid handelt es sich um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform MTIC (Monomethyl Triazeno Imidazol Carboxamid) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt.

Pharmakokinetik

PET-Studien am Menschen und präklinischen Daten zufolge passiert Temozolomid schnell die Blut-Hirn-Schranke und liegt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) vor. Die Penetration in die CSF wurde bei einem Patienten bestätigt: Die CSF-Exposition, basierend auf der AUC von Temozolomid, war annähernd 30 % der Plasmakonzentration, was den Daten bei Tierversuchen entspricht. Nach oraler Anwendung bei erwachsenen Patienten wird Temozolomid schnell resorbiert und erreicht bereits 20 min nach Applikation der Dosis Maximalkonzentrationen (die mittleren Zeiten betragen zwischen 0,5 h und 1,5 h). Die Halbwertszeit im Plasma beträgt annähernd 1,8 h. Die Plasmakonzentrationen steigen dosisabhängig an. Plasmaclearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sind dosisunabhängig. Temozolomid weist eine niedrige Eiweißbindung auf (10–20 %); eine Wechselwirkung mit Stoffen, die eine starke Eiweißbindung eingehen, wird daher nicht erwartet. Nach oraler Applikation von ^{14}C -markiertem Temozolomid betrug die mittlere fäkale Exkretion von ^{14}C über 7 d 0,8 % der verabreichten Dosis, was auf eine vollständige Resorption hinweist. Die ^{14}C -Eliminierung verläuft überwiegend renal. Nach oraler Anwendung können ungefähr 5–10 % der Dosis im Verlauf von 24 h unverändert im Urin nachgewiesen werden; der verbleibende Anteil wird als Temozolomidsäure, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) oder nichtidentifizierte polare Metaboliten ausgeschieden. Temozolomid wird spontan bei physiologischem pH vornehmlich zum aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. MTIC hydrolysiert spontan zu 5-Amino-imidazol-4-carboxamid (AIC), einem bekannten Zwischenprodukt in der Purin- und Nukleinsäurebiosynthese, und zu Methylhydrazin, bei dem vermutet wird, dass es eine aktive alkylierende Substanz ist. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung der DNA an den Positionen O6 und N7 des Guanins zurückgeführt. In Bezug auf die AUC von Temozolomid beträgt die Exposition gegenüber MTIC und AIC ~2,4 % und 23 %. In vivo entsprach die $t_{1/2}$ von MTIC der von Temozolomid, 1,8 h.

Toxikologie

Einzelzyklus-Toxizitätsstudien (Anwendung über 5 d, therapiefreier Zeitraum von 23 d) sowie drei- und sechszyklische Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und

Hunden durchgeführt. Die primären Zielorgane für Toxizität waren das Knochenmark, das lymphoretikuläre System, die Hoden und der Gastrointestinaltrakt; und bei höheren Dosierungen, die bei 60–100 % der getesteten Ratten und Hunde tödlich waren, trat eine Degeneration der Netzhaut auf. Temozolomid ist ein embryotoxisches, teratogenes und genotoxisches Alkylanz. Temozolomid weist bei der Ratte und beim Hund eine höhere Toxizität auf als beim Menschen, und die klinische Dosierung entspricht annähernd der minimalen letalen Dosis bei Ratten und Hunden. Eine dosisabhängige Verminderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl scheint ein empfindlicher Indikator für Toxizität zu sein. Eine Vielzahl an Neoplasmen, einschließlich Mammakarzinom, Keratoakanthom der Haut sowie Basalzelladenom wurden in der Studie mit sechs Therapiezyklen bei Ratten beobachtet, während keine Tumore oder präneoplastischen Veränderungen in der Studie mit Hunden beschrieben wurden. Ratten scheinen besonders empfindlich auf die onkogene Wirkung des Temozolomids zu reagieren, mit dem Auftreten erster Tumore innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn. Diese Latenzzeit ist selbst für ein Alkylanz sehr kurz. Die Ergebnisse des Ames/Salmonella-Tests sowie des Chromosomenaberrationstests an Humanlymphozyten aus dem Peripherblut (HPBL) zeigten einen positiven mutagenen Effekt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Der Wirkstoff wird schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, die Proteinbindung beträgt 15 % und die Halbwertszeit ca. 1,8 h.

L01AX04 Dacarbazin

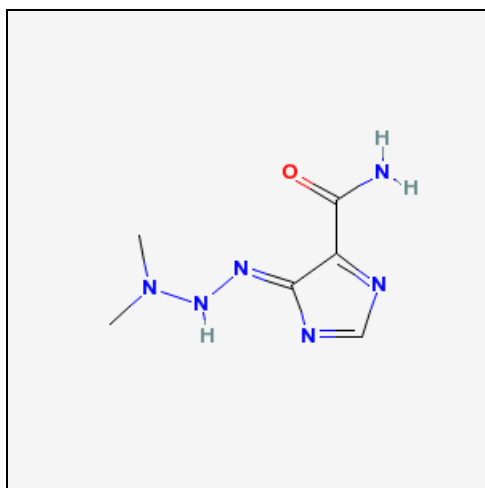


Abb. 26: Dacarbazin (L01AX04)

INN-Bezeichnung (engl.): Dacarbazine

CAS-Nr.: 4342-03-4

IUPAC: 5-dimethylaminoazo-3H-imidazole-4-carboxamide

logK_{ow}: -1,6 (kalk.)

Synonyme: 1H-Imidazole-4-carboxamide, 5- (3,4-dimethyl-1-triazenyl)-; 4-(3,3-Dimethyltriazeno)imidazole-5-carboxamide; 4(5)-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-5(4)-carboxamide; 4-(Dimethyltriazeno)imidazole-5-carboxamide; 4-(or 5)-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-5(or 4)-carboxamide; 5-(3,3-dimethyl-1-triazenyl)-1H-imidazole-4-carboxamide; 5-(3,3-Dimethyltriazeno)-imidazole-4-carbamide; 5-(Dimethyltriazeno)-4-imidazolecarboxamide; 5-(Dimethyltriazeno)imidazole-4-carboximide; 5(or 4)-(dimethyltriazeno)imidazole-4(or 5)-carboxamide;

Dacatic; Deticene; DIC; Di-methyl-triazenoimidazolecarboxamide; DTIC; DTIC-Dome; DTIE; ICDMT; ICDT; Imidazole-4(or 5)-carboxamide, 5(or 4)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Detimedac* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNA-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei Dacarbazin zugrundeliegen. Dacarbazin selbst wird als unwirksam angesehen, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch abgebaut zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Anwendung gelangt Dacarbazin schnell aus dem Intravasalraum in die Gewebe. Die Plasma-Eiweißbindung beträgt 5 %. Die Kinetik von Dacarbazin im Plasma verläuft biphasisch. Die initiale (Verteilungs-) Halbwertszeit beträgt nur ca. 20 min, die terminale Halbwertszeit 0,5–3,5 h. Dacarbazin ist inaktiv, bis es in der Leber von Cytochrom P450 metabolisiert wird und die reaktiven, N-demethylierten, Spezies HMMTIC und MTIC gebildet werden. Dies wird durch CYP1A1, CYP1A2 und CYP2E1 katalysiert. MTIC wird weiter zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) metabolisiert. Dacarbazin wird vorwiegend in der Leber durch Hydroxylierung und Demethylierung abgebaut; ca. 20–50 % wird unverändert über die Nieren durch tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Toxikologie

Dacarbazin besitzt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen, die in experimentellen Testsystemen nachweisbar sind.

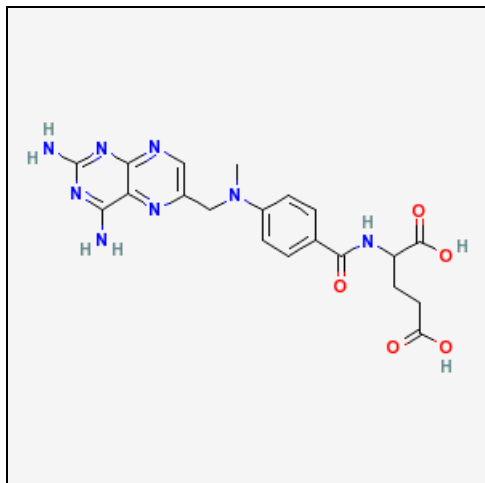
Weitere Informationen aus Drugbank

Der Wirkstoff blockiert möglicherweise die Inosin-Synthese. Die Absorption ist schwankend, langsam und unvollständig, bei einer schwachen Proteinbindung von <5 %. Die Halbwertszeit beträgt 5 h bei einer hepatischen Metabolisierung. Toxizität (Maus, oral): LD₅₀ = 350 mg/kg.

L01B Antimetabolite

L01BA Folsäure-Analoga

L01BA01 Methotrexat



INN-Bezeichnung (engl.): Methotrexate

CAS-Nr.: 59-05-2

IUPAC: (2S)-2-[[4-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl-methyl-amino]benzoyl]amino]pentanedioic acid

logK_{OW}: -0,91 (kalk.)

Abb. 27: Methotrexat (L01BA01)

Synonyme: (+)-4-Amino-10-methylfolic acid; 4-Amino-10-methylfolic acid; 4-amino-4-deoxy-N(sup 10)-methylpteroylglutamate; 4-amino-N(sup 10)-methylpteroylglutamic acid; Abitrexate; Amethopetrin; antifolan; Brimexate; cl-14377; emt 25,299; Emtexate; Emthexate; Farmitrexat; Folex (disodium salt of Methotrexate); Folex PFS; Hdmtx; L-(+)-4-Amino-N10-methylpteroylglutamic acid dihydrate; L-(+)-amethopterin dihydrate; L-(+)-N-(p-(((2,4-diamino-6-pteridiny)methyl)methylamino)benzoyl)glutamic acid; ledertrexate; Maxtrex; Metatrexan; Methoblastin; Methopterin; methotextrate; Methyl-aminopterin; Methylaminopterin; methylaminopterinum; Mexate; Mexate (disodium salt of Methotrexate); MTX; MTX dihydrate; N-(p-(((2,4-Diamino-6-pteridiny)methyl)-methylamino)-benzoyl)-L-glutamic acid; N-{4-[(2,4-Diamino-6-pteridiny)methyl)methylamino]benzoyl}-L-glutaminsäure; N-4-((2,4-Diamino-6-Pteridiny) Methyl Methylamino Benzoyl)-L-Glutamic Acid; N-bismethylpteroylglutamic acid; Neotrexate; R 9985; Rheumatrex; Tremetex

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Lantarel FS* zusammengefasste Informationen (Wirkstoff ist Methotrexat-Dinatrium)

Wirkprinzip

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNA- und RNA-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis auf einem antiphlogistischen oder immunsuppressiven Effekt beruht. Bei der Psoriasis vulgaris ist die Produktionsrate von Epithelzellen der Haut stark erhöht gegenüber der normalen Haut. Diese unterschiedliche Proliferationsrate

bildet die Basis für die Anwendung von Methotrexat zur Kontrolle des psoriatischen Prozesses.

Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Gabe (Dosierungen zwischen $7,5 \text{ mg/m}^2$ und $80 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25–100 %). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1–2 h erreicht. Die Bioverfügbarkeit der subkutanen, intravenösen und der intramuskulären Applikation ist vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50 %. Bei der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die zum Teil wochen- bis monatelang retiniert werden können. Methotrexat tritt in niedriger Dosierung nur in minimalen Mengen in den Liquor über, bei hoher Dosierung ($300 \text{ mg/kg}_{\text{KG}}$) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 und 7 mg/ml gemessen. Methotrexat passiert bei Ratten und Affen die Plazentaschranke. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6–7 h, sie weist eine erhebliche Schwankungsbreite (3–17 h) auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein. Ca. 10 % der verabreichten Methotrexat-Dosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus. Ca. 5–20 % Methotrexat und 1–5 % 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Toxikologie

Die LD_{50} (alle Angaben in mg/kg_{KG}) beträgt oral: Ratte 317, Hund 120, Maus 65–70 / intravenös: Maus 65–70, Hund 15–60 / intraperitoneal: Maus 36–90, Ratte 80–100 / subkutan: Ratte 58.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Maus, Ratte und Hund zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat induziert in vitro und in vivo Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

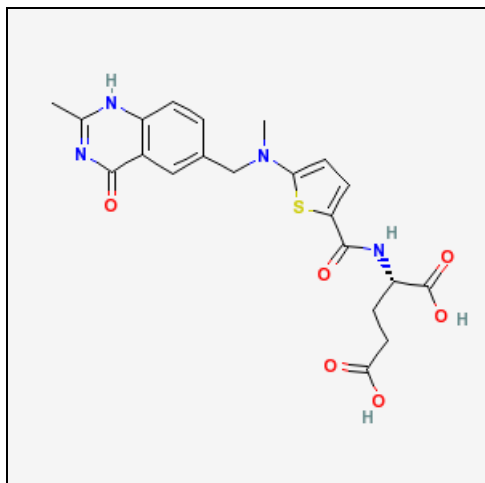
Methotrexat hat nach Verabreichung im ersten Trimester der Schwangerschaft beim Menschen teratogene Wirkungen (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) gezeigt. Aus den bisher bekannten exponierten 42 Schwangerschaften ergibt sich ein Fehlbildungsrisiko von ca. 1:14. Bei Beendigung der Methotrexat-Therapie vor der Konzeption sind normale Schwangerschaften beschrieben worden. Teratogene Wirkungen sind bei vier Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbaren

Fehlbildungen auf. Methotrexat geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach Gaben von 22,5 mg/d wurde ein Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnis von 0,08 gefunden. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich werden, ist abzustillen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Methotrexat hemmt kompetitiv die Folsäure-Reduktase. Tetrahydrofolsäure wird zur Übertragung von C1-Körpern im Biosyntheseweg von Purinen und Pyrimidinen benötigt. Dadurch wird die DNA-Synthese gestoppt. Allgemein gute Absorption mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 60%. Proteinbindung 50% (vorwiegend an Albumin) und hepatische Metabolisierung. Halbwertszeit geringer Dosen 3–10 h. Toxizität: Ratte (oral): LD₅₀ = 43 mg/kg.

L01BA03 Raltitrexed



INN-Bezeichnung (engl.): Raltitrexed

CAS-Nr.: 112887-68-0

IUPAC: 2-[5-[methyl-[(2-methyl-4-oxo-1H-quinazolin-6-yl)methyl]amino]thiophen-2-yl]carbonylaminopentanedioic acid

logK_{OW}: 1,66 (kalk.)

Abb. 28: Raltitrexed (L01BA03)

Synonyme: Tomudex

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Raltitrexed ist ein Antimetabolit und wirkt als Folsäureantagonist. Es hemmt die Thymidylat-Synthase und führt zu DNA-Fragmentierung und Zelltod. Die Aufnahme wird durch einen Tetrahydrofolat-Carrier vermittelt. Im Zytoplasma wird Raltitrexed mit Polyglutamat substituiert, was die Hemmung der Thymidylat-Synthase verstärkt und verlängert. Keine Angaben zur Resorption – die Proteinbindung ist >93 %, die Halbwertszeit beträgt 198 h.

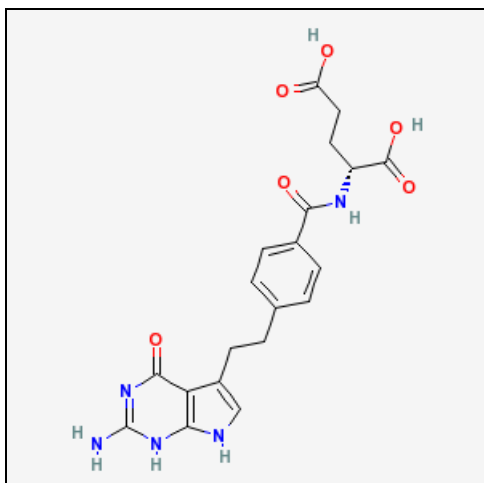
L01BA04 Pemetrexed

Abb. 29: Pemetrexed (L01BA04)

INN-Bezeichnung (engl.): Pemetrexed

CAS-Nr.: 137281-23-3

IUPAC: 2-[4-[2-(4-amino-2-oxo-3,5,7-triazabicyclo[4.3.0]nona-3,8,10-trien-9-yl)ethyl]benzoyl]aminopentanedioic acid

logK_{OW}: -1,5 (kalk.)

Synonyme: N-{4-[2-(2-Amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutaminsäure; Alimta

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Alimta* zusammengefasste Informationen (Wirkstoff ist Pemetrexed-Dinatrium)

Wirkprinzip

Alimta ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed an mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem reduzierten Folat-Carrier als auch membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der Zelle befindet, wird Pemetrexed schnell und wirksam durch das Enzym Folylpolylglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt. Die Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und, in geringerem Maße, in normalen Zellen. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pemetrexed nach Gabe als Monotherapie wurden bei 426 Krebspatienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Dosen von 0,2–838 mg/m² in Infusionen über einen Zeitraum von 10 min untersucht. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 9 l/m². Nach Ergebnissen aus in vitro Studien wird Pemetrexed zu etwa 81 % an Plasmaproteine gebunden. Peme-

trexed wird in eingeschränktem Maße hepatisch metabolisiert. Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden und 70 % bis 90 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 h nach der Anwendung unverändert im Urin wiedergefunden. Pemetrexed hat eine Gesamt-Clearance von 91,8 ml/min und die Halbwertszeit im Plasma beträgt 3,5 h bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 90 ml/min).

Toxikologie

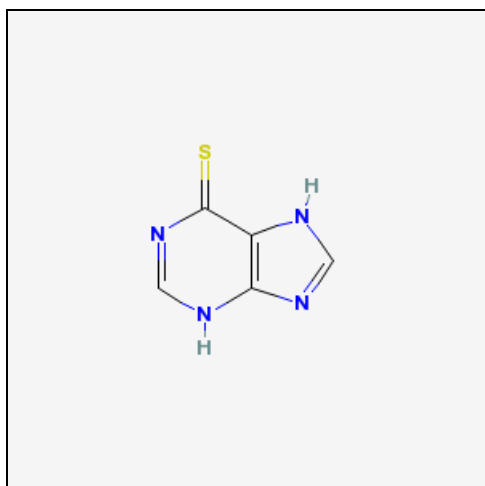
Die Anwendung von Pemetrexed in trächtigen Mäusen führte zu einem verringerten Geburtsgewicht, unvollständiger Ossifikation einiger Skelettstrukturen und Gaumenspalte. Die Anwendung von Pemetrexed führte bei männlichen Mäusen zur Reproduktionstoxizität mit etwas verringerter Fertilität und testikulärer Atrophie. In einer Studie mit Beagle- Hunden, die für 9 Monate intravenöse Bolus-Injektionen erhalten hatten, wurden testikuläre Veränderungen beobachtet (Degeneration/Nekrose des seminiferen Epithelgewebes). Dies lässt den Schluss zu, dass Pemetrexed die männliche Fertilität beeinträchtigen kann. Die weibliche Fertilität wurde nicht untersucht. Pemetrexed wirkte sowohl im in vitro Chromosomenabberationstest in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters als auch im Ames Test nicht mutagen. Pemetrexed wirkte im in vivo Micronucleus-Test in der Maus klastogen. Es wurden keine Studien zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Pemetrexed durchgeführt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Metabolisierung durch Cytochrom P450, biologische Halbwertszeit 3,5 h.

L01BB Purin-Analoga

L01BB02 Mercaptopurin



INN-Bezeichnung (engl.): Mercaptopurine

CAS-Nr.: 50-44-2

IUPAC: 7H-purine-6-thiol

logK_{ow}: -1,5 (kalk.)

Abb. 30: Mercaptopurin (L01BB02)

Synonyme: ; 1,7-dihydro-6H-purine-6-thione; 3H-Purine-6-thiol; 6 MP; 6-Mercaptopurine; 6-Purinethiol; 6-Thioxopurine; 7-Mercapto-1,3,4,6-tetrazaindene; Hypoxanthine, thio-; Ismipur;

Leukeran; Leukerin; Leupurin; Mercaleukim; Mercaleukin; Mern; Purimethol; Purine-6-thiol; Purinethiol; Puri-Nethol; U-4748

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Puri-Nethol* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Mercaptopurin ist ein Sulfhydrylderivat der Purinbase Hypoxanthin, es wirkt als zytotoxischer Antimetabolit. Mercaptopurin selbst ist inaktiv, es wirkt nach Aufnahme in die Zelle und intrazellulärer Aktivierung zu Thioguanin-Nukleotiden als Purin-Antagonist. Die Thioguanin-Nukleotide hemmen die Synthese der Purine und ihre Umwandlung zu Purinnukleotiden. Sie werden ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zu ihrem zytotoxischen Effekt beiträgt. Mercaptopurin wird in die aktiven Thioguanin-Nukleotide u.a. durch das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) überführt. Die Umwandlung des Mercaptopurins in seine aktiven Thioguanin-Nukleotide erfolgt dabei stufenweise über die Thioinosinsäure. Mercaptopurin unterliegt ebenfalls einer Methylierung durch das Enzym Thiopurin-Methyltransferase, wodurch S-methylierte Nukleotide entstehen, die ebenfalls eine zytotoxische Wirkung besitzen.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mercaptopurin zeigt eine beträchtliche interindividuelle Schwankungsbreite. Nach oraler Gabe einer Dosis von $75 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$ bei sieben pädiatrischen Patienten betrug die durchschnittliche Bioverfügbarkeit 16 % mit einer Schwankungsbreite von 5–37 %. Diese schwankende Bioverfügbarkeit ist auf den Metabolismus von Mercaptopurin während des sog. First-Pass-Effekts zurückzuführen. Bei 7 pädiatrischen Patienten betrug die Eliminationshalbwertszeit des Mercaptopurins $90 \pm 30 \text{ min}$, jedoch haben die aktiven Metaboliten eine längere Halbwertszeit (etwa 5 h). Die Gesamt-Clearance beträgt $719 \pm 610 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. 1–4 h nach einer intravenösen Infusion von Mercaptopurin ($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) betrugen die Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit zwischen 10 und 25 % der entsprechenden Plasmaspiegel. Nach oraler Gabe von 50–165 mg/m^2 waren keine Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbar ($<0,18 \text{ } \mu\text{mol/ml}$). Mercaptopurin geht nur geringfügig in die Cerebrospinalflüssigkeit über. Der zytotoxische Effekt von Mercaptopurin kann zu den intraerythrozytären Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen in Bezug gesetzt werden, jedoch nicht zu den Mercaptopurin-Plasmakonzentrationen. Die Elimination des Mercaptopurins erfolgt hauptsächlich durch metabolischen Abbau. Ungefähr 7 % des Mercaptopurins werden innerhalb von 12 h unverändert über die Nieren ausgeschieden. Mercaptopurin wird hauptsächlich durch die Xanthinoxidase zu einem inaktiven Metaboliten, der 6-Thioharnsäure, oxidiert. Diese wird über den Urin ausgeschieden.

Toxikologie

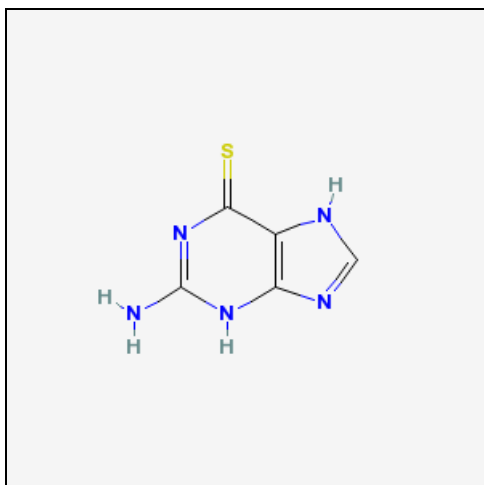
Mercaptopurin ist wie alle Antimetaboliten potenziell mutagen für den Menschen. Über Chromosomenschäden wurde bei Mäusen, Ratten und beim Menschen berich-

tet. Eine erhöhte Anzahl von Chromosomenaberrationen wurde in peripheren Lymphozyten von Leukämiepatienten nachgewiesen, ebenso bei einem Patienten mit Hypernephrom, der eine nicht näher quantifizierte Mercaptopurin-Dosis erhalten hatte, sowie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten nach Dosen von 0,4–1,0 mg·kg⁻¹_{KG}·d⁻¹. Im Hinblick auf die Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist Mercaptopurin als potenziell karzinogen einzustufen. Die potenziell karzinogene Wirkung des Mercaptopurins sollte beim therapeutischen Einsatz nicht außer Acht gelassen werden. Es wird von mehreren Fällen berichtet, bei denen nach einer Mercaptopurin-Behandlung wegen nicht-neoplastischer Erkrankungen eine Leukämie auftrat.

Mercaptopurin gilt wie andere Zytostatika als Substanz mit embryotoxischer und teratogener Wirkung. Puri-Nethol hat sich bei Ratten als embryotoxisch in Dosen erwiesen, die für die Muttertiere nicht toxisch waren. Höhere Dosen in der ersten Hälfte der Tragezeit führten zum Tod der Embryonen. Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin eingenommen hatten, brachten gesunde Kinder zur Welt. Es wird aber auch von Fehlgeburten, Frühgeburten und Missbildungen bei Neugeborenen berichtet. Eine Leukämie-Patientin, die mit 100 mg Mercaptopurin pro Tag sowie mit Milzbestrahlung behandelt wurde, bekam ein gesundes, zu früh geborenes Kind. Das zweite Kind, das sie nach der gleichen zytostatischen Therapie sowie zusätzlicher Gabe von 4 mg Busulfan pro Tag gebar, hatte jedoch diverse Missbildungen (Mikrophthalmie, Hornhauttrübung, Gaumenspalte und Hypoplasie der Schilddrüse und Ovarien). Die Auswirkung einer Mercaptopurin-Therapie auf die menschliche Fertilität ist weitgehend unbekannt. Es gibt aber Berichte über erfolgreich verlaufende Vater- bzw. Mutterschaften nach einer Chemotherapie mit Mercaptopurin während der Kindheit oder der Adoleszenz. Über transitorische, ausgeprägte Oligospermie wurde berichtet.

Weitere Informationen aus Drugbank

Eine orale Dosis von Mercaptopurine wird unvollständig und stark variabel absorbiert, ca. 50 %, Proteinbindung ca. 19 %, Halbwertszeiten (triphasische Exkretion): 45 min, 2,5 h u. 10 h. Die orale LD₅₀ von Mercaptopurine betrug 480 mg/kg (Maus) bzw. 425 mg/kg (Ratte).

L01BB03 Tioguanin

INN-Bezeichnung (engl.): Tioguanine

CAS-Nr.: 154-42-7

IUPAC: 2-amino-7H-purine-6-thiol

logK_{OW}: -0,35 (kalk.)

Abb. 31: Tioguanin (L01BB03)

Synonyme: 2-Amino 6MP; 2-Amino-6-mercaptopurine; 2-Amino-6-purinethiol; 2-Amino-purine-6(1H)-thione; 2-Aminopurine-6-thiol; 6-Mercapto-2-aminopurine; 6-Mercaptoguanine; 6-TG; bw 5071; Lanvis; Tabloid; TG; THG; Thioguanine; Wellcome U3B; wr 1141; X 27

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Thioguanin-GSK* zusammengefasste InformationenWirkprinzip

Tioguanin ist ein schwefelhaltiges Derivat der Purinbase Guanin und verhält sich wie ein Purinantimetabolit. Es wird zu seinem Nukleotid, der Thioguanylsäure, aktiviert. Die Tioguanin-Metaboliten hemmen de novo die Purinbiosynthese und Purinnukleotid-Interkonversionen. Ferner wird Tioguanin als 6-Thioguanosintriphosphat und als 6-Thio- 2-desoxy-guanosintriphosphat in Nucleinsäuren und die DNA (Desoxyribonucleinsäure) eingebaut. Es wird angenommen, dass diese Inkorporierung zur Zytotoxizität von Tioguanin beiträgt. Es resultiert eine antiproliferative Wirkung auf die sich besonders rasch teilenden Tumorzellen.

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 20–30 %. In Studien mit radioaktiv markiertem Tioguanin nach oraler Verabreichung wurden maximale Blutspiegel (Gesamt- Radioaktivität) im Plasma nach 8–10 h gefunden, die danach langsam wieder abfielen. In späteren Studien wurde nach intravenöser Gabe während mindestens der ersten 8 h 6-Thioguanin als hauptsächliches Thiopurin mittels HPLC gefunden. Maximale Plasmaspiegel von 61–118 nmol/ml wurden nach intravenöser Verabreichung von 1–1,2 g/m²_{KOF} erreicht. Die Plasmaspiegel fielen biexponentiell mit einer initialen von 3 h und einer terminalen Halbwertszeit von 5–9 h ab. Nach oraler Gabe von 100 mg/m² wurden maximale Konzentrationen im Plasma nach 2–4 h in der Größenordnung von 0,03–0,94 nmol/ml mittels HPLC gemessen.

Tioguanin wird in vivo extensiv verstoffwechselt. Der Abbau erfolgt über zwei Hauptwege, der Methylierung zu 2-Amino-6-methylthiopurin sowie der Desaminierung zu 2-Hydroxy-6-mercaptopurin, gefolgt von der Oxidation zu 6-Thioharnsäure. Über die Nieren werden nur geringe Mengen Tioguanin ausgeschieden, während 25–40 % als 6-Methylthioguanin und 6-Thioharnsäure nachweisbar sind.

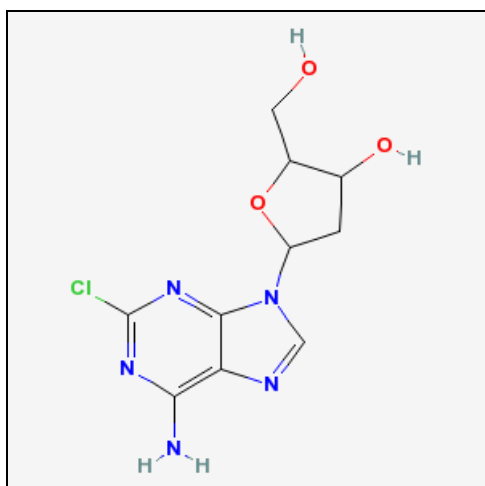
Toxikologie

Tioguanin ist, wie andere Zytostatika auch, potenziell teratogen. In Einzelfällen wurde von Kindern mit angeborenen Missbildungen berichtet, deren Väter vor Zeugung eine Kombinationstherapie mit Zytostatika einschließlich Tioguanin erhalten hatten. Aufgrund der Wirkung auf die DNA ist Tioguanin potenziell mutagen und kanzerogen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Unvollständige und variable Absorption (ca. 30 %, Bereich 14–46 %). Halbwertszeit 80 min (Bereich 25–240 min). Toxizität (Maus, oral) LD₅₀ = 160 mg/kg.

L01BB04 Cladribin



INN-Bezeichnung (engl.): Cladribine

CAS-Nr.: 4291-63-8

IUPAC: 5-(6-amino-2-chloro-purin-9-yl)-2-(hydroxymethyl)oxolan-3-ol

logK_{OW}: -0,1 (kalk.)

Abb. 32: Cladribin (L01BB04)

Synonyme: 2-chloro-2'-deoxyadenosine; Cladribine

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Leutstatin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Die selektive Toxizität von Cladribin gegenüber bestimmten normalen und malignen Lymphozyten- und Monozytenpopulationen basiert auf den relativen Aktivitäten von Desoxycytidinkinase, Desoxynukleotidase und Adenosindeaminase. Es wird angenommen, dass Zellen mit hoher Aktivität von Desoxycytidinkinase und niedriger Aktivität von Desoxynukleotidase selektiv von Cladribin dadurch abgetötet werden, dass sich intrazellulär toxische Desoxynukleotide anreichern. Zellen mit hohen Desoxynukleotidkonzentrationen sind nicht in der Lage, einsträngige DNA-Brüche korrekt zu reparieren. Cladribin unterscheidet sich von anderen Chemotherapeutika, welche den

Purinstoffwechsel beeinflussen, dadurch, dass es zytotoxisch sowohl auf sich aktiv teilende als auch auf ruhende Lymphozyten und Monozyten wirkt, indem es sowohl die DNA-Synthese als auch die Reparatur blockiert.

Pharmakokinetik

Die durchschnittliche Steady State-Serumkonzentration von Cladribin wurde auf etwa 5,7 ng/ml geschätzt, mit einer systemischen Clearance von etwa $663,5 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, wenn Leustatin über eine kontinuierliche Infusion von $0,09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ über 7 d verabreicht wurde. Nach intravenöser Anwendung nehmen die Plasmakonzentrationen multiexponentiell ab mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 3–22 h. Gewöhnlich ist das Verteilungsvolumen von Cladribin sehr groß (durchschnittlich 9 l/kg), was auf eine extensive Verteilung von Cladribin in die Gewebe hinweist. Die durchschnittliche Halbwertszeit von Cladribin in leukämischen Zellen beträgt 23 h. Zum Metabolismus oder der Art der Ausscheidung beim Menschen liegen nur wenige Informationen vor. Bei einer 5-tägigen kontinuierlichen intravenösen Anwendung von $3,5\text{--}8,1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ Cladribin wurden bei Patienten mit soliden Tumoren durchschnittlich 18 % der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden. Der Einfluss von Nieren- und Leberinsuffizienz auf die Elimination von Cladribin wurde am Menschen nicht untersucht. Cladribin penetriert in die Cerebrospinalflüssigkeit. Aus einem Bericht geht hervor, dass die Konzentrationen ungefähr 25 % der Plasmakonzentrationen betragen. Cladribin wird zu ca. 20 % an Plasmaproteine gebunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei i.v.-Gabe definitionsgemäß 100 %.

Toxikologie

Bei den Untersuchungen zur akuten Toxizität betrugen nach intravenöser Anwendung die niedrigsten letalen Dosierungen 120 mg/kg bei der Maus, 96 mg/kg bei der Ratte und über 25 mg/kg beim Hund.

Bei kontinuierlicher intravenöser Anwendung einer Dosis von $1\text{--}2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ über 7–10 d zeigten sich am Cynomolgus- Affen als hauptsächliche Zeichen von Toxizität Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, Ataxie, Suppression von rasch wachsendem Gewebe (z. B. Knochenmark, Hoden, intestinale Schleimhaut und Haut). Bei Konzentrationen von $0,1\text{--}0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ über 14 d wurden beobachtet: Gewichtsverlust, reduzierte motorische Aktivität, Durchfall, Abnahme der roten und weißen Blutzellen, ausgeprägte Suppression proliferierenden Gewebes z. B. der Haut (nur bei Männchen), der Zunge, des Dünndarms (Lieberkühn-Krypten im Bereich des Zwölffingerdarms, des Jejunums, und des Ileums), und der Speicheldrüsen, zelluläre Erschöpfung von lymphoiden Geweben und Knochenmark. Diese Symptome verschwanden nach 6 Wochen. Bei der Maus rief Cladribin nach intravenöser Anwendung über 1 Monat ab $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ eine Abnahme der Anzahl der Leukozyten und der Lymphozyten und bei $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Leberfunktionsstörungen hervor (ohne histologisch nachweisbare Veränderungen).

Cladribin induziert in Säugerzellen DNA-Strangbrüche. Mutagenitätsuntersuchungen in vitro und in vivo belegen darüber hinaus, dass Cladribin Chromosomenmutationen

hervorrufen kann. Obwohl Kanzerogenitätsstudien mit Cladribin nicht vorliegen, ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften und des nachgewiesenen mutagenen Potenzials zu erwarten, dass Cladribin auch kanzerogene Wirkungen zeigt.

Cladribin ist im Tierversuch teratogen und embryotoxisch. Es wurde ein Anstieg von Veränderungen des Skeletts bei Mäusen bei einer Dosierung von $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ beobachtet. Vermehrte Absorption, reduzierte Wurfgröße, Wachstumsretardierung (verminderte Fötengewichte) und ein Anstieg an fötalen Missbildungen wurden bei Mäusen bei einer Dosierung von $3,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ gefunden. Bei Kaninchen traten Fehlbildungen (überwiegend an den vorderen Extremitäten), Wachstumsretardierungen und Tod bei einer Dosierung von $3,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ auf. Keine Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung konnten bei der Maus bei einer Dosierung von $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ und beim Kaninchen bei $1,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ gesehen werden. Untersuchungen zur Auswirkung auf die Fötalentwicklung in der späten Gestationsphase und die Peripostnatalphase wurden nicht durchgeführt. Fertilitätsstudien liegen nicht vor. Bei intravenöser Anwendung von Cladribin an Cynomolgus-Affen wurde eine Suppression schnell wachsender Zellen, einschließlich testikulärer Zellen, gesehen. Der Effekt auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Obwohl für Cladribin über Teratogenität und andere embryotoxische Wirkungen beim Menschen keine Erkenntnisse vorliegen, sei darauf hingewiesen, dass bei anderen DNA-Synthese-Hemmern, wie z. B. Methotrexat, über teratogene Wirkungen beim Menschen berichtet wird.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 34–48 %, die Proteinbindung 20 %. Der Wirkstoff wird in allen Zellen durch die Deoxycytidin-Kinase zu 2-chloro-2'-deoxyadenosine-5'-triphosphat metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 5,4 h.

L01BB05 Fludarabin

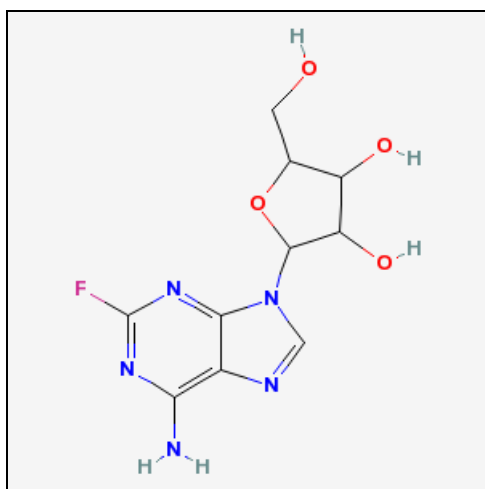


Abb. 33: Fludarabin (L01BB05)

INN-Bezeichnung (engl.): Fludarabine

CAS-Nr.: 21679-14-1

IUPAC: [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-purin-9-yl)-3,4-dihydroxy-oxolan-2-yl]methoxyphosphonic acid

$\log K_{ow}$: -2,8 (kalk.)

Synonyme: 2-Fluoroadenine arabinoside; 2-Fluoro Ara-A

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Fludara* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Fludara enthält Fludarabinphosphat (2FAra-AMP), ein wasserlösliches fluoriertes Nukleotid-Analogon des Virostatikums Vidarabin (Ara-A, 9-β-D-Arabinofuranosyladenin), das relativ stabil gegenüber der Desaminierung durch Adenosin-Desaminase ist. Fludarabinphosphat wird rasch zu 2F-Ara-A dephosphoryliert. Dieses wird in die Zellen aufgenommen und dann intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat, 2F-Ara-ATP, phosphoryliert. Dieser Metabolit verhindert die DNA-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, DNA-Polymerase α/β und ϵ sowie der DNA-Primase und DNA-Ligase. Die Aktivität der RNA-Polymerase II wird ebenfalls partiell gehemmt und dadurch die Proteinsynthese reduziert. Obwohl der Wirkmechanismus von 2F-Ara-ATP noch nicht vollständig geklärt ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkungen auf die DNA, RNA und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNA-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist. In vitro-Untersuchungen haben außerdem gezeigt, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNA-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für Apoptose sind.

Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Verhalten von Fludarabin (2F-Ara-A) wurde nach intravenöser Bolusinjektion, nach Kurzzeitinfusion sowie nach längerdauernder Infusion von Fludarabinphosphat (Fludara, 2F-Ara-AMP) an Tumorpatienten untersucht. 2F-Ara-AMP ist ein wasserlösliches Prodrug, das im menschlichen Organismus rasch und quantitativ zum Nukleosid Fludarabin (2F-Ara-A) dephosphoryliert wird. Nachdem Krebspatienten eine einmalige Infusion von 25 mg 2F-Ara-AMP pro m^2_{KOF} über 30 min erhielten, wurden mittlere Höchstkonzentrationen im Plasma von 3,5–3,7 μM unmittelbar am Ende der Infusion gemessen. Die entsprechenden Spiegel von 2F-Ara-A nach der fünften Applikation zeigten eine mäßige Akkumulation mit mittleren Höchstkonzentrationen von 4,4–4,8 μM am Ende der Infusion. Während einer fünf-tägigen Behandlungsperiode stiegen die Plasmaspiegelminima von 2F-Ara-A um einen Faktor von etwa 2 an. Eine Akkumulation von 2F-Ara-A über mehrere Behandlungszyklen kann ausgeschlossen werden. Die postmaximalen 2F-Ara-A-Plasmaspiegel fielen in drei Dispositionsphasen ab, mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 5 min, einer intermediären Halbwertszeit von 1–2 h sowie einer terminalen Halbwertszeit von ca. 20 h. Eine vergleichende Untersuchung von Studien zur Pharmakokinetik von 2F-Ara-A zeigte eine mittlere Gesamtplasma-Clearance (CL) von $79 \pm 40 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ($2,2 \pm 1,2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) und ein mittleres Verteilungsvolumen (V_{ss}) von $83 \pm 55 \text{ l/m}^2$ ($2,4 \pm 1,6 \text{ l/kg}$). Die Daten zeigten eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität. Die 2F-Ara-A-Plasmaspiegel und die Flächen unter den Plasmaspiegelverläufen nahmen linear mit der Dosis zu; dagegen waren die Halbwertszeiten, die Plasma-Clearance und die Verteilungsvolumina unabhängig von der Dosis gleichbleibend, was auf ein dosislineares pharmakokinetisches Verhalten

hinweist. Das Auftreten von Neutropenie und Hämatokritveränderungen zeigte, dass die zytotoxische Wirkung von Fludarabinphosphat zu einer dosisabhängigen Hemmung der Hämatopoese führt. 2F-Ara-A wird im Wesentlichen über die Nieren eliminiert, wobei 40–60 % einer applizierten i.v.-Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Studien zur Massenbilanz an Labortieren mit 3H-2F-Ara-AMP ergaben eine vollständige Ausscheidung der radioaktiv markierten Substanzen mit dem Urin. 2F-Ara-Hypoxanthin, der Hauptmetabolit von 2F-Ara-AMP beim Hund, wurde beim Menschen nur sehr geringfügig nachgewiesen. In vitro-Untersuchungen mit menschlichen Plasmaproteinen zeigten keine ausgeprägte Eiweißbindung von 2FAra- A.

2F-Ara-A wird nach aktiver Aufnahme in leukämischen Zellen zum Mono-, Di- und schließlich zum Triphosphat rephosphoryliert. Das Fludarabintriphosphat, 2F-Ara-ATP, ist der wichtigste intrazelluläre Metabolit von Fludarabin und der einzige Metabolit, der zytotoxische Aktivität aufweist. Maximale 2F-Ara-ATP-Spiegel in leukämischen Lymphozyten von CLL-Patienten wurden etwa 4 h nach der Applikation gemessen, wobei die Höchstkonzentration mit beträchtlichen Abweichungen etwa 20 µM (Median- Werte) betrug. Die 2F-Ara-ATP-Spiegel in den leukämischen Zellen lagen beträchtlich über den maximalen 2F-Ara-A-Spiegeln im Plasma, was für eine Anreicherung in den Zielzellen spricht. Die in vitro-Inkubation von leukämischen Lymphozyten zeigte eine lineare Beziehung zwischen der extrazellulären Exposition mit 2F-Ara-A (Produkt der 2FAra- A-Konzentration und der Inkubationsdauer) und der intrazellulären Anreicherung von 2F-Ara-ATP. Die Halbwertszeiten für die Elimination von 2F-Ara-ATP aus den Zielzellen betrugen 15 und 23 h (Median-Werte).

