

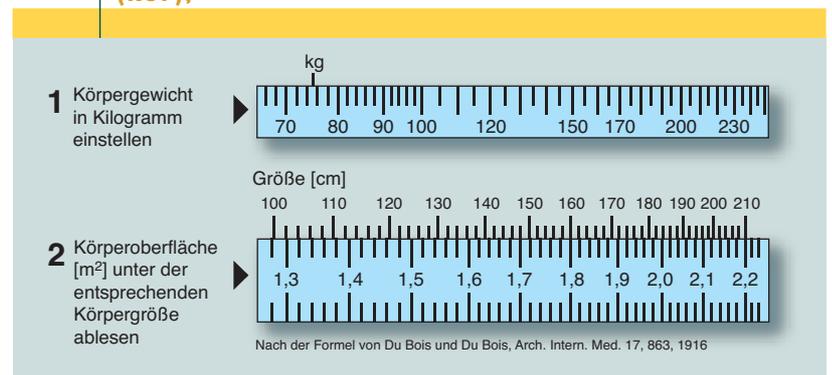
Zytostatika maßgeschneidert dosieren

# Dosis-Individualisierung in der Krebs-Chemotherapie

ULRICH JAEHDE | CHARLOTTE KLOFT

Der Einsatz von Zytostatika ist immer eine Gratwanderung zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Krebspatienten weisen häufig pathophysiologische und arzneimittelinduzierte Veränderungen auf, die sich auf die Pharmakokinetik und damit auch auf die Pharmakodynamik von Zytostatika auswirken können. Für den Erfolg und die Verträglichkeit einer Chemotherapie ist daher eine Dosis-Individualisierung, d.h. die maßgeschneiderte Dosierung der Zytostatika für einen individuellen Patienten, von entscheidender Bedeutung. In diesem Beitrag sollen zum einen die Prinzipien der verfügbaren Dosierungsstrategien für Zytostatika allgemein beschrieben werden. Zum anderen werden konkrete Strategien zur Dosis-Individualisierung für Platinkomplexe und Alkylanzien vorgestellt.

**ABB. 1** NOMOGRAMM ZUR BERECHNUNG DER KÖRPEROBERFLÄCHE (KOF):



Die blaue Skala lässt sich im echten Nomogramm verschieben. Stellt man im oberen Fenster das eigene Körpergewicht bei der „kg“-Marke ein, kann man im unteren Fenster die KOF entsprechend ablesen. Beispiel für einen 185 cm großen und 75 kg schweren Patienten; KOF = 2,0 m<sup>2</sup>.

## Pharmakokinetische Besonderheiten von Krebspatienten

Bei Krebspatienten muss stets mit Veränderungen der pharmakokinetischen Prozesse durch die Erkrankung selbst oder die Therapie gerechnet werden. Davon können sowohl Absorption, Distribution und Elimination der Zytostatika betroffen sein. Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

**TAB. 1** BEISPIELE FÜR PATHOPHYSIOLOGISCHE UND ARZNEIMITTELINDUZIERTE VERÄNDERUNGEN BEI KREBSPATIENTEN MIT EINFLUSS AUF DIE PHARMAKOKINETIK VON ZYTOSTATIKA

Prozess	Potenzielle Einflussfaktoren	Konsequenzen
Absorption	Operative Eingriffe im Gastrointestinaltrakt Nausea und Emesis durch Zytostatika Veränderte Darmperistaltik durch Tumor oder Supportivtherapeutika, z.B. Antiemetika, Laxanzien Comedikation mit Cytochrom P450- oder P-Glycoprotein-Induktoren/-Inhibitoren	Veränderte Bioverfügbarkeit Veränderte Absorptionsgeschwindigkeit
Distribution	Tumorkachexie Aszites Pleuraergüsse Hypoalbuminämie	Verändertes Verteilungsvolumen Veränderte ungebundene Fraktion
Elimination	Tumorinfiltration von Eliminationsorganen Toxische Effekte an Eliminationsorganen Comedikation mit Cytochrom P450- oder P-Glycoprotein-Induktoren/-Inhibitoren	Veränderte Clearance

Hinzu kommt, dass Krebspatienten

- häufig nicht nur mit Zytostatika, sondern gleichzeitig mit einer Reihe supportiv eingesetzter Arzneimittel behandelt werden *und*
- weitere Grunderkrankungen besitzen können, die ebenfalls mit Arzneimitteln behandelt werden.

Daraus resultiert eine hohe Wahrscheinlichkeit an relevanten Interaktionen.

