

**Klinische Untersuchungen zur
Dosis-Konzentrations-Effektbeziehung
von Oxaliplatin**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der Mathematisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn

vorgelegt von

ANNETTE MARTINA JUNKER

aus Wermelskirchen

Bonn 2006

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Die vorliegende Arbeit wurde im Bereich Klinische Pharmazie
des Pharmazeutischen Instituts angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. U. Jaehde
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Süverkrüp

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 2006

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Erscheinungsjahr 2006

Danksagungen

Bei Herrn Professor Jaehde bedanke ich mich zunächst für seine Bereitschaft, sich auf einen externen Doktoranden einzulassen und gemeinsam mit mir ein interessantes Projekt zu entwickeln. Während der Zeit der gemeinsamen Zusammenarbeit hat er mich immer wieder unterstützt, neu motiviert und war immer bereit zu kurzen oder längeren telefonischen oder elektronischen Beratungen. Die Zusammenarbeit mit den Universitäten Bonn und Essen hat meinen Horizont wesentlich erweitert, und ich habe wertvolle Einblicke in das selbständige wissenschaftliche Arbeiten gewinnen können.

Herrn Professor Wehmeier danke ich für die Bereitschaft, Leiter der klinischen Studie zu werden, die die Basis für unsere wissenschaftliche Arbeit war. Außerdem danke ich ihm für seine Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen, die Erlaubnis in dem von ihm geleiteten klinischen Labor zu arbeiten und seine Mithilfe bei der Rekrutierung von Patienten seiner Klinik für die Studie. Darüber hinaus bin ich ihm sehr dankbar für seine Bereitschaft für ein erstes Korrekturlesen meiner Arbeit und die Mitarbeit in der Promotionskommission.

Die Zusammenarbeit mit ihm war sehr konstruktiv, stets geprägt von gegenseitigem Respekt und bereitere durch das offensichtlich gemeinsame Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten Freude.

Herrn Professor Süverkrüp bin ich sehr dankbar für seine Bereitschaft, das Koreferat zu übernehmen, und ihm und Herrn Professor Kassack bin ich zu großem Dank verpflichtet für ihre Mitarbeit in der Promotionskommission.

Den Geschäftsführern des Sana Klinikums Remscheid, Herrn Kreuzer und Herrn Blumenstein danke ich für die Bereitschaft, die Studie im Sana Klinikum Remscheid durchführen zu dürfen.

Frau Emmerich und dem gesamten Personal des klinischen Labors des Sana Klinikums Remscheid danke ich dafür, dass ich in den Räumlichkeiten des Labors die zeitaufwändige Aufarbeitung der Blutproben durchführen durfte, und die freundschaftliche Atmosphäre mit der ich dort aufgenommen wurde.

Meinem Chef in der Apotheke, Herrn Geiger, und dem gesamten Apothekenpersonal danke ich für das Verständnis, wenn ich manchmal meinen Arbeitsplatz ein wenig früher verließ, mich mittags zeitig „ausstempelte“, um meine wissenschaftlichen Tätigkeiten im klinischen Labor aufzunehmen, wenn es wieder galt, einen Patienten aus der Studie pharmakokinetisch zu untersuchen. Mein besonderer Dank gilt hier den Kolleginnen Frau Helmtraud Lissowski und Frau Marianne Müller, die mich auch mental so manches Mal gestützt haben.

Bezüglich der Mitarbeiter des SKR gilt außerdem mein besonderer Dank Frau Adela Polloczek und Frau Anke Lochter. Frau Polloczek ist die leitende Schwester der onkologischen Ambulanz im SKR, wo der überwiegende Teil der Studienpatienten behandelt wurde. Sie hat mir immer freundschaftlich zur Seite gestanden und mich sehr hilfreich unterstützt, wenn die Blutentnahmen für die Pharmakokinetik nötig waren. Frau Anke Lochter, der study nurse des Sana Klinikums Remscheid, danke ich ebenfalls ganz besonders für ihre Freundschaft, die tolle Zusammenarbeit und ihre stete Bereitschaft zur selbstlosen Hilfe. Ebenso danke ich allen anderen Ärzten und Krankenschwestern des Sana Klinikums Remscheid für ihre Hilfe und Unterstützung.

Herrn Professor Dr. M. E. Scheulen gilt mein Dank für die Bereitschaft, mit dem SKR zu kooperieren und unserer Untersuchung zusätzliche Patienten aus dem Westdeutschen Tumorzentrum der Universitätsklinik Essen zuzuführen. Ihm und allen übrigen Kooperationspartnern aus dem Tumorzentrum wie Herrn Dr. R.A. Hilger, Herrn PD Dr. D. Strumberg sowie den beteiligten Ärzten, technischen Assistenten und Pflegepersonal danke ich für die Zusammenarbeit in unserer gemeinsamen Studie. Aus der Poliklinik der Universität Essen gilt mein Dank allen beteiligten Ärzten und Schwestern, ganz besonders aber Herrn Dr. N. Schleucher.

Vom Arbeitskreis Klinische Pharmazie des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn gilt mein ganz besonderer Dank Frau Dr. Anne Christin Pieck. Zusätzlich zu ihrer Arbeit bei der Vermessung unserer Proben stand sie mir ständig als Ansprechpartnerin zur Verfügung, wenn es computerbezogene Probleme gab oder ich einfach noch mal Tipps von „einem Freund in Bonn“ brauchte.

Frau Katrin Wiesmann und Frau Anne Drescher als Diplomandinnen des Pharmazeutischen Instituts danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihre Kooperation bezüglich der Patienten des Tumorzentrums Essen.

Frau Dr. Frederike Lentz gilt mein besonderer Dank für ihre Freundschaft und ihre Hilfe bei der populationspharmakokinetischen Auswertung unserer Daten.

Bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises bedanke ich mich für die freundschaftliche Aufnahme.

Der Firma Sanofi-Syntelabo danke ich für die finanzielle Unterstützung unserer Studie. Frau Dr. Carrascosa, Fa. Sanofi-Aventis, danke ich für ihre freundliche Unterstützung bei der Erstellung des Studienprotokolls. Ihr, Herrn Dr. Sievert, Herrn Dr. Riehl und den übrigen Mitarbeitern der Firma Sanofi danke ich außerdem für die Unterstützung, wenn es um wissenschaftliche Fragen oder Literaturrecherchen ging.

Meinem Mann und meinen Töchtern danke ich ganz besonders herzlich für das Verständnis und die Geduld, die sie mir entgegen gebracht haben und ihre Hilfe für mich, die Zeit aufbringen zu können, die die Doktorarbeit mich gekostet hat. Meinen Töchtern Britta und Sonja danke ich darüber hinaus für die stete Bereitschaft mir zu helfen, am Abend vor neuen Untersuchungen, Probenröhrchen zu etikettieren. Meinem Schwager, Herrn Günther Schmidt danke ich für seine Unterstützung bei mathematischen Fragestellungen.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für ihre Liebe, ihr Vertrauen und ihre stete Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Ausbildung, der Wiederaufnahme meiner beruflichen Tätigkeit nach der Familiengründung und natürlich während der Doktorarbeit.

Last but not least gilt natürlich mein ganz besonderer Dank allen Patienten, die trotz ihrer teilweise auswegslosen und sie stark belastenden Situation bereit waren, an den Untersuchungen unserer Studie teilzunehmen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Krebserkrankungen	1
1.2	Oxaliplatin	3
1.2.1	Chemische Struktur	3
1.2.2	Formulierung	4
1.2.3	Wirkungsmechanismus	5
1.2.4	Resistenzmechanismen	6
1.2.4.1	Das DNA-Mismatch-Repair-System	8
1.2.4.2	Replikations-Bypass	10
1.2.5	Wirkungsspektrum	11
1.2.6	Klinische Bedeutung	15
1.2.7	Biotransformation und Pharmakokinetik	19
1.2.8	Toxizität	21
1.2.8.1	Neurologische Toxizität	21
1.2.8.2	Andere Formen der Toxizität	25
1.3	Dosierungsstrategien	28
1.3.1	Grundlagen pharmakokinetischer Dosisindividualisierung	28
1.3.2	Konventionelle Dosierungsstrategien in der Onkologie	29
1.3.3	Pharmakokinetische Dosisindividualisierung in der Onkologie	30
1.3.4	Potenzial der Populationspharmakokinetik	33
1.3.5	Pharmakogenetische Dosisindividualisierung	34
2	Zielsetzung	36
3	Studiendesign und Studienpopulation	37
3.1	Patientenkollektiv I (Sana-Klinikum Remscheid)	37
3.2	Patientenkollektiv II (Poliklinik WTZE)	38
3.3	Patientenkollektiv III (Innere Klinik WTZE)	39
3.4	Patientenkollektiv für die populationspharmakokinetische Datenanalyse	40
4	Material und Methoden	43
4.1	Material	43
4.1.1	Chemikalien und Reagenzien	43
4.1.2	Einmalmaterialien	43

4.1.3	Puffer und Lösungen	44
4.1.4	Geräte	44
4.2	Probensammlung und –aufarbeitung	45
4.2.1	Patienten Gruppe I (Remscheid)	45
4.2.2	Patienten Gruppe II (Poliklinik WTZE)	46
4.2.3	Patienten Gruppe III (Innere Klinik WTZE)	47
4.3	Platinanalytik mittels flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie	48
4.3.1	Messbedingungen	49
4.3.2	Kalibrierung	51
4.3.3	Vorbereitung des Probenmaterials	52
4.3.4	Qualitätssicherung	53
4.4	Pharmakokinetische Datenanalyse	55
4.4.1	Allgemeines	55
4.4.2	Modellabhängige Datenanalyse	56
4.4.3	Modellunabhängige Datenanalyse	62
4.5	Populationspharmakokinetische Datenanalyse	63
4.6	Evaluierung der Toxizität	66
4.6.1	Gruppe I	66
4.6.2	Gruppen II und III	67
4.7	Erfassung der Wirksamkeit	68
4.7.1	Gruppe I	68
4.7.2	Gruppen II und III	69
4.8	Statistische Datenanalyse	70
4.8.1	Deskriptive Statistik	70
4.8.2	Beurteilende Statistik	71
4.8.3	Korrelationsanalyse	72
4.8.4	Regressionsanalyse	73
5	Ergebnisse	74
5.1	Patientencharakteristika	74
5.2	Pharmakokinetik	75
5.2.1	Konzentrations-Zeit-Profile	75
5.2.2	Bindung an Proteine und Aufnahme in Erythrozyten	92
5.2.3	Pharmakokinetische Parameter	97
5.2.4	Statistische Datenanalyse	102

5.2.4.1	Unterschiede zwischen den verschiedenen Matrizes	102
5.2.4.2	Unterschiede zwischen den Zyklen 1 und 2	105
5.2.4.3	Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen	108
5.3	Einfluss der Patientencharakteristika auf die pharmakokinetischen Parameter	119
5.4	Einfluss der Dosierung auf die pharmakokinetischen Parameter	123
5.5	Populationspharmakokinetik	126
5.5.1	Patientencharakteristika	126
5.5.2	Bildung des Basismodells	126
5.5.3	Bildung des finalen Modells	128
5.5.4	Diagnostik des Modells	130
5.6	Therapieassoziierte Toxizität	133
5.6.1	Gruppe I	133
5.6.2	Gruppe II	135
5.6.3	Gruppe III	137
5.7	Wirksamkeit der Therapie	139
5.7.1	Gruppe I	139
5.7.2	Gruppe II	141
5.7.3	Gruppe III	141
5.8	Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen Parametern und klinischen Effekten	142
5.8.1	Einfluss pharmakokinetischer Parameter auf die Toxizität	143
5.8.2	Einfluss pharmakokinetischer Parameter auf die antitumorale Wirksamkeit	152
6	Diskussion	157
6.1	Individuelle Pharmakokinetik nach Applikation von Oxaliplatin	158
6.1.1	Vergleich der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat	159
6.1.2	Vergleich der pharmakokinetischen Parameter im Plasma	162
6.1.3	Vergleich der pharmakokinetischen Parameter im Vollblut	165
6.1.4	Vergleich der pharmakokinetischen Parameter in Erythrozyten	166
6.1.5	Variabilität der pharmakokinetischen Parameter	168

6.1.6	Kumulation von Platin in Zellen	169
6.2	Dosis-Konzentrationsbeziehungen von Oxaliplatin	172
6.2.1	Einfluss der Patientencharakteristika auf die pharmakokinetischen Parameter	172
6.2.2	Einfluss der Dosierung auf die pharmakokinetischen Parameter	175
6.2.3	Arzneimittelinteraktionen	175
6.3	Populationspharmakokinetik	176
6.4	Erfassung der Neurotoxizität	180
6.5	Konzentrations-Effektbeziehungen von Oxaliplatin	182
6.5.1	Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Toxizität	182
6.5.2	Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Wirksamkeit	185
6.6	Einfluss des Therapieregimes auf pharmakokinetische Parameter und klinische Effekte	186
6.7	Schlussbemerkungen und Ausblick	187
7 Zusammenfassung		190
8 Abbildungen		193
9 Tabellen		196
10 Abkürzungsverzeichnis		200
11 Literatur		203

1 Einleitung

1.1 Krebserkrankungen

Im Jahr 2003 sind in Deutschland 214.788 Menschen an Krebserkrankungen gestorben, das entsprach 25 % aller Todesursachen. Damit stellen diese malignen Neubildungen nach den Krankheiten des Kreislaufsystems, auf die 2003 46 % der Todesfälle in Deutschland zurückzuführen waren, die zweithäufigste Todesursache dar (1). Gegenüber den davor liegenden Jahren 2001 und 2002 hat sich zwar an dieser Rate der Todesursachen in der deutschen Bevölkerung nichts geändert. Da aber die Menschen wegen der guten Erfolge von antimikrobieller Antibiotikatherapie und der breitflächigen Behandlung von Hypertonikern auch in der nächsten Zeit immer älter werden, und viele Krebserkrankungen Erkrankungen des höheren Lebensalters sind, wird der Prozentsatz der durch Neoplasmen hervorgerufenen Todesfälle in der Zukunft möglicherweise ansteigen.

Beim gesunden Menschen befinden sich die Zellen in einem Gleichgewicht aus Wachstum, Zellteilung, Differenzierung und Zelltod. Die Basis für dieses Gleichgewicht sind genetische Vorgaben, die Steuerung findet durch extrazelluläre Signale statt. Jede Tumorerkrankung ist auf die Proliferation einer einzelnen, nicht eliminierten, genomgeschädigten primären Tumorzelle zurückzuführen. Die Entstehung eines Tumors ist meist auf mehrere mutationsbedingte Veränderungen zurückzuführen (2).

Als Behandlungsoptionen sind in der Hämato-/Onkologie bislang die antineoplastische Chemotherapie, die endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositivem Status und die Strahlentherapie etabliert. Bei operablen Neoplasmen stellt in der Onkologie natürlich die Operation eine weitere wesentliche Säule der Therapie dar.

Die verschiedenen Zytostatika, die in der Chemotherapie eingesetzt werden, greifen an verschiedenen Stellen des Zellzyklus an. Kombinationschemotherapien werden eingesetzt, um die malignen Zellen des Tumors an verschiedenen Stellen des Zellzyklus anzugreifen und damit die Wirkung zu verstärken. Die Wirkung der meisten eingesetzten Zytostatika ist jedoch so wenig spezifisch, dass gleichzeitig

schwere Schäden an gesunden Zellen mit hoher Proliferationsrate wie Knochenmark, Keimdrüsen, Schleimhäuten und Haaren auftreten.

Bei längerer Anwendung von Zytostatika kommt es häufig zur Resistenzentwicklung. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine Selektionierung von Tumorzellen, die primär gegen das Zytostatikum unempfindlich sind. Kombinationschemotherapien haben hier, abgesehen von oben dargestellter Wirkungssteigerung, zusätzlich den entscheidenden Vorteil, dass die Resistenzentwicklung der Tumorzellen verzögert wird (3).

Wegen der geringen Selektivität dieser Zytostatika inklusive der Kombinationstherapien, die für den Patienten sehr belastende Nebenwirkungen mit sich bringen, ist die Suche nach spezifischeren Angriffsmechanismen ständig weiter gegangen.

Nach jahrzehntelanger zytostatischer „Schrotschusstherapie“ in der Onkologie zeichnet sich nun durch die Fortschritte in der Genom- und Proteomtechnologie ein Paradigmenwechsel hin zu einer individualisierten Krebstherapie ab. Bei genauer Betrachtung der molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und –progression ist nämlich bemerkenswert, dass viele Schlüsselstellen bzw. Targets dieser Prozesse Proteinkinasen sind. Diese kommen damit potentiell für einen therapeutischen Angriff in Frage. Durch die Fortschritte in der molekularen Diagnostik ist es möglich geworden, bei jedem Patienten die jeweiligen Targets zu bestimmen und ihn dann auch ganz individuell behandeln zu können, da bereits viele Präparate für diese Targets zur Verfügung stehen. Natürlich ist es auch möglich, dass einzelne Patienten Veränderungen an mehreren Targets aufweisen, so dass eine Kombinationstherapie durchgeführt werden könnte (4).

In Abhängigkeit von der Tumorart, dem jeweiligen Stadium und der Prognose werden verschiedene Behandlungsansätze definiert:

- Die kurative Therapie hat das Ziel der Heilung.
- Die adjuvante Therapie wird nach potentiell kurativer Operation und/oder Bestrahlung zur Vermeidung eines Rezidivs durchgeführt.
- Die neoadjuvante Therapie wird vor einer Operation oder Bestrahlung zur Reduktion der Tumormasse angewendet.

- Die palliative Therapie hat das Ziel der Lebensverlängerung oder Symptomlinderung bei ansonsten infauster Prognose (2).

Daraus ergibt sich natürlich eine unterschiedliche Bewertung der auftretenden Toxizität: Bei einer kurativen Therapie kann über eine gewisse Zeit stärkere Toxizität in Kauf genommen werden als in der palliativen Therapie.

In unmittelbarem Zusammenhang mit antitumorale Wirkung und Toxizität steht natürlich die eingesetzte absolute Dosis, die wiederum je nach Behandlungsansatz variieren kann. Da jedoch in Abhängigkeit von pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Prozessen die interindividuelle Variabilität teilweise sehr hoch ist, sind erwünschte und unerwünschte Wirkungen nicht nur von der eingesetzten absoluten Dosis abhängig (5). Die Berücksichtigung dieser Unterschiede würde zu einer Optimierung der Dosierung für den einzelnen Patienten und damit zu einer Therapieverbesserung führen.

Für die Zukunft wünschenswert wäre eine Individualisierung der Krebstherapie, die erstens auf oben dargestellten neuen zielgerichteten Therapien und zweitens auf einer Dosierung, die die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität berücksichtigt, beruht.

1.2 Oxaliplatin

1.2.1 Chemische Struktur

Die internationale chemische Kurzbezeichnung (INN) des Wirkstoffs, von dem in dieser Arbeit berichtet wird, ist Oxaliplatin. Chemische Bezeichnungen sind (SP-4-2) - [(1R,2R)-1,2-Cyclohexan-1,2-Diamin-N,N'] [Ethandioato(2-) - O,O'] Platin (IUPAC) beziehungsweise Platin (1,2-Cyclohexandiamin-N,N') [Ethandioato(2-)-O,O']-[SP-4,2(IR-trans)] (CA). Als Synonyme sind Oxaliplatine, Oxaliplatinum, I-OHP, Trans-1,2-diaminocyclohexane, oxalatoplatinum und Cis-[oxalato(trans-1,2-diaminocyclohexane) platinum(II)] gebräuchlich. Die Summenformel ist $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ und die molare Masse beträgt 397,33 g/mol.

Oxaliplatin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Platinkomplexe, die als Metallkoordinationsverbindungen Platin als Zentralatom enthalten (s. Abb. 1.1). Das Molekül weist zwei asymmetrische C-Atome auf, sodass drei Isomere möglich sind: cis, trans-l und trans-d. Die optischen Isomeren trans-l und trans-d lassen sich mit Hilfe einer chiralen HPLC-Säule trennen. Das trans-l bzw. trans-R,R-Isomer erwies sich in präklinischen Versuchen als Isomer mit der höchsten antitumoralen Aktivität (6,7).

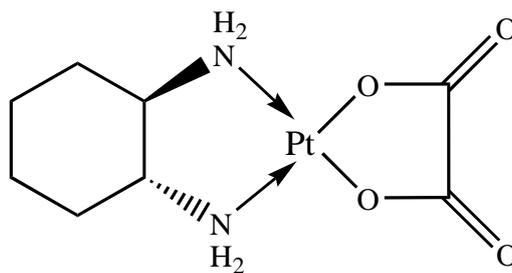


Abb. 1.1: Chemische Struktur von Oxaliplatin

1.2.2 Formulierung

Im Handelspräparat Eloxatin[®] liegt Oxaliplatin als gefriergetrocknetes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung vor. In gleicher Zusammensetzung sind zwei Größen mit 50 und 100 mg Oxaliplatin erhältlich. Sie sind abgefüllt in klare, farblose Glasgefäße vom Typ I mit Nennvolumina von 36 und 50 ml (s. Tab. 1.1).

Tab. 1.1: Inhalt von handelsüblichen Eloxatin[®]-Flaschen

	50 mg	100 mg
	Durchstechflasche	Durchstechflasche
Oxaliplatin	50 mg	100 mg
Lactose-Monohydrat	450 mg	900 mg
Nennvolumen der Durchstechflasche	36 ml	50 ml

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Originalflasche konnte bei 2-8 °C und 30 °C über einen Zeitraum von 48 Stunden gezeigt werden. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus betrachtet sollte jedoch die Aufbewahrungsdauer im Normalfall nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution bzw. Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt (8).

1.2.3 Wirkungsmechanismus

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. Ebenso wie bei anderen Platinverbindungen beruht die Wirkung von Oxaliplatin auf der Bildung von Platin-DNA-Addukten. Dadurch kommt es zur Hemmung der DNA-Synthese und letztlich zur Apoptose und zum Untergang der Zelle. Aus Studien zum Wirkmechanismus geht hervor, dass Aquakomplexe, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit der DNA interagieren und Intra- und Inter-Strang-Quervernetzungen bilden. Der eigentliche zytotoxische Schaden beruht wahrscheinlich auf Platin-DNA-Addukten innerhalb eines DNA-Strangs, die entweder zwischen zwei benachbarten oder dicht beieinanderliegenden Guaninen oder einem benachbarten Guanin-Adenin-Basenpaar entstehen, da diese Addukte die häufigsten und außerdem dazu fähig sind, sowohl die DNA-Replikation als auch die Transkription zu blockieren (9,10,11) (s. Abb. 1.2). Über die Addukte innerhalb des Stranges hinaus kann Oxaliplatin (ebenso wie andere Platinverbindungen) Verbindungen zwischen DNA-Strängen sowie zwischen DNA und Proteinen induzieren.

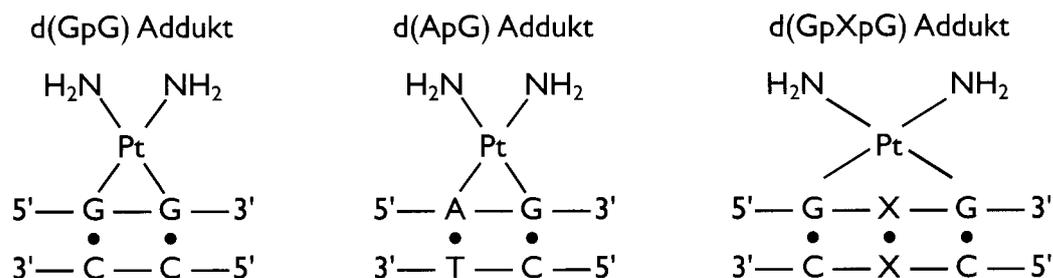


Abb. 1.2: Die wichtigsten Platin-DNA-Addukte innerhalb eines DNA-Strangs

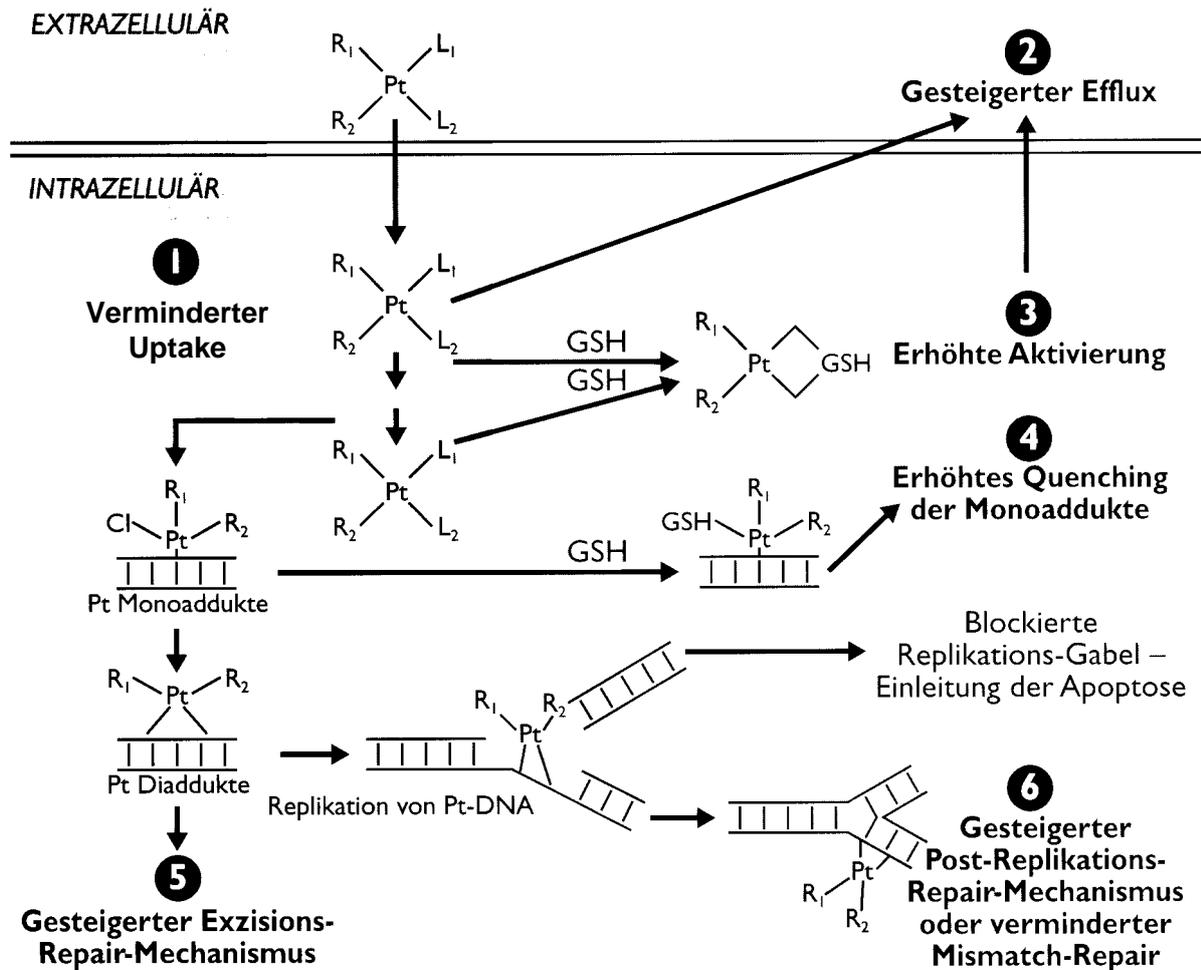
Äquimolare Konzentrationen von Oxaliplatin bilden quantitativ weniger Platin-DNA-Addukte als Cisplatin, nach Art und prozentualem Anteil sind die Addukte bei beiden Platinverbindungen allerdings vergleichbar (12). Trotz offensichtlicher Ähnlichkeit im Muster der DNA-Bindungen gibt es strukturelle Unterschiede zwischen Oxaliplatin und Cisplatin, die möglicherweise zum spezifischen Aktivitätsspektrum von Oxaliplatin beitragen (10,12).

Setzt man äquimolare Konzentrationen ein, so führt Oxaliplatin zwar, wie erwähnt, zu einer geringeren Menge an Platin-DNA-Addukten, jedoch zu einer vergleichbaren Zytotoxizität (11,12,13). Die Gründe für die wirksamere Inhibition der DNA-Synthese und der dadurch insgesamt höheren Zytotoxizität sind möglicherweise der kompaktere Aufbau und die höhere Lipophilie der Diaminocyclohexan-Platin(DACH)-DNA-Addukte, sowie der unterschiedliche N-Pt-N-Bindungswinkel, der sich bei Bindung des DACH-Liganden an die DNA ausbildet, da diese Faktoren die Möglichkeiten einer sterischen Hinderung und einer DNA-Distorsion steigern (14,15,16). Computersimulierte Darstellungen der kristallographischen Daten legen nämlich den Schluss nahe, dass der DACH-Ring eine Bindung des Mismatch-Repair-Komplexes an die durch Oxaliplatin gebildeten DNA-Addukte sterisch verhindert, im Unterschied zu Cisplatin-Addukten (17).

Oxaliplatin hat In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit gegen viele Tumorentitäten gezeigt, inklusive einiger, die resistent gegen Cisplatin und Carboplatin sind. Offensichtlich blockiert Oxaliplatin nach der Bildung von Platin-DNA-Addukten durch seinen sperrigen DACH-Ring die DNA - Replikation noch effektiver und ist deshalb stärker zytotoxisch wirksam als Cisplatin. Studien des National Cancer Institute (NCI) zeigten, dass Oxaliplatin ein etwas anderes Aktivitätsspektrum als Cisplatin und Carboplatin aufweist (18,19).

1.2.4 Resistenzmechanismen

Das Aktivitätsspektrum von Oxaliplatin, das auch Tumoren mit primärer oder erworbener Resistenz gegenüber herkömmlichen Platinverbindungen einschließt, lässt sich möglicherweise auf Unterschiede in den Resistenzmechanismen zurückführen. Die Cisplatin-Resistenz ist multifaktoriell und beruht nach neuestem Erkenntnisstand auf folgenden Mechanismen (Abb. 1.3) (10,18,19,20):



GSH: Glutathion

Abb. 1.3 : Resistenzmechanismen gegenüber Platinkomplexen (18)

- Verminderte Bildung zytotoxischer Platin-DNA-Addukte aufgrund verminderten Wirkstoffuptakes, erhöhten Effluxes aus der Zielzelle und/oder konjugativer Wirkstoffinaktivierung durch Glutathion oder Metallothionein
- Gesteigerte Reparaturaktivität durch Nukleotidexzision am Ort der Platin-DNA-Addukte bzw. Toleranzentwicklung gegenüber Platin-DNA-Addukten
- Defekte im Mismatch-Repair-System der DNA
- Zuwachs an replikativen Bypassen

Neuere Ergebnisse der Grundlagenforschung liefern Hinweise dafür, dass Defekte im Mismatch-Repair-System und die vermehrte Nutzung replikativer Bypässe im Unterschied zu Cisplatin keinen Einfluss auf die Zytotoxizität von Oxaliplatin haben.

Dies könnte das für die beiden Verbindungen unterschiedliche Aktivitätsspektrum erklären (18,20,21,22).

1.2.4.1 Das DNA-Mismatch-Repair-System

Erkennung und Reparatur von Schäden aufgrund falscher Basenpaarung (Mismatch) spielen eine zentrale Rolle für die Stabilität des Genoms. Die Proteine des Mismatch-Repair-Systems (MMR-System) sind im Laufe der Evolution von Bakterien über Hefen zu Säugern in hohem Grade erhalten geblieben. Unter einer Platintherapie kommt es im Gegensatz zur DNA-Reparatur durch Exzision beim Mismatch-Repair nicht zur Entfernung der Platin-DNA-Addukte oder anderer geschädigter Loci, die als Mismatch erkannt werden. Stattdessen wird der dem Addukt gegenüberliegende neu gebildete DNA-Strang eliminiert. Da die Läsion auf dem ursprünglichen Strang bestehen bleibt, kommt es zu wiederholten, erfolglosen Zyklen von Exzision und Resynthese und letztlich zur Apoptose und zum Zelltod (Abb. 1.4) (22).

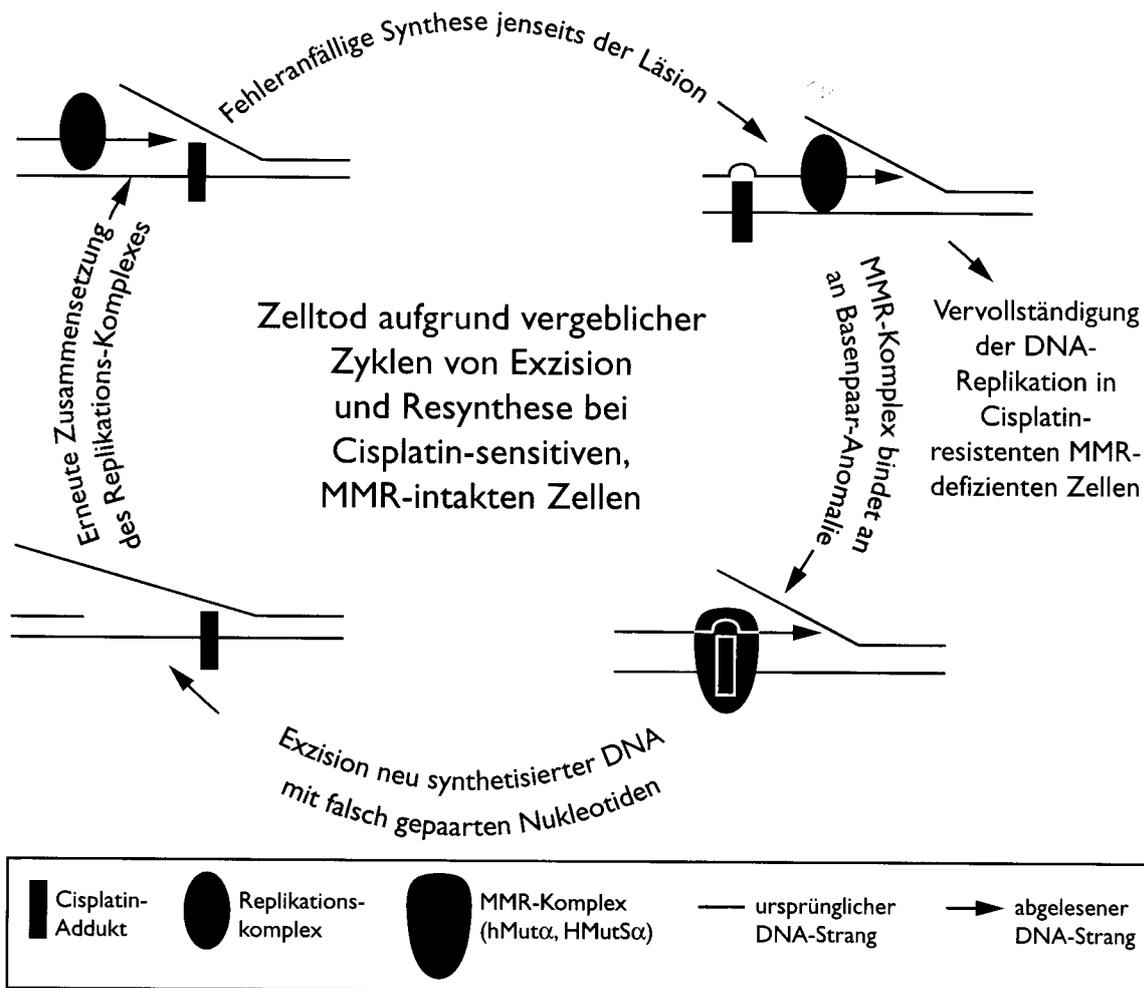


Abb. 1.4: Beitrag der Mismatch-Repair-Aktivität zur Zytotoxizität von Cisplatin (22,23)

Das DNA-Mismatch-Repair-System wird aus einem durch fünf Gene kodierten Komplex von Proteinen gebildet: MLH1, PMS2, MSH2, MSH3 und MSH6 (23). In normalen menschlichen Zellen werden Basenfehlpaarungen in der DNA durch einen der beiden Komplexe erkannt: hMutS α , ein Heterodimer von hMSH2 und hMSH6, oder hMutS β , ein Heterodimer von hMSH2 und hMSH3. Beide sind in der Lage, den hMutL α -Komplex, ein Heterodimer aus hMLH1 und PMS2 (22) zu bilden und so zum funktionellen Mismatch-Repair-Komplex zu führen.

Ein Verlust der Fähigkeit zum Mismatch-Repair fördert die Onkogenese und kann sowohl direkt, durch Beeinträchtigung der Fähigkeit der Zelle zum Erkennen von DNA-Schäden und zur Aktivierung der Apoptose, als auch indirekt, durch Steigerung der Mutationsrate im Genom, zu Wirkstoffresistenz führen (18). Mismatch-Repair-Defekte sind für verschiedene spontan gebildete Tumoren beschrieben (24), u.a. für die Mehrzahl der hereditären nichtpolypösen Kolonkarzinome sowie zahlreicher anderer Karzinome, z.B. von Endometrium, Lunge, Pankreas, Magen, Ovarien, Zervix und Mamma (25). Darüber hinaus finden sich zunehmend Beweise dafür, dass eine Exposition gegenüber Cisplatin oder Carboplatin, ebenso wie gegenüber Topoisomerase-II-Hemmern wie Etoposid und Anthrazyklinen, einen starken Selektionsdruck ausübt, der das Überleben der Mismatch-Repair-defizienten Zellen begünstigt (26). Ein defekter Mismatch-Repair macht es möglich, dass die resistenten Zellen chemotherapieinduzierte DNA-Schäden tolerieren und ihre Replikation fortsetzen, ohne dass es zum Abbruch des Zellzyklus oder zur Apoptose kommt.

Eine Mismatch-Repair-Defizienz konnte bei der Entwicklung einer Cisplatinresistenz in Zellkulturen (27,28,29), Tumortransplantaten (30) oder Biopsien aus Ovariakarzinomen nach cisplatinhaltiger Chemotherapie nachgewiesen werden (31). Brown et al. verglichen Biopsien aus chemotherapeutisch vorbehandelten mit solchen aus nicht vorbehandelten Ovariakarzinomen (31). Dabei fanden sie unter den vorbehandelten Tumoren deutlich mehr, die hMLH1 nicht exprimierten. Die Untersuchung von Biopsien aus 38 Ovariakarzinomen nach einer cisplatinhaltigen Chemotherapie ergab in 66 % aller Fälle eine geringere hMLH1-Färbung ($p = 0,0005$) als vor der Chemotherapie (30).

Zwei Zelllinien mit einem Mangel an Schlüsselenzymen des menschlichen Mismatch-Repair-Systems, die hMLH1-defiziente kolorektale Adenokarzinomzellkultur HCT 116

und die hMSH2-defiziente menschliche endometriale Adenokarzinomzellkultur HEC 59, erwiesen sich trotz gleichbleibend hohen Wirkstoffuptakes als resistent gegen Cisplatin und Carboplatin (18). Gegenüber Oxaliplatin wurde dagegen keine Resistenz beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Oxaliplatinwirkung in keinem Zusammenhang zur Funktionsfähigkeit des MMR-Systems steht. Die Beobachtungen unterschiedlicher Arbeitsgruppen bestätigten, dass der Mismatch-Repair-Komplex DNA-Addukte von Cisplatin oder Carboplatin erkennt, nicht jedoch solche des DACH-Platins (10,22). Es wird diskutiert, ob der sperrige DACH-Ligand durch eine Einlagerung in einen größeren Hohlraum der Doppelhelix die Bindung der MMR-Proteine an die DNA sterisch hindert, während die kleineren Cisplatin- und Carboplatin-Addukte die Bindung der MMR-Proteine zulassen.

Das Ausmaß der Resistenz gegen Cisplatin und Carboplatin, die mit dem Mismatch-Repair in Zusammenhang steht, ist relativ gering. Obwohl der Sensitivitätsverlust bei weniger als dem Zweifachen liegt, reicht er offenbar aus, um ein klinisches Therapieversagen zu erklären (18,32). Da Mängel in diesem Reparatursystem offenbar keine Resistenz gegen Oxaliplatin induzieren, ist davon auszugehen, dass es keine komplette Kreuzresistenz mit den oben genannten Platinverbindungen gibt.

1.2.4.2 Replikations-Bypass

Mithilfe des Replikations-Bypass können Zellen trotz Schäden an der DNA, wie sperrigen Addukten, eine DNA-Replikation durchführen. Für verschiedene cisplatinresistente Zelllinien ließ sich eine vermehrte Nutzung der Replikations-Bypässe beobachten (10,33,34). So erwies sich z.B. die unter dem Einfluss von Cisplatin entstandene Fähigkeit der cisplatinresistenten menschlichen Ovariakarzinom-Zelllinie C13 zur Umgehung von Addukten als 4,5mal höher als bei der ursprünglichen Zelllinie. Wurden die C13-Zellen dagegen einer äquivalenten Menge von 1,2-Diaminocyclohexandichloroplatin (II), einem aktiven Metaboliten von Oxaliplatin, ausgesetzt, war die Fähigkeit zur Umgehung nur 2,1fach höher als in der Ausgangskultur. Dieser Unterschied dürfte mit dem Resistenzgrad dieser Zelllinie gegen Cisplatin (12,0) und gegen die DACH-Verbindung (3,1) korrelieren (14).

Ebenso wie die in anderen Modellen ermittelten Daten zeigen diese Ergebnisse, dass die sperrigen DACH-Komplexe die Verlängerung der DNA-Kette besonders wirkungsvoll blockieren und zur zytotoxischen Wirkung von Oxaliplatin gegenüber cisplatinresistenten Tumorzellen beitragen (10).

1.2.5 Wirkungsspektrum

Oxaliplatin wurde an zahlreichen Modellen menschlicher und muriner Tumoren untersucht. Es zeigte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* ein breites Spektrum antiproliferativer bzw. zytotoxischer Aktivität.

In vitro zeigte sich Oxaliplatin aktiv gegen murine Leukämie-Zelllinien (L1210, P388) und eine Reihe menschlicher Tumorzelllinien, vor allem der HT29- und HTC116-Kolonkarzinomzellen, der MCF-7-Mammakarzinomzellen sowie Zelllinien von Ovarialkarzinomen (A2780), Endometriumkarzinomen (HEC59), nichtseminomatösen Keimzelltumoren und Neuroblastomen (13,18,20,21,35,36). Untersuchungen an klonogenen Kulturen, die aus einer Reihe unterschiedlicher menschlicher Tumoren gewonnen wurden, zeigten *in vitro* eine deutliche Aktivität gegen Kolonkarzinome, nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Magen- sowie Ovarialkarzinome (21,37).

Dieses breite Wirkspektrum ließ sich *in vivo* bestätigen, wobei eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl muriner hämatologischer Malignome (L1210, P388, L40 AkR Leukämie, LGC Lymphom) und solider Tumoren, einschließlich des Adenokarzinoms des Kolon, des Lewis-Bronchialkarzinoms, des MA-16-C-Mammakarzinoms, des B 16-Melanoms und des M5076-Fibrosarkoms gezeigt wurde (13,20,21,38).

Das spezifische zytotoxische Profil von Oxaliplatin wurde in präklinischen Studien auch im Vergleich zu den herkömmlichen Platinverbindungen Cisplatin und Carboplatin untersucht. Tatsächlich zeigte Oxaliplatin bei einer Reihe von Zelllinien mit intrinsischer oder erworbener Resistenz gegen die bisher verfügbaren Platinverbindungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine erhebliche Antitumoraktivität (10,19,39,40).

Die relative Resistenz gegenüber verschiedenen Platinverbindungen wurde an den Zelllinien A2780 (Ovarialkarzinom) und an der epithelialen KB-Zelllinie untersucht, beide aus dem Panel menschlicher Karzinom-Zelllinien des US-amerikanischen National Cancer Institutes (19). Die Wirkung von Oxaliplatin gegen zwei Gruppen platinensibler Zelllinien (A2780 [IA9] und KB 3-I) und die jeweils selektierten Platin-resistenten Abkömmlinge (A2780-E[80] und KB CP[20]) im Vergleich zu Cisplatin bzw. Carboplatin ist in Tab. 1.2 zusammengefasst (19). Die Ergebnisse zeigen für beide Zelllinien hohe Resistenzgrade gegenüber dem selektierenden Agens, Cisplatin, und auch gegenüber Carboplatin, jedoch nur eine geringgradige Resistenz

gegenüber Oxaliplatin. In ähnlicher Weise konnte gezeigt werden, dass der zytotoxische Effekt von Oxaliplatin in cisplatinresistenten murinen Leukämie-Zelllinien (13) sowie Zelllinien menschlicher, nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome (39) und nichtseminomatöser Keimzelltumoren (41) erhalten bleibt.

Tab. 1.2: Zytotoxizität von Oxaliplatin gegen menschliche Tumorzellen mit erworbener Cisplatinresistenz (19)

	Cisplatin	Carboplatin	Oxaliplatin
Ovarialkarzinomzelllinie A2780			
• A2780 [IA9]			
Mittlerer IC ₅₀ -Wert (µmol/l) [± SD]	0,21 [± 0,05]	0,35 [± 0,13]	0,12 [± 0,07]
• A2780-E[80]			
Resistenzgrad [± SD]	92 [± 11]	34 [± 12]	4,7 [± 0,9]
Epitheliale Karzinomzelllinie KB			
• KB 3-I			
Mittlerer IC ₅₀ -Wert (µmol/l) [± SD]	0,75 [± 0,38]	1,35 [± 0,88]	0,39 [± 0,22]
• KB CP[20]			
Resistenzgrad [± SD]	78 [± 15]	57 [± 13]	2,7 [± 1,2]

IC₅₀: Erforderliche Konzentration zur 50%-igen Zytotoxizität

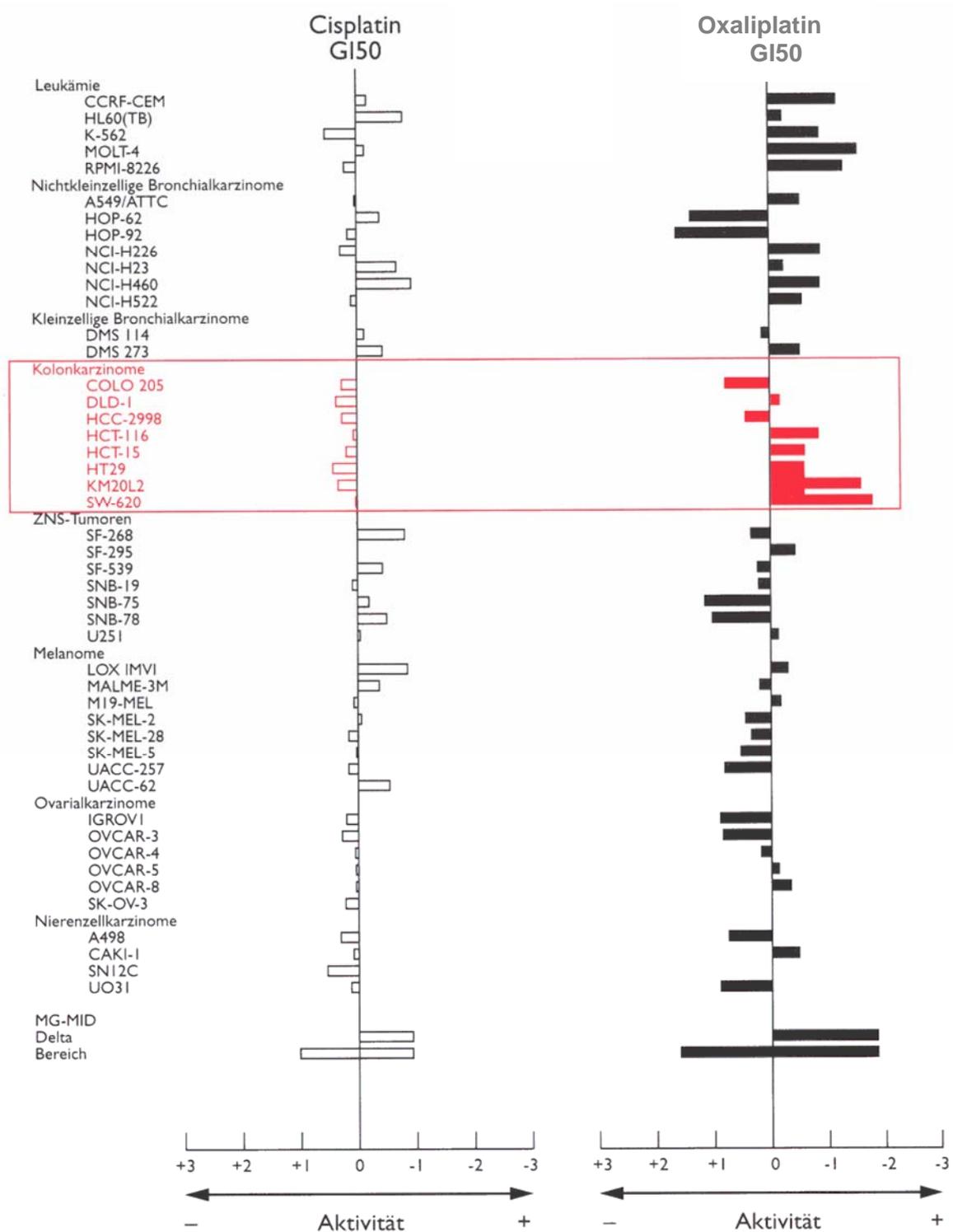
Das spezifische Wirkprofil von Oxaliplatin wurde unter Verwendung des NCI-Panels von Zelllinien zum Substanz-Screening im Rahmen einer Studie von Rixe et al. umfassend dargestellt (19). Dabei wurde an insgesamt 60 verschiedenen menschlichen Tumorzelllinien (einschließlich Melanomen, Leukämien und Malignomen von Mamma, Prostata, Lunge, Kolon, Ovarien, Nieren und ZNS) das Potenzial von Oxaliplatin zur Hemmung des Zellwachstums *in vitro* untersucht. Die jeweiligen Aktivitätsmuster wurden mit Hilfe des COMPARE-Algorithmus analysiert. Dieses Verfahren erzeugt einen Fingerprint, der die Wirkung der untersuchten Verbindung gegen jede einzelne Zelllinie im Verhältnis zu seiner mittleren Aktivität gegen sämtliche Zelllinien des Panels illustriert (16,19). Für Oxaliplatin zeigte die COMPARE-Analyse ein gegenüber Cisplatin deutlich unterschiedliches Profil (Abb. 1.5). Erwähnenswert ist, dass Oxaliplatin in diesem Screening-System in sechs von

acht Kolonkarzinomzelllinien aktiv war, während Cisplatin bei keiner dieser Zelllinien Aktivität zeigte.

Die hohe zytotoxische Aktivität von Oxaliplatin gegenüber Zelllinien von Kolonkarzinomen ließ sich in mehreren Studien bestätigen. Eine Darstellung der Ergebnisse, die Pendyala et al. mit HT29-Zelllinien fanden (35), findet sich in Abb. 1.6. Die Antitumoraktivität von Oxaliplatin bleibt auch in Zellen aus der Linie HT29/FU menschlicher Kolonkarzinome erhalten, die gegen Fluorouracil resistent sind (Tab. 1.3) (36).

Kombination mit anderen Zytostatika

In zahlreichen In-vitro- und In-vivo-Studien ließen sich additive oder synergistische Wirkungen zwischen Oxaliplatin und einem großen Teil der bisher untersuchten Zytostatika zeigen (20,21). In Kombination mit Fluorouracil zeigt Oxaliplatin gegenüber verschiedenen Zelllinien eine synergistische Zytotoxizität. Dazu gehören die Zelllinien HT29 und CaCo2 des Kolonkarzinoms, MDA-MD231 des Mammakarzinoms und 2008 des Ovarialkarzinoms (10). Erstaunlich ist, dass der Synergismus zwischen Fluorouracil und Oxaliplatin auch in dem fluorouracilresistenten Abkömmling dieser Linie, HT29/FU, erhalten bleibt (36). Synergistische oder supraadditive Effekte gegen Kolonkarzinom-Zelllinien ließen sich auch für die Kombination mit Irinotecan oder seinem aktiven Metaboliten SN-38 (42), mit Thymidylatsynthase-Inhibitoren (36) und Calciumfolinat (43) nachweisen. In-vivo-Studien mit Oxaliplatin und Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Gemcitabin oder Mitomycin C zeigten ebenfalls additive oder synergistische Aktivität (10,20,21,44).