Toxikologie

Wie für eine zytotoxische Substanz zu erwarten, zeigten sich die toxischen Wirkungen vor allem im Knochenmark, den lymphatischen Organen, der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, den Nieren und den männlichen Gonaden. Bei Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen bereits unter Dosierungen beobachtet, die wesentlich näher an der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen (Faktor 3–4). Hier sind insbesondere neurotoxische Wirkungen mit fallweise letalem Ausgang zu nennen. Systemische Verträglichkeitsprüfungen mit wiederholter Verabreichung von Fludarabinphosphat zeigten oberhalb einer Schwellendosis ebenfalls die erwarteten Effekte auf Gewebe mit hoher Zellteilungsrate. Die morphologischen Veränderungen waren mit zunehmender Dosis und Behandlungsdauer stärker ausgeprägt, und die beobachteten Veränderungen wurden generell als reversibel betrachtet. Grundsätzlich weisen die bisherigen Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung von Fludara auf ein vergleichbares toxikologisches Wirkungsprofil beim Menschen hin, obwohl bei Patienten zusätzliche unerwünschte Wirkungen wie Neurotoxizität beobachtet wurden.

Aus den Ergebnissen der tierexperimentellen Embryotoxizitätsstudien lässt sich ein teratogenes Potenzial von Fludarabinphosphat ableiten. Angesichts des geringen Sicherheitsabstandes zwischen den teratogenen Dosierungen im Tierexperiment und der therapeutischen Dosis sowie in Analogie zu anderen Antimetaboliten, für die eine

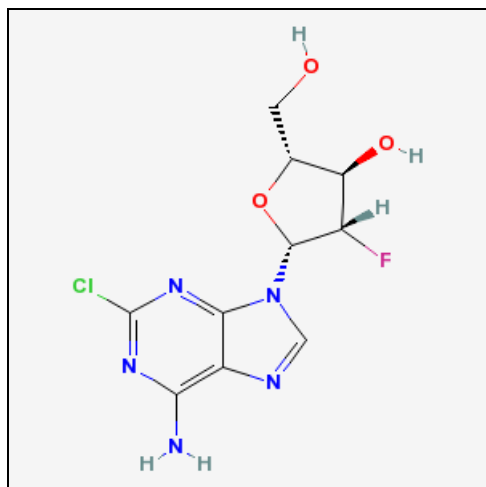
Wechselwirkung mit der embryonalen Zelldifferenzierung vermutet wird, ist davon auszugehen, dass die therapeutische Anwendung von Fludara mit einem bedeutsamen Risiko für teratogene Wirkungen beim Menschen behaftet ist. Fludarabinphosphat induzierte Chromosomenaberrationen in einem zytogenetischen Test in vitro, erzeugte DNA-Schäden im Schwesterchromatidaustauschtest und erhöhte die Mikrokernrate im Mausmikrokerntest in vivo. Dagegen verliefen die Untersuchungen zur mutagenen Wirkung sowie der Dominant-letal-Test an männlichen Mäusen negativ. Folglich konnte ein mutagenes Potenzial zwar in somatischen, nicht aber in Keimzellen nachgewiesen werden.

Zusammen mit den Ergebnissen der Mutagenitätsprüfungen stellt der Wirkungsmechanismus von Fludarabinphosphat auf DNA-Ebene die Grundlage für den Verdacht auf ein tumorigenes Potenzial dar. Spezielle tierexperimentelle Tumorigenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da die bestehenden Verdachtsmomente hinsichtlich des Risikos für die Entstehung von Sekundärtumoren als Folge der zytotoxischen Therapie mit Fludara nur mit Hilfe epidemiologischer Daten abgeklärt werden können.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Proteinbindung beträgt 19–29 %, die Halbwertszeit 20 h.

L01BB06 Clofarabin



INN-Bezeichnung (engl.): Clofarabine

CAS-Nr.: 123318-82-1

IUPAC: 5-(6-amino-2-chloro-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)oxolan-3-ol

logK_{OW}: 0 (kalk.)

Abb. 34: Clofarabin (L01BB06)

Synonyme: –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Informationen aus IfAp⁵⁰ zum Medikament *Evoltra*

Risiko genotoxischer/karzinogener Wirkungen; Keine ausreichenden Informationen bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit

⁵⁰ IfAp-Index Klinik: IfAp-Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH (www.IfAp.de)

Weitere Informationen aus Drugbank

Clofarabin ist ein Purin-Nucleosid-Antimetabolit. Durch Beeinträchtigung der Synthese von Nucleinsäuren wird das Wachstum von Krebszellen gehemmt. Clofarabin wird intrazellulär zum aktiven 5'-Triphosphat-Metaboliten metabolisiert. Dieser Metabolit stört die DNA-Synthese, indem er den zellulären Deoxynucleotid-Triphosphat-Pool durch Hemmung der Ribonucleotid-Reduktase verringert und durch kompetitive Hemmung der DNA-Polymerasen die DNA-Kettenverlängerung abbricht und die Reparatur verhindert. Die Affinität für diese Enzyme ist bei Clofarabin-triphosphat gleich wie oder größer als bei Deoxyadenosin-Triphosphat. Clofarabin-5'-triphosphat schädigt auch die Mitochondrienmembran, was zur Freisetzung von proapoptotischen mitochondrialen Proteinen, Cytochrom C und Apoptose-induzierendem Faktor und somit zum programmiertem Zelltod führt. Es sind keine Überdosierungen bekannt. Die höchste verschriebene Tagesdosis war $70 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ während 5 d.

Die Proteinbindung (hauptsächlich Albumin) beträgt 47 %. Clofarabin wird intrazellulär durch die Deoxycytidinkinase zum 5'-Monophosphat-Metaboliten metabolisiert und durch Mono- und Diphosphokinasen zum aktiven 5'-Triphosphat-Metaboliten. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 5,2 h.

L01BB07 Nelarabin

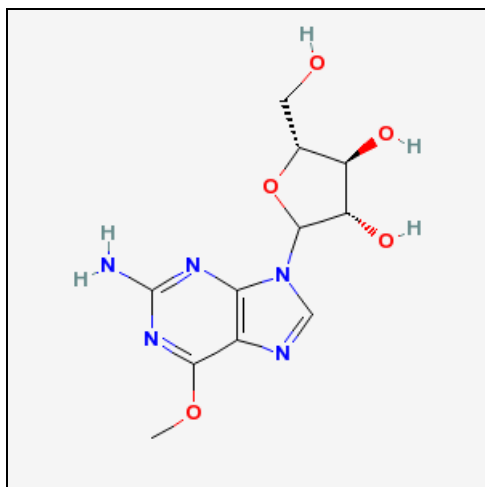


Abb. 35: Nelarabin (L01BB07)

INN-Bezeichnung (engl.): Nelarabine

CAS-Nr.: 121032-29-9

IUPAC: –

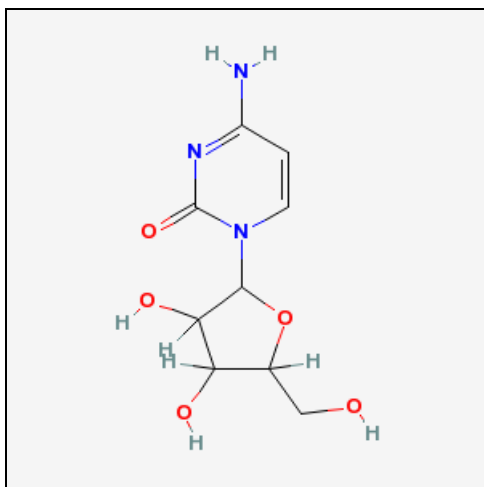
$\log K_{ow}$: -0,8 (kalk.)

Synonyme:

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen).

L01BC Pyrimidin-Analoga

L01BC01 Cytarabin



INN-Bezeichnung (engl.): Cytarabine

CAS-Nr.: 147-94-4

IUPAC: 4-amino-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]pyrimidin-2-one

logK_{OW}: -2,8 (kalk.)

Abb. 36: Cytarabin (L01BC01)

Synonyme: 1-Beta-D-arabinofuranosylcytosine; 1-beta-D-arabinosyl-4-amino-2(1H)pyrimidinone; 1-beta-D-arabinosylcytosine; 4-amino-1-arabinofuranosyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidine; 4-Amino-1-beta-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone; Arabinocytidine; arabinosylcytosine; Arabitin; Ara-C; Aracytidine; Aracytine; Beta-cytosine arabinoside; beta-D-arabinosylcytosine; Cytarbel; Cytosar; Cytosar-U; cytosine arabinoside; cytosine beta-D-arabinoside; cytosine-beta-D-arabinofuranoside; Erpalfa; Tarabine; Tarabine PFS; Udicil

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Alexan* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Cytarabin ist ein Zytostatikum aus der Reihe der Antimetaboliten. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer selektiven Hemmung der DNA-Synthese, vor allem in der S-Phase. Cytarabin wird als Pyrimidin-Antagonist intrazellulär in das Arabinosylcytosintriphosphat (Ara-CTP) umgewandelt. Ara-CTP hemmt kompetitiv DNA-Polymerasen. Darüber hinaus wird die DNA-Synthese durch Einbau von Cytarabin in die DNA gehemmt. Die zytostatische Wirkung des Cytarabins erfolgt dosisabhängig entweder unmittelbar in der S-Phase oder durch eine protrahierte Hemmung der DNA-Synthese. Für Cytarabin sind zahlreiche Resistenzmechanismen bekannt: Hemmung des Membrantransportes, Mangel an phosphorylierenden Enzymen, erhöhte Aktivität inaktivierender Enzyme, verminderte Affinität der DNA-Polymerase oder erhöhter dCTP-Pool. Entscheidend für die zytotoxische Wirkung sind anhaltend hohe intrazelluläre Ara-CTP-Konzentrationen.

Pharmakokinetik

Bei oraler Gabe von Cytarabin sind messbare Blutspiegel nicht nachweisbar. Nach intravenöser Gabe wird Cytarabin durch die Cytidin-Desaminase in der Leber und in

anderen Geweben rasch und nahezu vollständig zu dem inaktiven Uracil-Metaboliten Ara-U abgebaut. Die initiale Halbwertszeit beträgt 1,4–7,5 min.

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 10–200 min, im Durchschnitt 120 min. Aus dem Liquor wird Cytarabin wegen der geringen Desaminase-Aktivität im ZNS nur langsam mit einer Halbwertszeit von 2–11 h eliminiert. Bei kontinuierlicher intravenöser Infusion konventioneller Dosen (100–200 mg Cytarabin/m²_{KOF}) werden Konzentrationen von 0,04–0,6 µmol/l erreicht. Bei s.c.-Injektion werden Plasmapeaks innerhalb von 20–60 min erreicht, die dann biphasisch abfallen. Die Kinetik ist mit der nach i.v.-Bolusinjektion vergleichbar, wobei die Bioverfügbarkeit bei beiden Anwendungen gleich ist. Zur Überwindung von Cytarabin-Resistenzen werden Hochdosisbehandlungen (≥1 g Cytarabin/m²_{KOF}) durchgeführt, meist in Form einer 6-tägigen Gabe von 1–3 g/m²_{KOF} alle 12 als 1–2 h-Infusion. Dabei werden Cytarabin-Plasmaspiegel von 10–140 µmol/l erreicht. Ein kleiner Teil des Cytarabins wird intrazellulär mit Hilfe von Kinasen zu dem aktiven Metaboliten Ara-CTP phosphoryliert. Die Plasmaeiweißbindung des Cytarabins beträgt 2–20%.

Cytarabin passiert die Blut-Liquor-Schranke. Im Liquor findet man bei Dauerinfusion 10–40% der Plasmakonzentrationen. Die Elimination des Cytarabins aus dem Plasma geht mit seiner Metabolisierung einher. Nach konventionellen oder hohen Dosen werden nur 4–10% der applizierten Dosen als unverändertes Cytarabin renal ausgeschieden, während 71–96% in den ersten 24 h als Ara-U im Urin erscheinen.

Toxikologie

Untersuchungen zur akuten Toxizität ergaben folgende LD₅₀-Werte: Maus ca. 2.000 mg Cytarabin/kg i.v. >5.000 mg Cytarabin/kg i.p. 1.930 mg Cytarabin/kg p.o. Weibchen 3.550 mg Cytarabin/kg p.o. Männchen Ratte >1.000 mg Cytarabin/kg i.p. Rhesusaffe >2.000 mg Cytarabin/kg i.v. Die durchgeführten Untersuchungen zur subchronischen Toxizität (8 d bis maximal 4 Wochen) an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen entsprechen teilweise nicht dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand. Es wurden vor allem Knochenmarkdepressionen mit Blutveränderungen (Leukopenien) beobachtet. Es liegen keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Cytarabin vor.

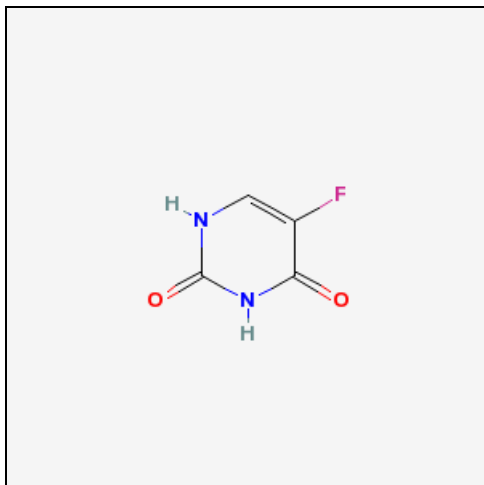
Cytarabin ist im Tierversuch mutagen. Im Menschen sind vermehrt Chromosomenschäden in peripheren Lymphozyten nach Behandlung mit Cytarabin beobachtet worden. Langzeituntersuchungen zum tumor erzeugenden Potenzial liegen nicht vor. Untersuchungen über sechs Monate an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes tumor erzeugendes Potenzial.

Cytarabin hat bei mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Es traten Anomalien am Skelett, Augen, Gehirn und Nieren auf. Beim Menschen liegen unzureichende Daten vor. Das relative Fehlbildungsrisiko beträgt circa 1:8. Bisher beobachtete Anomalien betrafen Extremitäten, das äußere Ohr und den Gehörgang. Die Exposition im 3. Trimester der Schwangerschaft kann zu Wachstumsretardierung und Panzytopenie beim Föten/ Neugeborenen führen oder beitragen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Weniger als 20 % der oral verabreichten Dosis wird im Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Die Proteinbindung beträgt 13 %, die Halbwertszeit (Exkretion) 10 min.

L01BC02 Fluorouracil



INN-Bezeichnung (engl.): Fluorouracil

CAS-Nr.: 51-21-8

IUPAC: 5-fluoro-1H-pyrimidine-2,4-dione

logK_{OW}: -0,8 (kalk.)

Abb. 37: Fluorouracil (L01BC02)

Synonyme: 5 fluoro uracil; 5-fluoro-2,4(1H,3H)-Pyrimidinedione; 5-FU; Adrucil; Arumel; Carzonal; Efluderm (free base); Efudex; Efudix; efurix; Fluoroblastin; Fluoroplex; Fluracil; fluracilum; Fluri; Fluril; Fluroblastin; FU; Kecimeton; queroplex; Ro 2-9757; Timazin; U-8953; Ulup

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *5-Fluorouracil O.R.C.A.* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Fluorouracil ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloge). Es ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Intrazellulär entstehen die aktiven Metaboliten Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) und Fluordesoxyuridin-Monophosphat (FdUMP). Diskutiert werden zumindest drei Wirkmechanismen: FUTP wird in RNA eingebaut und beeinträchtigt so die Proteinsynthese. Substrathemmung der Thymidilatsynthetase (Substrat: FdUMP mit deutlich höherer Affinität zur Thymidilatsynthetase als das natürliche Substrat Desoxyuridinmonophosphat) führt zum sog. "Thymin-armen Zustand" mit besonders ausgeprägten Wirkungen auf sich rasch teilende Zellen. Außerdem wird FdUMP nach Phosphorylierung zum Triphosphat (Fluordesoxyuridintriphosphat) als "falsches Nukleotid" in DNA eingebaut und führt zu Strangbrüchen.

Pharmakokinetik

Nach i.v.-Injektion von Einzeldosen von 400–600 mg/m²_{KOF} (10–15 mg/kg_{KG}) werden Spitzen-Plasmakonzentrationen von 0,2–1 mM erreicht. 80 % des intravenös verabreichten Fluorouracils werden rasch in der Leber und anderen Geweben mittels Dihydropyrimidinehydrogenase zu Dihydrofluorouracil metabolisiert, so dass es zu

schnellem Abfall der Plasmakonzentrationen nach intravenöser Gabe kommt. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 6–20 min und kann von Patient zu Patient erheblich variieren. 20 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Nach intravenöser Bolusinjektion oder Infusion diffundiert Fluorouracil gut in den Liquor und in Extrazellulärflüssigkeiten wie Aszites und Pleuraergüsse. Die aktiven Metaboliten haben, anders als ihre Muttersubstanz, eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit und sind für Dauer und Ausmaß der toxischen Wirkungen von Fluorouracil verantwortlich.

Toxikologie

Fluorouracil wirkt bevorzugt auf proliferierende Zellen, daher kommt es vor allem zu Knochenmarksdepression und Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes.

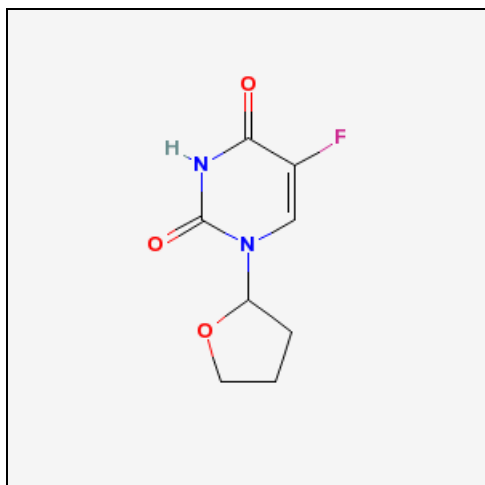
Fluorouracil erwies sich in verschiedenen Tests zur Mutagenität in vitro und in vivo als mutagener Wirkstoff. Es besteht der Verdacht auf eine mutagene Wirkung im Menschen. Aus Tierversuchen mit Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumor-erzeugende Wirkung vor. Fluorouracil gehört jedoch in eine Substanzklasse, die tumor-erzeugende Effekte erwarten lässt.

Untersuchungen zur Fertilität und Teratogenität an verschiedenen Tierspezies ergaben Hinweise auf ein embryotoxisches und teratogenes Potenzial sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Absorption beträgt 28-100 %. Die Proteinbindung beträgt 8–12 %, die Halbwertszeit (Exkretion) 10–20 min. Toxizität: LD₅₀ = 230 mg/kg (oral, Maus)

L01BC03 Tegafur



INN-Bezeichnung (engl.): Tegafur

CAS-Nr.: 37076-68-9

IUPAC: –

logK_{ow}: –0,2 (kalk.)

Abb. 38: Tegafur (L01BC03)

Synonyme: 2,4(1H,3H)-Pyrimidinedione; 5-fluoro-1-(tetrahydro-2-furanyl)-, (R)-; Citofur; FT 207; Ftorafur; Futraful; Neberk; Sinoflurol

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *UFT Hartkapseln* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

UFT, ein oral zu verabreichendes, die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) hemmendes Fluoropyrimidin, ist eine Kombination aus Tegafur und Uracil im festen molaren Verhältnis von 1:4. Uracil ist ein kompetitiver Hemmstoff des 5-FU-Abbaus. Die Kombination der Einzelwirkungen von Uracil und Calciumfolinat führt zu einer dualen Biomodulation: (1) Tegafur ist eine orale Vorstufe von 5-FU, und Uracil bewirkt eine reversible Hemmung der DPD, des primären 5-FU abbauenden Enzyms; (2) Calciumfolinat verstärkt die Zytotoxizität von 5-FU über einen seiner intrazellulären Metaboliten, das 5,10-Methylenetetrahydrofolat. 5-FU wird intrazellulär in seine aktiven Metaboliten 5-Fluoro-Deoxyuridin-Monophosphat (FdUMP) und 5-Fluoro-Uridin-Triphosphat (FUTP) überführt. FdUMP hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von hemmenden Tertiärkomplexen mit der Thymidylat-Synthetase (TS) und reduzierten intrazellulären Folaten. FUTP wird in die zelluläre RNA integriert und führt so zur Unterbrechung der RNA-Funktion. Als Folge der kompetitiven Hemmung der DPD durch Uracil sind die, aus dem Abbau von Tegafur stammenden, Plasmakonzentrationen an 5-FU erhöht.

Pharmakokinetik

Nach Verabreichung von UFT werden Tegafur und Uracil schnell resorbiert. Die $C_{\max}$ -Werte von Tegafur, Uracil und 5-FU werden innerhalb von 1–2 h erreicht. Nach oraler Verabreichung von UFT zeigen die Plasmakonzentrationen von UFT und Uracil über die Zeit einen monophasisch exponentiellen Verlauf der Resorption und der Elimination. Das mittlere Verteilungsvolumen von Tegafur und Uracil beträgt nach oraler Aufnahme von UFT im Steady State 59 l bzw. 474 l. Die Serum-Proteinbindung beträgt 52 % bei Tegafur, jedoch ist sie bei Uracil vernachlässigbar. Die Umwandlung von Tegafur in 5-FU läuft über C-5'-Oxidation (mikrosomale Enzyme) und C-2'-Hydrolyse (zytosolische Enzyme). Die mikrosomale Oxidation von Tegafur wird teilweise durch CYP2A6 vermittelt. Die für die Metabolisierung von Tegafur im Zytosol verantwortlichen Enzyme sind nicht bekannt. Weitere Metaboliten von Tegafur sind 3'-Hydroxytegafur, 4'-Hydroxytegafur und Dihydrotegafur, die alle wesentlich weniger zytotoxisch sind als 5-FU. Die Metabolisierung des aus Tegafur gebildeten 5-FU folgt den intrinsischen denovo-Stoffwechselwegen des natürlich vorkommenden Pyrimidins Uracil.

Tegafur wird zu weniger als 20 % unverändert im Urin ausgeschieden. Die terminale Eliminations-Halbwertszeit von Tegafur und Uracil nach Verabreichung von UFT beträgt ca. 11 bzw. 20–40 min. Die drei Hydroxy-Metaboliten von Tegafur werden im Urin ausgeschieden. Die Plasma-Halbwertszeit von S-Tegafur (10,3 h) ist 4,4-mal länger als die von R-Tegafur (2,4 h). Nach einer UFT-Dosis von $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, verabreicht in drei Einzeldosen, betrugen die Plasmakonzentrationen von Tegafur mehr als 1.000 ng/ml über jedes der 8-stündigen Dosierungsintervalle, während die Uracil-

Konzentrationen nach Erreichen von $C_{\max}$ rasch absanken. Die Plasmakonzentrationen von 5-FU erreichten ihren Höchstwert von ca. 200 ng/ml innerhalb von 30–50 min und blieben über jedes der 8-stündigen Dosierungsintervalle nachweisbar (>1 ng/ml). Während eines 28-tägigen Therapiekurses mit UFT kam es zu keiner signifikanten Akkumulation von Tegafur, Uracil oder 5-FU.

Toxikologie

Bei Ratten und Hunden ruft eine wiederholte UFT-Gabe Toxizität in Gastrointestinaltrakt, lymphatischem System, Knochenmark, Leber, Nieren und Hoden hervor. Runde Vakuolen wurden histologisch im Cerebrum von Hunden gefunden, die keinerlei klinische Auswirkungen zeigten. Alle diese Befunde waren reversibel, mit Ausnahme der testikulären Veränderungen sowie der Vakuolen im Cerebrum von Hunden. Nach Verabreichung von UFT an Ratten werden Tegafur, Uracil und 5-FU mit der Muttermilch ausgeschieden. Bei Ratten wirkt UFT auch toxisch auf die Muttertiere und führt zu einer geringeren Empfängnisrate. Bei Ratten, Mäusen und Kaninchen wurden Embryomortalität, Fetotoxizität und Teratogenität beobachtet. Bei Bakterienstämmen wirkte UFT nicht mutagen, an Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters führte es jedoch zu Chromosomenaberrationen, und es war in einem Ratten-Mikronukleus-Test genotoxisch. Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität bei Tieren sind nicht durchgeführt worden. Die positiven Befunde zur Mutagenität deuten jedoch auf ein kanzerogenes Potenzial hin.

L01BC04 Carmofur

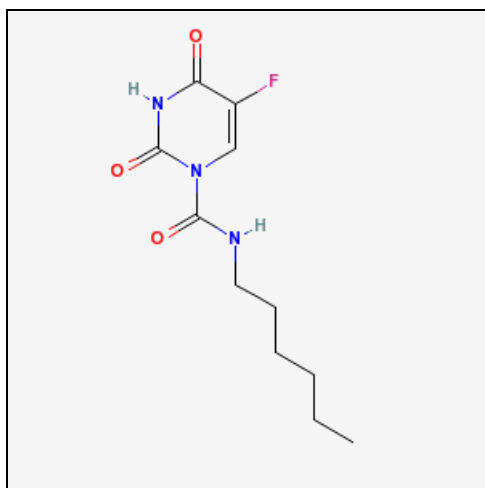


Abb. 39: Carmofur (L01BC04)

INN-Bezeichnung (engl.): Carmofur

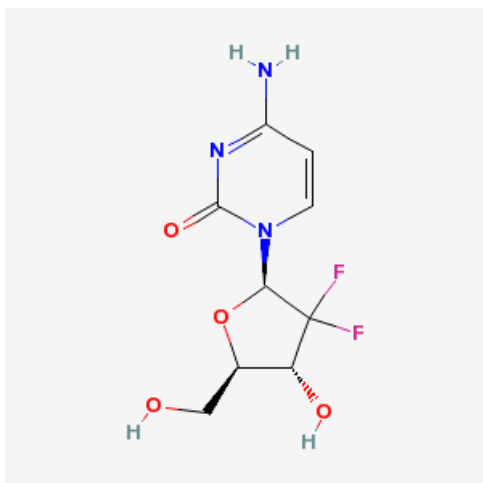
CAS-Nr.: 61422-45-5

IUPAC: –

$\log K_{ow}$: 1,8 (kalk.)

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen erhältlich).

L01BC05 Gemcitabin



INN-Bezeichnung (engl.): Gemcitabine

CAS-Nr.: 95058-81-4

IUPAC: 4-amino-1-[3,3-difluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1H-pyrimidin-2-one

logK_{OW}: -1,4 (kalk.)

Abb. 40: Gemcitabin (L01BC05)

Synonyme: 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin; DDFC; DFDC; Gemcin; Gemcitabine hydrochloride; Gemtro; Gemzar; GEO

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Gemzar* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Gemcitabin wirkt in zahlreichen Kulturen von menschlichen und murinen Tumorzellen deutlich zytotoxisch. Es wirkt zellphasenspezifisch, wobei hauptsächlich Zellen während der DNA-Synthese (S-Phase) abgetötet werden; unter bestimmten Bedingungen wird die Zellprogression am Übergang von der G₁- zur S-Phase blockiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin in vitro ist sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig. Die Antitumoraktivität von Gemcitabin in Tumormodellen am Tier ist abhängig von der Häufigkeit der Verabreichung. Wird Gemcitabin täglich verabreicht, ist die Letalität unter den Tieren bei relativ geringer Antitumor-Aktivität deutlich erhöht. Wenn dagegen Gemcitabin jeden dritten oder vierten Tag verabreicht wird, können Mäusen nicht-letale Dosen mit hervorragender Aktivität gegen eine Reihe von Tumoren verabreicht werden.

Gemcitabin (dFdC) – ein Pyrimidin-Antimetabolit – wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate (dCTP) für die DNA-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNA. Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in RNA eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNA verstärkt. Die DNA-Polymerase

Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNA-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNA eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids. Im Prinzip bedeutet dieser Einbau eine vollständige Hemmung der weiteren DNA-Synthese, was zum Zelltod (Apoptosis) führt.

Pharmakokinetik

Plasma-Spitzen-Konzentration ermittelt innerhalb von 5 min nach Ende der Infusion: 3,2–45,5 µg/ml (12,1–172,9 µmol/l). Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes: 12,4 l/m² bei Frauen und 17,5 l/m² bei Männern (die interindividuelle Variabilität betrug 91,9%). Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes: 47,4 l/m² (nicht geschlechtsabhängig). Plasmaproteinbindung: vernachlässigbar gering. Systemische Clearance: 29,2 l·h⁻¹·m⁻² bis 92,2 l·h⁻¹·m⁻², abhängig vom Geschlecht und vom Alter (die interindividuelle Variabilität betrug 52,2%). Die Clearancewerte für Frauen liegen etwa 25% unter denen für Männer. Die Clearance verringert sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen im höheren Alter. Ausscheidung im Harn: weniger als 10% werden als unverändertes Gemcitabin ausgeschieden. Renale Clearance: 2–7 l·h⁻¹·m⁻².

Halbwertszeit: 42–94 min in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei dem empfohlenen Dosierungsschema ist die Ausscheidung von Gemcitabin innerhalb von 5–11 h nach Infusionsbeginn nahezu vollständig abgeschlossen. Bei einmaliger Gabe pro Woche kumuliert Gemcitabin nicht.

Gemcitabin wird durch die Cytidineaminase rasch in der Leber, den Nieren, im Blut und weiteren Organen metabolisiert. Durch intrazellulären Metabolismus entstehen Gemcitabinmono-, -di- und -triphosphat (dFdCMP, dFdCDP und dFdCTP), von denen dFdCDP und dFdCTP als aktive Metaboliten angesehen werden. Diese intrazellulären Metaboliten wurden nicht in nachweisbaren Mengen im Plasma und im Urin gefunden. Der primäre Metabolit 2'-Deoxy-2', 2'-difluoruridin (dFdU) ist inaktiv und kommt im Plasma und im Urin vor. Dieser Metabolit wird in peripheren mononukleären Blutzellen gefunden; auf diese Zellen beziehen sich die folgenden Angaben. Halbwertszeit der terminalen Elimination: 0,7–12 h. Die intrazellulären Konzentrationen steigen in Relation zur verabreichten Dosis von 35–350 mg·m⁻²·0,5 h⁻¹, wobei Steady State Konzentrationen von 0,4–5 µg/ml erreicht werden. Plasma-Konzentrationen von über 5 µg Gemcitabin/ml führen offenbar zu einer intrazellulären Sättigung von dFdCTP. Nach einer Infusion von 1.000 mg·m⁻²·0,5 h⁻¹ werden Konzentrationen der Muttersubstanz von über 5 µg/ml für etwa 30 min nach Infusion erreicht; in der daran anschließenden Stunde liegen sie über 0,4 µg/ml.

91% bis 98% des Gemcitabins werden in dFdU umgewandelt. Plasma-Spitzen-Konzentration (3–15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1.000 mg/m²): 28–52 µg/ml. Plasma-Talspiegel nach einmaliger Gabe pro Woche: 0,07–1,12 µg/ml wobei keine Kumulation ersichtlich ist. Triphasischer Plasmakonzentrationsverlauf gegen die Zeit; mittlere terminale Halbwertszeit 65 (33–84 h). Mittleres Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes: 18 l/m² (11–22 l/m²). Mittleres Verteilungs-

volumen im Steady State (VSS): 150 l/m² (96–228 l/m²). Gewebeverteilung: ausgehend Mittlere Clearance: 2,5 l·h⁻¹·m⁻² (1–4 l·h⁻¹·m⁻²)

Innerhalb einer Woche werden 92–98% im Urin ausgeschieden, 99% davon ist dFdU. 1% der Dosis wird in den Fäzes ausgeschieden.

Toxikologie

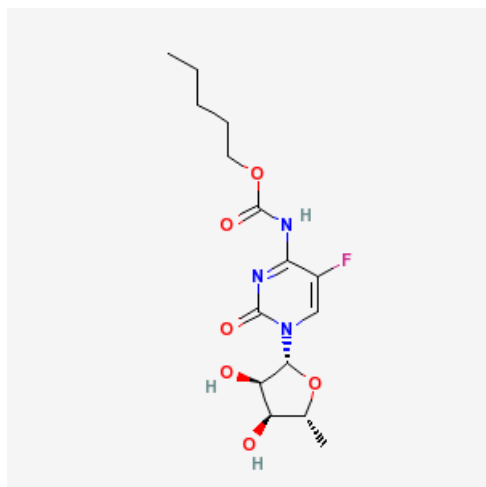
Studien mit Mehrfachdosierung von einer Dauer bis zu 6 Monaten wurden mit Mäusen und Hunden durchgeführt. Die wichtigste Wirkung war die Hemmung der Hämatopoese. Diese Wirkung hängt mit den zytotoxischen Eigenschaften der Substanz zusammen und war nach Beendigung der Behandlung reversibel. Die Wirkung war abhängig von der Dosis und dem Dosierungsintervall.

In einem in vivo Test verursachte Gemcitabin eine zytogenetische Schädigung. In vitro induzierte Gemcitabin eine Mutation in einem Maus Lymphom (L51789) Test. In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen Hypospermato-genese. Diese Wirkung war abhängig von der Dosis und dem Dosierungsintervall. Sie war reversibel. Auf die Fertilität von weiblichen Mäusen wurde keine Wirkung festgestellt. Langzeitstudien des kanzerogenen Potenzials von Gemcitabin wurden nicht durchgeführt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die orale LD₅₀ bei Maus und Ratte ist 500 mg/kg. Die Proteinbindung ist mit <10% vernachlässigbar. Der Metabolismus wird durch Nucleosid-Kinasen vermittelt – es entstehen zwei aktive Metaboliten, Gemcitabin Diphosphat und Gemcitabin Triphosphat. Durch Desaminierung (Cytidin Desaminase) entsteht ein inaktiver Uracil-Metabolit (dFdU). Die Halbwertszeit kurzer Infusionen betragen 32–94 min und von langen 245–638 min, in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

L01BC06 Capecitabin



INN-Bezeichnung (engl.): Capecitabine

CAS-Nr.: 154361-50-9

IUPAC: pentyl[1-(3,4-dihydroxy-5-methyl-tetrahydrofuran-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1H-pyrimidin-4-yl]aminomethanoate

logK_{OW}: 0,4 (kalk.)

Abb. 41: Capecitabin (L01BC06)

Synonyme: Pentyl 1-(5-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-fluor-1,2-dihydro-2-oxypyrimidin-4-carbamat; Xeloda

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Xeloda* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Capecitabin ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbamat, das als eine oral eingenommene Vorstufe der zytotoxischen Substanz 5-Fluorouracil (5-FU) seine Wirkung entfaltet. Capecitabin wird über mehrere enzymatische Schritte aktiviert. Das Enzym, das in die abschließende Umwandlung zu 5-FU eingebunden ist, Thymidin-Phosphorylase (ThyPase), kommt sowohl in Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe vor, in letzterem üblicherweise jedoch in geringerer Konzentration. In Heterotransplantatmodellen humaner Karzinome zeigte Capecitabin in Kombination mit Docetaxel einen synergistischen Effekt, der auf die Hochregulierung der Thymidinphosphorylase durch Docetaxel zurückgeführt werden könnte.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass es durch die Metabolisierung von 5-FU im anaboli-schen Stoffwechselweg zur Blockade der Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure kommt, wodurch die Synthese der Desoxyribonucleinsäure (DNA) beeinflusst wird. Der Einbau von 5-FU führt weiter zu einer Inhibierung der RNA- und Protein-Synthese. Da DNA und RNA für Zellteilung und -wachstum unerlässlich sind, beruht die Wirkung von 5-FU möglicherweise darauf, einen Thymidinmangel zu bewirken, der unbalanciertes Zellwachstum und Zelltod hervorruft. Am stärksten treffen die Auswirkungen des DNA- und RNA-Mangels jene Zellen, die schneller proliferieren und 5-FU schneller metabolisieren.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502–3.514 mg·m⁻²·d⁻¹ untersucht. Die Parameter für Capecitabin, 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) und 5'-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) waren am Tag 1 ähnlich wie am Tag 14. Die AUC von 5-FU war am Tag 14 um 30 % bis 35 % höher. Aufgrund einer nicht linearen Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten verringert eine Dosisreduktion von Capecitabin die systemische Verfügbarkeit von 5-FU stärker als dies bei einer Dosisproportionalität zu erwarten wäre.

Nach oraler Gabe wird Capecitabin schnell und umfassend resorbiert und danach umfassend zu den Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR umgewandelt. Eine Einnahme mit der Nahrung verringert zwar die Geschwindigkeit der Capecitabin-Resorption; dies hat jedoch nur geringen Einfluss auf die AUC für 5'-DFUR und auf die AUC des Folgemetaboliten 5-FU. Bei einer am Tag 14 mit der Nahrung aufgenommenen Dosis von 1.250 mg/m² betrugen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max} in µg/ml) für Capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 sowie 5,46. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max} in h) betrug 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 sowie 3,34. Die AUC_{0-∞} Werte in µg·h/ml betrugen 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 sowie 36,3. In vitro-Untersuchungen mit menschlichem Plasma haben

gezeigt, dass Capecitabin zu 54 %, 5'-DFCR zu 10 %, 5'-DFUR zu 62 % und 5-FU zu 10 % an Eiweiß, vornehmlich an Albumin, gebunden werden.

Capecitabin wird zuerst durch die hepatische Carboxylesterase zu 5'-DFCR metabolisiert, welches dann durch die Cytidin-Deaminase, die vornehmlich in der Leber und im Tumorgewebe lokalisiert ist, zu 5'-DFUR umgewandelt wird. Die weitere katalytische Aktivierung von 5'-DFUR erfolgt dann durch die Thymidin-Phosphorylase (ThyPase). Die Enzyme, die in die katalytische Aktivierung involviert sind, finden sich sowohl im Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe, dort jedoch üblicherweise in geringerer Konzentration. Die stufenweise enzymatische Biotransformation von Capecitabin zu 5-FU führt zu höheren Konzentrationen von 5-FU im Tumorgewebe. Im Falle kolorektaler Tumoren scheint die Bildung von 5-FU zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein. Nach oraler Gabe von Capecitabin an Patienten mit Kolorektalkarzinom betrug das Verhältnis der 5-FU-Konzentration im kolorektalen Tumor zu der im angrenzenden Gewebe 3,2 (Bereich 0,9–8,0). Das Verhältnis der 5-FUKonzentration im Tumor zu der im Plasma betrug 21,4 (3,9–59,9, n=8), wohingegen das Verhältnis im gesunden Gewebe zu dem im Plasma mit 8,9 bestimmt wurde (3,0–25,8, n=8). Aus der Bestimmung der Thymidin-Phosphorylase-Aktivität ging hervor, dass diese im primären kolorektalen Tumorgewebe viermal so groß war wie im angrenzenden gesunden Gewebe. Nach immunhistochemischen Studien scheint die Thymidin-Phosphorylase zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein.

5-FU wird durch das Enzym Dihydropyrimidin- Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-fluoruracil (FUH₂) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die β -Ureido-Propionase FUPA zu α -Fluoro- β -alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von Capecitabin führen. Die Eliminationshalbwertszeiten ($t_{1/2}$ in h) für Capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL betrugen 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 sowie 3,23. Capecitabin und seine Metaboliten werden vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden. 95,5 % der verabreichten Dosis wurden im Urin wiedergefunden, wobei FBAL der Hauptmetabolit ist (57 % der Dosis). FBAL ist ein Metabolit ohne antiproliferative Aktivität. Ungefähr 3 % der verabreichten Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Fäzes ist minimal (2,6 %).

Toxikologie

In Toxizitätsstudien mit täglicher Verabreichung kam es bei wiederholter Gabe von Capecitabin beim Cynomolgus-Affen und bei Mäusen zu den für Fluorpyrimidine typischen Toxizitätszeichen im Magen-Darm- Trakt sowie dem Lymphsystem und dem Blutbildungssystem. Diese Befunde waren reversibel. Unter Capecitabin wurde eine toxische Wirkung auf die Haut beobachtet, die durch degenerative/regressive Veränderungen gekennzeichnet war. Capecitabin induzierte keine toxischen Leber- oder ZNS-Veränderungen. Eine kardiovaskuläre Toxizität (z. B. PR- und QT-Intervall-

Verlängerungen) wurde bei Cynomolgus-Affen nach intravenöser Gabe (100 mg/kg) aber nicht nach wiederholter oraler Gabe ($1.379 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$) beobachtet.

Eine Karzinogenitätsstudie über zwei Jahre an der Maus ergab keinen Hinweis auf eine Karzinogenität von Capecitabin.

Während Routine-Fertilitätsstudien führte die Gabe von Capecitabin bei weiblichen Mäusen zu eingeschränkter Fertilität; dieser Befund war jedoch nach einem behandlungsfreien Intervall reversibel. Zusätzlich traten während einer 13-wöchigen Studie an männlichen Mäusen atrophische und degenerative Veränderungen an den Reproduktionsorganen auf; dieser Befund war jedoch nach einem behandlungsfreien Intervall reversibel.

In Studien zur Embryotoxizität und Teratogenität an Mäusen wurden dosisabhängig vermehrt Fruchtresorptionen und teratogene Veränderungen beobachtet. Bei Affen kam es bei hohen Dosen zu Aborten und Embryoletalität; Zeichen für eine Teratogenität ergaben sich jedoch nicht.

Capecitabin wirkte in vitro bei Bakterien (Ames Test) oder Säugerzellen (Chinesischer Hamster V79/HPRT Genmutationstest) nicht mutagen. Wie andere Nukleosidanaloga (d.h. 5-FU) erwies sich Capecitabin jedoch bei humanen Lymphozyten (in vitro) als klastogen und ein positiver Trend zeigte sich bei Maus-Knochenmark-Micronukleustests (in vivo).

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Proteinbindung ist <60 %, die Halbwertszeit beträgt 0,75 h.

L01BC52 Fluorouracil, Kombinationen

Keine Angaben dazu vorhanden

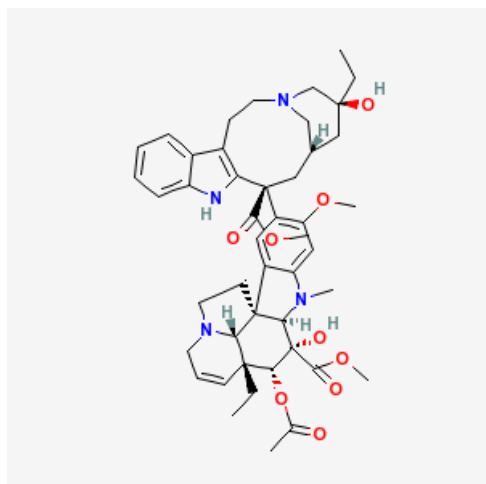
L01BC53 Tegafur, Kombinationen

Keine Angaben dazu vorhanden

L01C Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel

L01CA Vinca-Alkaloide und Analoge

L01CA01 Vinblastin



INN-Bezeichnung (engl.): Vinblastine

CAS-Nr.: 865-21-4

Alkaloid aus *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*)

IUPAC: –

log_{K_{OW}}: 3,9/4,22 (exp./kalk.)

Abb. 42: Vinblastin (L01CA01)

Synonyme: Nincalucolflastine; Rozevin; Velban; Velbe; Vincaleucoblastine; Vincaleukoblastine; Vincoblastine

Aus den Fachinformationen des Medikamentes **Vinblastinsulfat-GRY** zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Vinblastinsulfat ist ein aus *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*) extrahiertes Alkaloid mit antineoplastischer Wirkung.

Vinblastinsulfat bindet sich an mikrotubuläre Proteine und führt zu deren Depolymerisation. Besonders davon betroffen ist das Tubulin, das wichtigste mikrotubuläre Protein eukaryoter Zellen. Die durch Depolymerisation bedingte tubuläre Dysfunktion verhindert die Spindelformation und arretiert die Mitose in der Metaphase. Vinblastinsulfat wirkt auf diese Weise als Mitosehemmer. Zellen, die sich in der späten G₁- und/oder S-Phase der Proliferation befinden, sind besonders empfindlich. Vinblastinsulfat bewirkt eine Störung der Protein-, DNA- und RNASynthese.

Die Invasivität von Maus-Fibrom-Sarkomzellen wird durch Vinblastinsulfat gehemmt.