Die hohe pharmakokinetische Variabilität hat eine hohe pharmakodynamische Variabilität zur Folge. Diese ist häufig sogar noch höher als die pharmakokinetische, denn die malignen Zellen reagieren auf bestimmte Zytostatikakonzentrationen von Patient zu Patient unterschiedlich sensibel. Aus den genannten Gründen sind sowohl die antitumorale Wirksamkeit als auch unerwünschte, oft toxische Wirkungen beim einzelnen Patienten kaum vorhersagbar. Die Vielzahl der potenziellen Einflussfaktoren und die übliche Praxis, Zytostatika bis zur maximal tolerablen Dosis (MTD) einzusetzen, unterstreichen die Notwendigkeit, diese Substanzen ausschließlich patientenindividuell zu dosieren. Seit Jahrzehnten wird daher nach geeigneten Dosierungsstrategien für Zytostatika gesucht.

### Besonderheiten von Dosierungsschemata in der Krebs-Chemotherapie

Die zytotoxische Therapie bei Krebspatienten erfolgt fast ausschließlich als Kombinationstherapie ( $\leq 8$  Zytostatika) nach einem empirisch gefundenen Therapieschema. In einem so genannten „Therapieprotokoll“ sind für jeden Kombinationspartner die Dosis und Applikationsart sowie das Dosierungsintervall und die Anzahl der Dosen genau festgelegt.

Da die Chemotherapie diskontinuierlich als Stoßtherapie verabreicht wird, beinhaltet das Therapieschema weiterhin die zeitliche Abfolge der Applikation der einzelnen Kombinationspartner sowie die Zykluslänge (Zytostatika-Behandlungszeit plus behandlungsfreie Zeit) und die Anzahl der Zyklen.

Die Fehleranfälligkeit solcher komplexen Dosierungsschemata lässt sich mit einer zentralen Herstellung applikationsfertiger Zytostatikazubereitungen durch Apotheker stark reduzieren (siehe Beitrag U. Warnke „Patientenindividuelle Zytostatikaherstellung“, S. 110).

### Dosierung nach Körperoberfläche

Zytostatika werden heute zumeist nach der Körperoberfläche des Patienten dosiert. Die Körperoberfläche (KOF) wird dabei anhand des Körpergewichts (KG) und der Körpergröße des Patienten mit Hilfe der Gleichung von Du Bois und Du Bois [1] abgeschätzt:

$$KOF [m^2] = KG [kg]^{0,425} \cdot Körpergröße [cm]^{0,725} \cdot 0,007184 [m^2/kg/cm]$$

In der Praxis werden meist Computerprogramme oder Nomogramme als „Schieber“ (Abb. 1) zur schnellen Abschätzung der Körperoberfläche verwendet.

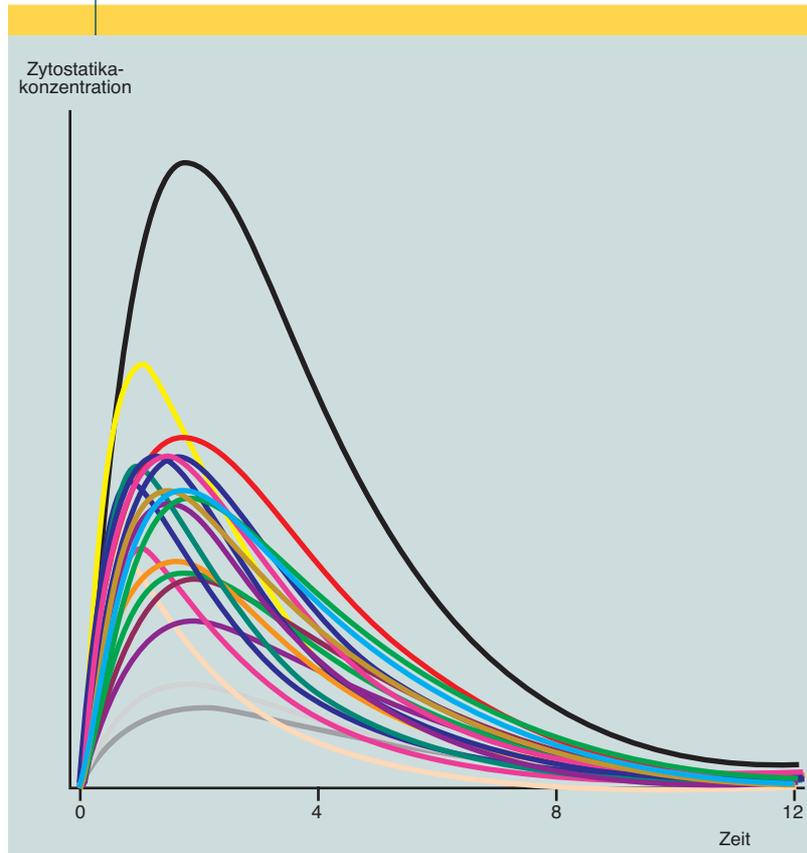
Wenn auch viele physiologische Funktionen mit der Körperoberfläche korrelieren, die Elimination der meisten Krebs-Chemotherapeutika hängt nicht von der Körperoberfläche ab. Ausnahmen sind z.B. Docetaxel und Gemcitabin [2]. Die beobachtete Variabilität der Plasmakonzentrationen (Abb. 2) ist daher für viele Substanzen nach einer KOF-basierten Dosierung nicht geringer als nach fixer Dosierung bzw. einer empirischen Therapie. Daher wurde diese Dosierungsstrategie für erwachsene Patienten immer wieder in Frage gestellt. Derzeit wird intensiv nach geeigneteren Einflussfaktoren, d.h. Prädiktoren für den Therapieeffekt, gesucht [3, 4].

