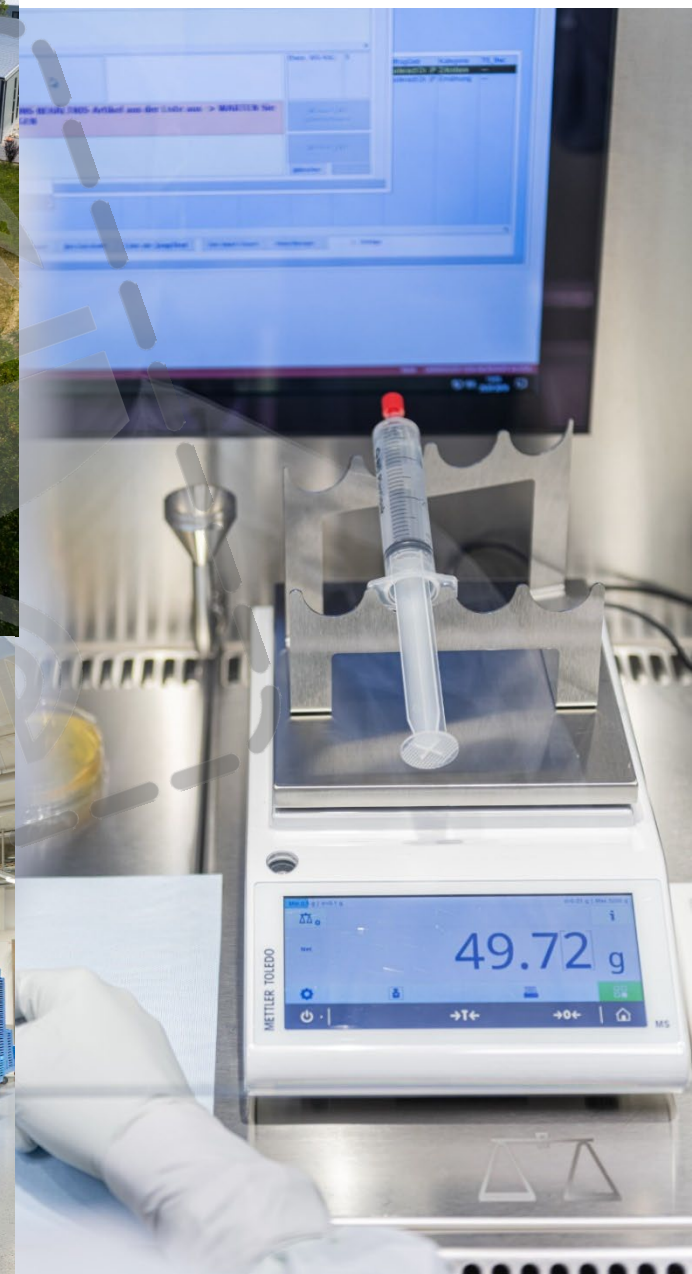


# Arzneimittelklassen oraler Tumortheraeutika Teil 1

Tobias Großmann, Leipzig



# „Fahrplan“

1. Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren (nmKI)
2. Hemmstoffe von Enzymen
3. Immunmodulatoren

Targeted  
Therapies

4. Sonstige

5. Alkylanzien
6. Antimetabolite
7. Mitosehemmer/Spindelgifte
8. Topoisomerase –Hemmstoffe
9. Hormone / Antihormone

Klassische  
Zytostatika

# „Fahrplan“

1. Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren (nmKI)
2. Hemmstoffe von Enzymen
3. Immunmodulatoren

Teil 1

Targeted  
Therapies

4. Sonstige

5. Alkylanzien
6. Antimetabolite
7. Mitosehemmer/Spindelgifte
8. Topoisomerase –Hemmstoffe
9. Hormone / Antihormone

Teil 2

Klassische  
Zytostatika

# Vorteile orale Chemotherapie

- Kein i.v. Zugang notwendig
- Einfachere Applikation, keine Schmerzen, Reaktion an Einstichstelle, Paravasatrisiko
- Therapie kann zu Hause erfolgen
- Weniger häufige Arztbesuche, d.h. bessere Lebensqualität
- Mehr Eigenverantwortung, was sich auch positiv auf Selbstwertgefühl auswirken kann

# Nachteile

- Compliance
  - Wurden die Arzneimittel bestimmungsgemäß eingenommen?
  - FPE / Resorptionsverschlechterung abhängig vom Mageninhalt
  - Übelkeit als NW vs. Perorale Applikation
  - CMR Stoffe
- Besondere Rolle des pharmazeutischen Personals bei der Abgabe an den Patienten.

# Moderne Therapiestrategien

## Gezielte Krebstherapie = targeted therapy

- Einsatz von gentechnisch hergestellten Monoklonalen Antikörpern (MAKs) – Nomenklatur siehe Handout

→ Endung immer „-mab“

- Small Molecules / Tyrosinkinaseinhibitoren

→ Endung „-mib“ oder „-nib“

Nutzen bestimmte **biologische** und **zytologische** Eigenarten der Krebszellen / Krebsgewebes aus, die bei gesunden Zellen meist kaum oder gar nicht vorkommen.

- Kombination mit Standardtherapien (Chirurgie-, Chemo-, Radiotherapie)

# Grundlagen

## Zellwachstum + Zellteilung

- Steuerung über Botenstoffe (Liganden), die über die Blutbahn an die Zellen gelangen
- An Zelloberfläche sitzen spezifische Rezeptoren für die Botenmoleküle

## Gefäßwachstum

- Krebszellen benötigen wie gesunde Zellen auch Sauerstoff und Nährstoffe
- Krebszellen können die Bildung neuer Blutgefäße bzw. das Wachsen vorhandener Blutgefäße zum Tumor hin beeinflussen
- Botenstoff dafür ist VEGF (Vascular endothelial growth factor)



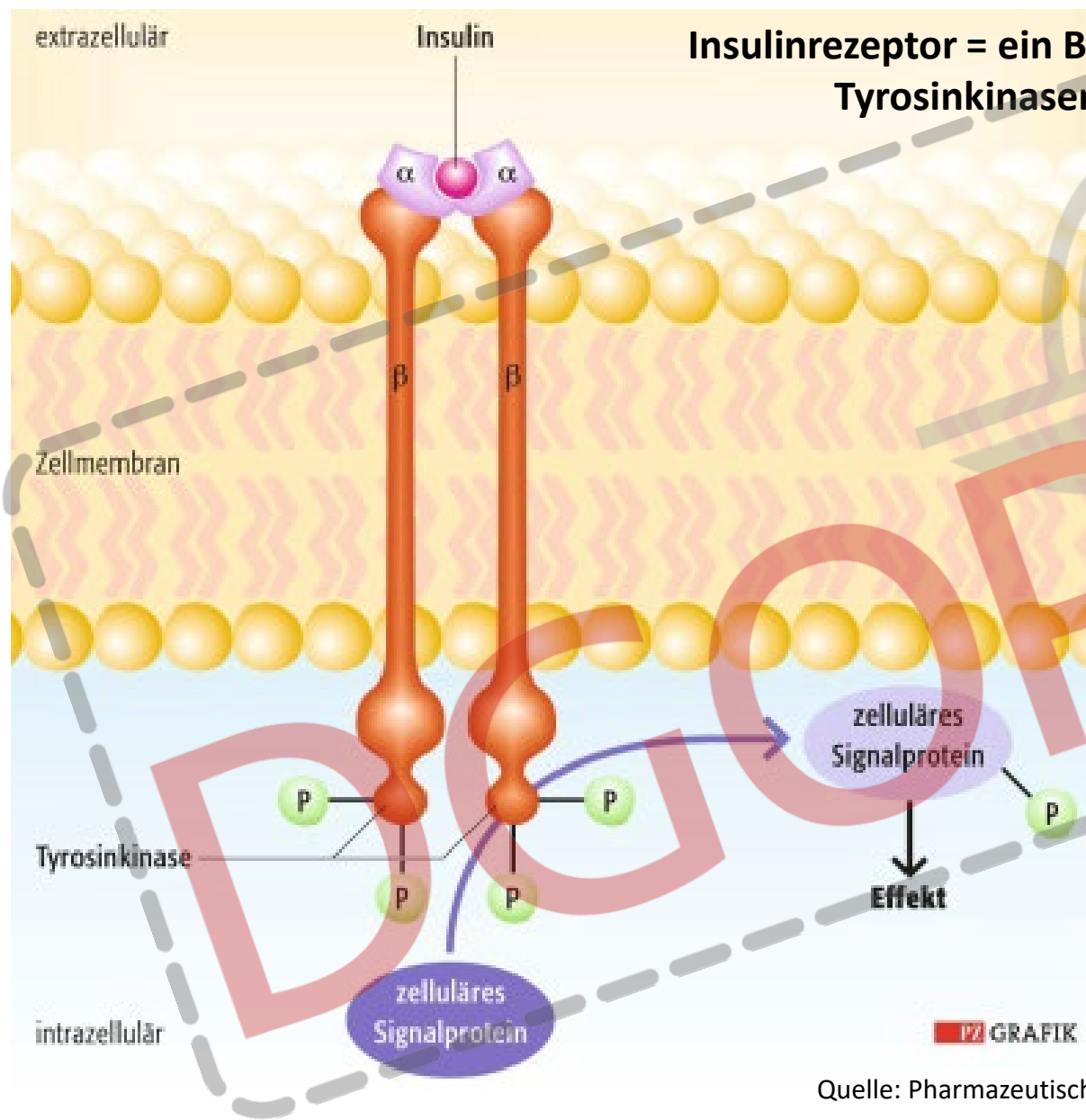
# Wirkprinzipien



# Beispiele

- Rezeptorbasierte Therapie (MAKs)
  - Auf der **Oberfläche** tragen manche Krebszellen einzigartige Strukturen (Rezeptoren, Membranproteine) z.B. Herceptin (Trastuzumab), MabThera (Rituximab)
- Störung von Stoffwechselwegen (smKIs)
  - Eingriff in die Stoffwechselfvorgänge der Krebszellen
  - Moleküle gelangen ins **Innere der Krebszelle** hinein
- Hemmung der Gefäßneubildung (Antiangiogenese)
  - Neubildung von Blutgefäßen kommt häufig bei Krebszellen vor
  - Aussenden eines Wachstumsfaktors VEGF, der aber blockiert werden kann
- Checkpoint Inhibitoren
- Immunkonjugate (Zyto + MAK Anteil)
- Bispezifische Antikörper





## Insulinrezeptor = ein Beispiel für einen Tyrosinkinase-Rezeptor

- Tyrosinkinasen sind Enzyme, die Phosphatgruppen auf die Tyrosinreste eines anderen Proteins / Enzyms übertragen.
- Dies führt zu einer Aktivierung / oder Inaktivierung des Ziels.