Die senkrechte Linie steht für die mittlere IC₅₀ (zur Hemmung des Zellwachstums um 50 % erforderliche Konzentration) aller Zelllinien. Jeder der waagerechten Balken stellt logarithmisch die Differenz der IC₅₀ für eine bestimmte Zelllinie in bezug auf den Mittelwert dar. Balken links der senkrechten Linie zeigen eine geringere, rechts eine höhere Sensitivität der Zellen.

Abb. 1.5: In vitro-Zytotoxizitätsprofil von Oxaliplatin und Cisplatin im *Anticancer Drug Screening Program* des NCI (19)

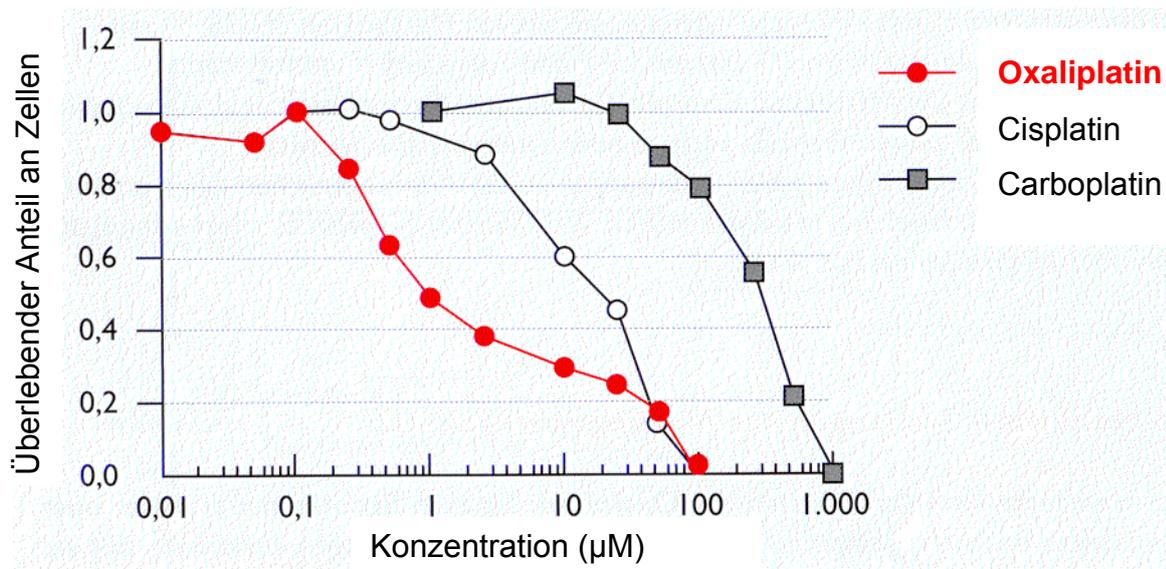


Abb.1.6: Zytotoxizität von Oxaliplatin, Cisplatin und Carboplatin gegenüber der menschlichen Karzinomzelllinie HT29 (35)

Tab. 1.3: IC₅₀-Werte (µmol/L) von Fluorouracil und Oxaliplatin in HT29-Zelllinien; Mittelwerte ± SD (36)

	Fluorouracil	Oxaliplatin
HT29	2,75 [± 1,20]	2,13 [± 1,07]
HT29/FU	12,63 [± 2,80]	1,75 [± 0,85]

1.2.6 Klinische Bedeutung

Die Therapie kolorektaler Tumoren ist seit einigen Jahren in den Mittelpunkt des Interesses der internistischen Onkologie gerückt, da wie bei kaum einem anderen bisher nur **palliativ** behandelbaren Tumor erhebliche Verbesserungen der Prognose der betroffenen Patienten zu verzeichnen sind. Die hohe Rate an Remissionen, die mit den Kombinationstherapien unter Einschluss von Fluorouracil/Calciumfolinat (FU/FA) und Oxaliplatin oder Irinotecan möglich geworden sind, hat die gesamte Therapiestrategie beeinflusst. Dies umfasst jetzt zusätzlich zum palliativen Therapieansatz die **neoadjuvante** und die **adjuvante** Therapie des kolorektalen Karzinoms.

Palliativer Therapieansatz

Die Einführung der neuen hochwirksamen Zytostatika Irinotecan und Oxaliplatin führte zur Entwicklung von Kombinationstherapie-Regimen mit Ansprechraten von über 50 %. Beide Substanzen führen beim Einsatz nach einer FU/FA-Therapie zur Verlängerung der medianen Überlebenszeit von vorher gut einem Jahr in den Bereich von 1,5 Jahren und länger (s. Tab. 1.4).

Tab. 1.4: Einfluss der Zweitlinientherapie auf die mediane Überlebenszeit

Referenz		Progressionsfreie Überlebenszeit (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Saltz et al., 2000 (45)	FU/FA Bolus	4,3	12,6
	FU/FA Bolus + Irinotecan	7,0	14,8
Douillard et al., 2000 (46)	FU/FA inf.	4,4	14,1
	FU/FA inf. + Irinotecan	6,7	17,4
Köhne et al., 2003 (47)	FU/FA inf.	6,4	16,9
	FU/FA inf. + Irinotecan	8,5	20,1
Giacchetti et al., 2000 (48)	FU/FA inf.	6,1	19,9
	FU/FA inf. + Oxaliplatin	8,7	19,4
De Gramont et al., 2000 (49)	FU/FA inf.	6,2	14,7
	FU/FA inf. + Oxaliplatin	9,0	16,2
Grothey et al., 2002 (50)	FU/FA Bolus	5,3	16,1
	FU/FA inf. + Oxaliplatin	7,8	19,7
Goldberg et al., 2002 (51)	FU/FA inf. + Oxaliplatin	8,8	18,6
	FU/FA bolus + Irinotecan	6,9	14,1

Beide Substanzen sind auch in der First-line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen, wobei noch Unklarheit darüber besteht, bei welchen Subgruppen man in welcher Therapiesequenz vorgehen sollte, um die besten Ergebnisse zu erzielen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Frühmortalität unter der Erstlinientherapie mit Irinotecan/FU/FA-Behandlung größer ist als unter Erstlinientherapie mit der entsprechenden Oxaliplatinkombination. Todesursachen waren dabei besonders septische Diarrhöen und thromboembolische Ereignisse (52).

Neoadjuvante Therapie

Die hohe Rate an Remissionen unter der Kombination von Oxaliplatin und Fluorouracil/Calciumfolinat hat dazu geführt, dass ursprünglich palliative Therapieansätze zu neoadjuvanten Systemtherapien wurden, weil bei zunächst nicht operablen Leber- oder Lungenmetastasen sekundäre chirurgische Resektionen möglich wurden. In Einzelfällen ist durch dieses Vorgehen ein Langzeitüberleben möglich geworden, wo bisher nur palliative Therapieoptionen zur Verfügung standen. Verschiedene Studien haben die Rolle von Oxaliplatin/FU/FA-Kombinationen in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms, und hier besonders das Verkleinern von Lebermetastasen untersucht. Dabei stellten Giacchetti et al. in einer Studie mit 151 Patienten neben einer signifikanten Zunahme der Remissionsraten (53 % vs. 16 % im Kontrollarm mit nur FU/FA) und einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls eine deutliche Verkleinerung der Lebermetastasen fest: Nach drei Zyklen einer kombinierten Chemotherapie mit chronomodulierter FU/FA-Infusion plus Oxaliplatin befanden sich 90 Patienten (59 %) in Remission, und bei 77 Patienten wurde eine Leberoperation mit kurativer Zielsetzung durchgeführt (53). Bei 58 Patienten gelang es, die Lebermetastasen makroskopisch vollständig zu entfernen, und in 48 Fällen (bei 32 % aller neoadjuvant behandelten bzw. 62 % aller operierten Patienten) ließ sich dieser Befund auch histologisch sichern. Die 7-Jahres-Überlebensrate der 77 operierten Patienten wird auf 30 % geschätzt. Dies entspricht den postoperativen Ergebnissen der meisten Studien an Patienten mit primär resezierbaren Lebermetastasen (53).

Derzeitig wird die neoadjuvante Chemotherapie unter Verwendung von Oxaliplatin auch bei als resektabel geltenden Leber- und Lungenmetastasen prospektiv geprüft. Im Vordergrund steht dabei das Ziel, auch bei diesen Patienten eine höhere Heilungsrate zu erreichen als derzeit nur 20-25 % 5-Jahresüberleben, das mit der alleinigen Operation möglich ist (54).

Adjuvante Therapie

Oxaliplatin wird auch in der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms eingesetzt: Die MOSAIC-Studie, die bereits 2003 während des ASCO-Kongresses vorgestellt wurde, gibt einen deutlichen Hinweis darauf, dass eine adjuvante Therapie mit Oxaliplatin beim kolorektalen Karzinom sinnvoll ist: 2246 Patienten mit kolorektalen

Karzinomen der Stadien II und III waren in die Studie aufgenommen und entweder adjuvant mit

- FOLFOX 4: FU/FA (über 48 Stunden) + Oxaliplatin 85 mg/m² oder
- nur mit FU/FA (über 48 Stunden)

behandelt worden. Nach drei Jahren betrug das krankheitsfreie Überleben im FOLFOX-Arm 78,2 % versus 72,9 % im Kontrollarm ohne Oxaliplatin ($p=0,002$). Das Risiko für einen Rückfall wurde um 23 % gesenkt. Bei 12 % der Patienten wurde eine Neuropathie Grad III festgestellt, die aber nach einem Jahr nur noch bei 1 % der Patienten vorhanden war (55). Damit ist FOLFOX4 die erste Kombination, die in der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms eine bessere Aktivität als FU/FA zeigen konnte. Diese Studie hat dazu geführt, dass bei kolorektalen Karzinomen eine adjuvante Therapie mit Oxaliplatin, Fluorouracil und Calciumfolinat als Standard für alle Patienten mit positivem Lymphknotenstatus definiert wurde. Am 15.9.04 erfolgte die Zulassung von Oxaliplatin für die adjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms im Stadium III.

Gesamttherapiestrategie

Die guten Ansprechraten und die Verlängerung der Überlebenszeiten in den oben skizzierten Studien sollten dazu führen, dass die optimale Therapiestrategie unter Ausnutzung aller chemotherapeutischer Optionen individuell festgelegt wird.

Ob bereits in der First-line-Therapie mit einer der beiden neuen Substanzen in Kombination mit FU/FA begonnen werden sollte, ist bisher noch unklar und mit prospektiven Studien noch unzureichend geklärt.

Die Frage der optimalen Reihenfolge der Schemata mit Oxaliplatin und Irinotecan wurde in einer Phase-III-Studie (56) untersucht. Beide Regime erzielten Ansprechraten von deutlich über 50 % und vergleichbare Überlebenszeiten, somit konnte die Frage der besten Reihenfolge noch nicht ausreichend geklärt werden. Allerdings konnten aus dem zunächst mit Oxaliplatin begonnenen Arm mehr Patienten einer Resektion ihrer Lebermetastasen zugeführt werden.

Unter der Berücksichtigung aller oben dargestellten Studien bietet sich zum jetzigen Zeitpunkt folgendes Vorgehen an (57):

- Patienten mit langsamem Tumorwachstum, mit durchschnittlicher Prognose oder hohem Alter sollten eine sequentielle Therapie erhalten, die mit einer FU/FA-Infusionstherapie beginnen sollte.

- Patienten mit raschem Progress u./o. großer Tumorlast sollten bereits in der First-line-Therapie eine Kombinationstherapie mit Irinotecan oder Oxaliplatin erhalten, wobei sich die Auswahl zwischen den beiden neuen Substanzen nach deren unerwünschten Wirkungen richten sollte. So sollte bei eingeschränkter Leberfunktion Oxaliplatin und bei Prädisposition für Neurotoxizität Irinotecan bevorzugt werden.
- Das Oxaliplatin-Regime sollte außerdem angesichts o.g. Studien (53,56) bei Patienten mit Lebermetastasierung präferiert und bereits in der First-line-Therapie eingesetzt werden. Denn die Auswahl von Patienten, die trotz anfänglicher Metastasierung nach einer Erstoperation und einer postoperativen Chemotherapie einem **kurativ** intendierten Zweiteingriff zugeführt werden können, sollte zunehmend in den Mittelpunkt der Behandlungsplanung rücken.

Als neue Substanzen in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms bieten sich der Antikörper des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) Cetuximab und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR) Bevacizumab an, die beide in Kombination mit den oben dargestellten Therapien signifikante Vorteile gezeigt haben (58).

1.2.7 Biotransformation und Pharmakokinetik

Biotransformation

Da es keine Anzeichen für einen Cytochrom-P450-vermittelten Abbau des Diaminocyclohexan-(DACH)-Ringes gibt, scheint die Biotransformation von Oxaliplatin das Ergebnis eines nichtenzymatischen Abbaus zu sein. Aufgrund der chemischen Eigenschaften von Oxaliplatin wird wahrscheinlich nach Applikation zunächst die hydrolysierbare Oxalatgruppe abgespalten und durch Chloridionen ersetzt. Der DACH-Ligand bleibt unverändert an Platin gebunden. Da die intrazelluläre Chloridionenkonzentration gegenüber der Konzentration im Plasma sehr gering ist (ca. 4 mM versus 140 mM), erfolgt in der Zelle ein Ligandenaustausch. Das führt zur Bildung von Mono- und Diaquakomplexen. Diese sind hochreaktiv und reagieren mit nukleophilen Zentren. Am Imidazolring der

Purinbasen (Guanin, Adenin) ist besonders die N(7)-Position eine bevorzugte Bindungsstelle. Zusätzlich ist wie beim Cisplatin die Bindung an N(1) von Adenin und N(3) von Cytosin möglich. Abgesehen von den Nukleotiden kommt es auch zu Bindungen an Aminosäuren wie z.B. L-Cystein, L-Methionin und an das Tripeptid Glutathion. Di Francesco et al. haben darüber hinaus eine ganze Reihe nicht reaktiver Komplexe wie Pt(DACH)(Cys)₂, Pt(DACH)(Met), Pt(DACH)(GSH) und Pt(DACH)(GSH)₂ nachweisen können (7).

Pharmakokinetik

Die oben beschriebene Biotransformation erfolgt schnell und fast vollständig. Nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz im ultrafiltrierten Plasma nicht mehr nachweisbar (15). Ca. 33 % des Platins sind dann bereits an Erythrozyten und ca. 40 % an Plasmaproteine gebunden (59). Wegen dieser schnellen Biotransformation ist die pharmakokinetische Untersuchung von Oxaliplatin fast unmöglich. Fast alle Untersuchungen beziehen sich deshalb auf die Pharmakokinetik von Platin. Da es im Blut zu einer Verteilung des Platins in drei verschiedenen Verteilungsräumen (Erythrozyten bzw. Vollblut, Plasmaproteine, Ultrafiltrat) kommt, müssen zur Beschreibung der Kinetik konsequenterweise diese Verteilungsräume separat untersucht werden. Da die Platinbindung an Erythrozyten und Plasmaproteine wahrscheinlich irreversibel ist, und diese Fraktion auch als pharmakologisch inaktiv gilt, wird die Matrix des ultrafiltrierten Plasmas als die wichtigste im Hinblick auf die antitumorale Wirkung und Toxizität angesehen. Aber auch inaktive Platinverbindungen wie z.B. Pt(DACH)(Met) sind im Ultrafiltrat nachzuweisen (60).

Die Pharmakokinetik von Oxaliplatin in Ultrafiltrat und Plasma kann am Besten mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells mit einer schnellen Verteilungsphase, gefolgt von einer langsamen Elimination mit einer Halbwertszeit von etwa 24 h beschrieben werden. Bei einer längeren Sammeldauer der Proben wurden auch Konzentrations-Zeit-Verläufe mit drei Phasen festgestellt (61). Durch die irreversible Platinbindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kommt es in diesen Matrices zu sehr langen Halbwertszeiten und einer geringen Clearance. Besonders in den Erythrozyten kommt es offenbar zu einer Platinkumulation mit terminalen Halbwertszeiten, die durch die natürliche Lebensdauer der Erythrozyten erklärt werden können (61).

Oxaliplatin wird zu 95 % renal, der Rest fäkal ausgeschieden. Die Hälfte der verabreichten Dosis kann innerhalb der ersten drei Tage als Platinspezies im Urin nachgewiesen werden.

Die Ausscheidung von Platin war bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz im Vergleich zu denen mit normaler Nierenfunktion verzögert, dies führte jedoch nicht zu verstärkter Toxizität (62).

1.2.8 Toxizität

Im Rahmen von Studien der Phase II/III und des Compassionate-Use-Programms wurden an insgesamt mehr als 1700 Patienten mit kolorektalen Karzinomen die Verträglichkeit und das Sicherheitsprofil von Oxaliplatin als Monotherapie oder in Kombination mit FU-haltigen Schemata untersucht (6).

Oxaliplatin zeigte in dieser großen Patientengruppe ein günstiges Sicherheitsprofil: Es kam weder zu ausgeprägter Myelotoxizität noch zu schwerwiegender gastrointestinaler Toxizität. Darüber hinaus trat keine Nephro- oder Kardiotoxizität auf, und es kam zu keinen ernsthaften Beeinträchtigungen des Hörvermögens. Die klinisch wichtigste unerwünschte Wirkung ist eine periphere sensorische Neuropathie. Aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils kann Oxaliplatin mit den gängigen FU-haltigen Regimen kombiniert werden und ist im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit zudem gut für die ambulante Therapie geeignet. Im Folgenden werden die einzelnen unerwünschten Wirkungen separat besprochen.

1.2.8.1 Neurologische Toxizität

Die wichtigste Toxizität, die unter der Behandlung mit Oxaliplatin auftritt, ist die periphere sensorische Neuropathie mit einer **akuten** und einer **kumulativen** Komponente (63).

Akute Neurotoxizität

Akute sensorische Symptome, oft in Form distaler und/oder perioraler Dysästhesien und/oder Parästhesien sind in der Regel von geringer Intensität und treten bei den meisten Patienten auf. Diese Symptome treten innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion ein und verschwinden im allgemeinen spontan nach wenigen

Minuten oder Stunden, spätestens jedoch nach wenigen Tagen (65). Die akute Manifestation lässt sich durch Kälte oder kalte Gegenstände auslösen oder verstärken. Es ist daher besonders wichtig, Patienten, Angehörige und auch das medizinische Fachpersonal über diese unerwünschte Wirkung und über Prophylaxemöglichkeiten aufzuklären. Durch Optimierung des Kombinationsschemas kann die Inzidenz und Ausprägung der peripheren Neuropathie möglicherweise verringert werden. In einer Studie von Grothey et al. wurden 252 Patienten mit inoperablem und/oder metastasiertem kolorektalem Karzinom randomisiert und entweder mit Oxaliplatin in Kombination mit dem FU/FA-Infusionsregime der AIO (FUFOX-Schema=Büchele-Protokoll) oder nur mit FU/FA nach dem klassischen Mayo-Protokoll behandelt (50). In dieser Studie wurde im FUFOX-Arm eine sensorische Neuropathie in viel geringerem Maße beobachtet als bis dahin in der Literatur beschrieben. Abb. 1.7 gibt oben die zahlenmäßige Verteilung der verschiedenen Neuropathiegrade wieder, die insgesamt auftraten.

Das Balkendiagramm im unteren Teil der Abb. 1.7 zeigt, in welchem Ausmaß in dieser Studie die Toxizitätsgrade 3 und 4 in Abhängigkeit von den eingesetzten kumulativen Dosen anstiegen. So waren nach einer kumulativen Oxaliplatin-Dosis von 1000 mg/m² 15 % der Patienten von einer Grad-3/4-Neuropathie betroffen.

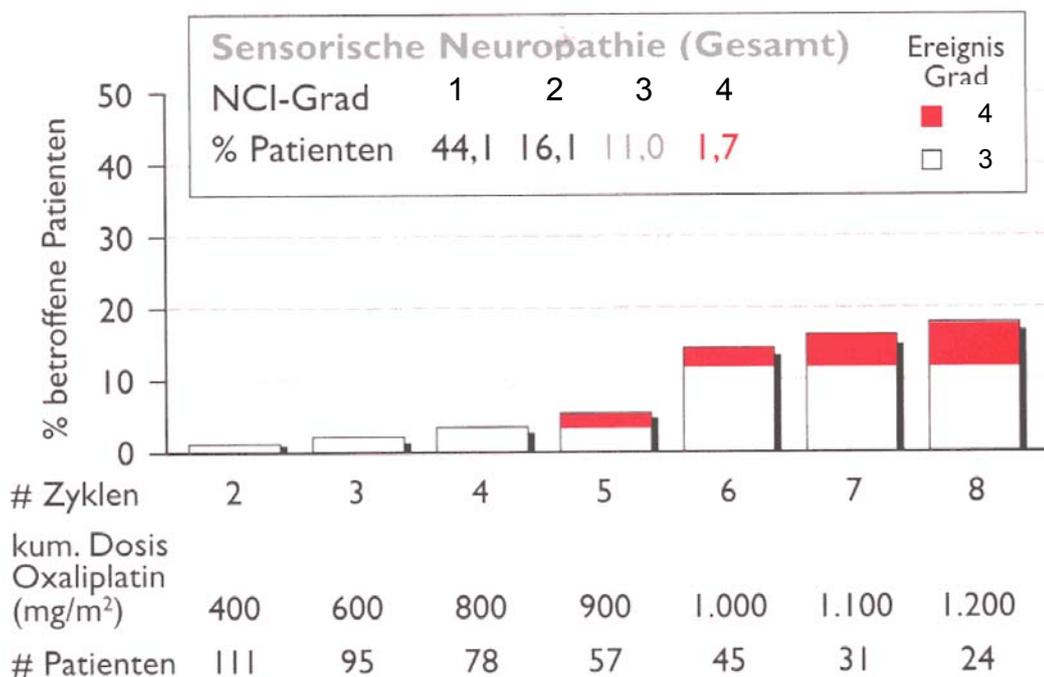


Abb. 1.7: Kumulative sensorische Neuropathie unter dem FUFOX-Schema (50)

Im Gegensatz dazu kam es in einer anderen Studie von de Gramont et al., in der Oxaliplatin nach dem zweiwöchigen FOLFOX4-Schema mit FU/FA kombiniert worden war, bei 29,7 bzw. 12,0 % der Patienten zu Neutropenien der Grade 3 bzw. 4, d.h. bei insgesamt 41,7 % (49). Eine ähnliche Differenzierung der kumulativen Dosen wie bei Grothey et al. wurde zwar in der Studie von de Gramont et al. nicht durchgeführt. Jedoch erhielten die Patienten in letztgenannter Studie im Mittel zwölf Zyklen der Therapie, was einer kumulativen Dosis von 1020 mg/m^2 entspricht. Wegen aufgetretener Toxizität kam es bei den Patienten von de Gramont et al. zu Dosisreduzierungen sowohl von FU/FA als auch von Oxaliplatin, sodass die tatsächliche mittlere kumulative Dosis von Oxaliplatin nach 12 Zyklen eher noch niedriger als 1020 mg/m^2 war und somit gut vergleichbar mit der kumulativen Dosis von 1000 mg/m^2 der Patienten von Grothey et al ist.

Über Ursachen für diese Unterschiede in der Neurotoxizität gibt es keine Angaben.

Die Neuropathie ist in der Regel vorhersehbar und kann durch Reduktion der Dosis oder Verzögerung des Therapieintervalls beherrscht werden. In vielen Fällen ist die Symptomatik nach Absetzen der Therapie reversibel.

Wegen einer gewissen Ähnlichkeit zwischen der akuten oxaliplatininduzierten Neurotoxizität und dem Krankheitsbild der kongenitalen Myotonie oder Tetanie wurde die Hypothese aufgestellt, dass Oxaliplatin einen direkten Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit hat. Da im Rahmen der Oxaliplatin-Biotransformation Oxalat-Ionen freigesetzt werden, wird weiterhin vermutet, dass diese intrazellulär zweiwertige Metall-Ionen wie Ca^{2+} und Mg^{2+} binden können, was möglicherweise zu einer vorübergehenden Funktionsstörung der kalziumabhängigen Natriumkanäle führt (64). Schließlich wird auch die Wirkung von Lokalanästhetika, die vergleichbar mit der Oxaliplatin-Neuropathie ist, durch eine Blockade der Natriumkanäle ausgelöst.

Bestätigt wurde diese Hypothese durch elektrophysiologische Untersuchungen von Grolleau et al. (65). Mittels Patch-Clamp-Technik an neuronalen Kurzzeitkulturen, die zuvor aus dem Zentralnervensystem der Küchenschabe *Periplaneta americana* isoliert worden waren, gelang es, zu zeigen, dass Oxaliplatin und Oxalat-Ionen spannungsabhängige Natriumkanäle im Nervengewebe blockieren können. Bestätigt wurde die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die klinische Praxis durch die zusätzlichen Experimente mit den strukturverwandten Platin-Verbindungen Carboplatin und Cisplatin. Beide sind im Gegensatz zu Oxaliplatin keine Auslöser einer akuten Neurotoxizität (66). Außerdem führte keine der beiden Verbindungen in

dem experimentellen Modell zu einer veränderten Funktion der Natriumkanäle. Inwieweit die akute oxaliplatininduzierte neuronale Schädigung auch Ausgangspunkt für eine spätere chronische Neurotoxizität sein kann, ist allerdings offen (65).

An einer kleinen Patientengruppe wurde eine Behandlung mit dem Antikonvulsivum Gabapentin, das an Calciumkanälen seine Wirkung entfaltet, erfolgreich getestet (67). Die Ergebnisse einer weiteren Studie weisen darauf hin, dass die oxaliplatininduzierte periphere sensorische Neuropathie, bei begrenzter kumulativer Oxaliplatinindosis, durch prophylaktische Gabe des Natriumkanalblockers Carbamazepin vermindert werden kann (68).

Ausgehend von den Ergebnissen der Studie von Grolleau et al. könnte eine Begleittherapie mit Calcium- und Magnesium-Ionen die auftretenden Oxaliplatin-Neuropathien verringern. Nachdem eine solche Supportivtherapie in einigen Zentren Deutschlands seit einigen Jahren bereits durchgeführt wird (69), gehörten Gamelin et al. zu den ersten, die hier genauere Analysen durchführten. Eine retrospektive Untersuchung an 161 Patienten zeigte einen Vorteil der Calcium-/Magnesium-Ionen-Infusion. Bei den Patienten mit Calcium-/Magnesium-Ionen-Infusion traten unabhängig vom eingesetzten Oxaliplatin-Schema die Symptome einer akuten Neurotoxizität durchweg weniger häufig und schwerer auf als bei denen, die diese Begleittherapie nicht bekommen hatten (70).

Bei 1 bis 2 % der Patienten wurden unmittelbar nach der Infusion von Oxaliplatin laryngopharyngeale Symptome beobachtet (6, 20). Diese Symptome resultieren wahrscheinlich aus Dysästhesien oder einer Myotonie des Pharynx und führen kurzzeitig zum Gefühl von Luftnot und Schluckstörungen. Dieses Ereignis, das durch Kälte induziert wird, kann den Patienten stark belasten, war aber in keinem Fall mit objektiven Zeichen von Atemnot (Hypoxie, Bronchospasmen) verbunden. Die Symptomatik verschwand in allen Fällen rasch und ohne Intervention. Es zeigte sich, dass das Wiederauftreten dieser Symptomatik während der folgenden Zyklen verhindert werden kann, wenn die Infusionsdauer von zwei auf sechs Stunden verlängert wird (71). Kalte Getränke und zu kalte Atemluft sollten während der ersten ein bis zwei Tage nach der Anwendung von Oxaliplatin vermieden werden, um oben beschriebene Symptome zu verhindern bzw. zu verringern.

Kumulative Neurotoxizität

Die kumulative periphere sensorische Neuropathie ist die dosislimitierende Toxizität von Oxaliplatin. Sie tritt in Form von Dysästhesien und Parästhesien der Extremitäten auf, die im behandlungsfreien Intervall persistieren und hinsichtlich Dauer und Intensität mit der applizierten Gesamtdosis zunehmen. Als Folge der sensorischen Beeinträchtigung können funktionelle Störungen, wie Schwierigkeiten beim Schreiben, Zuknöpfen von Kleidungsstücken, Halten von Gegenständen oder bei anderen Tätigkeiten auftreten, die eine feine sensomotorische Koordination erfordern. Nach kumulativen Dosen von ca. 800 mg/m² oder 9 Zyklen mit dem empfohlenen Dosierungsschema liegt das Risiko funktioneller Störungen zwischen 10 und 15 % (66). Nervenbiopsien und neurophysiologische Studien bestätigten, dass es sich bei dieser kumulativen Neurotoxizität um eine rein sensorische Neuropathie ohne Beteiligung motorischer Neurone handelt (72). Im Unterschied zu der mit Cisplatin assoziierten Neurotoxizität und ihrer nicht vorhersehbaren Entwicklung nach Behandlungsende (73,74) erwiesen sich die durch Oxaliplatin ausgelösten Symptome als weitgehend reversibel. Bei Patienten mit funktionellen Störungen wurde durchgehend beobachtet, dass der Zeitraum bis zur Rückbildung der Symptome im Median 12 bis 13 Wochen beträgt (49). Eine erneute Anwendung von Oxaliplatin nach dem Auftreten einer kumulativen Neurotoxizität unter Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie erwies sich als möglich, ohne dass es zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptome kam (75).

Das zeitabhängige Muster der Neuropathieentwicklung unter Oxaliplatin führte zur Entwicklung einer spezifischen Skala, die eine adäquate Skalierung von Dauer und Schwere der Symptome ermöglicht. Diese Skala ist zusammen mit denen der WHO und des NCI in Tab. 1.5 dargestellt.

1.2.8.2 Andere Formen der Toxizität

Abgesehen von einigen einzelnen, jeweils separat zitierten Studien, stammen die im Folgenden dargestellten Daten aus einer Population von 682 Patienten, die insgesamt 4303 Zyklen Oxaliplatin erhalten hatten (76). In dieser Population wurden Patienten mit kolorektalem Karzinom (80 %) und anderen Tumorentitäten (20 %) aus neun Phase II-III-Studien kombiniert. Oxaliplatin wurde als Monotherapie (bei 40 % der Patienten) oder als Kombination mit FU/FA gegeben. In 85 % der Zyklen wurden

Oxaliplatin Dosen von 100-130 mg/m² pro Zyklus und einem Therapieintervall von drei Wochen gegeben.

Tab. 1.5: Neurotoxizitätsskalen

	NCI (neurosensorisch)	WHO	ELOXATIN®- spezifische Skala (6)
Grad 1	Milde Parästhesien, Verlust der tiefen Sehnenreflexe	Parästhesien und/oder abgeschwächte Sehnenreflexe	Kurz anhaltende Parästhesien und/oder Dysästhesien
Grad 2	Mäßige Parästhesien, milder oder mäßiger objektiver Sensibilitätsausfall	Schwere Parästhesien und/oder geringe Schwäche	Parästhesien und/oder Dysästhesien, die im behandlungsfreien Intervall anhalten
Grad 3	Parästhesien mit Einfluss auf die Funktion, schwerer objektiver Sensibilitätsausfall	Intolerable Parästhesien und/oder deutliche motorische Ausfälle	Parästhesien und/oder Dysästhesien mit der Folge funktioneller Störungen
Grad 4	Permanenter Sensibilitätsausfall mit Funktionsstörungen	Paralyse	- / - *

* In der als „Eloxatin®-spezifische Skala“ bezeichneten Skala in der Produktmonographie Eloxatin® werden nur drei verschiedene Toxizitätsgrade unterschieden (6).

Hämatologische Toxizität

Im Ganzen ist die hämatologische Toxizität als mild bis moderat einzustufen (WHO-Grade 1+2). Nur Neutropenie und Thrombozytopenie erreichten in seltenen Fällen die WHO-Grade 3 oder 4 (71, 77). Die Intensität der Thrombozytopenie scheint dosisabhängig zu sein (71). Wurde die Substanz gemeinsam mit FU und Calciumfolinat gegeben, traten Neuro- und Thrombozytopenien häufiger auf (6, 8, 76).

Gastrointestinale Toxizität

Die gastrointestinale Toxizität ist charakterisiert durch Übelkeit und/oder Erbrechen und Diarrhö. Übelkeit und Erbrechen wurden bei den meisten Patienten beobachtet (62). Die Prophylaxe und/oder Behandlung mit stark wirksamen Antiemetika ist

angezeigt (78). Bei kombinierter Verabreichung zusammen mit FU (mit oder ohne Calciumfolinat) waren sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad der Diarrhö gegenüber einer alleinigen Anwendung von FU deutlich erhöht (8, 49).

Renale Toxizität

Insgesamt traten Einschränkungen der Nierenfunktion bei ca. 3 % der behandelten Patienten auf. Toxizität der Grade 3 bis 4 trat bei weniger als 1 % der Patienten auf (10, 77).

Hepatologische Toxizität

Während der Behandlung mit Oxaliplatin traten teilweise Erhöhungen der Leberenzymwerte (Grad 1-2) auf. In randomisierten Studien, in denen die Anwendung von Fluorouracil/Calciumfolinat mit der Kombination von Fluorouracil, Calciumfolinat und Oxaliplatin verglichen wurde, war die Inzidenz von Leberenzymwerterhöhungen (Grad 3-4) jedoch in beiden Gruppen vergleichbar (8, 76).

Mukositis

In der Monotherapie kam es selten zu Schleimhautentzündungen, relativ häufig (WHO-Grade 1+2: 37,8 %, Grade 3+4: 5,8 % der Patienten) aber in der Kombination mit Fluorouracil und Calciumfolinat (49).

Dermatologische Toxizität

Selten kam es unter einer Oxaliplatin-Monotherapie zu einer Ausbildung von Erythemen oder Hautausschlag. Die Inzidenz von dermatologischer Toxizität ist in der Kombination mit Fluorouracil und Calciumfolinat erhöht und erreichte in einer Studie bei 28,7 % der Patienten die Grade 1 und 2, kein Mal jedoch die Grade 3 und 4 (49).

Alopezie

Mäßige Alopezie kam bei 2 % der Patienten unter Oxaliplatin-Monotherapie vor (8). Bei einer Kombinationstherapie mit FU und Calciumfolinat trat Alopezie allerdings häufiger auf (Grad 1: 15,8 %, Grad 2: 1,9 %) (49).

Fieber und Infektionen

Fieber trat bei 3,6 % der Patienten (Monotherapie) auf. In Kombination mit FU wurde bei 36 % der Patienten mäßig ausgeprägtes Fieber beobachtet (8). Zusätzlich wurde über Infektionen vom Grad 1-2 bei 23 % der Patienten berichtet (8, 49).

Ototoxizität

Im Gegensatz zum Cisplatin, das häufig zu Hörschaden führt, kam eine klinisch relevante Ototoxizität nur bei weniger als 1 % der Patienten vor. Schwerwiegende Hörschäden wurden nicht beobachtet (8).

1.3 Dosierungsstrategien

1.3.1 Grundlagen pharmakokinetischer Dosisindividualisierung

Das Ziel einer jeden Arzneimitteltherapie ist eine effektive Therapie mit möglichst keinen oder unerheblichen unerwünschten Wirkungen. Dafür wird bei der Entwicklung eines Arzneistoffes in Phase-I- und II-Studien die möglichst optimale Standarddosis ermittelt. Dabei handelt es sich allerdings größtenteils um Durchschnittswerte, die aus Untersuchungen mit relativ kleinen Probanden- oder Patientenkollektiven gewonnen wurden. Bei den meisten Arzneistoffen ergeben sich aus der generellen Anwendung von Standarddosierungen keine gravierenden klinischen Probleme. Dies gilt jedoch nicht für Substanzen mit enger therapeutischer Breite.

Der erste Schritt zu einer Dosisindividualisierung ist der Bezug zum Körpergewicht oder der Körperoberfläche des Patienten. Individuelle Dosierungen auf der Grundlage des Körpergewichtes werden entweder mit Hilfe des tatsächlichen Körpergewichtes (KG) oder des Idealkörpergewichtes (IKG) vorgenommen, wenn das Gewicht einen starken Einfluss auf Verteilung bzw. Elimination des Arzneistoffs hat. Das IKG bezeichnet dasjenige Körpergewicht, das bei Fettleibigen den überschüssigen Fettanteil außer Acht lässt. Zur Abschätzung des IKG aus der Körpergröße kann die Formel von Devine angewendet werden (5):

$$\text{Frauen: IKG [kg]} = 45,5 \text{ kg} + 0,91 \text{ kg/cm} \cdot (\text{Körpergröße [cm]} - 152 \text{ cm}) \quad \text{Gl 1.1}$$

$$\text{Männer: IKG [kg]} = 50 \text{ kg} + 0,91 \text{ kg/cm} \cdot (\text{Körpergröße [cm]} - 152 \text{ cm}) \quad \text{Gl 1.2}$$

Arzneistoffe mit einer sehr geringen therapeutischen Breite wie z.B. herzwirksame Glykoside, Theophyllin, Antiepileptika, Aminoglykoside und Zytostatika sollten mit noch größerer Umsicht dosiert werden.

Bei Substanzen, die außerdem

- eine hohe interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik und
 - eine Korrelation zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aufweisen,
- bietet sich für eine Optimierung der Dosierung ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) an (79). Für Aminoglykoside und Antiepileptika ist es vielerorts üblich, die Plasmakonzentrationen für eine individuelle Dosierungsoptimierung zu bestimmen.

1.3.2 Konventionelle Dosierungsstrategien in der Onkologie

Aus den oben genannten Gründen sollte der individuellen Dosierung von Zytostatika besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Das beschränkt sich allerdings bei der überwiegenden Zahl von Zytostatika bisher noch auf die Strategie, mit einer Standarddosis zu beginnen und in späteren Zyklen des Individuums die Dosis als Reaktion auf eventuell aufgetretene Toxizität zu reduzieren. In Einzelfällen wie hohem Alter, eingeschränktem Allgemeinzustand des Patienten und/oder eingeschränkter Organfunktion werden auch schon initial Dosisreduzierungen im Rahmen des angewandten Protokolls vorgenommen.

Konventionell wird in der Onkologie nach Körperoberfläche (KOF) dosiert. Für Dosierungen anhand der individuellen Körperoberfläche werden fast ausschließlich die nach der Du Bois-Formel konstruierten Nomogramme zur KOF-Abschätzung benutzt (Du Bois und Du Bois 1916, Gl 1.3). Diese Formel basiert allerdings auf Untersuchungen an lediglich neun Erwachsenen zu Beginn des 20. Jahrhunderts (79).

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = \text{KG (kg)}^{0,425} \cdot \text{Körpergröße (cm)}^{0,725} \cdot 0,007184 \text{ (m}^2\text{/kg/cm)} \quad \text{Gl 1.3}$$

Hintergrund für die Dosierung nach Körperoberfläche sind empirische Beobachtungen, die zeigten, dass die KOF mit vielen physiologischen Parametern, wie Grundumsatz, Organgröße und –leistung korreliert. Daraus wurde gefolgert, dass es auch einen direkten Zusammenhang zwischen der Gesamtclearance des Arzneistoffs und der Körperoberfläche des Patienten gebe. Obwohl das für viele Arzneistoffe - auch Zytostatika - nicht eindeutig belegt ist, wird in der Onkologie bis auf einige Ausnahmen nach KOF dosiert. Das hängt sicher weniger damit zusammen, dass die Onkologen von oben genannter Beziehung überzeugt sind, als mit der Tatsache, dass schon während der Entwicklung eines Zytostatikums und bei den Studien der Phasen I, II und III konventionell mit dieser in der Onkologie üblichen Dosierungsstrategie gearbeitet wird, die nachher in die breite klinischen Anwendung übernommen wird.

Die meisten Zytostatika sind knochenmarktoxisch (myelosuppressiv). Die Myelosuppression äußert sich in einer Leukopenie, eventuell zusätzlich einer Thrombozytopenie und Anämie. Bei ausgeprägten Leukopenien wird oft der nächste Zyklus verschoben oder eine Reduzierung der absoluten Dosis durchgeführt. Beides entspricht einer Dosisreduktion der zytotoxischen Therapie und damit eventuell einer Verringerung der erwünschten Wirkung. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren an dieser Stelle kann die ansonsten nötige Dosisreduktion verhindern.

1.3.3 Pharmakokinetische Dosisindividualisierung in der Onkologie

Wie unter 1.3.1 beschrieben, wäre eine Dosisindividualisierung von Zytostatika anhand von pharmakokinetischen Parametern wünschenswert. Als Zielgrößen sind pharmakokinetische Parameter wie AUC und/oder C_{max} denkbar, mit deren Hilfe die pharmakodynamische Variabilität verringert werden könnte. Leider konnte aber bisher nur bei wenigen Zytostatika ein direkter Zusammenhang zwischen pharmakokinetischen Parametern und der antitumoralen Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Ursache dafür liegt sicher darin, dass für die Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie außer der Pharmakokinetik noch sehr viel mehr Einflussfaktoren eine Rolle spielen. Zuerst ist dabei an tumorbiologische Faktoren zu denken. Zudem können genetisch bedingte Unterschiede erheblich zur Variabilität pharmakokinetischer und/oder pharmakodynamischer Parameter

beitragen (s. 1.3.5). Beispielsweise beeinflussen das Vorkommen von EGF- und VEGF-Rezeptoren, endogene oder exogen erworbene Resistenzmechanismen und die Tumervaskularisierung die Wirksamkeit einer Therapie zusätzlich zu pharmakokinetischen Parametern.

Dennoch können zum heutigen Zeitpunkt drei Beispiele genannt werden, in denen sich pharmakokinetische Dosisindividualisierungen in der Onkologie als nützlich erwiesen haben:

1. Das Therapeutische Drug Monitoring von Methotrexat
2. Dosisanpassung bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter
3. Die AUC-basierte Dosierung von Carboplatin

Therapeutisches Drug Monitoring von Hochdosis-Methotrexat

Das Osteosarkom ist der häufigste primäre maligne Tumor des Skeletts. Für die größtmögliche Heilungschance des Patienten ist eine Entfernung des Tumors Voraussetzung. Die Notwendigkeit einer Chemotherapie ist unbestritten, wobei auch hier die Kombinationschemotherapie einer Monotherapie überlegen ist. Die wirksamsten Substanzen sind hochdosiertes Methotrexat (HD-MTX), Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid.

Als Mittelhochdosistherapie wird die Verabreichung von Methotrexat in einer Dosierung zwischen 100 und 1500 mg/m² definiert, als Hochdosistherapie eine Dosierung über 1500 mg/m². Die Hochdosisanwendung (6-12 g/m²) ist beim Osteosarkom wirksamer als die intermediäre Dosierung (unter 1 g/m²). Die Mittelhochdosis- und HD-MTX-Therapie kann mit erheblicher Toxizität verbunden sein (Myelosuppression, Mukositis, Nephrotoxizität), sodass eine adäquate Begleittherapie obligat erforderlich ist (80). Bei einer MTX-Dosierung > 100 mg/m², mindestens zum Zeitpunkt 24 und 48 h nach MTX-Infusion muss die MTX-Serumkonzentration bestimmt werden, fakultativ bei Risikokonstellation zusätzlich vor MTX-Applikation sowie 12 und 72 h nach MTX-Gabe. In Abhängigkeit von der Methotrexatkonzentration wird dann die Dosierung der Folinatrescue-Therapie ermittelt.

Methotrexat hemmt die Dihydrofolatreduktase und damit die Purinsynthese. Dieser Effekt ist durch die Gabe von Tetrahydrofolsäure antagonisierbar. Die Basis für ein partiell-selektives Rescue der normalen Körperzellen im Vergleich zur Tumorzelle ist

nicht eindeutig geklärt. Standards für Calciumfolinat-Dosierungen je nach MTX-Serumkonzentration sind aber definiert, und ein Therapeutisches Drug Monitoring wird bei der HD-MTX-Therapie überall durchgeführt (80).

Dosisindividualisierung bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter

Die Clearance antileukämischer Arzneimittel unterscheidet sich bei konventioneller Dosierung bei Kindern mit ALL um einen Faktor zwischen 3 und 10.

Evans et al. vermuteten aufgrund dieser Beobachtungen, dass eine Dosisindividualisierung den Behandlungserfolg verbessern könnte, weil dadurch zu niedrige Dosen bei Kindern mit hoher Clearance vermieden werden könnten.

Sie behandelten in ihrer Studie Kinder entweder mit der konventionellen Methotrexatdosierung oder mit einer jeweils an die Clearance angepassten Dosierung. Es zeigte sich, dass die Kinder mit den angepassten Dosierungen bis zur Remission mit signifikant weniger systemischen Therapiekursen behandelt werden mussten und zudem länger in Remission blieben (81).

Dosierung von Carboplatin nach Ziel-AUC

Die Pharmakokinetik von ultrafiltrierbarem Carboplatin bestimmt maßgeblich die Myelotoxizität von Carboplatin. So wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der AUC und der dosislimitierenden Toxizität von Carboplatin - der Thrombozytopenie - festgestellt (82, 83). Damit scheint es in der klinischen Praxis sinnvoll, die Dosierung von Carboplatin nicht wie bei anderen Zytostatika üblich an der Körperoberfläche auszurichten, sondern an der AUC.

Da Carboplatin rasch und größtenteils über die Niere eliminiert wird, hängt die Carboplatin-Clearance (und damit auch die AUC) sehr eng mit der Nierenfunktion des einzelnen Patienten zusammen (84, 85). Wird die Dosis auf die Körperoberfläche bezogen, kann es dadurch bei Patienten mit hoher renaler Elimination zu einer Unterdosierung von Carboplatin und damit einer Gefährdung des Therapieerfolgs und bei Patienten mit grenzwertig niedriger oder pathologisch eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Überdosierung mit schwerer Knochenmarktoxizität kommen. Die Dosierung nach AUC gewährleistet dagegen für jeden Patienten eine optimale Wirkstoffexposition. Der direkte Zusammenhang

zwischen Nierenfunktion und Carboplatin-Clearance ermöglicht dabei die Ermittlung der Carboplatindosis.

Egorin et al. (82) entwickelten zwei Formeln, mit deren Hilfe sich für nicht vorbehandelte und für massiv chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten anhand bestimmter Parameter die für den individuellen Patienten günstigste Dosis errechnen lässt. Eine einfachere Formel, die auf dem Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Clearance beruht, wurde von Calvert et al. entwickelt und prospektiv getestet (86). Sie erlaubt anhand der glomerulären Filtrationsrate die Berechnung der Dosis, die für das Erreichen der angestrebten AUC erforderlich ist:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{Ziel-AUC (mg} \cdot \text{min/mL)} \cdot [\text{GFR (mL/min)} + 25] \quad \text{Gl. 1.4}$$

AUC = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Calvert et al. bestimmten die glomeruläre Filtrationsrate anhand der Clearance von $^{51}\text{Cr-EDTA}$, einer ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminierten Substanz (87). Die Dosisberechnung nach der Calvert-Formel ist für einen weiten Dosisbereich gültig und zuverlässig: Man kann davon ausgehen, dass die tatsächlich gemessene AUC weniger als 10 % von der Ziel-AUC abweicht (87). Die Calvert-Formel ist auch dann zuverlässig, wenn Carboplatin in Kombination mit anderen Zytostatika wie Etoposid, Bleomycin, Cisplatin, Cyclophosphamid oder Ifosfamid eingesetzt wird (88). Calvert et al. empfahlen eine Ziel-AUC von 5-7 mg·min/mL, wobei zwischen einer Ersttherapie, für die eine AUC von 7 mg·min/mL angestrebt werden kann, und stark vorbehandelten Patienten, für die eine Ziel-AUC von 5 mg·min/mL angemessener ist, unterschieden werden sollte.

1.3.4 Potenzial der Populationspharmakokinetik

Ganz allgemein weisen Arzneistoffe eine mehr oder weniger ausgeprägte inter- und intraindividuelle Variabilität in ihrer Pharmakokinetik auf. In der klinischen Praxis ist es jedoch schwierig, von einzelnen Patienten eine genügende Anzahl an Blutproben

für eine verlässliche pharmakokinetische Datenanalyse zu gewinnen. Deshalb gewinnen zunehmend Verfahren an Bedeutung, die neben individuellen Plasmakonzentrationen Erfahrungswerte, sogenannte Populationsparameter, in die Datenanalyse einbeziehen. Die Kombination aus individuellen Beobachtungen und Populationsparametern ermöglicht das Bayes-Theorem, mit dessen Hilfe der wahrscheinlichste Wert für einen Modellparameter ermittelt werden kann (79, 89). Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung des Bayes-Theorems stellt die Verfügbarkeit zuverlässig abgeschätzter Populationsparameter und ihrer Varianzen dar. Dieses gelingt durch populationspharmakokinetische Datenanalyse. Zudem können Faktoren identifiziert werden, welche die Dosis-Konzentrations-Beziehung beeinflussen (Kovariaten) (79). Der Einfluss dieser Faktoren wird mit Hilfe der Populationspharmakokinetik quantifiziert, denn die Kenntnis und die Quantifizierung von Kovariaten stellen gemeinsam eine wichtige Grundlage für die Dosisindividualisierung dar.

1.3.5 Pharmakogenetische Dosisindividualisierung

Genetische Unterschiede können erheblich zur Variabilität pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Parameter beitragen. So sind genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierungsrate von Arzneistoffen nachgewiesen, die durch verschiedene Enzymaktivitäten in der Leber verursacht werden (79). Aber auch in der Onkologie deuten pharmakogenetische und pharmakogenomische Studien darauf hin, dass neue Wege zu einer individualisierten Krebstherapie führen können. So kann die Analyse von genetischen Polymorphismen möglicherweise schon bald eine Hilfe für die Entscheidungen zu einer bestimmten Behandlung sein. Inzwischen wurden verschiedene Studien publiziert, die zeigen, dass bestimmte genetische Polymorphismen mit einem Ansprechen auf eine Chemotherapie korrelieren (90, 91).

Besondere Aufmerksamkeit wird in diesem Zusammenhang einigen DNA-Reparaturgenen, die auch bei Platinkomplexen eine Rolle spielen, geschenkt. Platinhaltige Zytostatika schädigen die DNA durch die Bildung von Platin-DNA-Addukten. Genetische Polymorphismen von DNA-Reparaturgenen führen zu

unterschiedlicher Reparaturaktivität und können Unterschiede im Gesamtüberleben einzelner Krebspatienten unter der gleichen Chemotherapie zur Folge haben. So wurde der Zusammenhang zwischen Polymorphismen der DNA-Reparaturgene XPD und XRCC1 und dem Gesamtüberleben nach einer platinhaltigen Chemotherapie an 103 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) der Stadien III (54 %) und IV (46 %) untersucht (91). Es zeigte sich, dass Patienten mit drei Veränderungen in diesen Genen eine durchschnittliche Überlebensdauer von 6,8 Monaten, diejenigen mit zwei Veränderungen ein Überleben von 11,0 Monaten und die mit nur einer Veränderung ein Überleben von 16,6 Monaten aufwiesen. Diejenigen mit gar keiner Veränderung in diesen beiden Genen wiesen mit 20,4 Monaten das längste durchschnittliche Gesamtüberleben auf. Somit können die Variationen von XPD und XRCC1 als prognostische Faktoren für NSCLC-Patienten, die mit platinhaltiger Chemotherapie behandelt werden, herangezogen werden.

2 Zielsetzung

Wie beschrieben, nimmt Oxaliplatin einen hohen Stellenwert in der Therapie verschiedener Tumoren ein, und das sowohl in der adjuvanten, neoadjuvanten als auch der palliativen Therapie. Dabei wird es überwiegend in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt.