Pharmakokinetik

Aus dem Magen-Darm-Trakt wird Vinblastinsulfat ungenügend resorbiert. Vinblastinsulfat wird therapeutisch ausschließlich intravenös verabreicht. Die Blut-Hirn-Schranke besitzt keine nennenswerte Permeabilität für Vinblastinsulfat. Untersuchungen der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve am Menschen ergaben einen triphasischen Verlauf mit folgenden Halbwertszeiten: $t_{1/2\alpha} = 4$ min; $t_{1/2\beta} = 53$ min; $t_{1/2\gamma} = 19,5$ h. Es beste-

hen hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter große intra- und interindividuelle Schwankungen.

Das Verteilungsvolumen von Vinblastinsulfat beträgt 27,3 l/kg_{KG}. Die systemische Vinblastinsulfatclearance beträgt 0,74 l·kg⁻¹·h⁻¹. 44–75 % des verabreichten Vinblastinsulfats werden an Plasmaeiweiß gebunden. Weiterhin erfolgt eine intensive Bindung an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten.

Vinblastinsulfat wird in der Leber metabolisiert. Unter den Metaboliten ist insbesondere das biologisch aktive Deacetylvinblastinsulfat gut charakterisiert. Die Ausscheidung des Deacetylvinblastinsulfats erfolgt überwiegend biliär. Etwa 20 % der unveränderten Substanz werden über die Nieren ausgeschieden.

Toxikologie

Die LD₅₀ bei der Maus nach intravenöser Injektion beträgt 10,0±0,8 mg/kg_{KG}, bei der Ratte 2,9±1,5 mg/kg_{KG}. Die entsprechenden Daten nach intraperitonealer Verabreichung sind für die Maus 5,6 mg/kg_{KG} 2x pro Woche, für die Ratte 2,2 mg/kg_{KG} 2x pro Woche.

Die LD₁₀ beträgt bei einem 5tägigen Applikationsschema bei der Swiss-Maus 0,6 mg/kg_{KG}, bei der BDF1-Maus 0,53 mg/kg_{KG}. Der Tod tritt im allgemeinen nach 3–7 d ein.

Chronische Toxizität: Die kumulative Gesamtdosis von 11,2 mg/kg_{KG} bewirkt bei Hühnern Gewichtsabnahme, selten eine Degeneration der Skelettmuskulatur und Nekrosen, beim Meerschweinchen (kumulative Gesamtdosis 1,28 mg/kg_{KG} subkutan) Dilatation des Darmes, Peritonitis und Reduktion der neuromuskulären Aktivität. 2 von 4 Tieren wiesen fokale vergrößerte Axone in peripheren Nerven sowie eine Hemmung der Spermatogenese auf. Bei der kumulativen Gesamtdosis von 1,44 mg/kg_{KG} bei Katzen wurden ebenfalls neurotoxische Symptome beobachtet. 6 von 12 Katzen hatten stark vergrößerte Axone im peripheren und zentralen Nervensystem; darüber hinaus fand man eine Hemmung der Spermatogenese, eine Leuko- und Erythrozytopenie.

In vitro-Untersuchungen lassen erkennen, dass Vinblastinsulfat myelinisierte und demyelinisierte Axonfasern des peripheren Nervensystems zerstört. Der axoplasmatische Transport von Transmittersubstanzen wird blockiert.

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei Hunden ergaben eine maximal tolerable Vinblastinsulfatdosis von 0,05 mg/kg_{KG} 5x pro Woche oder 0,1 mg/kg_{KG} 2x pro Woche intramuskulär. Toxische Effekte waren Knochenmarkaplasie, Störung der Spermatogenese, Hypoplasie des lymphatischen Gewebes, bei intramuskulären Injektionen Gewebnekrosen und Hämorrhagien. Vinblastinsulfat hemmt die Eisenaufnahme durch Retikulozyten. Die immunologische Abwehr wird durch Vinblastinsulfat gestört. In vitro und in vivo-Untersuchungen zeigen eine Hemmung der durch Concanavalin A induzierten Freisetzung von Interleukin-2 aus Splenozyten der Ratte.

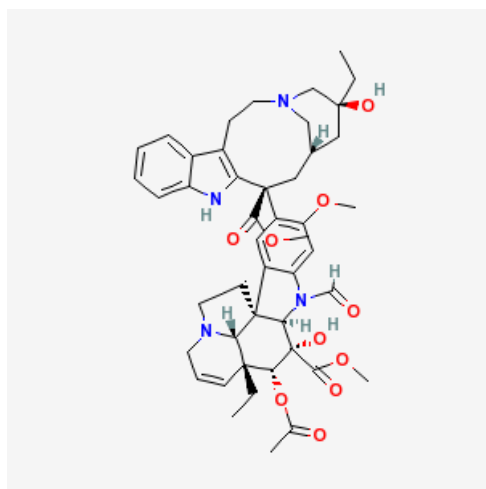
Die Freisetzung von lysosomalen Enzymen aus menschlichen Leukozyten wird durch Vinblastinsulfat gehemmt, ebenso die Adhäsionsfähigkeit der Granulozyten.

Auf der Basis dieser Datenlage ist ein karzinogenes Risiko nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Akute orale Toxizität: Maus $LD_{50} = 423 \text{ mg/kg}$ und Ratte $LD_{50} = 305 \text{ mg/kg}$. Die Proteinbindung beträgt 98–99%. Die biologische Halbwertszeit ist triphasisch: 35 min, 53 min und 19 h.

L01CA02 Vincristin



INN-Bezeichnung (engl.): Vincristine

CAS-Nr.: 57-22-7

Alkaloid aus *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*)

IUPAC: –

$\log K_{OW}$: 2,8 (kalk.)

Abb. 43: Vincristin (L01CA02)

Synonyme: 22-oxovincal leukoblastine; Kyocristine; LCR; Leurocristine; Oncovin; PES; VCR; Vincasar; Vincosid; Vincrex

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Vincristin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Vincristinsulfat bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zu deren Depolymerisation. Besonders davon betroffen ist das Tubulin, das wichtigste mikrotubuläre Protein eukaryoter Zellen. Die durch Depolymerisation bedingte tubuläre Dysfunktion verhindert die Spindelformation und arretiert die Mitose in der Metaphase. Vincristinsulfat wirkt auf diese Weise als Mitosehemmer

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Vincristin praktisch nicht resorbiert. Nach intravenöser Gabe lassen sich bereits nach wenigen min nur noch geringe Konzentrationen der verabreichten Dosis im Plasma nachweisen. Über 90 % der Substanz werden innerhalb von 15–30 min nach der Injektion im Gewebe verteilt. 44 % des Vincristin werden an Plasmaproteine gebunden. In der Cerebrospinalflüssigkeit lassen sich nach intravenöser Gabe nur sehr geringe, therapeutisch unwirksame Konzentrationen

nachweisen. Nach intravenöser Applikation von Vincristin nimmt die Gesamtkonzentration im Plasma triphasisch ab. Die initialen, mittleren und terminalen Halbwertszeiten betragen 5 min, 2,3 h und 85 h, wobei der Bereich für die terminale Halbwertszeit 19–155 h umfasst. Die Elimination von Vincristin erfolgt überwiegend, das heißt zu ca. 80 %, biliär. Bis zu 20 % der Dosis werden unverändert bzw. in Form von Metaboliten innerhalb von 24 h über die Nieren ausgeschieden.

Toxikologie

Es sind jeweils die LD₅₀-Werte in mg/kg_{KG} für die Maus (i.p. 4,7–5,2 und i.v. 2,1–3,0) sowie die Ratte (i.p. 1,2 und i.v. 1,0–1,3) angegeben.

Eine einmalige intravenöse Dosis von 1 mg/kg_{KG} wurde von Affen im Wesentlichen symptomlos vertragen. Acht Tage nach i.v. Verabreichung von 2 mg/kg traten Leukopenie und Thrombozytopenie auf. Ein männlicher Affe starb 30 h nach i.v. Gabe von 4 mg/kg_{KG}. Der histopathologische Befund ergab schwere zytotoxische Effekte auf die granulozytären und erythrozytären Zellreihen des Knochenmarks.

Nach chronischer Verabreichung von Vincristin stehen bei Primaten, Hühnern und Katzen neurotoxische Effekte im Vordergrund; beim Hund überwiegend Darmschädigungen und Knochenmarkdepression.

Daneben kam es beim Hund nach 0,08 mg/kg_{KG} i.v. pro Woche zur Reifestörung der Spermatozyten; bei Affen wurden nach 0,08–0,32 mg/kg_{KG}·i.v. pro Woche dosisabhängig Leukopenie, Anämie und Retikulozytose festgestellt.

Bei Ratten (Harlan-Wistar) betrug der NOEL 0,1 mg/kg. Nach höheren Dosen kam es zu vorübergehender Leukopenie und zu Thymusatrophien. Neurotoxische Effekte traten selbst bei letalen Dosen nicht auf und wurden auch bei anderen Nagern (Maus, Meerschweinchen) nicht beobachtet.

Vincristinsulfat wirkt in Modellsystemen in vitro und in vivo mutagen. Aufgrund der Störung der Spindelfunktion während der Zellteilung werden Fehlverteilungen von Chromosomen indiziert (Aneuploidien). Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch beim Menschen auftreten. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen (i.p.), die jedoch unzureichend dokumentiert sind, gaben keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Vincristin.

Beim Menschen ist intensive Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko der akuten nichtlymphozytären Leukämie assoziiert. Angesichts der Kombinationstherapie mit ionisierenden Strahlen und anderen (z. T. im Tierversuch karzinogenen) Zytostatika ist ein kanzerogenes Potenzial von Vincristin nicht zu belegen.

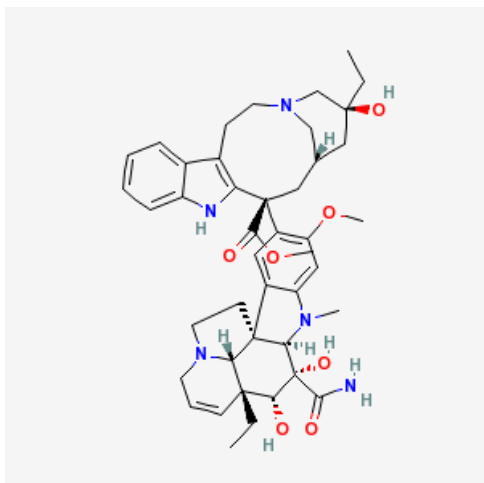
Im Tierversuch (Maus, Hamster, Rhesus-Affe) sind bei Verabreichung von Vincristin während der Organogenese embryoletale und teratogene Wirkungen aufgetreten. Beim Menschen liegen unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor. Es sind ca. 20 Fälle einer Vincristin-Exposition (in Kombination mit anderen Antineoplastika) beschrieben. Nur bei 6 Fällen erfolgte eine Exposition im ersten Trimenon, davon wies ein Kind Fehlbildungen der Nieren auf. Bei

Exposition in der Fötalperiode ist ein Fall von Pancytopenie beschrieben. Vincristin kann bei Männern und Frauen zu Infertilität führen. Abhängig vom Alter der Patienten und von der Gesamtdosis ist eine Reversibilität der Effekte auf die Fertilität möglich. Es ist nicht bekannt, ob Vincristin in die Muttermilch übergeht.

Weitere Informationen aus Drugbank

Daten zur Toxizität (jeweils LD₅₀): Ratte i.v. 1.300 mg/kg sowie Maus i.p. 5,2 mg/kg. Die Proteinbindung beträgt ca. 75 % und die biologische Halbwertszeit 19–155 h.

L01CA03 Vindesin



INN-Bezeichnung (engl.): Vindesine

CAS-Nr.: 53643-48-4 (59917-39-4)

IUPAC: –

logK_{OW}: 2,9/3,53 (exp./kalk.)

Abb. 44: Vindesin (L01CA03)

Synonyme: DAVA; Desacetylvinblastine Amide Sulfate; Eldisine; Fildesin

Es stand keine Fachinformation zu diesem Wirkstoff zur Verfügung.

Weitere Informationen aus Drugbank

Vindesin führt zu einem Stopp des Zellzyklus in der mitotischen Metaphase. Es stoppt die Mitose in vitro dreimal wirksamer als Vincristin und fast zehnmal wirksamer als Vinblastin, wenn die Dosierung so gewählt ist, dass 10–15 % der Zellen in der Mitose gestoppt werden. Vindesin und Vincristin sind etwa wirkungsgleich bei Dosierungen, die 40–50 % der Zellen erfassen. Im Gegensatz zu Vinblastin, gelangen mit Vindesin nur sehr wenige Zellen in die Post-Metaphase.

Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Interaktion mit Tubulin und die Wirksamkeit ist Zellzyklus-spezifisch – nur die S-Phase ist betroffen.

Die Proteinbindung beträgt 65–75 % und die biologische Halbwertszeit beträgt 24 h.

Informationen aus IfAp

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Schwangerschaft:

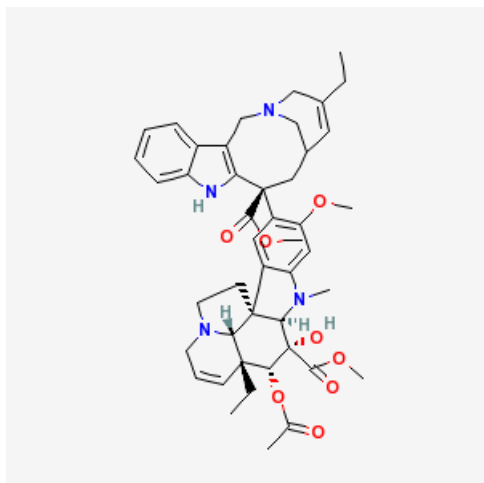
S06: Erhöhtes embryotox./teratogenes Risiko (1. Trimenon).

S07: Erhöhtes fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon).

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Stillzeit

L02: Es ist nicht bekannt, ob die Arzneistoffe in relevanter Menge in die Muttermilch übergehen. Bei zwingender Indikation eventuell abstillen od. Stillpause.

L01CA04 Vinorelbin



INN-Bezeichnung (engl.): Vinorelbine

CAS-Nr.: 71486-22-1

IUPAC: –

logK_{OW}: 4/4,39 (exp./kalk.)

Abb. 45: Vinorelbin (L01CA04)

Synonyme: 3',4'-Didehydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin; Navelbine; Navelbine Base; Vinorelbine Tartrate

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Vinorelbin Mayne* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vinkaalkaloide. Vinorelbin hemmt die Tubulinpolymerisation und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Die Induktion der Tubulinspiralisierung ist geringer als die unter Vincristin. Vinorelbin blockiert die Mitose im G₂-M-Stadium und löst den Zelltod in der Interphase oder nach der Mitose aus.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe ist das Konzentrations-Zeitprofil im Blut durch eine dreifach exponentielle Eliminationskurve charakterisiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Durchschnitt 40 h. Die Clearance im Blut ist hoch und nahe am hepatischen Blutfluss und beträgt im Durchschnitt 0,72 l/h·kg (Intervall: 0,32–1,26 l/h·kg), während das Verteilungsvolumen im Steady State mit im Durchschnitt 21,2 l/kg groß ist und Zeichen einer ausgedehnten Gewebeverteilung aufweist. Es besteht eine schwache Plasmaeiweißbindung (13,5%), jedoch eine starke Bindung an Blutzellen, speziell an die Plättchen (78%). Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach intravenöser Gabe von Vinorelbin erwiesen sich bis zu einer Dosierung von 45 mg/m² als linear. Vinorelbin wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert mit dem Hauptmetaboliten 4-O-Deacetylvinorelbin. Die renale Ausscheidung ist gering (<20% der Dosis) und besteht hauptsächlich aus der Ausgangssubstanz. Die Ausscheidung über die Galle

ist der wichtigste Eliminationsweg, sowohl für die Metaboliten als auch für das unveränderte Vinorelbin.

Toxikologie

In Tierstudien rief Vinorelbin Aneuploidie und Polyploidie hervor. Es ist anzunehmen, dass Vinorelbin auch bei Menschen genotoxische Wirkungen verursachen kann (Induktion von Aneuploidie und Polyploidie). Die Ergebnisse zum karzinogenen Potenzial bei Mäusen und Ratten waren negativ, jedoch wurden nur niedrige Dosen untersucht.

In Tierstudien wurden Auswirkungen auf die Reproduktion gesehen, jedoch in subtherapeutischen Dosen. Embryo- und Fetotoxizität wurden gesehen wie eine intrauterine Wachstumsverzögerung und eine verspätete Ossifikation. Teratogenität (Fusion der Wirbelkörper, fehlende Rippen) wurden bei mütterlicherseits toxischen Dosen beobachtet. Zusätzlich waren die Spermatogenese sowie die Sekretion der Prostata und der Samenbläschen herabgesetzt, die Fruchtbarkeit bei Ratten jedoch nicht vermindert.

An Hunden und Affen durchgeführte Studien zur pharmakologischen Sicherheit ergaben keine Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Proteinbindung beträgt ca. 27 % und die biologische Halbwertszeit 27,7–43,6 h.

Informationen aus IfAp

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Schwangerschaft

S10 : Risiko genotoxischer/karzinogener Wirkungen.

L01CB Podophyllotoxin-Derivate

L01CB01 Etoposid

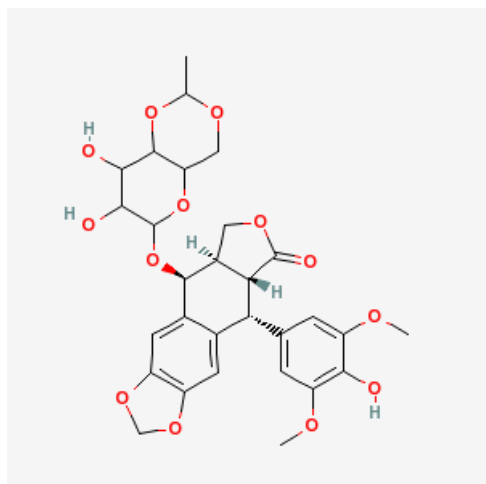


Abb. 46: Etoposid (L01CB01)

INN-Bezeichnung (engl.): Etoposide

CAS-Nr.: 33419-42-0

IUPAC: 4'-Demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-O-(R)-ethylidene-beta-D-glucopyranoside)

logK_{OW}: 1 (kalk.)

Synonyme: [5R-[5alpha,5abeta,8aalpha,9beta(R*)]]-9-[(4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranosyl)oxy]-5,8,8a,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one; 4'-Demethylepipodophyllotoxin ethylidene-beta-D-glucoside; 4'-Demethylepipodophyllotoxin-(4,6-O-(R)-ethylidene-beta-D-glucopyranoside); 4-Demethylepipodophyllotoxin-beta-D-ethylideneglucoside; Demethyl-epipodophyllotoxin,ethylidene glucoside; Epe; EPEG; Epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-, 4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranoside; Epipodophyllotoxin, Epipodophyllotoxin VP-16213; Furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]-dioxol-6(5a,H)-one-,((4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranosyl)oxy)-5,8,8a,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl, (5R-(5alpha,5abeta,8aalpha,9beta(R*)))); Vepesid; Vepesid J; VP-16; VP-16-213

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Etoposid* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Etoposid ist ein teilsynthetisches Podophyllotoxin-Derivat, das bei der Behandlung bestimmter neoplastischer Krankheiten verwendet wird. Während Podophyllotoxin selbst als typischer Mitosehemmstoff wirkt, blockiert Etoposid durch Hemmung der Topoisomerase II den Zellzyklus in der S- und G₂-Phase. Etoposid stört nicht die Synthese von Nukleinsäuren.

Pharmakokinetik

Die Konzentration von Etoposid im Blut und in Organen ist gering, die höchsten Werte treten in der Leber und den Nieren auf. Die Proteinbindung kann bis zu 98 % betragen. Bei intravenöser Anwendung wird die Disposition von Etoposid am besten als Zweiphasenprozess mit einer anfänglichen Halbwertszeit von 1,5 h beschrieben. Nach der Verteilung liegt die Halbwertszeit bei ca. 40 h. Die terminale Halbwertszeit liegt bei 6–8 h. Nach einer einzelnen intravenösen Dosis wird Etoposid nach 80 h zu etwa 63 % im Urin und zu etwa 31 % in den Fäzes ausgeschieden. Etoposid wird sowohl renal als auch nichtrenal ausgeschieden d.h. durch Metabolisierung und biliäre Ausscheidung. Bei Erwachsenen korreliert die Gesamtkörperclearance von Etoposid mit der Kreatinin-Clearance, Serumalbuminspiegel und nichtrenal Clearance.

Toxikologie

Etoposid wirkt im Tierversuch (Ratte, Maus) embryotoxisch und teratogen. Zu Etoposid liegen aus in vitro- und in vivo-Tests positive Ergebnisse zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen vor. Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch im Menschen auftreten. Es gibt keine Informationen über ein karzinogenes Potenzial in Tierexperimenten. Aufgrund der DNA-schädigenden Wirkung und der nachgewiesenen Gentoxizität, muss davon ausgegangen werden, dass Etoposid ein karzinogenes Potenzial besitzt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Etoposid wird gut absorbiert, die Spitzenkonzentration im Plasma wird 1–1,5 h nach Applikation erreicht. Die mittlere Bioverfügbarkeit beträgt 50 % bei einer Proteinbindung von 97 %. 40 % des Wirkstoffes werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, die Halbwertszeit beträgt 4–12 h.

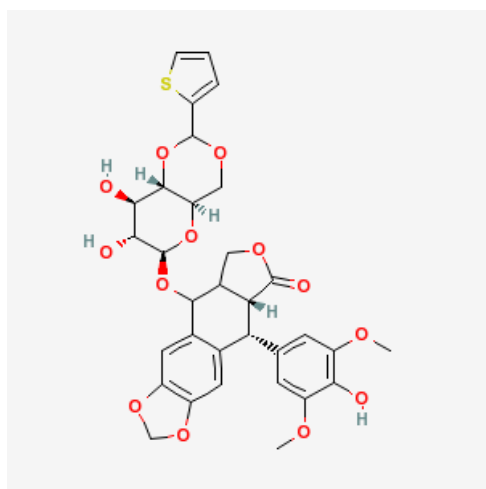
Informationen aus IfAp

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Schwangerschaft

S06: Erhöhtes embryotox./teratogenes Risiko (1. Trimenon).

S07: Erhöhtes fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon).

L01CB02 Teniposid



INN-Bezeichnung (engl.): Teniposide

CAS-Nr.: 29767-20-2

IUPAC: –

log_{K_{OW}}: 2,78 (kalk.)

Abb. 47: Teniposid (L01CB02)

Synonyme: 4'-Demethylepipodophyllotoxin thenylidene glucoside; 4-Demethylepipodophyllotoxin-beta-D-thenyleneglucoside; Epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-, 9-(4,6-O-2-thienylidene-beta-D-glucopyranoside); EPT; Furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one, 5,8,8a,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-9-[[4,6-O-(2-thienylmethylene)-beta-D-glucopyranosyl]oxy]-, [5R-(5alpha,5abeta,8aalpha,9beta)]-; Furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one, 5,8,8a,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-9-[[4,6-O-(2-thienylmethylene)-beta-D-glucopyranosyl]oxy]-, [5R-[5alpha,5abeta,8aalpha,9beta(R*)]]-; PTG; Veham-Sandoz; Vehem; VM 26; Vumon

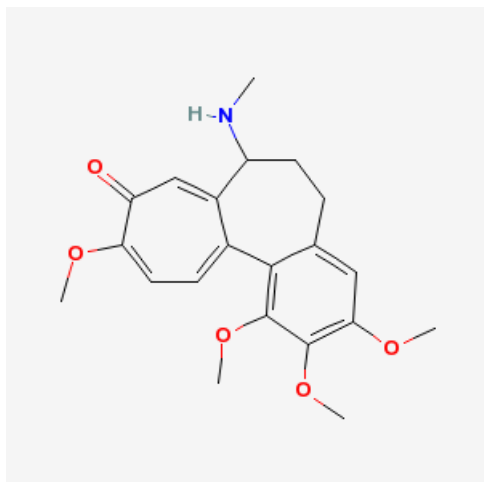
Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Teniposid ist ein Zellphasen-spezifisches Zytostatikum. Es wirkt in der späten S- oder in der frühen G₂-Phase und verhindert den Beginn der Mitoseteilung. Teniposid verursacht Dosis-abhängige DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche sowie DNA-Protein-Quervernetzungen. Der Wirkmechanismus scheint auf eine Inhibition der Topoisomerase II-Aktivität zurückzugehen, da Teniposid nicht in der DNA interkaliert oder stark an DNA bindet. Die biologische Halbwertszeit beträgt 5 h.

L01CC Colchicin-Derivate

L01CC01 Demecolcin



INN-Bezeichnung (engl.): Demecolcine

CAS-Nr.: 477-30-5

IUPAC: –

logK_{OW}: 1,6 (kalk.)

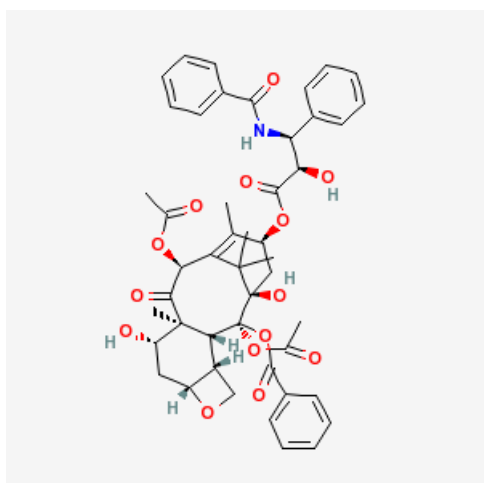
Abb. 48: Demecolcin (L01CC01)

Synonyme: Colcemid; N-Methyl-N-desacetylcolchicine; (S)-6,7-dihydro-1,2,3,10-tetramethoxy-7-(methylamino)benzo[a]heptalen-9(5H)-one

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Arzneimittelinformationen verfügbar).

L01CD Taxane

L01CD01 Paclitaxel



INN-Bezeichnung (engl.): Paclitaxel

CAS-Nr.: 33069-62-4

IUPAC: 5 beta,20-Epoxy-1,2a,4,7 beta,10 beta,13 alpha-hexahydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2 R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine

logK_{OW}: 3 (kalk.)

Abb. 49: Paclitaxel (L01CD01)

Synonyme: (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-Dodecahydro-4,6,9,11,12,12b-hexahydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-7,11-methano-5H-cyclo-deca[3,4]benz[1,2-b]oxet-5-on-6,12b-diacetat-12-benzoat-9-[(2R,3S)-N-benzoyl-3-phenyliso-

serinester]; 7,11-Methano-5H-cyclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxete, benzenepropanoic acid deriv.; TAX; Taxal; Taxol; Taxol A

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *NeoTaxan* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Paclitaxel ist ein neuer antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astren während der Mitose.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Verabreichung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Verabreichung einer Dosis von 135 mg/m^2 und $175 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$ über 3 und 24 h Infusionsdauer bestimmt. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit wird zwischen 3,0 h und 52,7 h geschätzt. Die Gesamtkörper-Clearance, nicht Kompartiment-bezogen, liegt im Bereich von $11,6\text{--}24,0 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ und scheint mit der Höhe der Plasmakonzentration von Paclitaxel abzunehmen. Das durchschnittliche Steady State-Verteilungsvolumen beträgt zwischen 198 und 688 l/m^2 , ein Hinweis auf eine hohe extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebefixierung. Bei steigenden Dosen und einer Infusionszeit von 3 h kommt es zu einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30 % von $135 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$ auf $175 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$ erhöhen sich die Werte für C_{max} und $\text{AUC}_{0-\infty}$ um 75 und 81 %.

Nach der intravenösen Verabreichung einer Dosis von 100 mg/m^2 als 3 h-Infusion an 19 Patienten mit Kaposi Sarkom, betrug die mittlere C_{max} 1.530 ng/ml ($761\text{--}2.860 \text{ ng/ml}$) und die mittlere AUC $5.619 \text{ ng}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($2.609\text{--}9.428 \text{ ng}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$). Die Clearance betrug $20,6 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ($11\text{--}38 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) und das Verteilungsvolumen 291 l/m^2 ($121\text{--}638 \text{ l/m}^2$). Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 23,7 h (12–33 h). Es zeigte sich eine minimale Variabilität der systemischen Exposition von Paclitaxel beim gleichen Patienten. Es gab keine Hinweise auf eine Akkumulation von Paclitaxel bei wiederholten Therapiekursen. In vitro-Studien zur Bindung von Paclitaxel an menschliches Serumalbumin zeigen, dass 89–98 % des Arzneistoffes gebunden sind.

Die Verteilung von Paclitaxel im menschlichen Organismus ist nicht voll aufgeklärt. Die durchschnittliche kumulative Wiederfindung von nicht metabolisiertem Arzneistoff im Harn betrug zwischen 1,3 und 12,6 % der verabreichten Dosis, ein Hinweis auf beachtliche nicht-renale Ausscheidung. Verstoffwechselung in der Leber und Ausscheidung mit der Galle sind möglicherweise die Hauptmechanismen für den Metabolismus von Paclitaxel. Paclitaxel scheint vorrangig über Cytochrom P450-

Enzyme metabolisiert zu werden. Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Paclitaxel wurden im Durchschnitt jeweils 26,2 und 6 % der Radioaktivität über die Fäzes als 6 α -Hydroxypaclitaxel, 3'-p-Hydroxypaclitaxel und 6 α -3'-p-Dihydroxypaclitaxel ausgeschieden. Die Bildung dieser hydroxylierten Metaboliten wird jeweils durch CYP2C8, -3A4 bzw. beide, -2C8 und -3A4, katalysiert.

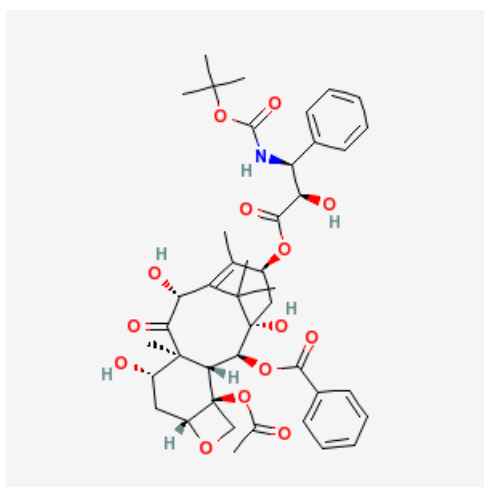
Toxikologie

Untersuchungen zum karzinogenen Potenzial von Paclitaxel liegen nicht vor. Es zählt jedoch auf Grund seines pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus zu den potenziell karzinogenen und genotoxischen Wirkstoffen. Paclitaxel erwies sich im Rahmen von in vitro und in vivo-Untersuchungen an Säugetierzellen als mutagen. Im Tierversuch erwies sich Paclitaxel bei Ratten embryotoxisch und fetotoxisch und es verminderte die Fertilität von Ratten.

Weitere Informationen aus Drugbank

Der Wirkstoff wird i.v. appliziert. Toxizität in der Ratte (i.p.): LD₅₀ = 32.530 μ g/kg. Die Proteinbindung beträgt 89–98 %. Die Halbwertszeit (Ausscheidung) beträgt durchschnittlich 5,8 h.

L01CD02 Docetaxel



INN-Bezeichnung (engl.): Docetaxel

CAS-Nr.: 114977-28-5

IUPAC: –

logK_{ow}: 2,4/2,59 (exp./kalk.)

Abb. 50: Docetaxel (L01CD02)

Synonyme: (2R,3S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-2-hydroxy-3-phenyl- β -alanin-4-acetoxy-2 α -benzyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-11-taxen-13 α -ylester; N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol; Taxotere; TXL;

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Taxotere* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem

Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente. In vitro-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist. Docetaxel ist in vitro zytotoxisch gegenüber verschiedenen tierischen und menschlichen Tumorzelllinien und in klonogenen Assays gegen frisch biopsierte menschliche Tumorzellen. Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und eine lange intrazelluläre Verweildauer. Zusätzlich war Docetaxel bei einigen, aber nicht allen Zelllinien aktiv, die vermehrt p-Glykoprotein bilden, das auf dem "Multidrug Resistance Gene" codiert ist. In vivo wirkt Docetaxel unabhängig vom Applikationszeitplan und zeigt ein breites Aktivitätsspektrum gegenüber fortgeschrittenen Maustumoren und menschlichen Xeno-grafttumoren.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde bei Krebspatienten nach Gabe von 20–115 mg/m² in Phase-I-Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit folgenden Halbwertszeiten: $t_{1/2\alpha} = 4$ min, $t_{1/2\beta} = 36$ min und $t_{1/2\gamma} = 11,1$ h. Bei einer Gabe von 100 mg/m² als einstündige i.v.-Infusion beträgt der $C_{\max}$ -Wert 3,7 µg/ml und die AUC 4,6 µg/ml·h. Der anfänglich starke Abfall resultiert aus der Verteilung in periphere Bereiche, und die späte Phase kommt teilweise durch den relativ langsamen Rückfluss aus den peripheren Bereichen zustande. Die Gesamtkörperclearance beträgt 21 l·h⁻¹·m⁻² und das Verteilungsvolumen im Steady State 113 Liter. Die interindividuellen Schwankungen der Gesamtkörperclearance betragen ca. 50 %. Docetaxel ist zu mehr als 95 % an Plasmaproteine gebunden.

Bei drei Krebspatienten wurde eine Studie mit ¹⁴C-markiertem Docetaxel durchgeführt. Docetaxel wurde nach Cytochrom-P450-vermittelter oxidativer Metabolisierung der Tertiärbutylester-Gruppe innerhalb von sieben Tagen sowohl im Urin als auch in Fäzes ausgeschieden, wobei 6 % der verabreichten Radioaktivität im Urin und 75 % in Fäzes festgestellt wurden. 80 % der in Fäzes gefundenen Radioaktivität tritt in den ersten 48 h in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur einer kleinen Menge unveränderter Substanz auf.

Toxikologie

Das karzinogene Potenzial von Docetaxel wurde nicht untersucht. Docetaxel wirkt in vitro mutagen beim Test auf Chromosomenveränderungen bei CHO-K1-Zellen und in vivo beim Mikronukleustest der Maus. Es erzeugt jedoch keine Mutagenität beim Ames-Test oder beim CHO/HGPRT-Genmutationsassay. Diese Ergebnisse stimmen mit der pharmakologischen Aktivität von Docetaxel überein. Bei Untersuchungen mit Nagetieren wurden ungünstige Effekte auf die Hoden beobachtet, die einen negativen Einfluss von Docetaxel auf die männliche Fertilität vermuten lassen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Toxizität (Ratte, oral): LD₅₀ > 2.000 mg/kg. Die Proteinbindung beträgt ca. 94 %, hauptsächlich an ein α 1-saures Glykoprotein, Albumin und Lipoproteine. Halbwertszeit (Exkretion) dosisabhängig; Dosen von 70 mg/m² oder größer werden triphasisch eliminiert: α (Verteilung) 4 min, β 36 min u. γ (terminal) 11,1 h.

L01CP Andere pflanzliche Zytostatika**L01CP01 Mistelkraut**

INN-Bezeichnung (engl.): –

CAS-Nr.: –

IUPAC: –

logK_{OW}: –

Synonyme: botanischer Name: *Viscum album*, Mistletoe

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Eurixor* zusammengefasste InformationenWirkprinzip

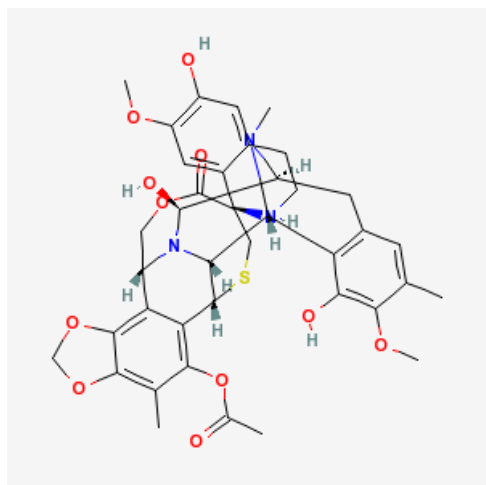
In Mistelextraktpräparaten konnten Polysaccharide, Viscotoxine und Mistellektine nachgewiesen werden. Im Tierversuch wirken Mistelextrakte dosisabhängig zytostatisch und unspezifisch immunstimulierend. Anhand der Verlaufskontrolle ausgewählter immunologischer Parameter konnte im Tierversuch und bei Tumorpatienten gezeigt werden, dass die Aktivität der natürlichen Killer (NK)-Zellen, die Reifung von Neutrophilen, die Phagozytoseaktivität von Granulozyten sowie die Synthese von Zytokinen wie Interleukin 1, Interleukin 2, γ -Interferon und Tumornekrosefaktor α gesteigert werden. Diese immunstimulierende Wirkung ist auf ein inzwischen isoliertes Galaktosid-spezifisches Mistellektin zurückzuführen.

L01CP50 Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen

Keine Angaben dazu vorhanden.

L01CX Andere pflanzliche Alkaloide und natürliche Mittel

L01CX01 Trabectedin



INN-Bezeichnung (engl.): Trabectedin

CAS-Nr.: 114899-77-3

IUPAC: –

logK_{OW}: 2,7 (kalk.)

Abb. 51: Trabectedin (L01CX01)

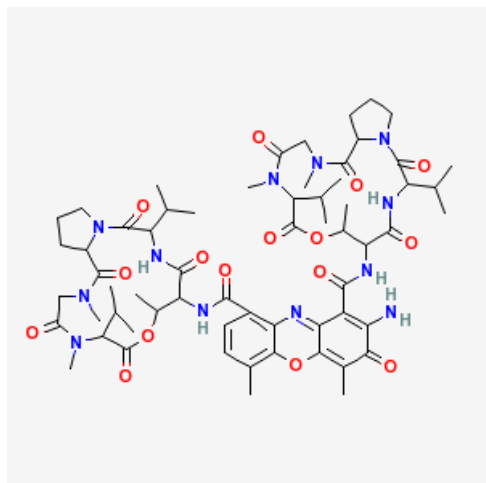
Synonyme:

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

L01D Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen

L01DA Actinomycine

L01DA01 Dactinomycin



INN-Bezeichnung (engl.): Dactinomycin

CAS-Nr.: 50-76-0

IUPAC: –

logK_{OW}: 1,6/2,76 (exp./kalk.)

Abb. 52: Dactinomycin (L01DA01)

Synonyme: (-)-Actinomycin D; 3H-Phenoxazine-1,9-dicarboxamide, 2-amino-N,N'-bis-[hexadecahydro-2,5,9-trimethyl-6,13-bis(1-methylethyl)-1,4,7,11,14-pentaoxo-1H-pyrrolo[2,1-i][1,4,7,10,13]oxatetraazacyclohexadecin-10-yl]-4,6-dimethyl-3-oxo-; ACT; Actactinomycin A

IV; Actinomycin 7; Actinomycin AIV; Actinomycin C1; actinomycin cl; actinomycin i; Actinomycin I1; Actinomycin IV; Actinomycin X1; Actinomycin-[threo-val-pro-sar-meal]; Actinomycindioic D acid, dilactone; actinomyein-theo-val-pro-sar-meal; ACTO-D; AD; C1; Cosmegen; Dactinomycin D; Dilactone actinomycin D acid; Dilactone actinomycindioic D acid; hbf 386; Lyovac cosmegen; Meractinomycin; Oncostatin K; X 97

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Lyovac-Cosmegen* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Im Allgemeinen üben die Actinomycine eine Hemmwirkung auf das Wachstum gramnegativer und grampositiver Bakterien sowie einiger Pilze aus. Die Actinomycine (einschließlich Dactinomycin) sind jedoch im Verhältnis zu ihrer antibakteriellen Wirkung so toxisch, dass ihre Anwendung als Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten ausgeschlossen ist. Da die Actinomycine zytotoxisch wirken, haben sie einen antineoplastischen Effekt; diese Eigenschaft wurde bei verschiedenen implantierten Tumoren an einer Reihe von Versuchstieren nachgewiesen. Auf dieser zytotoxischen Wirkung der Actinomycine beruht ihre Anwendung bei der Behandlung bestimmter Arten maligner Tumoren. Experimentell zeigt sich, dass Dactinomycin mit Desoxyribonukleinsäure (DNA) Komplexe bildet und dadurch selektiv die DNA-abhängige Synthese der Ribonukleinsäure (RNA) hemmt. Es wird angenommen, dass Dactinomycin die Proteinsynthese über eine Hemmung der Messenger-RNA-Synthese hemmt. Dactinomycin hemmt auch die DNA-Synthese, jedoch erst bei wesentlich höheren Konzentrationen, als für die Hemmung der RNA-Synthese nötig sind.

Pharmakokinetik

Nach einzelnen oder mehrfachen intravenösen Gaben wird Dactinomycin schnell in die Körpergewebe verteilt und weitgehend daran gebunden. Ergebnisse einer Studie bei Patienten mit malignem Melanom, die ³H-Dactinomycin erhielten, deuten darauf hin, dass Dactinomycin nur minimal metabolisiert wird, in kernhaltigen Zellen konzentriert wird und die Blut-Hirn-Schranke nicht nennenswert überwindet (<10%). Die Plasmakonzentrationen von ³H-Dactinomycin nehmen innerhalb von 2 h schnell ab und sinken dann langsam mit einer Halbwertszeit von etwa 36 h. Die Wiederfindungsrate in Harn und Fäzes beträgt ca. 30% der verabreichten Dosis innerhalb einer Woche.

Toxikologie

Bei intravenöser Gabe von Dactinomycin liegt die LD₅₀ bei Ratten bei 460 µg/kg. Bei oraler Gabe von Dactinomycin beträgt die LD₅₀ bei Mäusen 7,8 mg/kg und bei Ratten 7,2 mg/kg.

Die "International Agency on Research on Cancer" stuft Dactinomycin als positives Karzinogen bei Tieren ein. Lokale Sarkome entwickelten sich bei Mäusen und Ratten nach wiederholter subkutaner oder intraperitonealer Injektion. Mesenchymale

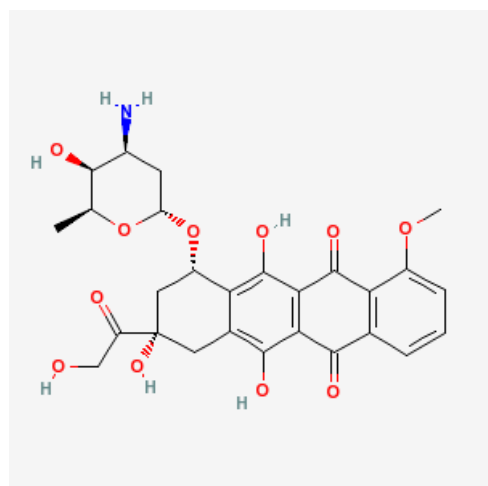
Tumoren traten bei männlichen F344-Ratten auf, welche intraperitoneale Injektionen von 50 µg/kg 2–5-mal wöchentlich über 18 Wochen erhielten. Der erste Tumor wurde nach 23 Wochen entdeckt. Dactinomycin erwies sich bei einer Anzahl von Testsystemen in vitro und in vivo als mutagen, einschließlich in menschlichen Fibroblasten, Leukozyten sowie in HELA-Zellen. DNA-Schädigung und zytogenetische Effekte wurden bei der Maus und Ratte nachgewiesen. Über adäquate Fertilitätsstudien liegen bisher noch keine Daten vor; jedoch lassen Berichte von anderen Zytostatika auf eine höhere Inzidenz von Infertilität nach Therapie schließen. In Dosen von 50–100 µg/kg_{KG} intravenös (3–7fache maximal empfohlene Dosis beim Menschen) verursachte Dactinomycin Missbildungen und Embryotoxizität bei Ratten, Kaninchen und Hamstern.

Weitere Informationen aus Drugbank

Dactinomycin wird nur schwach aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die Proteinbindung beträgt 5 % und die Halbwertszeit 36 h.

L01DB Anthracycline und verwandte Substanzen

L01DB01 Doxorubicin



INN-Bezeichnung (engl.): Doxorubicin

CAS-Nr.: 23214-92-8

IUPAC: 10-(4-amino-5-hydroxy-6-methyl-oxan-2-yl)oxy-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacetyl)-1-methoxy-9,10-dihydro-7H-tetracene-5,12-dione

logK_{OW}: 1,41 (kalk.)