Quelle: Pharmazeutische Zeitung, Nr. 36 (2012)

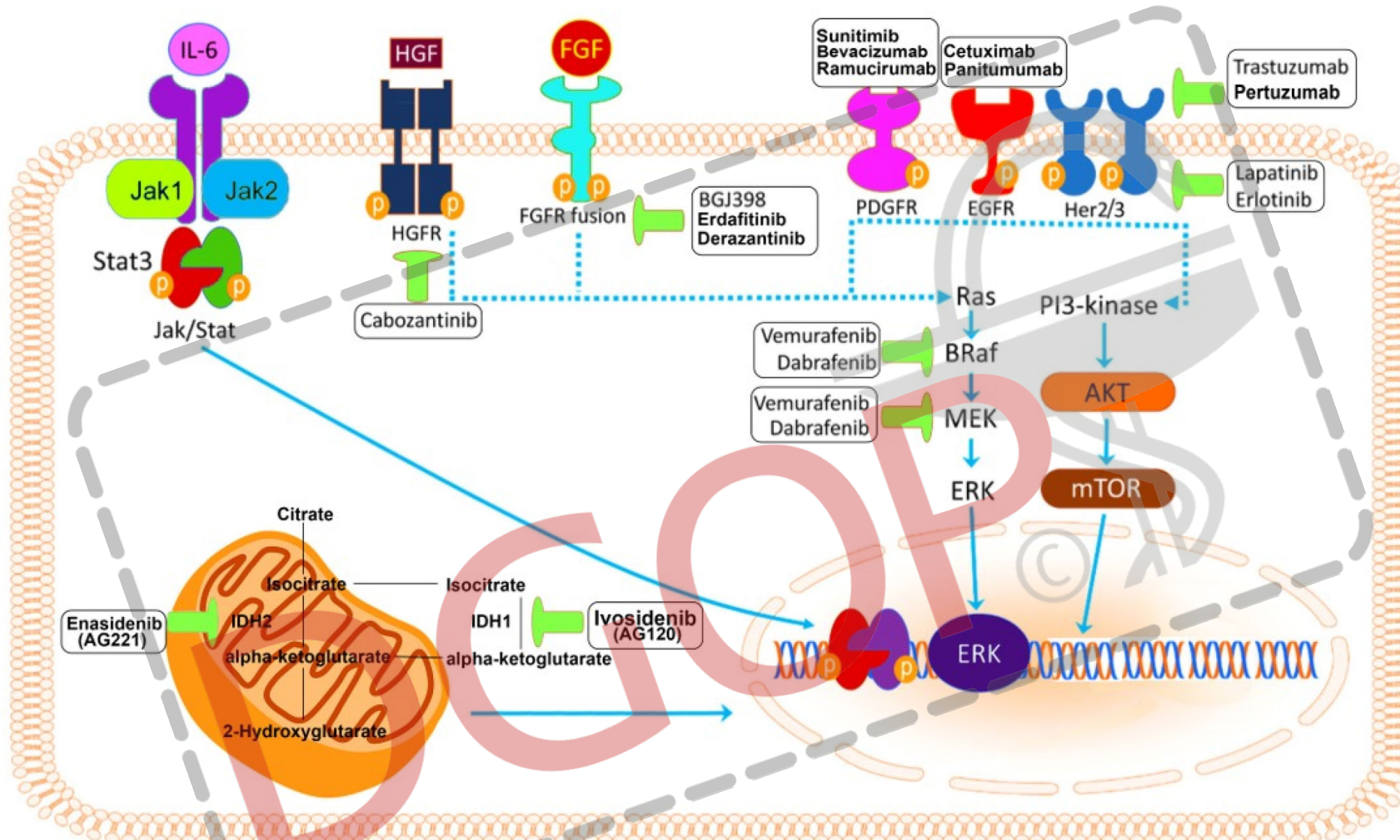
<https://www.youtube.com/watch?v=6xsBl9sSk>

Bg

DGOP

The Molecular Interactions of the MAPK Pathway

Quelle: Ribosome Studio ([www.ribosomestudio.com](http://www.ribosomestudio.com)) an.



The complex molecular horizon of biological targets in cholangiocarcinoma. Adapted from Simile et al.

Quelle: *Cells* **2020**, 9(3), 688

# 1. Niedermolekulare Protein-Kinase-Inhibitoren (nmKI)

## Systematik

### Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

1. ALK-Inhibitoren
2. AXL-Inhibitoren
3. BCR-ABL-Inhibitoren
4. BTK-Inhibitoren
5. EGFR-Inhibitoren
6. HER2/neu Inhibitoren
7. FGFR-Inhibitoren
8. FLT3-Inhibitoren
9. JAK-Inhibitoren
10. **MEK-Inhibitoren \***
11. TRK-Inhibitoren
12. VEGFR-Inhibitoren
13. RET-Inhibitoren
14. SYK-Inhibitoren
15. MET-Inhibitoren
16. **Multikinase-Inhibitoren \***

### Serin/Threonin-Kinase Hemmer (STKI)

17. BRAF-Inhibitoren
18. CDK-Inhibitoren
19. mTOR-Inhibitoren
20. KRAS-Inhibitoren
21. Sonstige

\* Mehreren Gruppen zuzuordnen

# 1.1 ALK Inhibitoren

- ALK-Inhibitoren hemmen das Enzym anaplastische Lyphomkinase (ALK)
- ALK ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Alectinib	ALECENSA 150 mg	ALK, RET	600 mg p.o. 2 x täglich	ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC
Brigatinib	ALUNBRIG 30 mg / 90 mg	ALK, EGFR	1 x 90 mg p.o. täglich in den ersten 7 Tagen, dann 180 mg	ALK-positives NSCLC, mit Crizotinib vorbehandelt 3.Generation
Ceritinib	ZYKADIA 150 mg	ALK, IGF-1R, insR, ROS1	450 mg p.o. einmal täglich	ALK-positives NSCLC, Erstlinie/nach Therapie mit Crizotinib
Crizotinib	XALKORI 200 mg / 250 mg	ALK, HGFR, c-Met, RON	250 mg p.o. 2 x täglich	ALK-positives NSCLC
Lorlatinib	LORVIQUA 25 mg / 100 mg	ALK, ROS1	1 x 100 mg p.o. täglich	ALK-positives NSCLC nach Therapie mit Crizotinib oder Alectinib oder Ceritinib

# 1.2 AXL- Inhibitoren

- AXL-Rezeptor-Tyrosinkinase
- AXL-Gen Schlüsselfaktor für Immunevasion und Resistenz aggressiver und metastasierender Tumore
- FLT3 Signalweg, wichtige Rolle bei der Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Gilteritinib	XOSPATA FTA 40 mg	AXL, FLT3, ALK	1 x 120 mg täglich	rezidierte oder refraktäre AML mit FLT3-Mutation



# 1.3 BCR-ABL-Inhibitoren (1)

- Firstline bei CML
- Richtet sich gegen das Genprodukt des Fusionsgen BCR-ABL auf dem Philadelphia-Chromosom; verantwortlich für 90% aller CML

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Bosutinib	BOSULIF FTA 100 mg / 400 mg / 500 mg	BCR-ABL	400 mg p.o. 1 x täglich bzw. 500 mg p.o. 1 x täglich	PH+ CML
Dasatinib	SPRYCEL FTA 20 mg / 50 mg / 80 mg / 100 mg / 140 mg SPRYCEL Pulver <b>CAVE! NICHT BIOÄQUVALENT</b>	BCR-ABL, SCR	100 – 140 mg p.o. 1 x täglich	PH+ CML, PH+ ALL
Imatinib	GLIVEC / generisch 100 mg / 400 mg	BCR-ABL	400 – 800 mg p.o. 1 x täglich	PH+ CML, PH+ ALL, Stromatumore

SPRYCEL Filmtabletten und SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht bioäquivalent. Patienten, die Tabletten schlucken können und von SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf SPRYCEL Filmtabletten oder von den Filmtabletten zur Suspension zum Einnehmen wechseln möchten, können dies tun, vorausgesetzt, dass die richtigen Dosierungsempfehlungen für die Darreichungsform eingehalten werden.

# 1.3 BCR-ABL-Inhibitoren (2)

- Firstline bei CML
- Richtet sich gegen das Genprodukt des Fusionsgen BCR-ABL auf dem Philadelphia-Chromosom; verantwortlich für 90% aller CML

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Nilotinib	TASIGNA HKP 150 mg / 200 mg	BCR-ABL	300 – 400 mg p.o. 2 x täglich	PH+ CML
Ponatinib	ICLUSIG FTA 15 mg / 30 mg / 45 mg	BCR-ABL	45 mg p.o. 1 x täglich	CML, PH+ ALL; Versagen von Dasatinib bzw. Nilotinib; bei T3151- Mutation (hier ist Dasatinib unwirksam)
Asciminib	SCSEMBLIX FTA 20 mg / 40 mg	ABL-1	40 mg p.o. 2 x täglich	CML

# 1.4 BTK-Inhibitoren

- Selektiver Bruton-Tyrosinkinaseinhibitor
- BTK ist ein Signalmolekül in den intrazellulären Übertragungswegen

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Acalabrutinib	CALQUENCE 100 mg KAP	BTK	2 x 100 mg p.o. täglich	2.Generation CLL Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzmab; Mantelzelllymphom
Ibrutinib	IMBRUVICA FTA 140 mg / 280 mg / 420 mg / 560 mg	BTK	420 – 560 mg / Tag	1. Generation CLL (Erstlinie), MCL (Zweitlinie), Morbus Waldenström
Zanubrutinib	BRUKINSA 80 mg KAP	BTK	320 mg p.o. täglich	Morbus Waldenström

# 1.5 EGFR-Inhibitoren (1)

- Bindung an den EGF-Rezeptor (HER1 bzw. ErbB-1)