Die bisher übliche Dosierungsstrategie nach Körperoberfläche führt auch bei Oxaliplatin zu einer hohen Variabilität der erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Da pharmakokinetische Parameter und auch individuelle Patientenfaktoren die Wirksamkeit und/oder Toxizität eines Zytostatikums entscheidend beeinflussen können, sollten diese im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Die Ergebnisse sollten dann auf Zusammenhänge mit den beobachteten klinischen Effekten geprüft werden, um daraus gegebenenfalls Ansatzpunkte für die Entwicklung von speziellen Dosierungsstrategien abzuleiten. In diesem Zusammenhang sollte besonders die Neurotoxizität, die in vielen Fällen dosislimitierend ist, untersucht werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter von Oxaliplatin in Ultrafiltrat, Plasma, Vollblut und Erythrozyten
- Ermittlung der Bindungskinetik von Oxaliplatin an Makromoleküle
- Identifizierung patientenspezifischer Einflussfaktoren auf die pharmakokinetischen Parameter, u.a. mit Hilfe der Populationspharmakokinetik
- Erfassung der unerwünschten Wirkungen, ganz besonders der Neurotoxizität von Oxaliplatin
- Ermittlung möglicher Korrelationen zwischen Pharmakokinetik und Toxizität bzw. Tumoransprechen
- Ermittlung möglicher direkter Zusammenhänge zwischen patientenspezifischen Faktoren und Toxizität bzw. Tumoransprechen

3 Studiendesign und Studienpopulationen

Als Kliniken nahmen an dieser Studie das *Sana-Klinikum Remscheid GmbH (SKR)* und die *Innere Klinik und Poliklinik (Tumorforschung)* des *Westdeutschen Tumorzentrums, Essen (WTZE)* teil. Aus dem Bereich *Innere Klinik* des WTZE wurden stationäre und aus der *Poliklinik* des WTZE ambulante Patienten in die Studie aufgenommen.

Es handelt sich um eine multizentrische, nicht-verblindete, nicht-kontrollierte und nicht-randomisierte Phase-IV-Studie. Das Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der Ruhruniversität Bochum, dem Lehrkrankenhaus des Sana Klinikums Remscheid, ausgesprochen.

Eingeschlossen in diese Studie wurden insgesamt 50 Patienten mit fortgeschrittenen, histologisch gesicherten Tumoren des Kolons, des Rektums und des Magens, die eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben hatten. Die Patienten mussten einen Karnofsky-Index ≥ 70 %, eine Hämoglobin-Konzentration von ≥ 10 g/dL, einen Blutdruck von $\geq 100/70$ mm Hg, eine adäquate, durch Labortests bestätigte Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktion und ein Alter von ≥ 18 Jahren haben. Für den Fall einer früheren Chemotherapie mit Oxaliplatin betrug der geforderte Abstand drei Monate vor Aufnahme in diese Studie.

Da die in den drei Kliniken eingesetzten oxaliplatinhaltigen Schemata unterschiedlich waren, werden sie im Folgenden getrennt vorgestellt (Kap. 3.1 bis 3.3).

3.1 Patientenkollektiv I (Sana-Klinikum Remscheid)

Patienten mit kolorektalen Karzinomen werden im Sana-Klinikum Remscheid häufig mit der Dreierkombination aus Oxaliplatin, Fluorouracil und Calciumfolinat behandelt, sofern diese Kombination aus klinischer Sicht indiziert ist und keine Kontraindikationen vorliegen. Sämtliche Remscheider Patienten wurden mit dem sogenannten Büchele-Schema (= FUFOX-Schema) behandelt, das in Tab. 3.1 gezeigt wird.

Die Patienten, die o.g. Therapie als First-Line Therapie erhielten, wurden als **Gruppe I A** bezeichnet (n=7).

Patienten, die in der First-Line bereits mit Fluorouracil/Calciumfolinat behandelt worden waren und aus klinischen Gründen in der Second-Line-Therapie mit dem Büchele-Schema weiterbehandelt wurden, bildeten die **Gruppe I B** (n=14).

Tab. 3.1: Büchele- bzw. FUFOX-Schema

Oxaliplatin	50 mg/m ²	i.v.	2-h-Infusion	Tag 1,8,15,22
Calciumfolinat	500 mg/m ²	i.v.	2-h-Infusion	Tag 1,8,15,22
Fluorouracil	2000 mg/m ²	i.v.	24-h-Infusion	Tag 1,8,15,22
Wiederholung Tag 36				

Die Therapietage 1 bis 22 plus die Pause an Tag 29 werden als ein Zyklus bezeichnet. Der zweite Behandlungs-Zyklus beginnt somit am Tag 36.

Wenn keine medizinischen Gründe dagegen sprachen, wurden sämtliche Patienten zweimal untersucht, einmal während des ersten und einmal während des zweiten Zyklus. Zwischen diesen beiden Untersuchungen lagen durchschnittlich fünf Wochen, das heißt vier Wochen mit wöchentlicher Therapie plus eine therapiefreie Woche.

Zur antiemetischen Prophylaxe wurden standardmäßig Tropisetron und teilweise zusätzlich Dexamethason eingesetzt.

3.2 Patientenkollektiv II (Poliklinik WTZE)

In der Poliklinik des WTZE wurden sechs Patienten mit kolorektalen Karzinomen rekrutiert, die mit einem modifizierten FOLFOX-6-Schema behandelt wurden, das in Tab. 3.2 dargestellt ist.

Von den sechs Patienten liegen Werte aus verschiedenen Behandlungszyklen mit verschiedenen Oxaliplatin-Dosierungen vor. Im Einzelnen wurden die Patienten II 01, II 02, II 06 in allen Zyklen und II 05 im zweiten Zyklus mit der Dosierung 100 mg/m² Oxaliplatin behandelt. Die Patienten II 03, II 04 wurden in allen Zyklen und II 05 im ersten Zyklus mit einer Oxaliplatin-Dosierung von 85 mg/m² behandelt.

Dabei handelte es sich sowohl um First- als auch Second-line-Therapien.

Tab. 3.2: Modifiziertes FOLFOX-6-Schema

Oxaliplatin	85-100 mg/m ²	i.v.	2-h-Infusion	Tag 1
Calciumfolinat	500 mg/m ²	i.v.	2-h-Infusion	Tag 1
Fluorouracil	3000 mg/m ²	i.v.	48-h-Infusion	Tag 1
Wiederholung Tag 15				

3.3 Patientenkollektiv III (Innere Klinik WTZE)

Aus der Inneren Klinik des Westdeutschen Tumorzentrums stammte die dritte Gruppe, bestehend aus 23 Patienten. Das Therapieschema dieser Gruppe setzte sich aus einer Oxaliplatintherapie in Kombination mit dem peroralen Raf-Kinase-Inhibitor BAY 43-9006 (Sorafenib) zusammen und ist in Tab. 3.3 dargestellt. Primärziel der in Essen durchgeführten Studie war die Untersuchung des Sicherheitsprofils von Sorafenib in Kombination mit Oxaliplatin.

Tab. 3.3: Kombinationsschema aus Oxaliplatin und Sorafenib

Oxaliplatin	130 mg/m ²	i.v.	2-h-Infusion	Tag 1
	2 x täglich in			
Sorafenib	verschiedenen	p.o.		ab Tag 4
	Dosierungen			
Wiederholung Tag 22				

Wenn keine medizinischen Gründe dagegen sprachen, erhielten die Patienten im Rahmen dieser Studie jeweils zwei Zyklen der Therapie. Zur antiemetischen Prophylaxe wurden Granisetron und Dexamethason eingesetzt.

Tab. 3.4 zeigt eine Gegenüberstellung der drei verwendeten Schemata in Bezug auf die Therapietage. Bei der heterogenen Gruppe II, in der die Patienten teilweise eine Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m^2 und teilweise eine von 100 mg/m^2 erhielten, ist jeweils der reale Wert der tatsächlich im jeweiligen Zyklus behandelten Patienten angegeben. Markiert sind jeweils diejenigen Therapiezyklen, aus denen Proben für diese Studie zur Verfügung standen.

3.4 Patientenkollektiv für die populationspharmakokinetische Datenanalyse

Zusätzlich zu den 50 Patienten der Gruppen I, II und III wurden in die populationspharmakokinetische Auswertung Daten aus zwei weiteren Patientengruppen einbezogen, die im Folgenden als Gruppen IV und V bezeichnet werden. Die Daten werden in der Dissertation von A. C. Pieck berichtet (92).

- **Gruppe IV** umfasst 14 weitere Patienten aus der Inneren Klinik des WTZE, die auch jeweils mit zwei Zyklen Oxaliplatin/Sorafenib behandelt wurden, wie die Patienten der Gruppe III. Auch bezüglich der Vorbehandlung waren diese am besten vergleichbar mit Gruppe III und unterschieden sich von dieser nur hinsichtlich der Tumorentität, an der sie erkrankt waren: Im Gegensatz zu den Patienten der Gruppe III handelte es sich um verschiedene Tumorentitäten, jedoch nicht kolorektale Karzinome.
- Darüber hinaus gingen vier weitere Patienten der Universitätsklinik Halle als **Gruppe V** in die Untersuchungen ein. Diese wurden mit 60 mg/m^2 Oxaliplatin wöchentlich in verschiedenen Kombinationsregimen behandelt. Es handelt sich um zwei Patienten mit Kolonkarzinom, einen Patienten mit Magenkarzinom und einen Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom.

Somit gingen Daten von insgesamt 68 Patienten mit vier verschiedenen oxaliplatinhaltigen Therapieschemata in die populationspharmakokinetische Auswertung ein (s. Tab. 3.5).

Tab. 3.4: Gegenüberstellung der verschiedenen oxaliplatinhaltigen Schemata

Therapie- tag	FUFOX Schema Gruppe I				mod. FOLFOX-6-Schema Gruppe II				Oxaliplatin + Sorafenib Gruppe III			
	D _{Ox}	D _{ox,kum}	D _{FU}	n	D _{Ox}	D _{ox,kum}	D _{FU}	n	D _{Ox}	D _{ox,kum}	D _{FU}	n
	Zyklus 1				Zyklus 1				Zyklus 1			
1	50	50	2000	7	100	100	3000	1	130	130	0	21
8	50	100	2000	5	Pause							
15	50	150	2000	6	Zyklus 2				Pause			
					85-100	170-200	3000	2				
22	50	200	2000	3	Pause				Zyklus 2			
									130	260	0	19
29	Pause				Zyklus 3							
					100	285	3000	1				
36	Zyklus 2				Pause				Pause			
	50	250	2000	5								
43	50	300	2000	4	Zyklus 4				Zyklus 3			
								0	130	390	0	0
50	50	350	2000	5	Pause							
57	50	400	2000	2	Zyklus 5				Pause			
					100	500	3000	1				
64	Pause				Pause				Zyklus 4			
	50*	250*	2000	1*					130	520	0	0
71	Zyklus 3				Zyklus 6							
	50	450		0					0			
78	50	500		0	Pause							
85	50	550		0	Zyklus 7							
					85	595	3000	1				
92	50	600		0	Pause							
107**	Pause				Pause							
	50**	400**	2000	1**								

D_{Ox} = Dosis Oxaliplatin an diesem Therapietag (mg/m²)

D_{ox, kum} = Kumulative Dosis Oxaliplatin incl. Dieses Therapietages (mg/m²)

D_{FU} = FU – Dosierung an diesem Therapietag (mg/m²)

n = Anzahl der Patienten

Patient I 01 hatte wegen eines Infektes eine längere Therapiepause, deshalb begann er seinen zweiten Therapiezyklus erst an Tag 64.

** Patient I 07 hatte wegen eines Paravasats eine längere Therapiepause und wurde erst an Tag 107 zum zweiten Mal pharmakokinetisch untersucht.

Tab. 3.5: Oxaliplatinhaltige Therapieschemata, die in die populationspharmakokinetische Datenanalyse eingingen

Therapieschema	Patientengruppen	Oxaliplatin-Dosierung	Anzahl Patienten
1	I	50 mg/m ² über 2 h, wöchentlich	21
2	II	85-100 mg/m ² über 2 h, zweiwöchentlich	6
3	III, IV	130 mg/m ² über 2 h, dreiwöchentlich	37
4	V	60 mg/m ² über 2 h, wöchentlich	4

4 Material und Methoden

4.1 Material

4.1.1 Chemikalien und Reagenzien

Oxaliplatin	Sanofi-Synthelabo, Gentilly, Frankreich
Salpetersäure 65 % (V/V)	Merck, Darmstadt
Ethanol 96 % (V/V)	Merck, Darmstadt
Purelab Plus®-Wasser	USF Reinstwassersysteme, Ransbach-Baumbach
Argon 4.6	Air Product, Hattingen
PBS-Puffer pH 7,2	Apotheke des Sana Klinikums Remscheid und Apotheke des Universitätsklinikums Essen
Triton X-100	Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim
Tris (= 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-propan-1,3-diol)	Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim
Polymorphprep®	LIFE TECHNOLOGIES Overseas GmbH, Karlsruhe

4.1.2 Einmalmaterialien

S-Monovetten® 2,7 mL KE (mit 1,6 mg K ₂ EDTA/mL Blut)	Sarstedt, Nümbrecht
S-Monovetten® 9 mL KE (mit 1,6 mg K ₂ EDTA/mL Blut)	Sarstedt, Nümbrecht
Einmalspritze Injekt 10 mL	Braun Melsungen AG, Melsungen
Sterican® Einmal-Injektionskanüle	Braun Melsungen AG, Melsungen
Centrifree®	Millipore GmbH, Eschborn
Centrisart® I, CUT-OFF 10.000	Sartorius AG, Göttingen
Multi-Adapter (steril)	Sarstedt, Nümbrecht
PP-Röhrchen, steril, 50 mL	Greiner bio-one GmbH, Frickenhausen
PP-Röhrchen, steril, 15 mL	
Mikro-Schraubröhrchen 2 mL	Sarstedt, Nümbrecht
Falcon TRANSFER PIPET 3 mL	Becton Dickinson Labware, NJ, USA
Graphitrohre, pyrolytisch beschichtet	Varian, Darmstadt
Platin-Hohlkathodenlampe (UltraA®-Lampe)	Varian, Darmstadt

4.1.3 Puffer und Lösungen

PBS-Lösung (Phosphate buffered saline):

Natriumchlorid	8,0 g
Dinatriumhydrogenphosphat · 2 H ₂ O	1,4 g
Kaliumdihydrogenphosphat	0,2 g
Kaliumchlorid	0,2 g
Aqua dem.	ad 1000,0 mL

Salpetersäure 6,5 % (V/V)

Salpetersäure 65 % (V/V)	100 mL
Purelab Plus [®] -Wasser	ad 1000,0 mL

Triton-Lösung 1 % (V/V)

Triton-X-100	2,5 mL
Purelab Plus [®] -Wasser	ad 250,0 mL

Oxaliplatin-Stammlösung (SL)

Oxaliplatin	20,4 mg
Purelab Plus [®] -Wasser	ad 10,0 mL

Oxaliplatin-Arbeitslösung (AL)

Oxaliplatin-Stammlösung	100 µL
Purelab Plus [®] -Wasser	ad 10,0 mL

4.1.4 Geräte

Purelab Plus [®] -Wasseraufbereitungsanlage	USF Reinstwassersysteme, Ransbach-Baumbach
VoluMate [®] Pipetten	Mettler-Toledo GmbH & Co, Gießen
Eppendorf Pipetten (0-200 µL, 100-1000 µL)	Eppendorf AG, Hamburg
Beckman Microfuge [®] Lite Centrifuge	Beckman Instruments, California, USA
Zentrifuge Allegra [®] 21 R	Beckman Instruments, California, USA
Zentrifuge Rotanta [®] 96 R	Hettich GmbH & Co KG, Tuttlingen
Zentrifuge Universal 30 F	Hettich GmbH & Co KG, Tuttlingen
Elektronische Präzisionswaage Kern 770	Gottl. Kern & Sohn, Albstadt
Wasserbad Büchi 461	Büchi, Schweiz
Atomabsorptionsspektrometer	Varian, Darmstadt
Spektrometer SpectrAA [®] Zeeman 220	
Graphitrohratomisator GTA 100	
Autosampler PSD 100	
Dell Computer: Software SpectrAA [®] 220, Version 2.20	
UV/VIS-Spektrophotometer	Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Ultrospec [®] 2100 pro	
Ultraschallbad	Bandelin, Berlin

4.2 Probensammlung und –aufarbeitung

Da Probensammlung und –aufarbeitung für alle drei Gruppen leicht unterschiedlich erfolgten, werden sie nachfolgend einzeln vorgestellt.

Für alle drei Gruppen gleich war die Bestimmung der Platinkonzentration in den Erythrozyten:

Basierend auf der Platinkonzentration in Vollblut und Plasma und dem Hämatokrit (Hkt) der Patienten wurde die Platinkonzentration in den Erythrozyten nach folgender Formel berechnet:

$$C_{\text{Erythrozyten}} = \frac{C_{\text{Vollblut}} - [C_{\text{Plasma}} \cdot (1 - \text{Hkt})]}{\text{Hkt}} \quad \text{Gl. 4.1}$$

4.2.1 Gruppe I (Remscheid)

Zusätzlich zu den Proben für die klinischen Untersuchungen wurden nach dem in Tab. 4.1 dargestellten Probenentnahmeprotokoll jeweils **6 Blutproben** in je **zwei Therapiezyklen** entnommen.

Tab. 4.1: Probenentnahmeprotokoll der Gruppe I (Remscheid)

Probennummer	Zeit	Volumen (ml)	Probenaufarbeitung
1	Vor Infusion	20	P, U, E
2	0 h = Infusionsende	5	P, U, E
3	0,5 h nach Inf.ende	5	P, U, E
4	1 h nach Inf.ende	5	P, U, E
5	2 h nach Inf.ende	20	P, U, E
6	24 h nach Inf.ende	20	P, U, E

E = Erythrozytenprobe; P = Plasmaprobe; U = Ultrafiltratprobe

Der genaue Zeitpunkt jeder Blutprobe wurde im Probenentnahmeprotokoll vermerkt. Die Oxaliplatininfusion erfolgte immer über ein zentrales Portsystem. Die Blutabnahme erfolgte peripher aus einer Armvene, sodass Fehler durch Kontamination ausgeschlossen werden konnten. Aus allen Blutproben wurden für die

pharmakokinetischen Untersuchungen Plasma und Ultrafiltrat gewonnen, aus den Blutproben 1, 5 und 6 zusätzlich Leukozyten. Die Blutproben wurden in den meisten Fällen sofort nach der Entnahme weiterverarbeitet, um Umverteilungsvorgänge zu vermeiden. In den wenigen Fällen, wo dies nur bedingt möglich war, wurden die Proben kühl gelagert. Für die Vollblutprobe, deren Platinkonzentration zur Berechnung der Konzentration in den Erythrozyten bestimmt wurde, wurden ca. 2 x 500 µL der Blutprobe aliquotiert. Das Blutplasma wurde durch Zentrifugation des verbleibenden Blutvolumens (5 min, 3200 g, 4 °C) erhalten. 2 x 200 µL der Plasmaprobe wurden aliquotiert. Zur Gewinnung des Ultrafiltrats wurden 2 x 1 mL des zuvor gewonnenen Plasmas in ein Centrifree®-Röhrchen gefüllt und für 20 Minuten bei 2000 g und 4 °C zentrifugiert. Das gesamte Ultrafiltrat wurde in die Probenröhrchen abgefüllt. Direkt nach der Aufarbeitung wurden die einzelnen Proben bei mindestens -20 °C eingefroren. Sämtliche Proben wurden auf Trockeneis persönlich zum Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn, Klinische Pharmazie gebracht und dort wieder bei mindestens -20 °C gelagert, bevor die analytischen Messungen vorgenommen wurden.

4.2.2 Gruppe II (Poliklinik WTZE)

In dieser Gruppe sollten nach dem in Tab. 4.2 dargestellten Probenentnahmeprotokoll jeweils **8 Blutproben** in **verschiedenen Therapiezyklen** entnommen werden.

Tab. 4.2: Probenentnahmeprotokoll der Gruppe II (Poliklinik WTZE)

Probennummer	Zeit	Volumen [mL]	Probenaufarbeitung
1	0-Wert	3	P, U, E
2	Infusionsende	3	P, U, E
3	30 min. nach Inf.ende	3	P, U, E
4	1 h nach Inf.ende	3	P, U, E
5	2 h nach Inf.ende	3	P, U, E
6	4 h nach Inf.ende	3	P, U, E
7	24 h nach Inf.ende	3	P, U, E,
8	48 h nach Inf.ende	3	P, U, E

E = Erythrozytenprobe; P = Plasmaprobe; U = Ultrafiltratprobe

Da es sich bei diesem Patientenkollektiv um ambulante Patienten mit relativ gutem Allgemeinzustand und hoher Mobilität handelte, konnten die ursprünglich geplanten Blutabnahmen nicht immer realisiert werden.

Probenaufarbeitung, -lagerung und -transport erfolgten wie unter 4.2.3 beschrieben.

4.2.3 Patienten Gruppe III (Innere Klinik WTZE)

Den Patienten der Gruppe III wurden in **zwei Behandlungszyklen** jeweils **13 Blutproben** entnommen (s. Tab. 4.3):

Tab. 4.3: Probenentnahmeprotokoll der Gruppe III (Innere Klinik WTZE)

Probennummer	Zeit	Volumen [mL]	Probenaufarbeitung
1	0-Wert	3	P, U, E
2	1 h nach Infusionsbeginn (= während der Infusion)	3	P, U, E
3	2 h nach Infusionsbeginn (= direkt nach Infusionsende)	3	P, U, E
4	2,25 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
5	2,5 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
6	2,75 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
7	3 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
8	4 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
9	6 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
10	8 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
11	12 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
12	24 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E
13	48 h nach Infusionsbeginn	3	P, U, E

E = Erythrozytenprobe; P = Plasmaprobe; U = Ultrafiltratprobe

Oxaliplatin wurde im Rahmen dieser Studie gelöst in 5 %iger Glucoselösung in Form einer zweistündigen, intravenösen Infusion appliziert.

Um eine Kontamination der Proben mit Oxaliplatin aus der Infusionslösung zu vermeiden, wurden vor der eigentlichen Probenentnahme jeweils 1-2 mL Blut aufgezogen und verworfen.

Bei einigen Patienten fanden weitere Abnahmen einige Tage oder Wochen nach der Oxaliplatin-Infusion statt, die ebenfalls in die Untersuchung einfließen. Für alle Proben wurden jeweils die realen Zeitpunkte dokumentiert und für die

pharmakokinetischen Auswertungen herangezogen. Alle Blutproben wurden direkt nach der Abnahme auf Eis gelagert und innerhalb einer Stunde aufbereitet, um Umverteilungsvorgänge zwischen verschiedenen Blutbestandteilen und das Fortschreiten der Proteinbindung zu unterbinden.

Aus den Blutproben wurden für die pharmakokinetischen Untersuchungen Plasma und Ultrafiltrat gewonnen. Für die Vollblutproben, deren Platinkonzentration zur Berechnung der Konzentration in den Erythrozyten bestimmt wurde, wurden 2 x 200 µL der Blutprobe aliquotiert. Das Blutplasma wurde durch Zentrifugation des verbleibenden Blutvolumens (5 min, 3200 g, 4 °C) erhalten. Aliquotiert wurden 2 x 200 µL der gewonnenen Plasmaprobe. Zur Gewinnung des Ultrafiltrats wurde ca. 1 mL des zuvor gewonnenen Plasmas in ein Centrisart[®]-Ultrafiltrationssystem gegeben und für 20 Minuten bei 2000 g und 4 °C zentrifugiert. Für die spätere Bestimmung wurden 2 x 50 µL aliquotiert.

Direkt nach der Aufarbeitung wurden die erhaltenen Proben eingefroren und bei -20 °C gelagert. Der Probentransport vom Tumorzentrum in Essen zum Pharmazeutischen Institut in Bonn, wo die weitere Aufarbeitung und quantitative Bestimmung stattfand, erfolgte auf Trockeneis.

4.3 Platinanalytik mittels flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie

Eine geeignete Methode, Metallspuren in biologischen Matrices zu detektieren und quantifizieren, ist die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS). Durch starkes Erhitzen einer Probe werden die Atome in den gasförmigen Aggregatzustand gebracht. Sie können bestimmte Energiebeträge aufnehmen und nach einer sehr kurzen Anregungszeit in Form von Strahlung wieder abgeben. Zur Anregung wird Licht mit der gleichen Wellenlänge verwendet, das auch von dem zu bestimmenden Element im angeregten Zustand emittiert wird. Der Zusammenhang zwischen der Absorption des Lichtstrahls durch die Probe und der Konzentration der Metallatome wird durch das Lambert-Beer'sche Gesetz beschrieben, wonach die Abnahme der Lichtintensität durch Absorption der Konzentration der zu bestimmenden Substanz

proportional ist. Das Gesetz gilt nur bei Messungen im linearen Bereich und bei einer definierten Schichtdicke.

$$A = \log \frac{I_0}{I} = k \cdot d \cdot c \quad \text{Gl. 4.2}$$

- A : Absorption
I₀ : Lichtintensität des eingestrahltten Lichtes
I : Lichtintensität nach Durchgang durch die Probe
k : Absorptionskoeffizient
d : Schichtdicke
c : Konzentration in der Probe

Zur Messung wird die Probelösung in der Flamme eines Bunsenbrenners atomisiert, oder es wird anstelle des Brenners eine Graphitrohrküvette verwendet, die durch Anlegen hoher Stromstärken aufgeheizt wird. Bei der Graphitrohrfentechnik (GF-AAS) bleibt die atomisierte Probe im geschlossenen Küvettenvolumen und wird nicht durch den Gasstrom aus der Küvette mitgerissen. Dadurch absorbiert eine größere Zahl von Probeatomen das Licht der Hohlkathodenlampe und die Nachweisgrenze wird reduziert. Durch die hohe Empfindlichkeit ist diese Methode gut für die Analytik biologischer Flüssigkeiten mit niedrigen Konzentrationen geeignet.

4.3.1 Messbedingungen

Zur quantitativen Bestimmung von Platin in Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut wurde eine von Kloft et al. entwickelte und validierte Methode in modifizierter Form angewandt (93). Die Messungen wurden an einem flammenlosen Atomabsorptionsspektrometer SpectrAA[®] 220 mit Graphitrohrfentechnik durchgeführt. Argon diente als Schutzgas, um eine Selbstentzündung des Graphitrohrs beim Aufheizen zu vermeiden. Um eine Störung der Signalaufnahme zu vermeiden, wurde der Argonstrom während der Atomisierung unterbrochen. Durch ein geeignetes Temperaturprogramm wurde die Probe zunächst verdampft (Trocknungsphase), dann leichtflüchtige Bestandteile der Probenmatrix entfernt (Vorveraschung) und schließlich die Probe verascht und atomisiert. Je nach

Probenmatrix und Verdünnungsfaktor der Proben wurde das Temperaturprogramm leicht variiert. Vollblutproben oder Proben mit niedrigen Verdünnungsfaktoren, die entsprechend mehr potentiell störende Begleitsubstanzen wie z.B. Proteine enthielten, wurden mit höheren Temperaturen und/oder für einen längeren Zeitraum verascht. Nach der Atomisierung wurde noch eine Reinigungsphase durchgeführt und das Graphitrohr wieder abgekühlt. Tab. 4.2 gibt einen Überblick über das verwendete Temperaturprogramm.

Tab. 4.4: Temperaturprogramm der GF-AAS

Schritt	Phasen	Temperatur [°C]	Zeit [s]	Argonstrom [L/min]	Signalaufnahme
1	Trocknung	95	5,0	3,0	nein
2		110	60,0	3,0	nein
3		120	10,0	3,0	nein
4	Vorveraschung	650	15,0	3,0	nein
5		650	20,0	3,0	nein
6	Veraschung	1300-1700*	10,0	3,0	nein
7		1300-1700*	5,0	3,0	nein
8		1300-1700*	2,0	0,0	nein
9	Atomisierung	2700	0,7	0,0	ja
10		2700	2,0	0,0	ja
11	Reinigung	2700	2,0	3,0	nein

* Die Veraschungstemperaturen wurden matrix- und konzentrationsabhängig variiert. (s. Text)

Als elementspezifische Lichtquelle wurde eine Platinhohlkathodenlampe (Lampenstrom 10 mA) verwendet. Das Signal wurde bei 265,9 nm, der Resonanzlinie von Platin, unter Verwendung eines Photomultipliers aufgenommen. Zur Korrektur der Untergrundabsorption, die aus Streuung an Partikeln und Absorption durch organische Moleküle zustande kommt, wurde der Zeeman-Effekt ausgenutzt. Die Probe wurde sowohl bei angeschaltetem als auch bei abgeschaltetem Magnetfeld gemessen. Bei abgeschaltetem Magnetfeld wurden die

Absorptionen des Elements und die des Hintergrunds gemessen. Bei angeschaltetem Magnetfeld wurde nur die Absorption des Hintergrunds gemessen, da die Elementlinie durch das angelegte Magnetfeld verschoben wurde. Die Differenz aus diesen beiden Messungen ergab dann die Intensität des Elementsignals.

4.3.2 Kalibrierung

Für die Bestimmung der Platinkonzentration wurde vor jeder Messung eine matrixadaptierte Kalibrierreihe im Bereich von 5-50 ng/mL erstellt. Der Kalibrierstandard der höchsten Konzentration (50 ng/mL) wurde aus der Oxaliplatin-Arbeitslösung (AL) hergestellt, die weiteren Standards wurden aus dieser Standard-Lösung und platinfreier Matrix vom Autosampler generiert.

Aus den Mittelwerten der Peakhöhen des Absorptionssignals abzüglich des Nullwertes, der der Absorption des Hintergrundes entspricht, wurde mittels linearer Regression eine Kalibriergerade berechnet, die dann zur Bestimmung der Platinkonzentration in den Proben diente. Durch Veränderungen des Graphitrohrs konnte es zur Abnahme des Messsignals bzw. zur Zunahme von Hintergrundsignalen kommen. Um eine korrekte Messung zu gewährleisten, erfolgte daher spätestens nach 50 Proben eine Rekalibrierung.

Das Injektionsvolumen pro Messung betrug 20 µL. Die Bestimmung der Standards und der Proben erfolgte im „PROMT (Precision optimized measurement time)-height“-Modus, d.h. alle Proben wurden mindestens doppelt vermessen, bei einer Abweichung der Messsignale > 5 % folgte eine dritte Bestimmung und, falls erforderlich noch eine vierte Messung. Lag die Standardabweichung dann nicht unter 15 %, wurde die entsprechende Probe im folgenden Analysenlauf erneut vermessen. Die Bestimmungsgrenzen der verwendeten Methode lagen jeweils bei der Konzentration des untersten Kalibrators, d.h. 50 ng/mL für Vollblutproben, 20 ng/mL für Plasmaproben und 5 ng/mL für Ultrafiltratproben.

4.3.3 Vorbereitung des Probenmaterials

Die Probenaufarbeitung erfolgte matrix- und konzentrationsabhängig. Je nach Abnahmezeitpunkt der Blutproben und dem somit zu erwartenden Konzentrationsbereich wurden unterschiedliche Verdünnungen hergestellt, deren Endkonzentrationen innerhalb des Kalibrierbereichs lagen.

Vollblutproben wurden zunächst mit konzentrierter Salpetersäure versetzt und auf dem Wasserbad bei 60 °C erwärmt. Durch Zellyse ergab sich nach ca. 20 min eine klare Lösung, die mit 1 %-iger Triton X-100-Lösung aufgefüllt wurde. Die Vorbereitung der Plasmaproben erfolgte durch Verdünnen mit 1 %-iger Triton X-100-Lösung, die der Ultrafiltratproben durch Verdünnen mit 6,5 %-iger Salpetersäure. Tab. 4.5 gibt eine Übersicht über die Volumina der eingesetzten Lösungen.

Tab. 4.5: Probenaufarbeitungsprotokoll zur Bestimmung von Platin

Matrix	Konzentrationsbereich [ng/mL]	Probe [μ L]	HNO ₃ (konz.) [μ L]	HNO ₃ 6,5 % [μ L]	Triton-Lsg. [μ L]	Verdünnungsfaktor
Vollblut	200 – 2000	25	225	n.e.	750	40
Vollblut	50 – 500	25	125	n.e.	100	10
Plasma	200 – 2000	25	n.e.	n.e.	975	40
Plasma	20 – 200	25	n.e.	n.e.	75	4
Ultrafiltrat	50 – 500	25	n.e.	225	n.e.	10
Ultrafiltrat	5 – 50	100	n.e.	n.e.	n.e.	1

n.e.: nicht eingesetzt

Je nach Abnahmezeitpunkt ergaben sich verschiedene Verdünnungsfaktoren für die Patientenproben (Tab. 4.6).

Tab. 4.6: Verdünnungsfaktoren für Patientenproben

Zeit nach Infusionsbeginn (h)	Vollblut	Plasma	Ultrafiltrat
0	10	4	1
2-4	40	40	10
6-24	40	40	1
26	40	40	1

4.3.4 Qualitätssicherung

Die Qualität der Messungen wurde durch die Kalibrierung und die Qualitätssicherung mittels „Spiked-Quality-Controls“ (SQC) und „Processed-Quality-Controls“ (PQC) gesichert.

Die PQC-Proben wurden aus der Arbeitslösung durch Verdünnen mit einer Matrix / Triton- bzw. Matrix / Salpetersäure-Lösung hergestellt. Die Konzentrationen dieser Proben (5, 25, 50, 100, 200 ng/mL) entsprachen den Konzentrationen der Patientenproben, wenn man die Verdünnungsfaktoren ($VF = 1, 4, 10$ oder 40) berücksichtigt, mit denen diese aufbereitet wurden. Die generierten PQC-Proben wurden mit den entsprechenden Konzentrationen gekennzeichnet, zu $200 \mu\text{L}$ aliquotiert und bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ eingefroren. Im Analysenlauf wurden die PQC-Proben ohne weitere Verdünnung vermessen und dienten der Prüfung des Messsystems an verschiedenen Messtagen.

Die Herstellung der SQC-Proben erfolgte durch Mischen von AL mit unverdünnter Matrix. Die SQC-Proben wurden in den Konzentrationen 5 bis 4000 ng/mL hergestellt, um den tatsächlichen Konzentrationsbereich der Proben zu repräsentieren. Vor der Messung wurden die SQC-Proben dann wie die zu vermessenden Patientenproben mit Triton-Lösung bzw. Salpetersäure auf Endkonzentrationen innerhalb des Kalibrierbereichs ($5 - 50 \text{ ng/mL}$) verdünnt. Sie dienten somit zur Überprüfung der Probenvorbereitungsqualität an dem jeweiligen Messtag.

Tab. 4.7 gibt eine Übersicht über die bei den verschiedenen Verdünnungsfaktoren der Proben eingesetzten Qualitätssicherungsproben.

Tab. 4.7 Konzentrationen der eingesetzten Qualitätskontrollproben in ng/mL

	Plasma		Ultrafiltrat		Vollblut	
	VF = 40	VF = 4	VF = 10	VF = 1	VF = 40	VF = 10
PQC	200	20	50	5	200	50
	1000	100	250	25	1000	100
	2000	200	500	50	2000	200
	4000	400	1000	1000	4000	400
SQC	200	20	50	5	200	50
	1000	100	250	25	1000	100
	2000	200	500	50	2000	200
	4000	400	1000	1000	4000	400

VF = Verdünnungsfaktor

Gemäß den Anforderungen an die Validierung bioanalytischer Messmethoden durfte der relative Fehler (Richtigkeit) und Variationskoeffizient (Präzision) für die Kalibratoren 15 % (bzw. 20 % für den untersten Kalibrator) nicht übersteigen. Außerdem mussten 67 % aller QC-Proben innerhalb von 15 % (bzw. 20 % im Bereich der Bestimmungsgrenze) ihres Nominalwertes liegen. Präzision und Richtigkeit wurden über den gesamten Zeitraum der in dieser Arbeit durchgeführten Messungen bestimmt. In Tab. 4.8 sind die Ergebnisse für Kalibratoren, SQC- und PQC-Proben dargestellt.

Tab. 4.8: Richtigkeit (RE in %) und Präzision (CV in %) der Kalibratoren, SQC- und PQC-Proben in Vollblut, Plasma und Ultrafiltrat

	Kalibratoren	PQC	SQC
Relativer Fehler [%]			
Vollblut			
50-500 ng/mL	0,2 – 1,6	0,3 – 14,1	2,4 – 12,1
200-2000 ng/mL	0,9 – 8,9	0,04 – 3,3	3,0 – 6,8
Plasma			
20-200 ng/mL	0,4 – 14,2	0,5 – 9,9	2,5 – 18,5
200-2000 ng/mL	0,7 – 5,0	0,2 – 6,7	0,3 – 4,8
Ultrafiltrat			
5-50 ng/mL*	0,3 – 3,6	1,1 – 4,6	
50-500 ng/mL	0,1 – 4,0	0,1 – 9,6	0,6 – 10,3
Relative Standardabweichung [%]			
Vollblut			
50-500 ng/mL	1,8 – 13,1	1,3 – 13,1	3,3 – 14,1
200-2000 ng/mL	1,6 – 9,1	4,1 – 13,3	6,2 – 13,7
Plasma			
20-200 ng/mL	0,1 – 3,8	4,2 – 7,7	4,2 – 10,8
200-2000 ng/mL	0,7 – 5,2	6,5 – 12,3	6,1 – 12,8
Ultrafiltrat			
5-50 ng/mL*	0,8 – 12,0	5,8 – 12,8	
50-500 ng/mL	0,9 – 5,8	5,9 – 11,7	5,0 – 11,1

* Ultrafiltratproben im Bereich von 5-50 ng/mL wurden ohne Aufarbeitung vermessen; daher gab es keine Unterscheidung zwischen PQC- und SQC-Proben.

4.4 Pharmakokinetische Datenanalyse

4.4.1 Allgemeines

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der quantitativen Beschreibung der nach Applikation eines Arzneistoffs im Körper ablaufenden Prozesse wie Resorption,

Verteilung, Exkretion und Metabolisierung. Dazu werden die Konzentrationen des Arzneistoffs im Blut, Blutfraktionen oder auch anderen Körperflüssigkeiten wie Urin bestimmt. An dieser Stelle setzt die pharmakokinetische Datenanalyse ein: Mit Hilfe der ermittelten Konzentrations-Zeit-Verläufe lassen sich pharmakokinetische Parameter berechnen, die die einzelnen Prozesse charakterisieren. Mathematisch handelt es sich dabei um eine Datenreduktion, weil eine Vielzahl von Messwerten zu pharmakokinetischen Größen umgerechnet werden. Grundsätzlich kann man dabei unterschiedlich vorgehen:

- Man kann ein pharmakokinetisches Modell wählen und dann die Konzentrationen unter Annahme dieses Modells analysieren (**modellabhängige Datenanalyse**).
- Alternativ kann man die terminale Steigung und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{∞}) direkt aus der Kurve ermitteln und daraus die pharmakokinetischen Parameter errechnen (**modellunabhängige Datenanalyse**) (79).

4.4.2 Modellabhängige Datenanalyse

Die modellabhängige Datenanalyse basiert auf Kompartiment-Modellen. Dabei wird der Körper in ein System von imaginären Kompartimenten eingeteilt, die miteinander in Beziehung stehen. In jedem Kompartiment verteilt sich der Arzneistoff spontan und gleichmäßig. Jeder Transportprozess in und aus einem Kompartiment besitzt eine eigene Kinetik, die durch Geschwindigkeitskonstanten charakterisiert werden können. Man unterscheidet das zentrale Kompartiment, in das der Arzneistoff aufgenommen wird und über das er das System verlässt, und periphere Kompartimente, in die der Arzneistoff nur über das zentrale Kompartiment gelangen kann. Physiologisch umfasst das zentrale Kompartiment das Plasma und gut durchblutete Körperareale wie z.B. Gehirn oder Leber. Weniger durchblutete Areale wie z.B. Fettgewebe oder Haut werden als peripheres Kompartiment angesehen. Bei Körperarealen, die durch den Arzneistoff noch schlechter erreicht werden, bzw. in denen er sogar kumulieren kann, weil er sie nur langsam wieder verlässt, wie

Knochen, Knorpel, Haare oder Zähne werden als tiefes peripheres Kompartiment bezeichnet.

Zur Auswahl eines geeigneten pharmakokinetischen Kompartiment-Modells muss neben der Anzahl der Kompartimente, in die sich der Arzneistoff verteilt, auch die Inputkinetik, die sich durch die Art der Applikation definiert, und die Outputkinetik, die sich über den Eliminationsweg definiert, berücksichtigt werden. Für jedes Modell können dann die Modellgleichungen definiert werden, die die Konzentrations-Zeit-Verläufe in den einzelnen Kompartimenten beschreiben. Die modellabhängige Datenanalyse beinhaltet die optimale Abschätzung der Modellparameter. Im Gegensatz zur modellunabhängigen Datenanalyse kann die Abschätzung der Modellparameter nur mit einer geeigneten Computersoftware durchgeführt werden.

Ziel dieser Studie war es, die Platinkonzentrations-Zeit-Profile von Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut modellabhängig pharmakokinetisch auszuwerten. Angewendet wurde dafür die validierte Software WinNonlin Pro, Version 4.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, USA).

Dabei wurde nach folgenden Schritten vorgegangen (79):

1. Auswahl eines geeigneten Modells
2. Abschätzung der Initialwerte
3. Kurvenanpassung
4. Modellvergleich
5. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter

1. Auswahl eines geeigneten Modells

Zunächst wurden die Konzentrations-Zeit-Verläufe der verschiedenen Matrices halblogarithmisch dargestellt, um den Phasenverlauf beurteilen zu können. Es zeigte sich, dass für Plasma und Ultrafiltrat ein Zwei- oder Drei-Kompartiment-Modell mit einer Kinetik 0. Ordnung für die i.v. Applikation und einer Kinetik 1. Ordnung für die Verteilung und Elimination zugrunde gelegt werden konnte. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde einheitlich das Zwei-Kompartiment-Modell gewählt.

Hier fiel bereits auf, dass die Erythrozytenkonzentrations-Zeit-Verläufe nicht nach dem gleichen Modell ausgewertet werden konnten (s. 4.4.3).

2. und 3. Abschätzung der Initialwerte und Kurvenanpassung

Um die Modellgleichung der ausgewählten Kompartiment-Modelle möglichst gut an den experimentell ermittelten Konzentrations-Zeit-Verlauf anzupassen, wurde eine Kurvenanpassung (Curve fitting) durchgeführt, bei der es sich mathematisch um eine nichtlineare Regression handelt. Für das Curve fitting müssen Initialwerte für die Modellparameter (Koeffizienten, Exponenten) abgeschätzt werden, die den ungefähren Kurvenverlauf beschreiben. Das Programm WinNonlin[®] ermöglicht die Optimierung der Modellgleichung mit Initialwerten, die durch den Anwender vorgegeben werden, kann die nötigen Initialwerte aber auch eigenständig berechnen. Für diese Untersuchung wurden die durch WinNonlin[®] berechneten Initialwerte eingesetzt und dann schrittweise optimiert, bis eine minimale Abweichung zwischen gemessenen Konzentrationen (C_i) und den über die Modellgleichung berechneten Konzentrationen (\hat{C}_i) erreicht wurde. Als Maß für die Güte der Kurvenanpassung wurde die Summe der Abweichungsquadrate (least squares, LS) herangezogen, die minimal werden sollte. Um die Abhängigkeit des absoluten analytischen Fehlers von unterschiedlich hohen Konzentrationen zu berücksichtigen, wurde eine Wichtung vorgenommen. Geprüft wurden die Wichtungsfaktoren $W_i = 1/C_i$ und $W_i = 1/C_i^2$. Für die Bestimmung der Güte der Anpassung ergibt sich somit folgende Gleichung (WLS = Weighted least squares):

$$WLS = \sum_{i=1}^n W_i (C_i - \hat{C}_i)^2 \quad \text{Gl. 4.3}$$

n: Anzahl der Messwerte

4. Modellvergleich

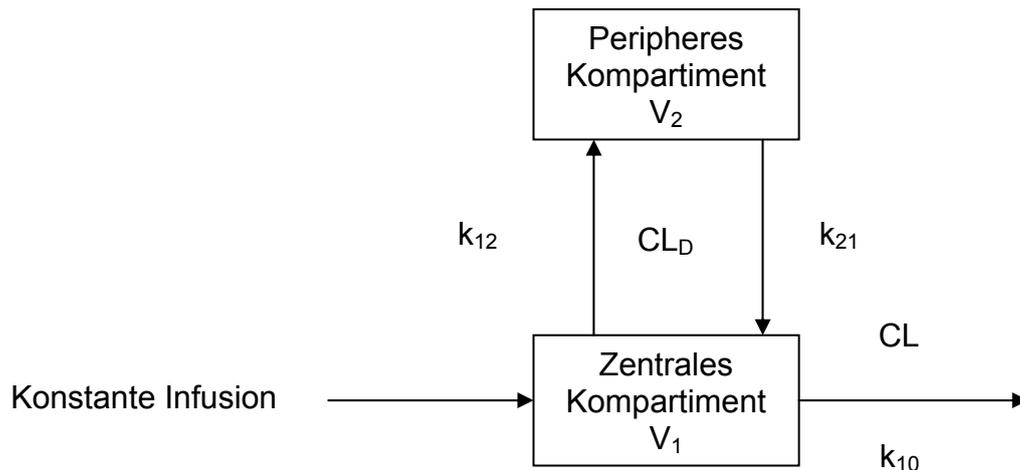
Die vorhandenen Datensätze wurden mit verschiedenen Modellen analysiert. Für die Bewertung der Qualität der einzelnen Kurvenanpassungen wurde das Akaike- (AIC) Informationskriterium herangezogen. Dieses objektive Informationskriterium berücksichtigt die Güte der Anpassung (WLS) und die Anzahl der Parameter des verwendeten Kompartiment-Modells. Je kleiner der AIC-Wert, desto besser eignet sich das Modell zur mathematischen Beschreibung des Datensatzes.

$$AIC = n \cdot \ln WLS + 2k \quad \text{Gl. 4.4}$$

n: Anzahl der Messwerte
k: Anzahl der Modellparameter

5. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter

Aufgrund der Ergebnisse des Modellvergleichs (s.o.) zeigte sich, dass das Modell 9 der WinNonlin Pro Software sich am besten für die Kurvenanpassung eignete. Es legt ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer konstanten intravenösen Aufnahme des Arzneistoffs und einer Elimination mit einer Kinetik erster Ordnung vor. Als Primärparameter werden die Mikrokonstanten V_1 , k_{10} , k_{12} und k_{21} benutzt (s. Abb. 4.1).



V_1 : Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments

k_{10} : Eliminationsgeschwindigkeitskonstante

k_{12} : Geschwindigkeitskonstante V_1 nach V_2

k_{21} : Geschwindigkeitskonstante V_2 nach V_1

V_2 : Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments

CL: Gesamtkörperclearance

CL_D : Interkompartimentelle Clearance

Abb. 4.1: Schematische Darstellung des gewählten Zwei-Kompartiment-Modells

Für die Arzneistoffkonzentration C zu einem Zeitpunkt t gilt dann:

$$C(t) = A_1 \cdot (e^{-\text{ALPHA} \cdot t} - e^{-\text{ALPHA} \cdot t_{\text{STAR}}}) + B_1 \cdot (e^{-\text{BETA} \cdot t} - e^{-\text{BETA} \cdot t_{\text{STAR}}}) \quad \text{Gl. 4.5}$$

Bei einer Infusionsdauer t_{inf} gilt für t_{STAR} :

$$t_{\text{STAR}} = t - t_{\text{inf}} \text{ für } t > t_{\text{inf}} \text{ und } t_{\text{STAR}} = 0 \text{ für } t \leq t_{\text{inf}}$$

Bei einer Dosis D gilt für A_1 und B_1 :

$$A_1 = \frac{D}{t_{\text{inf}} \cdot V_1} \frac{(k_{21} - \text{ALPHA})}{(\text{ALPHA} - \text{BETA}) \cdot \text{ALPHA}} \quad \text{Gl. 4.6}$$

$$B_1 = \frac{-D}{t_{\text{inf}} \cdot V_1} \frac{(k_{21} - \text{BETA})}{(\text{ALPHA} - \text{BETA}) \cdot \text{BETA}} \quad \text{Gl. 4.7}$$

ALPHA und BETA (ALPHA > BETA) sind die beiden Lösungen der quadratischen Gleichung

$$r^2 + (k_{12} + k_{21} + k_{10}) \cdot r + k_{21} \cdot k_{10} = 0 \quad \text{Gl. 4.8}$$

Mit Hilfe dieser Mikrokonstanten konnten im letzten Schritt der modellabhängigen Datenanalyse die pharmakokinetischen Sekundärparameter AUC_{∞} , CL , V_{SS} und $t_{1/2}$ in den untersuchten Matrices berechnet werden.

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) beschreibt die Arzneistoffexposition. Für die AUC_{∞} nach Kurzinfusion gilt:

$$AUC_{\infty} = \frac{D}{V_1 \cdot k_{10}} \quad \text{Gl. 4.9}$$

Die Clearance (CL) gibt das Volumen an, welches in einer bestimmten Zeiteinheit von einem Arzneistoff befreit wird. Sie ist somit ein Maß für die Eliminationsleistung des Körpers. Die Gesamtkörperclearance, die sich aus den Clearances sämtlicher Eliminationsorgane zusammensetzt, kann im Zwei-Kompartiment-Modell durch verschiedene mathematische Ausdrücke beschrieben werden:

$$CL = \frac{D}{AUC_{\infty}} = k_{e(\text{ss})} \cdot V_{\text{SS}} = k_{10} \cdot V_1 \quad \text{Gl. 4.10}$$

Dabei ist $k_{e(ss)}$ die Gesamteliminationskonstante und V_{ss} das Verteilungsvolumen jeweils im Steady-State-Zustand, und es gilt:

$$k_{e(ss)} = \frac{k_{10} \cdot V_1}{V_{ss}} = \frac{k_{10} \cdot k_{21}}{k_{21} + k_{12}} \quad \text{Gl. 4.11}$$

Das Verteilungsvolumen setzt die im Körper vorhandene Menge eines Arzneistoffs in Beziehung zu der, z.B. im Plasma gemessenen Konzentration. Es handelt sich dabei um ein scheinbares Verteilungsvolumen, das in den seltensten Fällen mit dem tatsächlichen Verteilungsvolumen übereinstimmt und das Körpervolumen um ein Vielfaches übersteigen kann. Der einfachste Weg der Bestimmung des Verteilungsvolumens im Steady-State ist die Berechnung des Produktes aus Clearance und Mean Residence Time (89). Nach intravenöser Injektion gilt dann:

$$V_{ss} = CL \cdot MRT_{ivb} = \frac{D \cdot AUMC}{AUC^2} \quad \text{Gl. 4.12}$$

Dabei gibt MRT die durchschnittliche Verweildauer eines Arzneistoffmoleküls im Körper an (Mean Residence Time) und kann nach einer i.v.-Bolusgabe (MRT_{ivb}) berechnet werden nach (89):

$$MRT_{ivb} = \frac{AUMC}{AUC} \quad \text{Gl. 4.13}$$

AUMC wird als Gesamtfläche unter der ersten Moment-Kurve bezeichnet und entspricht der Fläche unter der Kurve für eine graphische Darstellung des Produktes aus Plasmaspiegel und Zeit gegen die Zeit.