### Dosisanpassung bei eingeschränkter Organfunktion

In der Praxis spielen vor allem Dosisanpassungen an die Nieren- und Leberfunktion eine Rolle. Bei Substanzen, die nahezu ausschließlich über ein Eliminationsorgan eliminiert werden, muss die Dosis bei eingeschränkter Organfunktion angepasst werden. Anderenfalls sind die Patienten einem erhöhten Risiko an unerwünschten Wirkungen ausgesetzt. Zu beachten ist jedoch auch, dass die Dosis nicht stärker als nötig reduziert wird, damit der Therapieerfolg nicht gefährdet ist.

Zur Dosisanpassung an die Nierenfunktion wird meist die Kreatinin-Clearance ( $CL_{KR}$ ) als Maß für die glomeru-

ABB. 2 VARIABLE ZYTOSTATIKAKONZENTRATIONEN NACH KÖRPER-OBERFLÄCHENBASIERTER DOSIERUNG



läre Filtrationsrate (GFR) der Patienten herangezogen, die nach Urinsammlung und Bestimmung der Kreatinin-Konzentrationen in Serum und Urin wie folgt bestimmt werden kann:

$$CL_{KR} = \frac{C_U \cdot V_U}{C_S \cdot 1440}$$

mit  $C_U$  = Urinkreatinin-Konzentration (in mg/dL),  $C_S$  = Serumkreatinin-Konzentration (in mg/dL) und  $V_U$  = Urinvolumen (in mL/d).

Da eine Urinsammlung in der Praxis häufig schwierig ist, wird die Kreatinin-Clearance in der klinischen Routine mit Hilfe verschiedener Gleichungen aus der Serumkreatinin-Konzentration abgeschätzt, z.B. nach Cockcroft und Gault:

$$CL_{KR} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{KG}}{C_S \cdot 72}$$

mit dem Lebensalter (in Jahren), KG = Körpergewicht (in kg) und  $C_S$  = Serumkreatinin-Konzentration (in mg/dL). Bei weiblichen Patienten muss der Wert mit dem Faktor 0,85 multipliziert werden.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über Zytostatika, bei denen die Dosis an die Kreatinin-Clearance angepasst werden muss. Auf Irinotecan muss bereits bei moderater Niereninsuffizienz ( $CL_{KR}$  zwischen 50 und 30 mL/min) komplett verzichtet werden, auf andere Zytostatika wie Cisplatin erst bei schwerer Einschränkung ( $CL_{KR} < 30$  mL/min). Generell, aber insbesondere bei Gabe nephrotoxischer Substanzen, sollte die Nierenfunktion unter der Therapie regelmäßig überprüft werden [5].

Die Leberfunktion von Krebspatienten, vor allem von Patienten mit Leberkarzinomen und Lebermetastasen, ist

häufig gegenüber Gesunden vermindert, was vor allem Konsequenzen für die Elimination hepatisch eliminerter Zytostatika hat. Bedingt durch eine verminderte Albuminsynthese in der Leber kann zudem die ungebundene Konzentration der Substanzen im Plasma erhöht sein. Leider gibt es (bisher) nur wenige Daten, aus denen rationale Empfehlungen zur Dosisanpassung von Zytostatika bei Leberdysfunktion abgeleitet werden könnten. Häufig werden Bilirubin- und AST-Konzentrationen im Serum zur Dosisanpassung herangezogen. Besonders wichtig ist die Reduktion der Dosis im Falle einer Leberdysfunktion bei Anthrazyklinen, Vincaalkaloiden und Taxanen. Das gilt auch für Irinotecan, jedoch nicht für Topotecan [5]. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass mit einer Einteilung der Patienten in drei bzw. vier Gruppen nur eine äußerst grobe Anpassung an die Organfunktion des einzelnen Patienten möglich ist. Diese Art der Dosisanpassung ist daher immer nur als Ersatz für noch nicht verfügbare individuelle Dosierungsstrategien anzusehen.