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Afatinib	GIOTRIF TAB 20/30/40 /50 mg	EGFR, HER2, HER4	1 x 40 mg täglich	NSCLC 2.Generation
Dacomitinib	VIZIMPRO FTA 15mg / 30 mg/ 45 mg FTA	EGFR	1 x 45 mg täglich	NSCLC
Erlotinib	TARCEVA FTA 100 mg / 150 mg, generisch	EGFR	100 – 150 mg 1 x täglich <b>CAVE: Zigarettenrauch</b>	NSCLC Pankreas-Ca
Gefitinib	IRESSA FTA 250 mg, generisch	EGFR	1 x 250 mg täglich	NSCLC

# 1.5 EGFR-Inhibitoren (2)

- Bindung an den EGF-Rezeptor (HER1 bzw. ErbB-1)

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Lapatinib	TYVERB FTA 250 mg	EGFR, HER2	1000 mg -1500 mg 1x täglich je nach Kombination	HER2-positives Mamma-CA, Kombi mit Capecitabine, Trastuzumab oder Aromatasehemmer
Neratinib	NERLYNX FTA 40 mg	EGFR	1 x 240 mg täglich; 1 Jahr lang	adjuvant, HER2-positives Mamma-CA - Nach Abschluß der Trastuzumab Therapie
Osimertinib	TAGRISO FTA 40 mg / 80 mg	EGFR T790M-Mutation	1 x 80 mg täglich	NSCLC T790M-Mutation
Vandetanib	CAPRELSA FTA 100 mg / 300 mg	EGFR, RET, VEGFR2, BRK	Erwachsen: 1 x 300 mg täglich; bei Kindern und Jugendlichen abweichend	Schilddrüsenkarzinom bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren

# 1.6 HER2/neu-Inhibitoren

- Binden an die Rezeptortyrosinkinase HER2/neu aus der Familie ErbB-Membranrezeptoren.

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Tucatinib	TUKYSA FTA 50 mg / 150 mg	HER2/neu	2 x 300 mg täglich	HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mamma-CA

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung

Behandlung	Dosis	Behandlungstage	Zeitpunkt relativ zur Nahrungsaufnahme
Tucatinib	300 mg oral zweimal täglich	Kontinuierlich	Unabhängig von den Mahlzeiten
Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> oral zweimal täglich	Tag 1 bis 14 alle 21 Tage	Innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit
Trastuzumab Intravenöse Gabe Initialdosis Nachfolgende Dosen ODER Subkutane Gabe	8 mg/kg intravenös 6 mg/kg intravenös 600 mg subkutan	Tag 1 Alle 21 Tage Alle 21 Tage	Nicht zutreffend

# 1.7 FGFR-Inhibitoren

- FGFR-Familie („fibroblast growth factor receptor“)

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Pemigatinib	PEMAZYRE TAB 4,5 mg / 9 mg / 13,5 mg	FGFR1, FGFR2, FGFR3	1 x täglich 13,5 mg d1-14 Wiederholung d21 Dosisanpassung bei Hyperphosphatämie, seröse Netzhautablösung	Cholangiokarzinom

DGOP ©

# 1.8 FLT3-Inhibitoren

- Bindung an den Zytokinrezeptor FLT3
- FLT 3 ist an der Oberfläche hämatopoetischer Stammzellen exprimiert
- Bei AML

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Midostaurin	RYDAPT WKA 25 mg	FLT3, KIT, PDGFR, VEGFR2	2 x 50 mg bzw. 100 mg je nach Indikation, Antiemese	AML mit FLT3 Mutation und Standard-Chemotherapie, Monotherapie bei Mastozytose



# 1.9 JAK-Inhibitoren

- Hemmung zytoplasmatischer Januskinasen

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Baricitinib	OLUMIANT FTA 2 mg / 4 mg	JAK1, JAK2	1 x 4 mg Ab 75 Jahren: 1 x 2 mg	Rheumatoide Arthritis, Atopische Dermatitis
Fedratinib	INREBIC HKP 100 mg	JAK2, FLT3, RET	1 x 400 mg täglich mit einer fettreichen Mahlzeit (reduziert Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen)	Verschiedene myeloproliferative Erkrankungen
Filgotinib	JYSELECA FTA 100 mg / 200 mg	JAK1	1 x 200 mg	Rheumatoide Arthritis, (Colitis ulcerosa)
Ruxolitinib	JAKAVI TAB 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg	JAK1, JAK2	Dosis abhängig von Thrombozytenzahl	Versch. Formen der Myelofibrose,
Tofacitinib	XELJANZ FTA 5 mg / 10 mg // RET 11 mg	JAK1, JAK2	2 x 5 mg bzw. 10 mg	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis u.a.
Upadacitinib	RINVOQ RET 15 mg / 30 mg	JAK1	1 x 15 mg	Rheumatoide Arthritis, Atopische Dermatitis u.a.
Abroctinib	CIBINQO FTA 50/100/200 mg	JAK1	1 x 200 mg	Atopische Dermatitis

# JAK Kinase Inhibitoren

Sicherheitsbedenken

## Anwendung von JAK-Hemmern soll eingeschränkt werden

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht sich dafür aus, die Anwendung von Inhibitoren der Januskinasen (JAK) bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen einzuschränken. Der Grund sind Sicherheitsbedenken.

  [Annette Rößler](#)  31.10.2022 09:00 Uhr

## Anwendungsbeschränkung- Einsatz nur wenn keine andere Therapieoption besteht

- Patienten ab 65 Jahre
- Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
- Bei Rauchern
- Bei Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko

## In-vitro-Selektivität von JAK-Inhibitoren

Wirkstoff	Target	Inhibitorische Konzentration in vito (IC50; nMol)			
		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib <sup>1</sup>	JAK1/JAK3	15,1	77,4	55,0	489
Baricitinib <sup>2</sup>	JAK1/JAK2	5,9	5,7	>400	53
Filgotinib <sup>3</sup>	JAK1	10	28	810	116
ABT-494 <sup>4</sup>	JAK1	43	200	2300	4700

ABT-494 = Upadacitinib

<sup>1</sup> Clark et al., J Med Chem 2014; 57:5023–38

<sup>2</sup> Fridman et al., J Immunol 2010; 184:5298–5307

<sup>3</sup> van Rompaey et al., J Immunol 2013; 191:3568–77

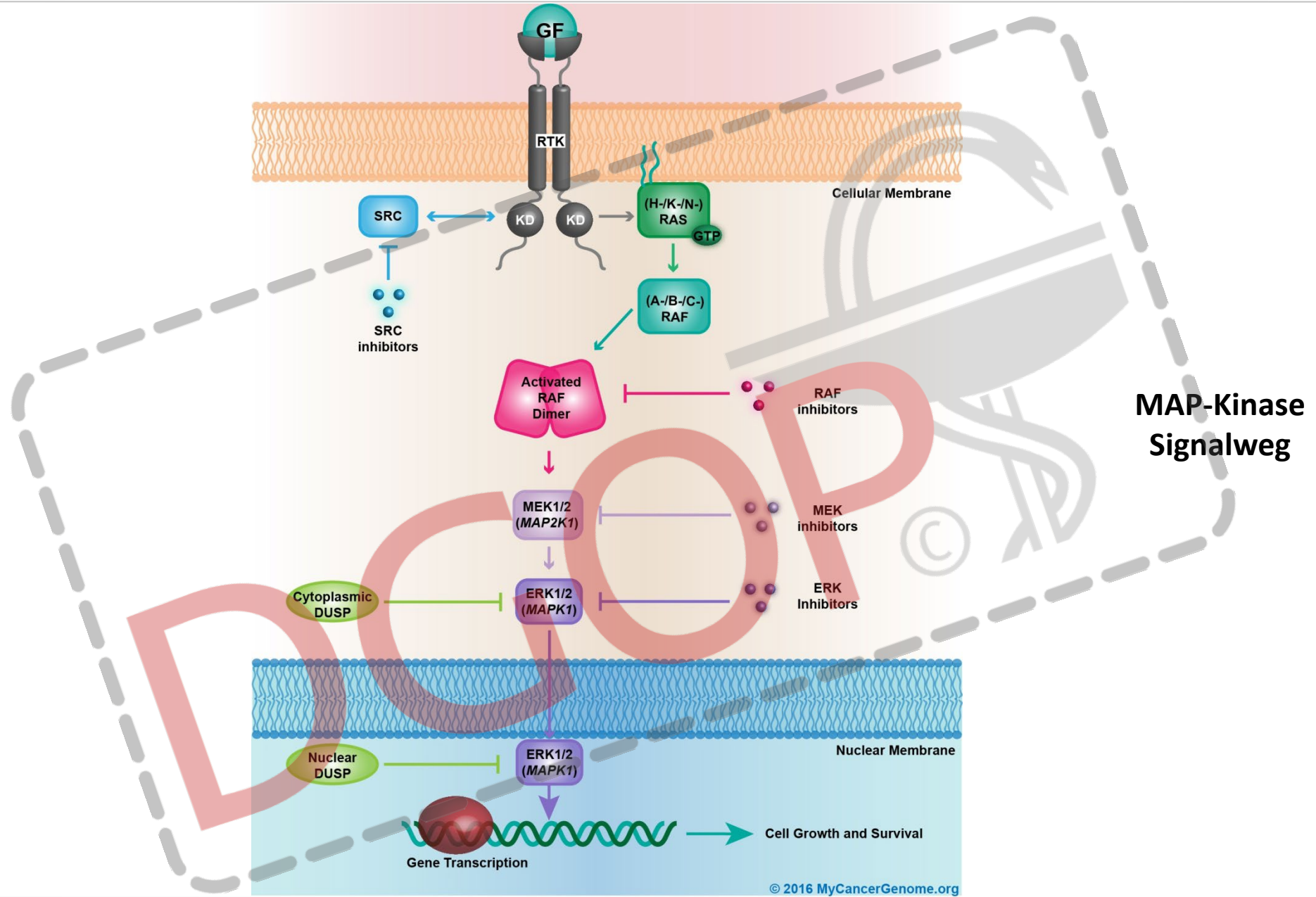
<sup>4</sup> Voss et al., Arthritis Rheum 2013; 65 Suppl 10:2374

Quelle: Rheumatoide Arthritis und Baricitinib /

# 1.10 MEK-Inhibitoren

- Hemmung der MAP-Kinasen MEK1 (MAP1K1) und MEK2 (MAP2K2) [Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase] und Beeinflussung des Ras/Raf/MAPK-Signalwegs
- MEK sind bispezifische Proteinkinasen, die sowohl Tyrosinkinasehemmern, als auch Serin/Threonin-Kinase-Hemmern zugeordnet werden können