Abb. 53: Doxorubicin (L01DB01)

Synonyme: (1S,3S)-3-Glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl-(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosid); (8S-cis)-10-(3-Amino-2,3,6-Trideoxy-alpha-L-Lyx-Hexopyranosyl)Oxy-7,8,9,10-Tetrahydro-6,8,11-Trihydroxy-8-(Hydroxyacetyl)-1-Methoxy-5,12-Naphthacenedione; 10-((3-Amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,12-naphthacenedione; 14-Hydroxydaunomycin; adiblastine (hydrochloride salt); adriablastine (hydrochloride salt); adriablastina (hydrochloride salt); Adriacin; Adriacin (hydrochloride salt); Adriamycin; Adriamycin PFS (hydrochloride salt); Adriamycin RDF (hydrochloride salt); Adriblastin; Adriblastina (hydrochloride salt); adriblastina (hydrochloride salt); Doxorubicin hydrochloride (hydrochloride salt); Farmablastina (hydrochloride salt); Hydroxydaunomycin

hydrochloride (hydrochloride salt); Hydroxydaunorubicin hydrochloride (hydrochloride salt); Rubex; Rubex (hydrochloride salt)

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Adriblastin HL* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Doxorubicin ist ein Fermentationsprodukt von *Streptomyces peucetius* und gehört zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften. Es ist direkt wirksam und bedarf keiner metabolischen Aktivierung, um zytostatisch wirksam zu sein. Durch Spaltung der Glykosidbindung wird es inaktiviert. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert werden die DNA-Bindungsfähigkeit und daraus folgende Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese führt / die Bildung freier Radikale / eine direkte Membranwirkung / die Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität.

Pharmakokinetik

Das Verteilungsvolumen von Doxorubicin liegt deutlich über dem Volumen des Gesamtkörperwassers, wobei über eine erhebliche interindividuelle Variabilität mit Werten von 500–2.900 l/m²_{KOF} berichtet wurde. Nach i.v.-Applikation verteilt sich Doxorubicin demnach sehr schnell im Organismus. Die höchsten Konzentrationen wurden beim Menschen in Leber, Milz, Niere, Lunge und Herz gefunden. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt nach i.v.-Applikation etwa 12 min. Dieser folgt eine biphasische Elimination mit Halbwertszeiten von etwa 3 h und 30–50 h. Doxorubicin verteilt sich rasch im Aszites und erreicht dort Konzentrationen über dem Plasmaspiegel ("Third Space"; Toxizitätssteigerung!). Die Liquorgängigkeit scheint vernachlässigbar gering, ist aber bei Hirnmetastasen oder leukämischem Befall des Cerebrums erhöht. Doxorubicin tritt in die Muttermilch über. Die Metabolisierung von Doxorubicin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Der wichtigste Metabolit ist das ebenfalls zytotoxisch aktive Doxorubicinol. Darüber hinaus wurden weitere, inaktive Metaboliten gefunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich via Leber und Galle über die Fäzes, mit denen 40–50% der verabreichten Dosis binnen 7 d ausgeschieden werden. Lediglich 5–15% der applizierten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von Doxorubicin beträgt ca. 75%. In der Literatur wird nach wie vor diskutiert, ob die Plasmapitzenkonzentrationen oder die Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC) für die therapeutischen und toxischen Effekte von Doxorubicin verantwortlich zu machen sind.

Toxikologie

Toxizitätsuntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt (i.v.-Applikation unterschiedlicher Dosierungen mg/kg). Die LD₅₀ bei der Maus liegt bei etwa 22 mg/kg, bei der Ratte zwischen 8–14 mg/kg in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer (Maus 28–91 d, Ratte 56–182 d). Bei Hunden betrug die LD₅₀ nach i.v.-Gabe 2,5 mg/kg. Diese tierexperimentellen Untersuchungen zeigten eine deutliche dosisabhängige akute Toxizität.

Die chronische Toxizität von Doxorubicin entspricht in ihren klinischen Manifestationen der anderer in der Chemotherapie maligner Neoplasien angewendeter Substanzen. Durch die besondere kardiotoxische Wirkung (Frühmanifestation sowie Kardiomyopathie) unterscheidet sich Doxorubicin von anderen zytotoxischen Substanzen.

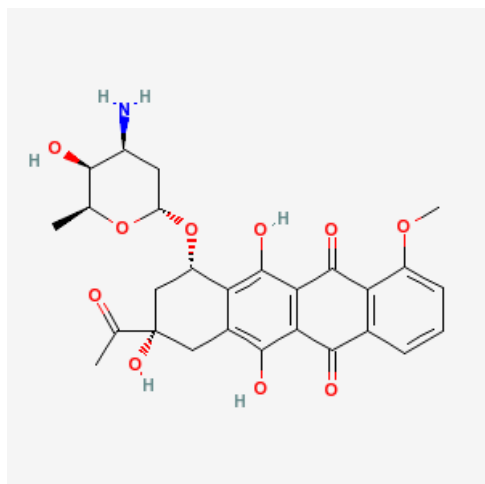
Doxorubicin wirkt in Modellsystemen *in vitro* und *in vivo* mutagen. So werden in Bakterien- und Säugerzellkulturen Genmutationen sowie in Säugerzellkulturen und im Tierversuch Chromosomenmutationen hervorgerufen. Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch im Menschen auftreten. Nach einmaliger intravenöser Gabe an Ratten wurde nach Ablauf einer längeren Entwicklungszeit bei den Tieren ein Anstieg der Tumorraten beobachtet.

Hinsichtlich Fertilität, embryonaler und fötaler Toxizität liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vor. Die Auswirkungen auf reproduktionstoxikologische Parameter wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. An weiblichen Ratten wurde Doxorubicin in Dosierungen von 0,025, 0,050 und 0,2 mg/kg i.v. täglich vom 14. Tag vor der Verpaarung bis zur Laktationsperiode verabreicht. Es wurden keine maternal-toxischen Effekte beobachtet. Der Fertilitätsindex der mittleren und hohen Dosisgruppe war vermindert, allerdings nicht signifikant. Männliche Ratten, denen Doxorubicin an den Tagen 6, 16, 24 und 45 postnatal verabreicht wurde, zeigten bis zum Tag 16 schwere Beeinträchtigungen der Fortpflanzungsorgane und Fertilität. Ab Tag 24 waren die Effekte auf Reproduktionsorgangewichte und Spermienanzahl reversibel, ab Tag 45 waren keine Effekte erkennbar. Embryotoxische Effekte traten im Dosisbereich von 0,2 mg/kg bei Ratten und Kaninchen auf.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die akute Toxizität (Ratte, s.c.) beträgt $LD_{50} = 21,8 \text{ mg/kg}$, die Proteinbindung 70 % und die Halbwertszeit 55 h.

L01DB02 Daunorubicin



INN-Bezeichnung (engl.): Daunorubicin

CAS-Nr.: 20830-81-3

IUPAC: 8-acetyl-10-(4-amino-5-hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-tetracene-5,12-dione

$\log K_{OW}$: 0,1 (kalk.)

Abb. 54: Daunorubicin (L01DB02)

Synonyme: 8-acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-, (8S-cis)-5,12-Naphthacenedione; Acetyladiamycin; Anthracylene; Cerubidin; Cerubidine (Hydrochloride); Daunoblastin; Daunomycin; Daunoxome; DM1; Leukaemomycin C; Ondena; Rubidomycin; Rubomycin C; VS-103

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Daunoblastin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Daunorubicin ist ein aus *Streptomyces peuceticus* und *Streptomyces coeruleorubidus* isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischen Eigenschaften. Es ist direkt wirksam und wird durch Spaltung der Glykosidbindung inaktiviert. Der Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung der DNA- und RNA-Synthese, bedingt durch die DNA-Interkalation des Daunorubicinhydrochlorids, Inhibition der Topoisomerase-II-Aktivität und Bildung freier Radikale. Die Bildung reaktiver Radikale ist wahrscheinlich mitbeteiligt an der zytotoxischen Wirkung des Daunorubicinhydrochlorids. Sie wird auch in Verbindung gebracht mit dessen kardiotoxischen Eigenschaften. Am empfindlichsten auf Daunorubicinhydrochlorid reagieren Zellen in der S-Phase des Zellzyklus. Ruhende Zellen (G_0 -Phase) sind weniger empfindlich. Gegen Daunorubicinhydrochlorid resistente Zellen exprimieren verstärkt ein membrangebundenes Transportprotein (P-Glycoprotein), welches für einen raschen Auswärtstransport von intrazellulärem Daunorubicinhydrochlorid sorgt.

Pharmakokinetik

Nach i.v.-Applikation verteilt sich Daunorubicinhydrochlorid rasch im Organismus. Die höchsten Konzentrationen werden in Niere, Leber, Milz, Lunge, Herz und Dünndarm gefunden. Die Blut-Hirn-Schranke wird von Daunorubicinhydrochlorid praktisch nicht überwunden. Der Metabolismus des Daunorubicinhydrochlorids erfolgt über eine Reduktion der Oxofunktion in der Seitenkette (am C13), wobei das ebenfalls zytotoxisch wirksame Daunorubicinol entsteht. Weitere Umwandlungen führen zu inaktiven Metaboliten. Die Pharmakokinetik des Daunorubicinhydrochlorids nach i.v.-Applikation zeigt einen biphasischen Verlauf mit Halbwertszeiten von 45 min bzw. 55 h. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend biliär (ca. 40 %) und zum geringeren Anteil renal (ca. 13–25 %).

Toxikologie

Toxizitätsuntersuchungen wurden an Ratten, Mäusen und Hunden durchgeführt. Die LD_{50} -Werte liegen bei der Ratte zwischen 13 und 15 mg/kg, bei der Maus zwischen 17 und 20 mg/kg und beim Hund bei 5 mg/kg. Die nach einmaliger Applikation auftretenden Symptome entsprechen den bei der klinischen Anwendung beobachteten Nebenwirkungen und betreffen vor allem das blutbildende System und den Gastrointestinaltrakt.

In Langzeituntersuchungen schädigt Daunorubicinhydrochlorid vor allem das blutbildende System, Gastrointestinaltrakt, Leber, Nieren, Herz und Hoden. Die chroni-

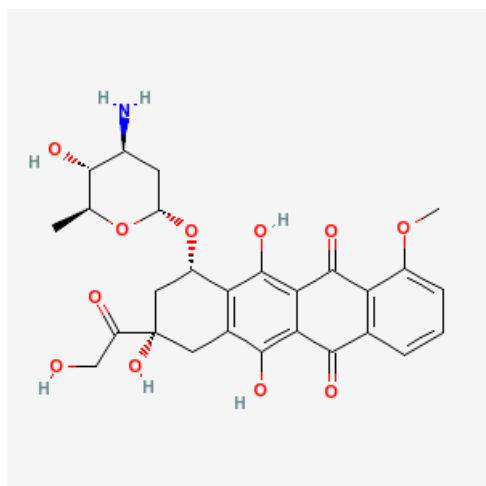
sche Toxizität entspricht in ihrer klinischen Manifestation der anderer in der Chemotherapie maligner Neoplasien angewendeter Substanzen. Durch die besondere irreversible kardiotoxische Wirkung (Frühmanifestation sowie Kardiomyopathie) unterscheidet sich Daunorubicinhydrochlorid jedoch von anderen zytotoxischen Substanzen.

Daunorubicinhydrochlorid ist in vitro und in vivo mutagen. An Ratten kam es zu einem vermehrten Auftreten von Brusttumoren. Es ist embryotoxisch in Ratten und Kaninchen und teratogen in Ratten.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die akute Toxizität (Maus, i.v.) beträgt: $LD_{50} = 20 \text{ mg/kg}$ bzw. bei der Ratte (i.v.) 13 mg/kg . Die Proteinbindung beträgt 97 % (Albumin) und die Halbwertszeit 18,5 h.

L01DB03 Epirubicin



INN-Bezeichnung (engl.): Epirubicin

CAS-Nr.: 56420-45-2

IUPAC: 10-(4-amino-5-hydroxy-6-methyl-oxan-2-yl)oxy-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacetyl)-1-methoxy-9,10-dihydro-7H-tetracene-5,12-dione

$\log K_{OW}$: 1,41 (kalk.)

Abb. 55: Epirubicin (L01DB03)

Synonyme: (1S,3S)-3-Glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl 3-amino-2,3,6-tridesoxy- α -L-arabino-hexopyranosid; 4'-Epiadriamycin; 4'-Epidoxorubicin; Ellence; Epiadriamycin; Epidoxorubicin; Epi-Dx; IMI 28; Pharmorubicin Pfs; Pidorubicine; Ridorubicin

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Epi-NC* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Epirubicinhydrochlorid ist ein 4'-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicinhydrochlorid ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und G₂-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der

DNA- und RNA-Synthese. Die Interkalation scheint ferner mit dem Topoisomerase-DNA-"Cleavable Complex" zu interferieren. Weitere Wirkmechanismen, die diskutiert werden, sind die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung sowie die Chelatbildung mit Metall-Ionen.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe wird Epirubicinhydrochlorid rasch in den meisten Geweben angereichert. Trotz des großen Verteilungsvolumens von Epirubicinhydrochlorid zeigen tierexperimentelle Untersuchungen, dass Epirubicinhydrochlorid nur in sehr geringem Maße die Blut-Hirnschranke überwindet. Epirubicinhydrochlorid unterliegt einer triphasischen Plasma-Clearance charakterisiert durch eine schnelle initiale Verteilungsphase ($t_{1/2\alpha}$: 3,0–4,8 min), gefolgt von einer intermediären Eliminationsphase ($t_{1/2\beta}$: 1,1–2,6 h) und einer langsamen terminalen Eliminationsphase ($t_{1/2\gamma}$: 18–45 h). Das Verteilungsvolumen von Epirubicinhydrochlorid V_d beträgt 32–46 l/kg. Die Plasma-Clearance liegt bei 30–100 l/h. Epirubicinhydrochlorid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Ein aktiver Metabolit (Epirubicinol) und 6 inaktive Metaboliten (Epirubicinol-Glukuronid, Epirubicin-Glukuronid sowie 4 Aglykone) konnten identifiziert werden. Epirubicinol weist in vitro eine 10-mal geringere zytotoxische Aktivität auf als Epirubicinhydrochlorid. Für die anderen Metaboliten konnte keine signifikante Aktivität oder Toxizität nachgewiesen werden. Etwa 6–7 % einer verabreichten Dosis werden unverändert renal ausgeschieden, weniger als 5 % als Glukuronide und geringere Anteile als Epirubicinol. Nach hepatischer Metabolisierung werden ca. 35 % einer verabreichten Dosis durch biliäre Exkretion eliminiert. Die biliäre und renale Clearance betragen 8–33 h bzw. 4–15 h.

Toxikologie

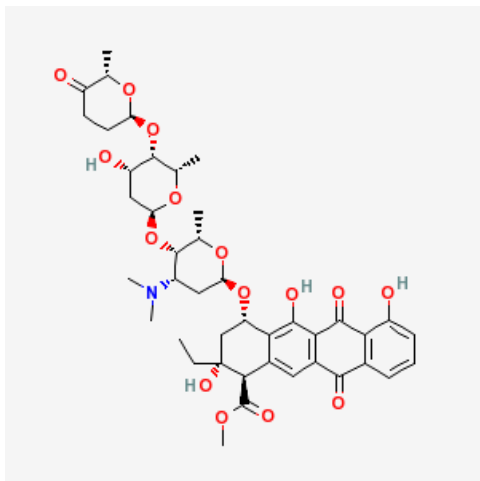
Die bei Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität beobachteten Veränderungen an Tieren gleichen den klinischen Nebenwirkungen beim Menschen.

Für Epirubicin wurden in mehreren Prüfsystemen in vitro und in vivo mutagene Wirkungen nachgewiesen. Im Tierversuch erwies sich Epirubicin als kanzerogen.

Epirubicin wirkt bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch, es wurden aber keine Missbildungen beobachtet. Jedoch muss Epirubicin wie andere Zytostatika als potenziell teratogen angesehen werden. Nach wiederholter Gabe wurde an Ratten und Hunden eine Atrophie der Testes insbesondere der Tubuli mit Störungen der Spermatogenese beobachtet.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Absorption beträgt 100 % (Anmerkung: Wirkstoff wird nur parenteral appliziert) und die Proteinbindung 77 %. Die Halbwertszeiten für die α -, β - und γ -Phasen betragen 3 min, 2,5 h und 33 h.

L01DB04 Acclarubicin

INN-Bezeichnung (engl.): Acclarubicin

CAS-Nr.: 57576-44-0

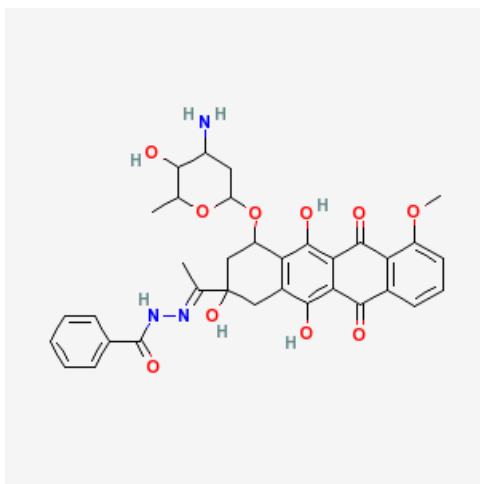
IUPAC: –

logK_{OW}: 2,1 (kalk.)

Abb. 56: Acclarubicin (L01DB04)

Synonyme: Aclacinomycin; Aclacinomycin A; Aclucinomycin A; Antibiotic MA 144-A1; methyl(1R,2R,4S)-4-[(2R,4S,5S,6S)-4-dimethylamino-5-[(2S,4S,5S,6S)-4-hydroxy-6-methyl-5-[(2R,6S)-6-methyl-5-oxooxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-2,5,7-trihydroxy-6,11-dioxo-3,4-dihydro-1H-tetracycline-1-carboxylate

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen).

L01DB05 Zorubicin

INN-Bezeichnung (engl.): Zorubicin

CAS-Nr.: 54083-22-6

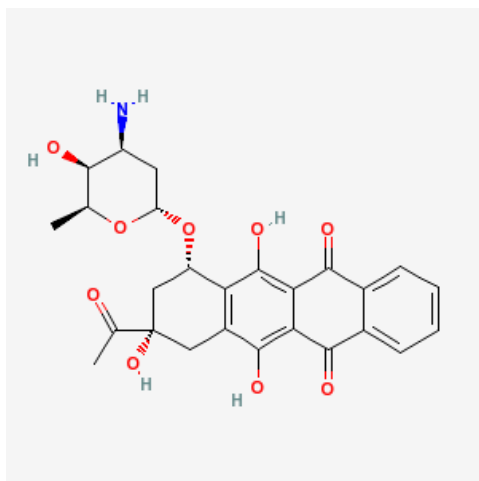
IUPAC: –

logK_{OW}: 2,8 (kalk.)

Abb. 57: Zorubicin (L01DB05)

Synonyme: N-[1-[4-(4-amino-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-3,4-dihydro-1H-tetracycline-2-yl]ethylideneamino]benzamide, Rubidazone

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen).

L01DB06 Idarubicin

INN-Bezeichnung (engl.): Idarubicin

CAS-Nr.: 58957-92-9

IUPAC: 9-acetyl-7-(4-amino-5-hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-6,9,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione

logK_{OW}: 0,2 (kalk.)

Abb. 58: Idarubicin (L01DB06)

Synonyme: 4-demethoxy-daunorubicin; Idamycin; Idarubicin

Aus den Fachinformationen des Medikamentes Zavedos zusammengefasste InformationenWirkprinzip

Idarubicin ist ein Anthrazyklin, das sich durch Interkalation an die DNA bindet. Die Substanz wirkt auf Topoisomerase II und verursacht eine Inhibition der Nukleinsäuresynthese. Die in Position 4 modifizierte Anthrazyklinstruktur gibt der Verbindung eine hohe Lipophilie. Diese führt zu einer gegenüber Doxorubicin und Daunorubicin erhöhten zellulären Aufnahme. Idarubicin zeigt eine im Vergleich zu Daunorubicin höhere Wirksamkeit und wirkt bei Mäusen i.v. und oral gegen Leukämie und Lymphome. Der Hauptmetabolit, Idarubicinol, hat in experimentellen Modellen in vitro und in vivo antitumorale Wirkung gezeigt. Bei gleicher Dosis zeigt Idarubicinol an der Ratte eine gegenüber Idarubicinhydrochlorid deutlich geringere Kardiotoxizität.

Pharmakokinetik

Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird Idarubicin nach i.v.-Applikation aus dem Plasma mit einer terminalen Plasmahalbwertszeit von 11–25 h eliminiert. Es findet eine ausgeprägte Metabolisierung zu einem aktiven Metaboliten, Idarubicinol, statt, der langsamer eliminiert wird (Plasmahalbwertszeit 41–69 h). Die Ausscheidung erfolgt sowohl über die Galle als auch mit dem Urin, überwiegend in Form von Idarubicinol. Untersuchungen zur Zellkonzentration von Idarubicin bei Patienten mit Leukämie wurden an kernhaltigen Blut- und Knochenmarkzellen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass nach i.v.-Gabe maximale Plasmawerte von Idarubicin innerhalb weniger min erreicht werden.

Die Konzentrationen von Idarubicin und Idarubicinol in kernhaltigen Blut- und Knochenmarkzellen betragen mehr als das 100fache der entsprechenden Plasmakonzentrationen. Die Eliminationsraten aus Plasma und Zellen waren vergleichbar mit

einer terminalen Halbwertszeit von ca. 15 h. Bei Idarubicinol beträgt der entsprechende Wert für die Zellen 72 h.

Toxikologie

Nach intravenöser Applikation wurden folgende LD₅₀-Werte ermittelt: Maus 4–5 mg/kg, Ratte ca. 3 mg/kg und Hund ca. 1 mg/kg. Die Hauptzielorgane waren das blutbildende System und, vor allem beim Hund, der Gastrointestinaltrakt.

Langzeitstudien wurden mit Doxorubicin als Vergleich an Ratte und Hund durchgeführt. Über einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen wurden jeweils wöchentlich an 3 aufeinander folgenden Tagen Einzeldosen von Idarubicin bis 0,4 mg/kg (an der Ratte) bzw. 0,3 mg/kg (am Hund) i.v. verabreicht. Die Zielorgane nach intravenöser Gabe sind: das hämolymphopoetische System (Abnahme von Leukozyten, Erythrozyten und verwandten Parametern und Plättchen; Atrophie und Involution der Milz und des Thymus), Gastrointestinaltrakt (intestinale Entzündungen und Hämorrhagien und/oder Erosionen), Leber (Vakuolisierung und/oder Nekrosen und Steatosen), Nieren (tubuläre Degenerationen oder Atrophien), Hoden (Hemmung der Spermatogenese). Im Vergleich zu Doxorubicin zeigte Idarubicin in beiden Tierspezies auf mg/kg Basis eine doppelt so hohe Toxizität mit einer gegenüber Doxorubicin höheren Aktivität auf das hämatolymphopoetische System.

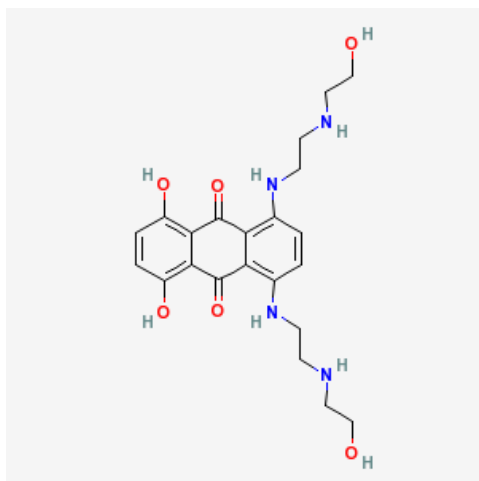
Idarubicin wirkt mutagen. Die Substanz induzierte in einer Reihe von Testsystemen deutlich Gen- und Chromosomenmutationen.

Idarubicin zeigte an der Ratte teratogene und embryotoxische Eigenschaften, jedoch nicht an Kaninchen. Dies entspricht den Ergebnissen, die für Daunorubicin und Doxorubicin bei Verwendung äquitoxischer Dosen vorliegen. Über die Verabreichung während der Laktation liegen keine Daten vor; auch ist nicht bekannt, ob Idarubicin in die Muttermilch übergeht.

Idarubicin zeigte an Ratten bereits nach einmaliger i.v.-Gabe karzinogene Eigenschaften. Dies entspricht den Eigenschaften von Daunorubicin, Doxorubicin und den meisten Zytostatika. In einer lokalen Verträglichkeitsstudie an Hunden wurden Gewebnekrosen bei paravasaler Applikation festgestellt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Proteinbindung beträgt 97 % und die Halbwertszeit (Exkretion) 22 h.

L01DB07 Mitoxantron

INN-Bezeichnung (engl.): Mitoxantrone

CAS-Nr.: 65271-80-9

IUPAC: 1,4-dihydroxy-5,8-bis[2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino]-anthracene-9,10-dione

logK_{OW}: 0,91 (kalk.)

Abb. 59: Mitoxantron (L01DB07)

Synonyme: CL232315; DHAQ

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Haematotron* zusammengefasste InformationenWirkprinzip

Mitoxantron bildet Komplexe mit der DNA. Die zytotoxische Wirkung ist nicht spezifisch für eine bestimmte Phase des Zellzyklus.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Studien an Patienten nach intravenöser Applikation von Mitoxantron weisen auf eine Plasmaclearance in drei Phasen hin. Tierstudien zeigen eine schnelle Verteilung in den Geweben (Verteilungsvolumen von über 100 l/m²_{KOF}). Mitoxantron passiert die Blut-Hirn-Schranke in kaum messbaren Mengen. Die Verteilung in den Hoden ist vernachlässigbar. Mitoxantron wurde jedoch in den Ovarien nachgewiesen. Es liegt kein Risiko für eine Kumulation vor. Mitoxantron wird langsam ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 12 d (variiert zwischen 5 und 18 d). Die Ausscheidung wird nicht vom Dosierungsschema beeinflusst (tägliche Anwendung für die Dauer von 5 d oder eine einzelne Anwendung alle 3 Wochen). Mitoxantron wird renal und hepatobiliär ausgeschieden. Etwa 10 % der angewendeten Dosis werden innerhalb von 5 d im Harn ausgeschieden, davon 65 % als unverändertes Mitoxantron und 35 % in Form zweier nicht aktiver Metabolite und deren glukuronidierten Verbindungen. Etwa 18 % der angewendeten Dosis werden nach 5 d im Stuhl ausgeschieden. Proteinbindung: circa 90 %.

Toxikologie

Die toxikologischen Auswirkungen von Mitoxantron im Rahmen der präklinischen Forschung waren in der Hauptsache solche, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung erwartet werden können. In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität (in denen die in mg/m²_{KOF} ausgedrückten Dosismengen nur einem Bruchteil der therapeuti-

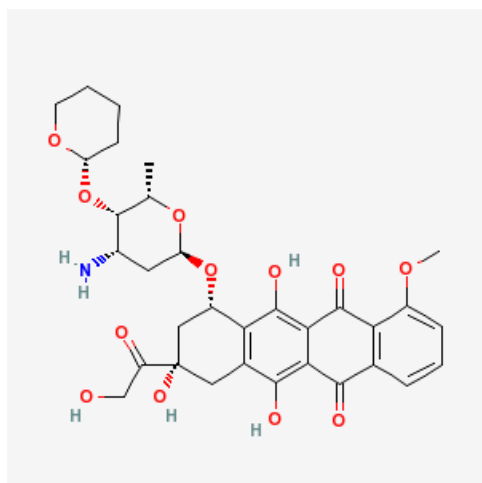
schen Dosis entsprachen) lag Reproduktionstoxizität (Inhibition des Wachstums des Fetus, Frühgeburt), jedoch keine Teratogenität vor. Diese Daten sind jedoch zu begrenzt, um Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Teratogenität in Tierstudien zu ziehen. Mitoxantron ist darüber hinaus klastogen und mutagen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Mitoxantron hemmt in vitro B- und T-Zellen und Makrophagen. Es hemmt die Proliferation, stört die Antigen-Präsentation und die Sekretion von Interferon gamma, Tumor-Nekrosefaktor α und Interleukin-2. Mitoxantron interkaliert in die DNA und verursacht Quervernetzungen und Strangbrüche. Es reagiert ebenso mit der RNA und ist ein potenter Inhibitor der Topoisomerase II, ein Enzym welches DNA entwindet und repariert. Der Zytotoxische Effekt betrifft proliferierende und nicht-proliferierende menschliche Zellkultur-Zellen ohne offensichtliche Zellzyklus-Spezifität.

Mitoxantron wird nach oraler Applikation schlecht absorbiert, die Proteinbindung beträgt 78 % und die Halbwertszeit (Exkretion) 75 h.

L01DB08 Pirarubicin



INN-Bezeichnung (engl.): Pirarubicin

CAS-Nr.: 72496-41-4

IUPAC: –

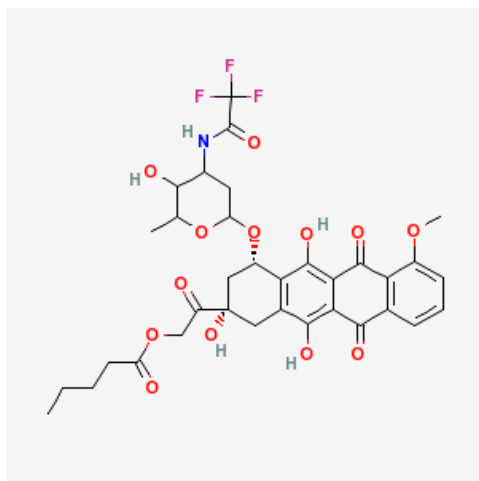
logK_{OW}: 0,5 (kalk.)

Abb. 60: Pirarubicin (L01DB08)

Synonyme: (7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-amino-6-methyl-5-[(2S)-oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-6,9,11-trihydroxy-9-(2-hydroxyacetyl)-4-methoxy-8,10-dihydro-7H-tetracyclic-5,12-dione

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen verfügbar).

L01DB09 Valrubicin



INN-Bezeichnung (engl.): Valrubicin

CAS-Nr.: 56124-62-0

IUPAC: [2-oxo-2-[2,5,12-trihydroxy-4-[5-hydroxy-6-methyl-4-(2,2,2-trifluoroacetyl)amino-tetrahydropyran-2-yl]oxy-7-methoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrotetracen-2-yl]-ethyl]pentanoate

logK_{OW}: 2,2/2,67 (exp./kalk.)

Abb. 61: Valrubicin (L01DB09)

Synonyme: Trifluoroacetyladiamycin-14-valerate

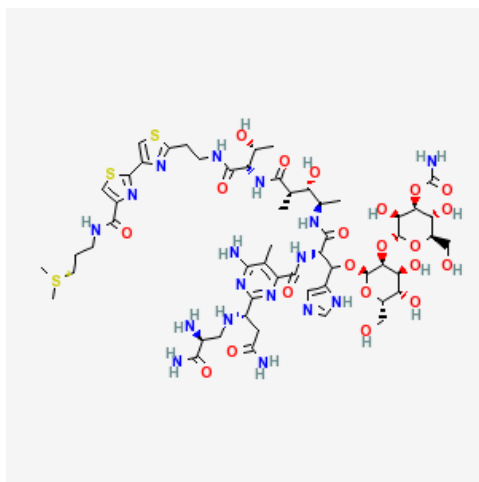
Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Direkte Applikation in die Blase, dort praktisch keine Resorption. Valrubicin ist ein Anthracyclin mit vielfältigen Wirkungen auf den Nukleinsäurestoffwechsel. Es verhindert die Elongation und verursacht extensive Chromosomenschäden, die Zellen bleiben in der G₂-Phase des Zellzyklus stehen. Obwohl Valrubicin nicht stark an DNA bindet, stört es – vermittelt durch seine Metaboliten – ebenfalls die Reparaturfunktion der DNA-Topoisomerase II. Die Proteinbindung ist >99%.

L01DC Andere zytotoxische Antibiotika

L01DC01 Bleomycin



INN-Bezeichnung (engl.): Bleomycin

CAS-Nr.: 11056-06-7

IUPAC: –

logK_{OW}: -0,52 (kalk.)

Abb. 62: Bleomycin (L01DC01)

Synonyme: Blenoxane; Bleo; Bleocin; Bleomycin A2; BLM; N1-(3-(dimethylsulfonio)-propyl)bleomycinamide) (Bleomycin A2)

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Bleomedac* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Bleomycin gehört innerhalb der Zytostatika zur Gruppe der Antibiotika. Bleomycin ist ein gelblich-weißes Pulver, das in Wasser gut löslich ist. Es handelt sich um ein Gemisch aus Glykopeptiden, das aus dem Aktinomyzeten *Streptomyces verticillus* gewonnen wird. Hierbei machen die Derivate Bleomycin A2 und Bleomycin B2 mit 55–70 % bzw. 25–32 % den Hauptanteil des Bleomycin-Gesamtgehaltes aus. Bleomycin vermag die Replikation von Säugerzellen, aber auch von Viren und Bakterien zu hemmen. Es entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an DNA, wobei es zu Einzelstrangbrüchen, in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen führt. Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNA-Synthese ist deutlich stärker als die der RNA-Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G₂- und M-Phase des Zellzyklus. Eine Inaktivierung von Bleomycin kann durch Hydrolasen, aber auch verschiedene niedrigmolekulare Eiweißfraktionen erfolgen. Eine selektive Organtoxizität von Bleomycin korreliert möglicherweise mit dem betreffenden Gehalt an Bleomycin-Hydrolase in entsprechenden Geweben.

Pharmakokinetik

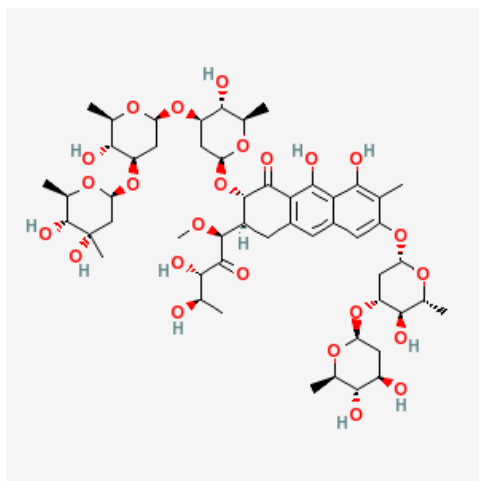
Nach einer i.v.-Bolusinjektion ist eine rasche Plasmaelimination zu beobachten, wobei der renalen Elimination besondere Bedeutung zukommt. Beim Menschen werden 60–70 % des verabreichten Bleomycins im Urin als aktive Substanz wiedergefunden. Die Plasmaelimination verläuft biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von 24 min und einer 2. Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 2–4 h. Die Plasmaspitzenkonzentration erreicht 1–10 µg/ml nach i.v.-Bolusinjektion von 15 mg/m²_{KOF}. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass Bleomycin in der Haut, der Lunge, dem Peritoneum und dem lymphatischen Gewebe angereichert wird, im Knochenmark jedoch nur geringe Konzentrationen zu finden sind. Bei intrapleuraler Applikation werden ca. 45 % der Dosis in den Kreislauf resorbiert.

Toxikologie

Bleomycin besitzt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen, die in entsprechenden experimentellen Systemen nachweisbar sind. In der während der Behandlung erzielten Konzentration sind beim Menschen mutagene Wirkungen zu erwarten.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die systemische Absorption nach Injektion beträgt ca. 45 % und die Proteinbindung 1 %. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 115 min.

L01DC02 Plicamycin

INN-Bezeichnung (engl.): Plicamycin

CAS-Nr.: 18378-89-7

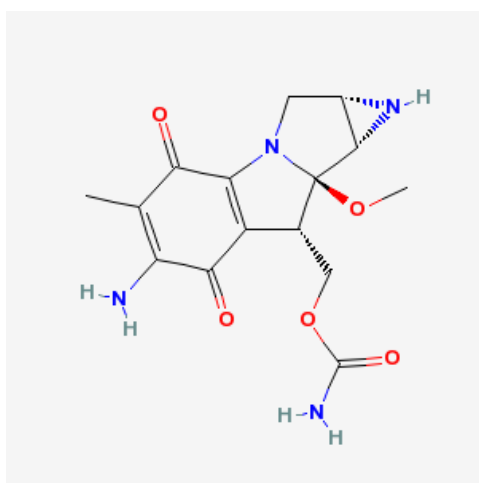
IUPAC: –

logK_{OW}: -0,4 (kalk.)

Abb. 63: Plicamycin (L01DC02)

Synonyme: (2S,3S)-2-[(2S,4R,5R,6R)-4-[(2S,4R,5R,6R)-4-[(2S,4S,5R,6R)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-3-[(1S,3S,4R)-3,4-dihydroxy-1-methoxy-2-oxopentyl]-6-[(2S,4R,5R,6R)-4-[(2S,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-8,9-dihydroxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-anthracen-1-one; A-2371; Antibiotic LA 7017; Aurelic acid; Aureolic acid; Mithracin; Mithramycin A; Mitramycin; PA-144

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen dazu).

L01DC03 Mitomycin

INN-Bezeichnung (engl.): Mitomycin

CAS-Nr.: 50-07-7

IUPAC: 6-Amino-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methylazirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indole-4,7-dione carbamate (ester)

logK_{OW}: -1,6 (kalk.)

Abb. 64: Mitomycin (L01DC03)

Synonyme: (1ar)-6-amino-8-(((aminocarbonyl)oxy)methyl)-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8a-methoxy-5-methylazirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indole-4,7-dione; [1aR-(1aalpha,8beta,8aalp,8balp)]-6-amino-8-(((aminocarbonyl)oxy)methyl)-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8a-methoxy-5-methylazirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-alpha]indole-4,7-dione; 6-amino-8-(((aminocarbonyl)-

oxy)methyl]-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8a-methoxy-5-methyl-, [1aS-(1aalpha,8beta,8aalphabet,8balphabet)]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2a]indole-4,7-dione; 7-Amino-9alpha-methoxymitosane; Ametycine; Azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indole-4,7-dione, 6-amino-8-[[[(aminocarbonyl)oxy]methyl]-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8a-methoxy-5-methyl-, [1aS-(1aalpha,8beta,8aalphabet,8balphabet)]-; Mit-C; Mito-C; Mitocin-C; Mitomycin C; MMC; Mutamycin; Mytomycin

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Ametycine* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Das Antibiotikum Mitomycin entfaltet seine zytostatischen Eigenschaften nach Metabolisierung. Nach Reduktion des vorliegenden Chinons zu einem Hydrochinon wird die Methoxygruppe abgespalten, der Aziridinring geöffnet und die Urethanseitenkette abgespalten. Es entsteht dabei ein bifunktionelles Alkylans, das auch in der Lage ist, die komplementären DNA-Stränge quer zu vernetzen. Eine weitere alkylierende Gruppe kann an der Aminogruppe des Hydrochinonringes entstehen. Mitomycin wirkt in der späten G₁-, in der S- und in der G₂-Phase des Zellzyklus.

Pharmakokinetik

In Tierversuchen wurden nach intravenöser Applikation hohe Konzentrationen von Mitomycin in Niere, Muskel, Herz, Lunge, Zunge, Urin und Galle gemessen. In der Zerebrospinalflüssigkeit konnten lediglich sehr geringe Mitomycin-Konzentrationen nachgewiesen werden, die bei Übertragung dieser Ergebnisse auf die Anwendung von Mitomycin am Menschen nicht für eine therapeutische Anwendung ausreichen würden. Ergebnisse aus entsprechenden Untersuchungen am Menschen liegen jedoch nicht vor. In der Leber wird Mitomycin auf anaerobe Weise hauptsächlich im mikrosomalen Bereich metabolisiert. Durch unterschiedliche Leberfunktionen erklärt man sich z. Z. Schwankungen in der Plasmahalbwertszeit, die für $t_{1/2\alpha}$ bei 4–8 min, für $t_{1/2\beta}$ bei 30–70 min liegen. Während der Eliminationsphase werden höhere Mitomycinkonzentrationen in der Gallenflüssigkeit als im Plasma gemessen, so dass ein enterohepatischer Kreislauf für Mitomycin diskutiert wird. Teile des Medikamentes werden renal durch glomeruläre Filtration eliminiert.

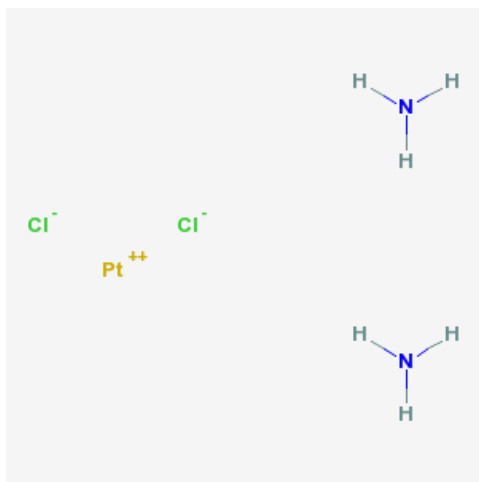
Weitere Informationen aus Drugbank

Die Absorption von Mitomycin ist stark schwankend. Toxizität, jeweils als LD₅₀: (Maus, oral) 23 mg/kg und (Ratte, oral) 30 mg/kg. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 8–48 min.

L01X Andere antineoplastische Mittel

L01XA Platin-haltige Verbindungen

L01XA01 Cisplatin



INN-Bezeichnung (engl.): Cisplatin

CAS-Nr.: 15663-27-1

IUPAC: dichloroplatinum; azanide

logK_{OW}: -2,19 (kalk.)

Abb. 65: Cisplatin (L01XA01)

Synonyme: (SP-4-2)-diaminedichloroplatinum; 2'-Deoxycytidine diphosphate; Abiplatin; Bio-cisplatinum; Briplatin; CACP; Carboquone; CDDP; cis-ddp; cis-Diaminedichloroplatinum (II); cis-Dichlorodiammineplatinum (II); Cismaplat; cis-Platinous Diammine Dichloroplatin; cis-platinum(II) diammine dichloride; Cisplatyl; CPDC; CPDD; dCDP; DDP; DDPT; dichloroplatinum, azanide; Lederplatin; Neoplatin; peyrone's chloride; Platin; Platamine; Platiblastin; Platidiam; Platinex; platinex; Platinol; Platinoxan; Platinum Ammine Chloride; Platinum Ammonium Chloride; Platinum Diammine Dichloride; PT-01; Randa; Trans-Ddp; Trans-Diaminedichloroplatinum

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Cis-GRY* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex mit zytostatischer Wirkung. Wenngleich Cisplatin auch direkt mit Makromolekülen reagieren kann, wird doch angenommen, dass es überwiegend in wässriger Lösung, streng abhängig vom pH-Wert, zunächst einem Ligandenaustausch unterliegt und erst dann rasch reagiert. Der hohe Chloridgehalt im Serum hält Cisplatin zunächst in der Dichloro-Form, so dass der Ligandenaustausch zum größten Teil erst nach Diffusion durch die Zellmembran im Zytoplasma erfolgt. Cisplatin entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch Bindung an alle DNA-Basen, wobei allerdings die N7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird. Die Bindung pro Gramm Makromolekül an RNA ist dabei stärker als an DNA und diejenige an DNA stärker als an Proteine. Den Hauptanteil an DNA-Addukten bilden dabei Monostrang-Addukte, die Adenin mit Guanin oder

Guanin mit Guanin vernetzen und zusammen ca. 90% ausmachen. Von besonderer Bedeutung für die zytostatische Wirkung des Cisplatins ist aber die Ausbildung von Quervernetzungen (Crosslinks), obwohl diese quantitativ nur ca. 5% aller DNA-Addukte ausmachen.