### Dosierung nach Ziel-AUC

Die Dosierung nach Ziel-AUC basiert auf der Beobachtung, dass Wirksamkeit und Toxizität vieler Zytostatika eher mit der Exposition (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, AUC) als mit Maximalkonzentrationen korrelieren (Abb. 3). Auf der Grundlage von quantitativen Beziehungen zwischen AUC und Toxizität kann dann eine Ziel-AUC festgelegt werden, die mit akzeptabler Toxizität assoziiert ist.

Um die Dosis für den einzelnen Patienten ( $D_{ind}$ ) berechnen zu können, muss jedoch auch die Gesamt-Clearance

**TAB. 2 | DOSISANPASSUNG AUSGEWÄHLTER ZYTOSTATIKA BEI EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION [AUS 5]**

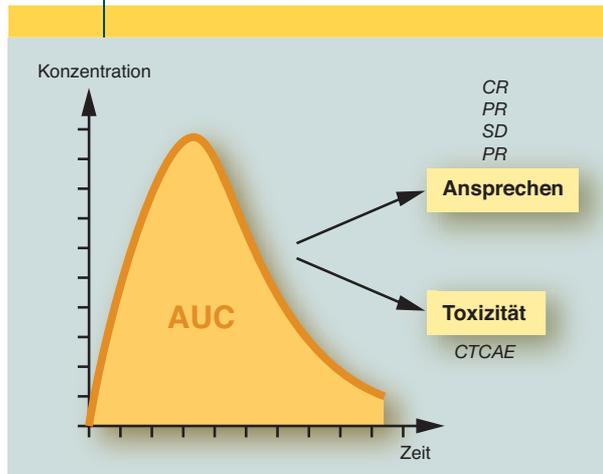
Zytostatikum	Dosisanpassung (in % der Normaldosis) bei einer Kreatinin-Clearance von		
	> 50 mL/min	30-50 mL/min	< 30 mL/min
Bleomycin	100	100	50
Carboplatin	nach Calvert et al. (siehe Abschnitt „Dosierung nach Ziel-AUC“) Nicht anwenden bei $CL_{KR} < 20$ mL/min		
Cisplatin	100	30 – 50	–
Dacarbazin	100	75	70
Etoposid	100	80	75
Fludarabin	50*	50	–
Ifosamid	100	75	70
Irinotecan	100	–	–
Melphalan	100	75	70
Methotrexat	100	50 – 75	–
Nitrosoharnstoffe	100	75	–
Topotecan	100	100	50

\* wenn  $CL_{KR} < 70$  mL/min; –: Kontraindikation

**TAB. 3 | DOSISANPASSUNG AUSGEWÄHLTER ZYTOSTATIKA BEI EINGESCHRÄNKTER LEBERFUNKTION [AUS 5]**

Zytostatikum	Dosisanpassung (in % der Normaldosis)				
	Serumbilirubin [mg/dL]	< 1,5 und < 60	1,5 – 3,0 oder 60-180	3,1 – 5,0 oder > 180	> 5,0 oder > 180
Anthrazykline	AST [U/L]	< 60	60-180	> 180	> 180
Anthrazykline	100	50	25	–	
Cyclophosphamid	100	100	75	–	
Daunorubicin	100	75	50	–	
Doxo-, Epirubicin	100	50	25	–	
Etoposid	100	50	–	–	
Fluorouracil	100	100	100	–	
Ifosamid	100	100	75	–	
Irinotecan	100	–	–	–	
Methotrexat	100	100	75	–	
Mitoxantron	100	100	75	–	
Taxane	100	75	–	–	
Vincaalkaloide	100	50	–	–	

–: Kontraindikation

**ABB. 3 | PLASMA-AUC UND EFFEKTE**

**Abhängigkeit klinischer Effekte von der Plasma-AUC.**

( $CL_{ind}$ ) als Parameter für die individuelle Eliminationsleistung verlässlich vorhergesagt werden können (adaptive Dosierung). Mit dieser Strategie kann sowohl Unterdosierung bei hoher individueller Arzneistoff-Clearance wie Überdosierung bei niedriger Clearance verhindert werden:

$$D_{ind} = \text{Ziel-AUC} \cdot CL_{ind}$$

Die Anwendung dieser Strategie wurde bisher am besten für **Carboplatin** untersucht. Die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin ist eine Thrombozytopenie, deren Ausmaß von der Platin-AUC im ultrafiltrierbaren Plasma abhängig ist. In der Regel werden Ziel-AUC-Werte zwischen 5 und 7 mg·min/mL angestrebt (konventionelle Therapie). Für die Abschätzung der Clearance des Patienten hat sich die Gleichung von Calvert et al. durchgesetzt [6]:

$$CL_{ind} = GFR + 25$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird wiederum in der Praxis zumeist mit Hilfe der Kreatinin-Clearance des Patienten abgeschätzt (s. oben).