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Binimetinib	MEKTOVI FTA 15mg	MEK1, MEK2	2 x tägl. 45 mg	nicht reserzierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation
Cobimetinib	COTELLIC FTA 20 mg	MEK1, MEK2	1 x tägl. 60 mg d 1-21, aller 28 d	Kombination mit Vemurafenib bei Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation
Selumetinib	KOSELUGO HKP 10 mg / 25 mg	MEK1, MEK2	2 x täglich 25 mg / m <sup>2</sup>	Bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen; Behandlung bei symptomatischer, inoperabel plexiform (netzartig wachsenden) Neurofibromatosen Typ 1
Trametinib	MEKINIST FTA 0,5 mg / 2 mg (als Trametinib-DMSO (1:1))	MEK1, MEK2	1 x tägl. 2 mg	Mono oder Kombination mit Dabrafenib bei Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; NSCLC



© 2016 MyCancerGenome.org

# 1.11 TRK-Inhibitoren

- Hemmung der Tropomyosinrezeptorkinasen TrkA, TrkB und TrkC

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Entrectinib	ROZLYTREK KAP 100mg /200 mg	TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, ALK	1 x tägl. 600 mg	metastasierte solide Tumore, bei denen ein NTRK-Fusionsgen nachgewiesen wurde / ROS1-positives NSCLC
Larotrectinib	VITRAKVI Lösung (20 mg/ml) / KAP 25 mg, 100 mg	TrkA, TrkB, TrkC	2 x tägl. 200 mg	metastasierte solide Tumore, bei denen ein NTRK-Fusionsgen nachgewiesen wurde

# 1.12 VEGFR-Inhibitoren

- TKIs, die an VEGF-Rezeptoren (Vascular Endothelial Growth Factor) binden
- Essenziell für die Vaskulogenese und Angiogenese von Tumoren

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Axitinib	INLYTA FTA 1 mg / 3 mg / 5 mg / 7 mg	VEGFR-(1-3)	2 x 5 mg täglich	Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca
Pazopanib	VOTRIENT FTA 200 mg / 400 mg	VEGFR-(1-3), PDGFR, c-KIT	1 x 800 mg täglich	Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca, Fortgeschrittenes Weichteilsarkom
Sunitinib	SUTENT HKP 12,5 mg / 25 mg / 50 mg	VEGFR-(1-3), c-KIT, PDGFR	1 x 50 mg täglich d1-28, aller 42 d (4/2 Schema)	Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca, maligne gastrointestinale Stromatumore, Pankreas - Ca
Tivozanib	FOTVIDA HKP 890 µg / 1340 µg	VEGFR-(1-3)	1 x 1340 µg täglich d1-21, aller 28 d	Fortgeschrittenes Nierenzell-Ca

# 1.13 RET-Inhibitoren

- Hemmung die Rezeptortyrosinkinase RET
- RET = Rearranged-during-Transfection

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Pralsetinib	GAVRETO HKP 100 mg	RET	1 x 400 mg täglich	RET-Fusions-postives NSCLSC
Selpercatinib	RETSEVMO HKP 40 mg / 80 mg	RET	Gewichtsadaptiert: Weniger als 50 kg: 120 mg 2 x täglich / 50 kg oder mehr: 160 mg 2 x täglich	RET-Fusions-postives NSCLSC bzw. Schilddrüsenkarzinom



# 1.14 SYK-Inhibitoren

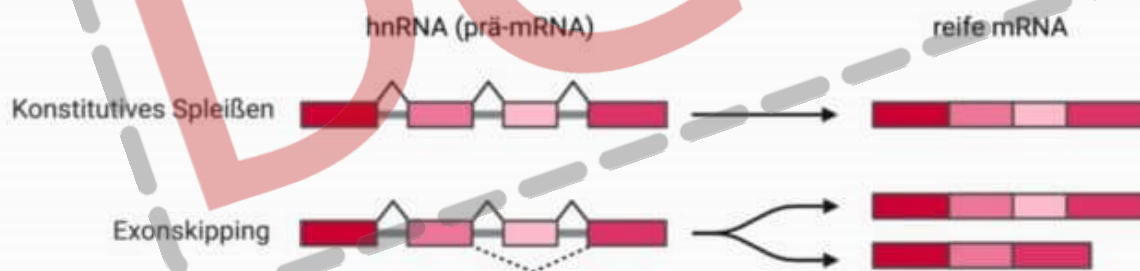
- Hemmen die zytosolische Milztyrosinkinase SYK("spleen tyrosine kinase", Syk)
- SYK = spleen tyrosine kinase
- Wird vor allem von hämatopoetischen Stammzellen exprimiert

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Fostamatinib	TAVLESSE FTA 100 mg / 150 mg	SYK	Dosierung und Anpassung anhand Thrombozytenzahl Anfangsdosis: 2 x 100 mg täglich	Chronische Immunthrombozytopenie (ITP)

# 1.15 MET-Inhibitoren

- Mesenchymal-epithelialer-Transitionsfaktor(MET)-Inhibitor
- Hemmung der Tyrosinkinase c-Met und Beeinflussung des c-Met Signalweg

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Capmatinib	TABRECTA FTA 150 mg / 200 mg	MET	2 x tägl. 400 mg	Fortgeschrittenes NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation, nach Platin und Immuntherapie
Tepotinib	TEPMETKO FTA 225 mg	MET	1 x tägl. 450 mg	Fortgeschrittenes NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation, nach Platin und Immuntherapie



Quelle: Doccheck Flexicon

# 1.16 Multikinase-Inhibitoren (1)

- Multikinase-Inhibitoren hemmen mehrere Tyrosinkinasen gleichzeitig.
- Wenn ihre Wirkung bei einer Tyrosinkinase überwiegt, werden sie mitunter auch einer spezifischen Gruppe zugerechnet. (z.B. untersch. Rezeptoraffinität)

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Cabozantinib	CABOMETYX FTA 20 mg / 40 mg / 60 mg	VEGFR-2, RET, MET, AXL	Monotherapie 1 x 60 mg täglich Kombi mit Nivolumab 1 x 40 mg täglich <b>Achtung FTA und HKP sind nicht bioäquivalent!</b>	Fortgeschrittenes Nierenzell- Ca firstline mit Nivolumab, Leberzellkarzinom
	COMETRIQ HKP 20 mg / 80 mg		1 x 140 mg einmal täglich	Schilddrüsenkarzinom
Lenvatinib	LENVIMA FTA 4 mg / 10 mg	VEGFR-(1-3), PDGF-R, RET, KIT	Je nach Indikation: 8 – 24 mg 1 x täglich	Schilddrüsenkarzinom, Leberzellkarzinom, Endometriumkarzinom
	KISPLYX FTA 4 mg / 10 mg		20 mg 1 x täglich	Fortgeschrittenes Nierenzell- Ca firstline mit Pembrolizumab

# 1.16 Multikinase-Inhibitoren (2)

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Nintedanib	VARGATEF WKP 100 mg / 150 mg	VEGFR-(1-3), PDGF-R	200 mg 2 x täglich d1-21 – nicht am Docetaxel-Tag	Fortgeschrittenes NSCLC in Kombination mit Docetaxel
	OFEV 100 mg / 150 mg		150 mg 2 x täglich	Idiopathische pulmonale Fibrose und a. Lungenerkrankungen
Regorafenib	STIVARGA TAB 40 mg <b>Nur als Import!</b>	RET, VEGFR-(1-3), KIT, PDGF-R	160 mg 1 x täglich d1-21, Wiederholung d28	Kolorektales-CA, Stromatumore
Ripretinib	QINLOCK TAB 50 mg	VEGFR-2, BRAF, KIT, PDGF-R	150 mg 1 x täglich	Stromatumore nach Therapie mit 3 oder mehr TKIs
Sorafenib	NEXAVAR FTA 200 mg / 400 mg generisch	VEGFR-2+3, PGDF-R, c-KIT, FLT-3	400 mg 2 x täglich	Nierenzell-Ca Leberzellkarzinom

# 1.17 BRAF-Inhibitoren

- Serin/Threonin-Kinase-Hemmer
- Hemmung der Proteinkinase BRAF

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Dabrafenib	TAFINLAR HKP 50 mg / 75 mg	BRAF Mutation V600E, V600K, V600 D u.a.	2 x 150 mg	BRAF-V600 Mutation bei Melanom und NSCLC; Mono und Kombination mit Trametinib (MEK-Inhibitor)
Encorafenib	BRAFTOVI HKP 50 mg / 75 mg	BRAF-V600E, V600 K, V600D, RAF-1	1 x 450 mg	Melanom mit BRAF-V600 Mutation; Kombination mit Binimetinib (MEK-Inhibitor)
Vemurafenib	ZELBORAF FTA 240 mg	BRAF-V600	2 x 960 mg	Monotherapie Melanom mit BRAF-V600 Mutation

# 1.18 CDK-Inhibitoren

- Serin/Threonin-Kinase-Hemmer

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Abemaciclib	VERZENIOS FTA 50 mg / 100 mg /150 mg	CDK4, CDK6	150 mg 2 x täglich	Mamma-CA in Verbindung mit Aromatasehemmer/Fulvestrant bzw. LHRH Agonisten
Palbociclib	IBRANCE FTA 75mg / 100 mg/125 mg	CDK4, CDK6	125 mg 1 x täglich d1 -21, Wiederholung d28	Mamma-CA in Verbindung mit Aromatasehemmer/Fulvestrant bzw. LHRH Agonisten
Ribociclib	KISQUALI FTA 200 mg	CDK4, CDK6	600 mg 1x täglich d1 -21, Wiederholung d28	Mamma-CA in Verbindung mit Aromatasehemmer/Fulvestrant bzw. LHRH Agonisten