Pharmakokinetik

Cisplatin steht für die intravenöse Applikation zur Verfügung. Daneben wurde es aber auch intraarteriell, intravesikal oder intraperitoneal eingesetzt. Nach Verabreichung von 20–120 mg/m²_{KOF} ist die Platinkonzentration in der Leber, Prostata und Niere am höchsten, etwas niedriger in Harnblase, Muskeln, Hoden, Pankreas und Milz und am niedrigsten in Darm, Nebenniere, Herz, Lunge, Cerebrum und Cerebellum. Platin findet sich in den Geweben bis zu 180 d nach der letzten Gabe. Zwei Stunden nach Applikation sind über 90% des im Plasma vorhandenen Cisplatins proteingebunden. Zahlreiche klinisch-pharmakokinetische Untersuchungen des Cisplatins liegen vor. Grundsätzlich wurde nach i.v. Bolus-Injektion einer Dosis von 50–100 mg/m²_{KOF} eine dreiphasische Elimination der Substanz aus dem Blutkreislauf beschrieben. Hierbei betrifft die erste Phase die Elimination der nicht plasmaproteingebundenen Substanz ($t_{1/2\alpha}$) und dauert ca. 20–30 min. Dieser folgt eine zweite Eliminationsphase von ebenfalls nicht plasmaproteingebundenem Cisplatin ($t_{1/2\beta}$) für die Dauer von ca. 48–67 min. Beide Phasen sind eng an eine normale Nierenfunktion gebunden, da etwa 90% des Cisplatins sowohl durch glomeruläre Filtration als auch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden. Die dritte Phase der Elimination des Cisplatins ($t_{1/2\gamma}$) betrifft die Entfernung des plasmaproteingebundenen Cisplatins und erstreckt sich auf ca. 24 h. In dieser Phase spielen Proteinabbau, Nierenausscheidung und biliäre Ausscheidung eine Rolle. Insgesamt werden weniger als 10% des Cisplatins über die Gallensekretion ausgeschieden. Bei Applikation hoher Dosen, wie z. B. 200 mg/m²_{KOF}, bleibt die $t_{1/2\alpha}$ in der Größenordnung von 30 min.

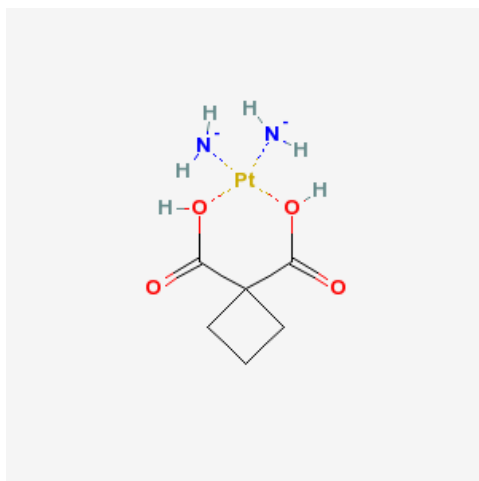
Toxikologie

Bei einmaliger i.v. Applikation liegt die LD₅₀ bei Mäusen im Bereich von 13 mg/kg_{KG} und bei Ratten im Bereich von 7 mg/kg.

Nach i.v. Gabe von bis zu 0,75 mg/kg_{KG} an Hunde und bis zu 2,5 mg/kg_{KG} an Affen kommt es dosisabhängig zu Schädigungen an schnell proliferierenden Geweben und zum Auftreten von z. T. irreversiblen Nierenschäden. In Versuchen zur chronischen Toxizität kommt es in Übereinstimmung mit den klinischen Nebenwirkungen zu Nierenschädigungen, Knochenmarksuppression, gastrointestinalen Schädigungen und auch zur Ototoxizität.

Cisplatin wirkt in mehreren in vitro- und in vivo-Testsystemen mutagen. Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch im Menschen auftreten. Patienten im geschlechtsreifen Alter sollten während und bis zu 6 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen. In Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte wirkt Cisplatin karzinogen.

Cisplatin besitzt embryotoxische und teratogene Wirkung.

L01XA02 Carboplatin

INN-Bezeichnung (engl.): Carboplatin

CAS-Nr.: 41575-94-4

IUPAC: azanide, cyclobutane-1,1-dicarboxylic acid, platinum

logK_{OW}: -0,46 (kalk.)

Abb. 66: Carboplatin (L01XA02)

Synonyme: 1,1-Cyclobutanedicarboxylate diamine platinum(II); 1,1-Cyclobutanedicarboxylatodiammineplatinum (II); CBDCA; cis-(1,1-Cyclobutanedicarboxylato)diammineplatinum (II); cis-Diammin(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platin; cis-Diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum (II); diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato(2-)-O,O'), (SP-4-2)-; Paraplatin

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *axicarb* zusammengefasste InformationenWirkprinzip

Carboplatin besitzt ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d.h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNA-Strängen und innerhalb eines DNASTranges selbst.

Pharmakokinetik

Nach der Verabreichung von Carboplatin besteht beim Menschen eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen des Gesamt- und des freien ultrafiltrierbaren Platins. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve lässt für Gesamtplatin ebenfalls eine lineare Beziehung zur Dosis erkennen. Wiederholte Dosen an vier aufeinanderfolgenden Tagen verursachten keine Platinakkumulation im Plasma. Nach der Verabreichung von Carboplatin betrugen die Werte für die terminale Eliminations-Halbwertszeit von freiem ultrafiltrierbarem Platin und Carboplatin beim Menschen rund 6 h bzw. 1,5 h. Während der initialen Phase liegt der größte Teil des freien ultrafiltrierbaren Platins als Carboplatin vor. Die terminale Halbwertszeit für Gesamtplatin im Plasma beträgt 24 h. Rund 87% des Platin-Plasma-spiegels werden innerhalb von 24 h nach der Verabreichung an Proteine gebunden. Carboplatin wird in erster Linie mit dem Urin ausgeschieden; ungefähr 70% des verabreichten Platins werden innerhalb von 24 h wiedergefunden. Der Großteil des Wirkstoffs wird innerhalb der ersten 6 h ausgeschieden. Die Gesamtkörper- und die renale Clearance von freiem ultrafiltrierbarem Platin korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate, jedoch nicht mit der tubulären Sekretion.

Toxikologie

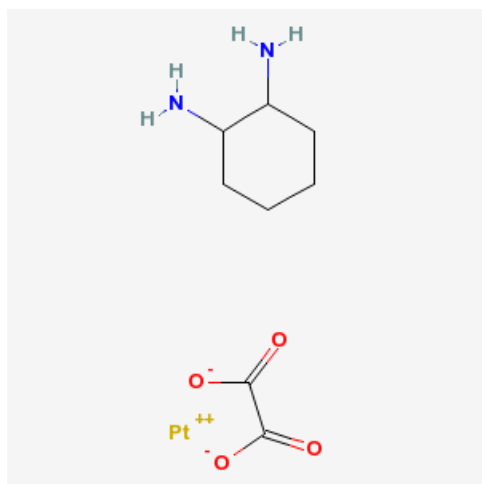
Bei Tieren fanden sich Symptome einer akuten Toxizität in Erbrechen, Anorexie, Adipsie, Haltungsveränderungen, Atemstörungen und Diarrhoe. Zu den Symptomen einer Langzeittoxizität zählen Knochenmarksuppression, Schwächung des Immunsystems, Nekrose der Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes, Abnahme des Körpergewichts, Erhöhungen der Spiegel der Leberenzyme und des Harnstoff-Stickstoffs, Blutungen, bakterielle Infektionen, Bronchitis, Netzhautschädigung, leichte Ototoxizität und Nierenschädigung. Carboplatin ruft zytogenetische Effekte hervor, die neben der bestehenden mutagenen Wirkung eine kanzerogene Wirkung vermuten lassen.

Es wurden dosisabhängige Zunahmen der Toxizität für Mutter und Föten beobachtet. Veränderungen des Fötus umfassen Veränderungen von Gewicht und Körperlänge, Erhöhungen der Inzidenz und Schwere von Anomalien des Skeletts und innerer Organe. Unter Dosen von mehr als 4 mg/kg·d wurden spontane Aborte fast aller Föten und schwerer Skelettmissbildungen der überlebenden Föten beobachtet.

Weitere Informationen aus Drugbank

Carboplatin ist bei parenteraler Aufnahme toxisch, möglicherweise auch bei Inhalation oder Hautkontakt. Möglichkeit reproduktionstoxischer Wirkungen oder Sensibilisierungen. LD₅₀ (in mg/kg_{KG}): Ratte p.o. 343, Ratte s.c. 72 und Maus i.p. 118. Die Proteinbindung ist sehr niedrig und die Halbwertszeit (Exkretion) liegt bei 1,1–2 h.

L01XA03 Oxaliplatin



INN-Bezeichnung (engl.): Oxaliplatin

CAS-Nr.: 61825-94-3

IUPAC: ethanedioate; platinum(+4)cation; (2-azanidylcyclohexyl)azanide

logK_{OW}: –

Abb. 67: Oxaliplatin (L01XA03)

Synonyme: [(1R,2R)-1,2-Cyclohexandiamin-N,N'] [oxalato(2-)-O,O']platin; DACPLAT; Eloxatin; Oxalatoplatin; Oxalatoplatinum

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Eloxatin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu einer neuen Klasse von Platinderivaten, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan (DACH) und einer Oxalatgruppe komplexiert ist. Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexan-1,2-diamin-kN,kN'] [ethandioato(2-)-kO¹,kO²]platin. Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (in vitro) und antitumoraler Wirkungen (in vivo). Oxaliplatin weist auch in vitro und in vivo Aktivität in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen auf. Eine synergistische zytotoxische Wirkung in Kombination mit Fluorouracil wurde in vitro und in vivo beobachtet. Aus Studien zum Wirkungsmechanismus von Oxaliplatin, obwohl dieser noch nicht restlos geklärt ist, geht hervor, dass Aquo-Derivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit DNA interagieren und Inter- und Intrastrang-Quervernetzungen bilden, die einen Abbruch der DNA-Synthese bewirken, was zu Zytotoxizität und antitumoraler Wirkung führt.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Platinspezies wurde nicht bestimmt. Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wiedergefunden, die restlichen 85 % werden rasch in die Gewebe verteilt oder im Urin ausgeschieden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und im Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erneuerungszeit von Erythrozyten und Serumalbumin bestimmt werden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85 mg/m² alle 2 Wochen noch nach 130 mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Steady State war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intraindividuelle Streuung ist in der Regel gering. Die Biotransformation in vitro scheint das Ergebnis eines nicht enzymatischen Abbaus zu sein, und es gibt keine Anzeichen eines Cytochrom-P450-vermittelten Abbaus des Diaminocyclohexan-(DACH)-Ringes. Im Patienten wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz in ultrafiltriertem Plasma nicht nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe, wurden im Blutkreislauf gefunden, zu späteren Zeitpunkten auch einige inaktive Verbindungen. Das Platin wird vorwiegend renal eliminiert. Die Clearance erfolgt im Wesentlichen innerhalb von 48 h nach Verabreichung. Am fünften Tag konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und weniger als 3 % in den Fäzes wiedergefunden werden.

Toxikologie

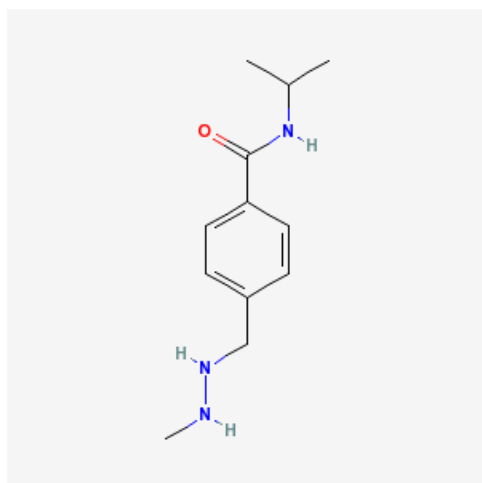
Zielorgane, die in präklinischen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) bei Einmal- und Mehrfachgabe identifiziert wurden, umfassten das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Niere, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Die Toxizitäten in diesen Organen bei Tieren entsprachen denen anderer Platinver-

bindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung humaner Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Wirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen electrophysiologische Störungen mit tödlichem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund vorkam, sondern auch weil Dosen, vergleichbar denen, die beim Hund tödliche Kardiotoxizität hervorrufen ($150 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$), vom Menschen gut toleriert wurden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na-Kanälen beruhen.

Oxaliplatin war in Säugetier-Testsystemen mutagen und klastogen und führte zu embryofötaler Toxizität bei Ratten. Obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt wurden, wird Oxaliplatin als wahrscheinliches Karzinogen angesehen.

L01XB Methylhydrazine

L01XB01 Procarbazine



INN-Bezeichnung (engl.): Procarbazine

CAS-Nr.: 671-16-9

IUPAC: 4-[(2-methylhydrazinyl)methyl]-N-propan-2-yl-benzamide

$\log K_{OW}$: 0,53 (kalk.)

Abb. 68: Procarbazine (L01XB01)

Synonyme: Ibenzmethazine hydrochloride; IBZ; Matulane; MBH; MIH Hydrochloride; Nathulane; Natulan hydrochloride; Natulanar; Natunalar; n-isopropyl-alpha-(2-methylhydrazino)-para-Toluamide; PCB hydrochloride; PCX

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Natulan* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Procarbazine ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen. Die Substanz ist ein Zellzyklus-spezifisches (S-Phase) Zytostatikum mit verschiedenen Wirkrichtungen. Procarbazine hemmt sowohl die Inkorporation von kleinen DNA-Präkursoren als auch die RNA- und Protein-Synthese. Procarbazine vermag die DNA auch direkt durch eine Alkylierungsreaktion zu schädigen. Procarbazine ist ein

"Prodrug", welches durch Metabolisierungsvorgänge aktiviert werden muss. Die Aktivierungsschritte sind bislang noch nicht vollständig bekannt. Einen ersten Schritt stellt die Oxidation der Hydrazingruppe dar, die zur Bildung einer Azo-Verbindung führt. Dieser Schritt kann sowohl enzymatisch durch Reaktion mit dem Cytochrom-P450-System der Leber als auch spontan in Gegenwart von molekularem Sauerstoff erfolgen. Weitere Metabolisierung führt zu Methylazoxy- und Benzylazoxy-Verbindungen mit hoher zytotoxischer Aktivität sowie zur Bildung entweder eines Benzyl-diazonium-Ions oder eines Methyl- oder eines 4-N-Isopropylcarbamoyl-benzyl-Radikals. Es wird ferner vermutet, dass die Methylazoxyverbindung zur Freisetzung einer Diazomethan-ähnlichen Verbindung führt, die über stark methylierende Eigenschaften verfügt. Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang postuliert, dass Procarbazin auf diese Weise die Transmethylierung von Methylgruppen des Methionins in die t-RNA zu hemmen vermag. Der daraus resultierende Defekt der t-RNA kann zum Abbruch der Proteinsynthese führen. Zudem kann Procarbazin direkt die DNA schädigen. Die kovalente DNA-Bindung eines oder mehrerer aktiver Metabolite wird als Wirkmechanismus von Procarbazin angesehen. So führt Procarbazin zu DNA-Einzelstrangbrüchen und hemmt die Translation und Transkription, wobei ungeklärt ist, ob es sich hierbei um sekundäre Effekte handelt. Aber auch aktiviertes Procarbazin kann Chromosomenschäden wie Translokationen und Chromatidbrüche verursachen. Diese Wirkungen werden als verantwortlich für die mutagenen und karzinogenen Effekte des Procarbazin angesehen. In-vivo- Experimente haben gezeigt, dass Procarbazin eine Hemmung von DNA-, RNA- und Proteinsynthese verursachen kann. Zusätzlich ist Procarbazin ein schwacher Inhibitor des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) im Zentralnervensystem.

Toxikologie

Procarbazin wirkt bevorzugt auf proliferierende Zellen, daher kommt es vor allem zu Knochenmarkdepression, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes und den Haarfollikeln, sowie zu schädigenden Effekten an den Gonaden. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Procarbazin zur Fertilität, Embryotoxizität und Teratogenität ergaben bei verschiedenen Tierspezies Hinweise auf ein embryotoxisches und teratogenes Potenzial sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. Bei den Nachkommen behandelter weiblicher Ratten erwies sich Procarbazin als transplazentares neurotropes Kanzerogen. Procarbazin erwies sich in verschiedenen Tests zur Mutagenität in vitro und in vivo als mutagener Wirkstoff. Eine krebserzeugende Wirkung ist für Procarbazin tierexperimentell in verschiedenen Spezies nachgewiesen.

Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation von Procarbazin wird die maximale Konzentration im Plasma nach etwa 60 min erreicht. Es kommt zu einer raschen Verteilung in die Leber, die Nieren, das Intestinum und die Haut. Eine Äquilibration zwischen Plasma und Liquor erfolgt innerhalb von 15–30 min. Procarbazin wird nach parenteraler Gabe sehr schnell metabolisiert. Nach intravenöser Gabe von Procarbazin beträgt die Halb-

wertszeit im Plasma 7 min. Procarbazin wird innerhalb von 24 h zu etwa 70 % renal als inaktives N-Isopropyl-terephthalsäuremonoamid ausgeschieden, das aus Azoprocabazin über das entsprechende Hydrazon gebildet wird. Bei radioaktiver Markierung der N-Methylgruppe werden etwa 30 % der Radioaktivität als [^{14}C]-CO₂ abgeatmet. Die Exkretion über die Fäces ist mit 4–12 % innerhalb von 96 h minimal. Procarbazin wird unter geeigneten Bedingungen in wässriger Lösung bei Anwesenheit von molekularem Sauerstoff spontan bzw. im Organismus durch Cytochrom P450 zur korrespondierenden Azo-Verbindung oxidiert. Die spontane Umwandlung in wässriger Lösung führt zur Bildung von Wasserstoffperoxid. Die weitere Metabolisierung, die hauptsächlich in der Leber stattfindet, führt zu Azoxy-Verbindungen, die über eine potente zytotoxische Aktivität verfügen. In Leberperfusionsstudien konnte gezeigt werden, dass Procarbazin fast vollständig zum Azo-Metaboliten umgewandelt wird. Die in der Konzentrations-Zeit-Kurve relativ niedrigen Konzentrationen der Azo- und Azoxyverbindungen sind Ausdruck der hohen Lipophilie dieser Substanzen, die sich in einem hohen Verteilungsvolumen darstellt. Beide Metabolite erscheinen daher im Hirngewebe bereits nach 10–30 min. Der Hauptmetabolit des Procarbazin bei der Ratte und beim Menschen, der 70 % des applizierten Procarbazin ausmacht, ist N-Isopropyl-terephthalsäuremonoamid. Die Metabolisierung von Procarbazin erfolgt durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber. Zum Übergang von Procarbazin in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Es gilt jedoch als sehr wahrscheinlich, dass Procarbazin und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Für Azoprocabazin aus Natulan-Kapseln wurde die relative Bioverfügbarkeit mit 95,1±31,7 % gegenüber einer Trinklösung bestimmt. Die Halbwertszeit des Azoprocabazins wurde in dieser Untersuchung mit 3 h bestimmt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Procarbazin wird schnell und vollständig absorbiert. Die Toxizität (Ratte, p.o.) ist LD₅₀ = 785 mg/kg. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 10 min.

L01XC Monoklonale Antikörper

Alle monoklonalen Antikörper sind Proteine, für die keine Strukturformel angegeben wird.

L01XC01 Edrecolomab

INN-Bezeichnung (engl.): Edrecolomab

CAS-Nr.: 156586-89-9

IUPAC: –

logK_{ow}: –

Synonyme: –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen).

L01XC02 Rituximab

INN-Bezeichnung (engl.): Rituximab

CAS-Nr.: 174722-31-7

IUPAC: Chimeric murine/human monoclonal anti-CD20 antibody

logK_{OW}: -0,41 (kalk.)

Synonyme: AntiCD20; Ig gamma-1 chain C region; Immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal IDEC-C2BB γ 1-chain anti-human antigen CD 20), disulfide with human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 κ -chain, dimer

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *MabThera* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran- Antigen CD20, ein nicht-glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf $\geq 95\%$ aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) des B-Zell-Typs exprimiert. CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fc γ -Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst. Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von MabThera unter den Normalwert. Bei Patienten, die wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren, begannen sich die B-Zellen innerhalb von 6 Monaten Behandlung zu regenerieren, wobei 9–12 Monate nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen wurden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde nach zwei Infusionen von 1.000 mg MabThera im Abstand von 14 d eine sofortige B-Zell-Depletion im peripheren Blut beobachtet. Die B-Zellwerte im peripheren Blut begannen ab Woche 24 anzusteigen und eine sichtbare Repopu-

lation wurde bei der Mehrzahl der Patienten bis zur Woche 40 beobachtet, unabhängig davon, ob MabThera als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wurde.

Pharmakokinetik

Untersuchungen an Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten (Einzeldosen zu 10, 50, 100 oder 500 mg/m²), zeigten, dass sich die Serumspiegel und die Halbwertszeit von Rituximab proportional zur Dosis verhielten. Bei einer Dosierung von 375 mg/m² einmal wöchentlich während 4 Wochen betrug die durchschnittliche Serumhalbwertszeit nach der ersten Infusion 76,3 h (Bereich 31,5–152,6 h) und nach der vierten Infusion 205,8 h (Bereich 83,9–407,0 h). Die C_{max} betrug nach der ersten bzw. vierten Infusion durchschnittlich 205,6±59,9 µg/ml beziehungsweise 464,7±119,0 µg/ml. Die durchschnittliche Serumclearance nach der ersten bzw. vierten Infusion betrug 0,0382±0,0182 l/h bzw. 0,0092±0,0033 l/h. Die Variabilität der Serumspiegel war jedoch groß. Üblicherweise war Rituximab 3–6 Monate lang nachweisbar. Bei rheumatoider Arthritis betrug die durchschnittliche terminale Halbwertszeit im Anschluss an zwei intravenöse Infusionen von Rituximab zu je 1.000 mg im Abstand von zwei Wochen 20,8 d (Bereich 8,58–35,9 d), die durchschnittliche systemische Clearance belief sich auf 0,23 l/d (Bereich 0,091–0,67 l/d) und das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht auf 4,6 l (Bereich 1,7–7,51 l). Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik anhand der gleichen Daten ergab ähnliche Durchschnittswerte für die systemische Clearance und die Halbwertszeit, nämlich 0,26 l/d bzw. 20,4 d. Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik ergab, dass die Körperoberfläche und das Geschlecht die signifikantesten Kovariaten waren, mit denen sich die interindividuellen Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter erklären ließen. Nach Abgleich der Körperoberflächen hatten männliche Probanden ein größeres Verteilungsvolumen und eine schnellere Clearance als weibliche Probanden. Im Anschluss an die zweimalige intravenöse Verabreichung von Rituximab in Dosen von 500 mg bzw. 1.000 mg im Abstand von zwei Wochen wurden folgende Werte gemessen: durchschnittliche C_{max}-Werte 183 µg/ml (Bereich 81,8–279 µg/ml) bzw. 370 µg/ml (212–637 µg/ml), sowie durchschnittliche Halbwertszeiten von 17,9 d (Bereich 12,3–31,3 d) bzw. 19,7 d (Bereich 12,3–34,6 d).

Toxikologie

Es konnte gezeigt werden, dass Rituximab für das auf B-Zellen vorhandene CD20-Antigen hochspezifisch ist. In Toxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen wurde keine andere Wirkung als der erwartete pharmakologische B-Zell-Verlust im peripheren Blut und im Lymphgewebe beobachtet. Studien über die Entwicklungstoxizität sind bei Cynomolgus-Affen durchgeführt worden, denen Dosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurden (Behandlung vom 20.–50. Trächtigkeitstag), ohne dass Hinweise auf eine fötale Toxizität aufgrund von Rituximab beobachtet wurden. Hingegen wurde ein dosisabhängiger pharmakologischer Rückgang der B-Zellen in den lymphatischen Organen der Föten festgestellt, der postnatal persistierte und bei den neugeborenen Tieren von einem Abfall der IgG-Spiegel begleitet war. Bei diesen

Tieren normalisierte sich die Anzahl der B-Zellen innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt, ohne die Immunisierungsreaktion zu beeinträchtigen. Es wurden keine Langzeituntersuchungen an Tieren durchgeführt, die das karzinogene Potenzial oder die Wirkung von Rituximab auf die männliche oder weibliche Fertilität bestimmen. Standardtests zur Untersuchung der Mutagenität wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Aufgrund seiner Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Rituximab ein mutagenes Potenzial aufweist.

L01XC03 Trastuzumab

INN-Bezeichnung (engl.): Trastuzumab

CAS-Nr.: 180288-69-1

IUPAC: Humanized anti-HER2 antibody

logK_{OW}: -0,41 (kalk.)

Synonyme: Anti HER2; Herceptin; Ig gamma-1 chain C region; Immunglobulin G1 (human-mouse monoclonal rhuMab HER2 γ 1-chain anti-human p-185^{c-erbB2}receptor), disulfide with human-mouse monoclonal rhuMab HER2 light chain, dimer

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Herceptin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Trastuzumab ist ein rekombinanter humanisierter IgG1 monoklonaler Antikörper gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2). Die extrazelluläre Domäne des Rezeptors (ECD, p105) kann in den Blutstrom freigesetzt und in Serumproben gemessen werden. Sowohl in in-vitro-Versuchen wie auch am Tier wurde nachgewiesen, dass Trastuzumab die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 überexprimieren, hemmt. Darüber hinaus ist Trastuzumab ein hochwirksamer Mediator für Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). In vitro wurde belegt, dass im Vergleich zu Krebszellen ohne HER2-Überexpression eine Trastuzumab-vermittelte ADCC vorzugsweise an HER2-überexprimierenden Krebszellen wirksam wird.

Pharmakokinetik

Einmal wöchentlich verabreichte intravenöse Kurzzeiteinfusionen von 10, 50, 100, 250 und 500 mg Trastuzumab bei Patienten belegten ein dosisabhängiges pharmakokinetisches Profil. Die Halbwertszeit von Herceptin liegt bei etwa 28,5 d (95%-Konfidenzintervall 25,5–32,8 d). Die Auswaschperiode beträgt bis zu 24 Wochen (95%-Konfidenzintervall 18–24 Wochen). Die Steady State-Pharmakokinetik sollte nach ungefähr 20 Wochen erreicht sein (95%-Konfidenzintervall 18–24 Wochen). Bei metastasiertem Brustkrebs betrug die geschätzte mittlere AUC 578 mg/l pro Tag und die geschätzte maximale und minimale Konzentration betrug im Mittel 110 mg/l

beziehungsweise 66 mg/l. Bei Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium, welche Herceptin mit einer Initialdosis von 8 mg/kg und anschließenden Dosen von 6 mg/kg alle drei Wochen erhalten hatten, wurden im Steady State Tiefstspiegel von 63 ng/ml im 13. Behandlungszyklus (Woche 37) erreicht. Die Konzentrationen waren vergleichbar zu den früher bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs berichteten. Die Clearance nahm mit zunehmender Dosis ab. In klinischen Prüfungen mit einer Initialdosis von 4 mg/kg Trastuzumab, gefolgt von einer weiteren wöchentlichen Dosis von 2 mg/kg, betrug die mittlere Clearance 0,225 l/d. Das Verteilungsvolumen entsprach in allen klinischen Prüfungen etwa dem Serumvolumen, ca. 2,95 l.

Toxikologie

In Studien von bis zu 6 Monaten ergab sich kein Anhaltspunkt für eine akute Toxizität oder Toxizität bei wiederholter Dosierung, und Studien zur Teratogenität, weiblichen Fertilität und Toxizität am Ende der Gestation und zur Plazentagängigkeit lieferten keinen Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität. Herceptin ist nicht genotoxisch. Es wurden keine Langzeit-Tierversuche zum kanzerogenen Potenzial von Herceptin und zu seinem Einfluss auf die Fruchtbarkeit männlicher Tiere durchgeführt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Trastuzumab wird höchstwahrscheinlich durch Opsonisierung durch das retikulo-endotheliale System entfernt und die Halbwertszeit beträgt 2–12 d.

L01XC04 Alemtuzumab

INN-Bezeichnung (engl.): Alemtuzumab

CAS-Nr.: 126775-97-1

IUPAC: Humanized anti-CD52 antibody

logK_{ow}: -0,43 (kalk.)

Synonyme: Campath; Genetically engineered human Immunglobulin G1 κ (human-rat monoclonal IgG1 κ anti-human antigen CD 52)

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *MabCampath* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Dieses Arzneimittel wurde unter "außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden. Alemtuzumab ist ein gentechnologisch hergestellter, humanisierter monoklonaler IgG1-Kappa-Antikörper, der spezifisch an ein 21- bis 28-kD-Glyko-

protein (CD52) auf der Zelloberfläche von Lymphozyten bindet, das primär auf der Oberfläche von normalen und malignen B- und T-Lymphozyten im peripheren Blut exprimiert wird. Alemtuzumab wurde durch Insertion von sechs Komplementarität-determinierenden Regionen eines monoklonalen IgG2a-Antikörpers von der Ratte in ein menschliches IgG1-Immunglobulinmolekül hergestellt. Alemtuzumab bewirkt die Lyse von Lymphozyten, indem es an CD52, ein stark exprimiertes, nicht modulierendes Antigen bindet, das auf der Oberfläche praktisch aller B- und T-Lymphozyten sowie von Monozyten, Thymozyten und Makrophagen vorkommt. Der Antikörper führt durch Komplementfixierung und eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität zur Lyse der Lymphozyten. Das Antigen wird von einem kleinen Teil (<5%) der Granulozyten, nicht jedoch von Erythrozyten oder Thrombozyten exprimiert. Alemtuzumab scheint die hämatopoetischen Stammzellen oder Vorläuferzellen nicht zu schädigen.

Pharmakokinetik

MabCampath wurde als zweistündige intravenöse Infusion nach dem empfohlenen Dosierungsschema (beginnend mit 3 mg und ansteigend auf 30 mg, dreimal wöchentlich, bis zu 12 Wochen lang) verabreicht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von MabCampath folgten einem 2-Kompartiment-Modell und zeigten eine nicht lineare Eliminationskinetik. Nach der letzten 30-mg-Dosis betrug das mittlere Distributionsvolumen im Steady State 0,15 l/kg (Bereich: 0,1–0,4 l/kg), was darauf schließen lässt, dass vor allem eine Verteilung in die Extrazellulärflüssigkeit und das Plasma erfolgte. Die systemische Clearance nahm bei wiederholter Gabe auf Grund der herabgesetzten rezeptorvermittelten Clearance (d.h. auf Grund des Rückgangs von CD52- Rezeptoren im peripheren Blut) ab. Mit einer wiederholten Gabe und der hieraus resultierenden Erhöhung der Plasmakonzentration näherte sich die Ausscheidungsrate einer Kinetik nullter Ordnung. Die Halbwertszeit lag bei 8 h (Bereich: 2–32 h) nach der ersten 30-mg-Dosis und bei 6 d (Bereich: 1–14 d) nach der letzten 30-mg-Dosis. Die Steady State-Konzentrationen wurden nach ca. 6 Wochen Behandlung erreicht.

Toxikologie

Die präklinische Untersuchung von Alemtuzumab in Tierversuchen hat sich auf Grund der mangelnden Expression des CD52-Antigens bei Nicht-Primaten auf Studien an Affen der Spezies *Macacus cynomolgus* beschränkt. Am häufigsten trat im Zusammenhang mit der Therapie bei dieser Spezies eine Lymphozytopenie auf. Im Vergleich zu Einzeldosisuntersuchungen wurde bei Studien mit wiederholter Gabe eine leicht kumulative Wirkung auf den Grad der Lymphozytendepletion beobachtet. Die Lymphozytendepletion war nach Ende der Behandlung rasch reversibel. Eine reversible Neutropenie wurde nach täglicher intravenöser oder subkutaner Gabe über einen Zeitraum von 30 d, nicht jedoch nach Einzeldosen oder täglichen Gaben über einen Zeitraum von 14 d beobachtet. Eine Fab-Fragment-Bindung von MabCampath wurde im lymphatischen Gewebe und im mononukleären Phagozytensystem beobachtet. Eine signifikante Fab-Fragment- Bindung wurde auch im männlichen

Genitaltrakt (Epididymis, Sperma, Samenblase) und im Bereich der Haut festgestellt. Darüber hinaus ergaben die oben genannten Toxizitätsstudien keine für den klinischen Einsatz relevanten Informationen. Kurz- oder langfristige Tierversuche zur Untersuchung des tumorigenen und mutagenen Potenzials von MabCampath wurden nicht durchgeführt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Höchstwahrscheinlich entfernt durch Opsonisierung über das retikuloendotheliale System nach Bindung durch B- oder T-Lymphozyten. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt ca. 288 h.

L01XC05 Gemtuzumab

INN-Bezeichnung (engl.): Gemtuzumab

CAS-Nr.: 220578-59-6

IUPAC: Humanized chimeric anti-CD33 antibody

logK_{OW}: –

Synonyme: anti-CD33; Gemtuzumab ozogamicin; Mylotarg

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Verwendung bei der Behandlung von akuter myeloider Leukämie (AML). Gemtuzumab bindet an das CD33-Antigen, welches bei über 80 % der Patienten mit AML auf der Oberfläche leukämischer Zellen exprimiert wird. Das CD33-Antigen wird nicht auf pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen oder auf nicht-hämatopoetischen Zellen exprimiert. Bei der Bindung an das CD33-Antigen entsteht ein Komplex, der endozytiert wird. Danach wird das Calicheamicin-Derivat aus den Lysosomen myeloider Zellen freigesetzt. Dieses bindet an die kleine Furche der DNA und verursacht Doppelstrangbrüche sowie Zelltod. Wird höchstwahrscheinlich durch Opsonisierung durch das retikuloendotheliale System entfernt.

L01XC06 Cetuximab

INN-Bezeichnung (engl.): Cetuximab

CAS-Nr.: 205923-56-4

IUPAC: Humanized anti-EGF receptor (EGFr) antibody

logK_{OW}: -0,41/– (exp./kalk.)

Synonyme: Anti EGFR; Ig gamma-1 chain C region; Erbitux; Immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal C225 γ 1-chain anti-human epidermal growth factor receptor), disulfide with human-mouse monoclonal C225 κ -chain, dimer

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Erbitux* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist. EGFR-Signalwege sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt. Cetuximab bindet an den EGFR mit einer ungefähr 5–10fach höheren Affinität als endogene Liganden. Cetuximab blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors. Es induziert die Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Abregulierung führen. Außerdem kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-exprimierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) vermitteln. Cetuximab bindet nicht an andere Rezeptoren der HER-Familie. Sowohl in vitro als auch in vivo hemmt Cetuximab die Proliferation und induziert die Apoptose EGFR-exprimierender humaner Tumorzellen. In vitro hemmt Cetuximab die Produktion von Angiogenesefaktoren durch Tumorzellen und blockiert die endotheliale Zellmigration. In vivo hemmt Cetuximab die Expressierung von Angiogenesefaktoren durch Tumorzellen und reduziert die Neuvaskularisierung und Metastasierung von Tumoren.

Pharmakokinetik

Cetuximab zeigte bei einmal wöchentlicher intravenöser Infusion in Dosierungen von 5–500 mg/m²_{KOF} eine dosisabhängige Kinetik. Bei Verabreichung einer Initialdosis von 400 mg/m²_{KOF} entsprach das mittlere Verteilungsvolumen in etwa dem Intravasalraum (2,9 l/m², Streubereich 1,5–6,2 l/m²). Die C_{max} lag im Mittel ($\pm$ Standardabweichung) bei 185 $\pm$ 55 μ g/ml. Die mittlere Clearance betrug 0,022 l·h⁻¹·m⁻²_{KOF}. Cetuximab hat eine lange Eliminationshalbwertszeit von 70–100 h bei Verabreichung der Zieldosis. Steady State-Serumkonzentrationen wurden nach dreiwöchiger Cetuximab-Monotherapie erreicht. Die C_{max} lag in der 3. Woche bei durchschnittlich 155,8 μ g/ml und in der 8. Woche bei 151,6 μ g/ml, während die entsprechenden C_{min}-Werte 41,3 bzw. 55,4 μ g/ml betrugen. Es wurden verschiedene Stoffwechselwege beschrieben, die an der Metabolisierung von Antikörpern beteiligt sein können. Allen gemein ist der Abbau des Antikörpers im Organismus in kleinere Moleküle, also in kleine Peptide oder Aminosäuren.

Toxikologie

Hauttoxizität war der Hauptbefund einer an Cynomolgusaffen durchgeführten chronischen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung von klinisch relevanten Dosierungen. Bei den Affen, die bis zu 17fach höhere Blutspiegel als unter dem

Standardtherapieschema beim Menschen aufwiesen, verursachte Cetuximab schwere Hauttoxizität und letale Komplikationen. Präklinische Daten zur Gentoxizität und lokalen Verträglichkeit nach unbeabsichtigtem Gebrauch über nicht vorgesehene Verabreichungswege ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zum kanzerogenen Potenzial von Cetuximab sowie zur Abklärung einer eventuellen Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität oder des teratogenen Potenzials der Substanz wurden keine formalen Tierstudien durchgeführt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 114 h.

L01XC07 Bevacizumab

INN-Bezeichnung (engl.): Bevacizumab

CAS-Nr.: 216974-75-3

IUPAC: Humanized anti-VEGF antibody

logK_{ow}: –

Synonyme: Immunglobulin G 1 (human-mouse monoclonal rhuMAb-VEGF γ -chain anti-human vascular endothelial growth factor), disulfide with human-mouse monoclonal rhuMAb-VEGF light chain, dimer; Avastin; antiVEGF

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Avastin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird.

Pharmakokinetik

In sämtlichen klinischen Prüfungen wurde Bevacizumab als i.v.-Infusion appliziert. Die Infusionsgeschwindigkeit richtete sich nach der Verträglichkeit, mit einer Dauer von 90 min für die erste Infusion. Die Pharmakokinetik von Bevacizumab war in einem Dosisbereich von 1–10 mg/kg linear. Das Volumen des zentralen Kompartiments (V_c) betrug 2,92 l. Die Auswertung des Metabolismus von Bevacizumab bei Kaninchen nach einer i.v. Einmaldosis von ¹²⁵I-Bevacizumab weist darauf hin, dass dessen Stoffwechselprofil demjenigen eines nativen, nicht VEGF-bindenden IgG-Moleküls entspricht. Die Clearance von Bevacizumab betrug 0,231 l/d. Das Volumen des zentralen Kompartiments (V_c) und die Clearance entsprechen einer anfänglichen

Halbwertszeit von 1,4 d und einer terminalen Halbwertszeit von etwa 20 d. Diese Halbwertszeit stimmt mit der terminalen Eliminationshalbwertszeit für humanes endogenes IgG überein, das bei 18–23 d liegt.

Toxikologie

In Studien mit einer Dauer von bis zu 26 Wochen bei Cynomolgus-Makaken wurden bei Jungtieren mit offenen Wachstumsfugen Epiphysendysplasien beobachtet, und zwar mit Bevacizumab-Konzentrationen im Serum, die im Mittel unter den Werten lagen, die mit den empfohlenen humantherapeutischen Serumkonzentrationen zu erwarten sind.

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des mutagenen und karzinogenen Potenzials von Bevacizumab durchgeführt. Es wurden keine speziellen Studien bei Tieren zur Beurteilung des Einflusses auf die Fruchtbarkeit durchgeführt. Es kann jedoch eine unerwünschte Wirkung auf die weibliche Fruchtbarkeit erwartet werden, weil in Toxizitätsstudien bei wiederholter Verabreichung bei Tieren gezeigt wurde, dass die Reifung der Ovarfollikel gehemmt wird, Gelbkörperchen reduziert sind oder ganz fehlen und daher die Ovar- und Uterusgewichte reduziert und auch die Zahl der Menstruationszyklen verringert sind. Bevacizumab hat sich bei Applikation beim Kaninchen als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Zu den beobachteten Wirkungen zählen Reduzierungen der Körpergewichte von Muttertieren und Foeten, eine erhöhte Zahl von Foetusresorptionen und eine erhöhte Häufigkeit von spezifischen foetalen Wachstums- und Skelettmissbildungen. Unerwünschte Wirkungen auf den Foeten wurden bei allen untersuchten Dosisstärken beobachtet, wobei die niedrigste Dosis zu durchschnittlichen Serumkonzentrationen führte, die etwa 3-mal höher sind als bei Menschen, die alle 2 Wochen 5 mg/kg erhalten.

Weitere Informationen aus Drugbank

Höchstwahrscheinlich durch Opsonisierung über der retikuloendotheliale System entfernt oder durch menschliche Anti-Maus-Antikörper.

L01XC08 Panitumumab

INN-Bezeichnung (engl.): Panitumumab

CAS-Nr.: 339177-26-3

IUPAC: –

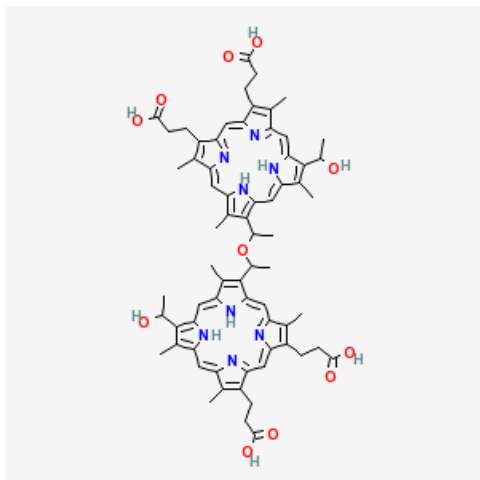
logK_{OW}: –

Synonyme: –

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (keine weiteren Informationen dazu)

L01XD Mittel für die photodynamische Therapie

L01XD01 Porfimer-Natrium



INN-Bezeichnung (engl.): Porfimer sodium

CAS-Nr.: 87806-31-3

IUPAC: –

logK_{OW}: 2,8/4,8 (exp./kalk.)

Abb. 69: Porfimer-Natrium (L01XD01)

Synonyme: DHE; DHP ether; Dihematoporphyrin ether; Photofrin; Vercuronium

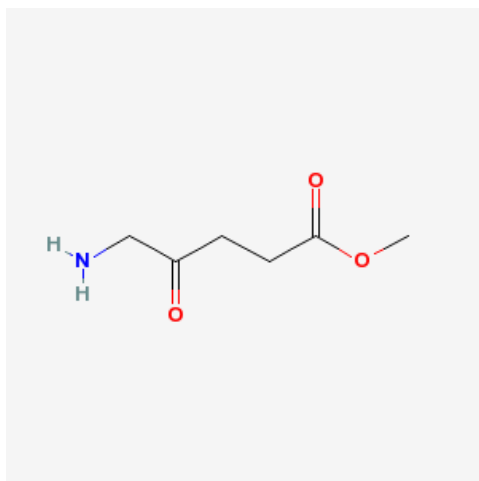
Die Fachinformationen für Medikamente (z.B. *Photofrin*) lagen nicht vor, dafür aber folgende Warnhinweise (aus IfAp)

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Schwangerschaft:

S04: Keine ausreichenden Erfahrungen in der Schwangerschaft. Keine Hinweise auf erhöhtes embryotoxisches / teratogenes Risiko beim Tier. (1. Trimenon).

Weitere Informationen aus Drugbank:

Porfimer ist ein photosensibilisierender Wirkstoff in der photodynamischen Therapie (PDT) von Tumoren. Die zytotoxischen und Antitumor-Wirkungen sind licht- und sauerstoffabhängig. Die Zellzerstörung ist eine Folge von Radikalbildungen. Diese können entstehen, wenn Porfimer durch Lichtabsorption angeregtes Porphyrin bildet. Durch Spin-Transfer von Porfimer auf molekularen Sauerstoff kann angeregter Singulett-Sauerstoff entstehen. Nachfolgende Radikalreaktionen können Superoxid und Hydroxyl-Radikale bilden. Tumorgewebe kann dabei in zweiter Linie ebenfalls durch ischämische Nekrose absterben – durch Thromboxan A₂-vermittelten Gefäßverschluss.