Chatelut et al. veröffentlichten eine weitere Gleichung, die allein mit leicht verfügbaren Patientencharakteristika und Serumkreatinin-Konzentrationen, also ohne Abschätzung der GFR auskommt [7]:

$$CL_{ind} = 0,134 \cdot KG + \frac{218 \cdot KG \cdot (1 - 0,00457 \cdot \text{Alter})}{C_s}$$

mit dem Lebensalter (in Jahren), KG = Körpergewicht (in kg) und  $C_s$  = Serumkreatinin-Konzentration (in mg/dL). Bei weiblichen Patienten muss der Wert mit dem Faktor 0,686 multipliziert werden.

Für die Hochdosistherapie in Kombination mit einer Stammzelltransplantation werden höhere Ziel-AUC-Werte als in der konventionellen Therapie angestrebt. Zudem sind andere Arten der Toxizität dosislimitierend. Wir haben daher eine eigene Dosierungsstrategie für Hochdosis-Carbo-

platin entwickelt. Eine Ziel-AUC kann auf der Grundlage quantitativer Beziehungen zwischen der Platin-AUC einerseits und der Nephro-, Oto- und Neurotoxizität andererseits festgelegt werden. Mit Hilfe einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse und einer multiplen linearen Regression entwickelten wir eine Gleichung für Hodenkarzinompatienten, mit der die individuelle Clearance aufgrund der Kreatinin-Clearance ( $CL_{KR}$ ) und der Körpergröße vor Therapiebeginn vorhergesagt werden kann [8]:

$$CL_{ind} = 0,41 CL_{KR} + 1,05 \cdot \text{Körpergröße} - 124,4$$

Obwohl für Carboplatin eine Reihe von rationalen Dosierungsstrategien veröffentlicht wurde, besteht auch hier noch Forschungspotenzial. Ein Schwachpunkt bleibt die relativ ungenaue Abschätzung der Nierenfunktion über die Kreatinin-Clearance bzw. die Serumkreatinin-Konzentration. Hier sollte auch weiterhin nach exakteren Bestimmungsmethoden gesucht werden, die aber auch in der Routine anwendbar sein müssen [9].

**Therapeutisches Drug Monitoring**

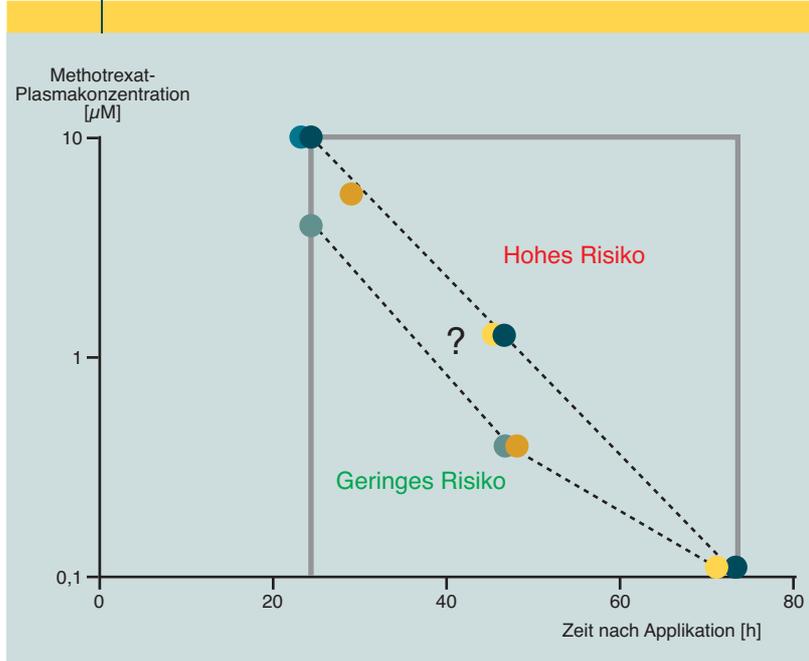
Das Therapeutische *Drug Monitoring* (TDM) beinhaltet die Messung der Arzneistoffkonzentrationen im Plasma und eine darauf basierende Anpassung der Dosierung (Dosierung nach dem *Feedback*-Prinzip). Ein TDM ist immer dann sinnvoll, wenn eine Verbesserung der Therapieeffektivität und/oder Therapiesicherheit zu erwarten ist. Dies ist in der Regel der Fall, wenn der eingesetzte Arzneistoff folgende Eigenschaften aufweist:

- eine enge therapeutische Breite,
- eine hohe interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik,
- eine Korrelation zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik,
- keine Möglichkeit von Routinebestimmungen geeigneter pharmakodynamischer Parameter [10].

Obwohl sämtliche dieser Kriterien für Zytostatika erfüllt sind, spielt TDM in der Onkologie bisher keine große Rolle. Ein Problem ist die häufige Verwendung von Kombinationstherapien. Zudem ist bei einigen Substanzen die Variabilität intrazellulärer Prozesse von großer Bedeutung, die durch Plasmakonzentrationsmessungen nicht erfasst wird.