# 1.19 mTor-Inhibitoren

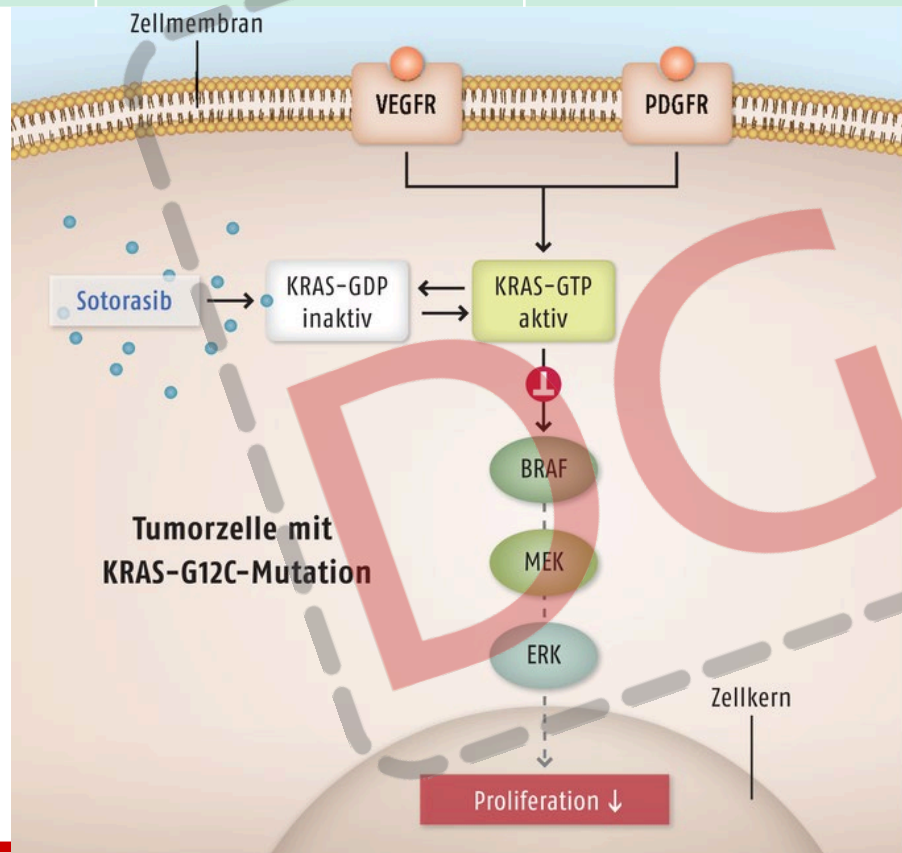
- Serin/Threonin-Kinase-Hemmer
- Komplexbildung mit dem Protein mTOR

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Sirolimus	RAPAMUNE UTA 0,5 mg / 1 mg / 2 mg	mTOR	6 mg 1x Initial, gefolgt von 2 mg 1 x täglich	Immunsuppressivum Prophylaxe der Organabstoßung bei Nierenimplantation in Kombi mit Ciclosporin und Glucokortikoiden
Everolimus	AFINITOR TAB 2,5 mg / 5 mg / 10 mg CERTICAN (Transplantation) Generisch	mTOR	10 mg 1 x täglich	Immunsuppressivum Bei Herz- und Nierentransplantation Mamma-Ca Nierenzell-Ca u.a. Tumore

# 1.20 KRAS-Inhibitor

- Selektive Hemmung von mutiertem KRAS-G12C-Protein

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Sotorasib	LUMYKRAS 120 mg FTA	KRAS-G12C	1 x 960 mg (8 Tabletten)	Fortgeschrittenes NSCLC (15% der Patienten haben die Mutation KRAS-G12C)





# 1.21 weitere Inhibitoren (1)

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Avapritinib	AYVAKYT FTA 100 mg/ 200 mg/ 300 mg	Typ-1-Kinase-Inhibitor	300 mg 1x täglich	gastrointestinale Stromatumore (GIST)
Idelalisib	ZYDELIG FTA 100 mg / 150 mg	PI3K Delta	150 mg 2 x täglich	Kombination mit Rituximab bei CLL, Monotherapie bei follikulärem Lymphom
Alpelisib	PIQRAY FTA 50 mg/ 150 mg / 200 mg	PI3K Alpha	300 mg 1 x täglich	Mamma-Ca in Kombination mit Fulvestrant
Duvelisib	COPIKTRA HKP 15 mg / 25 mg	PI3K Gamma + Delta	25 mg 2 x täglich	CLL oder follikuläres Lymphom (FL) nach jeweils 2 Therapien

# 1.21 weitere Inhibitoren (2)

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Vismodegib	ERIVEDGE HKP 150 mg	SMO (Hedgehog)	150 mg 1 x täglich	Basalzellkarzinom
Glasdegib	DAURISMO FTA 25 mg / 100 m	SMO (Hedgehog)	100 mg 1 x täglich	AML mit Cytarabin
Sonidegib	ODOMZO HKP 200 mg	SMO (Hedgehog)	200 mg 1 x täglich	Basalzellkarzinom

DGOP

# 1. Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren (nmKI)

## Nebenwirkungen

- Substanzspezifisch, das sie vom jeweils unterbrochenen Signalweg abhängen
- Können schwerwiegend sein, aber i.d.R. geringer ausgeprägt als bei konventionellen Zytostatika

## Häufig treten auf:

- Übelkeit, Erbrechen
- Diarrhoe – schwerwiegend!
- Myelotoxizität
- Kardiotoxizität
- Lebertoxizität
- Lungentoxizität
- Hautveränderungen

## Pflege Tipps bei therapiebedingtem Hautausschlag



### Milde Seife

Verwenden Sie milde, rückfettende Waschsyndets und Seifen sowie milde Haarshampoos, bei sehr trockener Haut empfehlen wir Ölbäder.



### Tägliches Eincremen

Cremen Sie besonders trockene Hautbereiche mit alkoholfreien, rückfettenden Hautpflegeprodukten 2x täglich, möglichst nach dem Baden/Duschen ein.



### Abdecken

Um gerötete Stellen abzudecken kann zum Beispiel Make-up auf Wasserbasis aufgetragen werden.



### Kein Parfum verwenden

Wir empfehlen auf Parfum oder alkoholhaltige Pflegeprodukte, die Hautirritationen auslösen können, zu verzichten.



### Vor Sonne schützen

Meiden Sie direkte Sonneneinstrahlung und Hitze, schützen Sie sich an sonnenexponierten Stellen (Gesicht, Décolleté, Hände) mit Sonnenschutz (mindestens Lichtschutzfaktor 25).



### Lockere Kleidung

Tragen Sie lockere Kleidung aus Naturfasern (Baumwolle, Leinen, Seide) und bequeme Schuhe.



### Nicht täglich rasieren

Wir empfehlen auf die tägliche Bartrasur zu verzichten.



### Aknemittel

Verwenden Sie keine rezeptfreien Aknemedikamente. Nehmen Sie nur Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt ausdrücklich empfohlen hat.



### Hände und Füße

Vermeiden Sie zu häufiges Händewaschen. Trocknen Sie die Hände sorgfältig ab und cremen Sie sie nach jedem Händewaschen ein. Cremem Sie die Füße mindestens 2x täglich (morgens und abends) mit rückfettenden Präparaten ein.



### Nagelpflege

Tragen Sie Ihre Finger- und Fußnägel nicht zu kurz und nur noch gerade gefeilt. Verwenden Sie eine Nagelfeile statt einer spitzen Nagelschere. Ideal ist eine medizinische Fußpflege.



### Handschuhe

Reduzieren Sie mechanische Beanspruchung der Hände. Tragen Sie Handschuhe bei der Haus- und Gartenarbeit.

**Verhalten beim Auftreten von therapiebedingtem Hautausschlag:** Warten Sie nicht ab, suchen Sie Ihren Arzt auf. Ihr Arzt ist Ihr Hauptansprechpartner in allen medizinischen und therapeutischen Fragen.

Mit freundlicher Unterstützung von



[www.roche-onkologie.de](http://www.roche-onkologie.de)

## 2. Sonstige Enzymhemmer

### 2.1 PARP-Inhibitoren

- Niraparib
- Olaparib
- Rucaparib
- Talazoparib

### 2.2 Proteasomeninhibitoren

- Ixazomib

### 2.3 HDACi (Histondesacetylase)

- Panobinostat

### 2.4 Hemmstoffe regulatorischer Proteine

- Venetoclax

### 2.5 Inhibitoren von Transportproteinen

- Selinexor

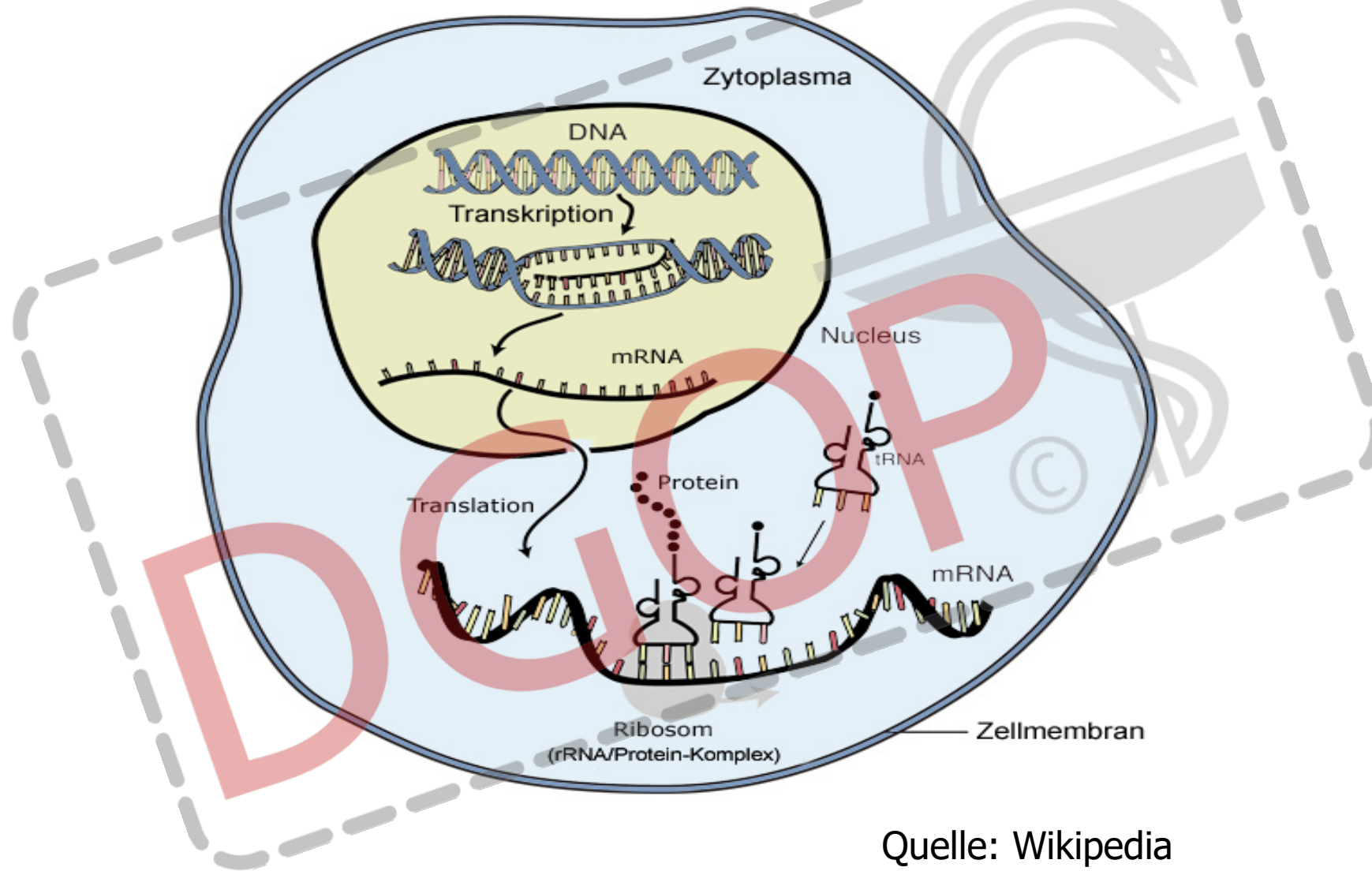
### 2.6 Inhibitoren von Enzymen im Citratzyklus