L01XD03 Methylaminolevulinat

INN-Bezeichnung (engl.): Methylaminolevulinate

CAS-Nr.: 33320-16-0

IUPAC: methyl 5-amino-4-oxo-pentanoate

logK_{OW}: -1,2/-1,29 (exp./kalk.)

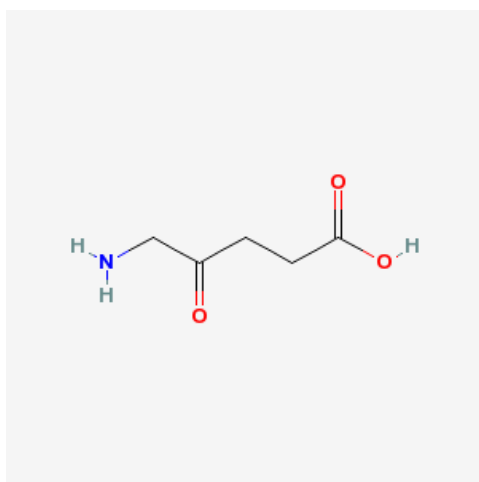
Abb. 70: Methylaminolevulinat (L01XD03)

Synonyme: Aminolevulinic acid methyl ester; Metvix

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Topische Anwendung in Kombination mit 570–670 nm Rotlicht-Behandlung. Der Wirkstoff (ein Prodrug) wird nach Applikation der Salbe zu photoaktiven Porphyrinen metabolisiert (PAP). Diese akkumulieren intrazellulär in geschädigtem Hautgewebe. Intrazelluläre Porphyrine (inkl. PpIX) sind photoaktiv, fluoreszierend und können nach Lichtaktivierung in Gegenwart von Sauerstoff Singulett-Sauerstoff bilden, der Zellschäden verursacht, insbesondere an Mitochondrien. Durch Spin-Transfer von Porphyrin auf molekularen Sauerstoff kann angeregter Singulett-Sauerstoff entstehen. Nachfolgende Radikalreaktionen können Superoxid und Hydroxyl-Radikale bilden. Nach 24 h wurden in vitro durch menschliche Haut 0,26 % einer Dosis absorbiert.

L01XD04 Aminolevulinsäure

INN-Bezeichnung (engl.): Aminolevulinic acid

CAS-Nr.: 106-60-5

IUPAC: 5-amino-4-oxo-pentanoic acid

logK_{OW}: -1,5/-2,84 (exp./kalk.)

Abb. 71: Aminolevulinsäure (L01XD04)

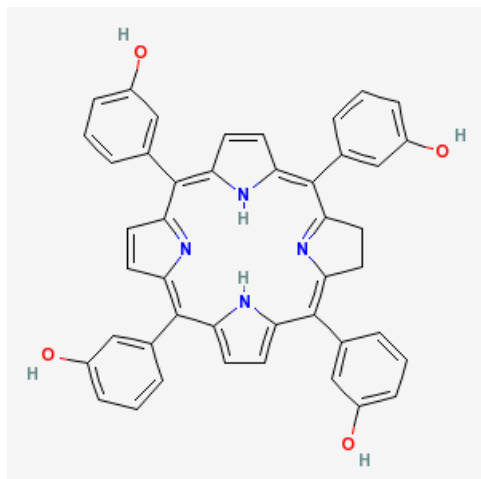
Synonyme: Aladerm; delta-Aminolevulinic acid; Levulan Kerastick

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Aminolevulinsäure (ALA) leitet den Stoffwechselweg der Häm-Synthese ein, ist aber selbst keine photodynamisch wirksame Substanz. Aus ALA wird das photosensibilisierende Protoporphyrin IX (PpIX) gebildet. Die Häm-Synthese wird normalerweise durch Enzymregulation auf der Stufe der ALA-Synthetase gesteuert. Zugabe von ALA umgeht diese Regulation und führt zu einer Akkumulation von PpIX, welches in der Folge durch die das Eisenatom einfügende Ferrochelatase in aktives Häm verwandelt wird. Diese Reaktionen laufen nach der topischen Anwendung von ALA ab und PpIX akkumuliert in der behandelten Haut. Nach Lichtaktivierung in Gegenwart von Sauerstoff bildet sich Singulett-Sauerstoff, der Zellschäden an Zellstrukturen verursacht, insbesondere an Mitochondrien. Durch Spin-Transfer von Porphimer auf molekularen Sauerstoff kann angeregter Singulett-Sauerstoff entstehen. Nachfolgende Radikalreaktionen können Superoxid und Hydroxyl-Radikale bilden.

L01XD05 Temoporfin



INN-Bezeichnung (engl.): Temoporfin

CAS-Nr.: 122341-38-2

IUPAC: –

logK_{OW}: 7,6 (kalk.)

Abb. 72: Temoporfin (L01XD05)

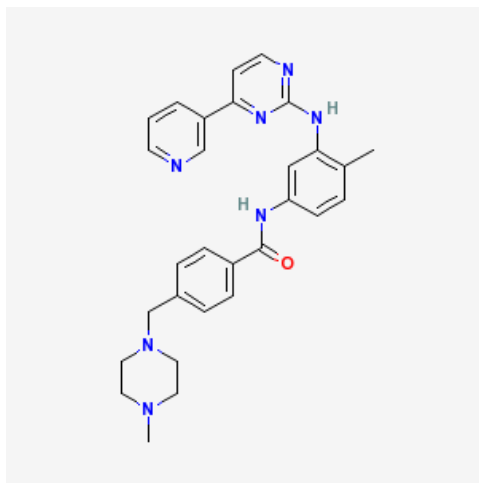
Synonyme: 3,3'3''3'''-(7,8-Dihydroporphyrin-5,10,15,20-tetrayl)tetraphenol

Die Fachinformationen für Medikamente (z.B. Foscan) lagen nicht vor, dafür aber folgende Warnhinweise (aus IfAp)

Keine ausreichenden Erfahrungen in der Schwangerschaft. Hinweise auf erhöhtes embryotox./teratogenes Risiko beim Tier. (1. Trimenon).

L01XE Proteinkinase Inhibitoren

L01XE01 Imatinib



INN-Bezeichnung (engl.): Imatinib

CAS-Nr.: 152459-95-5

IUPAC: 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-phenyl]-benzamide

logK_{OW}: 3/3,47 (exp./kalk.)

Abb. 73: Imatinib (L01XE01)

Synonyme: 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)methyl]-4'-methyl-3'-[4-(pyrid-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-benzanilid; Gleevec; Glivec; Imatinib Mesylate; Imatinib Methansulfonate

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Glivec* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Imatinib ist ein Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Tyrosinkinase-Aktivität von Bcr-Abl auf der zellulären Ebene in vitro und in vivo sehr stark hemmt. In Bcr-Abl-positiven Zelllinien und frischen Leukämiezellen von Patienten mit Philadelphia-Chromosompositiver CML oder akuter lymphatischer Leukämie (ALL) inhibiert der Wirkstoff selektiv die Proliferation und induziert die Apoptose. Imatinib hemmt auch die Tyrosinkinase-Aktivität des PDGF-Rezeptors (PDGF = Platelet-derived Growth Factor) und des Rezeptors für Stammzellfaktor (Stem Cell Factor, SCF), c-Kit, und inhibiert PDGF- und SCF-vermittelte zelluläre Reaktionen. In vitro hemmt Imatinib die Proliferation und induziert Apoptose von GIST-Zellen, die eine aktivierende Kit-Mutation aufweisen. Die konstitutive Aktivierung des PDGF-Rezeptors oder der Abl-Protein-Tyrosinkinasen als Folge der Fusion mit verschiedenen Partnerproteinen oder die konstitutive Produktion von PDGF wurden mit der Pathogenese von MDS/MPD, HES/CEL und DFSP in Verbindung gebracht. Imatinib verhindert die durch Dysregulation des PDGF-Rezeptors und durch die Abl-Kinase-Aktivität gesteuerte Signalübertragung und Proliferation von Zellen.

Pharmakokinetik

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Imatinib beträgt 98 %. Nach oraler Anwendung bei Probanden betrug die Halbwertszeit $t_{1/2}$ etwa 18 h. Nach einer oralen Dosis fand sich eine hohe interindividuelle Variabilität der Plasma-AUC-Spiegel von

Imatinib. Nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit wird die Resorptionsrate von Imatinib, verglichen mit dem Nüchternzustand, geringfügig vermindert (11 % Abnahme der $C_{\max}$ und Verlängerung der $t_{\max}$ um 1,5 h) mit einer geringen Reduktion der AUC (7,4 %). Bei klinisch relevanten Konzentrationen von Imatinib betrug bei in-vitro-Experimenten die Plasmaproteinbindung etwa 95 %, hauptsächlich gebunden an Albumin und alpha-saures Glykoprotein und mit nur geringer Bindung an Lipoprotein. Der beim Menschen hauptsächlich zirkulierende Metabolit ist das N-demethylierte Piperazinderivat, welches in vitro eine ähnliche Wirkung wie der unveränderte Wirkstoff aufweist. Die Plasma-AUC dieses Metaboliten beträgt nur 16 % der AUC von Imatinib. Die Plasmaproteinbindung des N-demethylierten Metaboliten ist mit derjenigen der Muttersubstanz vergleichbar. Imatinib und sein N-Demethyl-Metabolit machten zusammen etwa 65 % der zirkulierenden Radioaktivität (AUC 0–48 h) aus. Die verbleibende zirkulierende Radioaktivität bestand aus einer Anzahl von Nebenmetaboliten. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass CYP3A4 das wesentliche humane P450-Enzym für die Biotransformation von Imatinib darstellt. Imatinib erwies sich in vitro als ein kompetitiver Hemmstoff von Markersubstraten für CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4/5. Basierend auf dem Wiederauffinden von Verbindungen nach einer oralen Gabe von ^{14}C -markiertem Imatinib werden etwa 81 % der Dosis innerhalb von 7 d in den Fäzes (68 % der Dosis) und im Urin (13 % der Dosis) wiedergefunden. Unverändert bleiben etwa 25 % der Imatinib-Dosis (5 % im Urin, 20 % in den Fäzes), der Rest sind Metaboliten.

Toxikologie

Das präklinische Sicherheitsprofil von Imatinib wurde an Ratten, Hunden, Affen und Kaninchen untersucht. Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe zeigten bei Ratten, Hunden und Affen leichte bis mäßige hämatologische Veränderungen, die bei Ratten und Hunden mit Veränderungen des Knochenmarks einhergingen. In einer Affenstudie über 39 Wochen konnte bei der niedrigsten Dosierung von 15 mg/kg, die etwa einem Drittel der maximalen Humandosis von 800 mg/d, bezogen auf die Körperoberfläche, entsprach, kein "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) festgestellt werden.

Imatinib zeigte keine genotoxischen Eigenschaften in einem in vitro bakteriellen Zelltest (Ames-Test), einem in vitro Säugetierzelltest (Maus-Lymphoma-Test) und einem in vivo Rattenmikrokerntest. Positive genotoxische Effekte wurden für Imatinib in einem in vitro Säugetierzelltest (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) auf klastogene Effekte (Chromosomenaberrationen) bei Vorliegen einer metabolischen Aktivierung gefunden. Zwei Zwischenprodukte im Herstellungsprozess, die sich auch im Endprodukt finden, zeigten im Ames-Test Mutagenität. Eines dieser Zwischenprodukte war auch im Maus-Lymphoma-Test positiv. Männliche Ratten, die in einer Fertilitätsstudie 70 d lang mit 60 mg/kg, was etwa der maximalen klinischen Dosierung von 800 mg/d, bezogen auf die Körperoberfläche entspricht, vor der Verpaarung behandelt wurden, zeigten ein vermindertes Hoden- und Nebenhodengewicht und eine verringerte Spermienmotilität. Dies wurde bei Dosen ≤ 20 mg/kg nicht gefunden.

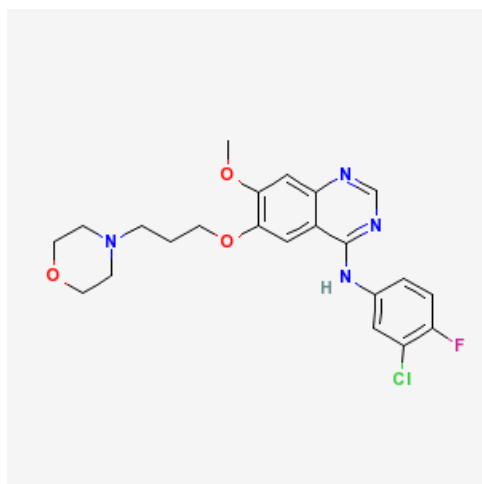
Eine leichte bis mäßige Verminderung der Spermatogenese wurde auch bei Hunden unter oralen Dosen von >30 mg/kg beobachtet. Wenn weibliche Ratten 14 d vor der Verpaarung und bis zum 6. Tag der Gestation behandelt wurden, ergab sich kein Effekt auf die Verpaarung oder auf die Zahl trächtiger Tiere. Bei einer Dosierung von 60 mg/kg hatten weibliche Ratten einen signifikanten Verlust von Föten nach der Implantation und eine verminderte Anzahl lebender Föten. Dies war bei Dosen ≤ 20 mg/kg nicht nachweisbar. In einer oralen Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde in der Gruppe mit $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ am Tag 14 oder 15 der Tragzeit ein roter vaginaler Ausfluss beobachtet. Bei der gleichen Dosis war die Anzahl der Totgeburten ebenso erhöht wie die Zahl der Nachkommen, die in den Tagen 0–4 post partum starben. In der F1-Generation war in der gleichen Dosisgruppe das gemittelte Körpergewicht von der Geburt bis zur versuchsgemäßen Tötung der Tiere reduziert und die Anzahl der Jungtiere, die den Zeitpunkt der Ablösung des Präputiums erreichten, war leicht vermindert. Die Fertilität der F1-Generation war nicht beeinträchtigt, während eine erhöhte Anzahl von Resorptionen der Föten und eine verminderte Zahl von lebensfähigen Föten bei der Gruppe mit $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ beobachtet wurden. Der "No Observed Effect Level" (NOEL) betrug sowohl für die Muttertiere als auch für die F1-Generation $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (ein Viertel der maximalen Dosis beim Menschen von 800 mg). Imatinib war teratogen bei Ratten, wenn es während der Organogenese in Dosen von ≥ 100 mg/kg gegeben wurde, was etwa der maximalen klinischen Dosierung von 800 mg/d bezogen auf die Körperoberfläche entspricht. Die teratogenen Effekte beinhalteten Exenzephalie oder Enzephalozele sowie fehlende/reduzierte frontale sowie fehlende parietale Knochen. Diese Effekte wurden bei Dosen von ≤ 30 mg/kg nicht gesehen. In einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten resultierte die Gabe von 15, 30 und $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Imatinib in einer statistisch signifikanten Reduktion der Lebensdauer der männlichen Tiere bei $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ und der weiblichen Tiere bei Dosen von $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Die histopathologische Untersuchung der verstorbenen Tiere ergab Kardiomyopathie (beide Geschlechter), chronische progressive Nephropathie (Weibchen) und Papillome der Präputialdrüse als vorrangige Todesursache oder als Grund für die Tötung der Tiere. Die Zielorgane für neoplastische Veränderungen waren Nieren, Harnblase, Harnröhre, Präputial- und Klitorisdrüse, Dünndarm, Nebenschilddrüsen, Nebennierendrüsen und Antrum. Die Papillome/Karzinome der Präputial- bzw. Klitorisdrüse wurden bei Dosen von $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ und mehr festgestellt. Dies entspricht (auf der Grundlage der AUC) etwa dem 0,5- bzw. 0,3fachen der täglichen Dosis von 400 mg/d bzw. 800 mg/d bei Erwachsenen und (auf der Grundlage der AUC) dem 0,4fachen der täglichen Dosis von $340 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ bei Kindern. Der "No Observed Effect Level" (NOEL) betrug $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Die renalen Adenome/Karzinome, die Papillome der Harnblase und Harnröhre, die Adenokarzinome des Dünndarms, die Adenome der Nebenschilddrüsen, die benignen und malignen medullären Tumoren der Nebennierendrüsen und die Papillome/Karzinome des Antrums wurden bei $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ beobachtet, entsprechend (auf der Grundlage der AUC) dem etwa 1,7–bzw. 1fachen der täglichen Dosis von 400 mg/d bzw. 800 mg/d und (auf der Grundlage der AUC)

dem 1,2fachen der täglichen Dosis von $340 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ bei Kindern. Der "No Observed Effekt Level" (NOEL) betrug $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Der Mechanismus und die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ist noch nicht geklärt. Nicht neoplastische Läsionen, die in früheren präklinischen Studien nicht gesehen wurden, betrafen das kardiovaskuläre System, das Pankreas, die endokrinen Organe und die Zähne. Die wichtigsten Veränderungen beinhalteten kardiale Hypertrophie und Dilatation, die bei einigen Tieren zu Anzeichen einer Herzinsuffizienz führten.

Weitere Informationen aus Drugbank

Imatinib wird gut absorbiert mit einer mittleren absoluten Bioverfügbarkeit von 98 %. Maximale Konzentrationen werden innerhalb von 2–4 h nach Applikation erreicht. Die Proteinbindung ist mit 95 % sehr hoch. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 18 h für Imatinib und 40 h für den pharmakologisch aktiven Hauptmetaboliten, das N-desmethyl-Derivat.

L01XE02 Gefitinib



INN-Bezeichnung (engl.): Gefitinib

CAS-Nr.: 184475-35-2

IUPAC: N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinazolin-4-amine

$\log K_{OW}$: 3,2/4,02 (exp./kalk.)

Abb. 74: Gefitinib (L01XE02)

Synonyme: Iressa; Irressat

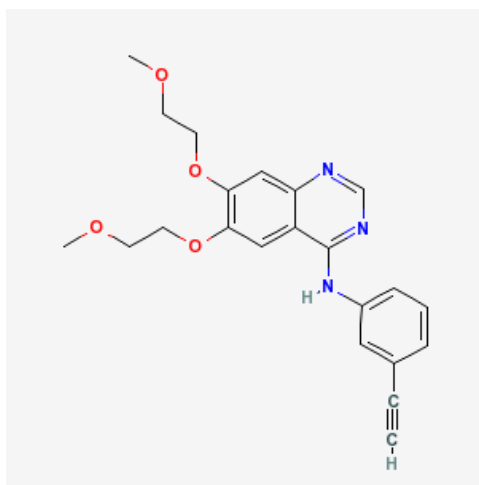
Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Gefitinib hemmt die intrazelluläre Phosphorylierung zahlreicher Tyrosinkinasen, die mit Transmembran-Transportproteinen assoziiert sind, unter anderem der Tyrosinkinase für den epidermalen Wachstums-Faktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase, EGFR-TK). EGFR wird in vielen normalen Zellen und Krebszellen exprimiert und auf der Zelloberfläche exponiert. Gefitinib hemmt die EGFR-TK durch Bindung an die Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungsstelle. Dies verhindert die Ras-Signaltransduktions-Kaskade und hemmt maligne Zellen. Gefitinib ist der erste selektive EGFR-TK-Hemmer. EGFR wird bei bestimmten menschlichen Krebstypen überexprimiert, z. B. bei Lungen- oder Mamma-Karzinomen. Überexpres-

sion führt zu einer ungünstigen Aktivierung der apoptotischen Ras-Signaltransduktions-Kaskade und führt unter Umständen zur unkontrollierten Zellproliferation. Nach oraler Gabe wird Gefitinib langsam absorbiert mit einer mittleren Bioverfügbarkeit von 60 % und einer Proteinbindung von 90 % – hauptsächlich an Serum-Albumin und α 1-saure Glykoproteine. Gefitinib wird hepatisch metabolisiert (über CYP3A4), drei Reaktionsmechanismen wurden identifiziert: Modifikation der N-propoxymorpholin-Gruppe, Demethylierung der Methoxy-Funktion des Chinazolins sowie die oxidative Defluoridierung der halogenierten Phenylgruppe. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 48 h.

L01XE03 Erlotinib



INN-Bezeichnung (engl.): Erlotinib

CAS-Nr.: 183321-74-6

IUPAC: N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin

logK_{OW}: 2,7/3,13 (exp./kalk.)

Abb. 75: Erlotinib (L01XE03)

Synonyme: Tarceva

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Tarceva* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In nichtklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Erlotinib nach etwa 4 h erreicht. Im Rahmen einer Studie mit gesunden Probanden lag die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit bei 59 %. Die Exposition nach oraler Gabe kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sein. Erlotinib hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von durchschnittlich 232 l und diffundiert in menschliches Tumorgewebe. Nach Gabe von täglich 150 mg Tarceva oral wurden in Tumorgewebeproben

durchschnittliche Konzentrationen von 1.185 ng/g Gewebe gemessen. Die Plasma-proteinbindung beträgt etwa 95 %. Erlotinib bindet an Serumalbumin und an α 1-saures Glykoprotein. Erlotinib wird beim Menschen in der Leber durch die hepatischen Cytochrome, hauptsächlich CYP3A4 und in geringerem Umfang CYP1A2, metabolisiert. Extrahepatischer Metabolismus durch CYP3A4 im Darm, durch CYP1A1 in der Lunge und durch CYP1B1 im Tumorgewebe kann möglicherweise ebenfalls zur metabolischen Clearance von Erlotinib beitragen. Drei Hauptstoffwechselwege wurden identifiziert: O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten, gefolgt von der Oxidation zu den Carbonsäuren / Oxidation des Acetylenanteils, gefolgt von der Hydrolyse zur Aryl-Carbonsäure sowie aromatische Hydroxylierung des Phenyl-Acetylenanteils. Die durch O-Demethylierung einer Seitenkette gebildeten Hauptmetaboliten von Erlotinib OSI-420 und OSI-413 wiesen in nichtklinischen In-vitro-Studien sowie in Tumormodellen in vivo eine vergleichbare Wirksamkeit auf wie Erlotinib. Sie liegen im Plasma in Konzentrationen vor, die <10 % von Erlotinib ausmachen und besitzen eine ähnliche Pharmakokinetik wie Erlotinib. Erlotinib wird hauptsächlich in Form der Metaboliten über den Fäzes ausgeschieden (>90 %), auf die renale Elimination entfällt nur ein kleiner Anteil (etwa 9 %) der oralen Dosis. Weniger als 2 % der oral gegebenen Dosis wird unverändert ausgeschieden.

Toxikologie

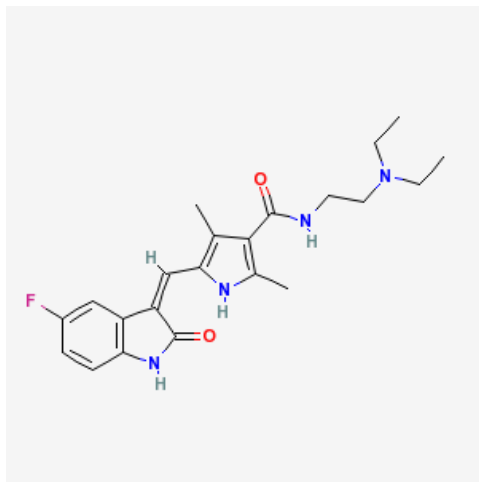
Zu den Folgen der chronischen Gabe, die bei mindestens einer Tierspezies oder in mindestens einer Studie beobachtet worden sind, gehören: Auswirkungen auf die Hornhaut (Atrophie, Ulzeration), Haut (Follikeldegeneration und -entzündung, Rötung und Haarausfall), Ovarien (Atrophie), Leber (Lebernekrose), Nieren (renale Papillennekrose, Tubulusdilatation) sowie auf den Magen- Darm-Trakt (verzögerte Magenentleerung und Durchfall). Die Erythrozytenparameter waren erniedrigt, während bei den Leukozyten – insbesondere den Neutrophilen – eine Zunahme verzeichnet wurde. Es wurden behandlungsbedingte Erhöhungen der ALT-, AST- und der Bilirubinwerte festgestellt. Diese Befunde wurden bei Expositionen beobachtet, die deutlich unterhalb der klinisch relevanten Exposition lagen.

Aufgrund der Wirkungsweise hat Erlotinib ein teratogenes Potenzial. Daten aus Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen zeigten in Dosen, die sich nahe an der maximal verträglichen Dosis bewegten und/oder für das Muttertier toxisch waren, eine Reproduktionstoxizität (Embryotoxizität bei Ratten, Resorption des Embryos und Fetotoxizität bei Kaninchen) und eine Entwicklungstoxizität (verringertes Wachstum der Jungtiere und verringertes Überleben bei Ratten), zeigte aber keine teratogenen Wirkungen und keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Diese Ergebnisse wurden bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet. Erlotinib wurde in konventionellen Genotoxizitätsstudien negativ getestet. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Eine leichte phototoxische Hautreaktion wurde bei Ratten nach UV-Bestrahlung beobachtet.

Weitere Informationen aus Drugbank

Erlotinib wird bei oraler Gabe zu ca. 60 % absorbiert – die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme auf fast 100 % erhöht. Die Proteinbindung beträgt 93 %, vorwiegend an Albumin und α 1-saures-Glykoprotein.

L01XE04 Sunitinib



INN-Bezeichnung (engl.): Sunitinib

CAS-Nr.: 557795-19-4

IUPAC: –

logK_{ow}: 2,5/3,24 (exp./kalk.)

Abb. 76: Sunitinib (L01XE04)

Synonyme: 5-(5-Fluor-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenmethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-carbonsäure (2-diethylaminoethyl)amid

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Sutent* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Sunitinibmalat hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTKs), die mit dem Tumorwachstum, der pathologischen Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Sunitinib ist ein Hemmer des PDGF (Platelet-derived Growth Factor)-Rezeptors α und β , des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Rezeptors 1–3, des KIT (Stammzellfaktor)-Rezeptors, des FLT (Fms-like tyrosine kinase)3-Rezeptors, des CSF (koloniestimulierenden Faktors)1-Rezeptors und des RET (rearranged during transfection)-Rezeptors. Der primäre Metabolit entwickelte in biochemischen und zellulären Untersuchungssystemen eine mit Sunitinib vergleichbare Wirkstärke.

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe erreicht Sunitinib im Allgemeinen 6–12 h ($T_{\max}$) nach der Einnahme maximale Konzentrationen ($C_{\max}$). Nahrung beeinträchtigt die Bioverfügbarkeit von Sunitinib nicht. Bei In-vitro-Untersuchungen war die Bindung von Sunitinib und seinem primären, aktiven Metaboliten an humanes Plasmaprotein ohne eine offensichtliche Konzentrationsabhängigkeit 95 % bzw. 90 %. Sunitinib hat mit 2.230 l ein großes Verteilungsvolumen, was auf eine Verteilung in das Gewebe hinweist. Die

berechneten In-vitro- K_i -Werte für alle untersuchten CYP-Isoformen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 und CYP4A9/11) weisen auf eine Hemmung dieser Enzyme hin. In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Sutent die bedeutendsten CYP-Enzyme, einschließlich CYP3A4, weder induziert noch hemmt. Sunitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4, das Cytochrom-P450-Enzym, metabolisiert, wobei ein erster aktiver Metabolit entsteht, der dann weiter durch CYP3A4 abgebaut wird. Nach einer Einmalgabe von Sutent an gesunde Probanden bewirkte die gleichzeitige Gabe des stark wirksamen CYP3A4-Induktors Rifampicin, eine etwa 56%ige Verringerung der $C_{\max}$ und eine 78%ige Verringerung der $AUC_{0-\infty}$ von Sunitinib. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Fäzes (61 %), während die renale Elimination von Wirkstoff und Metaboliten 16% einer verabreichten Dosis ausmacht. Sunitinib und sein primärer, aktiver Metabolit waren dabei die häufigsten Substanzen, die in Plasma, Urin und Fäzes gefunden wurden. In gepoolten Proben waren diese für 91,5%, 86,4% und 73,8% der Radioaktivität verantwortlich. Im Urin und den Fäzes wurden noch kleinere Metaboliten gefunden, im Plasma jedoch nicht. Die orale Gesamt-Clearance betrug 34–62 l/h.

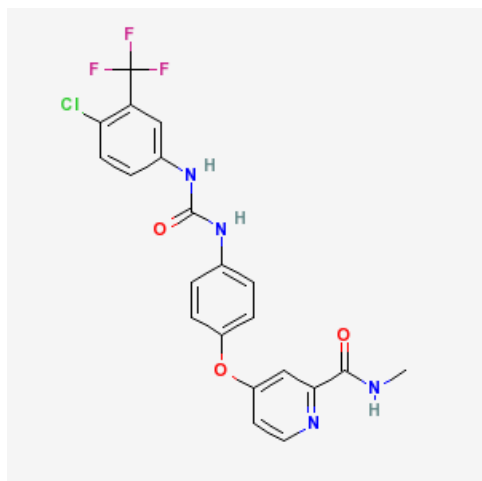
Toxikologie

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe an Ratten und Affen, die bis zu 9 Monaten dauerten, wurden die hauptsächlichen Auswirkungen an folgenden Zielorganen festgestellt: dem Gastrointestinaltrakt (Emesis und Diarrhoe bei Affen), der Nebenniere (Stauung und/oder Blutung in der Nebennierenrinde bei Ratten und Affen, mit von Fibrosen gefolgtene Nekrosen bei Ratten), dem hämolympopoetischen System (Knochenmark- Hypozellularität und lymphoide Depletion von Thymus, Milz und den Lymphknoten), der Bauchspeicheldrüse (azinöse Zelldegeneration mit Einzelzellnekrose), der Speicheldrüse (azinöse Hypertrophie), knöchernen Verbindungen (Verdickung der Epiphysenfuge), dem Uterus (Atrophie) und den Ovarien (verminderte Follikelreifung). Alle Erscheinungen traten bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen von Sunitinib auf. Weitere Auswirkungen, die in anderen Studien festgestellt wurden, schlossen eine Verlängerung des QTc-Intervalls, eine Verminderung der LVEF, Hypertrophie der Hypophyse, Tubulusatrophie an den Hoden, Zunahme der mesangialen Zellen in den Nieren, Blutungen im Gastrointestinaltrakt und der Mundschleimhaut und eine Hypertrophie der anterioren Hypophysenzellen ein. Bei den Veränderungen am Uterus (Endometriumatrophie) und der Epiphysenfuge (physeale Verdickung oder Dyplasie des Knorpels) geht man davon aus, dass sie mit der pharmakologischen Wirkung des Sunitinib zusammenhängen. Die meisten dieser Befunde waren nach 2–6 behandlungsfreien Wochen reversibel.

Das genotoxische Potenzial von Sunitinib wurde in vitro und in vivo untersucht. Nach metabolischer Aktivierung in der Rattenleber war Sunitinib bei Bakterien nicht mutagen. In humanen Lymphozyten aus dem peripheren Blut induzierte Sunitinib in vitro keine strukturellen Chromosomenaberrationen. Polyploidie (numerische Chromosomenaberrationen) wurde in vitro in humanen Lymphozytenzellen aus dem

peripheren Blut sowohl mit, als auch ohne metabolische Aktivierung beobachtet. In vivo war Sunitinib im Knochenmark von Ratten nicht klastogen. Der primäre, aktive Metabolit wurde nicht auf sein genetisches Toxizitätspotenzial hin untersucht.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität von Sunitinibmalat durchgeführt. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit beobachtet. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Ratten und Affen wurden bei klinisch relevanten systemischen Expositionen Auswirkungen auf die weibliche Fruchtbarkeit in Form von Follikelatresie, Degeneration der Corpora lutea, Veränderungen im Endometrium sowie ein verringertes Gewicht des Uterus und der Ovarien beobachtet. Bei Ratten wurde bei Plasmakonzentrationen, die um das 18fache über den beim Menschen beobachteten lagen, Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit in Form von Tubulusatrophie in den Hoden, Verringerung der Spermatozoen in den Nebenhoden und kolloider Depletion in der Prostata und den Samenbläschen beobachtet. Bei Ratten zeigte sich eine embryofötale Mortalität bei Plasmakonzentrationen, die um das 5,5fache über den beim Menschen beobachteten lagen, in Form einer signifikanten Verringerung lebender Föten, einer erhöhten Resorptionsrate, einem erhöhten Abgang nach Nidation und einem totalen Verlust der Föten bei 8 von 28 trächtigen Weibchen. Bei Kaninchen waren die Gewichtsverluste der trächtigen Uteri und die Verringerung lebender Föten bei Plasmakonzentrationen, die um das 3fache über den beim Menschen beobachteten lagen, auf eine erhöhte Resorptionsrate, einen erhöhten Abgang nach Nidation und einen totalen Verlust der Föten bei 4 von 6 trächtigen Weibchen zurückzuführen. Bei Ratten zeigte die Behandlung mit Sunitinib während der Organogenese Auswirkungen auf die Entwicklung in Form einer erhöhten Zahl von fötalen Skelettmissbildungen, die sich hauptsächlich als verzögerte Ossifikation der thorakalen/lumbalen Wirbelkörper manifestierten, und zeigten sich bei Plasmakonzentrationen, die um das 6fache über den beim Menschen beobachteten lagen. Bei Kaninchen manifestierten sich die Auswirkungen auf die Entwicklung bei Plasmakonzentrationen, die etwa im Bereich der beim Menschen beobachteten lagen, in Form eines verstärkten Auftretens von Lippenspalten sowie durch ein verstärktes Auftreten von Lippenspalten und Gaumenspalten bei Plasmakonzentrationen, die um das 2,7fache über den beim Menschen beobachteten lagen.

L01XE05 Sorafenib

INN-Bezeichnung (engl.): Sorafenib

CAS-Nr.: 284461-73-0

IUPAC: 4-[4-[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoylamino]phenoxy]-N-methyl-pyridine-2-carboxamide

logK_{OW}: 3,8/4,12 (exp./kalk.)

Abb. 77: Sorafenib (L01XE05)

Synonyme: 4-(4-{3-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]ureido}phenoxy)-N-methylpyridin-2-carboxamid; Nexavar; Sorafenib tosylate

Aus den Fachinformationen des Medikamentes Nexavar zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der in vitro und in vivo sowohl anti-proliferative als auch anti-angiogene Eigenschaften zeigte. In athymischen Mäusen hemmt Sorafenib das Tumorstadium eines breiten Spektrums von humanen Tumor-Xenotransplantaten, begleitet von einer Reduktion der Tumor-Angiogenese. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT und FLT-3) und in der Tumor-Gefäßversorgung (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- β). RAF-Kinasen sind Serin/Threonin-Kinasen, während c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- β Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind.

Pharmakokinetik

Nach Gabe von Nexavar-Tabletten beträgt die mittlere relative Bioverfügbarkeit 38–49% im Vergleich zu einer oralen Lösung. Die absolute Bioverfügbarkeit ist nicht bekannt. Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Sorafenib nach etwa 3 h erreicht. Die Durchschnittswerte für C_{max} und AUC stiegen weniger als proportional an bei Dosierungen, die über 400 mg 2-mal täglich hinausgingen. Die in vitro Bindungsrate von Sorafenib an humane Plasmaproteine beträgt 99,5%. Eine Mehrfachdosierung von Nexavar über 7 d führte zu einer 2,5- bis 7-fachen Akkumulation im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis. Steady State-Plasmakonzentrationen von Sorafenib werden innerhalb von 7 d erreicht, mit einem "Peak to Trough"-Verhältnis der durchschnittlichen Konzentrationen von weniger als 2.

Die Eliminationshalbwertszeit für Sorafenib liegt bei etwa 25–48 h. Sorafenib wird primär in der Leber metabolisiert, und zwar sowohl durch oxidativen Abbau über CYP3A4 wie auch durch UGT1A9-vermittelte Glukuronidierung. Im Steady State sind etwa 70–85 % der im Plasma zirkulierenden Sorafenib-Analyte unverändertes Sorafenib. Acht Sorafenib-Metabolite sind identifiziert worden, davon konnten fünf im Plasma nachgewiesen werden. Der Hauptmetabolit von Sorafenib im Plasma, das Pyridin-N-oxid, zeigt in vitro eine mit Sorafenib vergleichbare Aktivität. Dieser Metabolit entspricht etwa 9–16 % der zirkulierenden Analyte im Steady State. Nach oraler Gabe einer Lösung mit 100 mg Sorafenib konnten 96 % der Dosis innerhalb von 14 d wieder gefunden werden, 77 % der Dosis wurden in den Fäzes und 19 % der Dosis als glukuronidierte Metabolite im Urin ausgeschieden. Unverändertes Sorafenib, entsprechend 51 % der Dosis, wurde in den Fäzes, nicht aber im Urin, wieder gefunden, was darauf hinweist, dass die biliäre Ausscheidung des unveränderten Arzneimittels zur Elimination von Sorafenib beitragen kann.

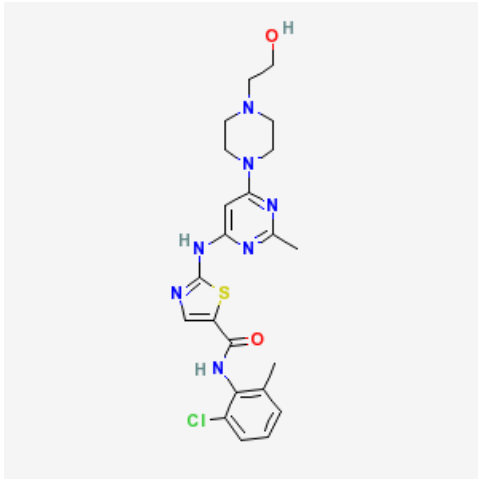
Toxikologie

Das präklinische Sicherheitsprofil von Sorafenib wurde an Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen beurteilt. Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe zeigten Veränderungen (Degenerations- und Regenerationserscheinungen) in verschiedenen Organen bei Expositionen unterhalb der erwarteten klinischen Exposition (basierend auf AUC-Vergleichen). Nach wiederholter Gabe an junge Hunde in der Wachstumsphase wurden Effekte an Knochen und Zähnen bei Expositionen unterhalb der klinischen Exposition beobachtet. Die Veränderungen bestanden aus einer unregelmäßigen Verdickung der femoralen Wachstumsfuge, einer Verminderung der Knochenmarkszellen in der Umgebung der veränderten femoralen Wachstumsfuge und Veränderungen der Dentinzusammensetzung. Gleichartige Effekte wurden bei adulten Hunden nicht hervorgerufen.

Das Standardprogramm an Genotoxizitätsstudien wurde durchgeführt; positive Ergebnisse wurden in einem in vitro Säugetierzellen- Testsystem (Chinese Hamster Ovaries) zur Klastogenität erhalten, wo bei metabolischer Aktivierung ein Anstieg an strukturellen Chromosomenaberrationen beobachtet wurde. Sorafenib erwies sich nicht als genotoxisch im Ames-Test oder in einem in vivo Testsystem (Mouse Micronucleus Assay). Ein Zwischenprodukt der Sorafenib-Synthese, das auch im Endprodukt vorhanden ist (<0,15 %), ergab einen positiven Befund in einem in vitro bakteriellen Mutagenitätstest (Ames-Test). Die in den Genotoxizitätsstudien geprüfte Sorafenib-Charge enthielt 0,34 % PAPE. Es wurden keine Studien zur Karzinogenität mit Sorafenib durchgeführt. Es wurden keine spezifischen Tierstudien mit Sorafenib durchgeführt, um den Einfluss auf die Fertilität zu untersuchen. Eine unerwünschte Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität kann dennoch erwartet werden, da Tierstudien bei wiederholter Gabe Veränderungen der männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane bei Expositionen unterhalb der erwarteten klinischen Exposition (basierend auf dem AUC-Wert) zeigen. Typische Veränderungen bei Ratten waren Zeichen der Degeneration und Retardierung der Hoden, Nebenhoden, Prostata und

Samenbläschen. Weibliche Ratten zeigten eine zentrale Nekrose der Gelbkörper (Corpus luteum) und eine Hemmung der Follikelentwicklung in den Ovarien. Hunde wiesen eine tubuläre Degeneration in den Hoden sowie Oligospermie auf. Sorafenib erwies sich bei Gabe an Ratten und Kaninchen bei Expositionen unterhalb der klinischen Exposition als embryotoxisch und teratogen. Beobachtete Effekte schlossen Gewichtsabnahmen bei Mutter und Fetus, eine erhöhte Anzahl von Resorptionen des Fetus sowie eine Zunahme von äußeren und viszerale Missbildungen ein.

L01XE06 Dasatinib



INN-Bezeichnung (engl.): Dasatinib

CAS-Nr.: 302962-49-8

IUPAC: –

logK_{OW}: 1,8/2,77 (exp./kalk.)

Abb. 78: Dasatinib (L01XE06)

Synonyme: 2-{6-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazol-5-carbonsäure-(2-chlor-6-methylphenyl)amid

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Sprycel* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Dasatinib hemmt die Aktivität der BCR-ABL-Kinase und der Kinasen der SRC-Familie zusammen mit einer Reihe anderer ausgesuchter onkogener Kinasen wie c-KIT, Ephrin-(EPH)-Rezeptor-Kinasen und PDGFβ-Rezeptor. Dasatinib ist ein potenter, subnanomolarer Inhibitor der BCR-ABL-Kinase mit Potenz in Konzentrationen von 0,6–0,8 nM. Es bindet an beide, die inaktive und aktive Konformation des BCR-ABL-Enzyms. Dasatinib hemmt die Kinasen der SRC-Familie in subnanomolaren Konzentrationen.

Pharmakokinetik

Dasatinib wird im Patienten nach der Einnahme rasch resorbiert, mit maximalen Konzentrationen nach 0,5–3 h. Nach oraler Gabe ist der Anstieg der mittleren Exposition (AUC_τ) in etwa proportional zur Dosiszunahme bei Dosierungen zwischen 25 mg und 120 mg zweimal täglich. Im Patienten betrug die mittlere terminale Halbwertszeit von Dasatinib zirka 5–6 h. Im Patienten hat Dasatinib ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (2.505 l), was darauf hinweist, dass sich das Arzneimittel

überwiegend im Extravasalraum verteilt. Im Bereich klinisch relevanter Dasatinib-Konzentrationen betrug die Plasmaproteinbindung in in-vitro- Experimenten etwa 96 %. Dasatinib wird im Menschen sehr stark metabolisiert, wobei mehrere Enzyme an der Entstehung der Metaboliten beteiligt sind. In gesunden Probanden, denen 100 mg ^{14}C -markiertes Dasatinib gegeben wurde, bestand die zirkulierende Radioaktivität im Plasma zu 29 % aus unverändertem Dasatinib. Die Plasmakonzentration und die gemessene in-vitro-Aktivität lassen darauf schließen, dass Metaboliten von Dasatinib wahrscheinlich keine entscheidende Rolle bei der beschriebenen Pharmakologie des Arzneimittels spielen. CYP3A4 ist ein Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Dasatinib verantwortlich ist. Ausscheidung vorrangig in den Fäzes, meist als Metaboliten. Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Dasatinib waren etwa 89 % der Dosis innerhalb von 10 d abgebaut, wobei 4 % bzw. 85 % der Radioaktivität in Urin und Fäzes wieder gefunden wurden. Unverändertes Dasatinib machte etwa 0,1 % bzw. 19 % der Dosis im Urin und Fäzes aus; der Rest der Dosis lag in Form von Metaboliten vor.