Nach jeder nichtintravenösen Applikationsform oder einer intravenösen Infusion ist die MRT gegenüber der i.v.-Bolusgabe verlängert. Die Differenz der MRT nach nichtintravenöser Bolusgabe (MRT_{nivb}) und intravenöser Bolusgabe (MRT_{ivb}) wird als mittlere Resorptionszeit (MAT) bezeichnet (89) und es gilt:

$$MAT = MRT_{nivb} - MRT_{ivb} \quad \text{Gl. 4.14}$$

In dieser Arbeit wurde Oxaliplatin über einen Zeitraum t_{inf} als Kurzinfusion appliziert, die Resorption folgte einer Kinetik nullter Ordnung. Für die mittlere Resorptionszeit gilt dann (89):

$$\text{MAT} = \frac{t_{\text{inf}}}{2} \quad \text{Gl. 4.15}$$

Die mittlere Verweildauer wurde damit gegenüber einer Bolusgabe verlängert und lässt sich als Resultat von Gl. 4.13 – 4.15 mit folgender Gleichung berechnen:

$$\text{MRT}_{\text{nivb}} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}} + \frac{t_{\text{inf}}}{2} \quad \text{Gl. 4.16}$$

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) ist die Zeitspanne, in der die Konzentration eines Arzneistoffs auf die Hälfte des Ausgangswertes abfällt. Sie ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Elimination. Die Bestimmung der Halbwertszeit erfolgt über die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante (k_e), die als negative Steigung aus dem Konzentrations-Zeit-Verlauf ermittelt werden kann:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \quad \text{Gl. 4.17}$$

4.4.3 Modellunabhängige Datenanalyse

Die modellunabhängige Datenanalyse kann prinzipiell eingesetzt werden, wenn eine ausreichende Anzahl von Messwerten nach Applikation eines Arzneistoffs zur Verfügung steht, was aber in der klinischen Praxis eher die Ausnahme ist. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve kann mit der Trapezregel abgeschätzt werden. Dabei wird die Fläche unter der Kurve in einzelne Trapeze eingeteilt, und die jeweiligen Flächen dann addiert. Die Berechnung der AUC von einem Messpunkt (c_1 , t_1) zum nächsten erfolgt dann nach folgender Gleichung:

$$\text{AUC}_{t_2-t_1} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot (t_2 - t_1) \quad \text{Gl. 4.18}$$

Die Erythrozytenkonzentrations-Zeit-Profile wurden in dieser Arbeit modellunabhängig ausgewertet.

4.5 Populationspharmakokinetische Datenanalyse

Die populationspharmakokinetische Analyse wurde mit Hilfe der Software WinNonMix™, Version 2.0.1 (Pharsight Corporation, USA) durchgeführt. Dieses Programm benutzt die Methode der *first-order conditional estimation* (FOCE). Abgeschätzt werden die sogenannten *fixed effects*, d.h. die typischen Werte der pharmakokinetischen Parameter in dieser Population (Populationsparameter), und die *random effects*, die die unerklärte inter- und intraindividuelle Variabilität dieser Parameter und die Restvariabilität repräsentieren. Die unerklärte Variabilität kann evtl. durch Kovariaten reduziert werden. Der hier beschriebene Vorgang wird für die gesamte Population auf einmal durchgeführt, indem in Bezug auf diese Population ein geeignetes Modell erstellt wird. Hier liegt der wesentliche Unterschied zur klassischen Pharmakokinetik, in der die Daten eines jeden Patienten individuell analysiert werden.

Das *mixed effects model* umfasst die strukturelle und die statistische Komponente eines Modells und darüber hinaus den Einfluss von Kovariaten.

Die Entwicklung des endgültigen Modells wurde in vier Schritten durchgeführt.

Schritt 1: Entwicklung des Basismodells

Bei der Entwicklung des Basismodells müssen im ersten Schritt zunächst die geeigneten strukturellen und statistischen Modelle ausgewählt werden.

Bezüglich der **strukturellen Komponente** zeigte sich anhand der in Kap. 4.4.2 beschriebenen modellabhängigen Datenanalyse, dass eine Kurvenanpassung mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells am besten geeignet war (s. Abb. 4.1). Als Modellparameter dienten CL , CL_D , V_1 und V_2 .

Das **statistische Modell** ist wichtig für die Erfassung der interindividuellen und Rest-Variabilität. Die *interindividuelle Variabilität* (η) wird beschrieben als die Abweichung eines individuellen kinetischen Parameters vom Mittelwert der Population (Θ_p) und folgt in der Regel einer Normalverteilung um den Punkt 0.

Die *Rest-Variabilität* (ϵ) stellt die bestehenden Abweichungen zwischen der aufgrund der individuellen Parameter kalkulierten Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve und den tatsächlichen gemessenen Plasmakonzentrationen dar. Sie wird als zufällig

betrachtet, das heißt, sie wird dem Einfluss von nicht erklärbaren, nicht kontrollierbaren Faktoren zugeschrieben (89).

Die *Rest-Variabilität* in dieser Studie könnte z.B. durch nicht konstante Infusionsgeschwindigkeiten oder analytische Ungenauigkeiten verursacht sein.

Schritt 2: Einfügen von Kovariaten in das Basismodell

Nach der Bildung des Basismodells wird schrittweise die Auswirkung verschiedener Kovariaten auf das Basismodell geprüft. Kriterium zum Einfügen von Kovariaten ist die *objective function*. Diese beruht auf einer Minimierung der Abweichungsquadrate und gilt als Kriterium für die Güte der Anpassung.

In unserer Studie wurde eine Kovariate dann als signifikant eingestuft, wenn die *objective function* um mindestens 3,84 gesenkt wurde, was einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ entsprach.

In dieser Studie wurden zunächst univariat, d.h. jeweils einzeln, folgende Kovariaten auf ihren Einfluss auf die Gesamtkörperclearance geprüft:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Körpergröße
- Körperoberfläche
- Serumkreatininkonzentration
- Kreatinin-Clearance, berechnet nach Cockcroft-Gault
- Dosierungsschema (nur Gruppe I und III bzw. IV) *
- Absolute Dosis
- Infusionsdauer
- Infusionsgeschwindigkeit

Die jeweilige Kovariate wurde dabei nach folgendem Modell in das Basismodell eingefügt:

* Wegen der geringen Größe und der Inhomogenität der Gruppen II und V wurden diese Schemata nicht einbezogen.

$$P = \Theta_1 \cdot (1 + \Theta_2 \cdot \text{COV})$$

GI 4.19

P = individueller Schätzwert für Parameter

Θ_1 = typischer Wert

Θ_2 = Effekt der Kovariaten

COV = Kovariate normalisiert auf den Mittelwert

Schritt 3: Entwicklung des Kovariaten-Modells

Die Kovariaten, die in Schritt 2 als Faktoren, die die Gesamtkörperclearance beeinflussen, ermittelt wurden, wurden in das Modell durch Hinzufügen weiterer *fixed effects* eingefügt, die dann jeweils mit einem Index durchnummeriert wurden (Θ_1 , Θ_2 , Θ_n). Aus dem so ermittelten ersten Kovariaten-Modell wurde anschließend jeweils eine Kovariate entfernt und überprüft, ob das reduzierte Modell signifikant schlechter war als das volle Modell. Dabei wurde jeweils geprüft, in welchem Ausmaß die *objective function* wieder anstieg. Bei einem Anstieg von mindestens 7,88, was einem Signifikanzniveau von $p < 0,005$ entspricht, wurde die Kovariate beibehalten, sonst eliminiert. Daraus ergab sich schließlich das finale Kovariaten-Modell.

Schritt 4: Modelldiagnostik

Um die Qualität des erstellten Modells bewerten zu können, wurden die beobachteten Konzentrationen gegen die mit Hilfe des Modells vorhergesagten beurteilt. Hier sollte sich eine hohe Korrelation ergeben. Die Abweichungen sollten zufällig um 0 verteilt sein.

4.6 Evaluierung der Toxizität

4.6.1 Gruppe I

Erfassung und Bewertung der Neurotoxizität

Sensorische Neuropathien, die sich z.B. in Form von Parästhesien, Dysästhesien oder Beeinträchtigung der feinmotorischen Fähigkeiten äußern, sind bei einer Oxaliplatin-Therapie häufig dosislimitierend. Zur Erfassung der Neurotoxizität wurde das ursprünglich von Levi et al (94) entwickelte Schema zur Erfassung von Polyneuropathien so modifiziert, dass es auf die wöchentliche Gabe im FUFOX-Schema angewendet werden konnte (s. Anhang 1, Tab. A1). Die Evaluierung der Toxizität erfolgte auf der Grundlage von Angaben der Patienten auf einem Erfassungsbogen (s. Anhang 1, Tab. A2), die durch Angaben der Ärzte in den Patientenakten und eigene Beobachtungen ergänzt wurden.

Hämatologische und Organtoxizitäten

Routinemäßig wurden vom klinischen Labor des Sana-Klinikums Remscheid folgende Parameter bestimmt: Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Bilirubin, AST, ALT, AP, Serumkreatinin.

Mithilfe der Vorgaben der WHO und der Normbereiche des klinischen Labors des Sana-Klinikums Remscheid konnten aus diesen Daten die Schweregrade der hämatologischen und der Organtoxizität bestimmt werden (s. Anhang 1, Tab. A3).

Andere Arten der Toxizität

Die anderen Arten der Toxizität wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö usw. wurden überwiegend durch pharmazeutische Visiten, die sich inhaltlich am Katalog zur Erfassung der Toxizität aus dem Prüfplan dieser Studie orientierten, evaluiert (s. Anhang 1, Tab. A4). Ergänzt wurde diese Evaluierung durch Angaben aus den Patientenakten.

4.6.2 Gruppen II und III

Die Evaluierung der Toxizität erfolgte durch die behandelnden Ärzte und beteiligte Apotheker anhand der Patientenakten.

Hämatologische und Organtoxizität

In Essen wurden hämato-, nephro- und hepatotoxische Effekte anhand von Laborparametern erfasst und mit Hilfe der CTC-Skala beurteilt. Die Einteilung dieser Skala wurde an die Normbereiche des klinischen Labors der Universität Essen angepasst.

Erfassung der Neurotoxizität

Die Evaluierung der Neurotoxizität erfolgte nach der Skala von Levi et al. (s.u.) (94). Eine leichte Modifizierung war nötig, um die Skala an die zweiwöchige Therapie anzupassen.

- Grad 0: Keinerlei Beschwerden
- Grad 1: Periphere Parästhesien und/oder Dysästhesien (durch Kälte induziert oder verstärkt), Dauer weniger als sieben Tage
- Grad 2: Periphere Parästhesien und/oder Dysästhesien, Dauer 8-14 Tage
- Grad 3: Parästhesien und/oder Dysästhesien mit unvollständiger Erholung zwischen den Zyklen bzw. innerhalb von 21 Tagen
- Grad 4: Parästhesien und/oder Dysästhesien mit beginnender Funktionseinschränkung

Andere Arten der Toxizität

Andere unerwünschte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Haut- und Schleimhautsymptomatik, Fieber und Alopezie wurden anhand der Patientenakten erfasst und nach den CTC-Kriterien beurteilt.

4.7 Erfassung der Wirksamkeit

4.7.1 Gruppe I

Im Sana-Klinikum Remscheid (SKR) wurden Patienten in der Regel nach jeweils zwei Therapiezyklen, d. h. im Durchschnitt nach ca. zehn Wochen (vier Therapietage im ersten Zyklus + eine Woche Pause + vier Therapietage im 2. Zyklus) einem Staging, d. h. einer Erfolgskontrolle der Therapie unterzogen.

Für die Erfassung der Wirksamkeit wurde in Remscheid ein Raster (Tab. 4.9) entworfen, das jedes Mal nach dem Staging ausgefüllt wurde.

Auf diese Weise wurde als Parameter für die Wirksamkeit der Therapie die Zeit bis zum Progress (TTP = time to progression) ermittelt.

Tab. 4.9: Raster zur Erfassung der Wirksamkeit (Gruppe I)

	1. Staging	2. Staging	3. Staging	4. Staging	5. Staging	6. Staging
Datum:						
CR						
NED						
PR						
NC						
PD						

Als *Komplette Remission (CR)* gilt eine vollständige Rückbildung aller messbaren bzw. nicht messbaren, aber evaluablen Tumorbefunde, dokumentiert durch zwei mindestens vier Wochen auseinander liegende Kontrolluntersuchungen.

Als *No evidence of disease (NED)* wird die Wirksamkeit beurteilt, wenn es durch zusätzliche chirurgische Maßnahmen, wie z.B. das Entfernen von Leberläsionen nach Chemotherapie, zu einer vollständigen Tumorfreiheit für vier Wochen kommt.

Eine *Partielle Remission (PR)* liegt vor bei einer Größenabnahme sämtlicher evaluablen Tumorbefunde um $\geq 50\%$ für mindestens vier Wochen, ohne

Neuaufreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Tumorbefundes.

Als *No change (NC)* wird keine Größenänderung („Stable disease“) der Tumorparameter für mindestens vier Wochen oder eine Tumorreduktion um weniger als 50 % oder Größenzunahme um ≤ 25 % bezeichnet.

Eine *Progressive disease (PD)* liegt vor, wenn neue Tumorkläsionen aufgetreten sind oder es zu einer mehr als 25 %-igen Größenzunahme der Tumorkläsionen in einem oder mehreren Herden gekommen ist.

4.7.2 Gruppen II und III

Die Wirksamkeit wurde von den behandelnden Onkologen in Essen jeweils nach dem zweiten Behandlungszyklus nach WHO- bzw. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien erfasst. Die Kriterien orientieren sich wie in Gruppe I (s. 4.7.1) in erster Linie an objektiven Parametern wie dem Ausmaß der Tumorrückbildung und der Remissionsdauer.

Allerdings ergaben sich bei der Evaluierung der Wirksamkeit für diese Studie folgende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen II und III in Essen und der Gruppe I in Remscheid:

- Die Kategorie NED wurde nur in Remscheid, nicht aber in Essen erfasst.
- Der „No Change“ (NC)-Status wurde in Essen noch einmal unterteilt in:
 - a) „Minor Response“ (MR)
Tumorrückbildung > 25 % und < 50 % des Ausgangsbefundes, d.h. die Kriterien einer partiellen Remission nicht erfüllend, und
 - b) „Stable disease“ (SD)
Tumorrückbildung < 25 %, gleich bleibender Befund oder Progression ≤ 25 %.
- Zeitpunkt des Stagings: Das erste Staging fand bei Gruppe II nach drei bis vier Wochen, bei Gruppe III nach vier bis fünf Wochen (jeweils nach zwei

Behandlungszyklen in der Pause vor dem dritten Zyklus) statt. Dagegen fand das erste Staging in Remscheid erst nach ca. zehn Wochen statt.

- Dauer der Erfassung der Staging-Untersuchungen: In Remscheid wurden die Ergebnisse aller Staging-Untersuchungen bis zur Progression oder der Umstellung der Therapie erfasst, sodass eine Aussage über die Zeit bis zur Progression (TTP) gemacht werden konnte. Von den Essener Patienten liegen dagegen nur die Ergebnisse der ersten beiden Staging-Untersuchungen vor, was eine sinnvolle Aussage über den Zielparameter TTP nicht ermöglicht.
- Gesamtüberleben (OS): Nur in Remscheid wurden die Gesamtüberlebenszeiten erfasst.

4.8 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse wurde mit Microsoft Excel[®] und SPSS[®] 11.0 und SPSS[®] 12.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt (95).

4.8.1 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der ermittelten Daten wurden mit Hilfe der folgenden Gleichungen die jeweiligen statistischen Parameter berechnet:

Median

Derjenige Punkt der Messwertskala, unterhalb und oberhalb dessen jeweils die Hälfte der Messwerte liegt.

Arithmetischer Mittelwert (MW):
$$MW = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$
 Gl. 4.20

x_i : Einzelmesswert
 n : Anzahl der Messwerte

Standardabweichung (SD):
$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - MW)^2}{n - 1}}$$
 Gl. 4.21

Varianz (V):
$$V = SD^2$$
 Gl. 4.22

Relativer Fehler (RE):
$$RE(\%) = \frac{\text{Messwert} - \text{Sollwert}}{\text{Sollwert}} \cdot 100$$
 Gl. 4.23

4.8.2 Beurteilende Statistik

Für die statistische Hypothesentestung werden üblicherweise je nach Fragestellung verschiedene statistische Tests angewendet. Das Ergebnis wird jeweils als statistisch signifikant betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % liegt ($p < 0,05$). Bei Irrtumswahrscheinlichkeiten $p \leq 0,01$ liegt ein sehr signifikantes, bei $p \leq 0,001$ ein höchst signifikantes Ergebnis vor. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Tests werden im Folgenden kurz erläutert:

Shapiro-Wilk-Test

Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests, der bei Stichprobenumfängen bis 50 angewandt wird, wurden die Variablen auf Normalverteilung geprüft. Erhält man als Ergebnis eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$, so weicht die gegebene Verteilung signifikant von der Normalverteilung ab. Falls Normalverteilung vorlag, wurde für die weitere statistische Analyse ein parametrischer, andernfalls ein entsprechender nichtparametrischer Test eingesetzt.

Student's gepaarter t-Test

Der gepaarte t-Test wurde für den Vergleich von Mittelwerten zweier abhängiger, normalverteilter Stichproben (z.B. Vergleich der Ergebnisse des 1. mit den Ergebnissen des 2. Zyklus) eingesetzt.

Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test wurde zum Vergleich von zwei abhängigen, nicht-normalverteilten Stichproben herangezogen. Er basiert auf einer Rangreihe der absoluten Wertepaar-differenzen.

U-Test nach Mann und Whitney

Der U-Test nach Mann und Whitney wurde zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger, nicht-normalverteilter Stichproben herangezogen. Er basiert auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben.

4.8.3 Korrelationsanalyse

Die Existenz, Stärke und Richtung eines statistischen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen wurde mit Hilfe einer Korrelationsanalyse untersucht. Die Maßzahl für die Stärke des Zusammenhangs ist der Korrelationskoeffizient (r), der Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann. Ist der Korrelationskoeffizient negativ, bedeutet dies einen gegenläufigen Zusammenhang, ist er positiv, ist die Beziehung gleichsinnig. Je höher der Betrag von „ r “, desto stärker ist der Zusammenhang der beiden Variablen:

- $r \leq 0,2$ sehr geringe Korrelation
- $r \leq 0,5$ geringe Korrelation
- $r \leq 0,7$ mittlere Korrelation
- $r \leq 0,9$ hohe Korrelation
- $r > 0,9$ sehr hohe Korrelation

Für normalverteilte Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt, für nicht-normalverteilte Variablen die Rangkorrelation nach Kendall's Tau.

4.8.4 Regressionsanalyse

Mit Hilfe einer einfachen Regressionsanalyse wird eine Gleichung ermittelt, die die lineare Abhängigkeit eines Parameters (y) von einer unabhängigen Variablen (x) beschreibt:

$$y = ax + b$$

Gl. 4.24

a: Steigung der Regressionsgleichung

b: Ordinatenabschnitt der Regressionsgleichung

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden von September 2001 bis November 2003 50 Patienten eingeschlossen:

- 21 Patienten aus Remscheid (Gruppe I) von September 2001 bis November 2003
- 6 Patienten aus der Poliklinik des Tumorzentrums Essen (Gruppe II) von Juni 2002 bis März 2003
- 23 Patienten aus der Inneren Klinik des Tumorzentrums Essen (Gruppe III) von November 2002 bis November 2003

Einen Überblick über die Patientencharakteristika der einzelnen Gruppen geben die Tab. 5.1, 5.2 und 5.3, eine Zusammenfassung der demographischen Daten aller 50 Patienten stellt Tab. 5.4 dar. Von den 50 Patienten waren 33 Männer und 17 Frauen. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Spanne 39 bis 82). Bezüglich der Vorbehandlung unterschieden sich die drei Gruppen leicht: In den Gruppen I und II hatten die Patienten im Median eine bzw. keine Vorbehandlung, und nur sehr wenige waren vorher schon einmal mit Platin bzw. Oxaliplatin behandelt worden. In der Gruppe III hatten die Patienten im Median bereits drei Vortherapien und eine platin- bzw. oxaliplatinhaltige Vortherapie. An Tumorentitäten wurden in dieser Studie Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (kolorektale Karzinome, Ösophagus-, Magen- und Duodenalkarzinome) behandelt.

Die weiteren Grunderkrankungen der Patienten waren vor allem arterielle Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Hyperurikämie oder Herz-Kreislaufkrankungen. Zwei Patienten hatten Diabetes mellitus Typ II, einer Depressionen. Die Begleiterkrankungen wurden im Hinblick auf mögliche Einflüsse auf die Toxizität beurteilt, ansonsten aber nicht weiter in die Auswertung einbezogen.

Als Begleitmedikation erhielten die Patienten vor allem Arzneimittel gegen Hypertonie, Übelkeit, Magenbeschwerden, Schmerzen, Unruhe oder Schlafstörungen sowie Arzneimittel gegen die bestehenden Grunderkrankungen. Ein

Einfluss dieser Arzneimittel auf die klinischen Effekte wie Neuro-, Hämato- oder Hepatotoxizität wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Allerdings erhielten die meisten Patienten prophylaktisch 5-HT₃-Antagonisten gegen Übelkeit und Erbrechen und viele erhielten zusätzlich bei Bedarf in den Tagen nach der Chemotherapie Metoclopramid oder Kortikoide, außerdem erhielten viele schon beim ersten Anzeichen einer Diarrhö Loperamid.

Einige Patienten erhielten bereits nach den ersten Anzeichen einer Neuropathie Carbamazepin. Im Einzelnen wird darüber in Kapitel 5.6 berichtet.

5.2 Pharmakokinetik

5.2.1 Konzentrations-Zeit-Profile

Gruppe I

Aus Remscheid wurden die Blutproben von 18 Patienten während zweier Behandlungszyklen und von drei Patienten nur während des ersten Zyklusses untersucht. Die Patienten I 08, I 14 und I 21 erhielten jeweils nur eine Oxaliplatininfusion. I 08 entwickelte nach der ersten Therapie Übelkeit (Grad III), Erbrechen (Grad IV) und Mukositis (Grad III), aber keine außergewöhnlich starke Neuropathie (Grad I), sodass hier eine Fluorouracil-Unverträglichkeit im Sinne eines Dihydropyrimidindehydrogenasemangels vermutet wurde und die ganze Therapie nicht weitergeführt wurde. Patient I 14 wurde kurz nach den ersten Therapietagen notfallmäßig an einem Darmverschluss operiert und wurde ebenfalls nicht mehr weitertherapiert. Patient I 21 wechselte nach dem ersten Therapiezyklus im Sana-Klinikum Remscheid in die ambulante Versorgung und konnte deshalb kein zweites Mal pharmakokinetisch untersucht werden.

Tab. 5.1: Patientencharakteristika der Gruppe I

Patient	Tumor- entität	Geschlecht (f/m)	Alter (Jahre)	Körper- größe (cm)	Körper- gewicht (kg)	KOF (m ²)	Anzahl vorheriger Chemo- therapien	Platin- haltige Vorbeh.	Oxali- platin- haltige Vorbeh.
I 01	Rektum- karzinom	m	52	181	63	1,8	0	0	0
I 02	Sigma- karzinom	f	76	163	73	1,8	1	0	0
I 03	Kolon- karzinom	m	82	166	86	1,9	2	0	0
I 04	Rektum- karzinom	f	60	158	58	1,6	3	1	1
I 05	Kolon- karzinom	m	70	176	87	2,1	0	0	0
I 06	Duodeno- jejunales Karzinom	f	45	172	48	1,6	1	0	0
I 07	Kolon- karzinom	m	60	168	83	1,9	0	0	0
I 08	Kolon- karzinom	m	61	178	70	1,9	0	0	0
I 09	Rektum- karzinom	m	64	165	60	1,7	0	0	0
I 10	Sigma- karzinom	m	70	172	68	1,8	1	0	0
I 11	Sigma- karzinom	m	67	178	93	2,1	1	0	0
I 12	kolorekt. Karzinom	f	63	165	134	2,3	1	0	0
I 13	kolorekt. Karzinom	m	62	183	112	2,3	1	0	0
I 14	Kolon- karzinom	m	66	181	75	2,0	1	0	0
I 15	Kolon- karzinom	m	76	175	80	1,9	1	0	0
I 16	kolorekt. Karzinom	m	59	172	52	1,6	4	1	1
I 17	Kolon- karzinom	f	55	168	62	1,7	3	0	0
I 18	kolorekt. Karzinom	f	76	166	66	1,7	3	0	0
I 19	Rektum- karzinom	m	61	185	61	1,8	0	0	0
I 20	Kolon- karzinom	f	61	167	98	2,0	2	0	0
I 21	Rektum- karzinom	m	65	178	70	1,9	0	0	0
MW			64	172	76	1,9			
SD			9	7	21	0,2			
Median			63	172	70	1,9	1	0	0

Tab. 5.2: Patientencharakteristika der Gruppe II

Patient	Tumor- entität	Geschlecht (f/m)	Alter (Jahre)	Körper- größe (cm)	Körper- gewicht (kg)	KOF (m ²)	Anzahl vorheriger Chemo- therapien	Platin- haltige Vorbeh.	Oxali- platin- haltige Vorbeh.
II 01	Rektum- karzinom	m	65	173	82	1,9	0	0	0
II 02	Rektum- karzinom	m	65	182	112	2,3	0	0	0
II 03	Rektum- karzinom	f	61	170	70	1,8	0	0	0
II 04	Rektum- karzinom	f	64	162	90	1,9	5	1	1
II 05	Rektum- karzinom	m	60	171	88	2,0	1	0	0
II 06	*	m	53	168	97	2,1	0	0	0
MW			61	171	90	2,0			
SD			5	7	14	0,2			
Median			63	171	89	2,0	0	0	0

* nicht bekannt

In Abb. 5.1 und Abb. 5.2 sind die Platinkonzentrations-Zeit-Profile von Plasma, Ultrafiltrat, Vollblut und Erythrozyten der Patienten der Gruppe I im 1. und 2. Behandlungszyklus als Mittelwertskurven dargestellt. Hierbei wurden die nach Abnahmeprotokoll vorgesehene Entnahmezeitpunkte zu Grunde gelegt. Zu der Standardabweichung der eingezeichneten Kurvenpunkte trägt also neben den interindividuellen Unterschieden auch die Variation der tatsächlichen Abnahmezeitpunkte bei. In Remscheid wurden nicht alle Patienten jeweils am ersten Behandlungstag eines Zyklusses pharmakokinetisch untersucht. Die Ergebnisse stammen teilweise auch von den Behandlungstagen 8, 15 oder 22 des jeweiligen Behandlungszyklus. In Anhang 2 sind die pharmakokinetischen Parameter der einzelnen Patienten aufgeführt.

Tab. 5.3: Patientencharakteristika der Gruppe III

Patient	Tumor- entität	Geschlecht (f,m)	Alter (Jahre)	Körper- größe (cm)	Körper- gewicht (kg)	KOF (m ²)	Anzahl vorheriger Chemo- therapien	Platin- haltige Vorbeh.	Oxaliplatin- haltige Vorbeh.
III 01	Kolon- karzinom.	f	54	168	58	1,7	3	*	**
III 03	Cardia Karzinom	m	49	186	70	1,9	2	*	0
III 04	Coecum Karzinom	m	58	174	62	1,8	4	*	**
III 05	Rektum Karzinom	m	65	161	71	1,8	1	*	**
III 13	Magen- Karzinom	f	63	159	68	1,7	1	*	0
III 16	Kolorekt. Karzinom	f	68	159	58	1,6	5	0	0
III 22	Magen- karzinom	m	39	173	65	1,8	1	*	0
III 23	Kolorekt. Karzinom	f	71	162	80	1,8	4	*	0
III 24	Kolorekt. Karzinom	f	56	176	106	2,2	3	*	**
III 25	Kolorekt. Karzinom	f	51	174	66	1,8	4	*	**
III 26	Kolorekt. Karzinom	f	67	169	61	1,7	4	*	**
III 27	Kolorekt. Karzinom	m	76	167	83	1,9	4	2	2
III 28	Kolorekt. Karzinom	m	59	171	63	1,7	3	1	1
III 29	Rektum- karzinom	m	65	184	85	2,1	4	1	1
III 30	Kolon- karzinom	m	79	159	68	1,7	3	1	1
III 31	Rektum- karzinom	m	66	178	91	2,1	5	2	2
III 32	Sigma- karzinom	m	52	175	75	1,9	3	2	2
III 33	Kolon- karzinom	m	53	172	60	1,7	3	1	1
III 34	Kolon- karzinom	f	53	180	80	2,0	3	1	1
III 35	Rektum- karzinom	m	62	181	84	2,0	3	1	1
III 36	Kolon- karzinom	m	41	170	75	1,5	2	1	1
III 37	Kolon- karzinom	m	42	187	90	2,2	2	0	0
MW			59	172	74	1,8			
SD			11	9	12	0,2			
Median			59	173	71	1,8	3	1	1

* In der Vortherapie gab es platinhaltige Therapien, deren Anzahl nicht bekannt ist.

** In der Vortherapie gab es oxaliplatinhaltige Therapien, deren Anzahl nicht bekannt ist.

Tab. 5.4: Zusammenfassung der demographischen Daten der drei Patientengruppen

Patientenanzahl n = 50	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)
MW	61	172	77
SD	10	8	17
Median	62	172	75

Gruppe II

Aus der Gruppe II lagen bis zum siebten Zyklus Ergebnisse von sechs verschiedenen Patienten vor. Der einzige Patient dieser Gruppe, für den pharmakokinetische Ergebnisse zweier Therapiezyklen vorliegen, ist II 01. Patient II 02 wurde zwar auch mehrfach therapiert, aber aus zwei Behandlungszyklen konnten jeweils nur vier Blutproben entnommen werden, weil er als ambulanter Patient das Krankenhaus verlassen hatte. In beiden Fällen konnte keine Blutprobe nach 24 oder 48 Stunden entnommen werden. Deshalb war eine Auswertung nach einem Zwei-Kompartiment-Modell nicht möglich. Ebenfalls aufgrund zu weniger Blutabnahmen liegen von II 03, II 04 und II 05 pharmakokinetisch auswertbare Ergebnisse jeweils nur aus einem Therapiezyklus vor. II 06 wurde nur einmal therapiert. Deshalb liegen von ihm ebenfalls nur Ergebnisse von einer pharmakokinetischen Untersuchung vor. Abb. 5.3 und 5.4 zeigen die Platinkonzentrations-Zeit-Profile der Gruppe II, wobei in dieser Gruppe nur ein Patient in Zyklus 1 behandelt wurde. Die jeweils zweite Kurve ist eine Mittelwertskurve der Ergebnisse von Patienten aus den Zyklen 2-7.

In Anhang 3 sind die pharmakokinetischen Parameter der einzelnen Patienten aufgeführt.

Gruppe III

Patientin III 01 erhielt lediglich eine Oxaliplatininfusion, da sie nach dem ersten Zyklus unerwünschte Wirkungen wie Appetitverlust, Fieber und Diarrhö erlitt und sich ihr Allgemeinzustand insgesamt stark verschlechterte. Patientin III 16 schied wegen

einer Thrombozytopenie Grad 3 nach dem ersten Behandlungszyklus aus der Studie aus.

Abb. 5.5 stellt die mittleren Platinkonzentrations-Zeit-Verläufe in den Matrices Plasma und Ultrafiltrat im ersten Zyklus der Gruppe III im Zeitraum 0-48 bzw. 0-400 h dar, Abb. 5.6 die entsprechenden Kurven des zweiten Behandlungszyklusses. Abb. 5.7 und 5.8 zeigen die entsprechenden Platinkonzentrations-Zeit-Verläufe in Vollblut und Erythrozyten.

Die extrem hohen Konzentrationen, die in beiden Zyklen des Patienten III 35 gemessen wurden, sind vermutlich durch eine Kontamination der Proben zustande gekommen. Deshalb wurden beide Zyklen dieses Patienten in den Mittelwertskurven nicht berücksichtigt. Bei Patient III 36 war die Konzentration im Plasma zum 3. Entnahmezeitpunkt im zweiten Zyklus ungewöhnlich hoch, was wahrscheinlich auch auf eine Kontamination zurückzuführen ist. Dieser Zeitpunkt wurde bei den Mittelwertskurven für Plasma und Erythrozyten ebenfalls nicht berücksichtigt.

In Anhang 4 sind die pharmakokinetischen Parameter der einzelnen Patienten aufgeführt.

Bedingt durch die Vorbehandlung waren vor der ersten Oxaliplatingabe bei fünfzehn Patienten der **Gruppe I** (I 03, I 04, I 05, I 06, I 07, I 08, I 10, I 11, I 12, I 13, I 14, I 15, I 16, I 20, I 21) bereits messbare Platinkonzentrationen in Plasma und Vollblut nachzuweisen. Die mittleren Platinkonzentrationen vor dem zweiten Zyklus (7 bis 28 Tage nach der jeweils letzten Oxaliplatingabe) betragen im Plasma $0,23 \pm 0,11$, im Ultrafiltrat $0,004 \pm 0,003$, im Vollblut $0,77 \pm 0,31$ und in den Erythrozyten $1,63 \pm 0,74 \mu\text{g/mL}$.

In der **Gruppe II** wurden zwei Patienten im zweiten Zyklus, einer im dritten, einer im fünften und einer im siebten behandelt. Die mittleren Platinkonzentrationen vor dem jeweiligen Behandlungstag (jeweils zwei Wochen nach der letzten Oxaliplatinbehandlung) betragen im Plasma $0,137 \pm 0,032$, im Ultrafiltrat $0,003 \pm 0,004$, im Vollblut $0,496 \pm 0,222$ und in den Erythrozyten $1,111 \pm 0,572 \mu\text{g/mL}$.

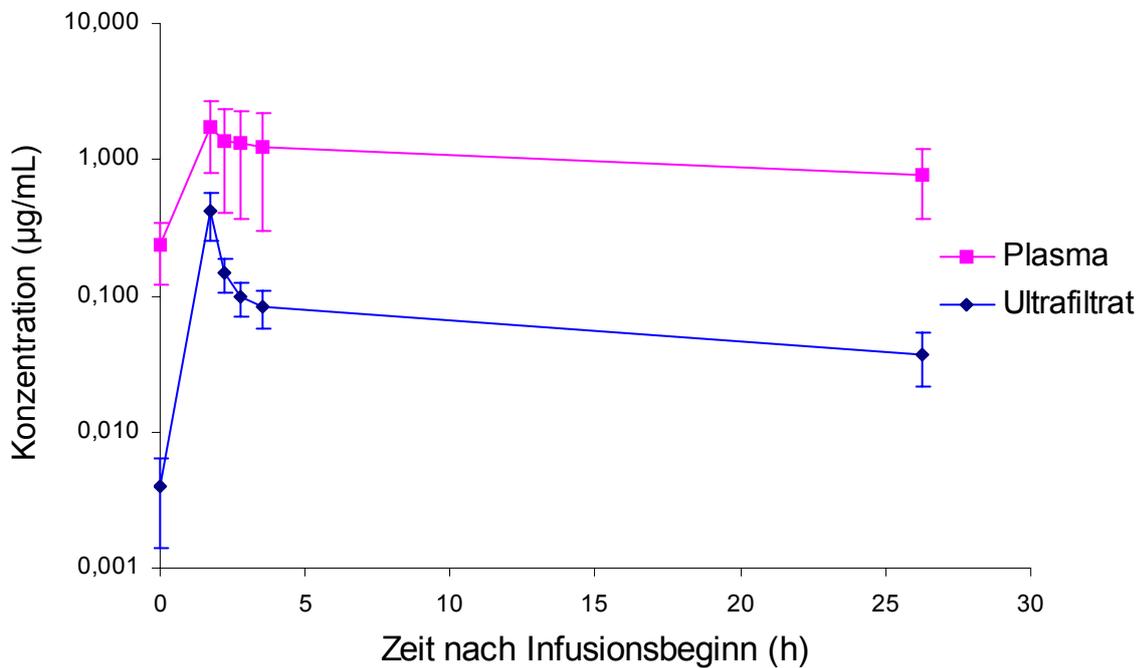
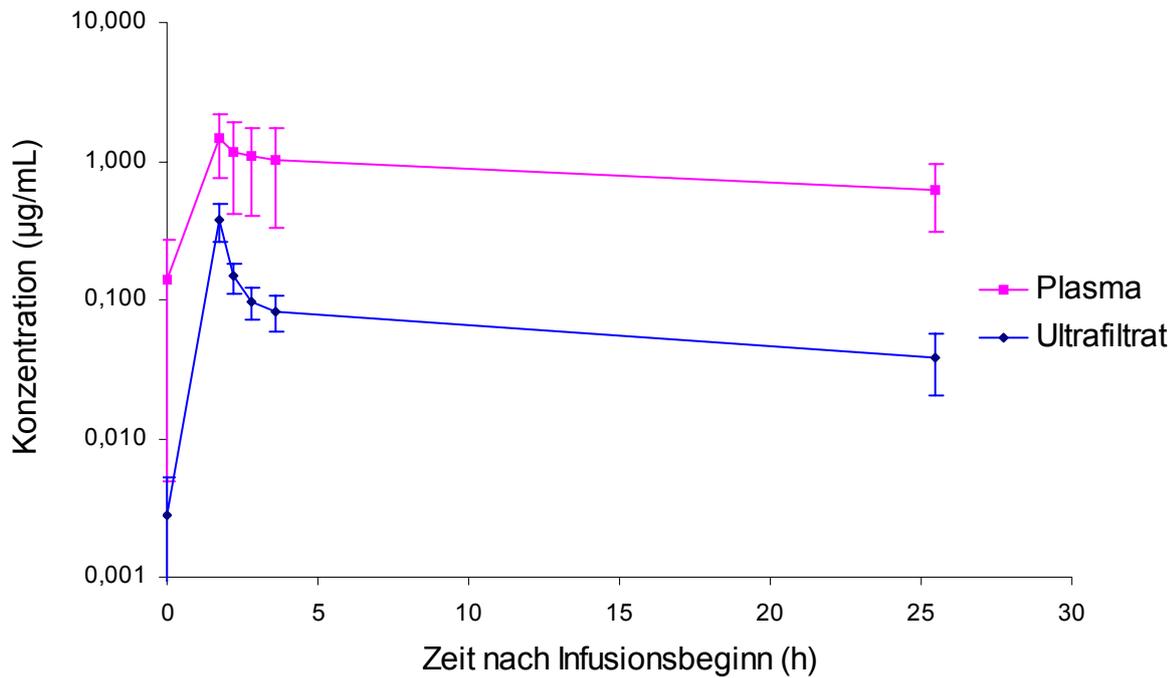


Abb. 5.1: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrices Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe I (Remscheid), oben: Zyklus 1 (n=21), unten: Zyklus 2 (n=18)

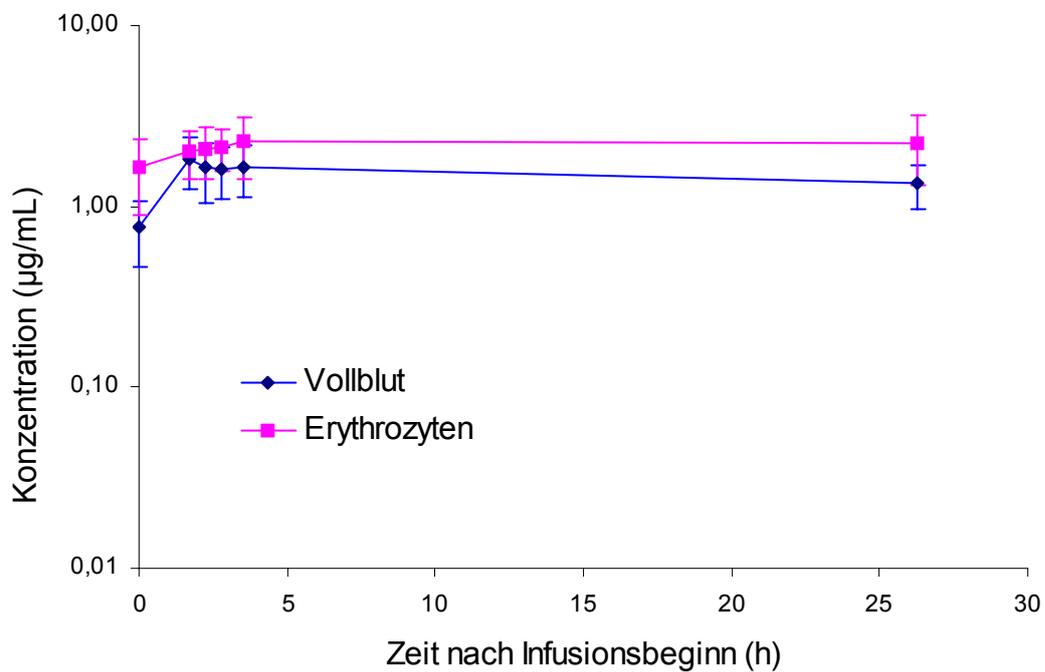
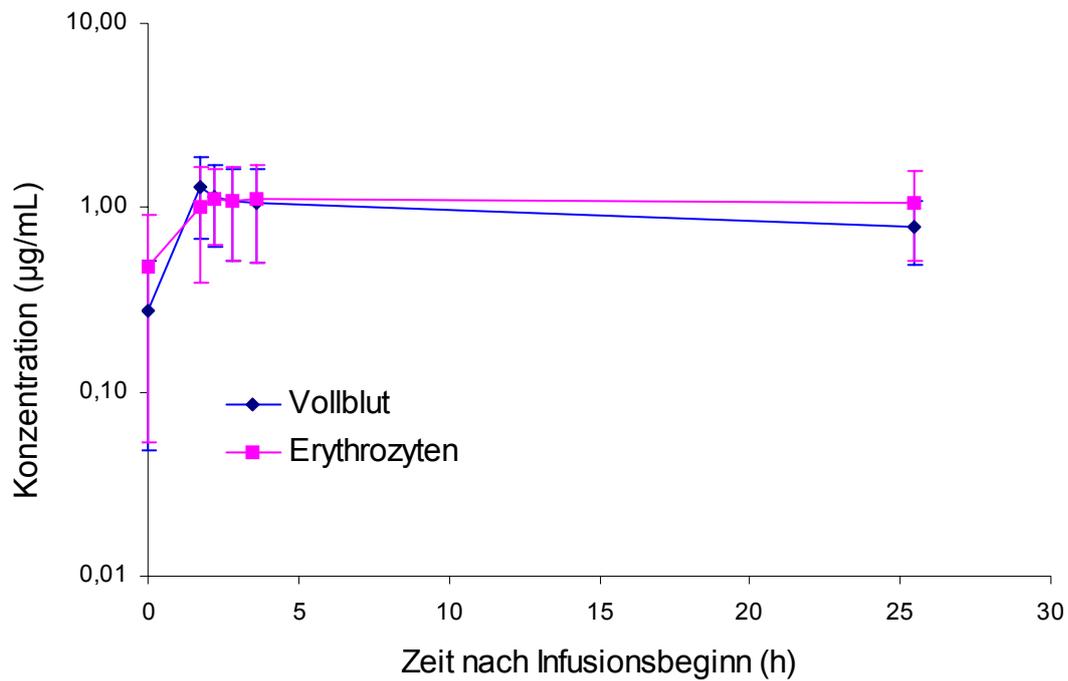


Abb. 5.2: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrices Vollblut und Erythrozyten der Gruppe I (Remscheid), oben: Zyklus 1 (n=21), unten: Zyklus 2 (n=18)

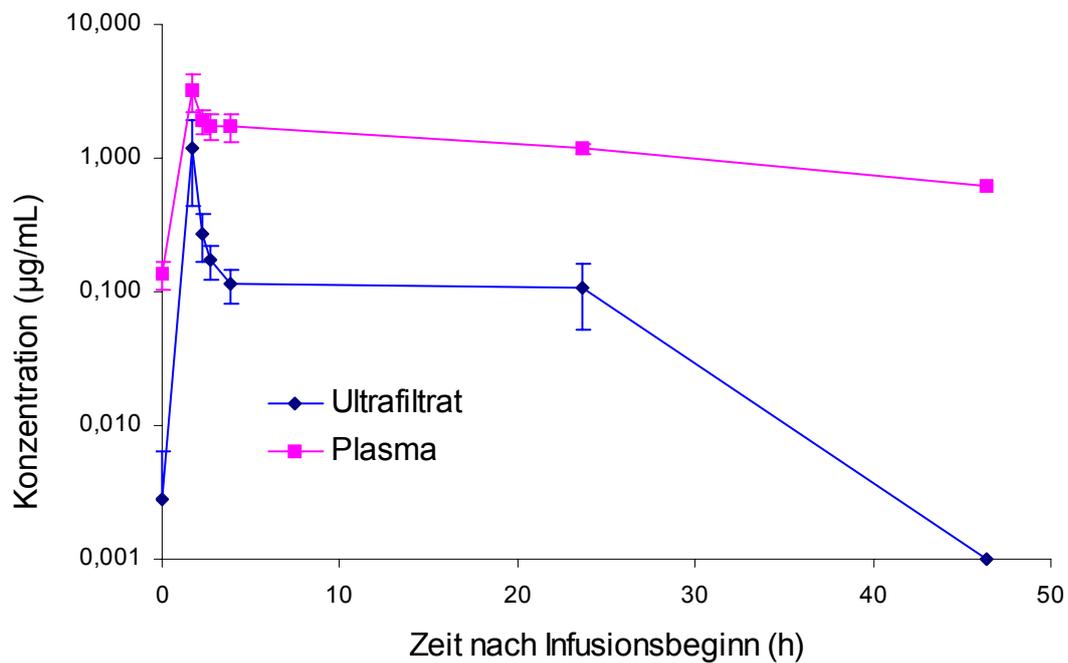
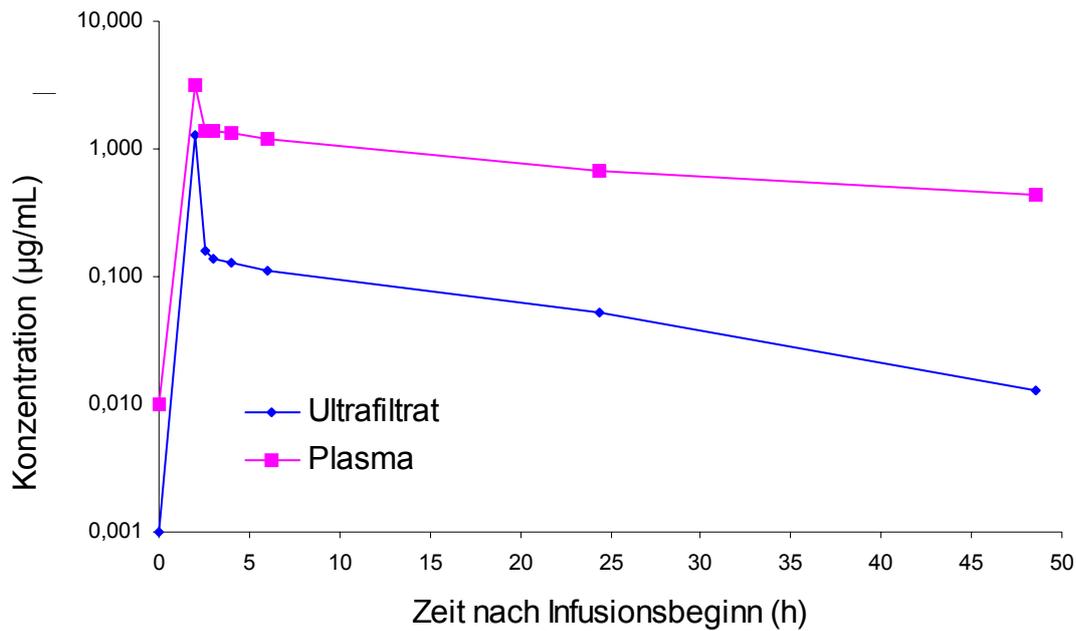


Abb. 5.3: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrices Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe II (Essen), oben: Zyklus 1 (n=1), unten: Zyklen 2-7 (n=5 für die Zeitpunkte 1-5, n=3 für den Zeitpunkt 6, n=1 für den Zeitpunkt 7)

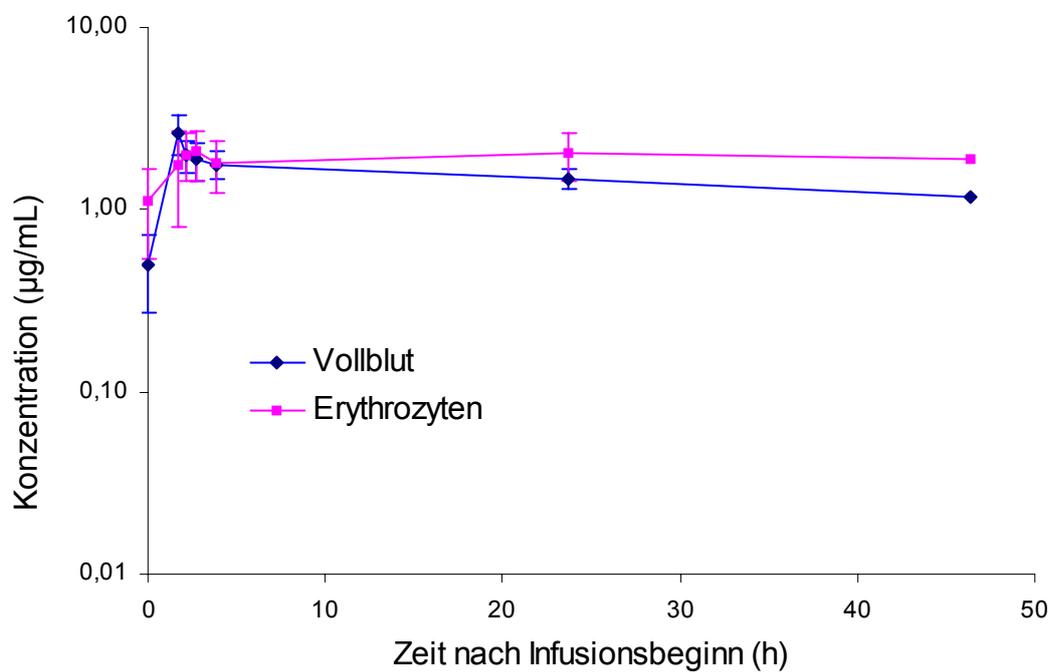
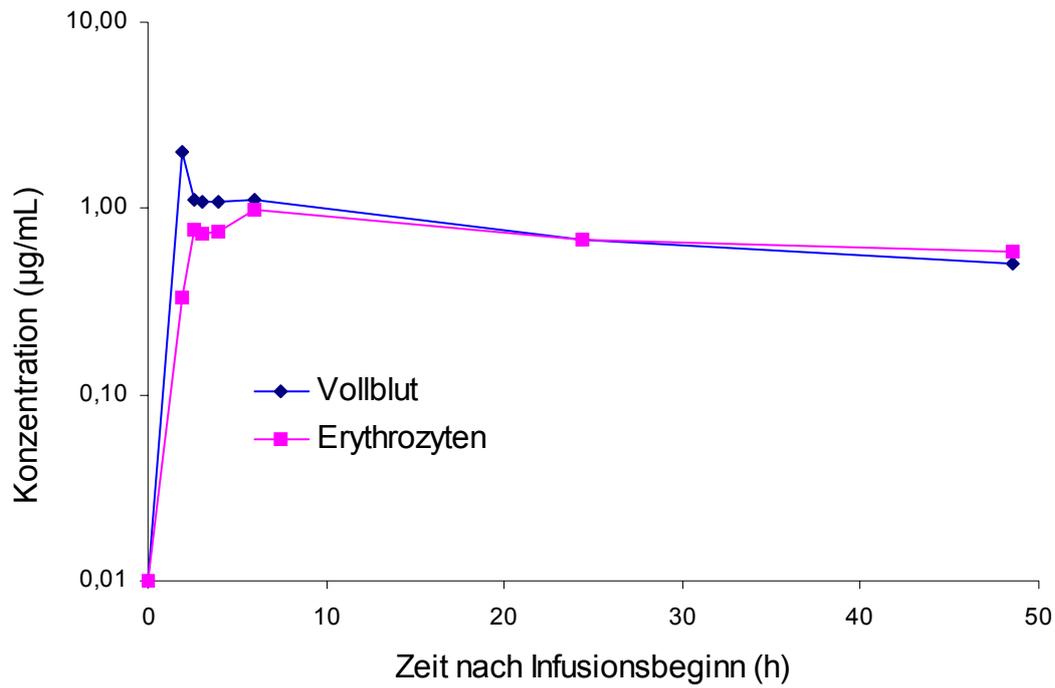


Abb. 5.4: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrices Vollblut und Erythrozyten der Gruppe II (Essen), oben: Zyklus 1 (n=1), unten: Zyklen 2-7 (n=5 für die Zeitpunkte 1-5, n=3 für den Zeitpunkt 6, n=1 für den Zeitpunkt 7)