- Ivosidenib

## Beteiligte Enzyme

- Helikasen
  - Entwinden einer überspiralisierten DNA
- Topoisomerasen
  - Verdrillung aufheben, DNS zerschneiden und zusammenfügen
- Polymerasen
  - DNS-Kettenverlängerung, lassen komplementären DNA-Strang wachsen
- Exonukleasen
  - Entfernen nicht gepaarte oder falsch gepaarte Nukleotide = Reparaturenzyme
- Einzelstrangbindeproteine
  - Halten aufgeschnittene DNA auseinander, stabilisieren der aufgesplissenen DNA

# Die Proteinbiosynthese



## 2.1 PARP-Inhibitoren

Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

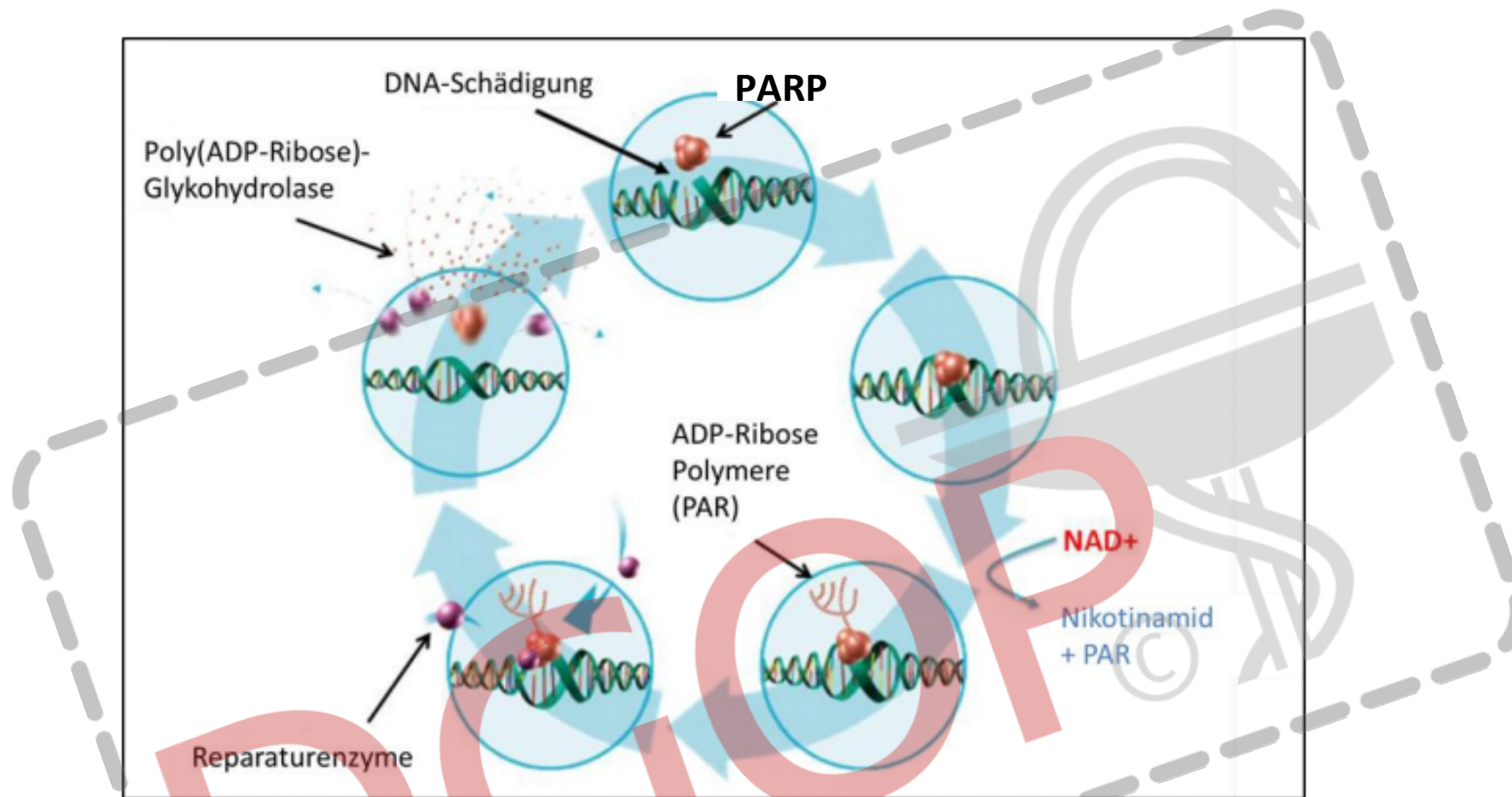
- Niraparib - ZEJULA
- Olaparib – LYNPARZA
- Rucaparib – RUBRACA
- Talazoparib – TALZENNA

Behandlung: Ovarial-Ca

→ DNA Schäden (Strangbrüche) können von Zellen durch „homologe Rekombination“ HR repariert werden

→ PARP repariert **Einzelstrangbrüche**

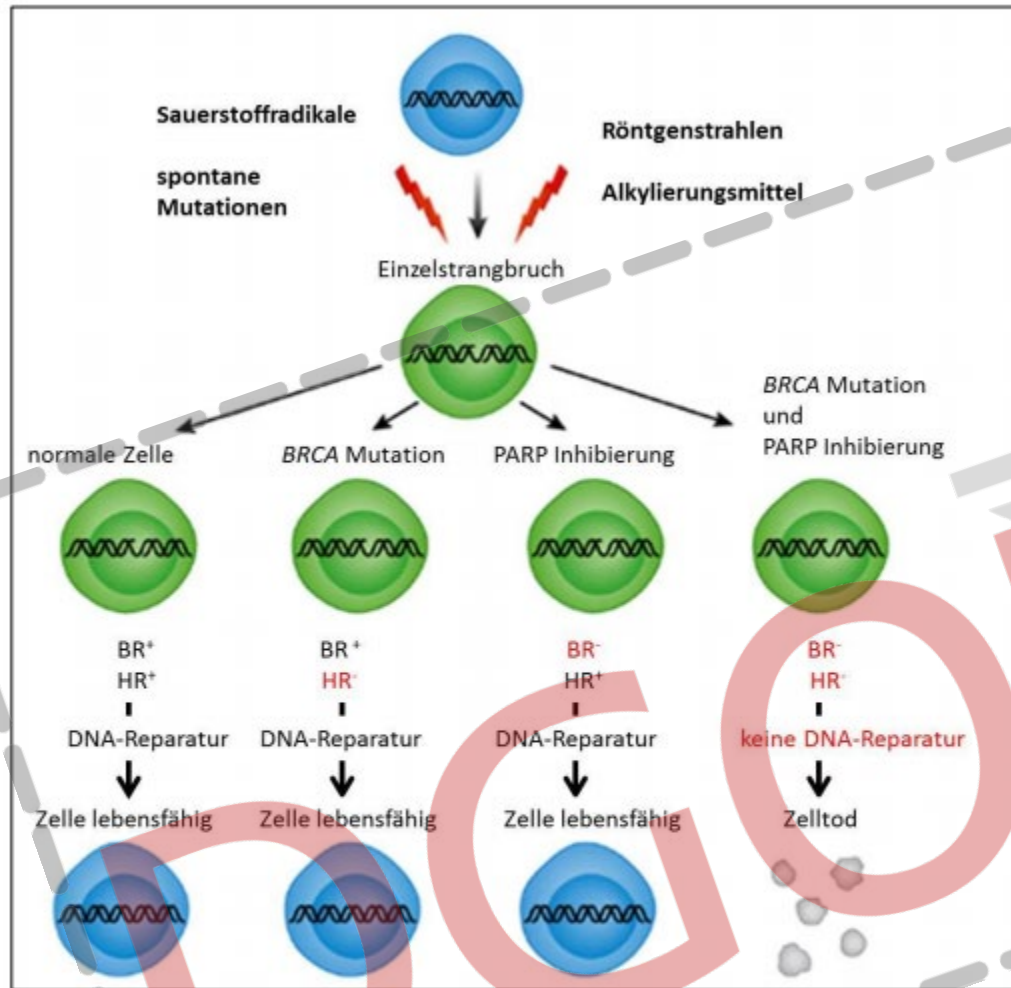




Quelle: Modifiziert nach [15]; ADP= Adenosindiphosphat, DNA= Desoxyribonucleinsäure, NAD<sup>+</sup> = Nicotinamidadenindinukleotid, PAR=poly(ADP-Ribose), PARP= Poly (ADP-Ribose)-Polymerase

**Abbildung 1: Funktion der PARP Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.**  
Die PARP Enzyme binden an DNA-Einzelstrangbrüche und rekrutieren weitere Komponenten des Einzelstrangreparaturkomplexes. Nach abgeschlossener Reparatur dissoziieren die PARP Enzyme wieder von der DNA.

Quelle: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)



Ausschalten der PARP führt zu keiner Reparatur von Einzelstrangbrüchen.

Im nächsten Teilzyklus dann zu Doppelstrangbrüchen.

Tumorzelle geht in Apoptose.