Toxikologie

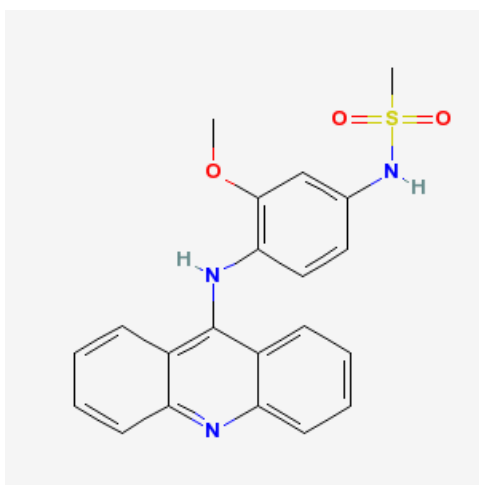
Das präklinische Sicherheitsprofil von Dasatinib wurde in einer Reihe von in-vitro und in-vivo-Studien an Mäusen, Ratten, Affen und Kaninchen untersucht. Toxizitäten zeigten sich primär im Gastrointestinaltrakt sowie im hämatopoetischen und im lymphatischen System. Die gastrointestinale Toxizität war bei Ratten und Affen dosis-limitierend, da der Darm ein stetiges Zielorgan war. Bei Ratten ging ein minimaler bis leichter Abfall der Erythrozytenwerte mit Knochenmarkveränderungen einher; ähnliche Veränderungen wurden mit geringerer Häufigkeit bei Affen beobachtet. Eine lymphoide Toxizität bei Ratten bestand aus lymphoider Depletion in Lymphknoten, Milz und Thymus, sowie reduziertem Gewicht der Lymphorgane. Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, hämatopoetischen und lymphatischen System waren nach Einstellung der Behandlung reversibel. Bei Affen, die bis zu 9 Monate lang behandelt wurden, zeigten sich renale Veränderungen, die sich auf eine Zunahme der natürlichen Mineralisierung der Nieren beschränkten. Kutane Hämorrhagien wurden in einer akuten Studie nach oraler Einfachdosierung bei Affen beobachtet, traten aber in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe weder bei Affen noch bei Ratten auf. Die in-vitro-Aktivität von Dasatinib in hERG- und Purkinje-Faser-Assays ließ auf eine mögliche Verlängerung der kardialen ventrikulären Repolarisation (QT-Intervall) schließen. In einer in-vivo-Einzeldosisstudie an Affen, die bei Bewusstsein telemetrisch überwacht wurden, zeigten sich jedoch keine Veränderungen des QT-Intervalls oder des EKG-Kurvenverlaufes.

Dasatinib erwies sich im in-vitro-Bakterien-Zelltest (Ames-Test) als nicht mutagen und zeigte in einer in-vivo-Rattenmikronucleus- Studie kein genotoxisches Potenzial. Dasatinib erwies sich in-vitro an sich teilenden Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters als klastogen. In Studien zur embryoföetalen Entwicklung verursachte Dasatinib bei Ratten eine Embryonensterblichkeit in Verbindung mit einer verminderten Wurfgröße und sowohl bei Ratten als auch Kaninchen fötale

Skelettveränderungen. Diese Auswirkungen traten bei Ratten und Kaninchen bei Dosierungen auf, die keine maternale Toxizität aufwiesen. Die Auswirkungen von Dasatinib auf die männliche und weibliche Fertilität sind nicht bekannt. Bei Mäusen führte Dasatinib zu Immunsuppression, die dosisabhängig war und durch Dosisreduktion und/oder Modifikation des Dosierungsschemas effektiv behandelt werden konnte. Dasatinib zeigte in einem in vitro- neutral-red-uptake- Phototoxizitätstest in Mausfibroblasten ein phototoxisches Potenzial. Karzinogenese-Studien wurden mit Dasatinib nicht durchgeführt.

L01XX Andere antineoplastische Mittel

L01XX01 Amsacrin



INN-Bezeichnung (engl.): Amsacrine

CAS-Nr.: 51264-14-3 (54301-15-4)

IUPAC: N-(4-acridin-9-ylamino-3-methoxyphenyl)methanesulfonamide

logK_{OW}: 3,8/4,66 (exp./kalk.)

Abb. 79: Amsacrin (L01XX01)

Synonyme: Acridinyl Anisidide; AMSA P-D; Amsidine; Amsidyl; Amsine; MAMSA; M-AMSA

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Amsacrin ist ein Aminoacridin-Derivat mit potenter interkalierender Wirksamkeit. Amsacrin hat eine Basenspezifität für AT-Paare. Sich schnell teilende Zellen sind viermal empfindlicher gegen Amsacrin als ruhende Zellen. Es hat den Anschein, dass Amsacrin in der DNA Doppelstrangbrüche verursacht. Ein weiteres Ziel ist die Topoisomerase II, die gehemmt wird. Der zytotoxische Effekt ist am größten während der S-Phase des Zellzyklus, wenn der Topoisomerase-Pegel maximal ist. Amsacrin hat kardiotoxische Effekte.

Amsacrin wird nur schlecht absorbiert und die Proteinbindung beträgt 96–98 %. Es wird extensiv und vor allem hepatisch metabolisiert – Amsacrin wird zum Glutathion-Derivat konjugiert. Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 8–9 h.

L01XX02 Asparaginase

Asparaginase ist ein Enzym. Eine Struktur wird hier nicht angegeben.

INN-Bezeichnung (engl.): Asparaginase

CAS-Nr.: 9015-68-3

IUPAC: *E. coli* L-asparagine amidohydrolase

logK_{OW}: 0,06/– (exp./kalk.)

Synonyme: L-asparagine amidohydrolase; Putative L-asparaginase precursor

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Asparaginase medac* zusammengefasste InformationenWirkprinzip

L-Asparaginase katalysiert die Hydrolyse von L-Asparagin zu L-Asparaginsäure und Ammoniak. Das Maximum der hemmenden Wirkung liegt in der postmitotischen G₁-Phase. Als Wirkungsmechanismus der L-Asparaginase ist die Senkung des Asparagin-Spiegels in den Tumorzellen zu betrachten. Durch die Asparaginase-Gabe wird die für die Tumorzellen essentielle Aminosäure L-Asparagin verstärkt zu L-Asparaginsäure und Ammoniak abgebaut. Durch den daraus resultierenden Asparagin-Mangel kommt die Proteinsynthese in diesen Zellen zum Stillstand.

Pharmakokinetik

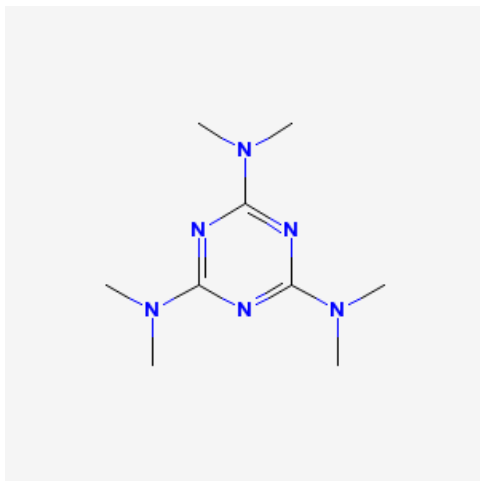
Bei multiplen täglichen Dosen kann es zur Akkumulation kommen, wobei die Plasmaspiegel länger als eine Woche nachweisbar sind. L-Asparaginase ist als Protein oral praktisch nicht resorbierbar. Nach intravenöser Injektion werden Plasma-Halbwertszeiten von 14–22 h beobachtet. L-Asparaginase geht in das retikulo-endotheliale System über und wird als Protein zu Aminosäuren und Peptiden abgebaut.

Toxikologie

nicht bekannt

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Halbwertszeit (Exkretion) beträgt 8–30 h.

L01XX03 Altretamin

INN-Bezeichnung (engl.): Altretamine

CAS-Nr.: 645-05-6

IUPAC: N2,N2,N4,N4,N6,N6-hexamethyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine

logK_{OW}: 1,7/2,43 (exp./kalk.)

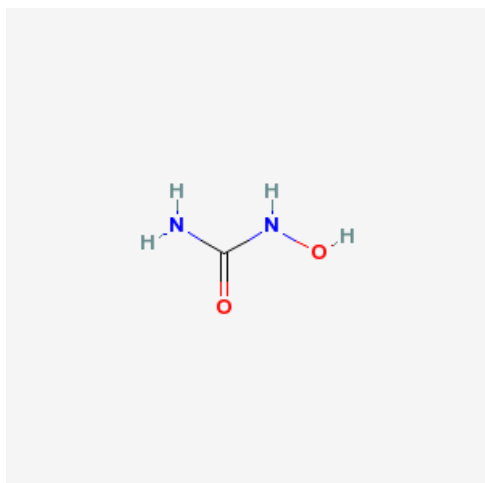
Abb. 80: Altretamin (L01XX03)

Synonyme: 1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine, N,N,N',N',N'',N''-hexamethyl-; 2,4,6-Tris(dimethylamino)-1,3,5-triazine; 2,4,6-Tris(dimethylamino)-1,3,5-triazine; Hemel; Hexalen; Hexamethylmelamine; Hexastat; HMM; HTM; HXM

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Altretamin ist ein neues Zytostatikum. Obwohl es einige theoretische Erwägungen gibt, die auch untersucht wurden, ist der genaue Wirkmechanismus unbekannt. Die Struktur von Altretamin ähnelt der alkylierend wirkenden Substanz Triethylenmelamin, trotzdem hatten in vitro-Tests auf alkylierende Aktivität von Altretamin und seinen Metaboliten negative Resultate. Voraussetzung für die zytotoxische Wirksamkeit von Altretamin ist seine Metabolisierung. Synthetische Monohydroxymethylmelamine und Produkte des Altretamin-Metabolismus können in vitro und in vivo kovalente Addukte mit makromolekularen Zellstrukturen – einschließlich DNA – bilden, aber die Relevanz dieser Reaktionen für die Antitumorwirkung ist unbekannt.

L01XX05 Hydroxycarbamid

INN-Bezeichnung (engl.): Hydroxycarbamide

CAS-Nr.: 127-07-1

IUPAC: hydroxyurea

logK_{OW}: -1,6/-1,82 (exp./kalk.)

Abb. 81: Hydroxycarbamid (L01XX05)

Synonyme: 1-hydroxyurea; Biosupressin; Carbamohydroxamic acid; Carbamohydroximic acid; Carbamoyl oxime; Carbamyl hydroxamate; Hidrix; Hidroxicarbamida; HU; Hydrea; Hydreaia; hydroxy urea (d4); Hydroxycarbamine; Hydroxylurea; Hydura; Hydurea; Litaler; Litalir; N-(aminocarbonyl)hydroxylamine; N-Carbamoylhydroxylamine; N-Hydroxyurea; Oncocarbide; Oxyurea; sk 22591; sq 1089; wr 83799

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Litalir* zusammengefasste InformationenWirkprinzip

Der genaue Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid ist unbekannt. Der wichtigste Effekt von Hydroxycarbamid scheint die Blockade des Ribonukleotidreduktase-Systems zu sein, was zu einer Hemmung der DNA-Synthese führt. Eine zelluläre Resistenz wird häufig durch erhöhte Ribonukleotidreduktase-Spiegel als Folge einer Genamplifizierung verursacht.

Pharmakokinetik

Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften sind begrenzt. Hydroxycarbamid wird gut resorbiert und ist bei oraler Applikation vollständig bioverfügbar. Nach oraler Gabe werden in 0,5–2 h maximale Plasma-Konzentrationen erreicht. Hydroxycarbamid wird teilweise durch renale Exkretion ausgeschieden. Der Beitrag dieses Ausscheidungswegs zur gesamten Ausscheidung von Hydroxycarbamid ist unklar, da die Anteile der gegebenen Dosis, die im Urin wiedergefunden wurden, von 9–95% reichten. Die Metabolisierung von Hydroxycarbamid im Menschen wurde nicht untersucht. Hydroxycarbamid durchdringt die Blut-Hirn Schranke.

Toxikologie

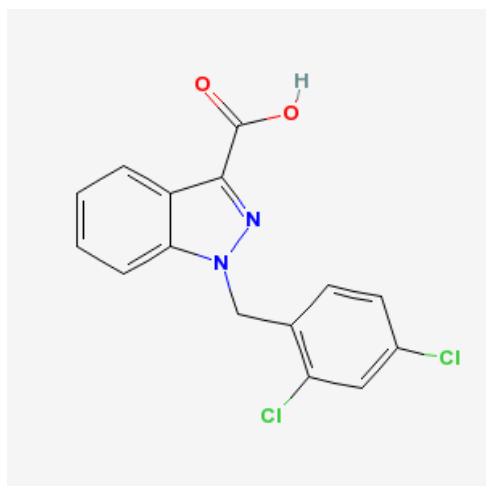
Knochenmarkschädigungen, lymphoide Atrophie in der Milz und degenerative Veränderungen im Epithel des Dün- und Dickdarmes sind toxische Effekte, die in Tierstudien beobachtet wurden. Das mögliche Risiko von ähnlichen Effekten beim

Menschen muss berücksichtigt werden. Die Teratogenität von Hydroxycarbamid wurde bei vielen Tierarten, darunter Ratte, Maus und Kaninchen, nachgewiesen. Die große Vielfalt teratogener Effekte beinhaltete den Tod einer großen Anzahl Embryos, deformierte Extremitäten, neurale Defekte und Verhaltensstörungen. Außerdem beeinflusste Hydroxycarbamid bei wiederholter Gabe die Spermatogenese und die Motilität der Spermien von Mäusen. Hydroxycarbamid zeigte in herkömmlichen Testsystemen genotoxische Eigenschaften. Die präklinischen Informationen über das karzinogene Potenzial von Hydroxycarbamid sind gering. Eine 12 Monats-Studie an Mäusen, bei der das Auftreten von Lungentumoren untersucht wurde, zeigte kein karzinogenes Potenzial von Hydroxycarbamid.

Weitere Informationen aus Drugbank

Hydroxycarbamid wird im Gastrointestinal-Trakt gut absorbiert. Die LD₅₀-Werte (oral) betragen für die Maus 7.330 mg/kg und für die Ratte 5.760 mg/kg. Abbau über die Leber. Die Halbwertszeit beträgt 3-4 h.

L01XX07 Lonidamin



INN-Bezeichnung (engl.): Lonidamine

CAS-Nr.: 50264-69-2

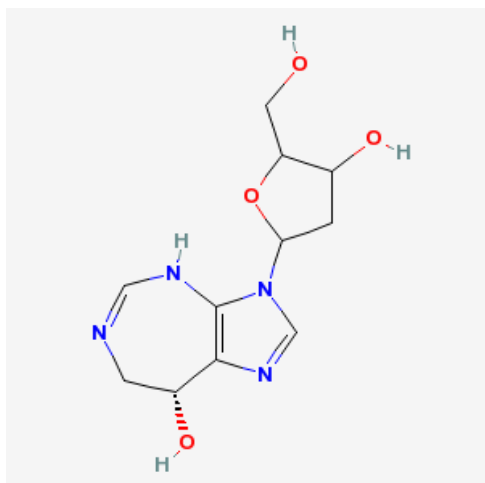
IUPAC: 1-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]indazole-3-carboxylic acid

logK_{OW}: 2,3 (kalk.)

Abb. 82: Lonidamin (L01XX07)

Synonyme: 1-(2,4-Dichlorobenzyl)indazole-3-carboxylic acid

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff, nicht gelistet in Drugbank.

L01XX08 Pentostatin

INN-Bezeichnung (engl.): Pentostatin

CAS-Nr.: 53910-25-1

IUPAC: 8-[4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-4,6,8,10-tetrazabicyclo[5.3.0]deca-4,9,11-trien-2-ol

logK_{OW}: -1,1/-1,75 (exp./kalk.)

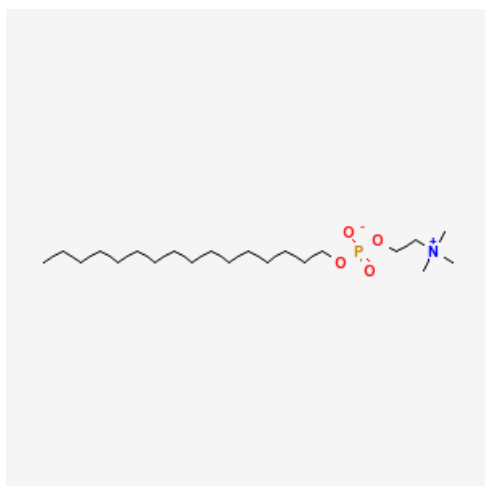
Abb. 83: Pentostatin (L01XX08)

Synonyme: 2'-Dexoycoformycin; CL 67310465; Co-V; Co-Vidarabine; Imidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol, 3-(2-deoxy-beta-D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydro-, (R)-; PD-ADI

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Pentostatin wirkt als antineoplastischer Purin-Anti-Metabolit. Es wird oral nicht absorbiert, überwindet aber die Blut-Hirn-Schranke. Der LD₅₀-Wert bei der Maus beträgt 128 mg/kg. Die Proteinbindung beträgt 4%. Wird nur zu einem geringen Anteil metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 5,7 h (2,6 bis 16 h).

L01XX09 Miltefosin

INN-Bezeichnung (engl.): Miltefosine

CAS-Nr.: 58066-85-6

IUPAC: –

logK_{OW}: 5,2 (kalk.)

Abb. 84: Miltefosin (L01XX09)

Bemerkung: Dieser Wirkstoff ist auch in Leishmaniose-Medikamenten enthalten.

Synonyme: O-Hexadecyl-O-(2-trimethylaminoethyl)phosphat

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Miltex* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Der genaue Wirkmechanismus von Miltefosin ist nicht bekannt. Aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit mit natürlichen Bestandteilen von Zellmembranen übt Miltefosin seine zytotoxische bzw. zytostatische Wirkung wahrscheinlich über die Hemmung membranständiger Enzymsysteme (z.B. Proteinkinase-C) aus. Die drei 3-Alkoxypropylenglycole sind einerseits Lösungsvermittler für den lipophilen Wirkstoff, andererseits fördern sie die Aufnahme von Miltefosin in die Haut. Während für die Lösungsvermittler in vitro unspezifische zytotoxische Eigenschaften bekannt sind, ergaben in vivo-Untersuchungen keinen Hinweis auf eine Antitumoraktivität.

Pharmakokinetik

Die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse zur Pharmakokinetik von Miltefosin an Mensch und Tier weisen darauf hin, dass nach dermalen Applikation von Miltex keine Wirkstoffspiegel erreicht werden, welche systemische Toxizitäten erwarten lassen. Nach oraler Anwendung von 150 mg/d wurden beim Menschen mittlere Wirkstoffspiegel im Serum von ca. 67 nmol/ml gefunden. Demgegenüber wurden auch nach mehrmonatiger dermalen Anwendung am Menschen von täglich bis zu 450 mg/d keine über der Nachweisgrenze (ca. 1 nmol/ml) liegenden Wirkstoffspiegel gemessen. Nach 4wöchiger 2 g täglicher Auftragung von Miltex an Schweinen und Dosierungen von 6–24 mg/kg·d wurden Wirkstoffspiegel zwischen 1,3 und 11,7 nmol/ml gefunden.

Toxikologie

Lokale und systemische Verträglichkeit: Miltex wurde nach einmaliger dermalen Verabreichung bis zur maximal auftragbaren Dosis bei Ratten ohne systemische Reaktion vertragen (Sicherheitsfaktor >150). Auch die 4wöchige Applikation von Miltex führte bis zur maximal auftragbaren Dosis (24 mg/kg·d) an Schweinen nicht zu substanzabhängigen systemischen Veränderungen. An der skarifizierten Haut und an der Schleimhaut erwies sich Miltefosin in Alkoxypropylenglycerinen dagegen als gering bis mäßig reizend. Die okklusive 24stündige Verabreichung extrem hoher Dosen (5 g Miltex/kg_{KG}) führte bei Ratten in geringer Inzidenz zu fokalen degenerativen und nekrotischen Hautveränderungen. Sensibilisierende Eigenschaften ließen sich nicht nachweisen. Toxikologisch relevante systemische Befunde traten nur nach oraler Gabe von Miltefosin auf. Bei Hunden und Ratten erwies sich die Niere in hohen Dosen (6–10 mg/kg_{KG}, entspricht maximalen Plasmaspiegeln von >120 nmol/ml) als Zielorgan. Orale Dosierungen von 3,16–4,64 mg Miltefosin/kg_{KG}, die bei Hunden und Ratten zu Plasmaspiegeln von 50 nmol/ml führten, erwiesen sich in Beziehung zu den Nierenveränderungen als no effect-Dosen.

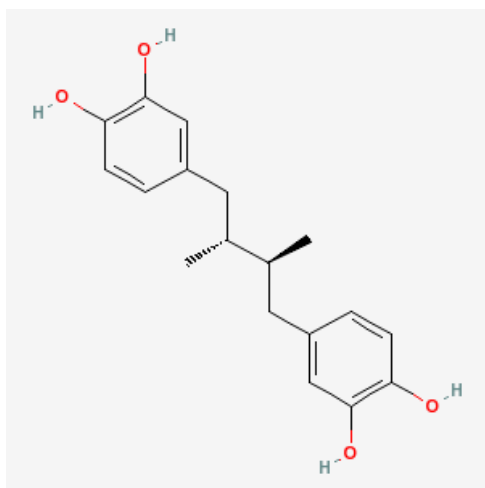
Ebenfalls nur nach oraler Miltefosin-Gabe wurde das Auge als toxikologisch relevantes Targetorgan erkannt. So fand sich bei Ratten eine Retinadegeneration, die ihren Ausgang im retinalen Pigmentepithel und im Bereich der Außensegmente der

Photorezeptoren nahm. Auch beim Menschen wurde nach mehrwöchiger oraler Miltefosin-Gabe mittels Elektrookulogramm eine beginnende Schädigung des Pigmentepithel-Photorezeptoren-Komplexes nachgewiesen, die sich als reversibel erwies. Die Augenveränderungen wurden nur nach oralen Miltefosin-Dosen gesehen, die zu Plasmaspiegeln von >50 nmol/ml führen.

Miltefosin ist nicht auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften (Fertilität und Zuchtleistung) geprüft. Untersuchungen zur Anwendung nach der Organogenese-Phase liegen nicht vor. Bei Ratten zeigten sich embryotoxische Effekte (Embryoletalität, Fehlbildungen) ab einer oralen Dosis von 2,4 mg/kg·d. Die nächstniedrigere Dosis (1,2 mg/kg·d) ließ keine eindeutigen Effekte erkennen. Bis zu einer Dosis von 2,4 mg/kg·d wurden bei Kaninchen keine embryotoxischen Wirkungen beobachtet. Höhere Dosen (ab 6 mg/kg·d) führten zum vollständigen Absterben aller Embryonen.

Die 3-Alkoxypropylenglycole erwiesen sich in den eingesetzten Testsystemen (AMES-Test und Chromosomenanalyse in vitro) weder genmutagen noch chromosomenschädigend. Miltefosin hatte ebenfalls keinen Einfluß auf Chromosomen. Im AMES-Test und im DNA-Amplification-Test existierten keine Hinweise auf genmutagene Eigenschaften. Dagegen war im V79-Mammalian-Cell-Gene-Mutation-Test ab einer Konzentration von 0,75 mg/ml ohne mikrosomale Aktivierung und ab 50 mg/ml mit mikrosomaler Aktivierung eine reproduzierbare Erhöhung der Mutantenfrequenz nachzuweisen. Obwohl in diesem Test eine Dosisabhängigkeit der Befunde nicht nachgewiesen werden konnte, kann aufgrund der reproduzierbaren Erhöhung der Mutantenfrequenz von einem genmutagenen Potenzial von Miltefosin ausgegangen werden. Untersuchungen zum kanzerogenen Potenzial der Substanz liegen nicht vor.

L01XX10 Masoprocol



INN-Bezeichnung (engl.): Masoprocol

CAS-Nr.: 27686-84-6

IUPAC: 4-[4-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,3-dimethyl-butyl]benzene-1,2-diol

logK_{OW}: 5,8/3,44 (exp./kalk.)

Abb. 85: Masoprocol (L01XX10)

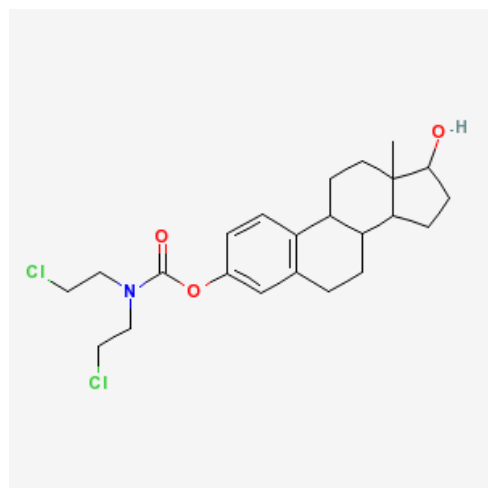
Synonyme: Actinex; Dihydronguaiaretic acid; meso-NDGA; meso-Nordihydroguaiaretic acid; NDGA;

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Masoprocol wurde 1996 vom U.S.-Markt genommen. Wirkmechanismus nicht bekannt. Weniger als 1–2% sind innerhalb 4 d nach Applikation über die Haut absorbiert worden.

L01XX11 Estramustin



INN-Bezeichnung (engl.): Estramustine

CAS-Nr.: 2998-57-4

IUPAC: (17-hydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta [a]phenanthren-3-yl)bis(2-chloroethyl)aminomethanoate

logK_{OW}: 5,7/4,97 (exp./kalk.)

Abb. 86: Estramustin (L01XX11)

Synonyme: 17 β -Hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-3-yl N,N-bis(2-chlorethyl)carbamat

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Estracyt* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Estramustinphosphat ist ein Zytostatikum. Bei der Verbindung handelt es sich um ein in 17 β -Stellung phosphoryliertes Estradiolderivat, das jedoch keine Affinität zum Estrogenrezeptor aufweist, da die phenolische OH-Gruppe mit Nor-Stickstoff-Lost zum Urethan verestert ist. Auch wirkt die Verbindung selbst, aufgrund der geringen Nucleophilie des Stickstoffes, nicht als Alkylans. Estramustinphosphat wird vollständig dephosphoryliert; dabei entstehen die zytotoxisch aktiven Substanzen Estramustin und durch Oxydation Estromustin. Ca. 10–15% der beiden zytotoxischen Metaboliten werden durch Esterasen zu Estradiol und Estron (Verhältnis 1:10) gespalten. Für Estramustinphosphat und Estramustin wurden antimitotische und antimikrotubuläre Effekte festgestellt, die vermutlich durch nachgewiesene Interaktionen mit Mikrotubuli-assoziierten- und tau-Proteinen zustande kommen. Im Prostata-, Prostatakarzinom- und benignen Prostatahyperplasie-Gewebe werden Estra- und Estromustin an das so genannte Estramustin-bindende-Protein gebunden, in vivo wurde jedoch lediglich eine Anreicherung von Estramustin im Prostatakarzinom beobachtet.

Pharmakokinetik

Bei oraler Applikation von radioaktiv markiertem Estramustinphosphat beträgt die Resorptionsquote ca. 75%. EMP ist ein "Pro-drug" und wird nach oraler Gabe im Gastrointestinaltrakt unter Bildung von Estramustin rasch dephosphoryliert. Unverändertes Estramustinphosphat ist im Plasma selbst nicht nachweisbar. Nach intravenöser Applikation kann im Plasma unverändertes EMP nachgewiesen werden, es wird jedoch schnell (Eliminationshalbwertszeit 1,2 h) durch Abspaltung des Phosphatrestes zu Estramustin metabolisiert. Dieser Metabolisierungsschritt zum Estramustin erfolgt in diesem Fall direkt im Plasma sowie in zahlreichen Geweben. Estramustinphosphat ist zu 99% an Plasmaproteine gebunden. Im weiteren Schritt wird Estramustin durch partielle Oxidation der 17 β -Hydroxygruppe zum Hauptmetaboliten Estromustin metabolisiert. Estramustin und Estromustin haben eine hohe Eiweißbindung und wirken zytotoxisch. Die Eliminationshalbwertszeit des Hauptmetaboliten Estromustin beträgt ca. 80 h. Beide Metaboliten werden durch Hydrolyse zu den Estrogenen Estradiol und Estron metabolisiert. Estramustin und Estromustin werden biliär ausgeschieden und erscheinen nicht im Urin. Estradiol und Estron unterliegen einer weiteren Metabolisierung und werden teilweise im Urin ausgeschieden.

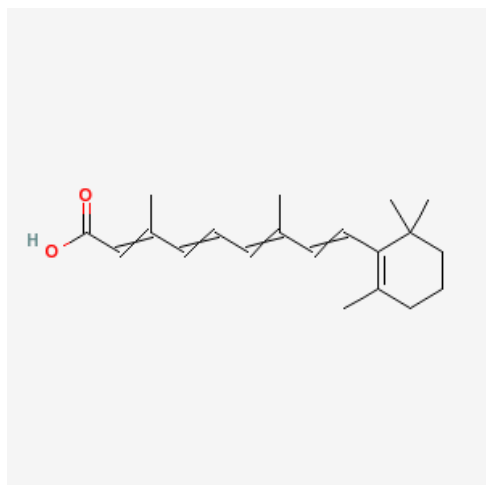
Zur Ermittlung pharmakokinetischer Parameter wurde eine Studie an 10 Patienten durchgeführt, die 420 mg Estramustinphosphat (EMP) oral und nach einer Auswaschphase von 5 d 300 mg bzw. 900 mg Estramustinphosphat als i.v.-Applikation erhielten. Vor der Einnahme der oralen Dosis waren die Patienten 12 h nüchtern. Nach oraler Verabreichung von Estramustinphosphat betrug die absolute Bioverfügbarkeit des wirksamen Metaboliten Estromustin ca. 90% bei nüchternen Patienten. Die Bioverfügbarkeit von Estromustin unterliegt starken inter- und intraindividuellen Schwankungen.

Toxikologie

Untersuchungen über karzinogene Wirkungen liegen nicht vor. Estramustinphosphat zeigt im Gegensatz zu Estradiol und Nor-Stickstoff-Lost keine mutagenen Wirkungen. Die von einer Arbeitsgruppe beobachtete Erhöhung der Anzahl mutierter Kolonien in *Salmonella*-Typhimurium-TA-98-Stämmen konnte von anderer Seite nicht bestätigt werden. In therapeutischen Dosen erweist sich die Substanz in den bislang vorliegenden Untersuchungen als immunologisch weitgehend unbedenklich. Zum Effekt von Estramustinphosphat auf die Spermiogenese liegen keine Daten vor.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Halbwertszeit beträgt 20 h.

L01XX14 Tretinoin

INN-Bezeichnung (engl.): Tretinoin

CAS-Nr.: 302-79-4

IUPAC: 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-nona-2,4,6,8-tetraenoic acid

logK_{OW}: 4,2/5,66 (exp./kalk.)

Abb. 87: Tretinoin (L01XX14)

Bemerkung: Dieser Wirkstoff ist auch in Akne-Medikamenten enthalten.

Synonyme: Aberel; Airoi; Aknoten; all trans-beta-retinoic acid; all-trans-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäure; all-trans-Vitamin A1 acid; beta-RA; beta-Retinoic acid; Cordes Vas; Dermairol; Effederm; Epi-Aberal; Eudyna; HSDB 2169; Retin-A; ReTrieve Cream; ro 1-5488; Stieva-A; trans-Retinoic Acid; tretin m; Vesanoid

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Vesanoid* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Tretinoin ist ein natürlicher Metabolit von Retinol und gehört zur Klasse der Retinoide, die natürliche und synthetische Analoga umfasst. Bei transformierten hämopoetischen Zelllinien, einschließlich Zelllinien der myeloischen Leukämie des Menschen, induzierte Tretinoin in vitro die Zelldifferenzierung und hemmte die Zellproliferation. Der Wirkungsmechanismus von Tretinoin bei der akuten Promyelozytenleukämie (APL) ist nicht bekannt, beruht aber möglicherweise auf einer Modifikation der Bindung von Tretinoin an einen nuklearen Retinsäure- Rezeptor (Retinoic Acid Receptor/ RAR), wenn der α -Rezeptor der Retinsäure durch Fusion mit einem als PML bezeichneten Protein verändert ist.

Pharmakokinetik

Tretinoin ist ein endogener Metabolit von Vitamin A, der auch normalerweise im Plasma vorhanden ist. Nach oraler Verabreichung wird Tretinoin im Verdauungstrakt absorbiert, und die maximalen Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden werden nach 3 h erreicht. Die Plasmaspiegel von Tretinoin weisen große interindividuelle und intraindividuelle Schwankungen auf. Tretinoin ist überwiegend an Plasma-proteine gebunden. Nach Erreichen der Maximalspiegel nehmen die Plasmakonzentrationen mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 0,7 h ab; 7–12 h nach Verabreichung einer Einzeldosis von 40 mg erreichen sie wieder den Ausgangswert. Es

wird keine Kumulation nach Mehrfachdosierung beobachtet, und Tretinoin wird nicht im Gewebe gespeichert. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Tretinoin wurden ungefähr 60 % im Urin und ungefähr 30 % in den Fäzes ausgeschieden. Die im Urin gefundenen Metaboliten wurden durch Oxidation und Glukuronidierung gebildet.

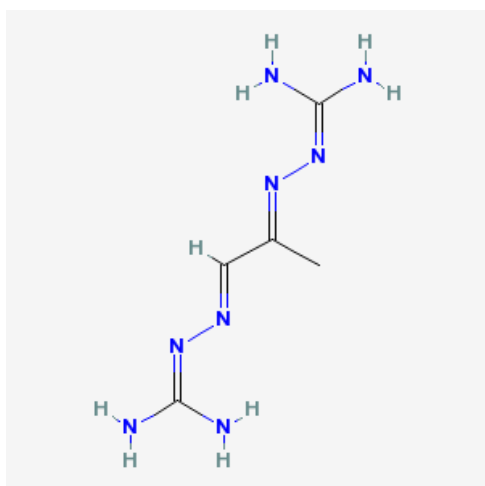
Toxikologie

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die akute Toxizität von oral verabreichtem Tretinoin bei allen untersuchten Tierspezies gering ist. In Tierstudien zeigte sich bei allen untersuchten Spezies nach oraler Gabe eine niedrige akute Toxizität. Nach längerer Verabreichung kommt es bei Ratten zu einer dosis- und zeitabhängigen Auflösung der Knochenmatrix, einer Abnahme der Erythrozytenzahl und toxischen Veränderungen an Nieren und Hoden. Bei Hunden traten vor allem Störungen der Spermiogenese und eine Knochenmarkhyperplasie auf. Die Hauptmetaboliten von Tretinoin (4-Oxo-Tretinoin, Isotretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin) induzieren die Differenzierung menschlicher Leukämiezellen (HL-60) weniger stark als Tretinoin. Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Ratten ergaben, dass die orale No-effect-Dosis bei oder unter 1 mg/kg·d lag. Bei Hunden kam es bei einer Dosis von 30 mg/kg·d zu toxischen Wirkungen einschließlich Gewichtsverlust und Veränderungen an der Haut und den Hoden. In Reproduktionsstudien bei Tieren wurde die teratogene Wirkung von Tretinoin nachgewiesen. Es fanden sich keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Absorption beträgt 1–31 % bei topischer Anwendung. Die Proteinbindung beträgt >95 %, die Halbwertszeit 0,5–2 h. Der Abbau erfolgt in der Leber.

L01XX16 Mitoguazon



INN-Bezeichnung (engl.): Mitoguazone

CAS-Nr.: 7059-23-6

IUPAC: 2-[[[(1E)-1-(diaminomethylidene)hydrazinylidene]propan-2-ylidene]amino]guanidine

logK_{ow}: 0,1 (kalk.)

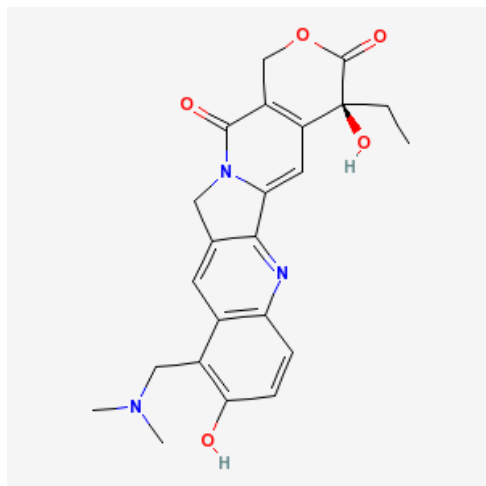
Abb. 88: Mitoguazon (L01XX16)

Synonyme: Guanylhyazone dihydrochloride; Hydrazinecarboximidamide, 2,2'-(1-methyl-1,2-ethanediylidene)bis-, dihydrochloride; Methyl glyoxal bis(amidinohydrazone) dihydro-

chloride; Methyl-G; Methyl-GAG; Methylglyoxal bis(guanylhydrazone) dihydrochloride; MGBG; MGGH; Zyrkamine

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff (auch nicht Drugbank).

L01XX17 Topotecan



INN-Bezeichnung (engl.): Topotecan

CAS-Nr.: 119413-54-6 (123948-87-8)

IUPAC: (S)-10-[(dimethylamino) methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3', 4']

logK_{OW}: 0,8/1,84 (exp./kalk.)

Abb. 89: Topotecan (L01XX17)

Synonyme: (S)-10-(Dimethylaminomethyl)-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]chinolin-3,14(4H,12H)-dion; 1H-Pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione; 9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin, HCl salt; Hycamptamine

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Hycamtin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Die Antitumorwirkung von Topotecan hängt mit der Hemmung der Topoisomerase I zusammen, einem Enzym, das an der DNA-Replikation beteiligt ist, indem es die Torsionsspannung vor der sich vorwärts bewegenden Replikationsgabel löst. Topotecan hemmt die Topoisomerase I, indem es den kovalenten Komplex aus Enzym und der in die beiden Stränge aufgespaltenen DNA, ein Zwischenprodukt der Katalyse, stabilisiert. Als Folgeerscheinung der Topoisomerase I-Hemmung in der Zelle entstehen proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe von Topotecan in Dosierungen von 0,5–1,5 mg/m² als 30minütige Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen ergab sich für Topotecan eine hohe Plasma-Clearance von 62 l/h (sd±22). Diese entspricht etwa 2/3 des Blutdurchflusses der Leber. Außerdem wies Topotecan mit etwa 132 l (sd±57) ein hohes Verteilungsvolumen und eine verhältnismäßig kurze Halbwertszeit von 2–3 h auf. Die Plasmaproteinbindung von Topotecan war gering (35%) und die Verteilung zwischen Blutzellen und Plasma ziemlich gleichmäßig. Die Verstoffwechselung macht <10%

der Elimination von Topotecan aus. Ein N-Desmethyl-Metabolit, für den eine ähnliche oder geringere Aktivität als die Ausgangssubstanz in einem zellbasierenden Testsystem gezeigt wurde, wurde im Urin, im Plasma und in den Fäzes gefunden. Das mittlere Verhältnis der AUC des Metaboliten zur Ausgangssubstanz betrug weniger als 10 % sowohl für das Gesamt-Topotecan als auch für Topotecan-Lacton. Im Urin wurden ein O-Glucuronid-Metabolit von Topotecan und N-Desmethyl-Topotecan identifiziert. Die Gesamt-Wiederfindungsrate an Arzneimittel-bezogenem Material nach fünftägiger Verabreichung von Topotecan betrug 71–76 % der verabreichten intravenösen Dosis. Ungefähr 51 % wurde als Gesamt-Topotecan und 3 % als N-Desmethyl-Topotecan im Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung von Gesamt-Topotecan betrug 18 %, während die fäkale Ausscheidung von N-Desmethyl-Topotecan bei 1,7 % lag. Insgesamt trug der N-Desmethyl-Metabolit im Mittel zu weniger als 7 % (4–9 %) zum im Urin und im Stuhl wieder gefundenen wirkstoffbezogenen Material bei. Die Konzentration von Topotecan O-Glucuronid und N-Desmethyl-Topotecan O-Glucuronid im Urin betrug weniger als 2,0 %. In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Lebermikrosomen lassen die Bildung geringer Mengen an N-demethyliertem Topotecan erkennen. Beim Menschen wurde, wie auch beim Tier, ein signifikanter Teil der Dosis (im Allgemeinen 20–60 %) über den Urin als Topotecan oder in der ringgeöffneten Form ausgeschieden. In vitro erfolgte weder eine Hemmung der humanen P450- Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A oder CYP4A, noch wurden die humanen zytosolischen Enzyme Dihydropyrimidin oder Xanthinoxidase gehemmt.

Toxikologie

Auf der Basis des Wirkmechanismus wirkt Topotecan genotoxisch auf Säugerzellen (murine Lymphomzellen und humane Lymphozyten) in vitro und auf Knochenmarkszellen der Maus in vivo. Topotecan verursachte außerdem an Ratten und Kaninchen embryo-fötale Letalität. Das karzinogene Potenzial von Topotecan wurde bisher nicht untersucht.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Proteinbinding beträgt 35 %. Die Halbwertszeit beträgt 2–3 h.

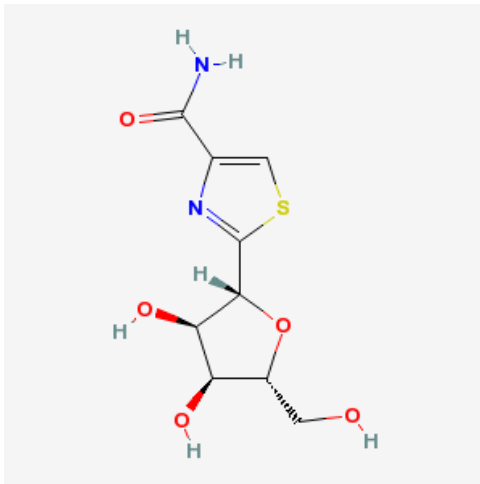
L01XX18 Tiazofurin

Abb. 90: Tiazofurin (L01XX18)

INN-Bezeichnung (engl.): Tiazofurine

CAS-Nr.: 60084-10-8

IUPAC: 2-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]-1,3-thiazole-4-carboxamide

logK_{OW}: -2,3 (kalk.)

Synonyme: 2-beta-D-Ribofuranosyl-4-thiazolecarboxamide; 2-beta-D-Ribofuranosylthiazole-4-carboxamide; Tiazofurin

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff. Nicht gelistet in Drugbank.

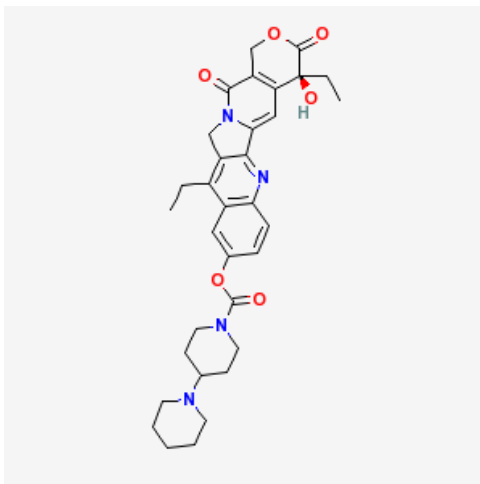
L01XX19 Irinotecan

Abb. 91: Irinotecan (L01XX19)

INN-Bezeichnung (engl.): Irinotecan

CAS-Nr.: 97682-44-5, 100286-90-6

IUPAC: irinotecan hydrochloride

logK_{OW}: 3,2/3,94 (exp./kalk.)

Synonyme: (+)-(S)-4,11-Diethyl-4,12-dihydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino-[1,2-b]chinolin-9-yl[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxylat; Camptosar; CP0; CPT-11; Irinotecan Hydrochloride Trihydrate

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Campto* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Irinotecan ist ein antineoplastischer Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA Topoisomerase I agiert. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich aktiver erwies als Irinotecan in gereinigter Topoisomerase I und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen auch zytotoxischer ist als Irinotecan. Die Hemmung der DNA Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase. In vitro wurden Irinotecan und SN-38 durch das P-Glycoprotein MDR nicht signifikant beeinflusst.