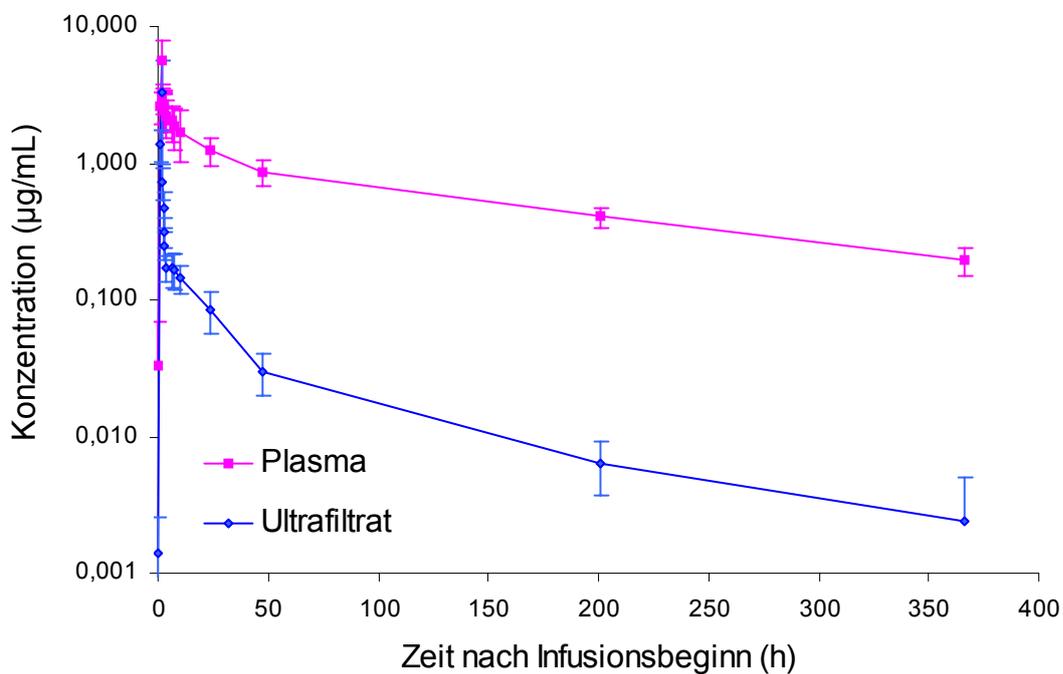
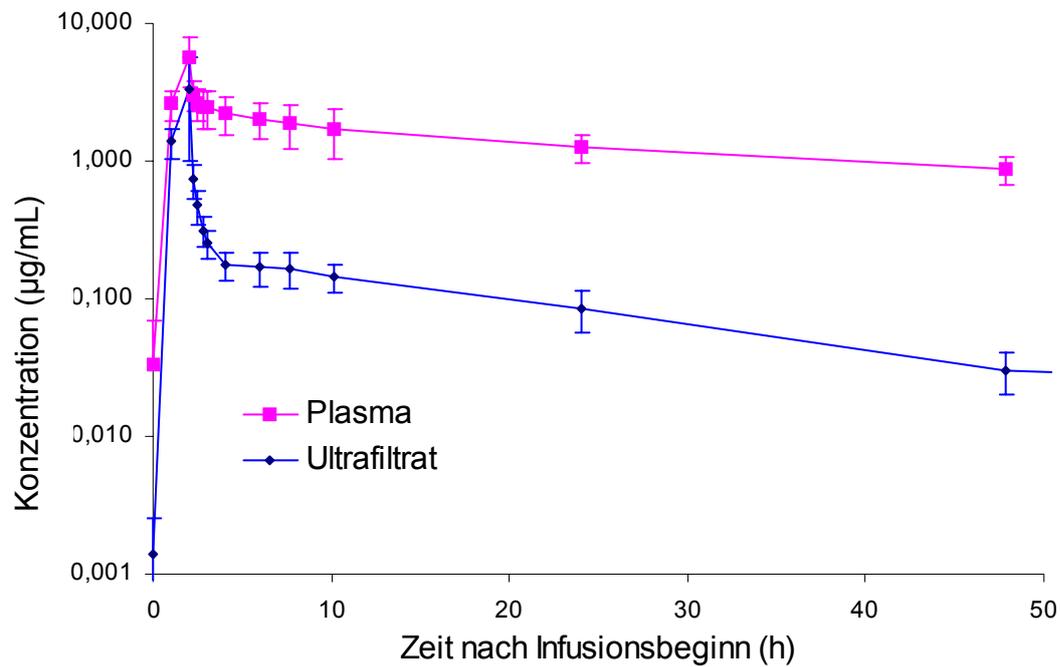


Abb. 5.5: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 1 in den Matrices Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h
(n=15-22 für die Zeitpunkte 1-13, n= 8 für den Zeitpunkt 14, n=7 für den Zeitpunkt 15)

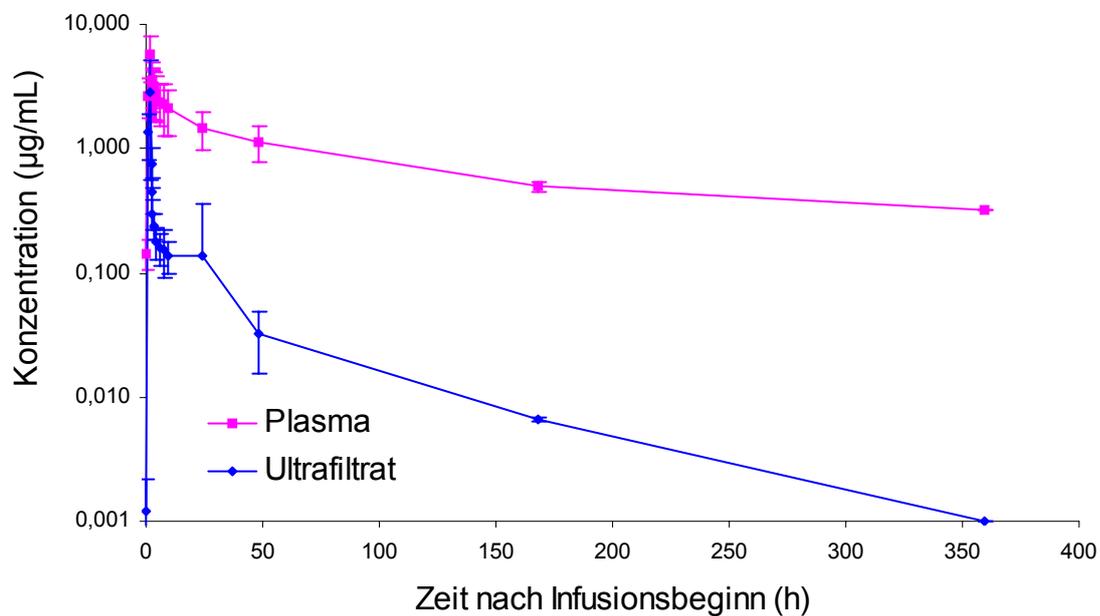
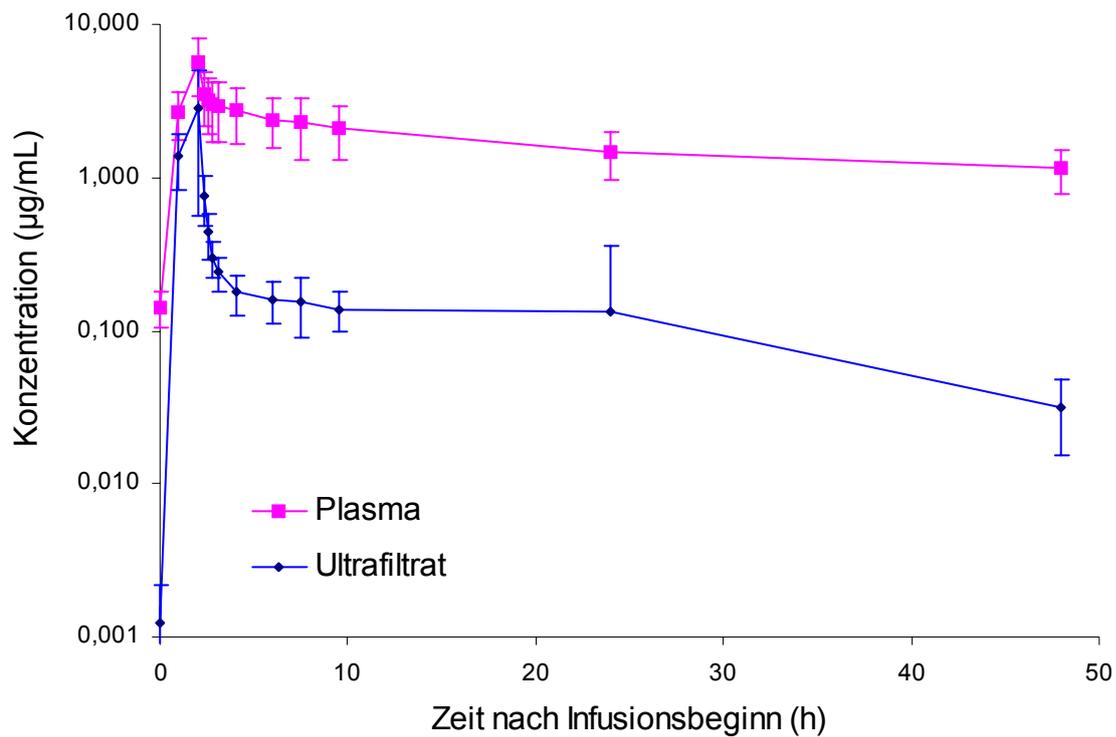


Abb. 5.6: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 2 in den Matrices Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h (n=17-19 für die Zeitpunkte 1-13, n= 2 für den Zeitpunkt 14, n=1 für den Zeitpunkt 15)

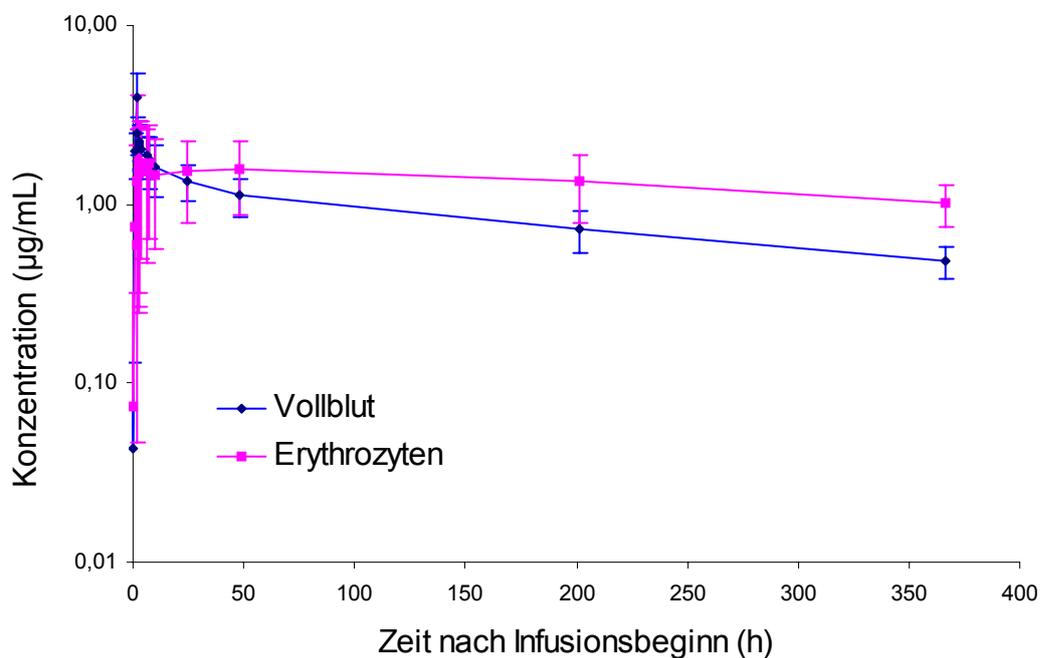
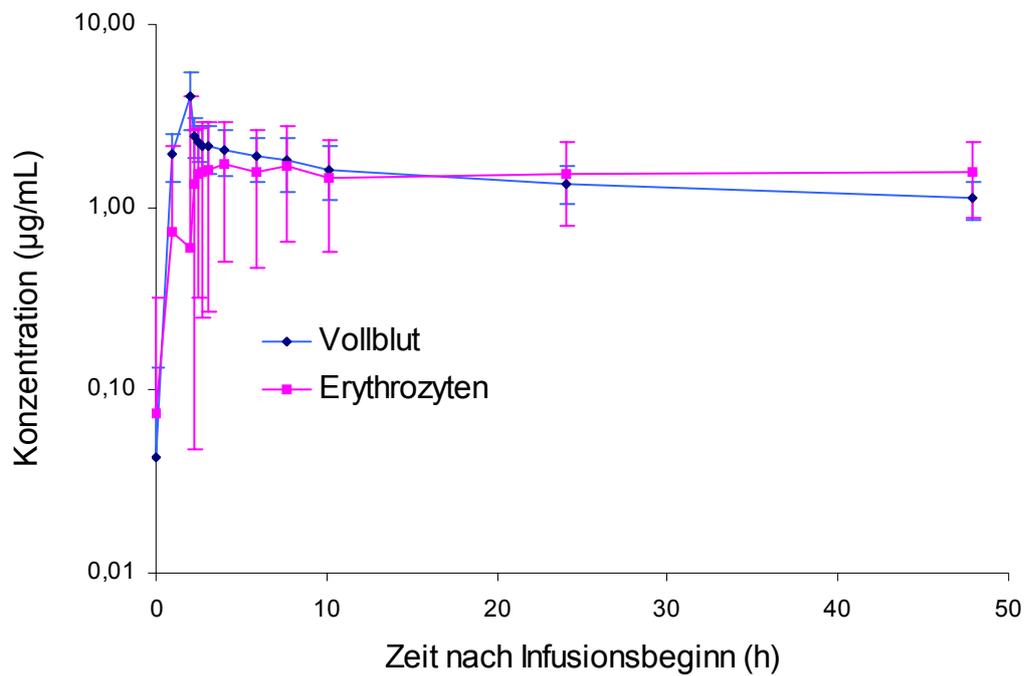


Abb. 5.7: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 1 in den Matrices Vollblut und Erythrozyten der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h

(n=15-22 für die Zeitpunkte 1-13, n= 8 für den Zeitpunkt 14, n=7 für den Zeitpunkt 15)

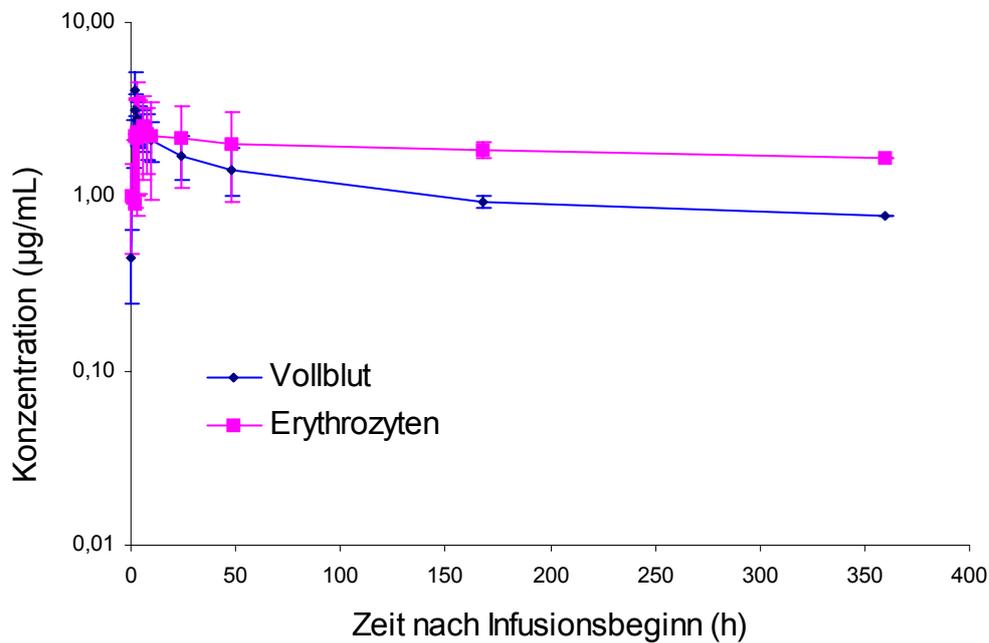
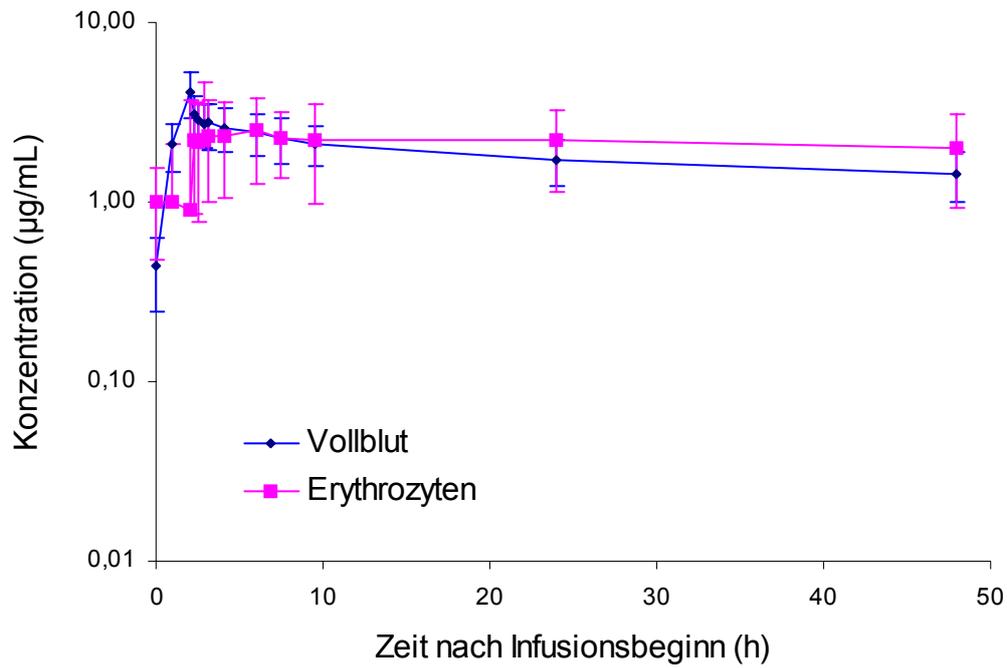


Abb. 5.8: Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 2 in den Matrices Vollblut und Erythrozyten der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h
(n=17-19 für die Zeitpunkte 1-13, n= 2 für den Zeitpunkt 14, n=1 für den Zeitpunkt 15)

Bedingt durch die Vorbehandlung waren vor der ersten Oxaliplatingabe bei zehn Patienten der **Gruppe III** (Pat. III 01, III 05, III 13, III 15, III 30, III 31, III 32, III 33, III 35 und III 36) bereits messbare Platinkonzentrationen im Plasma und Vollblut vorhanden. Die mittleren Platinkonzentrationen vor dem zweiten Zyklus (3 Wochen nach der 1. Oxaliplatingabe), betragen im Plasma $0,14 \pm 0,04$, im Vollblut $0,44 \pm 0,20$ und in den Erythrozyten $1,01 \pm 0,53 \mu\text{g/mL}$. Im Ultrafiltrat gemessene Platinkonzentrationen lagen unter der Bestimmungsgrenze.

Bei Patientin III 16, die aufgrund einer eingetretenen Thrombozytopenie nur einen Behandlungszyklus erhielt, wurden in Blutproben, die bis zu 8 Wochen nach der Oxaliplatininfusion abgenommen wurden, noch deutlich über der Bestimmungsgrenze liegende Platinkonzentrationen in Plasma, Vollblut und Erythrozyten nachgewiesen. Drei Wochen nach der 2. Oxaliplatingabe zeigten sich im Plasma, Vollblut und Erythrozyten noch Konzentrationen von $0,20 \pm 0,04$, $0,70 \pm 0,15$ und $1,57 \pm 0,34 \mu\text{g/mL}$ ($n=5$), die etwas höher als die Werte nach dem 1. Zyklus waren.

In der logarithmischen Darstellungsweise ist der mehrphasige Verlauf der Konzentrations-Zeit-Profile in allen drei Gruppen deutlich erkennbar. In allen drei Gruppen erreichten die mittleren Platinkonzentrationen in den Matrices Ultrafiltrat, Plasma und Vollblut ihr Maximum am Ende der Oxaliplatininfusion.

Die individuellen C_{max} -Werte im ersten Zyklus zeigten sich in den Gruppen I und III im Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut 1-2,5 h nach Infusionsbeginn und sind in Tab. 5.5 dargestellt.

Die Gruppe II wurde hier nicht berücksichtigt, da sie nicht nur sehr klein war, sondern die Werte außerdem auf zwei unterschiedlichen Oxaliplatin-Dosierungen und uneinheitlichen Abnahmezeitpunkten basierten.

In den Erythrozyten wurden in den Gruppen I und III die höchsten Platin-Konzentrationen individuell zu völlig unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht. Bei einigen Patienten wurde das Maximum bereits nach einer Stunde, bei anderen erst in der letzten Blutprobe des ersten Zyklusses gemessen, sodass möglicherweise das wirkliche Maximum noch gar nicht erreicht war.

Tab. 5.5: Mittlere Platin-Maximalkonzentrationen (C_{\max}) in den verschiedenen Matrices mit den dazugehörigen Zeitpunkten (t_{\max})

Matrix	Zyklus	Gruppe I		Gruppe III	
		C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) (MW \pm SD)	t_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) (MW \pm SD)	t_{\max} (h)
Plasma	1	1,35 \pm 0,25	1,0-2,4	5,73 \pm 2,25	1,7-2,3
Plasma	2	2,30 \pm 2,71	1,3-2,5	6,31 \pm 3,61	2,0-2,5
Ultrafiltrat	1	0,45 \pm 0,27	1,0-2,4	3,35 \pm 2,27	1,7-2,3
Ultrafiltrat	2	0,46 \pm 0,18	1,3-2,5	2,60 \pm 2,16	2,0-2,5
Vollblut	1	1,34 \pm 0,65	1,0-2,4	3,92 \pm 1,47	1,7-2,3
Vollblut	2	1,62 \pm 0,23	1,3-2,5	4,17 \pm 1,10	2,0-2,5
Erythrozyten	1	1,24 \pm 0,65	1,0-27,0	2,57 \pm 1,71	1-48,1
Erythrozyten	2	2,49 \pm 0,78	1,4-27,3	3,40 \pm 1,56	2,0-48,3

Im zweiten Zyklus waren die C_{\max} -Werte für Plasma und Vollblut etwas höher als im ersten Zyklus. Die Ultrafiltratkonzentrationen blieben im Wesentlichen unverändert. Die t_{\max} -Werte waren ähnlich wie die im ersten Zyklus.

Die medianen Platin-Maximalkonzentrationen in den Erythrozyten fielen im zweiten Zyklus in allen drei Gruppen deutlich höher aus als im ersten. Wie im ersten Zyklus waren die entsprechenden t_{\max} -Werte individuell sehr unterschiedlich, die Spanne reichte von der ersten Blutprobe bis zur letzten.

Im Laufe der nach dem t_{\max} folgenden Stunden und Tage fielen die Konzentrationen in den jeweiligen Matrices mit deutlich unterschiedlicher Geschwindigkeit ab. Dabei zeigte sich der biphasische Verlauf besonders deutlich im Ultrafiltrat: In der Gruppe I (Dosierung: 50 mg/m^2) sank die Konzentration in beiden Zyklen innerhalb von zwei Stunden nach Infusionsende auf 20 % des Maximalwertes, in der höher dosierten FOLFOX-Gruppe (Gruppe II: 85 mg/m^2) sank die Konzentration innerhalb von zwei Stunden nach Infusionsende in allen Zyklen auf ca. 10 %, und bei der höchsten eingesetzten Dosierung von 130 mg/m^2 in der Gruppe III sogar bis auf 5 % des Maximalwertes.

Nicht ganz so deutlich wie beim Ultrafiltrat, aber doch bemerkbar war der Zusammenhang zwischen absoluter Dosis und Geschwindigkeit des

Konzentrationsabfalls in den Matrices Plasma und Vollblut: Bei der niedrigsten Dosierung (Gruppe I) war im Plasma in beiden Zyklen innerhalb der ersten vier Stunden nach Infusionsbeginn (zwei Stunden nach Infusionsende) nur ein Rückgang der Konzentration auf 70 % zu verzeichnen. Stärker war der Rückgang in der Gruppe II (auf 42 % im ersten Zyklus und 54 % in Folgezyklen), und am stärksten war der Rückgang wie beim Ultrafiltrat in der Gruppe III (auf 39 % im ersten und 48 % im zweiten Zyklus). Ähnlich, jedoch schwächer ausgeprägt zeigte sich der Abfall der Vollblutkonzentrationen im gleichen Beobachtungszeitraum: In der Gruppe I gingen sie in beiden Zyklen nur auf 80 % zurück, in der Gruppe II auf 55 % (Zyklus 1) bzw. 64 % (Zyklus 2-7) und in der höchst dosierten Gruppe III auf 51 % bzw. 64 %. Ein ganz anderes Bild ergab sich in den drei Gruppen bei den Erythrozytenkonzentrationen: Bis zum Zeitpunkt 4 h nach Infusionsbeginn bzw. 6 h in den Gruppen II und III (=2 h bzw. 4 h nach Infusionsende) stiegen die Konzentrationen an. In der am niedrigsten dosierten Gruppe I, in der der Abfall in den anderen Matrices am wenigsten ausgeprägt war, zeigte sich danach bis zur letzten Blutprobe nach ca. 24 h in beiden Zyklen kein Abfall der Platinkonzentration in den Erythrozyten. In den Folgezyklen der Gruppe II sank die Konzentration bis 48 h auf 90 %, in den Zyklen 1 und 2 der Gruppe III auf 87 % bzw. 86 % ab.

Bei acht Patienten der Gruppe III konnten im ersten Zyklus Spätproben nach ca. 200 Stunden, bzw. bei sieben Patienten sogar noch nach 366 h abgenommen werden. Hier zeigte sich besonders in der Ultrafiltratkonzentrations-Zeit-Kurve eine dritte Eliminationsphase: Innerhalb von 318 Stunden (=Zeitpunkt 366 h – Zeitpunkt 48 h) kam es zu einer Reduktion der Platinkonzentration auf 8 %.

Die Fehlerbalken der gemittelten Konzentrationen indizieren eine insgesamt geringe Variabilität der Platinkonzentrationen. Die Streuung der Maximalkonzentrationen sind in der Gruppe I ebenfalls als gering zu betrachten, deutlich höher sind sie in der Gruppe III und ganz besonders hoch in den Folgezyklen der Gruppe II, was sicher auch damit zusammenhängt, dass hier verschiedene Folgezyklen zusammengefasst wurden.

5.2.2 Bindung an Proteine und Aufnahme in Erythrozyten

Durch die Quotienten der Konzentrationen von Plasma (PI), Vollblut (VB) und Erythrozyten (ERY) zu Ultrafiltrat (UF) kann das Ausmaß der Bindung von Platin an Makromoleküle bzw. die Aufnahme in Blutzellen abgeschätzt werden. Die Quotienten der beiden Behandlungszyklen der **Gruppe I** sind als Mittelwertskurven in Abb. 5.9 dargestellt. Die Verhältnisse PI/UF, VB/UF und ERY/UF waren in dieser Gruppe im Zyklus 1 bis 2,8 h fast identisch. 3,6 h nach Infusionsbeginn traten erstmals Unterschiede auf. Nach 25 Stunden zeigten sich bereits deutliche Unterschiede, wobei der ERY/UF-Quotient die höchsten Werte annahm und der PI/UF-Quotient die niedrigsten. Im 2. Zyklus begannen sich die Kurven früher zu trennen: Bereits nach 2,25 h sind Unterschiede erkennbar.

In der **Gruppe II** wurde nur ein Patient im Zyklus 1 eingeschlossen. Die Quotientenkurve dieses Patienten und die Mittelwertskurven der Quotienten von Patienten, die in den Zyklen 2 bis 7 behandelt wurden, sind in Abb. 5.10 dargestellt. Bei dem einzigen Patienten, der hier im ersten Zyklus behandelt wurde, sind die oben dargestellten Unterschiede nicht zu erkennen. In den Mittelwertskurven späterer Zyklen der Gruppe II kann man bereits nach 3,8 h und deutlich nach 29,3 h und 46,3 h diese Unterschiede erkennen, wenn auch der Wert bei 46,3 h von nur einem Patienten stammt.

Abb. 5.11 zeigt die entsprechenden Kurven des ersten Zyklusses der **Gruppe III** in den Zeiträumen 0-48 und 0-400 Stunden. In Abb. 5.12 sind die Daten des zweiten Zyklusses abgebildet. Im ersten Zyklus der Gruppe III begann die Trennung der Kurven ungefähr zum Zeitpunkt 18 h, deutlich zu erkennen ist sie dann erst beim Entnahmezeitpunkt 24 h. Im zweiten Zyklus deutet sich diese Trennung zum ersten Mal nach sechs Stunden an, vergrößerte sich nur langsam bis zur Entnahme bei 9,51 h und ist bei 24 h deutlich erkennbar. Bis zum Entnahmezeitpunkt nach 366 h nahmen diese Unterschiede in beiden Zyklen zu. Der absolute Wert aller drei Quotienten ist im zweiten Zyklus circa doppelt so hoch wie im ersten. Allerdings basiert der Wert bei 359 Stunden im zweiten Zyklus der Gruppe III auch nur auf einem einzigen Patienten.

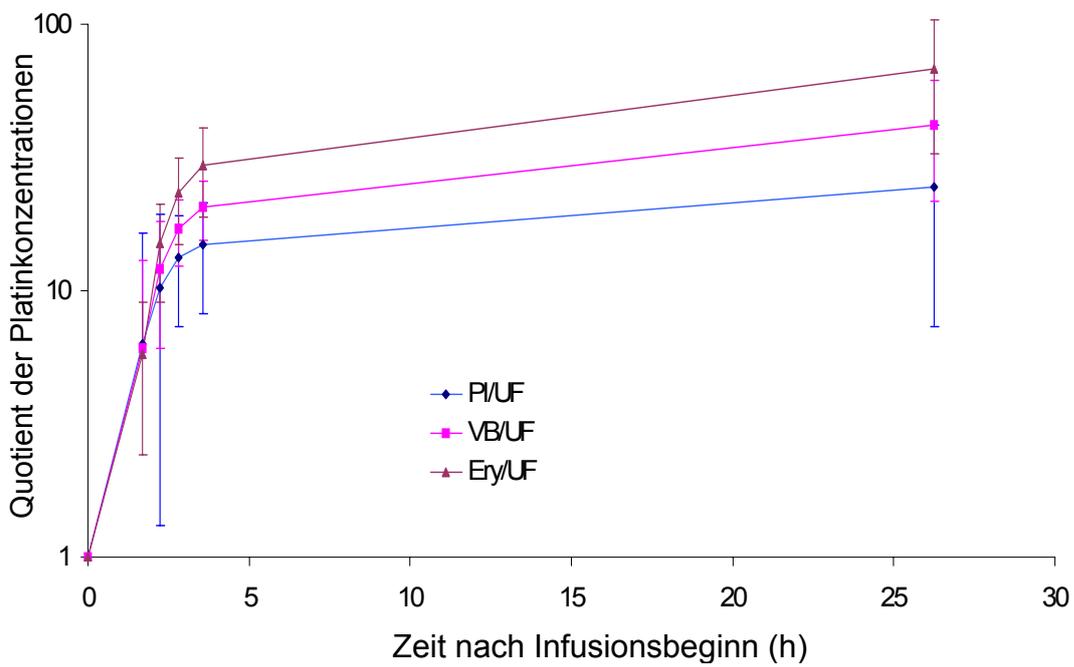
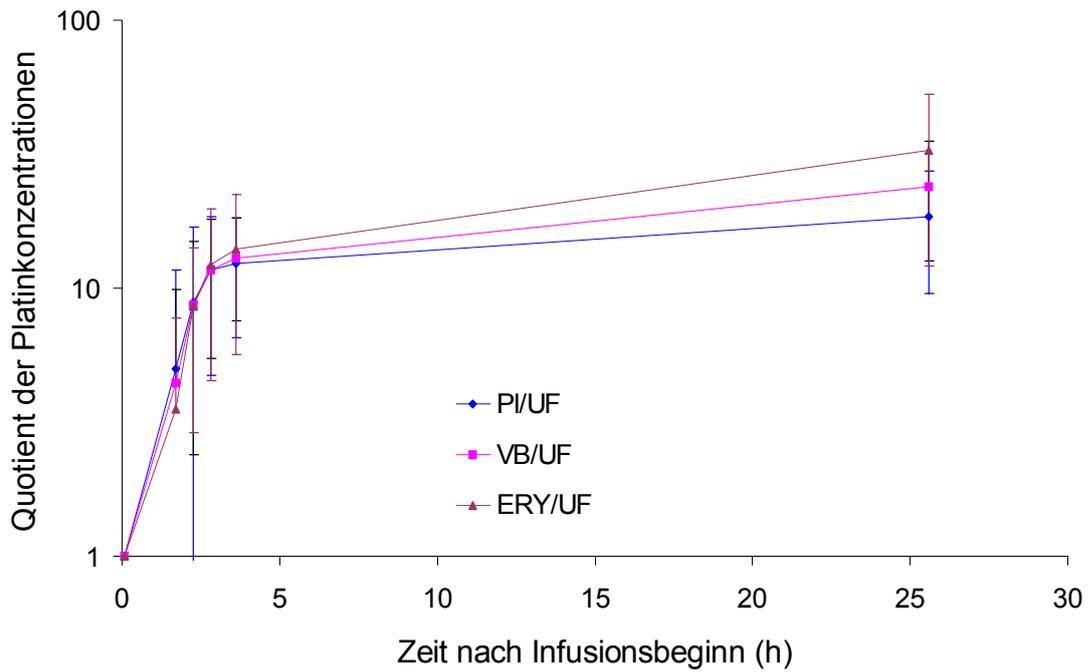


Abb. 5.9: Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe I, oben: Zyklus 1, unten: Zyklus 2

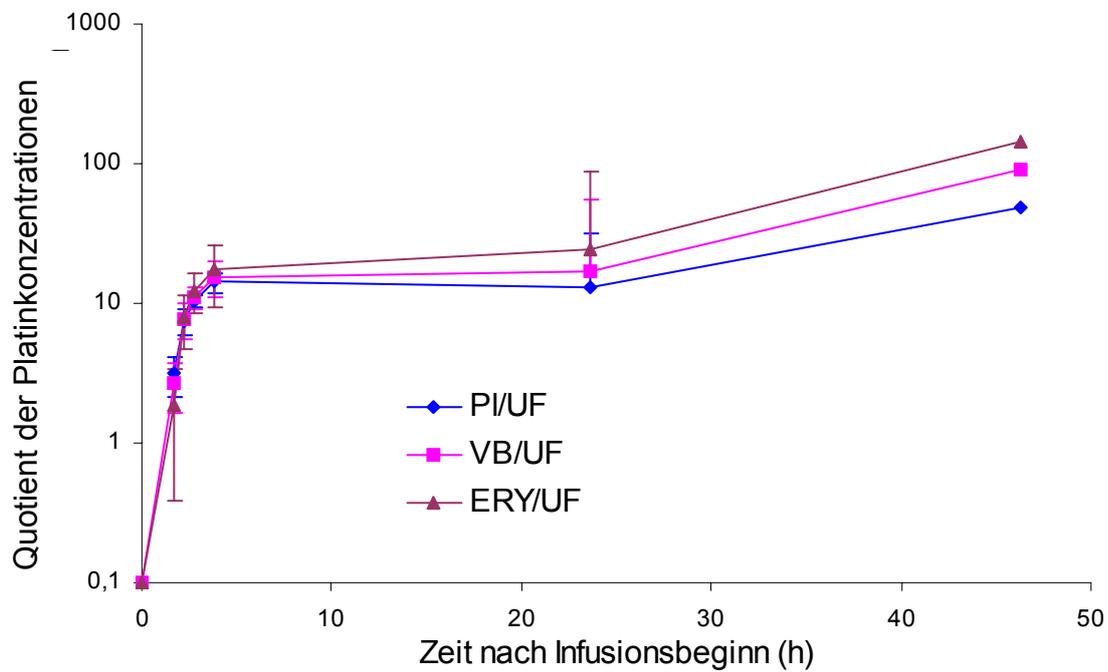
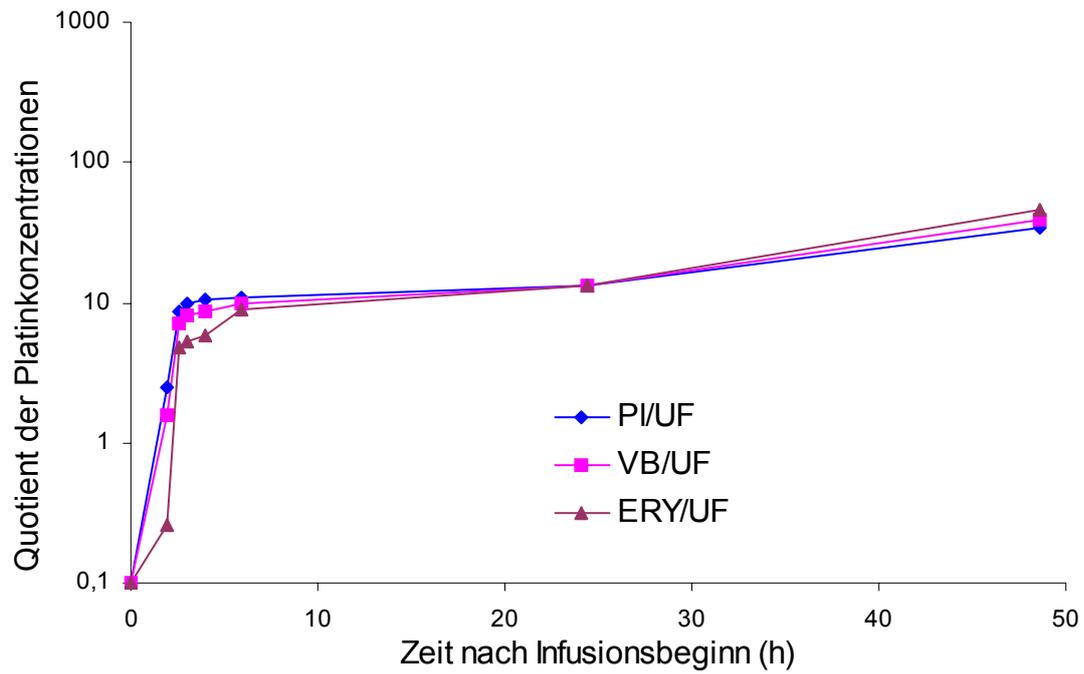


Abb. 5.10: Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe II, oben: Zyklus 1, unten: Zyklen 2-7

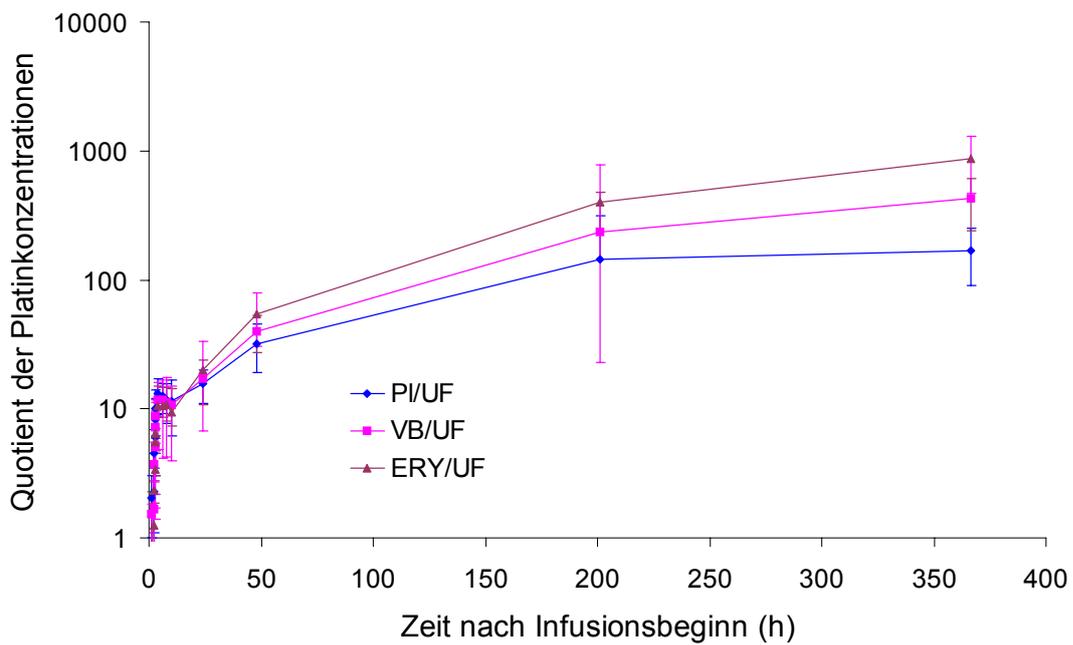
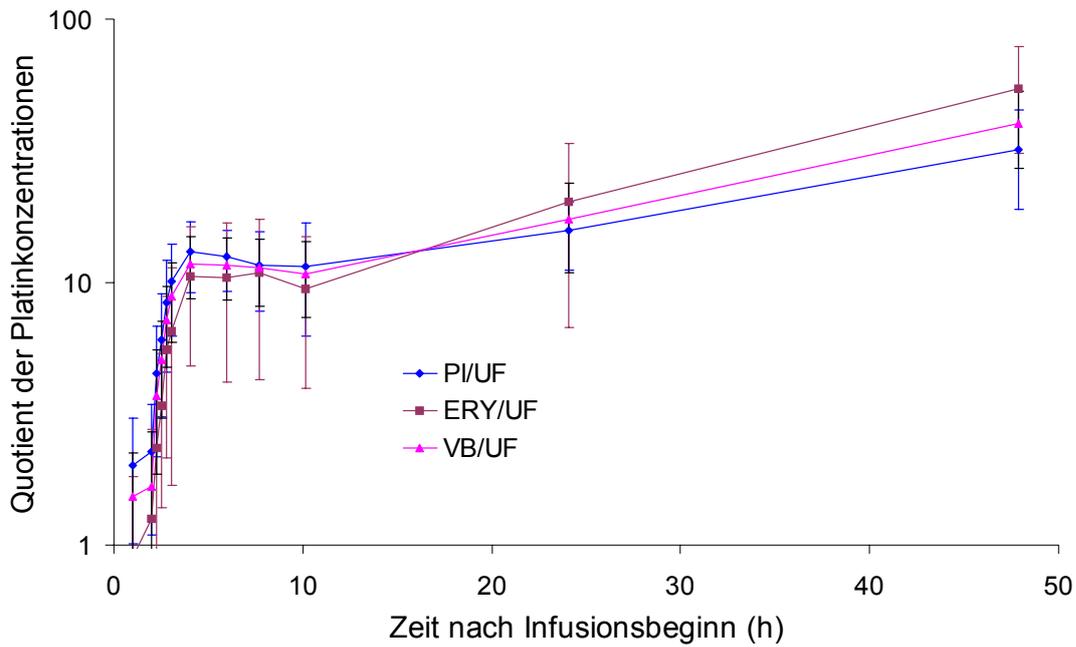


Abb. 5.11: Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe III im ersten Zyklus, oben: im Zeitraum 0 bis 48 Stunden
unten: im Zeitraum 0 bis 400 Stunden

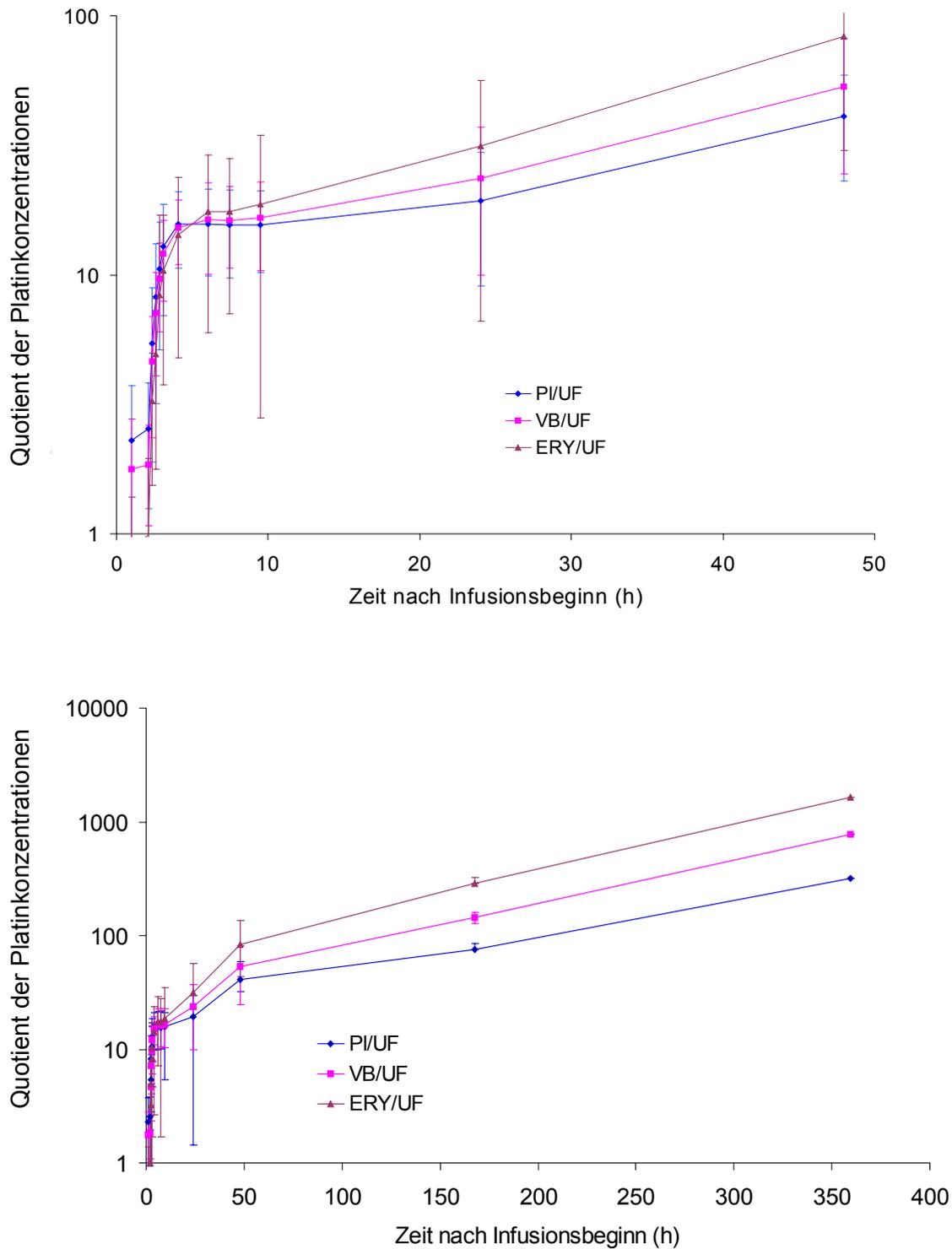


Abb. 5.12: Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe III im zweiten Zyklus,
oben: im Zeitraum 0 bis 48 Stunden
unten: im Zeitraum 0 bis 400 Stunden

In Tab. 5.6 sind die verschiedenen Quotienten nach 24-26 h zusammengestellt.

Tab. 5.6: Mittlere Quotienten \pm Standardabweichung der Konzentrationen von Plasma, Vollblut und Erythrozyten im Verhältnis zum Ultrafiltrat

Quotient nach 24-26 h	Gruppe I 50 mg/m ²		Gruppe II 85-100 mg/m ²		Gruppe III 130 mg/m ²	
	Zyklus 1 (n=21)	Zyklus 2 (n=18)	Zyklus 1 (n=1)	Zyklen 2-7 (n=4)	Zyklus 1 (n=22)	Zyklus 2 (n=19)
ERY/UF	32,58 \pm 20,50	68,27 \pm 35,60	13,00	54,98 \pm 62,78	20,22 \pm 13,48	31,45 \pm 24,80
VB/UF	23,99 \pm 11,38	41,72 \pm 19,98	13,06	35,45 \pm 37,69	17,25 \pm 6,45	23,61 \pm 13,65
PI/UF	18,41 \pm 8,79	24,61 \pm 17,30	13,10	21,74 \pm 18,26	15,64 \pm 4,56	19,34 \pm 10,30

Aus den unterschiedlichen Kurvenverläufen und den Daten der Tab. 5.6 wird deutlich, dass die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Bindung an Plasmaproteine bzw. der Aufnahme in Erythrozyten offensichtlich sowohl vom eingesetzten Schema als auch von der Zykluszahl abhängig ist. Auffällig ist, dass die Streuung bei allen Quotienten in den Folgezyklen im Vergleich zum 1. Zyklus zunimmt.

5.2.3 Pharmakokinetische Parameter

Um die pharmakokinetischen Parameter von Oxaliplatin in Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut zu ermitteln, bietet sich eine modellabhängige Analyse an. Eine optimale Kurvenanpassung wurde mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells erreicht. Für die Kurvenanpassung wurden je nach Patientengruppe die Wichtungsfaktoren in Tab. 5.7 angewendet.

In den Gruppen I und II war teilweise nur die Auswertung mit einem Ein-Kompartiment-Modell und teilweise sogar gar keine Kurvenanpassung möglich. Wenn Ergebnisse unter Annahme eines Ein-Kompartiment-Modells entstanden sind, wird jeweils darauf hingewiesen.

Tab. 5.7: Verwendete Wichtungsfaktoren zur modellabhängigen Datenanalyse der Konzentrations-Zeit-Verläufe bei den verschiedenen Patientengruppen und Matrices

Matrix	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Plasma	$1/C_i$	$1/C_i$	$1/C_i^2$
Ultrafiltrat	$1/C_i^2$	$1/C_i$ oder $1/C_i^2$ *	$1/C_i^2$
Vollblut	$1/C_i$	$1/C_i$	$1/C_i$ oder $1/C_i^2$ *

* je nach Anpassungsgüte

Tab. 5.8, 5.9 und 5.10 zeigen die auf diese Weise errechneten individuellen pharmakokinetischen Parameter von Platin in Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut beider Behandlungszyklen der drei Patientengruppen. Die Einzelergebnisse der Patienten der Gruppe I sind in Anhang 2, die der Gruppe II in Anhang 3 und die der Gruppe III in Anhang 4 dargestellt.