Quelle: Modifiziert nach [14]. BR = Basen Exzisions-Reparatur, BRCA = Breast Cancer Associated Gene; HR = homologe Rekombination, PARP = Poly (ADP-ribose)-Polymerase

Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib.

Sowohl Beeinträchtigungen der Basen Exzisions-Reparatur als auch ein Ausfall der homologen Rekombination im Fall eines DNA-Einzelstrangbruchs können durch den jeweils anderen, funktionsfähigen Mechanismus kompensiert werden. Ein Ausfall beider Mechanismen führt jedoch zu erhöhter genetischer Instabilität und zum Tod der Zelle.

Quelle: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## 2.1 PARP Inhibitor

**TALZENNA** KAP 0,25 mg/ 1 mg

1 x tägl. 1 mg

- Talazoparib

Indikation: Mamma-CA

- Hemmt katalytische Aktivität
  - Bindet fest an der DNA (PARP-Trapping) → verstärkter Effekt
- DNA-Reparatur; -Replikation; und -Transkription verhindern + Apoptose auslösen
- signifikantes OS und hohe Ansprechrates

# 2.2 Proteasomen-Inhibitor

Ixazomib

Indikation: Multiples Myelom

- Proteasomen = Müllmann der Zelle
- Fragmentiert Proteine
- Akkumulation und Stabilisierung von pro- und antiapoptotischen Enzymen
- Zelle „erstickt“ an ihren eigenen Proteinen



Dosierungsschema: NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

28-tägiger Zyklus (4-wöchiger Zyklus)								
	Woche 1		Woche 2		Woche 3		Woche 4	
	Tag 1	Tage 2 bis 7	Tag 8	Tage 9 bis 14	Tag 15	Tage 16 bis 21	Tag 22	Tage 23 bis 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ täglich	✓	✓ täglich	✓	✓ täglich		
Dexamethason	✓		✓		✓		✓	

✓ = Einnahme des Arzneimittels

# 2.3 HDACi (Histon-deacetylase-Inhibitor)

**FARYDAK** HKP 10/15/20 mg

- Panobinostat

Indikation: Multiples Myelom

HDACs katalysieren die Entfernung von Acetylgruppen von Histonen und anderen Proteinen

→ Inhibition führt zu Downregulation der DNS-Transkription → verminderte Synthese von tumorprotektiven Faktoren

Tabelle 1 Empfohlenes Dosierungsschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zyklen 1–8)

Zyklen 1–8 (3-wöchige Zyklen)	Woche 1 Tage					Woche 2 Tage				Woche 3	
Farydak	1		3	5		8		10	12		Ruhephase
Bortezomib	1			4		8			11		Ruhephase
Dexamethason	1	2		4	5	8	9		11	12	Ruhephase

## 2.4 Hemmstoffe regulatorischer Proteine

- Venetoclax (BCL-2 –Inhibitor)

**VENCLYXTO FTA 10 / 50 / 100 mg**

- CLL

Regelung des Zelltods (Apoptose) über Proteine der BCL2 – Familie

- BCL2 – Überaktivierung
- Apoptoseresistenz
- Tumoren

Mit BCL-2 Inhibitor Gleichgewicht wieder auf Seite der Apoptose verschoben.

### Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. Die Dosis muss über einen Zeitraum von 5 Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg entsprechend den Angaben in Tabelle 1 erhöht werden.

Tabelle 1: Aufdosierungsschema

Woche	Tagesdosis von Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 und danach	400 mg

Der 5-wöchige Aufdosierungsplan ist so konzipiert, dass eine schrittweise Verringerung der Tumorlast (*Debulking*) und des Risikos eines Tumorlysesyndroms erreicht wird.

## 2.5 Inhibitoren von Transportproteinen

- Selinexor

**NEXPOVIO 20 mg FTA**

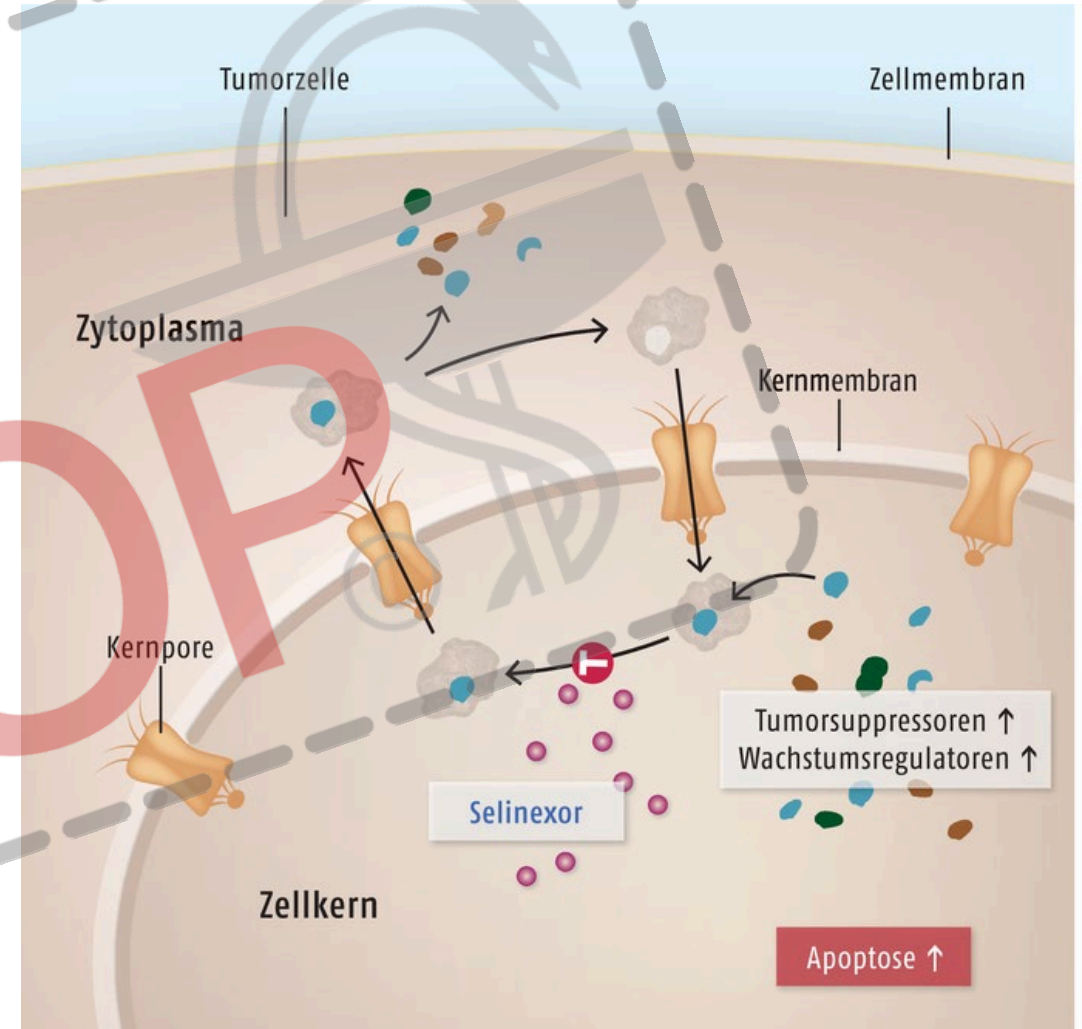
80 mg Tag 1 -3, wöchentlich

Zusammen mit 20 mg Dexamethason p.o.

- Multiples Myelom

Selektiver Inhibitor von Exportin 1 /  
XPO1-Inhibitor

Körper eigene Tumorsuppressor- und  
Wachstumsregulations-Proteine werden  
nicht ausgeschleust, sondern verbleiben  
im Zellkern → lokale krebshemmende  
Wirkung