Pharmakokinetik

Irinotecan zeigte ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Der Mittelwert der Plasma-Clearance betrug $15 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ und das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) 157 l/m^2 . Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 min, der zweiten Phase 2,5 h, und die terminale Phase zeigte eine Halbwertszeit von 14,2 h. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13,8 h. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m^2 betrugen die mittleren Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte $34 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ bzw. $451 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$. In vitro betrug die Plasmaproteinbindung für Irinotecan und SN-38 etwa 65 % bzw. 95 %. Untersuchungen mit ^{14}C -markierter Substanz zur Mengenbilanzierung und zum Metabolismus zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Dosis unverändert ausgeschieden werden, wobei 33 % in den Fäzes, hauptsächlich aus der Galle stammend, und 22 % im Urin gefunden werden. Auf zwei Abbauwegen werden jeweils 12 % einer Dosis metabolisiert. Erstens: Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38, SN-38 wird hauptsächlich durch Glukuronidierung und weiter durch biliäre und renale Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis.) Das SN-38-Glucuronid wird wahrscheinlich im Darm anschließend hydrolysiert. Zweitens: Oxidativer Abbau durch Cytochrom P450 3A unter Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Glutaminsäurederivat) und NPC (ein primäres Aminderivat) entsteht. Unverändertes Irinotecan ist die hauptsächlich im Plasma vorliegende Verbindung, gefolgt von APC, SN-38-Glucuronid und SN-38. Nur SN-38 besitzt eine signifikante zytotoxische Aktivität.

Toxikologie

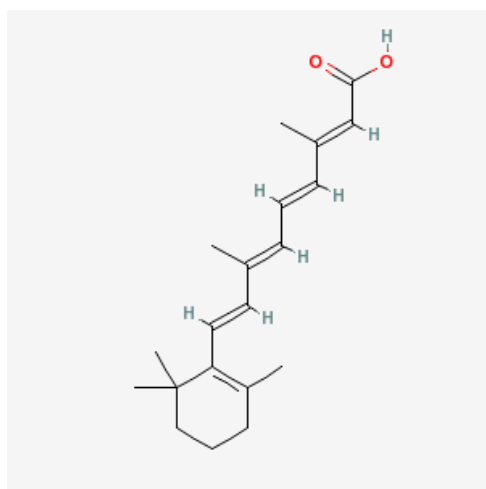
Die Mutagenität von Irinotecan und SN-38 wurde in vitro im Chromosomen-Aberrationstest an CHO-Zellen und in vivo im Mikronukleustest an Mäusen gezeigt. Im Ames-Test zeigte sich jedoch kein mutagenes Potenzial. Bei Ratten, die einmal wöchentlich über 13 Wochen mit einer Maximaldosis von $150 \text{ mg/m}^2_{\text{KOF}}$ (das ist weniger als die Hälfte der für den Menschen empfohlenen Dosis) behandelt wurden,

sind 91 Wochen nach Beendigung der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumoren festgestellt worden. Einfach- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämopoetischen und lymphatischen System gefunden. Bei Hunden wurde über verzögerte Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie (Haarausfall) wurde ebenfalls bei Hunden beobachtet. Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Absorption beträgt 100 % (definitionsgemäß, da i.v.-Gabe), die Proteinbindung 30–68 %. Die Halbwertszeit beträgt 6–12 h.

L01XX22 Alitretinoin



INN-Bezeichnung (engl.): Alitretinoin

CAS-Nr.: 5300-03-8

IUPAC: 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-nona-2,4,6,8-tetraenoic acid

logK_{OW}: 4,2/5,66 (exp./kalk.)

Abb. 92: Alitretinoin (L01XX22)

Synonyme: (2E,4E,6Z,8E)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraensäure; 9-cis-Retinsäure

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Panretin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Es wird angenommen, dass die molekulare Wirkung von Alitretinoin auf einer Wechselwirkung mit den Retinoid-Rezeptoren beruht, der genaue Wirkungsmechanismus dieses Arzneimittels bei der topischen Behandlung von Hautläsionen bei AIDS-bedingtem Kaposi-Sarkom (KS) ist jedoch unbekannt. Alitretinoin, ein mit Vitamin A verwandtes, natürlich vorkommendes endogenes Hormon, bindet an alle bekannten Subtypen der intrazellulären Retinoid-Rezeptoren (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ) und aktiviert diese. Sobald diese Rezeptoren aktiviert sind, agieren sie als ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren, die die Expression spezifischer Gene regulieren. Die Regulation der Genexpression über Alitretinoin steuert den Prozess der Zelldifferenzierung und -proliferation, und zwar sowohl bei normalen Zellen als auch bei neoplastischen Zellen. Die Wirksamkeit von Panretin Gel bei der Behand-

lung von KS-Läsionen steht möglicherweise in Zusammenhang mit der nachgewiesenen Fähigkeit von Alitretinoin, das in-vitro- Wachstum von KS-Zellen zu hemmen.

Pharmakokinetik

Die Konzentrationen von Alitretinoin im Plasma wurden während klinischer Studien an Patienten mit AIDS-bedingten KS-Hautläsionen nach wiederholter mehrfach täglicher Anwendung von Panretin-Gel über einen Zeitraum von bis zu 60 Wochen ausgewertet. Eine Untergruppe dieser Patienten wurde während der Behandlung von bis zu 64 Läsionen (Bereich 4–64 Läsionen, Median 11,5 Läsionen) im Zeitraum von bis zu 44 Wochen (Bereich 2–44 Wochen, Median 15 Wochen) weiter beobachtet. In der letztgenannten Gruppe waren die gefundenen Werte und die Häufigkeit des Auftretens quantifizierbarer Plasmakonzentrationen an Alitretinoin bei KS-Patienten nach Anwendung des Arzneimittels mit den gefundenen Werten und der Häufigkeit des Auftretens quantifizierbarer Plasmakonzentrationen natürlich vorkommender 9-cis-Retinsäure bei unbehandelten Individuen vergleichbar.

Toxikologie

In einer 28 d dauernden Studie zur dermalen Toxikologie wurden Ratten drei Alitretinoin-Dosierungen (0,01 %, 0,05 % oder 0,5 %) in einer topischen Gelformulierung verabreicht. Zu den Beobachtungen an der Anwendungsstelle zählten Erythem, Verdickung der Epidermis, Schuppenbildung und Loslösen des Stratum corneum. Klinisch-pathologische Auswertungen ergaben signifikant erhöhte absolute Werte bei den polymorphkernigen Leukozyten, signifikant erhöhte Monozytenwerte, einen signifikant erhöhten Prozentsatz Monozyten und einen signifikant verringerten Prozentsatz an Lymphozyten beim Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen am 29. Tag bei Ratten, die mit 0,5 %igem Alitretinoin-Gel behandelt worden waren.

Das genotoxische Potenzial von Alitretinoin wurde mit dem Ames-Test, dem in-vivo-Maus-Mikronukleustest, dem Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten sowie dem CHO-Zellmutationstest untersucht. Das Arzneimittel erwies sich als nicht genotoxisch.

Zur Bestimmung des karzinogenen Potenzials von Alitretinoin wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Das mutagene Potenzial wurde jedoch ausgewertet, und Alitretinoin erwies sich im Ames-Test, im in vivo- Maus-Mikronukleustest, im Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten und im CHO-Zellmutationstest als negativ.

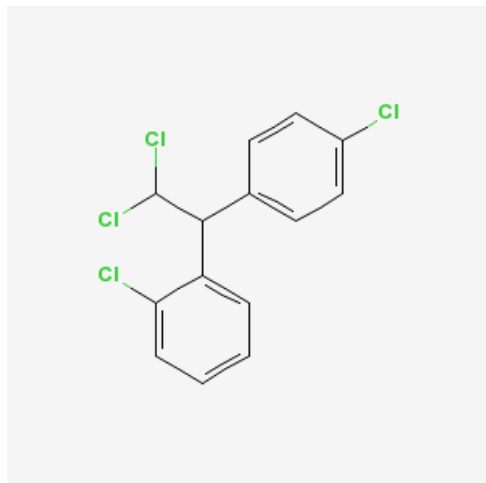
In einer oralen Dosisfindungsstudie am Kaninchen induzierte Alitretinoin in einer Dosis, die der 35fachen der topischen Dosis für den Menschen betrug, starke Missbildungen. Diese Dosis ergab beim Kaninchen Plasmakonzentrationen, die mehr als dem 60fachen der höchsten beobachteten Plasmakonzentration bei KS-Patienten nach topischer Anwendung von Parentin Gel entsprachen. Im Anschluss an die orale Verabreichung von Dosen, die dem 12fachen der topischen Dosis für den Menschen entsprachen wurden beim Kaninchen keine starken Missbildungen beobachtet (diese führten zu Plasmakonzentrationen, die dem 60fachen der höchsten beobachteten

Plasmakonzentration bei KS-Patienten im Anschluss an die topische Anwendung des Gels entsprachen). Es wurde jedoch eine verstärkte Fusion der Sternebrae beobachtet.

Das phototoxische Potenzial von Alitretinoin wurde aufgrund seiner chemischen Eigenschaften und auf Grund von Informationen aus einer Reihe von in-vitro-Tests beurteilt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Alitretinoin Licht im UV-Bereich absorbiert und einem lichtbedingten Abbau zu anderen Isomeren (hauptsächlich all-trans-Retinsäure) unterliegt. Es wurde gezeigt, dass Alitretinoin aufgrund einer Histidin- und Photoproteinbindung ein schwaches Potenzial als Lichtreizstoff besitzt. In in-vitro-Tests auf Zellgrundlage wirkte Alitretinoin schwach phototoxisch.

Keine weitere Informationen in Drugbank

L01XX23 Mitotan



INN-Bezeichnung (engl.): Mitotane

CAS-Nr.: 53-19-0

IUPAC: 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophenyl)-ethyl]-benzene

logK_{OW}: 6/6,03 (exp./kalk.)

Abb. 93: Mitotan (L01XX23)

Synonyme: 1,1-Dichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl)ethane; 1,1-Dichloro-2,2-bis-(2,4'-dichlorophenyl)ethane; 1-chloro-2-(2,2-dichloro-1-(4-chlorophenyl)ethyl)benzene; 2-(o-Chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl)-1,1-dichloroethane; 2,2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethane; 2,4'-Dichlorodiphenyldichloroethane; CB 313; Chloditan; Chlodithane; Khlodithan; Lysodren; o,p'-DDD; o,p'-TDE; Opeprim

Die Fachinformationen des Medikamentes *Lysodren* lagen nicht vor. Im Folgenden ein Auszug aus den Warnhinweisen (IfAp Index):

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Schwangerschaft

S06: Erhöhtes embryotox./teratogenes Risiko (1. Trimenon).

S07: Erhöhtes fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon).

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Stillzeit

L04: Übergang in Muttermilch. Hinweise auf vorübergehende unerwünschte Wirkungen beim Säugling. Bei zwingender Indikation abstillen od. Stillpause.

Weitere Informationen aus Drugbank

Der biochemische Mechanismus ist unbekannt. Vermutlich beeinflusst der Wirkstoff Mitotan den peripheren Steroid-Metabolismus und supprimiert den adrenalen Cortex. Die orale Absorption beträgt 40 %. Die Proteinbindung beträgt 6 %. Die Halbwertszeit beträgt 18–159 d.

L01XX24 Pegaspargase

Pegaspargase ist ein Protein. Eine INN-Bezeichnung (engl.): Pegaspargase
Strukturformel wird deshalb nicht angegeben

CAS-Nr.: 130167-69-0

IUPAC: Pegylated E. coli L-asparagine
amidohydrolase

$\log K_{OW}$: 0,06/– (exp./kalk.)

Synonyme: L-asparagine amidohydrolase; Putative L-asparaginase precursor

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Oncaspar* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Bei vielen Patienten mit akuter Leukämie, insbesondere lymphatischer, sind die malignen Zellen zum Überleben auf eine exogene Quelle von L-Asparagin angewiesen. Normale Zellen sind dagegen in der Lage, L-Asparagin zu synthetisieren und durch seinen raschen Entzug bei der Behandlung mit dem Enzym L-Asparaginase weniger betroffen. Dies ist ein einzigartiger Therapieansatz auf der Basis eines metabolischen Defekts in der L-Asparagin-Synthese bestimmter maligner Zellen.

Pharmakokinetik

Bei Erwachsenen mit Leukämie und Lymphomen waren die anfänglichen Plasmakonzentrationen von L-Asparaginase nach intravenöser Gabe proportional zur Dosis. Die Eliminations-Halbwertszeit aus dem Plasma lag zwischen 315 h und 588 h (Mittel: $t = 10,5$ d). Das Verteilungsvolumen war gleich dem geschätzten Plasmavolumen. Im Urin konnte das Enzym nicht festgestellt werden. Die mittlere Plasma-Halbwertszeit von Oncaspar war bei nicht allergischen Patienten 4,5 d (AUC 8,9 I.E./ml·d), bei allergischen Patienten 2,3 d (AUC 5,8 I.E./ml·d).

Toxikologie

Nur sehr hohe Dosen von Oncaspar als Einzeldosis intraperitoneal an Mäuse gegeben (25.000–100.000 I.E./kg_{KG}) verursachten den Tod von 12 % der Mäuse. Bei den gleichen Dosierungen wurde eine geringgradige Hepatotoxizität beobachtet. Nebenwirkungen waren Körpergewichtsverlust, Piloerektion und verringerte Aktivität. Ein verringertes Milzgewicht könnte ein Anzeichen potenzieller immunsuppressiver Eigenschaften des Arzneimittels sein.

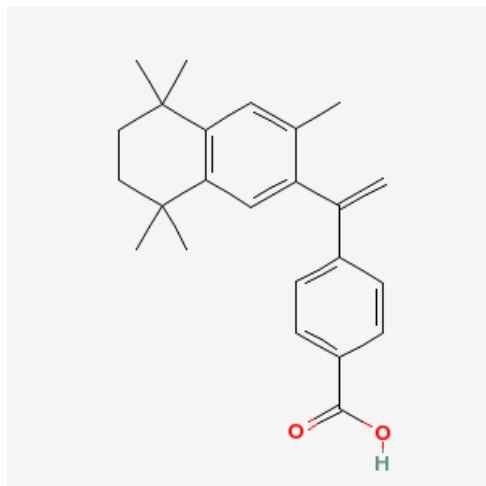
Eine vierwöchige Studie an Ratten mit einer Dosis von 400 I.E./kg·d i.p. ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht. Eine dreimonatige Studie von Oncaspar in einer Dosis von 500 I.E./kg i.v. oder i.m. an Mäusen ergab geringe hepatozelluläre Veränderungen. Eine vorübergehend verringerte Körpergewichtszunahme und eine leichte zeitweise Verringerung der Gesamtleukozytenzahl wurden bei Hunden beobachtet, die intravenös oder intramuskulär mit 1.200 I.E./kg wöchentlich über 2 Wochen behandelt wurden. Zusätzlich trat bei einem von vier Hunden eine erhöhte SGPT-Aktivität auf.

Mit Oncaspar wurden keine Versuche zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Embryotoxizitätsstudien mit dem Wirkstoff Asparaginase haben bei Ratten, Mäusen und Kaninchen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Es wurden multiple Fehlbildungen und embryonale Wirkungen bei Dosen im therapeutischen Bereich beobachtet. Untersuchungen zum Einfluss auf die Fertilität und die Peri-Postnatalentwicklung wurden nicht durchgeführt. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Langzeit-Kanzerogenitätsuntersuchungen oder Studien zur Wirkung auf die Fertilität an Tieren wurden mit Oncaspar nicht durchgeführt. Im Ames-Test mit *Salmonella Typhimurium*-Stämmen erwies sich Oncaspar als nicht mutagen.

Keine weiteren Informationen aus Drugbank

L01XX25 Bexaroten



INN-Bezeichnung (engl.): Bexarotene

CAS-Nr.: 153559-49-0

IUPAC: 4-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyltetralin-2-yl)ethenyl]benzoic acid

logK_{OW}: 6,9/6,86 (exp./kalk.)

Abb. 94: Bexaroten (L01XX25)

Synonyme: 4-[1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethylnaphth-2-yl)vinyl]benzoesäure

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Targretin* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Bexaroten ist eine synthetische Verbindung, die ihre biologische Wirkungsweise durch selektive Bindung und Aktivierung der drei Retinoid-X-Rezeptor-Subtypen

RXRa, RXRb, RXRg entfaltet. Nach der Aktivierung fungieren diese Rezeptoren als Transkriptionsfaktoren, die Prozesse wie Zelldifferenzierung und -proliferation, Apoptose und Insulinsensibilisierung regulieren. Die Fähigkeit der RXR zur Bildung von Heterodimeren mit verschiedenen Rezeptorpartnern, die für die Zellfunktion und in der Physiologie von Bedeutung sind, deutet darauf hin, dass die biologischen Aktivitäten von Bexaroten vielfältiger als die von Verbindungen sind, die die RAR aktivieren. In vitro hemmt Bexaroten das Wachstum von Tumorzelllinien, die von hämatopoetischen oder von Plattenepithelzellen abstammen. In Tierversuchen führte Bexaroten in vivo zu einer Tumorregression bzw. verhinderte eine Tumorbildung. Der genaue Wirkungsmechanismus von Bexaroten bei der Behandlung von T-Zell-Lymphomen der Haut (CTCL) ist jedoch unbekannt.

Pharmakokinetik

Die Eliminations-Halbwertszeiten lagen im Allgemeinen zwischen 1–3 h. Anzeichen einer längerfristigen Akkumulierung konnten nicht beobachtet werden. Bexaroten wird in hohem Maße (>99 %) an Plasmaproteine gebunden. Die Aufnahme von Bexaroten durch Organe oder Gewebe wurde nicht untersucht. Zu den Bexaroten-Metaboliten im Plasma gehören 6- und 7-Hydroxy-Bexaroten und 6- und 7-Oxo-Bexaroten. In vitro-Studien legen den Schluss nahe, dass die Glucuronidierung einen möglichen Stoffwechselweg darstellt und dass Cytochrom P450 3A4 das wichtigste, für die Bildung der oxidativen Metaboliten verantwortliche Cytochrom P450 ist. Auf der Grundlage der in vitro-Bindung und des Retinoidrezeptor-Aktivierungsprofils der Metaboliten sowie der relativen Mengen individueller Metaboliten im Plasma, haben die Metaboliten nur wenig Wirkung auf das pharmakologische Profil der Retinoidrezeptor-Aktivierung durch Bexaroten. Weder Bexaroten noch dessen Metabolite werden in nennenswerten Mengen im Urin ausgeschieden. Die geschätzte Nieren-Clearance von Bexaroten liegt bei weniger als 1 ml/min. Die Exkretion über die Nieren ist für Bexaroten kein signifikanter Ausscheidungsweg.

Toxikologie

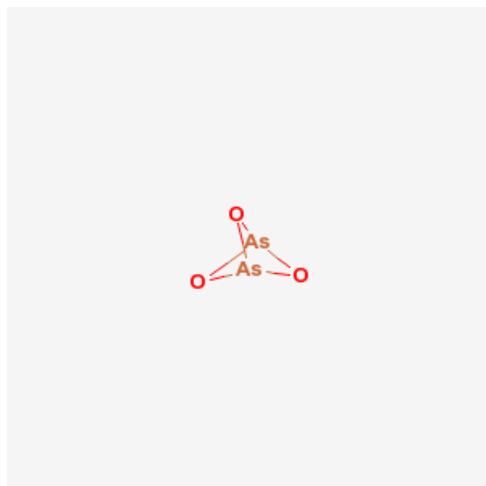
Bexaroten hat keine genotoxischen Eigenschaften. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Auch Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt, dennoch wurden bei nicht geschlechtsreifen männlichen Hunden eine reversible Aspermato-genese (28-Tage-Studie) und eine Degenerierung der Hoden (91-Tage-Studie) beobachtet. Als Bexaroten für sechs Monate an nicht geschlechtsreife Hunde verfüttert wurde, konnten keine Auswirkungen auf die Hoden beobachtet werden. Auswirkungen auf die Fertilität können nicht ausgeschlossen werden. Wie die meisten Retinoide besitzt auch Bexaroten im Tierversuch embryotoxische und teratogene Eigenschaften bei systemischen Expositionen, die auch mit klinischen Dosierungen beim Menschen erreicht werden können. Bei mit Bexaroten behandelten Hunden und Ratten treten irreversible Linsentrübungen mit Beteiligung der posterioren Linsenbereiche unter denselben systemischen Expositionen auf, die auch mit klinischen Dosierungen beim Menschen erreicht werden können. Die Ätiologie dieser Ergebnisse ist unbekannt.

Eine gegenteilige Wirkung einer langfristigen Bexaroten-Behandlung auf die Ausbildung von Linsentrübungen beim Menschen wird nicht ausgeschlossen.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Proteinbindung beträgt >99 %, die Halbwertszeit beträgt 7 h.

L01XX27 Arsentrioxid



INN-Bezeichnung (engl.): Arsenic trioxide

CAS-Nr.: 1327-53-3

IUPAC: 2,4,5-trioxa-1,3-diarsabicyclo[1.1.1]-pentane

logK_{OW}: -0,13

Abb. 95: Arsentrioxid (L01XX27)

Synonyme: Arsenic (III) trioxide; Arsenic (white); Arsenic oxide (As₂O₃); arsenic sesquioxide; Arsenicum album; Arsenious oxide; arsenite; arsenolite; arsenous acid; arsenous oxide; Arsenous trioxide; arsodent; claudelite; claudetite; Crude Arsenic; Diarsenic oxide; Diarsenic Trioxide; Diarsonic trioxide; White Arsenic

Zum Medikament *Trisenox* lagen keine Fachinformationen vor.

Auszug aus den Warnhinweisen (IfAp Index):

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Schwangerschaft

S06: Erhöhtes embryotox./teratogenes Risiko (1. Trimenon).

S07: Erhöhtes fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon).

Hinweise / Warnhinweise für Anwendung in der Stillzeit

L04: Übergang in Muttermilch. Hinweise auf vorübergehende unerwünschte Wirkungen beim Säugling. Bei zwingender Indikation abstillen od. Stillpause.

Weitere Informationen aus Drugbank

Der Wirkmechanismus von Arsentrioxid ist nicht vollständig bekannt. Der Wirkstoff verursacht in vitro in humanen NB4 Leukämie-Zellen für Apoptose charakteristische Prozesse und schädigt außerdem das Fusionsprotein PML/RAR-alpha. Die Proteinbindung beträgt 75 %. Die Metabolisierung des Arsentrioxid erfolgt über Reduktion des fünfwertigen Arsens zu dreiwertigem Arsen durch die Arsenat-Reduktase und Methylierung des dreiwertigen Arsens zu Monomethylarsinsäure und anschließend zu Dimethylarsinsäure durch Methyltransferasen. Diese Methylierungen scheinen vor

allem in der Leber stattzufinden. Arsen wird hauptsächlich in Leber, Niere, Herz, Lungen, Haar und Nägeln abgelagert.

L01XX29 Denileukindiftitox

Denileukindiftitox ist ein Protein. Eine Strukturformel wird deshalb nicht angegeben.

INN-Bezeichnung (engl.): Denileukin diftitox

CAS-Nr.: 64365-503-01

IUPAC: Diphtheria toxin-Interleukin-2 fusion protein

logK_{OW}: –

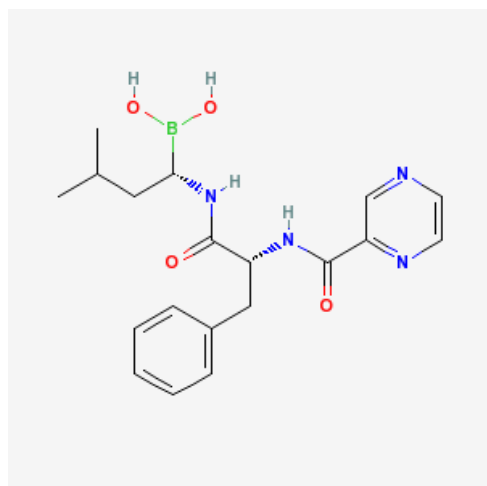
Synonyme: DT; Diphtheria toxin precursor; NAD(+-diphthamide ADP- ribosyltransferase)

Die Rote Liste enthält keine Medikamente mit diesem Wirkstoff.

Weitere Informationen aus Drugbank

Denileukin diftitox (Ontak) richtet die zellzerstörende Wirkung des Diphtherie-Toxins gegen Zellen, die den IL-2-Rezeptor exprimieren. Der humane IL-2-Rezeptor existiert in drei Formen mit niedriger (CD25), mittlerer (CD122/CD132) und hoher (CD25/CD122/CD132) Affinität. Maligne Zellen, die eine oder mehrere Untereinheiten des IL-2-Rezeptors exprimieren, treten bei verschiedenen Leukämien und Lymphomen auf. Ontak interagiert mit dem IL-2-Rezeptor hoher Affinität auf der Zelloberfläche und hemmt die zelluläre Proteinsynthese, was innerhalb von Stunden zum Zelltod führt. Die Halbwertszeit beträgt 70–80 min.

L01XX32 Bortezomib



INN-Bezeichnung (engl.): Bortezomib

CAS-Nr.: 179324-69-7

IUPAC: [3-methyl-1-(3-phenyl-2-pyrazin-2-ylcarbonylamino-propanoyl)amino-butyl]boronic acid

logK_{OW}: 0,89 (kalk.)

Abb. 96: Bortezomib (L01XX32)

Synonyme: Velcade

Aus den Fachinformationen des Medikamentes Velcade zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Dieses Arzneimittel wurde unter "außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden. Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Er wurde spezifisch entwickelt, um die Chymotrypsin-artige Aktivität des 26S-Proteasoms in Säugetierzellen zu hemmen. Das 26S-Proteasom ist ein großer Proteinkomplex, der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der Ubiquitin-Degradationsweg spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Metabolisierung bestimmter Proteine, und damit für den Erhalt der Homöostase innerhalb der Zellen. Die Hemmung des 26S Proteasoms verhindert die angestrebte Proteolyse und bewirkt eine Vielzahl von Signalkaskaden innerhalb der Zelle, die letztlich zum Absterben der Krebszelle führen. Bortezomib ist hochselektiv für Proteasomen. Die durch Bortezomib vermittelte Proteasom-Hemmung wirkt auf vielfältige Weise auf Krebszellen, einschließlich (aber nicht darauf begrenzt) einer Veränderung der Regulatorproteine, die den Verlauf der Zellzyklen und die Aktivierung des nukleären Faktors kappa-B (NF-κB) kontrollieren. Die Hemmung der Proteasomen führt zu einem Stillstand im Zellzyklus und zu Apoptose. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Bortezomib auf eine Reihe von Krebszelltypen zytotoxisch wirkt und dass Krebszellen anfälliger für die Apoptose-induzierenden Wirkungen der Proteasom-Hemmung sind als normale Zellen. Bortezomib führt in vivo zu einer Verminderung des Tumorwachstums bei vielen präklinischen Tumormodellen, einschließlich des multiplen Myeloms.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Bolusgabe einer Dosis von 1,0 und 1,3 mg/m² betrugen die mittleren maximalen Erstdosis-Plasmakonzentrationen von Bortezomib 57 bzw. 112 ng/ml. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach Mehrfachdosierung reichte von 40–193 h. Nach einer Einzel- oder Wiederholungsdosis von 1,0 oder 1,3 mg/m² reichte das mittlere Verteilungsvolumen von Bortezomib bei Patienten mit multiplen Myelom von 1.659–3.294 l. Das deutet darauf hin, dass sich Bortezomib im peripheren Gewebe breit verteilt. In einem Bortezomib-Konzentrationsbereich von 0,01–1,0 µg/ml betrug die mittlere Proteinbindung in menschlichem Plasma in vitro 82,9%. In vitro Studien mit humanen Lebermikrosomen und humanen cDNA-exprimierten Cytochrom P450 Isoenzymen zeigen, dass Bortezomib vorwiegend oxidativ über die Cytochrom P450 Isoenzyme 3A4, 2C19 und 1A2 metabolisiert wird. Der Hauptweg der Metabolisierung ist die Deboronierung zu zwei deboronierten Metaboliten, die anschließend zu verschiedenen Metaboliten hydroxyliert werden. Deboronierte Bortezomib- Metabolite sind als 26S Proteasom-Inhibitoren inaktiv.

Toxikologie

In den in vitro durchgeführten Chromosomenaberrations-Tests unter Verwendung von Eizellen des chinesischen Hamsters wurde bei einer Bortezomib-Dosis von nur 3,125 µg/ml (die niedrigste untersuchte Dosis) ein positives Resultat für klastogene Aktivität (strukturelle Chromosomenaberrationen) gesehen. Bortezomib war im in vitro Mutagenitätstest (Ames-Test) und im in vivo Micronucleus-Test an Mäusen nicht genotoxisch. Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten eine embryo-fötale Letalität bei maternal toxischen Dosen, aber keine direkte embryo-fötale Toxizität unterhalb der Dosierungen, die für die Mutter toxisch waren. Fertilitäts-Studien wurden nicht durchgeführt, aber eine Evaluierung von reproduktivem Gewebe wurde im Rahmen der allgemeinen Toxizitätstests durchgeführt. In der 6-monatigen Rattenstudie wurden degenerative Wirkungen sowohl in den Testes als auch in den Ovarien beobachtet. Es ist daher wahrscheinlich, dass Bortezomib eine potenzielle Wirkung auf die männliche oder die weibliche Fertilität haben könnte. Peri- und postnatale Entwicklungsstudien wurden nicht durchgeführt. In multizyklischen allgemeinen Toxizitätsstudien, die an Ratten und Affen durchgeführt wurden, gehörten zu den Hauptzielorganen der Gastrointestinaltrakt (dies führte zu Erbrechen und/oder Diarrhoe), sowie die hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe (dies führte zu Zytopenien im peripheren Blut, Atrophie des lymphatischen Gewebes und Zellarmut des hämatopoetischen Knochenmarks). Weiterhin wurden periphere Neuropathien unter Beteiligung der sensorischen Nervenaxone (in Affen, Mäusen und Hunden beobachtet) sowie leichte Veränderungen der Nieren gesehen. Alle diese Zielorgane zeigten nach Beendigung der Behandlung eine partielle bis vollständige Regeneration. Basierend auf Tiermodellen erscheint die Penetration von Bortezomib durch die Blut- Hirn-Schranke begrenzt. Die Bedeutung für den Menschen ist unbekannt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Die Proteinbindung beträgt 83 % und die Eliminierungs-Halbwertszeit 9–15 h.

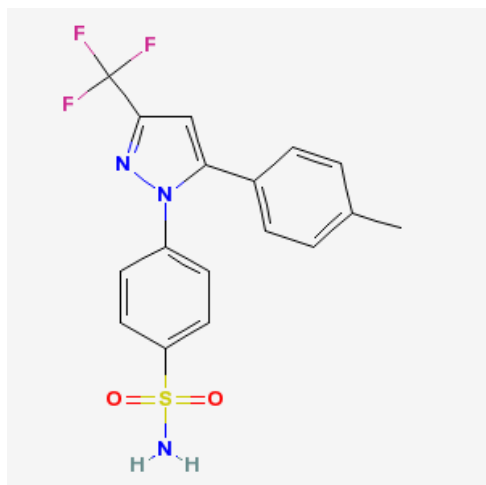
L01XX33 Celecoxib

Abb. 97: Celecoxib (L01XX33)

INN-Bezeichnung (engl.): Celecoxib

CAS-Nr.: 169590-42-5

IUPAC: 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzene-sulfonamide

logK_{OW}: 3,9/3,99 (exp./kalk.)**Synonyme:** –**Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Onsenal* zusammengefasste Informationen**Wirkprinzip

Celecoxib ist ein Diaryl-substituiertes Pyrazol, das chemische Ähnlichkeit mit anderen Nicht-Arylamin-Sulfonamiden (z. B. Thiazide, Furosemid) aufweist, sich aber von Arylamin-Sulfonamiden (z. B. Sulfamethoxazol und andere Sulfonamid-Antibiotika) unterscheidet. Celecoxib ist ein oraler, selektiver Cyclooxygenase- 2 (COX-2)-Hemmer. In vielen prämaligen Läsionen (z. B. bei adenomatösen kolorektalen Polypen) und epithelialen Tumoren werden erhöhte COX-2-Spiegel gefunden. Das Absterben von Tumorzellen scheint mit einer Induktion der Apoptose und einer Hemmung der Angiogenese in Zusammenhang zu stehen. Die COX-2- Hemmung kann Auswirkungen auf die Lebensfähigkeit der Tumorzellen haben, die nicht in Verbindung mit der Hemmung von Entzündungsreaktionen stehen. Dieses Arzneimittel wurde unter "außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Pharmakokinetik

Celecoxib wird gut resorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration nach etwa 2–3 h. Celecoxib wird vorwiegend durch Metabolisierung eliminiert. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die interindividuelle Variabilität bezüglich der Celecoxib-Exposition variiert um das ca. 10fache. Die Plasmaproteinbindung beträgt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen etwa 97%. Celecoxib wird nicht bevorzugt an Erythrozyten gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8–12 h. Nur die Ausgangssubstanz zeigt pharma-

kologische Aktivität. Die im Blut gefundenen Hauptmetaboliten zeigen keine nachweisbare Hemmung der COX-1- oder COX-2-Aktivität. Celecoxib wird in der Leber durch Hydroxylierung, Oxidation und teilweise Glucuronidierung metabolisiert. Der Phase-I-Metabolismus wird hauptsächlich durch CYP 2C9 katalysiert.

Toxikologie

Standarduntersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität ergaben ein dosisabhängiges Auftreten von Diaphragmahernien bei Rattenföten und kardiovaskulären Missbildungen bei Kaninchenföten bei systemischen Expositionen mit freiem Celecoxib, die etwa 3fach (Ratten) bzw. 2fach (Kaninchen) höher als diejenige war, die bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis für den Menschen (800 mg) erreicht wurde. Diaphragmahernien wurden auch in einer peri-/postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten beobachtet, die auch eine Exposition während der organogenetischen Periode einschloss. Bei dieser Studie wies die niedrigste systemische Exposition, bei der diese Anomalie bei einem Tier auftrat, einen geschätzten Sicherheitsabstand relativ zu der höchsten empfohlenen Tagesdosis (800 mg) im Menschen von ca. 2 auf. Bei Tieren führte die Anwendung von Celecoxib während der frühen Embryonalentwicklung zu Embryonenverlusten vor und nach der Implantation. Diese Effekte sind als Folge einer Hemmung der Prostaglandinsynthese zu erwarten. Celecoxib wurde in der Milch von Ratten ausgeschieden. Bei einer peri-/postnatalen Studie an Ratten wurden toxische Wirkungen bei den Jungtieren beobachtet. In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei männlichen Ratten unter hohen Dosierungen eine Zunahme nicht adrenaler Thrombosen beobachtet.

Weitere Informationen aus Drugbank

Der Wirkstoff wird im Gastrointestinal-Trakt gut absorbiert. Die Proteinbindung beträgt 97 % (hauptsächlich Albumin). Die Halbwertszeit beträgt ca. 11 h.

L01XX35 Anagrelid

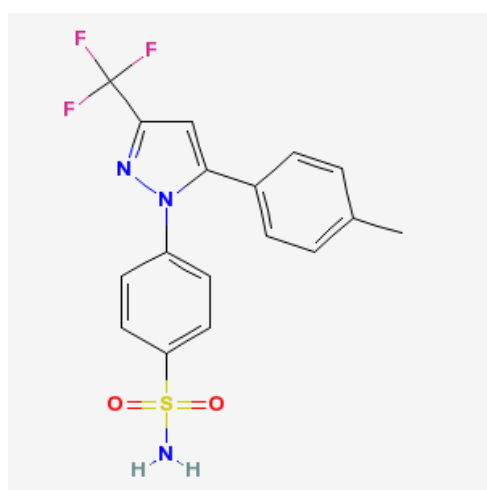


Abb. 98: Anagrelid (L01XX35)

INN-Bezeichnung (engl.): Anagrelide

CAS-Nr.: 68475-42-3 (11-6-1)

IUPAC: 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

logK_{OW}: 2,4/2,12 (exp./kalk.)

Synonyme: 6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]chinazolin-2-on; Agrylin; Anagrelide HCL

Aus den Fachinformationen des Medikamentes *Xagrid* zusammengefasste Informationen

Wirkprinzip

Der spezifische Wirkmechanismus, anhand dessen Anagrelid die Thrombozytenzahl verringert, ist bisher nicht vollständig geklärt; allerdings wurde durch in-vitro- und in-vivo-Studieninformationen bestätigt, dass Anagrelid Thrombozyten-selektiv ist. In-vitro-Studien zur Megakaryozytopoese beim Menschen haben nachgewiesen, dass die hemmende Wirkung von Anagrelid auf die Thrombozytenbildung beim Menschen über eine Verzögerung der Megakaryozytenreifung und eine Verringerung ihrer Größe und Ploidie vermittelt wird. Hinweise auf ähnliche In-vivo-Wirkungen wurden bei Knochenmarksbiopsieproben behandelter Patienten beobachtet. Anagrelid hemmt die zyklische AMP-Phosphodiesterase III.

Pharmakokinetik

Anagrelid wird beim Menschen nach oraler Gabe zu mindestens 70 % vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei nüchternen Probanden werden Spitzenplasmakonzentrationen ca. 1 h nach einer Dosis von 0,5 mg erreicht; die Plasma-Halbwertszeit ist kurz und beträgt ca. 1,3 h. Anagrelid wird vorwiegend durch CYP1A2 metabolisiert; weniger als 1 % wird im Urin als Anagrelid ausgeschieden. Bisher wurden die zwei folgenden Hauptmetaboliten im Harn ermittelt: 2-Amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazolin und N-(5,6-Dichloro-3,4-dihydroquinazalin-2-yl)-2-oxoacetamid. Die mittlere Wiedergewinnungsrate von 2-Amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazolin im Urin beträgt ca. 18–35 % der verabreichten Dosis. Wie aufgrund der Halbwertszeit zu erwarten ist, ergaben sich keine Hinweise für die Akkumulation von Anagrelid im Plasma. Diese Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass keine Hinweise auf eine Selbstauslösung der Anagrelid-Clearance vorliegen.

Toxikologie

Nach wiederholter Verabreichung von Anagrelid in Dosen von 1 mg/kg·d oder höher kam es bei Hunden zu subendokardialen Blutungen und fokaler Myokard-Nekrose. Bei Ratten oder Affen traten bei Dosen von bis zu 360 bzw. 12 mg/kg·d keine kardiotoxischen Wirkungen auf.

Anagrelid-Dosen, die für die trächtigen Muttertiere bei Ratten und Kaninchen toxisch waren (60 mg/kg·d und höher) waren mit einer erhöhten Embryoresorption und fötalen Mortalität assoziiert.

Studien zum genotoxischen Potenzial von Anagrelid ergaben keine Hinweise auf mutagene oder klastogene Wirkungen. Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Anagrelid wurden bisher nicht durchgeführt.

Weitere Informationen aus Drugbank

Anagrelid hemmt die Phosphodiesterase III bereits in niedrigen Konzentrationen $IC_{50} = 36 \text{ nM}$.

L01XY Kombinationen von antineoplastischen Mitteln

(In dieser Wirkstoff-Gruppe sind derzeit keine Präparate gelistet)

Weitere Antineoplastika und immunmodulierende Mittel

Die folgenden Arzneimittel sind nicht mehr als eigentliche Zytostatika-Wirkstoffe aufzufassen. Sie werden lediglich informativ aufgeführt.

L02 Endokrine Therapie

L02A Hormone und verwandte Mittel

L02AA Estrogene

- L02AA01 Diethylstilbestrol
- L02AA02 Polyestradiolphosphat
- L02AA03 Ethinylestradiol
- L02AA04 Fosfestrol

L02AB Gestagene

- L02AB01 Megestrol
- L02AB02 Medroxyprogesteron
- L02AB03 Gestonoron

L02AE Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga

- L02AE01 Buserelin
- L02AE02 Leuprorelin
- L02AE03 Goserelin
- L02AE04 Triptorelin

L02AX Andere Hormone

L02B Hormon-Antagonisten und verwandte Mittel

L02BA Antiestrogene

- L02BA01 Tamoxifen
- L02BA02 Toremifen
- L02BA03 Fulvestrant

L02BB Antiandrogene

- L02BB01 Flutamid
- L02BB02 Nilutamid
- L02BB03 Bicalutamid

L02BG Enzym-Inhibitoren

- L02BG01 Aminogluthetimid
- L02BG02 Formestan
- L02BG03 Anastrozol
- L02BG04 Letrozol
- L02BG05 Vorozol
- L02BG06 Exemestan
- L02BGX1 Mitotan

L02BX Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel

- L02BX01 Abarelix

L03 Immunstimulanzen**L03A Zytokine und Immunmodulatoren****L03AA Koloniestimulierende Faktoren**

L03AA02	Filgrastim
L03AA03	Molgramostim
L03AA09	Sargramostim
L03AA10	Lenograstim
L03AA12	Ancestim
L03AA13	Pegfilgrastim

L03AB Interferone

L03AB01	Interferon alfa, natürlich
L03AB02	Interferon beta, natürlich
L03AB03	Interferon gamma
L03AB04	Interferon alfa-2a
L03AB05	Interferon alfa-2b
L03AB06	Interferon alfa-n1
L03AB07	Interferon beta-1a
L03AB08	Interferon beta-1b
L03AB09	Interferon alfacon-1
L03AB10	Peginterferon alfa-2b
L03AB11	Peginterferon alfa-2a
L03AB13	Interferon gamma 1b

L03AC Interleukine

L03AC01	Aldesleukin
L03AC02	Oprelvekin

L03AG Bakterielle Immunstimulanzen

L03AG01	Enterococcus faecalis
L03AG02	Bacillus subtilis
L03AG03	Mycobacterium phlei
L03AG04	Escherichia coli
L03AG50	Andere bakterielle Immunstimulanzen, Kombinationen
L03AG51	Enterococcus, Kombinationen
L03AGY1	Formoltoxoid von Corynebacterium
L03AGY2	Bacillus cereus
L03AGY3	Bacillus SA.C.501

L03AH Homöopathische und anthroposophische Immunstimulanzen

L03AH01	Echinacea purpurea
L03AH02	Echinacea angustifolia
L03AH20	Kombinationen
L03AH50	Kombinationen mit anderen Mitteln

L03AP Pflanzliche Immunstimulanzen

L03AP01	Echinacea-purpurea-Presssaft
L03AP02	Echinacea-pallida-Wurzelextrakt

L03AP03	Echinacea-angustifolia-Wurzel und Kraut
L03AP50	Andere pflanzliche Immunstimulanzen, Kombinationen
L03AP51	Echinacea-purpurea-Presssaft, Kombinationen
L03AP52	Echinacea-pallida-Wurzelextrakt, Kombinationen
L03AP53	Echinacea-angustifolia-Wurzel und Kraut, Kombinationen
L03AX	Andere Zytokine und Immunmodulatoren
L03AX01	Lentinan
L03AX02	Roquinimex
L03AX03	BCG-Impfstoff
L03AX04	Pegademase
L03AX05	Pidotimod
L03AX07	Poly I:C
L03AX08	Poly ICLC
L03AX09	Thymopentin
L03AX10	Immunocyanin
L03AX11	Tasonermin
L03AX12	Melanom-Impfstoff
L03AX13	Glatirameracetat
L03AX17	Thymuspeptide
L03AX18	Milzhydrolysat
L03AX19	Leukozyten
L03AX20	Andere Organextrakte
L03AX23	Levamisol
L03AX24	Histaglobin
L03AX50	Andere Zytokine und Immunmodulatoren, Kombinationen
L03AX66	Inosin, Kombinationen

L04 Immunsuppressiva

L04A Immunsuppressiva

L04AA Selektive Immunsuppressiva

L04AA01	Ciclosporin
L04AA02	Muromonab-CD3
L04AA03	Antilymphozytäres-Immunglobulin (Pferd)
L04AA04	Antithymozytäres-Immunglobulin (Kaninchen)
L04AA05	Tacrolimus
L04AA06	Mycophenolsäure
L04AA08	Daclizumab
L04AA09	Basiliximab
L04AA10	Sirolimus
L04AA11	Etanercept
L04AA12	Infliximab
L04AA13	Leflunomid
L04AA14	Anakinra
L04AA15	Alefacept

L04AA16	Afelimomab
L04AA17	Adalimumab
L04AA18	Everolimus
L04AA19	Gusperimus
L04AA21	Efalizumab
L04AA22	Abetimus
L04AA23	Natalizumab
L04AA24	Abatacept
L04AX	Andere Immunsuppressiva
L04AX01	Azathioprin
L04AX02	Thalidomid
L04AX03	Methotrexat, oral
L04AX04	Lenalidomid