Eine Ausnahme stellt hochdosiertes **Methotrexat** dar, für das schon seit Jahrzehnten ein TDM Standard ist. Zu vorher festgelegten Zeiten (meist 24 oder 48 h) wird zunächst die Methotrexat-Plasmakonzentration gemessen (Abb. 4). Auf der Grundlage der Konzentrationen wird dann die Dosierung des Antidots Calciumfolinat festgelegt, das in der Lage ist, sämtliche Wirkungen von Methotrexat aufzuheben. Auf diese Weise können Patienten mit einem hohen Risiko für Toxizität identifiziert und schwere unerwünschte Wirkungen vermieden werden. Allerdings ist eine adäquate Dosierung des Antidots von großer Bedeutung: Wird es zu niedrig dosiert, kann die Toxizität von Methotrexat

ABB. 4 BEDEUTUNG DES TDM

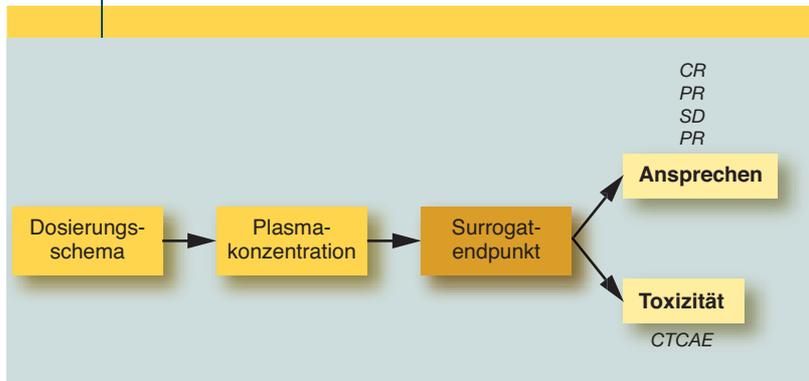


Anwendung des Therapeutischen Drug Monitorings zur Identifizierung von Patienten mit hohem Toxizitätsrisiko nach Gabe von Methotrexat in hoher Dosierung (modifiziert nach [11]).

nicht verhindert werden; wird es zu hoch dosiert, wird auch der Antitumoreffekt beeinträchtigt. Bei richtiger Anwendung können sogar therapiebedingte Todesfälle verhindert werden: Vor Einführung des TDM betrug die Mortalitätsrate 6 %, mit einem TDM traten praktisch keine therapiebedingten Todesfälle mehr auf [11].

In den letzten Jahren wird zunehmend auch ein TDM für das Alkylans **Busulfan** angeboten. Nach peroraler Applikation wurde vielfach eine hohe Variabilität der Plasma-AUC beschrieben. In der Hochdosis-Chemotherapie besteht eine gut belegte Korrelation zwischen hohen AUC-Werten und dem Auftreten der venösen Verschlusskrankheit der Leber (*venoocclusive disease*, VOD). Symptome der

ABB. 5 BEDEUTUNG VON SURROGAT-ENDPUNKTEN



Rolle der Surrogat-Endpunkte zwischen Plasmakonzentration und klinischen Effekten.

VOD sind Hyperbilirubinämie, Aszites, Gewichtszunahme und eine schmerzhafte Lebervergrößerung. Mit Hilfe eines TDM und dem Erreichen bestimmter Ziel-AUC-Werte kann das Risiko für das Auftreten einer VOD vermindert werden [11].

### Pharmakodynamische Individualisierung

Besonders Erfolg versprechend wäre es, wenn man den erwünschten Effekt direkt einstellen und die Dosis aufgrund von Effektmessungen immer wieder anpassen könnte, wie z.B. bei Antihypertensiva den Blutdruck oder bei Antikoagulanzen den INR-Wert. Für Zytostatika gibt es allerdings keine pharmakodynamischen Parameter, die in der Routine wiederholt messbar sind. Daher sucht man nach so genannten Surrogat-Endpunkten, die mit dem Tumoransprechen korrelieren und dieses vorhersagen können (Abb. 5). Die Auswahl möglicher Surrogat-Endpunkte richtet sich vor allem nach dem Wirkmechanismus der Substanz. Da Tumorgewebe in der Regel nicht für Routineuntersuchungen zur Verfügung steht, werden häufig leicht zu gewinnende „Surrogatzellen“, z.B. DNA-haltige Leukozyten, verwendet. Ein Beispiel für einen Surrogat-Endpunkt ist die Messung von Platin-DNA-Addukten, auf deren Bildung der zytotoxische Effekt der **Platinkomplexe** beruht [12]. Das Ausmaß der DNA-Platinierung in Leukozyten war bei Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Respondern), größer als bei Non-Respondern [13]. Eine patientenindividuelle Dosisescalation aufgrund der Messung von Platin-DNA-Addukten wurde im Rahmen einer Phase-II-Studie bereits erfolgreich eingesetzt, jedoch muss der Nutzen einer solchen Dosierungsstrategie erst durch größere Studien belegt werden [14].

