

Cytostatika

Af Asma Bashir, stud med

www.asmabashir.com

FORÅR 2010

CYTOSTATIKA – DE HYPPIGST ANVENDTE I KLINIKKEN

ALKYLERENDE STOFFER

Derivater af kvælstofsennepgas

Cyklofosamid:

- Prodrug
- Indgives peroralt, intravenøst eller intramuskulært
- Dosering: 400-1200 mg/m² givet med 3-4 ugers intervaller
- I leveren: hydroxylering → metabolitter: 4-hydroxycyklofosamid og aldofosamid
Aldofosamid → fosamid-mustard (cytotoksisk) og akrolein (kan forårsage Hæmoragisk cystitis)
- Elimineres i leveren. 10 % udskilles uomdannet i urinen
- Anvendes ved mammacancer, malignt lymfom og knoglemarvssygdomme
- Bivirkninger: knoglemarvssuppression, alopeci og emesis

Platinderivater

Cisplatin:

- En del af et uorganisk tungmetalkompleks
- Gives intravenøst
- Dosering: 50-100 mg/m² hver 3 uge eller 20 mg/m² dagligt i 5 dage hver 3 uge.
- Elimination i nyrene
- Anvendes ved testiscancer, ovariecancer, blærecancer, lungecancer og hoved-hals-cancer
- Bivirkninger: kumulativ nyreskade → hydrering og forceret diurese vigtig! GFR < 60 ml/min er kontraindikation. Andre: neuro- og ototoksicitet samt emesis.

Carboplatin:

- Mindre toksisk end cisplatin
- Elimination i nyrene, derfor dosis skal beregnes efter patientens nyrefunktion
- Anvendes ved samme tumorer som cisplatin
- Bivirkning: trombocytopeni, emesis (mindre udtalt end ved cisplatin)

ANTIMETABOLITTER

Antimetabolitter hæmmer syntesen af purin- og pyrimidinbaser og/eller dannelsen eller funktionen af nukleotider og/eller polymeriseringen af disse til DNA.

Methotrexat:

- Folsyre analog
- Gives peroralt, intravenøst, intramuskulært eller intratekalt

- Binder sig til enzymet dihydrofolsyrereduktase (DHFR) og blokerer reduktionen af dihydrofolat til tetrahydrofolat, som er et vigtigt coenzym for purin- og pyrimidinsyntesen
- 24 timer efter efterfulgt af Leucovorin kan ophæve de toksiske virkninger af medikamentet
- Elimination i nyrene, alkanisering af urinen for at undgå nyreskader
- Anvendes ved akut leukæmi, malignt lymfom, koriokarcinom og mammacancer
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, mucositis og diare

5-Fluorouracil (5-FU):

- Purimidine-analog
- Analog til nukleotidbaser uracil og thymin
- Brint på uracils kulstof 5 er byttet ud med fluor
- 5-FU påvirker således tumorcellernes uracils metabolisme
- Prodrug
- 3 aktive metabolitter:
 - 5-fluordeoxyuridylat: hæmmer enzymet thymidylatsyntese, der igen hæmmer DNA-syntesen
 - 5-fluoruridintrifosfat, der inkorporeres i RNA og forårsager ændringer i RNA's funktion
 - 5-fluordeoxyuridintrifosfat, der inkorporeres i DNA og forårsager funktionsforstyrrelser
- Leucovorin kan forstærke hæmning af thymidylatsyntese
- Gives intravenøst
- Elimination 5 % i nyrene, 1/3 i leveren og resten i andre organer
- Anvendes ved coloncancer, rectumcancer, mammacancer og hoved-hals-cancer
- Bivirkninger: diare, mundhulebetændelse, øjnenes gener og knoglemarvsdepression

Cytosin-arabinosid:

- Prodrug
- Cytotoksisk stof Ara-CTP hæmmer DNA-syntesen ved hæmning af DNA-polymerase og ved inkorporation i DNA
- Gives intravenøst, subkutant eller intratekalt
- Elimination i lever, plasma og perifer væv
- Anvendes ved maligne hæmatologiske lidelser især AML
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, alopeci, kvalme, opkastninger, diare, stomatitis, leverpåvirkning, feber, konjunktivitis og cerebellar toksicitet

Fludarabinfosfat:

- Purin-analog
- Prodrug
- Gives intravenøst
- Defosforylering → F-ara-A i plasma → intracellulært aktiv stof F-ara-ATP
- F-ara-ATP inkorporeres i DNA og medfører DNA-skader samt hæmmer DNA- og RNA-polymeraser
- Elimination 60 % i nyrene

- Anvendes ved kroniske lymfoproliferative lidelser f.eks. CLL
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, kvalme, diare og hududslæt. Sjældne neurologiske bivirkninger

Hydroxyurea:

- Hæmmer ribonukleotidreduktase og blokerer omdannelsen af ribonukleotider til deoxyribonukleotider, der medfører hæmning af DNA-syntesen
- Gives peroralt
- Elimination 50-80 % i nyrerne
- Anvendes ved CML og andre myeloproliferative sygdomme
- Bivirkninger: knoglemarvstoksicitet, gastrointestinale bivirkninger i form af kvalme, nedsat appetit og diare, hudkløe, udslæt og hyperpigmentering

ANTIMITOTIKA***Vinca-alkaloider*****Vinkristin:**

- Binder sig til tubulin og forhindrer polymeriseringen af dette protein til mikrotubuli
- Gives intravenøst
- Elimination i leveren
- Anvendes ved leukæmi, myelomatose, lymfomer, sarkomer og Wilms' tumor
- Bivirkninger: perifer neurotoksicitet, obstipation, knoglemarvsdepression, alopeci, og kvalme

Taxaner**Paklitaxel:**

- Forhindrer depolymerisering af mikrotubuli
- Gives intravenøst
- Elimination i leveren
- Anvendes ved ovariecancer, mammacancer og lungecancer
- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, alopeci, emesis, diare, mucositis, perifer neuropati

TOPOISOMERASE-HÆMMERE**Doxorubicin:**

- Antracyclin
- Skyder sig ind mellem molekylets basepar og medfører hæmning af nukleinsyresyntesen
- Hæmmer topoisomerase II, der reparerer forekommende strengbrud i DNA
- Gives intravenøst
- Elimination 40-50 % i galden, 5 % i nyrerne
- Anvendes ved ovariecancer, mammacancer og malignt lymfom

- Bivirkninger: knoglemarvsdepression, alopeci, mucositis og emesis. Udenfor karbanen medfører vævsnekrose, kardiomyopati (den kumuleret dosis > 550 mg/m²)

Epipodofyllotoksiner

Etoposid:

- Hæmning af enzym topoisomerase II
- Gives intravenøst
- Elimination 20-45 % i nyrerne, resten i leveren
- Binder sig til albumin. Er albuminkoncentration ↓ → ↑ den frie fraktion af etoposid → ↑ toksicitet
- Anvendes ved testiscancer, småcellet lungecancer, lymfomer og leukæmi
- Bivirkninger: myelotoksicitet, alopeci, kvalme og opkastning

NATURPRODUKTER

Tumorhæmmende antibiotika

Bleomycin:

- Binder til DNA → enkelt- og dobbeltstrengsbrud
- Gives intravenøst, intramuskulært
- Nedbrydelse af bleomycinhydrolase i de fleste væv
- Elimination i nyrerne
- Anvendes ved Hodgkins lymfom og testiscancer
- Bivirkninger: hyperpigmentering, lungefibrose (ved samlede dosis > 400.000 IE)