Tab. 5.8: Pharmakokinetische Parameter in Gruppe I an jeweils einem Behandlungstag (1, 8, 15 oder 22) der Zyklen 1 und 2 (MW \pm SD)

Matrix	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{SS} (L)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,41 \pm 0,32	38,40 \pm 12,69	51,69 \pm 20,02	16,17 \pm 6,20	94,81 \pm 22,26	1,35 \pm 0,25
Ultrafiltrat	0,23 \pm 0,04	19,53 \pm 6,58	2,98 \pm 0,86	272,53 \pm 86,31	713,38 \pm 224,79	0,45 \pm 0,27
Vollblut	0,39 \pm 0,34	71,39 \pm 39,30	107,43 \pm 72,03	10,24 \pm 7,13	99,99 \pm 36,45	1,34 \pm 0,65
Zyklus 2						
Plasma	0,24 \pm 0,13	43,04 \pm 17,06	69,95 \pm 32,66	12,07 \pm 4,79	75,64 \pm 27,96	2,30 \pm 2,71
Ultrafiltrat	0,23 \pm 0,05	23,88 \pm 8,32	3,45 \pm 1,40	251,00 \pm 119,36	719,47 \pm 190,29	0,46 \pm 0,18
Vollblut	0,46 \pm 0,31	106,31 \pm 33,00	199,17 \pm 49,15	4,01 \pm 1,01	71,67 \pm 16,16	1,62 \pm 0,23

Tab. 5.9:

Pharmakokinetische Parameter in Gruppe II während des Zyklus 1 und der Zyklen 2-7 (MW \pm SD)

Matrix	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC $_{\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V $_{SS}$ (L)	C $_{max}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,11	27,10	73,60	22,24	80,01	12,32
Ultrafiltrat*	n.b.	10,35	3,13	1066,34	954,99	0,20
Vollblut	0,06	37,26	93,50	17,50	76,58	19,32
Zyklen 2-7						
Plasma	0,14 \pm 0,10	32,39 \pm 6,44	90,03 \pm 8,46	16,30 \pm 3,34	85,73 \pm 21,89	5,78 \pm 4,70
Ultrafiltrat	0,22 \pm 0,11	61,66 \pm 97,25	18,56 \pm 22,86	201,31 \pm 148,92	605,07 \pm 523,15	2,55 \pm 3,33
Vollblut	0,66 \pm 0,85	71,66 \pm 53,90	175,66 \pm 105,42	21,99 \pm 1,78	99,68 \pm 31,02	3,18 \pm 1,70

* Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter unter Annahme eines Ein-Kompartiment-Modells
n.b.: nicht bestimmt

Tab. 5.10:

Pharmakokinetische Parameter in Gruppe III während der Zyklen 1 und 2 (MW \pm SD)*

Matrix	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC $_{\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V $_{SS}$ (L)	C $_{max}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,37 \pm 0,39	33,15 \pm 7,42	107,96 \pm 27,03	18,95 \pm 4,85	51,30 \pm 14,37	5,73 \pm 2,25
Ultrafiltrat	0,21 \pm 0,08	17,99 \pm 4,90	8,45 \pm 2,58	247,57 \pm 74,37	242,56 \pm 81,59	3,35 \pm 2,27
Vollblut	0,36 \pm 0,32	52,04 \pm 21,74	150,91 \pm 54,54	13,65 \pm 4,26	53,46 \pm 13,98	3,92 \pm 1,47
Zyklus 2						
Plasma	0,68 \pm 0,86	37,98 \pm 12,15	140,06 \pm 58,64	15,80 \pm 4,99	47,08 \pm 12,05	6,31 \pm 3,61
Ultrafiltrat	0,22 \pm 0,08	18,49 \pm 7,19	8,15 \pm 2,62	259,67 \pm 71,08	241,97 \pm 82,84	2,60 \pm 2,16
Vollblut	0,51 \pm 0,51	51,07 \pm 17,09	184,19 \pm 59,69	11,65 \pm 5,40	45,97 \pm 11,76	4,17 \pm 1,10

* Für Patient 35 wurde aufgrund der extrem hohen Maximalkonzentrationen keine Kurvenanpassung durchgeführt. Dieser Patient wurde deshalb bei der Ermittlung der Mittelwerte nicht berücksichtigt.

Die Kinetik des ultrafiltrierbaren Platins zeichnete sich durch eine niedrige AUC_{∞} , ein großes Verteilungsvolumen und eine hohe Clearance aus. Die AUC_{∞} des Ultrafiltrats lag im ersten Zyklus der Gruppe I bei ungefähr $3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, im zweiten Zyklus etwas höher. In der Gruppe III war die AUC_{∞} in beiden Zyklen ca. 2,7-mal höher als in der Gruppe I und lag bei etwas über $8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Die Dosierung in der Gruppe III lag mit $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ um den Faktor 2,6 höher als in der Gruppe I mit $50 \text{ mg}/\text{m}^2$. Ein Vergleich mit der Gruppe II scheint an dieser Stelle nicht sinnvoll, da im ersten Zyklus nur ein Patient behandelt wurde und die Streubreite im zweiten Zyklus durch die Zusammenfassung mehrerer verschiedener Zyklen zu groß war.

Die Platinexposition im Plasma war in der **Gruppe I** mit einer mittleren AUC_{∞} von $51,69 \pm 20,02$ und $69,95 \pm 32,66 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 17- bzw. 20-fach höher, die Exposition im Vollblut mit $107,43 \pm 72,03$ bzw. $199,17 \pm 49,15 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 36- bzw. 58-fach höher als im Ultrafiltrat. Ein deutlicher Unterschied macht sich in der terminalen Halbwertszeit beim Vergleich zwischen Ultrafiltrat und Vollblut bemerkbar: Die Halbwertszeit im Ultrafiltrat betrug nur 22 % der Halbwertszeit im Vollblut. Entsprechend der längeren Halbwertszeiten in Plasma und Vollblut ergaben sich geringere Clearance-Werte im Vergleich zu denen des Ultrafiltrats, die für Plasma 6 % bzw. 5 % und für Vollblut 4 % bzw. 2 % im Vergleich zum Ultrafiltrat betragen.

In der **Gruppe III** unterschieden sich diese Zusammenhänge teilweise von denen in der Gruppe I: Die Platinexposition im Plasma war mit einer mittleren AUC_{∞} von $107,96 \pm 27,03$ und $140,06 \pm 58,64 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ nur 13- bzw. 17-fach höher als die im Ultrafiltrat. Noch deutlicher zeigte sich der Unterschied zu Gruppe I beim Vergleich der Exposition im Vollblut, die mit $150,91 \pm 54,54$ bzw. $184,19 \pm 59,69 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ nur 18- bzw. 23-fach höher als die im Ultrafiltrat war. Die Clearance-Werte im Vergleich zum Ultrafiltrat betragen im Plasma 8 % bzw. 6 % und im Vollblut 6 % bzw. 4 %. Auffällig waren die deutlich höheren Verteilungsvolumina in der Gruppe I im Vergleich zur Gruppe III. Im Ultrafiltrat unterschieden sie sich ungefähr um den Faktor 3, im Plasma und Vollblut ca. um den Faktor 1,5.

Der Platinkonzentrationen in den Erythrozyten (Berechnung s. Gl. 4.1) zeigten einen völlig anderen Verlauf als der in Plasma und Ultrafiltrat. Die maximalen Konzentrationen wurden bei den einzelnen Patienten und in verschiedenen Zyklen

zu völlig unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten erreicht. Der gesamte Konzentrationsverlauf zeigte von Patient zu Patient starke Unterschiede. Der extrem flache terminale Konzentrationsabfall ermöglichte keine verlässliche Extrapolation des Kurvenverlaufs nach Unendlich. Eine modellabhängige Datenanalyse war nicht möglich. Um die Platinexposition in den Matrices Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut trotzdem mit der Exposition in den Erythrozyten vergleichen zu können, wurde für alle Matrices die AUC_{0-24h} mit der Trapezregel abgeschätzt. Um die Vergleichbarkeit zwischen den drei Gruppen zu gewährleisten, wurde zur Abschätzung der AUC-Werte, die in Tab. 5.11 dargestellt sind, der Zeitraum 0-24 h gewählt. Die absoluten Werte der AUC_{0-24h} sind daher niedriger als die modellabhängig abgeschätzten Werte für die AUC_{∞} .

Tab. 5.11: Mittlere (\pm SD) AUC_{0-24h} im Plasma, Ultrafiltrat, Vollblut und Erythrozyten (modellunabhängige Berechnung)

	AUC_{0-24h} PI ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-24h} UF ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-24h} VB ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-24h} ERY ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
Gruppe I				
Zyklus 1 (n=21)	21,58 \pm 12,51	1,92 \pm 0,41	23,61 \pm 10,57	27,02 \pm 14,61
Zyklus 2 (n=18)	26,91 \pm 17,47	1,98 \pm 0,52	38,99 \pm 10,78	58,33 \pm 22,53
Gruppe II				
Zyklus 1 (n=1)	23,19	3,63	23,21	18,78
Zyklus 2 (n=3)	37,79 \pm 9,25	4,05 \pm 1,85	41,29 \pm 8,05	47,44 \pm 14,98
Gruppe III				
Zyklus 1 (n=22)	44,94 \pm 11,95	6,95 \pm 2,26	41,38 \pm 10,03	37,74 \pm 20,77
Zyklus 2 (n=19)	51,43 \pm 18,00	6,56 \pm 1,87	51,06 \pm 13,32	51,53 \pm 24,49

Die AUC_{0-24h} der Erythrozyten war in der Gruppe I im ersten Zyklus etwas, im zweiten Zyklus deutlich höher als die Werte für Vollblut und Plasma. In den Zyklen 2-7 der Gruppe II wies auch die Erythrozyten-AUC einen etwas höheren Wert als die in Plasma und Vollblut auf. In der Gruppe III war die Erythrozyten-AUC im ersten Zyklus sogar etwas niedriger als die in Vollblut und Plasma, im zweiten Zyklus waren die

Werte fast gleich. Allerdings zeigte sich hier bei allen Werten eine relativ hohe Streuung.

5.2.4 Statistische Datenanalyse

5.2.4.1 Unterschiede zwischen den verschiedenen Matrizes

Von der Frage, ob die Werte einer Variablen eine Normalverteilung aufweisen oder nicht, hängt die Wahl des geeigneten statistischen Tests ab. Die Prüfung auf Normalverteilung kann mit Hilfe eines geeigneten statistischen Tests erfolgen, wie zum Beispiel dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei Stichprobenumfängen kleiner als 50 eignet sich der Shapiro-Wilks-Test, der auch hier zum Vergleich der Daten in den verschiedenen Matrizes angewendet wurde. Erhält man als Ergebnis eine Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,05, so weicht die gegebene Verteilung signifikant von der Normalverteilung ab.

Gruppe I

Eine Normalverteilung konnte bei folgenden modellabhängig bestimmten pharmakokinetischen Parametern angenommen werden:

- AUC im Ultrafiltrat in beiden Zyklen,
- AUC im Vollblut im zweiten Zyklus,
- Platinclearance in Ultrafiltrat und Plasma, jeweils in beiden Zyklen,
- Platinclearance im Vollblut nur im zweiten Zyklus,
- initiale Halbwertszeit im Ultrafiltrat in beiden Zyklen,
- initiale Halbwertszeit im Plasma und im Vollblut nur im 2. Zyklus,
- terminale Halbwertszeit im Ultrafiltrat und Vollblut in beiden Zyklen,
- terminale Halbwertszeit im Plasma nur in Zyklus 2,
- Verteilungsvolumen in Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut jeweils in beiden Zyklen.

Die Werte der AUC im Plasma in beiden Zyklen, sowie der AUC im Vollblut im ersten Zyklus, der Clearance im Vollblut im ersten Zyklus, die initiale Halbwertszeit im Plasma und im Vollblut in den jeweils ersten Zyklen sowie die terminale

Halbwertszeit im Plasma im ersten Zyklus wichen dagegen signifikant von einer Normalverteilung ab.

Bei den nicht modellabhängig bestimmten Parametern waren die AUC_{0-24h} in Plasma, Ultrafiltrat, Vollblut und Erythrozyten jeweils in beiden Zyklen normalverteilt.

Für den Vergleich der verschiedenen Matrizes wurden für die normalverteilten Werte der gepaarte t-Test und für die nicht normalverteilten Werte der Wilcoxon-Test herangezogen.

Sowohl beim Vergleich der modellabhängig bestimmten pharmakokinetischen Parameter in den verschiedenen Matrizes, als auch bei denen, die nicht modellabhängig bestimmt waren, zeigte sich in den meisten Fällen ein höchst bzw. sehr signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$ bzw. $p \leq 0,01$), selten ein nur signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$). Ausnahmen, die keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen, waren im ersten Zyklus die

- initialen Halbwertszeiten im Plasma im Vergleich zum Ultrafiltrat ($p=0,289$)
- initialen Halbwertszeiten im Plasma im Vergleich zum Vollblut ($p=0,972$)
- initialen Halbwertszeiten im Ultrafiltrat im Vergleich zum Vollblut ($p=0,609$)
- Verteilungsvolumina im Plasma im Vergleich zum Vollblut ($p=0,131$)

Im zweiten Zyklus wiesen die oben erwähnten Vergleiche der initialen Halbwertszeiten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf ($p= 0,909$; $0,249$ bzw. $0,116$). Die Verteilungsvolumina in Plasma und Vollblut unterschieden sich jedoch sehr signifikant ($p=0,001$).

Gruppe II

Da es für den ersten Zyklus in der Gruppe II nur einen Wert gab, konnte hier nicht auf Normalverteilung geprüft werden.

In den Folgezyklen der Gruppe II überwog ebenfalls die Normalverteilung bei den bestimmten pharmakokinetischen Parametern. Ausnahmen hier waren die AUC im Ultrafiltrat, die initiale Halbwertszeit in Plasma und Vollblut, die terminale Halbwertszeit im Ultrafiltrat und das Verteilungsvolumen im Ultrafiltrat.

Für den Vergleich der verschiedenen Matrizes wurden für die normalverteilten Werte der gepaarte t-Test und für die nicht normalverteilten Werte der Wilcoxon-Test herangezogen. Es zeigten sich deutlich weniger und nicht so deutlich signifikante Unterschiede wie in der Gruppe I.

Signifikant waren die Unterschiede zwischen

- Clearance in Ultrafiltrat und Plasma ($p=0,049$)
- Clearance in Plasma und Vollblut ($p=0,009$)
- AUC in Plasma und Ultrafiltrat ($p=0,043$)
- AUC in Plasma und Vollblut ($p=0,028$)

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich beim Vergleich der Clearance- und AUC-Werte in Ultrafiltrat vs. Vollblut ($p=0,112$ bzw. $p=0,068$) und bei den Vergleichen sämtlicher Matrizes bei den Parametern initiale und terminale Halbwertszeit und dem Verteilungsvolumen. Teilweise sind die hier fehlenden Signifikanzen sicher auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen.

Bei den nicht modellabhängig bestimmten pharmakokinetischen Parametern unterschieden sich nur die Vergleiche mit dem Ultrafiltrat statistisch signifikant:

- AUC_{0-24h} Plasma vs. Ultrafiltrat ($p=0,016$)
- AUC_{0-24h} Vollblut vs. Ultrafiltrat ($p=0,012$)
- AUC_{0-24h} Erythrozyten vs. Ultrafiltrat ($p=0,039$)

Die entsprechenden Vergleiche von Plasma und Vollblut, Plasma und Erythrozyten und Vollblut und Erythrozyten ergaben keinen signifikanten Unterschied ($p=0,437$; $0,440$ bzw. $0,441$).

Gruppe III

Im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen waren in der Gruppe III deutlich mehr der untersuchten Parameter nicht normalverteilt. So waren hier von allen untersuchten Parametern nur die Clearance im Ultrafiltrat und im Plasma in beiden Zyklen, die Clearance im Vollblut in Zyklus 1, die initiale Halbwertszeit im Ultrafiltrat im 2. Zyklus, die terminalen Halbwertszeiten in Plasma und Vollblut im 2. Zyklus, die Verteilungsvolumina in Plasma, Ultrafiltrat und Vollblut in jeweils beiden Zyklen und die AUC_{0-24h} im Ultrafiltrat in Zyklus 1 normalverteilt. Alle anderen Parameter wichen signifikant von einer Normalverteilung ab.

Auch hier wurden für den Vergleich der Daten in den verschiedenen Matrizes für die normalverteilten Werte der gepaarte t-Test und für die nicht normalverteilten Werte der Wilcoxon-Test herangezogen.

Die meisten modellabhängig sowie nicht modellabhängig bestimmten Parameter wiesen höchst oder sehr signifikante Unterschiede auf. Ausnahmen waren die Vergleiche von

- initialer Halbwertszeit Plasma vs. Vollblut in beiden Zyklen ($p=0,639$ bzw. $0,456$)
- Verteilungsvolumen Plasma vs. Vollblut in beiden Zyklen ($p=0,516$ bzw. $0,689$)
- AUC_{0-24h} Plasma vs. Vollblut im zweiten Zyklus ($p=0,748$)
- AUC_{0-24h} Plasma vs. Erythrozyten in beiden Zyklen ($p=0,092$ bzw. $0,748$)
- AUC_{0-24h} Vollblut vs. Erythrozyten in beiden Zyklen ($p=0,122$ bzw. $0,841$)

5.2.4.2 Unterschiede zwischen den Zyklen 1 und 2

Zum Vergleich der pharmakokinetischen Parameter aus den beiden Zyklen wurden nur die Patienten herangezogen, die tatsächlich zwei Zyklen einer Oxaliplatinbehandlung bekommen hatten. Für die statistische Auswertung wurden wieder die normalverteilten Daten mit dem gepaarten t-Test und die nicht normalverteilten Reihen mit dem Wilcoxon-Test auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

Gruppe I

Die modellabhängige Auswertung mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells war nicht bei allen Patienten und Matrizes der Gruppe I möglich. Da die Auswertung jedoch nur paarweise erfolgen konnte, wurden die Patienten nicht einbezogen, von denen jeweils nur ein Wert vorhanden war. Die Vollblutdaten wurden mit Hilfe eines Ein-Kompartiment-Modells ausgewertet. In Tab. 5.12 sind die Ergebnisse des Zyklusvergleichs zusammengestellt.

Die Gegenüberstellung zeigt, dass die AUC in den Matrizes Plasma und Vollblut im zweiten Zyklus höher war, im Vollblut hoch signifikant, im Plasma knapp nicht signifikant. Gleichzeitig waren die Clearance-Werte und das Verteilungsvolumen in diesen Matrizes im zweiten Zyklus niedriger, im Vollblut höchst signifikant. Die AUC im Ultrafiltrat war in beiden Zyklen fast gleich, Clearance und Verteilungsvolumen waren daher nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die initialen Halbwertszeiten unterschieden sich in den Matrizes Ultrafiltrat und Plasma kaum. Die terminalen Halbwertszeiten waren im zweiten Zyklus generell länger, wenn auch in keinem Fall eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Bei der modellunabhängig bestimmten AUC_{0-24h} zeigte sich im Plasma, Vollblut und den Erythrozyten ein signifikanter Anstieg im zweiten Zyklus, der im Vollblut und in den

Erythrozyten sogar höchst signifikant war. Im Ultrafiltrat war wie bei der modellabhängig ermittelten AUC kein Unterschied zu verzeichnen.

Tab. 5.12: Pharmakokinetische Parameter der Gruppe I im ersten und zweiten Zyklus

	Parameter	Zyklus 1	n	Zyklus 2	p-Wert
Plasma	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	55,91 \pm 23,48	18	71,88 \pm 36,38	0,055
	CL (mL/min)	15,30 \pm 5,87	18	12,64 \pm 6,50	0,028
	$t_{1/2 \lambda_1}$ (h)	0,37 \pm 0,27	15	0,25 \pm 0,13	0,124
	$t_{1/2 z}$ (h)	36,95 \pm 13,52	18	40,44 \pm 17,73	0,586
	V_{SS} (L)	91,45 \pm 20,29	15	77,67 \pm 27,69	0,058
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	19,32 \pm 3,10	17	23,02 \pm 5,89	0,034
Ultrafiltrat	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	3,13 \pm 0,86	18	3,32 \pm 1,43	0,467
	CL (mL/min)	242,18 \pm 113,62	18	251,43 \pm 115,82	0,620
	$t_{1/2 \lambda_1}$ (h)	0,23 \pm 0,04	15	0,23 \pm 0,05	1,000
	$t_{1/2 z}$ (h)	19,40 \pm 6,72	15	23,36 \pm 8,74	0,053
	V_{SS} (L)	707,42 \pm 235,46	15	727,78 \pm 198,36	0,662
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	1,94 \pm 0,38	18	1,98 \pm 0,52	0,624
Vollblut*	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	111,12 \pm 75,27	17	356,76 \pm 528,24	0,003
	CL (mL/min)	9,83 \pm 6,81	17	3,67 \pm 1,92	0,001
	$t_{1/2}$ (h)	69,20 \pm 37,85	17	145,19 \pm 160,58	0,087
	V_{SS} (L)	93,55 \pm 36,41	17	58,35 \pm 18,54	< 0,001
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	22,08 \pm 7,22	17	37,74 \pm 9,69	< 0,001
Erythrozyten	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	27,38 \pm 15,60	18	58,33 \pm 22,53	< 0,001

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Gruppe II

In der Gruppe II gab es nur einen Patienten (II 01), der in zwei Zyklen behandelt wurde. Von allen anderen Patienten lagen nur Werte aus jeweils einem Behandlungszyklus vor. Der Zyklusvergleich konnte daher nicht durchgeführt werden.

Gruppe III

In der Gruppe III zeigte die AUC in Plasma und Vollblut sowohl modellabhängig als auch modellunabhängig einen hoch signifikanten bzw. signifikanten Anstieg von Zyklus I nach Zyklus II. Die entsprechenden Werte zeigt Tab. 5.13. Ein hoch signifikanter Anstieg zeigte sich auch bei der Erythrozyten-AUC. Parallel sanken Clearance und Verteilungsvolumen in diesen Matrices signifikant ab.

Tab. 5.13.: Pharmakokinetische Parameter der Gruppe III im ersten und zweiten Zyklus

	Parameter	Zyklus 1	N	Zyklus 2	p-Wert
Plasma	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	105,37 \pm 27,42	19	140,06 \pm 58,64	0,004
	CL (mL/min)	19,65 \pm 4,76	19	15,80 \pm 4,99	0,006
	$t_{1/2 \lambda_1}$ (h)	0,38 \pm 0,40	19	0,68 \pm 0,86	0,126
	$t_{1/2 z}$ (h)	33,38 \pm 7,32	19	37,98 \pm 12,15	0,184
	V_{SS} (L)	53,51 \pm 14,01	19	47,08 \pm 2,76	0,013
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	43,90 \pm 12,33	19	51,43 \pm 18,00	0,005
Ultrafiltrat	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	8,25 \pm 2,71	19	8,15 \pm 2,62	0,629
	CL (mL/min)	261,98	19	265,17 \pm 66,55	0,782
	$t_{1/2 \lambda_1}$ (h)	0,22 \pm 0,82	19	0,22 \pm 0,80	0,888
	$t_{1/2 z}$ (h)	18,14 \pm 5,16	19	18,49 \pm 7,19	0,520
	V_{SS} (L)	251,46 \pm 81,97	19	241,97 \pm 82,84	0,666
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	6,87 \pm 2,36	19	6,57 \pm 1,87	0,629
Vollblut	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	151,23 \pm 57,84	19	184,19 \pm 59,69	0,049
	CL (mL/min)	13,92 \pm 4,44	19	11,65 \pm 5,40	0,041
	$t_{1/2 \lambda_1}$ (h)	0,38 \pm 0,34	19	0,51 \pm 0,51	0,421
	$t_{1/2 z}$ (h)	53,35 \pm 22,79	19	51,07 \pm 17,09	0,717
	V_{SS} (L)	54,92 \pm 13,82	19	45,97 \pm 11,76	0,001
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	40,38 \pm 9,22	19	51,06 \pm 13,32	0,001
Erythrozyten	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	37,11 \pm 19,18	18	52,38 \pm 24,90	0,007

Die initiale und terminale Halbwertszeit waren in diesen Matrices nicht signifikant unterschiedlich. Im Ultrafiltrat zeigte sich bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied.

Die im zweiten Zyklus angestiegenen AUC-Werte in Plasma, Vollblut und Erythrozyten lassen auf eine Kumulation von Platin durch Proteinbindung und Aufnahme in Erythrozyten schließen. Diese kann man jeweils durch das Verhältnis der AUC_{0-24h} des zweiten Zyklus zu der des ersten Zyklus darstellen. Tab. 5.14 zeigt eine Gegenüberstellung dieser Verhältnisse der verschiedenen Matrices in den Gruppen I und III. Eine graphische Darstellung der AUC_{0-24h} in den verschiedenen Matrices zeigt für die Gruppe I Abb. 5.13 und für die Gruppe III Abb. 5.14. Die höheren AUC_{0-24h}-Werte in der Gruppe III in Ultrafiltrat und Plasma beider Zyklen verwundert nicht. Schließlich war die eingesetzte Dosis um den Faktor 2,6 höher. Um so mehr überrascht, dass sich dieser Dosisunterschied in den Vollblut-AUC-Werten im zweiten

Zyklus nicht mehr so deutlich, in den Erythrozyten-AUC-Werten im ersten Zyklus nur wenig und im zweiten Zyklus überhaupt nicht widerspiegelt.

Tab. 5.14: Verhältnisse der AUC_{0-24h} – Werte von Zyklus II zu Zyklus I

	Plasma	Ultrafiltrat	Vollblut	Erythrozyten
Gruppe I	1,23 ± 0,38	1,02 ± 0,19	1,83 ± 0,77	3,29 ± 2,72
Gruppe III	1,18 ± 0,25	1,04 ± 0,47	1,27 ± 0,22	1,61 ± 0,83

5.2.4.3 Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen

Für den Vergleich der Matrizes zwischen den verschiedenen Gruppen wurde der U-Test nach Mann und Whitney herangezogen, ein nichtparametrischer Test zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben.

Zunächst wurde geprüft, ob es grundsätzliche Unterschiede in den demographischen Daten der einzelnen Patientenkollektive gab. Bezüglich Alter, Körpergröße und Körpergewicht fielen keine Unterschiede auf. Unterschiede gab es jedoch bei der Vorbehandlung. Besonders die Patienten der Gruppe III waren deutlich intensiver vorbehandelt. Sowohl die

- Gesamtzahl der Vortherapien als auch
- die Anzahl vorheriger platinhaltiger Therapien, als auch
- die Anzahl vorheriger oxaliplatinhaltiger Therapien

unterschieden sich höchst signifikant von denen in der Gruppe I ($p < 0,001$; $< 0,001$ bzw. $< 0,001$) und signifikant von denen der Gruppe II ($p = 0,015$; $0,004$ bzw. $0,046$).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich jedoch beim Vergleich der Gruppen I und II ($p = 0,345$; $0,798$; $0,798$).

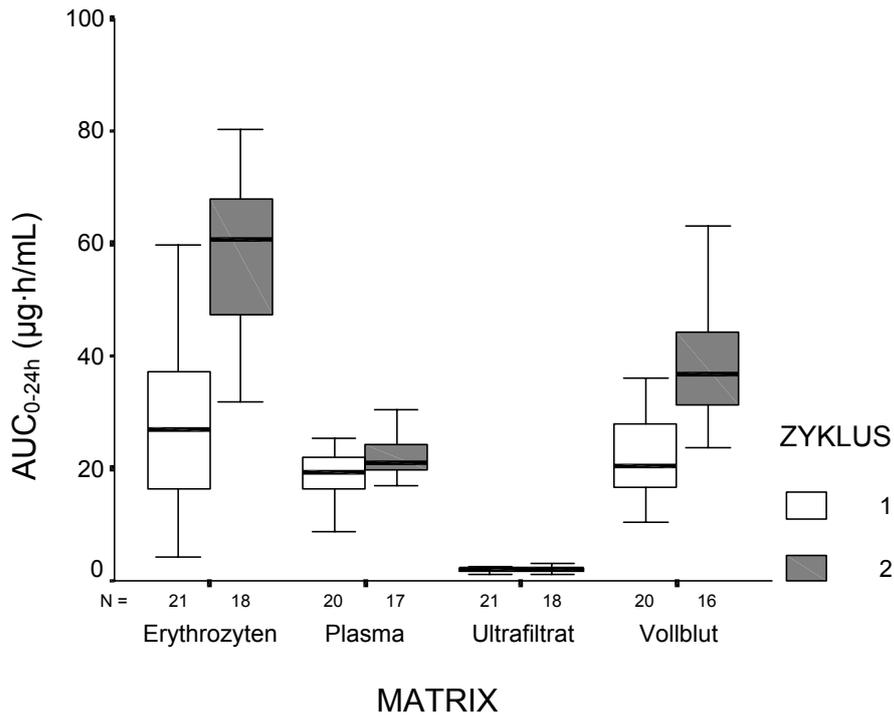


Abb. 5.13: AUC_{0-24h} im ersten und zweiten Zyklus bei den Patienten der Gruppe I in den verschiedenen Matrices

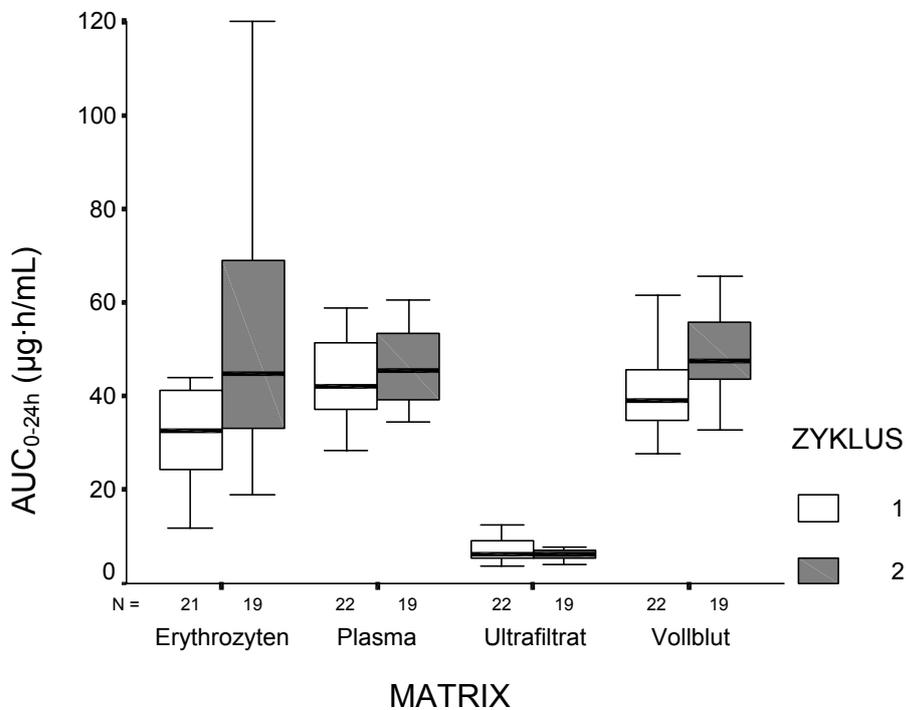


Abb. 5.14: AUC_{0-24h} im ersten und zweiten Zyklus bei den Patienten der Gruppe III in den verschiedenen Matrices

Um beim Vergleich der pharmakokinetischen Parameter auch die Erythrozyten mit einbeziehen zu können, wurden zunächst die jeweils modellunabhängig bestimmten Flächen unter den Kurven (AUC_{0-24h}) mit Hilfe des U-Tests verglichen. Im Folgenden wurden die mithilfe des Ein- bzw. Zwei-Kompartiment-Modells bestimmten Parameter Clearance, terminale Halbwertszeit und Verteilungsvolumen der drei Matrices Ultrafiltrat, Plasma und Vollblut verglichen.

In Bezug auf die AUC war davon auszugehen, dass bei der 2,6-fachen Dosierung der Gruppe III (130 mg/m^2) im Vergleich zur Gruppe I (50 mg/m^2) auch AUC-Werte erreicht werden, die um diesen Faktor höher sind. Das ist im Ultrafiltrat im ersten Zyklus auch ungefähr der Fall. Die entsprechenden Werte und die jeweiligen Signifikanzniveaus sind in Tab. 5.15 aufgeführt.

Trotz der deutlichen Unterschiede der eingesetzten Dosen konnten höchst signifikante Unterschiede der AUC-Werte nur beim Vergleich der Gruppen I und III in den Matrices Ultrafiltrat, Plasma und Vollblut nachgewiesen werden. Bei der Gruppe II (85 mg/m^2) konnten signifikante Unterschiede nur in Ultrafiltrat und Plasma beim Vergleich mit der Gruppe I festgestellt werden. Zwischen den Gruppen I und III waren die AUC-Werte der Erythrozyten in beiden Zyklen nicht signifikant unterschiedlich. Zwischen den Gruppen I und II gab es sowohl beim Vollblut als auch bei den Erythrozyten keine signifikanten Unterschiede. Zwischen den Gruppen II und III gab es überhaupt keine signifikanten Unterschiede.

Dass diese Abweichungen von der wegen der verschiedenen Dosierungen erwarteten Signifikanz besonders auffällig in Vollblut und Erythrozyten zu erkennen sind, lässt auf eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kumulation des Platins in den Erythrozyten schließen. Die Erythrozyten-AUC war im zweiten Zyklus in Gruppe I etwa genauso hoch wie in Gruppe III (s. Tab. 5.15).

Im nächsten Schritt wurden die jeweiligen Clearance-Werte miteinander verglichen. Tab. 5.16 zeigt die entsprechenden Werte und die jeweiligen Signifikanzniveaus.

Die Clearance-Werte aller drei Gruppen in Ultrafiltrat und Plasma waren fast gleich bzw. unterschieden sich nicht signifikant. Im Vollblut war der mittlere Clearance-Wert der Gruppe I im ersten Zyklus signifikant niedriger als der der Gruppe III. Im zweiten Zyklus zeigten sich die mittleren Clearance-Werte der drei Gruppen in einer Reihe vom niedrigsten Wert der Gruppe I bis zum höchsten Wert der Gruppe III, wobei alle Unterschiede signifikant waren, der Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe III sogar höchst signifikant.

Tab. 5.15: Vergleich der AUC_{0-24h} (MW \pm SD) in den verschiedenen Gruppen und den verschiedenen Matrices

AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Gruppe I (50 mg/m^2)	Gruppe II (85 mg/m^2)	Gruppe III (130 mg/m^2)	Signifikanzniveau
Ultrafiltrat				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	1,92 \pm 0,41 (n=21)	3,63 (n=1)	6,95 \pm 2,26 (n=22)	I vs. III: p < 0,001 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	1,98 \pm 0,52 (n=18)	4,05 \pm 1,85 (n=3)	6,56 \pm 1,87 (n=19)	I vs. II: p = 0,006 I vs. III: p < 0,001 II vs. III: p = 0,053
Plasma				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	21,58 \pm 12,51 (n=21)	23,19 (n=1)	44,94 \pm 11,95 (n=22)	I vs. III: p < 0,001 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	26,91 \pm 17,47 (n=18)	37,79 \pm 9,25 (n=3)	51,43 \pm 18,00 (n=19)	I vs. II: p = 0,012 I vs. III: p < 0,001 II vs. III: p = 0,108
Vollblut				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	23,61 \pm 10,57 (n=21)	23,21 (n=1)	41,38 \pm 10,03 (n=22)	I vs. III: p < 0,001 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	38,99 \pm 10,78 (n=18)	41,29 \pm 8,05 (n=3)	51,06 \pm 13,32 (n=19)	I vs. II: p = 0,358 I vs. III: p < 0,001 II vs. III: p = 0,191
Erythrozyten				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	27,02 \pm 14,61 (n=21)	18,78 (n=1)	37,74 \pm 20,77 (n=22)	I vs. III: p = 0,090 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	58,33 \pm 22,53 (n=18)	47,44 \pm 14,98 (n=3)	51,53 \pm 24,49 (n=19)	I vs. II: p = 0,356 I vs. III: p = 0,274 II vs. III: p = 0,787

n.b. : nicht bestimmt (wegen n=1 in Gruppe II)

Tab. 5.16: Vergleich der Clearance-Werte (MW \pm SD) in den verschiedenen Gruppen und den verschiedenen Matrices

CL (mL/min)	Gruppe I (50 mg/m ²)	Gruppe II (85 mg/m ²)	Gruppe III (130 mg/m ²)	Signifikanzniveau
Ultrafiltrat				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	272,53 \pm 86,31 (n=21)	1066,34 (n=1)	247,57 \pm 74,37 (n=22)	I vs. III: p = 0,961 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	251,00 \pm 119,36 (n=18)	201,31 \pm 148,92 (n=5)	259,67 \pm 71,08 (n=19)	I vs. II: p = 0,491 I vs. III: p = 0,313 II vs. III: p = 0,367
Plasma				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	16,17 \pm 6,20 (n=21)	22,24 (n=1)	18,95 \pm 4,85 (n=22)	I vs. III: p = 0,138 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	12,07 \pm 4,79 (n=18)	16,30 \pm 3,34 (n=5)	15,80 \pm 4,99 (n=19)	I vs. II: p = 0,111 I vs. III: p = 0,075 II vs. III: p = 0,783
Vollblut				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	10,24 \pm 7,13 (n=16)	17,50 (n=1)	13,65 \pm 4,26 (n=22)	I vs. III: p = 0,016 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	4,01 \pm 1,01 (n=6)	7,48 \pm 1,78 (n=4)	11,65 \pm 5,40 (n=19)	I vs. II: p = 0,016 I vs. III: p < 0,001 II vs. III: p = 0,044

n.b. : nicht bestimmt (wegen n=1 in Gruppe II)

Insofern hängen die sich ähnelnden Werte der AUC-Werte in Vollblut und Erythrozyten der drei Gruppen offensichtlich mit der statistisch signifikant niedrigeren Clearance im Vollblut und wahrscheinlich auch in den Erythrozyten der niedriger dosierten Gruppe zusammen.

In Abb. 5.15 ist zu sehen, dass die Clearance-Werte im Ultrafiltrat der drei Gruppen sich untereinander und zwischen 1. und 2. Zyklus kaum unterscheiden. Abb. 5.16 zeigt dagegen Ansätze von Unterschieden im Plasma und deutliche Unterschiede im Vollblut, hier ganz besonders im zweiten Zyklus.

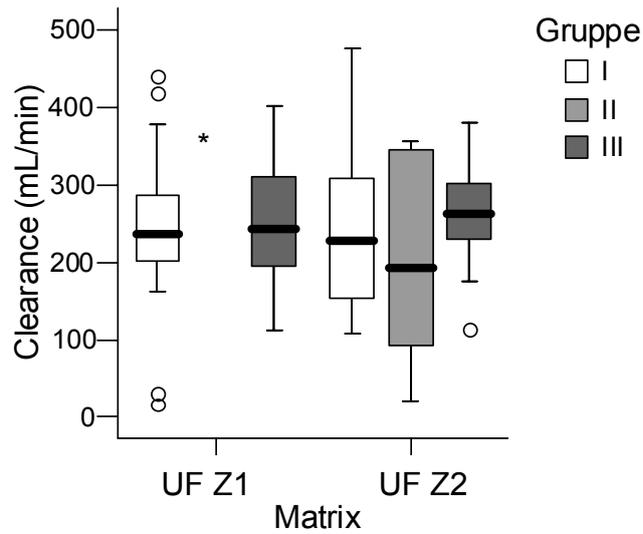


Abb. 5.15: Clearance-Werte im Ultrafiltrat (UF), links: 1.Zyklus, rechts: 2. Zyklus, * n=1, daher nicht berücksichtigt

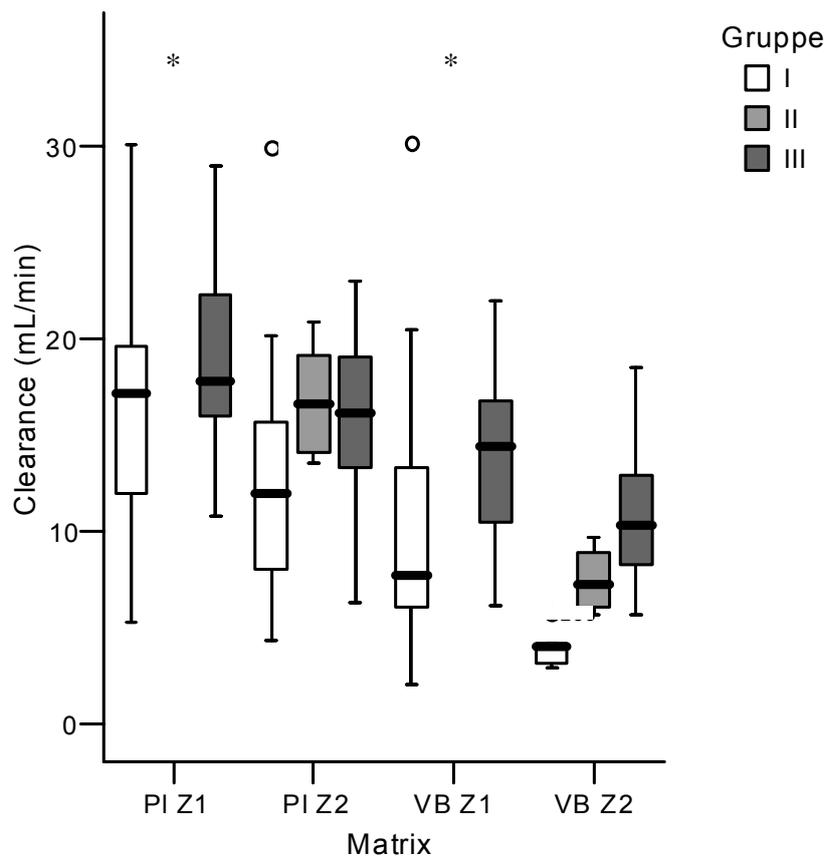


Abb. 5.16: Clearance-Werte im Plasma (PI) und Vollblut (VB), jeweils 1. und 2. Zyklus, * n=1, daher nicht berücksichtigt

Bei den relativ hohen AUC-Werten in den Erythrozyten der Gruppe I und der geringeren Clearance, wie hier zumindest im Vollblut gezeigt werden konnte, wäre die Platinkumulation in den Erythrozyten in der Gruppe I höher als in der Gruppe III, was sich auch auf die Halbwertszeiten auswirken müsste. In Tab. 5.17 sind die entsprechenden Werte gegenübergestellt.

Tab. 5.17: Vergleich der terminalen Halbwertszeiten (MW \pm SD) in den verschiedenen Gruppen und den verschiedenen Matrices

$t_{1/2z}$ (h)	Gruppe I (50 mg/m ²)	Gruppe II (85 mg/m ²)	Gruppe III (130 mg/m ²)	Signifikanzniveaus
Ultrafiltrat				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	19,53 \pm 6,58 (n=18)	37,26 (n=1)	17,99 \pm 4,90 (n=22)	I vs. III: p = 0,459 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	23,88 \pm 8,32 (n=17)	61,66 \pm 97,25 (n=5)	18,49 \pm 7,19 (n=19)	I vs. II: p = 0,940 I vs. III: p = 0,021 II vs. III: p = 0,534
Plasma				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	38,40 \pm 12,69 (n=21)	27,10 (n=1)	33,15 \pm 7,42 (n=22)	I vs. III: p = 0,610 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	43,04 \pm 17,06 (n=18)	32,39 \pm 6,44 (n=6)	37,98 \pm 12,15 (n=19)	I vs. II: p = 0,199 I vs. III: p = 0,988 II vs. III: p = 0,106
Vollblut				I vs. II: n.b.
Zyklus 1	71,39 \pm 39,30 (n=16)	37,26 (n=1)	52,04 \pm 21,74 (n=22)	I vs. III: p = 0,114 I vs. II: n.b.
Zyklus 2	106,31 \pm 33,00 (n=6)	88,20 \pm 45,26 (n=4)	51,07 \pm 17,09 (n=19)	I vs. II: p = 0,476 I vs. III: p < 0,001 II vs. III: p = 0,081

n.b.: nicht bestimmt (wegen n=1 in Gruppe II)

Es zeigt sich, dass die mittleren terminalen Halbwertszeiten der Gruppe I in allen Matrices länger waren als die der Gruppe III, jedoch war der Unterschied nur im zweiten Zyklus beim Ultrafiltrat signifikant und im zweiten Zyklus beim Vollblut höchst signifikant (s. Abb. 5.17).

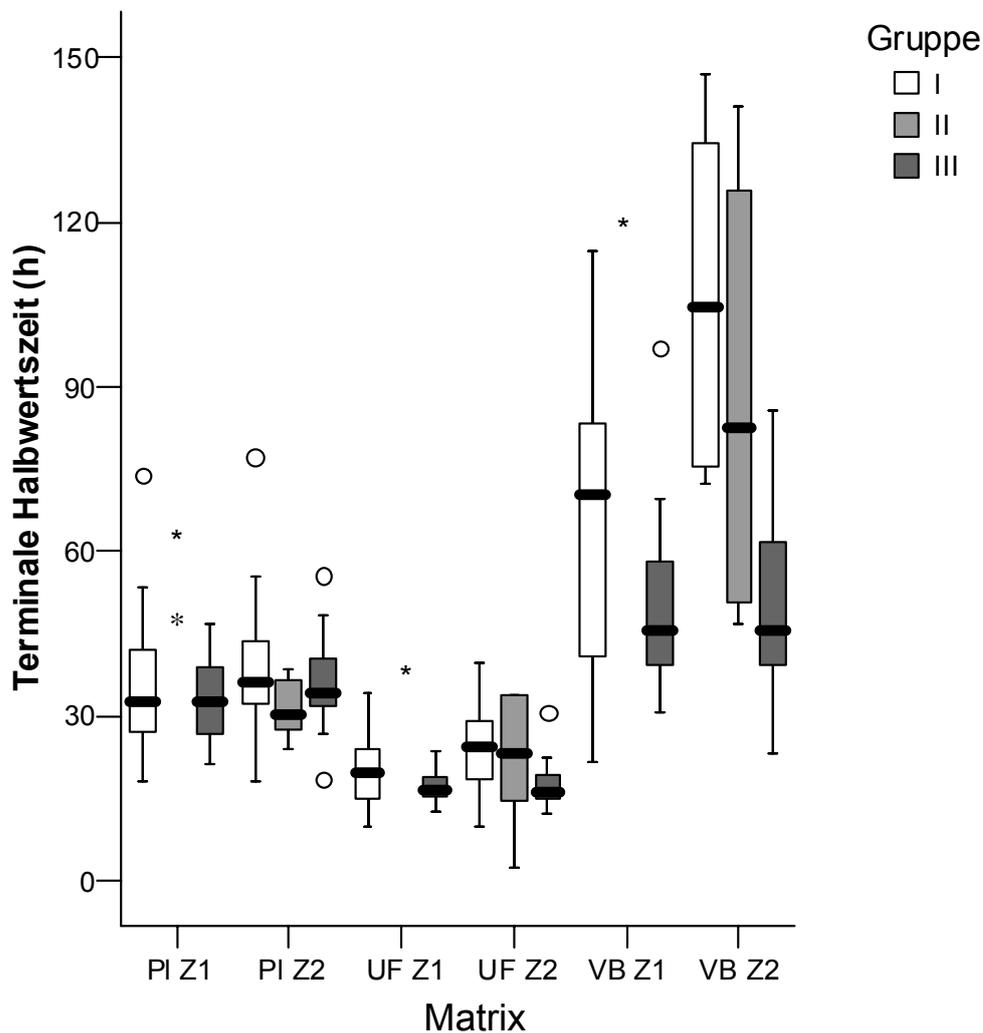


Abb. 5.17: Terminale Halbwertszeiten in Plasma (PL), Ultrafiltrat (UF) und Vollblut (VB), jeweils im 1. und 2. Zyklus

* n=1, daher nicht berücksichtigt

Ebenfalls auf Signifikanz überprüft wurden die Unterschiede der Verteilungsvolumina der beiden großen Gruppen I und III in den drei Matrices Ultrafiltrat, Plasma und Vollblut (Tab. 5.18). In der Gruppe I waren die Verteilungsvolumina signifikant oder höchst signifikant größer als die der Gruppe III. Beim Ultrafiltrat unterschieden sie sich in beiden Zyklen ungefähr um den Faktor 3. Im Plasma unterschieden sich die Verteilungsvolumina im ersten Zyklus nur noch ungefähr um den Faktor 2, im zweiten Zyklus um noch weniger. Im Vollblut war der Unterschied im ersten Zyklus auch noch höchst signifikant, im zweiten Zyklus nur noch signifikant ($p=0,030$).

Tab. 5.18: Vergleich der Verteilungsvolumina der Gruppen I und III in den verschiedenen Matrices

V_{ss} (L)	Gruppe I (50 mg/m²)	Gruppe III (130 mg/m²)	Signifikanzniveaus
Ultrafiltrat			
Zyklus 1	707,42 ± 235,46 (n=18)	251,46 ± 81,97 (n=22)	p < 0,001
Zyklus 2	727,78 ± 198,36 (n=17)	241,97 ± 82,84 (n=19)	p < 0,001
Plasma			
Zyklus 1	91,45 ± 20,29 (n=18)	53,51 ± 14,01 (n=22)	p < 0,001
Zyklus 2	77,67 ± 27,69 (n=16)	47,08 ± 2,76 (n=19)	p < 0,001
Vollblut			
Zyklus 1	93,55 ± 36,41 (n=20)	54,92 ± 13,82 (n=22)	p < 0,001
Zyklus 2	58,35 ± 18,54 (n=15)	45,97 ± 11,76 (n=19)	p = 0,030

Um dieser scheinbar höheren Platinkumulation in den Erythrozyten der Gruppe I weiter auf den Grund zu gehen, wurden die Werte nicht nur nach Therapiezyklen sondern auch nach Therapietagen aufgeschlüsselt. Die mittleren AUC_{0-24h}-Werte in den Erythrozyten wurden der jeweiligen kumulativen Dosis gegenübergestellt (s. Tab. 5.19).

Tab. 5.19: Kumulative Dosen und AUC_{0-24h}-Werte (MW ± SD) in den Erythrozyten bei den verschiedenen Schemata

Therapie- tag	FUFOX Schema Gruppe I				mod. FOLFOX-6-Schema Gruppe II				Oxaliplatin + Sorafenib Gruppe III			
	D _{Ox}	D _{ox, kum}	AUC _{0-24h} ERY	n	D _{Ox}	D _{ox, kum}	AUC _{0-24h} ERY	n	D _{Ox}	D _{ox, kum}	AUC _{0-24h} ERY	n
	Zyklus 1				Zyklus 1				Zyklus 1			
1	50	50	11,99 ± 5,26	7	100	100	18,78	1	130	130	37,00 ±20,99	21
8	50	100	23,38 ± 4,17	5	Pause				Pause			
15	50	150	39,09 ± 6,79	6	Zyklus 2				Pause			
					85-100	170-200	31,65	1				
22	50	200	44,03 ± 14,40	3	Pause				Zyklus 2			
									130	260	51,53 ±24,49	19
29	Pause				Zyklus 3				Pause			
					85	255		0				
36	Zyklus 2				Pause				Pause			
	50	250	41,41 ±20,90	5								
43	50	300	60,59 ±15,56	4	Zyklus 4				Zyklus 3			
					85	340		0	130	390		0
50	50	350	63,35 ±10,13	5	Pause				Pause			
57	50	400	94,92 ±31,32	2	Zyklus 5				Pause			
					85	425	61,45	1				
64	Pause				Pause				Zyklus 4			
									130	520		0
71					Zyklus 6							
								0				
78					Pause							
85					Zyklus 7							
					85	595	49,22	1				

D_{Ox} = Dosis Oxaliplatin an diesem Therapietag (mg/m²)

D_{Ox, kum} = Kumulative Dosis Oxaliplatin incl. dieses Therapietages (mg/m²)

AUC_{0-24h ERY} = AUC_{0-24h} in Erythrozyten (µg·h/mL)

n = Anzahl der Patienten

Abb. 5.18 zeigt die entsprechende graphische Darstellung.

Bedingt durch das grundsätzlich andere Schema der Gruppe I, in der ein einziger Zyklus aus jeweils vier Therapietagen besteht, lagen hier detailliertere Ergebnisse über den Anstieg dieser AUC vor. Da fast alle Patienten jeweils zweimal – einmal im ersten und einmal im zweiten Zyklus- pharmakokinetisch untersucht wurden, aber durchaus an verschiedenen Therapietagen der jeweiligen Zyklen, lagen von allen Therapietagen Werte der Platin-AUC in Erythrozyten vor. Die einzelnen Werte eines jeden Therapietages wurden gemittelt und konnten so miteinander verglichen werden. Vom ersten bis zum zweiten Therapietag stieg die AUC_{0-24h} in den Erythrozyten in dieser Gruppe um den Faktor 1,9; vom zweiten bis zum dritten Therapietag um den Faktor 1,7; vom dritten bis zum vierten Therapietag um den Faktor 1,1. Nach der sich anschließenden einwöchigen Therapiepause kam es am Tag 36 zu keinem Anstieg. Danach stieg die Erythrozyten-AUC jedoch von Therapietag zu Therapietag wieder kontinuierlich an (Faktor von Tag 5 nach Tag 6: 1,5; von Tag 6 nach Tag 7: 1,1; von Tag 7 nach Tag 8: 1,5).

Da entsprechende Werte der Gruppe II jeweils nur von einem Patienten stammten, wurden diese nicht in Abb. 5.18 aufgenommen.

In der Gruppe III zeigte sich ein mittlerer Anstieg der Platin-AUC in den Erythrozyten um ungefähr den Faktor 1,4 vom ersten bis zum zweiten Zyklus.