Ein weiterer Ansatz konzentriert sich auf die häufig durch Zytostatika hervorgerufene Neutropenie. Die Dauer und der Schweregrad einer Neutropenie, die z.B. nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE) des *National Cancer Institute* der USA (Tab. 4) klassifiziert werden können, sind entscheidend für die Gefahr evtl. lebensbedrohlicher Infektionen [15]. Aktuelle Forschungsansätze deuten darauf hin, dass hierbei z.B. Geschlechterunterschiede eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Ziel ist es, Dosierungsstrategien zu finden, die eine erfolgreiche Chemotherapie ohne Infektionsgefahr erlauben.

Es ist zu erwarten, dass durch die zunehmende Entwicklung zielgerichteter Krebstherapeutika (*target-specific drugs*) pharmakodynamische Dosierungsstrategien in der Onkologie Bedeutung erlangen werden. Häufig werden zum Monitoring der Wirkung dieser Substanzen Biomarker entwickelt und validiert, die sich unter Umständen als pharmakodynamische Parameter eignen könnten.

### Pharmakogenetische Individualisierung

Einen weiteren vielversprechenden Ansatz stellt eine Dosis-Individualisierung aufgrund genetischer Unterschiede dar. Dabei stehen Polymorphismen im Vordergrund, die zu Un-

TAB. 4 | SCHWEREGRADE EINER NEUTROPENIE\*

	Schweregrad			
	1	2	3	4
Neutrophilenzahl [10 <sup>9</sup> Zellen/L]	< LLN-1,5	<1,5-1,0	<1,0-0,5	<0,5
* nach den <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> v3.0 (CTCAE) [15]. LLN = <i>Lower Limit of Normal</i> (unterer Grenzwert)				

terschieden in Enzymaktivitäten und damit zu unterschiedlichen Metabolisierungsraten sowie in Transporterkapazitäten führen können.

Für **Mercaptopurin** wird eine solche pharmakogenetische Dosis-Individualisierung bereits von einigen Zentren routinemäßig durchgeführt. Die Wirkung von Mercaptopurin wird durch die Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) reguliert, für das ein genetischer Polymorphismus beschrieben ist. In der kaukasischen Population weisen 89 % eine hohe, 11 % eine mittlere und 0,3 % keine TPMT-Aktivität auf. Bei Patienten aus der letztgenannten Gruppe wurden nach Behandlung mit Mercaptopurin schwere, lebensbedrohliche Myelosuppressionen beobachtet. Zudem sind Korrelationen zwischen der TPMT-Aktivität und dem Tumoransprechen auf Mercaptopurin beschrieben. Die Messung der TPMT-Aktivität oder eine Bestimmung der Konzentrationen intrazellulärer Metaboliten von Mercaptopurin in den Erythrozyten eignen sich daher zur Dosis-Individualisierung [16].

### Ausblick

Obwohl heute zunehmend zielgerichtete Krebstherapeutika entwickelt werden, wird die Bedeutung der klassischen Zytostatika in den kommenden Jahren nur unwesentlich abnehmen. In den meisten Fällen werden die *target-specific drugs* mit klassischen Zytostatika kombiniert. Daher sollten die Bemühungen um eine bessere Dosis-Individualisierung der etablierten Substanzen unvermindert weitergehen (*individualised therapy*). Die Entwicklung und Implementierung solcher Strategien stellt eine große Herausforderung auch und gerade für Klinische Pharmazeuten in Wissenschaft und Praxis dar.

### Zusammenfassung

Trotz großer Anstrengungen existieren nur für wenige Zytostatika geeignete Strategien zur Dosis-Individualisierung. Hier besteht nicht nur weiterer Forschungsbedarf. Vor allem muss Überzeugungsarbeit geleistet werden, dass eine bessere Individualisierung zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Chemotherapie einen wichtigen Beitrag leisten kann. Beispiele für eine erfolgreiche Anwendung individueller Dosierungsstrategien stellen die Substanzen Carboplatin, Methotrexat, Busulfan und Mercaptopurin dar. Diese Beispiele zeigen, dass in jedem Einzelfall entschieden werden muss, ob sich pharmakokinetische, pharmakodynamische oder pharmakogenetische Ansätze am Besten eignen.