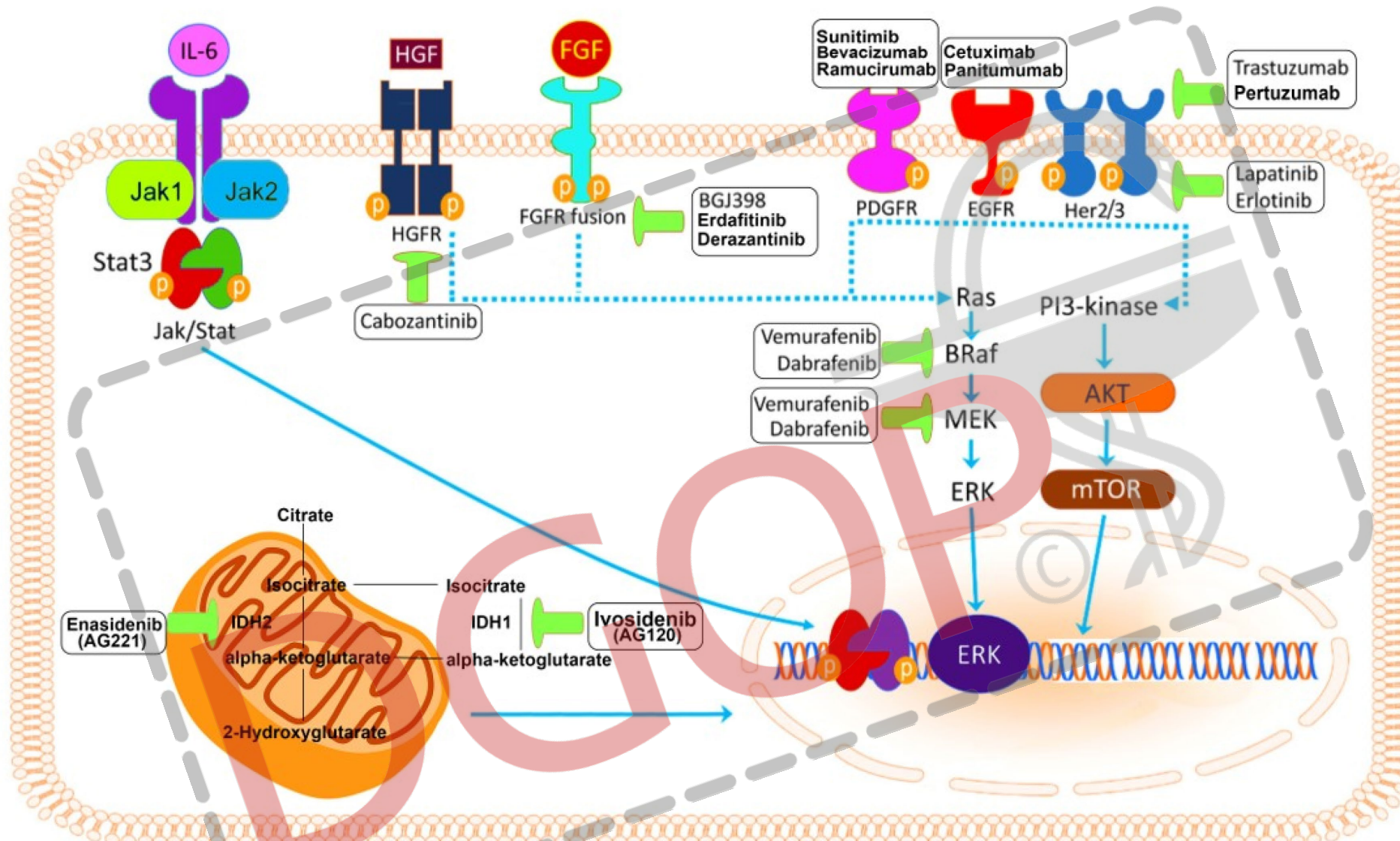


## 2.6 IDH1 und 2 Inhibitoren

- Schlüsselenzym im Citratzyklus

Wirkstoff	FAM	Angriffspunkt	Dosierung	Indikation
Ivosidenib	TIBSOVO 250 mg 60 TAB	IDH 1	500 mg p.o. 1 x täglich	AML Metastasiertes Gallengangs-CA
(Enasidenib)	IDHIVA (Studie, Comp.use, aktuell Wirksamkeit nicht vollumfänglich belegt)	IDH 2	100 mg p.o. 1 x täglich	AML





The complex molecular horizon of biological targets in cholangiocarcinoma. Adapted from Simile et al.

Quelle: *Cells* **2020**, 9(3), 688





01.10.1957

Markteinführung

27.11.1961

Außervertriebnahme in  
Deutschland



Im April 1960 heißt es in einem internen Papier von Grünenthal:

„Contergan und Contergan Forte sind zwischenzeitlich zu der Hauptsäule unseres Geschäfts in der freien Praxis geworden...Leider erreichen uns jetzt in verstärktem Maße Berichte über Nebenwirkungen des Präparates sowie Mitteilungen, dass von Ärzten und Apothekern die Rezeptpflicht für diese Präparat gefordert wird. Von unserer Seite aus muss alles getan werden, um einer Rezeptpflicht auszuweichen, da bereits erhebliche Mengen des Umsatzes durch den Handverkauf zustande kommen" (S. 82 AK).

# 3. Immunmodulatorisch wirksame Substanzen (ImiDs)

- Thalidomid
- Lenalidomid - **REVLIMID**
- Pomalidomid – **IMNOVID**

Oral anwendbare niedermolekulare Wirkstoffe, deren chemische Struktur auf Thalidomid basiert.

- Multifunktionale Wirkstoffe
- Beeinflussung der Produktion von diversen Zytokinen im Mikromilieu von Tumorzellen

# Wirkmechanismus

- Hemmung der Synthese **proinflammatorischer** Zytokine (TNF-Alpha, IL-1, IL-6, IL-12)
- Steigerung der Synthese **antiinflammatorischen** IL-10
- Hemmung der Proliferation bestimmter Tumorzellen
- Stimulation von T-Zellen und natürlichen Killerzellen; Verbesserung der Immunität gegen Tumorzellen
- Erhöhung der natürlichen Killer-T-Zellen
- Steigerung der Blutbildung
- Antiangiogene Eigenschaften

### Dosierungsschema für die Primärtherapie mit Rd\* beim multiplen Myelom

Ein Therapiezyklus mit REVLIMID®/Dex umfasst 28 Tage

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Schema je Zyklus	REVLIMID® 25 mg 1 × täglich								keine Einnahme																				
	🩸							🩸*							🩸*							🩸*							
	ⓓ							ⓓ							ⓓ							ⓓ							

ⓓ Dexamethasoneinnahme \* Rd: REVLIMID® + niedrig dosiertes Dexamethason 🩸\* Großes Blutbild: wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich

### Dosierungsschema der REVLIMID®-Erhaltungstherapie beim multiplen Myelom

Ein Therapiezyklus mit REVLIMID® umfasst 28 Tage.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Schema je Zyklus	REVLIMID® 10 mg, kontinuierlich 1 × täglich																												
								🩸*							🩸*														
																						📦21							

🩸\* Großes Blutbild: wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich

📦21 REVLIMID®-Packung mit 21 Kapseln

📦7 NEU: REVLIMID®-Packung mit 7 Kapseln

### Dosierungsschema für die Therapie mit IMNOVID®/LoDex\* beim multiplen Myelom mit mindestens zwei Vortherapien\*\*

Ein Therapiezyklus mit IMNOVID®/LoDex umfasst 28 Tage

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Schema je Zyklus	IMNOVID® 4 mg, 1 Kapsel täglich										keine Einnahme																		
	🩸							🩸*							🩸*								🩸*						
	ⓓ							ⓓ							ⓓ							ⓓ							

ⓓ Dexamethason, z.B. 40 mg/Tag für Patienten ≤ 75 Jahre

🩸\* Großes Blutbild: wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich

DAZ.online

NEWS

PHARMAZIE

APOTHEKE & POLITIK

APOTHEKE

» Alle Artikel

AMK WARNT VOR AUSGETRETENEM PULVER

## Revlimid-Kapseln sicher entnehmen – so geht's

STUTTGART - 23.10.2018, 16:30 UHR

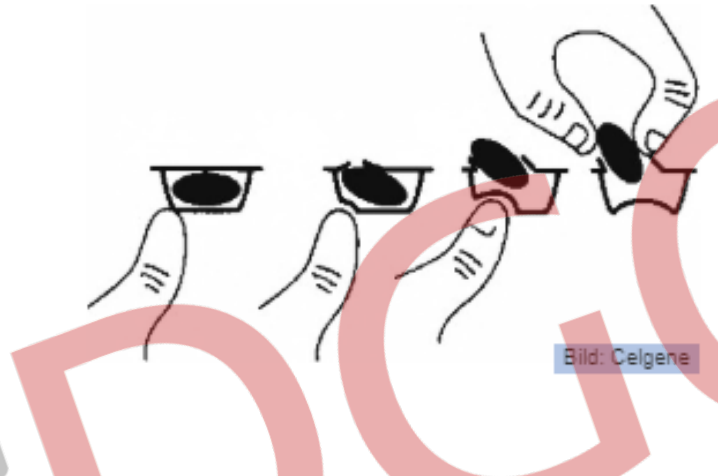
0



Revlimid unterliegt gewissen Auflagen ebenso wie Thalidomid. (s / Foto: Celgene)

Quelle: DAZ online

Wie die Arzneimittelkommission der Apotheker (AMK) mitteilt, tritt anscheinend in seltenen Fällen Pulver aus den Revlimid®-Kapseln aus. 22 Meldungen aus acht Jahren lägen dazu vor, heißt es. Am häufigsten passiert das wohl, wenn die Kapsel aus dem Blister gedrückt wird – hierzu gibt es 13 Meldungen. Dies kann laut Hersteller Celgene durch korrekte Handhabung des Blisters vermieden werden, nämlich dadurch, dass beim Ausblistern der Druck mit den Fingern auf das Kapselende, statt auf die Kapselmitte ausgeübt wird. Druck auf die Mitte der Kapsel soll vermieden werden.



Allerdings liegen der AMK, die bereits 2016 über diese Problematik informierte und darauf hinwies, wie die Kapseln zu öffnen sind, weiterhin Meldungen über ausgetretenes Pulver vor. Außerdem erklärten Anwender in neun Fällen, dass bereits im unversehrten Blister Pulver war. Das sei durch die transparente Haube gut zu erkennen gewesen. Was dahintersteckt, wisse man derzeit nicht, so die AMK. Der Hersteller hat nun noch einmal ausführliche Informationen zur sicheren und korrekten Handhabung der Revlimid® Hartkapseln sowie zum Umgang mit ausgetretenem Pulver veröffentlicht.

Quelle: DAZ online



## Hinweise zum Umgang mit ausgetretenem Pulver

Um eine mögliche Exposition zu vermeiden, beachten sowohl Angehörige der Heilberufe als auch Familienmitglieder der Patienten bitte folgende Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit dem Arzneimittel:

- Tragen Sie bei direktem Kontakt mit dem Arzneimittel Einmalhandschuhe und vermeiden Sie beim Ausziehen der Handschuhe Kontakt mit der Haut.
- Entsorgen Sie die Handschuhe in einer verschließbaren Plastiktüte im Hausmüll.
- Waschen Sie anschließend Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Ist ein Umkarton, Blister oder eine Kapsel sichtbar beschädigt oder undicht, verpacken Sie das Arzneimittel bitte unverzüglich in eine verschließbare Plastiktüte und bringen Sie das Arzneimittel in der verschlossenen Plastiktüte umgehend zur sicheren Entsorgung in die Apotheke zurück.

Sollte Pulver austreten, vermeiden Sie eine Exposition:

- Vermeiden Sie das Einatmen des Pulvers.
- Tragen Sie während des Aufwischens des Pulvers Einmalhandschuhe.
- Reinigen Sie anschließend die Fläche gründlich mit Wasser und Seife.
- Entsorgen Sie alle kontaminierten Materialien (einschließlich Wischtuch und Einmalhandschuhe) in einer verschließbaren Plastiktüte.
- Waschen Sie anschließend Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.

Quelle: DAZ online

## 4. Sonstige / Mechanismus unklar

- **Hydroxycarbamid – SYREA 500 mg HKP, LITALIR**
- CLL
- Hemmt (wahrscheinlich) das Enzym Ribonukleotidreduktase und damit DNA-Synthese
  
- **Mitotan– LYSODREN 500 mg TAB**
- Nebennierenrinden-Ca
- Beeinflusst Steroid-Metabolismus
- Suppression der Nebennierenrinde

# „Fahrplan“

1. Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren (nmKI)
2. Hemmstoffe von Enzymen
3. Immunmodulatoren

Teil 1

Targeted  
Therapies

4. Sonstige

5. Alkylanzien
6. Antimetabolite
7. Mitosehemmer/Spindelgifte
8. Topoisomerase –Hemmstoffe

Teil 2

Klassische  
Zytostatika

9. Hormone / Antihormone

...Bis gleich im Teil 2...