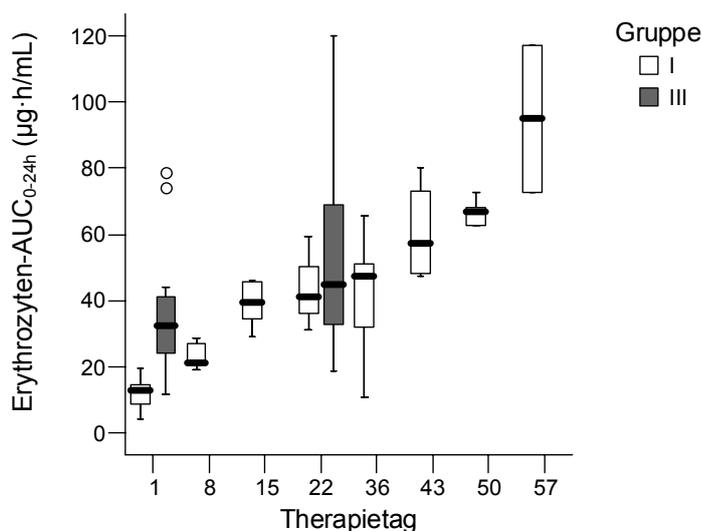


Abb. 5.18: Platinkumulation in den Erythrozyten im Verlauf der einzelnen Therapietage in den Gruppen I und III

5.3 Einfluss der Patientencharakteristika auf die pharmakokinetischen Parameter

Als mögliche endogene Einflussfaktoren auf die pharmakokinetischen Parameter wurden verschiedene Patientencharakteristika überprüft. Dazu gehörten Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körperoberfläche und Nierenfunktion.

Zunächst wurden die Parameter wieder mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test oder - bei Stichprobenumfängen kleiner als 50 - mit dem Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft. Für die normalverteilten Parameter wurde im Folgenden die Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Parametern wie Patientenalter oder dem Geschlecht, das eine nominalskalierte dichotome Variable darstellt, wurde die Rangkorrelationsanalyse nach Kendall's Tau durchgeführt.

Als Maß für die Nierenfunktion wurde die Kreatininclearance herangezogen, die aus der Serumkreatininkonzentration berechnet wurde. Die am häufigsten angewendete Berechnung ist die nach Cockcroft und Gault (96). In diese Berechnung geht neben Alter und Geschlecht auch das Körpergewicht ein. Das Gewicht ist hier insofern ein kritischer Faktor, weil Übergewichtige im Vergleich zu normalgewichtigen Menschen einen geringeren Anteil an Muskelmasse am Körpergewicht haben. Deshalb wurden in dieser Arbeit für alle Patienten weitere Abschätzungen der Clearance vorgenommen. Die Clearance-Werte wurden nach drei verschiedenen Methoden berechnet und folgendermaßen definiert:

1. $CL_{KR, KG}$: Berechnung der Clearance nach Cockcroft und Gault mit dem realen Körpergewicht
2. $CL_{KR, iKG}$: Berechnung der Clearance nach Cockcroft und Gault mit dem nach der Formel von Devine (5) berechneten idealen Körpergewicht
3. $CL_{KR, D}$: Bei einer Differenz zwischen realem und idealem Körpergewicht > 20 kg wurde 2., sonst 1. verwendet.

Diese drei Clearance-Abschätzungen gingen im Folgenden in die jeweiligen Korrelationsanalysen ein. Auf die Abschätzung nach Salazar und Corcoran (97)

wurde verzichtet, da diese Berechnung bei einigen Stichproben weit von den anderen abwich und Werte lieferte, die nicht realistisch waren.

Alle oben erwähnten möglichen Charakteristika des Patienten wurden bezüglich ihres potentiellen Einflusses auf die AUC und die Clearance in den verschiedenen Matrizes getestet. Dabei wurden die Gruppen jeweils einzeln getestet, zusätzlich aber auch alle zusammen (= Gruppe „Gesamtpopulation“). Auf eine Analyse der Ergebnisse aus Gruppe II wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet, in die Gesamtpopulation gingen diese Patienten jedoch mit ein.

In Tab. 5.20 sind Korrelationskoeffizienten und Irrtumswahrscheinlichkeiten für den Zusammenhang zwischen den jeweiligen Patientencharakteristika und der Clearance im Ultrafiltrat dargestellt. Tab. 5.21 gibt die Relationen zur Clearance im Plasma wieder, Tab. 5.22 die zur Clearance im Vollblut und Tab. 5.23 die Relationen zur AUC_{0-24h} in den Erythrozyten. Signifikante Korrelationen sind jeweils gelb markiert.

Tab. 5.20: Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der Platin-Clearance im Ultrafiltrat ($CL_{Pt, UF}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

	$CL_{KR, KG}$	$CL_{KR, IKG}$	$CL_{KR, D}$	Gewicht	Ge- schlecht	KOF	Alter	Größe
Gruppe I (n=39)	0,538** p<0,001	0,275* p=0,014	0,364** p=0,001	0,172 p=0,118	-0,004 p=0,978	0,187 p=0,267	-0,096 p=0,401	-0,067 p=0,559
Gruppe III (n=41)	0,429** p<0,001	0,294** p=0,007	0,402** p<0,001	0,349** p=0,002	-0,241 p=0,065	0,396** p=0,001	-0,167 p=0,129	0,285** p=0,010
Gesamt- population (n=86)	0,437** p<0,001	0,269** p>0,001	0,335** p<0,001	0,196** p=0,008	-0,096 p=0,281	0,217** p=0,006	-0,094 p=0,209	0,083 p=0,269

** p < 0,01

* p < 0,05

Besonders auffällig ist die positive Korrelation zwischen Nierenfunktion und der Clearance im Ultrafiltrat. Das betrifft alle Berechnungsmethoden der Kreatininclearance. In Abb. 5.19 ist diese Korrelation graphisch dargestellt, hier mit der Berechnung nach Cockcroft und Gault mit dem realen Körpergewicht, da sich dabei die höchste Korrelation ergeben hatte.

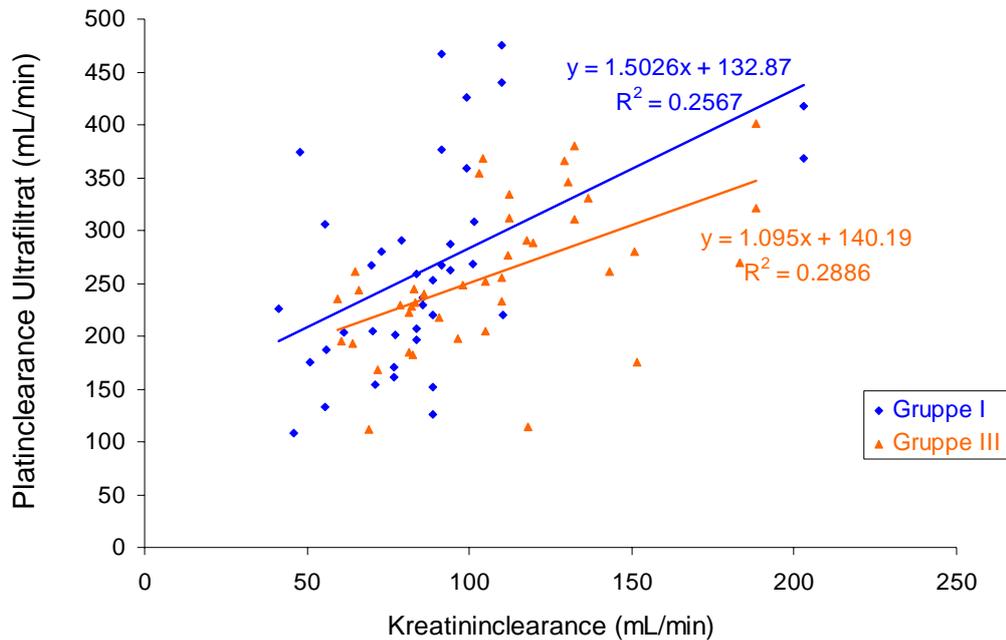


Abb. 5.19: Korrelation zwischen Kreatinin-clearance und Platin-clearance (Gruppen I und III)

Auffällig ist, dass sich für die Gruppen I und III Geraden mit zwei verschiedenen Steigungen ergaben.

Als weitere deutliche Kovariate für die Clearance im Ultrafiltrat fielen Körperoberfläche und Gewicht auf, allerdings nur in der Gruppe III und der Gesamtpopulation.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen mit der Clearance im Plasma ergaben einen Einfluss der Nierenfunktion nur noch in der Gruppe „Gesamtpopulation“ und in der Gruppe I mit einer der Berechnungsmethoden der Kreatinin-clearance. Jedoch war der Einfluss weiterer Kovariaten wie Gewicht, Geschlecht, Körperoberfläche und Größe auf die Clearance im Plasma teilweise signifikant (Tab.5.21).

Bei der Untersuchung all dieser Einflussfaktoren auf die Clearance im Vollblut ergaben sich weniger signifikante Korrelationen. Besonders der Einfluss der Nierenfunktion ist noch weniger deutlich zu erkennen (s. Tab. 5.22).

Tab. 5.21: Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der Clearance im Plasma ($CL_{Pt, PL}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

	$CL_{KR, KG}$	$CL_{KR, IKG}$	$CL_{KR, D}$	Gewicht	Ge- schlecht	KOF	Alter	Größe
Gruppe I (n=39)	0,412** p<0,001	0,116 p=0,303	0,151 p=0,179	0,454** p<0,001	-0,106 p=0,429	0,473** p<0,001	0,068 p=0,551	0,201 p=0,080
Gruppe III (n=41)	0,174 p=0,111	0,147 p=0,177	0,191 p=0,080	0,163 p=0,140	-0,254 p=0,053	0,281* p=0,020	-0,045 p=0,685	0,200 p=0,071
Gesamt- population (n=85)	0,303** p<0,001	0,176* p=0,018	0,221** p=0,003	0,289 p<0,000	-0,184 p=0,404	0,364* p<0,001	-0,047 p=0,535	0,196** p=0,009

** p < 0,01

* p < 0,05

Tab. 5.22: Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der Clearance im Vollblut ($CL_{Pt, VB}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

	$CL_{KR, KG}$	$CL_{KR, IKG}$	$CL_{KR, D}$	Gewicht	Ge- schlecht	KOF	Alter	Größe
Gruppe I (n=22)	-0,280 p=0,071	0,035 p=0,821	0,000 p=1,000	-0,185 p=0,235	-0,258 p=0,158	-0,153 p=0,333	0,139 p=0,378	0,191 p=0,223
Gruppe III (n=41)	0,110 p=0,312	0,184 p=0,092	0,125 p=0,252	0,086 p=0,437	-0,159 p=0,226	0,125 p=0,299	-0,110 p=0,322	0,293** p=0,008
Gesamt- population (n=67)	0,062 p=0,462	0,262** p=0,002	0,215* p=0,010	-0,116 p=0,169	-0,110 p=0,279	-0,045 p=0,618	-0,133 p=0,118	0,248** p=0,004

** p < 0,01

* p < 0,05

Am wenigsten signifikante Korrelationen mit den überprüften Kovariaten zeigten sich schließlich bei der AUC_{0-24h} der Erythrozyten (s. Tab. 5.23).

Tab. 5.23: Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der AUC_{0-24h} in den Erythrozyten ($AUC_{0-24h\ ERY}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

	$CL_{KR, KG}$	$CL_{KR, IKG}$	$CL_{KR, D}$	Gewicht	Ge- schlecht	KOF	Alter	Größe
Gruppe I (n=39)	-0,068 p=0,683	-0,244 p=0,135	-0,136 p=0,226	0,014 p=0,904	0,169 p=0,208	0,000 p=1,000	0,057 p=0,618	-0,196 p=0,089
Gruppe III (n=40)	-0,157 p=0,334	-0,238* p=0,031	-0,132 p=0,230	0,009 p=0,935	-0,059 p=0,654	-0,085 p=0,485	0,094 p=0,401	-0,239* p=0,033
Gesamt- population (n=83)	-0,084 p=0,262	-0,153* p=0,041	-0,089 p=0,233	-0,005 p=0,944	0,079 p=0,386	-0,033 p=0,680	0,056 p=0,461	-0,208** p=0,006

** p < 0,01

* p < 0,05

5.4 Einfluss der Dosierung auf die pharmakokinetischen Parameter

Um den Einfluss der Dosierung auf die pharmakokinetischen Parameter zu untersuchen, wurden zunächst die absolute Einzeldosis und die kumulative Dosis (inklusive der des aktuellen Therapietages) herangezogen. Als weiterer Parameter mit einem möglichen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter wurde außerdem die Geschwindigkeit untersucht, mit der Oxaliplatin appliziert wurde ($= r_o$). So sah das Schema der Gruppe I vor, 50 mg/m² in zwei Stunden, das der Gruppe II 85 mg/m² in zwei Stunden und das der Gruppe III 130 mg/m² in zwei Stunden zu applizieren, was Infusionsgeschwindigkeiten von 25, 42,5 bzw. 65 mg/m²/h entsprach. Die Korrelationskoeffizienten dieser drei exogenen Einflussfaktoren auf Clearance und die Erythrozyten-AUC in den verschiedenen Matrices sind in den Tab. 5.24 bis 5.27 zusammengestellt.

Tab. 5.24: Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der Platinclearance im Ultrafiltrat ($CL_{Pt, UF}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

Ultrafiltrat	Dosis absolut	Dosis kumulativ	r_o
Gruppe I (n=39)	0,200 p=0,088	0,008 p=0,942	-0,197 p=0,079
Gruppe III (n=41)	0,417** p<0,001	0,277* p=0,013	0,293** p=0,008
Gesamt- population (n=84)	0,192* p=0,012	0,092 p=0,223	0,031 p=0,671

** p < 0,01

* p < 0,05

Tab. 5.25: Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der Platinclearance im Plasma ($CL_{Pt, PL}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

Plasma	Dosis absolut	Dosis kumulativ	r_o
Gruppe I (n=39)	0,488** p<0,001	-0,154 p=0,171	0,065 p=0,561
Gruppe III (n=41)	0,189 p=0,104	-0,042 p=0,709	0,145 p=0,194
Gesamt- population (n=83)	0,304 p<0,001	-0,108 p=0,155	0,196** p=0,008

** p < 0,01

* p < 0,05

Es fällt auf, dass die Platinclearance in den Matrices Ultrafiltrat und Plasma eher von der absoluten Dosis, die Clearance im Vollblut von der kumulativen Dosis abhängt. Auch die Erythrozyten-AUC hängt von der kumulativen Dosis ab. Zu beachten dabei sind die Vorzeichen der Korrelationskoeffizienten:

- Eine höhere absolute Dosis führt zu einer höheren Clearance in Ultrafiltrat und Plasma.

- Aus einer höheren kumulativen Dosis resultiert dagegen eine erniedrigte Clearance im Vollblut bzw. eine erhöhten Erythrozyten-AUC.

In Ultrafiltrat und Plasma zeigt sich besonders in der Gruppe „Gesamtpopulation“ ein deutlicher Einfluss der Infusionsgeschwindigkeit auf die Clearance, nicht dagegen im Vollblut.

Tab. 5.26: Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der Platinclearance im Vollblut ($CL_{Pt, VB}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

Vollblut	Dosis absolut	Dosis kumulativ	r_o
Gruppe I (n=22)	-0,014 p=0,931	-0,577** p=0,000	0,184 p=0,235
Gruppe III (n=41)	0,183 p=0,114	-0,083 p=0,456	0,094 p=0,397
Gesamt- population (n=66)	0,355** p=0,000	-0,182* p=0,034	0,295** p=0,000

** p < 0,01
* p < 0,05

Tab. 5.27: Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der AUC_{0-24h} in den Erythrozyten ($AUC_{0-24h ERY}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

Erythrozyten	Dosis absolut	Dosis kumulativ	r_o
Gruppe I (n=39)	-0,050 p=0,668	0,650** p<0,001	-0,042 p=0,707
Gruppe III (n=40)	-0,086 p=0,462	0,143 p=0,206	-0,001 p=0,991
Gesamt- population (n=83)	0,003 p=0,969	0,454** p<0,001	0,016 p=0,835

** p < 0,01
* p < 0,05

5.5 Populationspharmakokinetik

5.5.1 Patientencharakteristika

Insgesamt standen Daten von 68 Patienten für die populationspharmakokinetische Auswertung zur Verfügung. Die Patienten waren mit vier verschiedenen Therapieschemata behandelt worden (s. Kap. 3.4, Tab. 3.5). Dabei gingen von den meisten Patienten die Messungen aus zwei Zyklen in die Untersuchung ein. Von Patient II 02 standen von allen durchgeführten Behandlungszyklen jeweils nur sehr wenige Blutproben zur Verfügung, die außerdem keine plausiblen Ergebnisse lieferten. Deshalb wurde er in die populationspharmakokinetische Analyse nicht einbezogen. Die Blutproben von Patient III 35 waren bei der Entnahme offensichtlich kontaminiert worden, deshalb wurden auch diese Werte nicht mit einbezogen.

Von den übrigen 66 Patienten wurden insgesamt 936 Ultrafiltratproben auf ihre Platinkonzentrationen hin analysiert. Bei sechs Patienten lag entweder in einem oder in beiden Zyklen eine moderate Verminderung der Nierenfunktion, definiert als $CL_{KR, CG} < 60$ mL/min vor. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 5.28 zusammengefasst.

5.5.2 Bildung des Basismodells

Da sich in dieser Arbeit das Zwei-Kompartiment-Modell bereits als das, für die Analyse der individuellen pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat am besten geeignete erwiesen hatte, wurde es auch als strukturelles Modell für die populationspharmakokinetische Auswertung gewählt. Allerdings handelte es sich bei dieser Auswahl nicht um eine optimale Anpassung, sondern nur um den besten Kompromiss, mit dem die vier Gruppen mit verschiedenen Therapieschemata und verschiedenen Beobachtungszeiträumen gemeinsam analysiert werden sollten. Durch den längeren Beobachtungszeitraum der Gruppen III und IV wäre nämlich hier teilweise sogar eine Anpassung nach einem Drei-Kompartiment-Modell möglich gewesen. Die hohen Konzentrationen nach Infusionsende in allen Gruppen und unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten erklären außerdem die unzureichende Anpassung mit einem Zwei-Kompartiment-Modell.

Tab. 5.28: Patientencharakteristika der 66 untersuchten Patienten (männlich/weiblich: 46/20)

Charakteristika	MW	Median	Bereich
Alter (Jahre)	59	61	30-82
Gewicht (kg)	76	74	48-134
Größe (cm)	173	172	158 – 190
KOF (m ²)	1,87	1,86	1,50 – 2,33
Serumkreatinin-Konzentration (mg/dL)	0,84	0,82	0,46-1,60
CL _{KR, CG} (mL/min)*	99,40	93,98	41,32-203,02
Blutproben pro Patient	9,71	11	5-15
Dosis (mg)	179	220	50-260
Dosis/KOF (mg/m ²)	96,13	123,81	26,32-160,00
Infusionsdauer (h)	1,87	2,00	0,75-2,50
Infusionsgeschwindigkeit (mg/h)	95,40	110,00	33,06-200,00
Platinkonzentrationen im Ultrafiltrat (µg/mL)	0,41	0,17	0-10,65

* Kreatininclearance, abgeschätzt über die Cockcroft-Gault-Gleichung unter Einbeziehung des realen Körpergewichtes

Im Weiteren wurde geprüft, welches Modell sich am besten als statistisches Modell eignen würde. Beim Vergleich von additivem, proportionalem, einem kombinierten Fehlermodell aus additivem und proportionalem Fehler und einem exponentiellen Fehlermodell zeigte sich, dass zum Beschreiben des Restfehlers das exponentielle Modell am besten geeignet war. Dieses komplexe Restfehlermodell resultierte aus oben beschriebenem Kompromiss bei der Auswahl des strukturellen Modells. Für die Charakterisierung der interindividuellen Variabilität wurde ebenfalls das exponentielle Restfehlermodell eingesetzt. Sowohl in der Gesamtkörperclearance, als auch in der interkompartimentellen Clearance zeigte sich eine signifikante interindividuelle Variabilität. Auf keines der beiden Verteilungsvolumina konnte eine signifikante Variabilität etabliert werden.

Somit ergab sich folgendes Basismodell:

$$CL = \Theta_1 \cdot e^{\eta_{CL}}$$

$$V_1 = \Theta_2$$

$$CL_D = \Theta_3 \cdot e^{\eta_{CL_D}}$$

$$V_2 = \Theta_4$$

mit den folgenden Werten

$$\Theta_1 = 16,5 \text{ L/h}$$

$$\Theta_2 = 28,2 \text{ L}$$

$$\Theta_3 = 30,2 \text{ L/h}$$

$$\Theta_4 = 425,5 \text{ L}$$

Die Variabilität der Gesamtkörperclearance betrug 29,6%, die der interkompartimentellen Clearance 31,2%.

5.5.3 Bildung des finalen Modells

Um die interindividuelle Variabilität in der Clearance möglicherweise erklären zu können, wurden wie in Kap. 4.5 beschrieben, auf der Grundlage des Basismodells univariate Analysen mit elf verschiedenen potentiellen Kovariaten durchgeführt, die aufgrund von Literaturdaten und/oder eigener Erfahrung einen möglichen Einfluss auf die Clearance haben könnten. Tabelle 5.29 gibt die Differenzen der jeweiligen Werte der *objective function (OBJ)* im Vergleich zum Basismodell wieder.

Einen signifikanten Einfluss auf die Clearance ergaben sich bei den Parametern Geschlecht, Körpergewicht, Körperoberfläche, Serumkreatinin, der Infusionsdauer und der nach Cockcroft-Gault abgeschätzten Kreatinin-Clearance. Beim Alter und der Körpergröße ergab sich keine Signifikanz. Bei den potentiellen Kovariaten Dosis und Infusionsgeschwindigkeit war eine Berechnung nicht möglich, was wahrscheinlich auf die Labilität des unter 5.5.2 beschriebenen komplexen Restfehlermodells zurückzuführen ist. Somit war das Modell insgesamt nicht stabil genug, um die verschiedenen Einflüsse aller potentieller Kovariaten herauszuarbeiten.

Tab. 5.29: Ergebnisse der univariaten Analysen

Kovariate auf Cl_1	Differenz der OBJ im Vergleich zum Basismodel	Signifikanz
Alter	+14,59	-
Geschlecht	-24,27	+
Körpergewicht	-11,89	+
Größe	-2,96	-
KOF	-16,98	+
Serumkreatinin- Konzentration	-42,04	+
Therapieschema	+44,52	-
Dosis	n.b.	
Infusionsdauer	-13,08	+
Infusionsgeschwindigkeit	n.b.	
$CL_{KR, CG}$	-46,43	+

n.b.: nicht berechenbar

OBJ: objective function

$CL_{KR, CG}$: Kreatininclearance, berechnet nach Cockcroft-Gault

In der univariaten Analyse konnte bei der nach Cockcroft-Gault abgeschätzten Kreatinin-Clearance mit -46,43 die größte Absenkung der *objective function* gezeigt werden, gefolgt von der Serumkreatinin-Konzentration mit -42,04. Da das Geschlecht, das Körpergewicht, die Körperoberfläche und die Serumkreatinin-Konzentration auch in die Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault eingegangen waren, blieb als sinnvolle Ergänzung für die Bildung des finalen Modells außer der $Cl_{KR, CG}$ nur noch die Infusionsdauer, die zunächst eingefügt wurde. Wurde diese jedoch versuchsweise wieder eliminiert, um den Einfluss auf die CL im finalen Modell zu überprüfen, so stieg die *objective function* nicht um mehr als 7,88 an. Der Einfluss der Infusionsdauer war also nicht signifikant. Somit ergab sich im finalen Modell als beste Abschätzung der Platin-clearance im Ultrafiltrat folgende Gleichung:

$$CL \text{ (L/h)} = \Theta_1 \cdot (1 + \Theta_5 \cdot (CL_{KR, CG} - 102,31)) \cdot e^{\eta_{CL}} \quad \text{Gl. 5.1}$$

mit den Werten $\Theta_1 = 16,3 \text{ L/h}$ und $\Theta_5 = 0,006 (=0,6\%)$.

Die Variabilität betrug 21,8%.

Vergleicht man Patienten dieser Studie mit sehr niedrigen und sehr hohen Kreatininclearance-Werten, so ergibt sich ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die berechnete Gesamtkörperclearance.

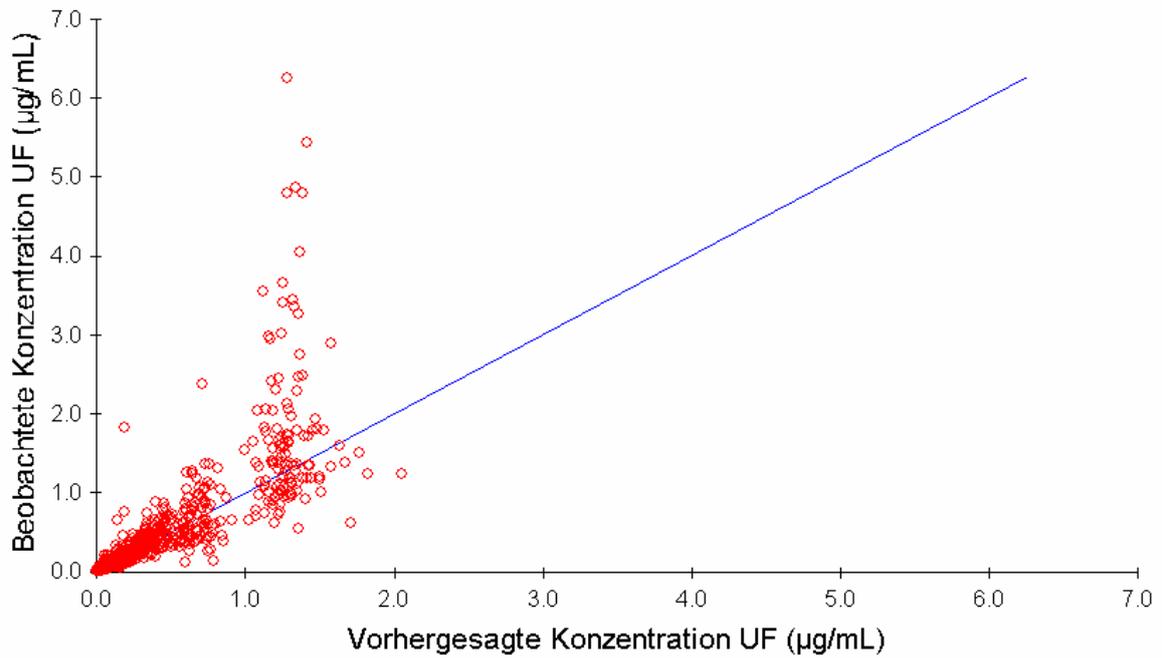
Unter Berücksichtigung der $CL_{KR, CG}$ als Kovariate konnte somit die interindividuelle Variabilität η von 29,6 % im Basismodell auf 21,8 % im finalen Modell gesenkt werden.

5.5.4 Diagnostik des Modells

Um die Qualität des erstellten Modells bewerten zu können, wurden die beobachteten Konzentrationen im Ultrafiltrat gegen die mit Hilfe des Modells vorhergesagten aufgetragen. In Abb. 5.20 sind die Korrelationen der beobachteten und durch das Modell vorhergesagten Konzentrationen dargestellt, wobei unter A das entsprechende Kovariaten-freie Basismodell und unter B das finale Modell unter Einbeziehung der Kreatininclearance als Kovariate abgebildet sind. Die Gerade gibt die „line of identity“ an. Um den Großteil der Werte genauer vergleichen zu können, wurde in Abb. 5.21 die y-Achse auf einen Bereich von 0 - 2 $\mu\text{g/mL}$ reduziert. In Kap. 5.5.2 und 5.5.3 wurde bereits beschrieben, warum eine noch bessere Anpassung nicht erreicht werden konnte.

In beiden Abbildungen kann die Verbesserung des Modells unter Einbeziehung der Kovariate gesehen werden, da Abweichungen geringer sind.

A



B

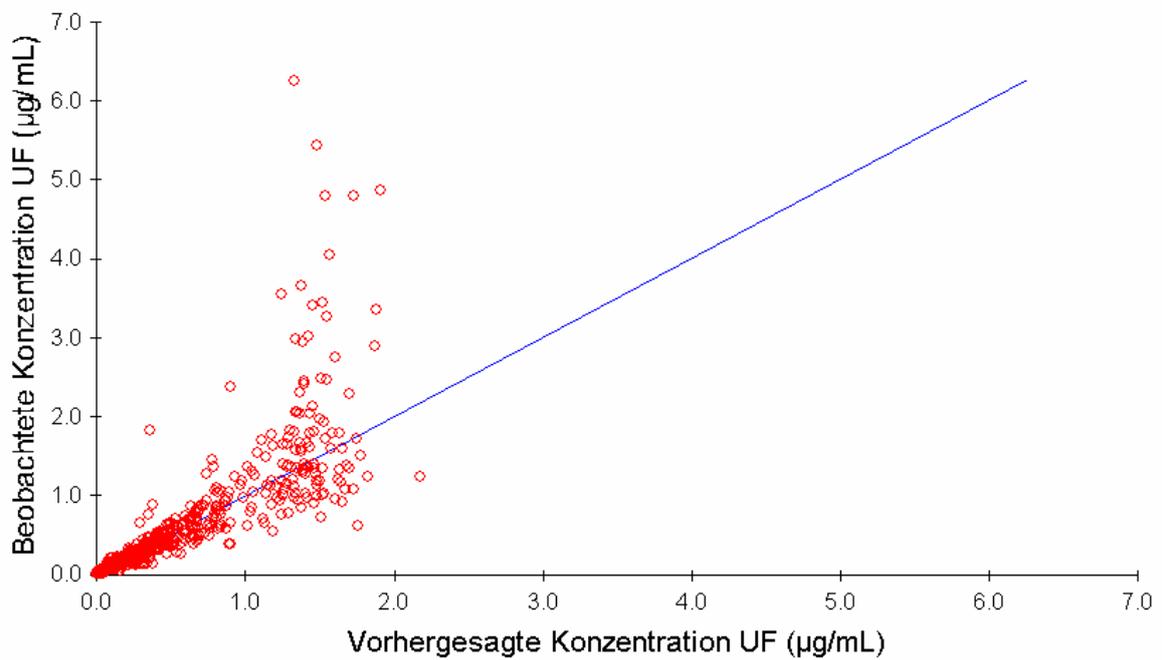
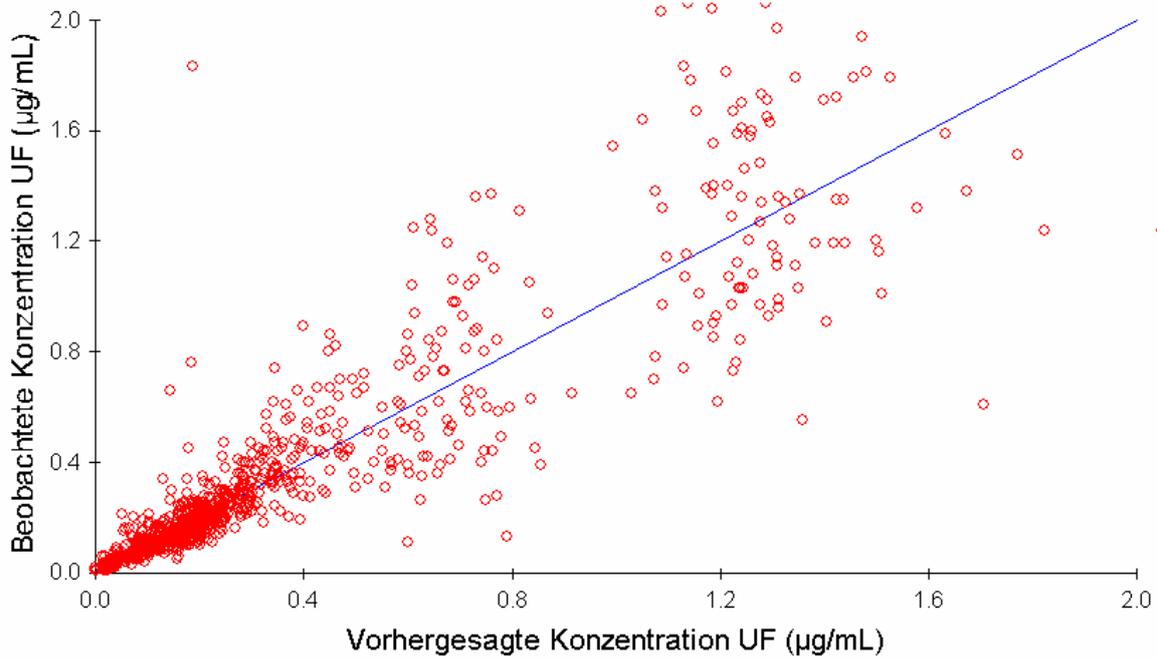


Abb. 5.20: Korrelationen der beobachteten mit den vorhergesagten Konzentrationen im Ultrafiltrat A ohne und B mit Berücksichtigung der Kovariate $CL_{KR, CG}$

A



B

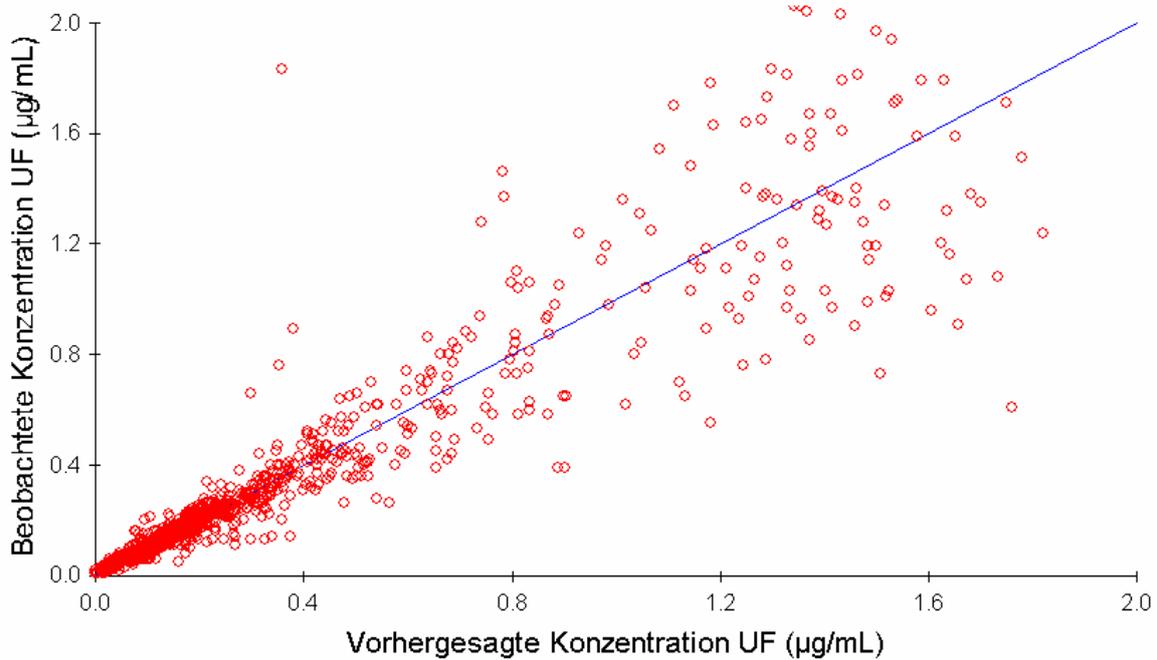


Abb. 5.21: Korrelationen der beobachteten mit den vorhergesagten Konzentrationen im Ultrafiltrat A ohne und B mit Berücksichtigung der Kovariate $CL_{KR, CG}$. (y-Achsenabschnitt von 0-2 µg/mL)

5.6 Therapieassoziierte Toxizität

Von allen untersuchten Patienten wurde die therapieassoziierte Toxizität nach den in den Kapiteln 4.6.1 und 4.6.2 beschriebenen Kriterien evaluiert und bewertet.

5.6.1 Gruppe I

Von den 21 behandelten Patienten wurden 18 sowohl innerhalb des ersten als auch innerhalb des zweiten Zyklus je einmal pharmakokinetisch untersucht, drei Patienten (I 08, I 14, I 21) dagegen nur einmal in ihrem ersten Zyklus. I 08 entwickelte während und nach dem ersten Therapietag Übelkeit (Grad 3), Erbrechen (Grad 4) und Mukositis (Grad 3), aber keine außergewöhnlich starke Neuropathie (Grad 1), sodass hier eine FU-Unverträglichkeit im Sinne eines Dihydropyrimidindehydrogenasemangels vermutet wurde und die ganze Therapie nicht weitergeführt wurde. Patient I 14 musste kurz nach den ersten Therapietagen notfallmäßig an einem Darmverschluss operiert werden und wurde auch nicht mehr weitertherapiert. Patient I 21 wechselte nach dem ersten Therapiezyklus im Sana-Klinikum Remscheid in die ambulante Versorgung und konnte deshalb kein zweites Mal pharmakokinetisch untersucht werden. Entsprechend erfolgte auch die Evaluierung der Toxizität bei diesen drei Patienten nur für den ersten Zyklus.

Bei Patientin I 06 standen zum Zeitpunkt der Auswertung die Labordaten des zweiten Zyklusses nicht mehr zur Verfügung, sodass hier auf die Evaluierung von Nephro-, Hepato- und Hämatotoxizität verzichtet werden musste.

Zur Erfassung der Neurotoxizität wurde die Levi – Skala, die in den Gruppen II und III zur Erfassung der Neuropathien angewendet wurde, so modifiziert, dass sie auf die wöchentliche Gabe im FUFOX-Schema sinnvoll angewendet werden konnte (s. Anhang 1, Tab. A1). Die Patienten I 11, I 12 und I 17 erhielten wegen der im ersten Zyklus aufgetretenen Polyneuropathien im Laufe ihres zweiten Zyklusses Carbamazepin. Das führte nur bei Patient I 11 zu einer Verbesserung der PNP von Grad 4 im ersten Zyklus auf Grad 2 im zweiten. Patientin I 12 nahm erst gegen Ende des zweiten Zyklusses Carbamazepin, es kam trotzdem zu einer Verschlechterung der PNP von Grad 1 zu Grad 2. Patientin I 17 erhielt ebenfalls erst im Laufe des

zweiten Zyklusses Carbamazepin und entwickelte in beiden Zyklen eine PNP Grad 2. Eine Studiervisite bei I 17 während des zweiten Zyklusses ließ aber auch auf eine mangelnde Compliance bei der Einnahme von Carbamazepin schließen.

Eine Übersicht über die innerhalb der ersten beiden Zyklen maximal aufgetretene Hämato-, Nephro-, Hepato- und Neurotoxizität zeigt Tab. 5.30. Dabei galten ein Abfall der Hämoglobinkonzentration bzw. eine Verringerung von Leukozyten- oder Thrombozytenzahl als Maß für eine Hämato- oder Thrombozytopenie, die Erhöhung der Serumkreatininkonzentration als Maß für eine Nephrotoxizität und die Steigerung von ALT, AST und AP als Maß für eine Hepatotoxizität.

In Tab. 5.31 sind die übrigen Toxizitätsarten der Gruppe I zusammengefasst.

Tab. 5.30: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe I mit Hämato-, Nephro-, Hepato- und Neurotoxizität (nach WHO bzw. modifizierter Levi-Skala)

	Zyklus 1						Zyklus 2					
	n	Toxizitätsgrad					n	Toxizitätsgrad				
		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Hämato- und Thrombozytopenie												
Hämoglobin	21	17	4	-	-	-	17	14	3	-	-	-
Leukozyten	21	18	3	-	-	-	17	12	4	1	-	-
Thrombozyten	21	20	1	-	-	-	17	15	2	-	-	-
Nephrotoxizität												
Serumkreatinin	21	12	9	-	-	-	17	9	8	-	-	-
Hepatotoxizität												
AST	21	10	4	7	-	-	17	7	6	2	2	-
ALT	21	6	9	5	1	-	17	2	11	3	1	-
AP	21	9	6	5	1	-	17	9	4	4	-	-
Bilirubin ges.	21	13	8	-	-	-	17	12	5	-	-	-
Neurotoxizität												
	21	1	10	6	-	4	18	0	4	9	1	4

Tab. 5.31: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe I mit sonstiger Toxizität (nach CTC)

	Zyklus 1						Zyklus 2					
	n	Toxizitätsgrad					n	Toxizitätsgrad				
		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Übelkeit	21	6	6	4	5	-	17	3	6	8	-	-
Erbrechen	21	11	6	3	0	1	16	9	3	4	-	-
Diarrhö	19	3	9	1	3	3	17	5	3	4	3	2
Schleimhäute	21	15	5	-	1	-	18	14	3	1	-	-
Haut	21	17	3	-	-	-	18	14	2	1	1	-
Haarausfall	21	16	5	-	-	-	18	15	3	-	-	-
Fieber	21	18	1	2	-	-	18	12	2	3	1	-
Infektionen	21	14	5	2	-	-	18	12	3	2	1	-
Allergie	21	21	-	-	-	-	18	16	1	1	-	-

Im Großen und Ganzen wurde die Therapie gut vertragen. Hämato- und Nephrotoxizität erwiesen sich als gering. Bei der Hepatotoxizität kam es deutlich häufiger zu höheren Schweregraden.

Sehr ausgeprägt waren die Polyneuropathien, die bis auf einen Patienten im ersten Zyklus bei allen Patienten vorkamen und bei vier Patienten bereits im ersten Zyklus den Grad 4 erreichten. Im zweiten Zyklus kam es im Mittel zu einer Verschiebung zu schwereren Toxizitätsgraden. Bei der Befragung erwähnten acht Patienten das Auftreten von Laryngospasmen (I 09, I 10, I 11, I 12, I 17, I 18, I 19, I 20).

Bei den übrigen Toxizitätsarten fielen besonders die des Gastrointestinaltrakts, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auf.

Im Gegensatz zu den Patienten der Gruppen II und III liegen für die der Gruppe I auch Langzeitdaten für den weiteren Verlauf nach diesen beiden Therapiezyklen vor: So wurde bei den Patienten I 02, I 04, I 06, I 08, I 11, I 16, I 19 die Therapie noch vor Erreichen des Progresses wegen starker gastrointestinaler Toxizität oder starker Neuropathien abgebrochen oder umgestellt.

5.6.2 Gruppe II

Die erreichten Toxizitätsgrade in Gruppe II sind in Tab. 5.32 und Tab. 5.33 aufgeführt. So lagen von II 01 Toxizitätsdaten aus drei Behandlungszyklen und von II 02, II 03, II 04 und II 05 aus jeweils zwei Behandlungszyklen vor. Von II 06 lagen

nicht genügend Daten vor, um die aufgetretene Toxizität über den gesamten Therapiezyklus abschätzen zu können.

Tab. 5.32: Anzahl (n) der Patienten der Gruppe II mit Hämato-, Nephro-, Hepato- und Neurotoxizität (nach CTC bzw. modifizierter Levi-Skala)

	Zyklus 1					Zyklen 2-7						
	n	Toxizitätsgrad				n	Toxizitätsgrad					
		0	1	2	3		4	0	1	2	3	4
Hämatotoxizität												
Hämoglobin	2	2	-	-	-	-	9	7	2	-	-	-
Leukozyten	2	1	1	-	-	-	9	4	5	-	-	-
Thrombozyten	2	2	-	-	-	-	9	6	3	-	-	-
Nephrotoxizität												
Serumkreatinin	2	2	-	-	-	-	9	7	2	-	-	-
Hepatotoxizität												
AST	2	2	-	-	-	-	9	6	3	-	-	-
ALT	2	1	1	-	-	-	9	7	2	-	-	-
AP	1	0	-	-	-	-	5	3	2	-	-	-
Bilirubin ges.	2	2	-	-	-	-	9	9	-	-	-	-
Neurotoxizität	2	-	2	-	-	-	9	-	6	2*	1**	-

* Zyklus 2 und 3; ** Zyklus 4

Tab. 5.33: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe II mit sonstiger Toxizität (nach CTC)

	Zyklus 1					Zyklen 2-7						
	n	Toxizitätsgrad				n	Toxizitätsgrad					
		0	1	2	3		4	0	1	2	3	4
Übelkeit	2	0	2	-	-	-	9	3	6	-	-	-
Erbrechen	2	2	-	-	-	-	9	9	-	-	-	-
Diarrhö	2	1	1	-	-	-	9	6	2	1	-	-
Schleimhäute	2	2	-	-	-	-	9	9	-	-	-	-
Haut	2	1	1	-	-	-	9	7	2	-	-	-
Haarausfall	2	2	-	-	-	-	9	7	-	2	-	-
Fieber	2	2	-	-	-	-	9	6	2	1	-	-
Infektionen	2	2	-	-	-	-	9	9	-	-	-	-
Allergie	2	2	-	-	-	-	9	6	1	2	-	-

In Gruppe II kam es weder im ersten noch im zweiten Zyklus zu Hämato-, Nephro- oder Hepatotoxizität der Grade 2, 3 und 4. Neurotoxizität wiesen alle Patienten auf. In den Folgezyklen kam es hier zu höheren Toxizitätsgraden.

Bei den übrigen Toxizitätsarten fielen ebenfalls die des Gastrointestinaltrakts auf, die sich in den Folgezyklen verstärkte. In den Folgezyklen kam es auch zu Hautveränderungen, Haarausfall, Infektionen und Fieber der Grade 1 und 2.

5.6.3 Gruppe III

Von den 23 Patienten der Gruppe III konnten alle 23 im ersten Zyklus und 19 außerdem im zweiten Zyklus in Bezug auf die Toxizität evaluiert werden. Patientin III 01 erhielt lediglich eine Oxaliplatin-Infusion, da sie nach dem ersten Zyklus unerwünschte Wirkungen wie Appetitverlust, Fieber und Diarrhö erlitt und sich ihr Allgemeinzustand insgesamt stark verschlechterte. Patientin III 16 schied wegen einer Thrombozytopenie Grad 3 nach dem ersten Behandlungszyklus aus der Studie aus. Patient III 28 wurde ebenfalls nur im ersten Zyklus therapiert, und bei III 37 waren die Toxizitätsdaten aus dem zweiten Zyklus unvollständig.

Eine Übersicht über die innerhalb des ersten bzw. zweiten Therapiezyklus nach Oxaliplatingabe maximal beobachtete Toxizität geben Tab. 5.34 und Tab. 5.35. Es zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den anderen beiden Gruppen mit sehr wenig Hämato- und Nephrotoxizität und höherer Hepatotoxizität.

Die Neurotoxizität erreichte im ersten Zyklus zwei Mal Grad 3, im zweiten Zyklus weder Grad 3 noch 4. Eine separate Erfassung der Laryngospasmen erfolgte in dieser Gruppe nicht. Bei den sonstigen Toxizitätsarten spielte auch in Gruppe III vor allem die gastrointestinale Toxizität eine Rolle.

Tab. 5.34: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe III mit Hämato-, Nephro-, Hepato- und Neurotoxizität (nach CTC bzw. Levi-Skala)

	n	Zyklus 1					n	Zyklus 2				
		Toxizitätsgrad						Toxizitätsgrad				
		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Hämatotoxizität												
Hämoglobin	23	17	3	3	-	-	20	13	3	3	1	-
Leukozyten	23	21	1	0	1	-	20	15	5	-	-	-
Thrombozyten	23	21	0	0	2	-	20	15	1	2	2	-
Nephrotoxizität												
Serumkreatinin	22	17	4	1	--	-	20	17	2	1	-	-
Hepatotoxizität												
AST	23	3	9	6	5	-	20	4	8	4	4	-
ALT	23	6	13	4	-	-	20	8	10	2	-	-
AP	23	9	7	5	2	-	20	6	9	5	-	-
Bilirubin ges.	23	20	1	2	-	-	19	17	1	1	-	-
Neurotoxizität												
	23	0	18	3	2	-	19	1	14	4	-	-

Tab. 5.35: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe III mit sonstiger Toxizität (nach CTC)

	n	Zyklus 1					n	Zyklus 2				
		Toxizitätsgrad						Toxizitätsgrad				
		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Übelkeit	22	12	8	1	1	-	19	11	7	0	1	-
Erbrechen	22	19	3	-	-	-	19	18	1	-	-	-
Diarrhö	22	11	8	3	-	-	19	14	2	1	1	1
Schleimhäute	22	19	3	-	-	-	19	18	1	-	-	-
Haut	22	18	3	1	-	-	19	14	5	-	-	-
Haarausfall	22	22	-	-	-	-	19	18	-	1	-	-
Fieber	22	17	2	3	-	-	19	15	2	2	-	-
Infektionen	22	19	2	1	-	-	19	16	1	2	-	-
Allergie	22	22	-	-	-	-	19	19	-	-	-	-

5.7 Wirksamkeit der Therapie

Bei allen behandelten Patienten wurde die Wirksamkeit der Therapie durch die behandelnden Ärzte, wie in Kapitel 4.7.1 und 4.7.2 geschildert bewertet. Dabei beschränkte sich diese Bewertung bei den Gruppen II und III auf die Einteilung nach kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR), *no change* (NC) und Progression der Erkrankung (PD). Durch die längere Nachbeobachtungszeit der Gruppe I war in dieser Gruppe auch in vielen Fällen zusätzlich die Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP = time to progression) möglich. Außerdem ließ sich bei 18 Patienten bis zur Fertigstellung dieser Arbeit eine Gesamtüberlebenszeit (OS) von Beginn der Chemotherapie der metastasierten Erkrankung bis zum Tod bestimmen. Somit gab es in der Gruppe I drei Zielparameter für die Wirksamkeit.

5.7.1 Gruppe I

Die Patienten der Gruppe I in Remscheid wurden jeweils nach zwei Therapiezyklen, d.h. nach ca. zehn Wochen bzw. acht Therapietagen einer Überprüfung der antitumoralen Wirksamkeit unterzogen (Staging). Die in Tab. 5.36 aufgeführten Ansprechraten sind die des ersten Stagings, also nach dem zweiten Zyklus, ca. 10 Wochen nach Therapiebeginn. Bei einer Bewertung des Ansprechens mit CR, PR oder NC wurde die Therapie in der Regel bis zum Progress weitergeführt. Nur bei einem außergewöhnlich guten Ansprechen und/oder erheblicher Toxizität wurde die Therapie vor Erreichen des Progresses umgestellt. Aus der Zeit bis zum Progress ergibt sich die TTP (time to progress).

Die Patienten I 04 und I 16 waren beide in ihrer Krankheitsgeschichte schon einmal mit einer FUFOX-Therapie behandelt worden. Da die Daten zum Ansprechen aus den vorherigen Therapien noch vorlagen, wurden sie in die Tab. 5.36 mit aufgenommen.

Bei 22 auswertbaren Staging-Untersuchungen konnte somit mit der FUFOX-Therapie nach zwei Zyklen

- kein Mal eine komplette Remission
- sechs Mal eine partielle Remission und
- zehn Mal eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden.

In sechs Fällen wurde bei diesem ersten Staging bereits eine Krankheitsprogression

festgestellt. In sieben Fällen wurden die Patienten wegen zu starker Toxizität oder Verschlechterung des Gesamtzustandes nicht bis zum Progress mit Oxaliplatin weiterbehandelt, sodass keine TTP bestimmt werden konnte.

Tab. 5.36: Wirksamkeit der Therapie in Gruppe I nach wöchentlicher Applikation von 50 mg/m² Oxaliplatin in Kombination mit FU/FA

Patient	Tumoransprechen	TTP (Monate)	OS (Monate)
I 01	NC	10,3	15,2
I 02	NC	7,3	24,5
I 03	NC	5,3	34,5
I 04, 1. Therapie	PR	8,8	36,3
I 04, 2. Therapie	NC	PD nach 4,4 Monaten nicht erreicht	36,3
I 05	NC	5,8	10,0
I 06	PR	PD nach 6,5 Monaten nicht erreicht	24,5
I 07	NC	***	26,0
I 08	PD	1,0	5,0
I 09	NC	***	11,5
I 10	NC	PD nicht erreicht	6,5
I 11	PR	PD nach 10 Monaten nicht erreicht	lebt noch (> 2 Jahre)
I 12	NC	5,2	16,5
I 13	PD	2,5	24,3
I 14	**	**	7,0
I 15	PD	2,3	37,0
I 16, 1. Therapie	PR	10,2	22,5
I 16, 2. Therapie	NC	PD nicht erreicht	22,5
I 17	PR	PD nicht erreicht	43,0
I 18	PD	3,0	28,5
I 19	PR	PD nicht erreicht	29,0
I 20	PD	3,0	lebt noch (> 2 Jahre)
I 21	*	***	?