### Zitierte Literatur

- [1] Du Bois, D., Du Bois, E.F.: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* 17 (1916), 863-871.
- [2] Gurney, H.: Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J. Clin. Oncol.* 14 (1996), 2590-2611.
- [3] Grochow, L.B., Baraldi, C., Noe, D.: Is dose normalization to weight or body surface area useful in adults? *J. Natl. Cancer Inst.* 82 (1990), 323-325.
- [4] Ratain, M.J.: Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J. Clin. Oncol.* 16 (1998), 2297-2298.
- [5] Westfeld, M., Liekweg, A., Bornemann, K., Scharfenberg, H., Jaehde, U.: *Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung*. Band 8: Maligne Erkrankungen. Govi-Verlag, Eschborn, im Druck (2006).
- [6] Calvert, A.H., Newell, D.R., Gumbrell, L.A., O'Reilly, S., Burnell, M., Boxall, F.E., Siddik, Z.H., Judson, I.R., Gore, M.E., Wiltshaw, E.: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 7 (1989), 1748-1756.
- [7] Chatelut, E., Canal, P., Brunner, V., Chevreau, C., Pujol, A., Boneu, A., Roche, H., Houin, G., Bugat, R.: Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.* 87 (1995), 573-580.
- [8] Kloft, C., Siegert, W., Jaehde, U.: Individualised dosing strategy for high-dose carboplatin in patients with germ cell cancer. *Br. J. Cancer* 89 (2003), 787-794.
- [9] Lipp, H.P., Holweger, K.: Individualisierte Carboplatin-Therapie. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der Creatinin-Clearance. *Krankenhauspharmazie* 26 (2005), 293-302.
- [10] Kloft, C., Jaehde, U.: Dosisindividualisierung. In: Jaehde, U., Radziwill, R., Mühlebach, S., Schunack, W. (Hrsg.): *Lehrbuch der Klinischen Pharmazie*. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2003), pp. 201-223.
- [11] Petros, W.P., Evans, W.E.: Anticancer Agents. In: Burton, M.E., Shaw, L.M., Schentag, J.J., Evans, W.E. (Hrsg.): *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2006), pp. 617-634.
- [12] Kloft, C., Eickhoff, C., Schulze-Forster, K., Maurer, H.R., Schunack, W., Jaehde, U.: Development and application of a simple assay to quantify cellular adducts of platinum complexes with DNA. *Pharm. Res.* 16 (1999), 470-473.
- [13] Schellens, J.H., Ma, J., Planting, A.S., van der Burg, M.E., van Meerten, E., de Boer-Dennert, M., Schmitz, P.I., Stoter, G., Verweij, J.: Relationship between the exposure to cisplatin, DNA-adduct formation in leucocytes and tumour response in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer* 73 (1996), 1569-1575.
- [14] Schellens, J.H., Planting, A.S., van Zandwijk, N., Ma, J., Maliepaard, M., van der Burg, M.E., de Boer-Dennert, M., Brouwer, E., van der Gaast, A., Verweij, J.: Adaptive inpatient dose escalation of cisplatin in combination with low-dose vp16 in patients with nonsmall lung cancer. *Br. J. Cancer* 88 (2003), 814-821.
- [15] National Cancer Institute: *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* (2003), <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.
- [16] Lennard, L., Lilleyman, J.S., Van Loon, J.A., Weinsilboum, R.M.: Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 336 (1990), 225-229.

## Die Autoren:



*Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Jaehde (geb. 1961); 1980-1984 Studium der Pharmazie an der FU Berlin; 1985 Approbation als Apotheker; 1986-1989 Doktorand am Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung Nürnberg (Prof. Sörgel); 1989 Promotion an der FU Berlin (Prof. Schunack); 1989-1991 Forschungsaufenthalt in der Abteilung Pharmakologie der Universität Leiden/Niederlande bei Prof. Breimer; 1992-1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Wissenschaftlicher Assistent für Klinische Pharmazie an der FU Berlin; seit 1999 Professor für Klinische Pharmazie an der Universität Bonn.*



*Prof. Dr. Charlotte Kloft (geb. 1967); Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und Approbation als Apothekerin; 1997 Promotion zum Dr. rer. nat an der FU Berlin; 1997-1999 Abt. Clinical Pharmacokinetics bei Sanofi-Aventis in Frankfurt/M.; 1998 Ernst-Reuter-Preis; 2002, 2003 Forschungsaufenthalt am Dept. Pharmaceutical Biosciences, Universität Uppsala; 2003 Habilitation und venia legendi im Fach Klinische Pharmazie; seit 2005 Professorin für Klinische Pharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.*

### **Anschrift:**

*Prof. Dr. Ulrich Jaehde  
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn  
Klinische Pharmazie  
An der Immenburg 4  
53121 Bonn  
u.jaehde@uni-bonn.de*

*Prof. Dr. Charlotte Kloft  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Fachbereich Pharmazie  
Klinische Pharmazie  
Wolfgang-Langenbeck-Str. 4  
06120 Halle  
charlotte.kloft@pharmazie.uni-halle.de*