* Patient wechselte vor dem erstem Staging nach Beginn der FUFOX-Therapie in die Praxis niedergelassener Onkologen.

** Nach 1. Zyklus FUFOX wurde kein Staging mehr durchgeführt.

*** Patienten wechselten vor Erreichen des Progresses in die Praxis niedergelassener Onkologen.

?: Es war nicht bekannt, ob der Patient noch lebte.

Bei den zwölf auswertbaren Fällen, in denen der Patient bis zum Progress mit Oxaliplatin behandelt wurde, betrug die mediane TTP 5,3 Monate. Bei 18 Patienten konnte bis zur Fertigstellung dieser Arbeit eine Gesamtüberlebenszeit (OS) von Beginn der Chemotherapie der metastasierten Erkrankung bis zum Tod bestimmt werden. Sie betrug im Median 24,4 Monate.

5.7.2 Gruppe II

Von den sechs Patienten, die nach diesem Schema behandelt worden waren, lagen nur von fünf die Beurteilung des Ansprechens nach WHO vor und sind in Tab. 5.37 zusammengefasst.

Tab. 5.37: Tumoransprechen der Patienten in Gruppe II

Patient	II 01	II 02	II 03	II 04	II 05
Ansprechen	PR	PR	NC	NC	PR

5.7.3 Gruppe III

Die Bewertung der Ansprechraten erfolgte in dieser Gruppe jeweils am Ende des zweiten Behandlungszyklusses. Von den untersuchten 23 Patienten waren 21 Patienten in Bezug auf die Ansprechraten auswertbar. Die Patienten III 01 und III 16 erhielten beide nur einen Oxaliplatin-Zyklus und wurden deshalb nicht in die Auswertung mit einbezogen. Die Daten dieser 21 Patienten gibt Tab. 5.38 wieder.

Tab. 5.38: Tumoransprechen der Patienten in Gruppe III

Ansprechen	Anzahl der Patienten (n=21)
Komplette Remission (CR)	0
Partielle Remission (PR)	1
Minor Response (MR)	2
Stable Disease (SD)	11
Progressive Disease (PD)	7

Von den Patienten dieser Gruppe erfuhr nur einer eine partielle Remission, 62 % eine Stabilisierung und 33 % einen Progress.

Tab. 5.39 zeigt eine Gegenüberstellung der Ansprechraten aus den drei Gruppen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden hier die Bewertungen MR und SD der Gruppe III zu NC zusammengefasst.

Tab. 5.39: Gegenüberstellung der Ansprechraten der drei Gruppen

	Gruppe I (n=20)		Gruppe II (n=5)		Gruppe III (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
CR	0	0	0	0	0	0
PR	5	25	3	60	1	5
NC	11	55	2	40	13	62
PD	4	20	0	0	7	33

Beim statistischen Vergleich dieser Ansprechraten mit dem U-Test nach Mann und Whitney ergab sich beim Vergleich der Gruppen I und II bzw. I und III kein signifikanter Unterschied ($p=0,097$ bzw. $p=0,283$). Beim Vergleich der Gruppen II und III ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied der Ansprechraten ($p=0,015$).

5.8 Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen Parametern und klinischen Effekten

Die pharmakokinetischen Parameter wurden im Folgenden mit den evaluierten Daten zur Toxizität und dem Ansprechen in Verbindung gebracht und auf Zusammenhänge untersucht. Bei den klinischen Effekten wurden einerseits die Hämato-, Hepato- und Neurotoxizität und andererseits das Ansprechen untersucht. Die übrigen Arten der Toxizität wie z.B. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö waren zwar durchaus typisch für die Therapie, aber individuell so stark von der Prämedikation beeinflusst, dass an dieser Stelle auf einen Vergleich mit den pharmakokinetischen Parametern verzichtet wurde.

Für die pharmakokinetischen Parameter wurde besonders die AUC des ultrafiltrierbaren Platins in Betracht gezogen, da sie am besten die systemische Exposition des Patienten mit pharmakodynamisch aktivem Platin charakterisiert. Da in Bezug auf die Toxizität die Kumulation von Platin in verschiedenen Geweben

diskutiert wird, wurde neben der AUC im Ultrafiltrat auch die AUC im Vollblut und die AUC_{0-24h} in Erythrozyten auf den Zusammenhang mit aufgetretener Toxizität überprüft. Da für die AUC in Vollblut und Erythrozyten in den Zyklen 1 und 2 ein deutlicher Unterschied nachgewiesen werden konnte, wurde eine getrennte Auswertung nach Zyklen vorgenommen.

5.8.1 Einfluss pharmakokinetischer Parameter auf die Toxizität

Für diese Auswertung wurden gleich große Patientengruppen mit vergleichbarem Ausmaß an Toxizität gebildet:

- Patienten mit keinen oder leichten unerwünschten Wirkungen (Toxizitätsgrade 0 bzw. 0-1)
- Patienten mit stärkeren unerwünschten Wirkungen (Toxizitätsgrade 1-4 bzw. 2-4)

Die Zusammenfassung der Toxizitätsgrade in Gruppen variierte: Bei der Hämato-, Nephro- und Hepatotoxizität wurden die Patienten ohne Toxizität (Grad 0) und die Patienten mit Toxizitätsgraden 1-4 zusammengefasst. Im Gegensatz dazu wurden bei der Neurotoxizität die Grade 0-1 und die Grade 2-4 zusammengefasst.

Die AUC-Werte in Ultrafiltrat, Vollblut und Erythrozyten wurden jeweils mit Hilfe des U-Test nach Mann und Whitney auf mögliche signifikante Unterschiede zwischen den gebildeten Gruppen überprüft.

Gruppe I

In der mit dem FUFOX-Schema behandelten Patientengruppe I unterschieden sich die Patienten ohne und mit Hepatotoxizität, die anhand der Labordaten AST, ALT, AP und Bilirubin bewertet worden waren, nicht signifikant in den AUC-Werten.

Für die Hämatoxizität hinsichtlich Hämoglobinkonzentration und Granulozytenzahl wurde ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zu den AUC-Werten in Ultrafiltrat, Vollblut oder Erythrozyten festgestellt.

Für die Evaluierung eines möglichen Zusammenhangs von pharmakokinetischen Parametern und einer Thrombozytopenie konnten insgesamt die Werte von 39 Behandlungstagen ausgewertet werden. In Abb. 5.22 sind die AUC_{UF} -Werte für die Patientengruppen mit und ohne Thrombozytopenie dargestellt. Der Unterschied war signifikant ($p=0,012$). Neben der gemeinsamen Auswertung der Zyklen wurde dieses Ergebnis auch getrennt nach Behandlungszyklen geprüft (s. rechter Teil der Abb. 5.22). Da im ersten Zyklus nur eine Patientin und im zweiten Zyklus nur zwei Patienten betroffen waren, wurde jedoch auf eine Signifikanzprüfung verzichtet.

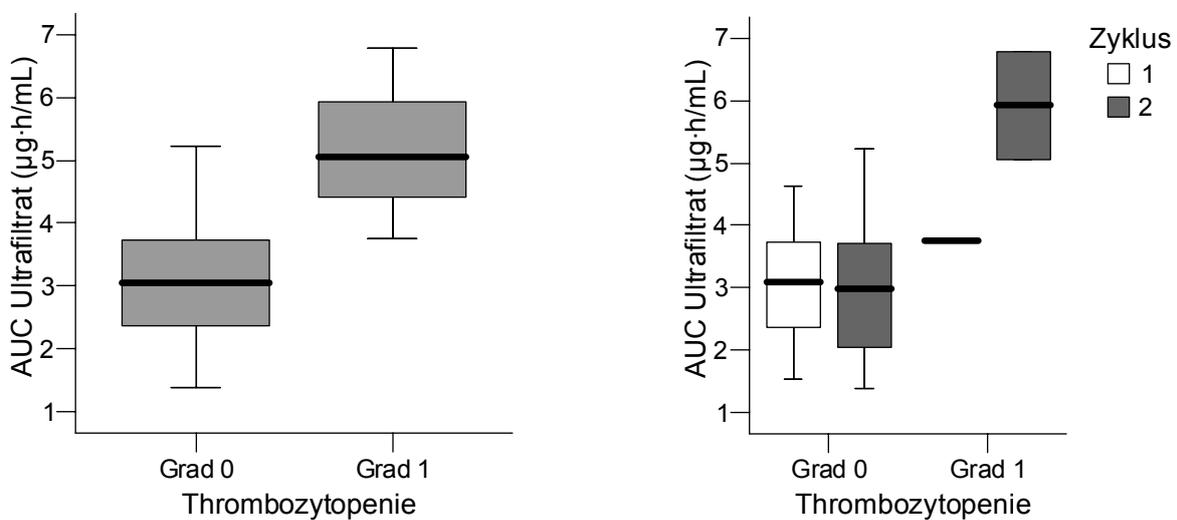


Abb. 5.22: Beziehung zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und der Thrombozytopenie für beide Zyklen gemeinsam (links) und getrennt nach Behandlungszyklen (rechts) in Gruppe I

In insgesamt 18 Zyklen (neun Mal in Zyklus 1 und acht Mal in Zyklus 2) wurde eine Nephrotoxizität Grad 1 festgestellt. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Nephrotoxizität hinsichtlich der jeweiligen AUC in den Erythrozyten und im Vollblut. Ähnlich wie bei der Thrombozytopenie waren aber Unterschiede bzgl. der AUC im Ultrafiltrat zu erkennen. Dieser Unterschied war höchst signifikant ($p<0,001$) und ist in Abb. 5.23 graphisch dargestellt. Der signifikante Unterschied zeigte sich auch in den beiden Zyklen separat (Z1: $p=0,007$, Z2: $p=0,014$).

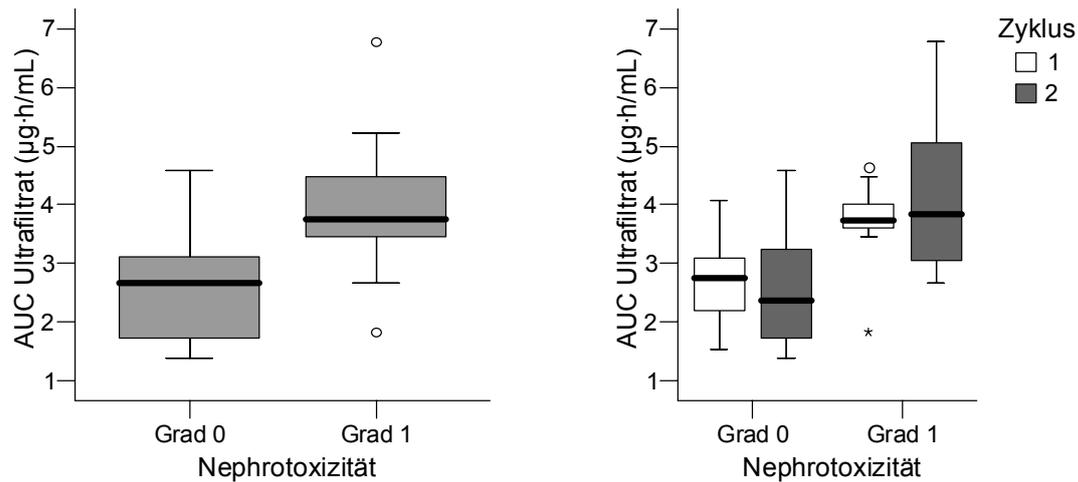


Abb. 5.23: Beziehung zwischen der AUC_∞ im Ultrafiltrat und der Nephrotoxizität für beide Zyklen gemeinsam (links) und getrennt nach Behandlungszyklen (rechts) in Gruppe I

Fast alle Patienten erfuhren in beiden Zyklen eine periphere Neuropathie. Bei einer Einteilung in zwei Gruppen (Grad 0-1 und Grad 2-4) wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,044$) in Bezug auf die AUC-Werte im Ultrafiltrat festgestellt (s. Abb. 5.24).

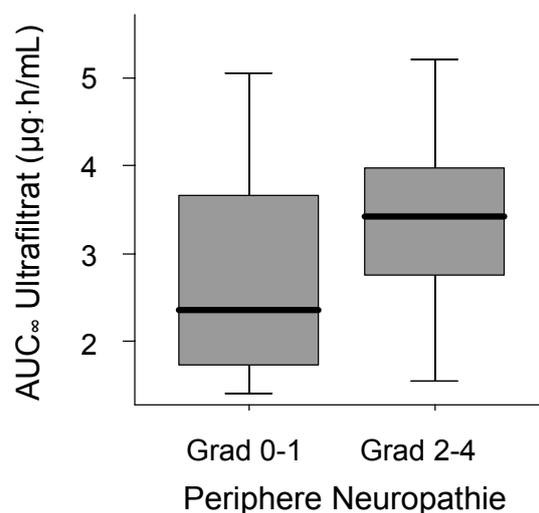


Abb. 5.24: Zusammenhang zwischen der AUC_∞ im Ultrafiltrat und der peripheren Neuropathie für beide Zyklen gemeinsam in Gruppe I

Eine separate Betrachtung der Ergebnisse aus den einzelnen Zyklen ergab weder im ersten noch im zweiten Zyklus einen signifikanten Zusammenhang zwischen AUC-Werten und Neuropathie. In Abb. 5.25 sind die AUC-Werte im Ultrafiltrat nach Toxizitätsgraden getrennt aufgetragen.

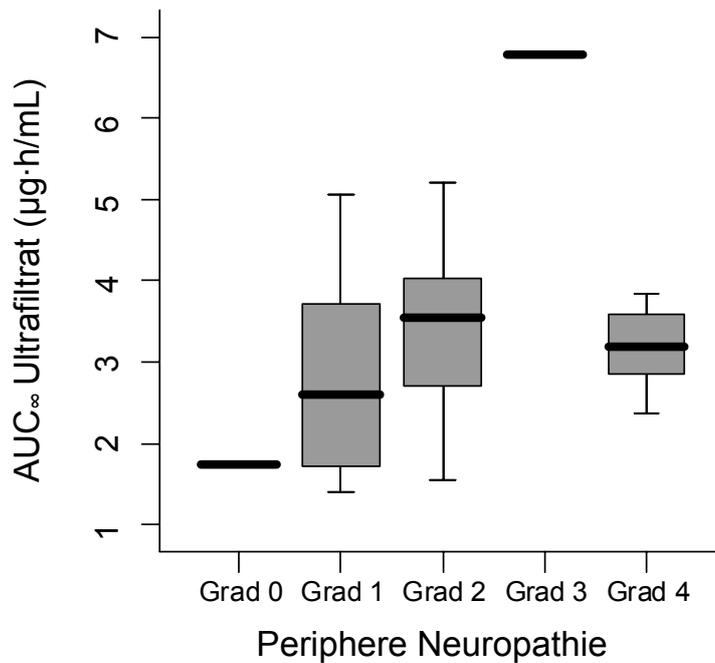


Abb. 5.25: Zusammenhang zwischen AUC_∞ im Ultrafiltrat und Grad der peripheren Neuropathie für beide Zyklen gemeinsam in Gruppe I

Außerdem konnte in dieser Gruppe erstmals ein direkter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance) und der Neurotoxizität nachgewiesen werden ($p=0,028$). Da dieser in der gesamten Patientenpopulation noch deutlicher wird, wird er dort abgebildet (s. Abb. 5.31).

Da es Hinweise darauf gibt, dass die maximalen Platinkonzentrationen (C_{\max}) in Zusammenhang mit dem Auftreten akuter Laryngospasmen stehen (71), wurde abgesehen von der oben erwähnten PNP-Einteilung eine separate Auswertung vorgenommen. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der C_{\max} im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen ($p=0,010$). Der Zusammenhang ist in Abb. 5.26 graphisch dargestellt.

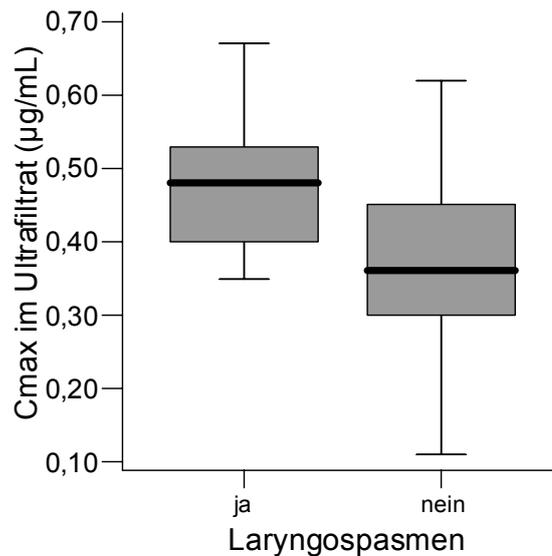


Abb. 5.26: Zusammenhang zwischen der Maximalkonzentration im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen für beide Zyklen gemeinsam in Gruppe I

Bei getrennter Betrachtung der Zyklen ergab sich im ersten Zyklus kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Maximalkonzentrationen und dem Auftreten von Laryngospasmen ($p=0,152$), jedoch war der Unterschied im zweiten Zyklus signifikant ($p=0,019$). Abb. 5.27 zeigt die entsprechende grafische Darstellung.

Im Gegensatz dazu bestand kein Zusammenhang zwischen der AUC im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen. Weder bei der Testung der beiden Zyklen zusammen, noch bei der separaten Betrachtung der beiden Zyklen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AUC_{UF} und dem Auftreten von Laryngospasmen ($p=0,096$ bzw. Z1: $p=0,657$, Z2: $p=0,129$), s.a. Abb. 5.28.

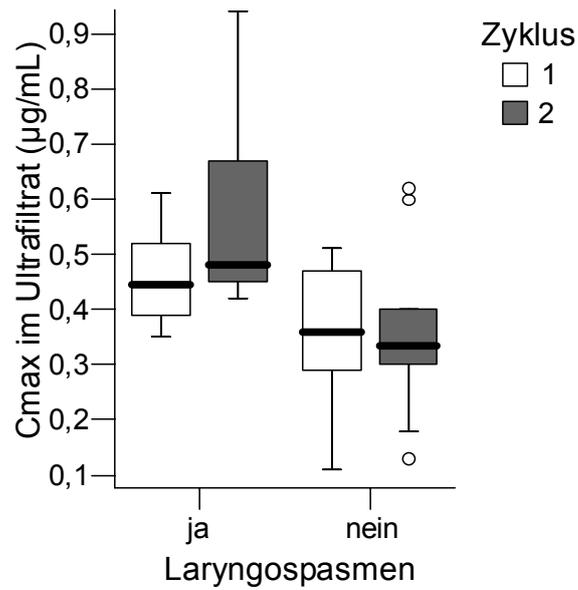


Abb. 5.27: Zusammenhang zwischen der Maximalkonzentration im Ultrafiltrat (C_{max}) und dem Auftreten von Laryngospasmen in Gruppe I

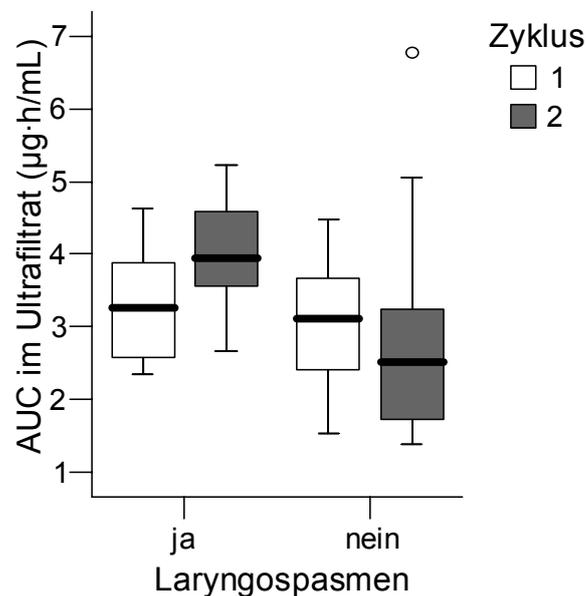


Abb. 5.28: Zusammenhang zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen in Gruppe I

Da Marty et al. (71) allerdings in ihrer Studie nicht die pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat, sondern nur die im Plasma bestimmt hatten, wurde anhand

der Daten der Gruppe I untersucht, inwiefern es auch einen Zusammenhang zwischen der Maximalkonzentration im Plasma und dem Auftreten von Laryngospasmen gab. Bei der Zusammenfassung beider Zyklen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,287$). Bei Betrachtung der Werte des zweiten Zyklusses deutet sich jedoch ein solcher Zusammenhang an ($p=0,083$), der in Abbildung 5.29 grafisch dargestellt ist.

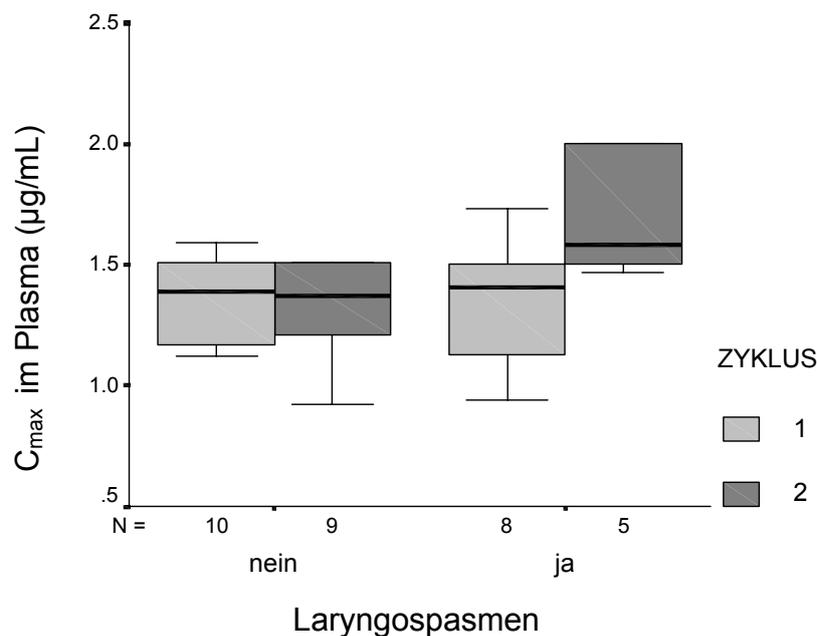


Abb. 5.29: Zusammenhang zwischen der Maximalkonzentration im Plasma und dem Auftreten von Laryngospasmen in Gruppe I

Gruppe II

Wegen der geringen Fallzahl wurde auf die Prüfung von Zusammenhängen zwischen pharmakokinetischen Parametern und Toxizität in dieser Gruppe verzichtet.

Gruppe III

Ähnlich wie in Gruppe I zeigte sich in Gruppe III ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AUC im Ultrafiltrat und der Nephrotoxizität ($p=0,006$) (s. Abb. 5.30).

Keine Unterschiede gab es hier hinsichtlich der AUC in den Erythrozyten und im Vollblut. Ansonsten fielen in der Gruppe III keine signifikanten Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen Parametern und Toxizität auf. Laryngospasmen waren nicht separat erfasst worden.

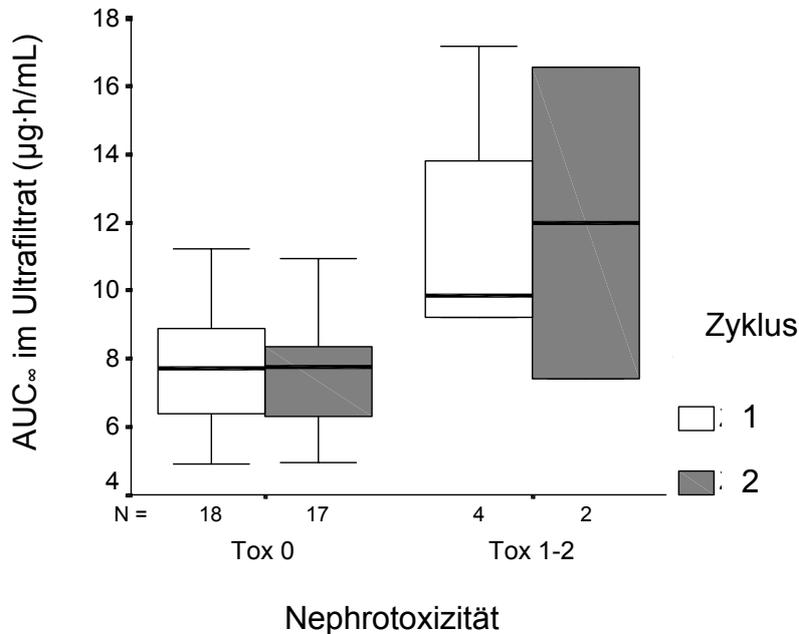


Abb. 5.30: Beziehung zwischen der AUC_∞ im Ultrafiltrat und der Nephrotoxizität in Gruppe III

Gesamtpopulation

Zusätzlich wurden auch alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten zusammen in oben geschilderter Weise mit Hilfe des U-Tests auf Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen Parametern und Toxizität getestet. Es ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen

- AUC_{UF} und Hepatotoxizität gemessen an der Hyperbilirubinämie (p=0,013)
- AUC_{UF} und Hämatotoxizität gemessen an der Thrombozytopenie (p=0,026)
- AUC_{ERY0-24 h} und Hämatotoxizität gemessen an der Leukopenie (p= 0,048).

Außerdem ergab sich wie in der Gruppe I ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion (Kreatininclearance) und dem Auftreten von peripheren Neuropathien (s. Abb. 5.31), der sogar höchst signifikant war (p=0,001).

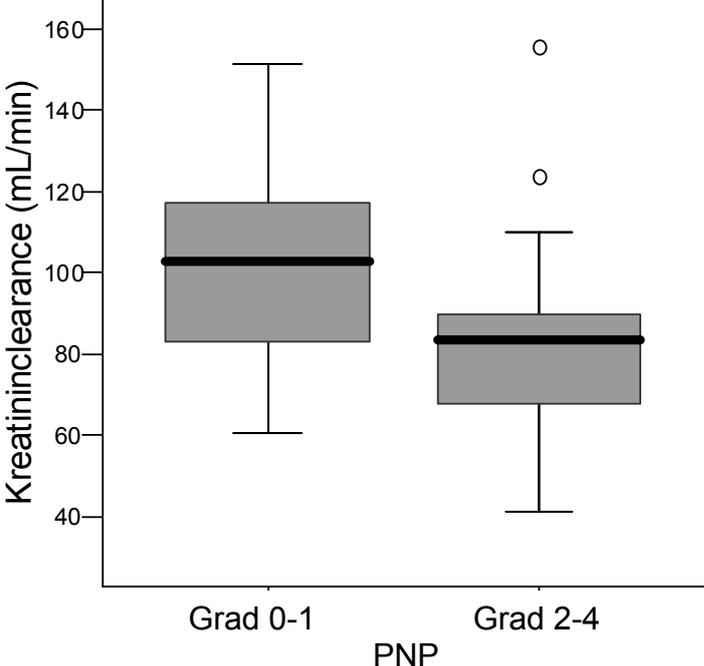


Abb. 5.31: Zusammenhang zwischen der Kreatininclearance und dem Auftreten von peripheren Neuropathien (PNP) für beide Zyklen gemeinsam in der gesamten Population

5.8.2 Einfluss pharmakokinetischer Parameter auf die antitumorale Wirksamkeit

Da sich die Therapieschemata der einzelnen Gruppen teilweise erheblich unterscheiden, wurde die folgende Auswertung nur innerhalb der Patientengruppen durchgeführt.

Gruppe I

Zur Beurteilung der Wirksamkeit lagen in der Gruppe I Daten für drei Zielparameter vor:

- das Ansprechen beim ersten Staging nach zwei Therapiezyklen,
- die Zeit bis zur Progression und
- die Gesamtüberlebenszeit.

Von insgesamt 21 Patienten der Gruppe I lagen für 19 Patienten Daten bezüglich des **Tumoransprechens** nach zwei Therapiezyklen vor (s. Tab. 5.36). Ein Patient (I 08) hatte nur im ersten Zyklus die Oxaliplatin-Therapie erhalten. In die unten dargestellte Analyse gingen somit von 18 Patienten die AUC_{UF} -Werte zweier Therapiezyklen und von einem Patienten nur die eines Zyklusses ein.

Um festzustellen, ob Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik und Ansprechen bestehen, wurden wie bei der Toxizität zwei Gruppen gebildet:

- Patienten mit einer partiellen Remission
- Patienten mit keiner Veränderung oder Krankheitsprogression

Diese beiden Gruppen wurden wieder mit Hilfe des U-Tests auf signifikante Unterschiede in der AUC im Ultrafiltrat und der AUC_{0-24h} in den Erythrozyten überprüft. Dabei ergab sich unter Einbeziehung der AUC-Werte sowohl aus dem ersten als auch aus dem zweiten Zyklus ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,019$) zwischen der AUC im Ultrafiltrat und dem Ansprechen (s. Abb. 5.32): Bei den vier Patienten mit einem mittleren AUC_{UF} -Wert von $3,59 \pm 0,62 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ im ersten und $3,98 \pm 0,42 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ im zweiten Zyklus wurde im Gegensatz zu den 15 Patienten mit mittlerem AUC-Wert von $3,01 \pm 0,96 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ im ersten und $3,13 \pm 1,57 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ im zweiten Zyklus eine partielle Remission festgestellt. Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung.

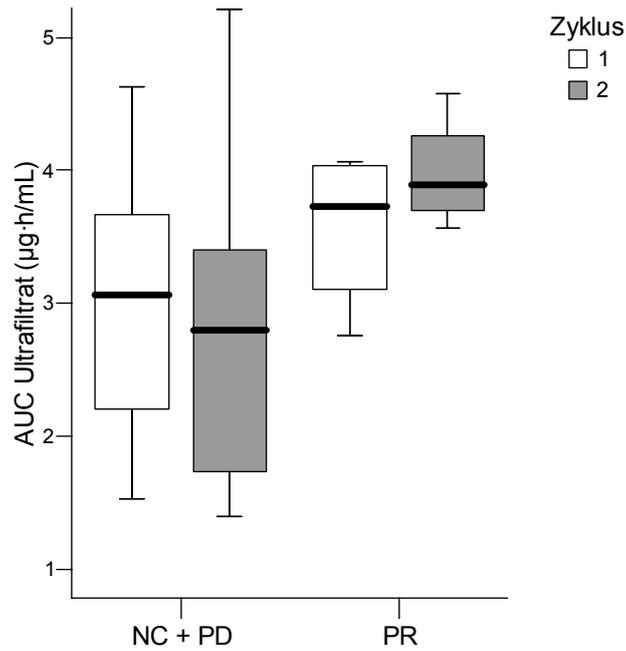


Abb. 5.32: Beziehung zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und dem Tumoransprechen in Gruppe I

Die AUC_{0-24h} im Ultrafiltrat war jedoch nicht signifikant ($p=0,073$) unterschiedlich zwischen Respondern (PR) und Non-Respondern (NC + PD) (s. Abb. 5.33).

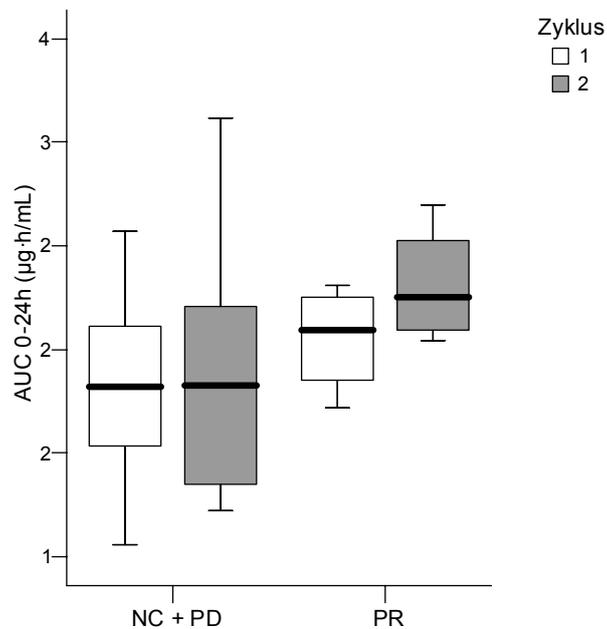


Abb. 5.33: Beziehung zwischen der AUC_{0-24h} im Ultrafiltrat und dem Tumoransprechen in Gruppe I

Das galt auch für die AUC_{0-24h} in den Erythrozyten ($p=0,449$) (s. Abb.5.34).

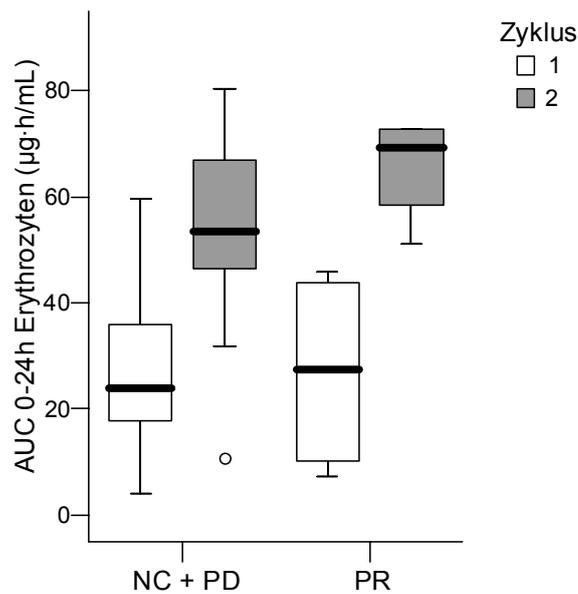


Abb. 5.34: Beziehung zwischen der AUC_{0-24h} in den Erythrozyten und dem Tumoransprechen in Gruppe I

Für zwölf Patienten, die im Klinikum Remscheid mit gleicher Oxaliplatin-Therapie bis zum Progress weitertherapiert worden waren, lagen die jeweiligen **Zeiten bis zum Tumorprogress (TTP)** vor (s. Kap. 5.7.1, Tab. 5.36). Bei I 04 und I 16 stammten diese Daten jedoch aus deren erster Behandlung mit Oxaliplatin, während derer sie nicht an dieser pharmakokinetischen Untersuchung teilnahmen, sodass hier ein möglicher Zusammenhang mit pharmakokinetischen Parametern nicht analysiert werden konnte. Insofern konnten bzgl. des Endpunktes TTP nur zehn Patienten (I 01, I 02, I 03, I 05, I 08, I 12, I 13, I 15, I 18, I 20) untersucht werden.

Bei diesen zehn Patienten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der AUC im Ultrafiltrat bzw. in den Erythrozyten und ihrer Zeit bis zur Progression (TTP).

Die Zusammenhänge zwischen der AUC im Ultrafiltrat und dem Zielparameter **Gesamtüberleben (OS)** wurden ebenfalls untersucht. Bezüglich der Überlebenszeit standen die Daten von 20 Patienten zur Verfügung. 18 Patienten waren bereits verstorben, sodass die Gesamtüberlebenszeit feststand. Zwei weitere lebten zur Zeit der Endauswertung der Studie noch und hatten zwei Jahre Überlebenszeit bereits überschritten. Von Patient I 21 war nicht bekannt, ob er noch lebte. Nach einem Progress unter Oxaliplatin fanden meist Therapieumstellungen, z.B. auf ein

Irinotecan-haltiges Infusionsregime statt, wurden aber bei der Bestimmung der Gesamtüberlebenszeit nicht berücksichtigt. Die Patienten I 04 und I 16, von denen zwar die Gesamtüberlebenszeiten zur Verfügung standen, wurden in diese Untersuchung nicht aufgenommen, da die relativ langen Überlebenszeiten mit den AUC-Werten ihrer ersten Oxaliplatin-Therapie hätten in Verbindung gebracht werden müssen. Diese standen nicht zur Verfügung. Die Patienten I 08 und I 14 hatten jeweils nur einen FUFOX-Zyklus erhalten, deshalb ging von ihnen jeweils nur ein AUC_{UF} -Wert in die folgende Analyse ein, von den übrigen 16 Patienten dagegen jeweils die AUC_{UF} -Werte beider Zyklen, die dann gemittelt wurden.

Es wurden wieder zwei Gruppen gebildet:

Patienten mit einem Gesamtüberleben < 2 Jahre

Patienten mit einem Gesamtüberleben > 2 Jahre

Der U-Test ergab einen höchst signifikanten Unterschied in den AUC-Werten im Ultrafiltrat zwischen beiden Gruppen ($p=0,003$). Im Folgenden wurden auch die Patienten I 08 und I 14, die nur einen Zyklus bekommen hatten, aus der Auswertung herausgenommen. Der U-Test ergab wieder einen signifikanten Unterschied ($p=0,013$), der in Abb. 5.35 graphisch dargestellt ist.

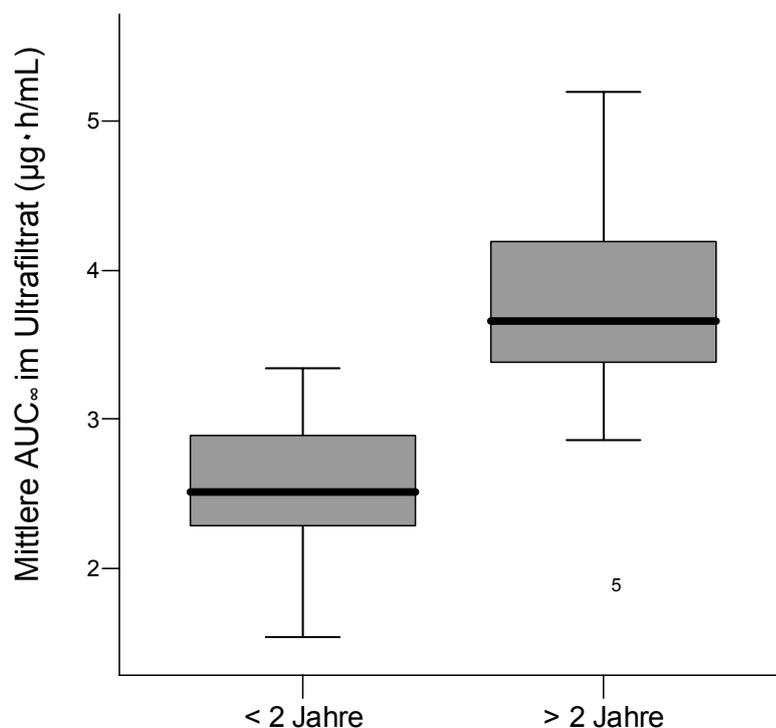


Abb. 5.35: Beziehung zwischen den mittleren AUC_{∞} -Werten im Ultrafiltrat in beiden Zyklen und dem Gesamtüberleben in Gruppe I

Gruppe II

Wegen der geringen Fallzahl wurde auf die Prüfung von Zusammenhängen zwischen pharmakokinetischen Parametern und antitumoraler Wirksamkeit in dieser Gruppe verzichtet.

Gruppe III

Von den untersuchten 23 Patienten waren 21 Patienten in Bezug auf die Ansprechraten auswertbar. Die Ansprechraten dieser 21 Patienten zeigt Tab. 5.38. Patient III 28 erhielt nur eine Oxaliplatin-Infusion, und III 35 wurde wie bereits erwähnt, nicht pharmakokinetisch ausgewertet, weil es vermutlich zu einer Kontamination der Proben gekommen war. Deshalb wurden letztlich nur die Werte von 19 Patienten in die nachfolgende Auswertung eingebracht.

Die Patienten wurden je nach Ansprechen wieder eingeteilt in zwei Gruppen:

- Patienten mit partieller Remission (III 13) und „minor response“ (III 03, III 15).
- Patienten mit Stabilisierung der Erkrankung oder Progression (n=16)

Die AUC_{UF} -Werte der beiden Zyklen wurden wieder gemittelt und mit dem U-Test auf einen Zusammenhang zum Ansprechen untersucht. Es zeigte sich zwar eine ähnliche Tendenz wie in der Gruppe I, der Unterschied war aber hier nicht signifikant ($p=0,303$) (s. Abb. 5.36).

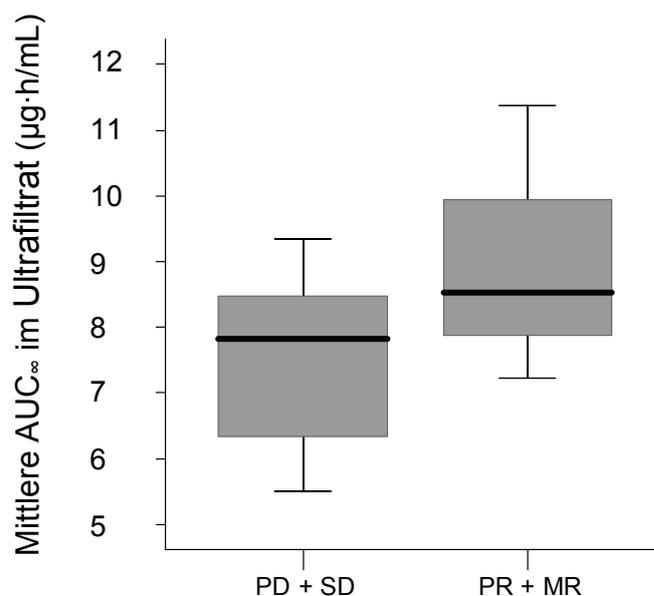


Abb. 5.36: Beziehung zwischen AUC_{∞} im Ultrafiltrat (Mittelwert des ersten und zweiten Zyklusses) und Response in Gruppe III

6 Diskussion

Oxaliplatin wird im Plasma schnell zu einer ganzen Reihe verschiedener Metaboliten umgewandelt, dazu gehören Monochloro-, Dichloro- und Diaqua-Komplexe. Diese reaktiven Platinkomplexe können irreversibel an verschiedene Bestandteile des Blutes und/oder zelluläre Makromoleküle binden. Wegen der Schnelligkeit dieser Reaktionen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* ist eine Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter (PK) der intakten ursprünglichen Verbindung für eine routinemäßige Erfassung nicht möglich. Deshalb stellt die Charakterisierung der Platin-Pharmakokinetik anstelle der intakten Verbindung oder der Metaboliten eine generell akzeptierte Näherung dar, die auch für andere Platinverbindungen angewendet wird (98).

Dabei ist es wichtig, zwischen gebundenem und nicht gebundenem Platin im Blut und im Plasma zu unterscheiden. Das ultrafiltrierbare Platin, das sowohl den nicht an Proteine gebundenen Arzneistoff als auch die Biotransformationsprodukte im Plasmawasser beinhaltet, wird als die Matrix angesehen, die am besten alle Platinspezies mit Antitumoraktivität und Toxizität im Blutkreislauf repräsentiert.

Die meisten umfassenden Studien, die hier erwähnt werden, untersuchten Ultrafiltrat genauso wie, Plasma, Vollblut und Erythrozyten (99-104). In einer Reihe von früheren Studien wurden die Platinbestimmungen nur in Plasma und Vollblut untersucht (71, 105-108).

Nur wenige Gruppen haben bisher die Pharmakokinetik von Oxaliplatin und deren individuelle Einflussfaktoren und darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen pharmakokinetischen Parametern und klinischen Effekten untersucht. Zudem liegen bisher keine vergleichenden Untersuchungen zum Einfluss des Therapieschemas auf die pharmakokinetischen Parameter von Oxaliplatin vor. Bei einem Vergleich pharmakokinetischer Parameter aus Studien muss beachtet werden, dass sich die Methodik der einzelnen Untersuchungen stark auf die ermittelten Ergebnisse auswirkt. Die Empfindlichkeit der Platinbestimmung, die Anzahl und Zeitpunkte der einzelnen Proben, die Auswahl des pharmakokinetischen Modells und die Zusammensetzung des Patientenkollektivs sind wichtige Faktoren, die sich auf die Bestimmung pharmakokinetischer Parameter auswirken können.

Im Folgenden werden die in Kapitel 5 beschriebenen Ergebnisse dieser Arbeit unter folgenden Gesichtspunkten diskutiert:

- Individuelle Pharmakokinetik nach Applikation von Oxaliplatin
- Einfluss der Patientencharakteristika auf die pharmakokinetischen Parameter
- Einfluss der Dosierung auf die pharmakokinetischen Parameter
- Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Untersuchung
- Erfassung der Neurotoxizität
- Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen Parametern und Toxizität bzw. Tumoransprechen
- Einfluss des Therapieschemas auf pharmakokinetische Parameter und klinische Effekte

6.1 Individuelle Pharmakokinetik nach Applikation von Oxaliplatin

In diese Arbeit gingen die Daten von Patienten ein, die mit drei verschiedenen oxaliplatinhaltigen Therapieschemata behandelt wurden. Die in dieser Arbeit ermittelten pharmakokinetischen Parameter werden im Folgenden mit den in der Literatur veröffentlichten Werten für AUC, Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeiten in den Matrices Ultrafiltrat, Plasma, Vollblut und Erythrozyten verglichen (s. Tab.6.1 bis 6.4).

Beim Vergleich der Ergebnisse müssen oben erwähnte Einflussfaktoren beachtet werden. In den drei Oxaliplatin-Protokollen, die in dieser Arbeit miteinander verglichen wurden, sollte Oxaliplatin immer als zweistündige Infusion appliziert werden, was allerdings nicht immer eingehalten wurde, da nicht generell mit Infusomaten gearbeitet wurde. In der Gruppe I und teilweise Gruppe II wurden Proben bis 24 h nach Infusionsbeginn abgenommen, in der Gruppe III und teilweise Gruppe II wurden Proben bis zu 48 h nach Infusionsbeginn gewonnen. In Übereinstimmung mit Literaturdaten wurden die Konzentrationen in Ultrafiltrat, Plasma und Vollblut mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells ausgewertet. Besonders bei den wenigen Abnahmezeitpunkten der Gruppe I war jedoch die Auswertung mit einem Zwei-Kompartiment-Modell manchmal im Plasma und öfter im Vollblut nicht immer möglich. In die Mittelwerte in der Tabelle gingen aber nur die Werte der Patienten ein, mit denen eine Auswertung mit einem Zwei-Kompartiment-Modell möglich war.

Die Bestimmungsgrenze der Platin-Bestimmungsmethode reichte für Plasma und Vollblut aus, auch zu späteren Zeitpunkten zuverlässig zu quantifizieren. Für Ultrafiltrat lagen entweder späte Proben (300-500 h nach Infusionsbeginn) nicht vor oder ihre Konzentrationen lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,005 µg/mL. Wurden in anderen Arbeiten spätere Messwerte einbezogen, so resultierte das häufig in längeren Halbwertszeiten, höheren AUCs und in niedrigeren Clearance-Werten.

6.1.1 Vergleich der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat

In Tab. 6.1 werden die pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat dieser Arbeit mit den in der Literatur veröffentlichten Werten verglichen.

Tab. 6.1 Pharmakokinetische Parameter von Platin im Ultrafiltrat nach Gabe von Oxaliplatin (MW ± SD)

Referenz	Dosis (mg/m ²)	t _{inf} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _∞ (µg·h/mL)	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2λ₁} (h)	t _{1/2λ₂} (h)	t _{1/2z} (h)	Bemerkungen
	50	1-2,5	0,46 ± 0,23	3,21 ± 1,16	15,7 ± 6,16	716 ± 206	0,23 ± 0,04	n.b.	21,7 ± 7,7	Z I + Z II; FAAS; 0-24 h ^a
Diese Arbeit	85-100	0,75- 2	3,90 ± 3,67	19,94 ± 22,31	11,1 ± 9,3	406 ± 500	0,19 ± 0,11	n.b.	57,8 ± 99,0	Z I - Z VII; FAAS; 0-48 h ^a
	130	1,85- 2,5	3,01 ± 2,23	8,31 ± 2,57	15,2 ± 4,3	242 ± 81	0,21 ± 0,08	n.b.	18,2 6,0	Z I + Z II; FAAS; 0-48 h ^a
	130	2	1,99 ± 1,06	8,24 ± 3,04	15,9 ± 4,0	306 ± 49	0,27 ± 0,06	n.b.	20,2 ± 6,1	Z I + Z II; FAAS; 0 - 48 h ^a
Pieck (92)	130	2	2,35 ± 1,19	11,9 ± 4,5	11,4 ± 4,1	518 ± 297	0,32 ± 0,07	n.b.	44,6 ± 35,8	Z I + Z II; FAAS; 0 - 300 h ^a
	85	2	0,87 ± 0,37	6,22 ± 1,67	12,8 ± 3,4	359 ± 141	0,27 ± 0,10	n.b.	27,3 ± 12,0	Z I + Z II; FAAS; 0 - 24/48 h ^a
	60	2	0,36 ± 0,15	4,02 ± 1,59	14,7 ± 5,3	285 ± 108	0,22 ± 0,09	n.b.	17,5 ± 4,8	Z I - Z. III; FAAS; 0 - 24 h ^a

Tab. 6.1 (Fortsetzung)

Referenz	Dosis (mg/m ²)	t _{inf} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _∞ (µg·h/mL)	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2λ₁} (h)	t _{1/2λ₂} (h)	t _{1/2z} (h)	Bemerkungen
Graham et al. (99)	85	2	0,68 ± 0,08	4,25 ± 1,18	18,5 ± 4,7	295 ± 142	k.A.	k.A.	k.A.	Z III; ICP-MS; 1-14 Tage
Wasser- man et al., (100)	85	2	k.A.	7,9 ± 4,5	14,8 ± 11,1*	k.A.	k.A.	k.A.	23,2 ± 8,8	Z I - II; FAAS; 0 - 240 h ^a
Gross- Goupil et al. (101)	85	2	0,90 ± 0,28	7,8 ± 3,7	12,7 ± 4,8*	k.A.	k.A.	k.A.	23,0 ± 9,0	Z I; FAAS; 0 - 192 h ^a
	110	2	1,08 ± 0,68	8,1 ± 3,1	15,5 ± 6,0	k.A.	k.A.	k.A.	22,0 ± 10,0	Z I; FAAS; 0 - 192 h ^a
Massari et al. (102)	130	2	1,09 ± 0,37	5,21 ± 2,12	25,7 ± 8,5	338 ± 155	0,42 ± 0,23	n.b.	25,2 ± 26,5	Z I; NRF FAAS; 0 - 48 h ^a
			1,28 ± 0,55	9,16 ± 4,28	14,2 ± 6,0	279 ± 168	0,61 ± 0,78	n.b.	23,2 ± 13,8	Z I; IRF; FAAS; 0 - 48 h ^a
Takimo- to et al. (103)	130	2	1,31 ± 0,19	16,5 ± 5,0	4,20 ± 1,25*	361 ± 184*	k.A.	k.A.	k.A.	Z I; ICP-MS; 0 - 500 h ^a
Kern et al. (104)	130	4	1,61 ± 0,55	20,2 ± 7,0	13,3 ± 3,9	349 ± 132	0,09 ± 0,08	0,72 ± 0,54	27,3 ± 10,6	Z I - II; FAAS; 0 - 24 h ^a
Gamelin et al. (105)	130	2	0,45 ± 0,08	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	163 ± 48	Z I; ICP-MS; 0 - 500 h ^a
Extra et al. (106)	130	2	1,21 ± 0,10	11,9 ± 4,6	10,1 ± 3,1	582 ± 261	0,28 ± 0,06	16,3 ± 2,9	273 ± 19	Z V; ICP-MS; 0 - 500 h ^a
Allen et al. (107, 108)	130	2	0,83 ± 0,36	13,6 ± 4,50	9,34 ± 2,85	812 ± 369	0,21 ± 0,10	15,1 ± 3,6	252 ± 82	Z I; ICP-MS; 1-22 Tage
Graham et al. (109, 110)	130	2	1,21 ± 0,10	11,9 ± 4,60	10,1 ± 3,07	582 ± 261	0,28 ± 0,06	16,3 ± 2,90	273 ± 19,0	Z V; ICP-MS; 1-22 Tage

* auf KOF normierte Werte

t_{inf} Infusionsdauer

n.b. nicht bestimmt

k.A. keine Angabe

Z untersuchter Zyklus
mL/min)

a Probensammelungszeitraum nach Infusionsbeginn

FAAS Flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie

ICP-MS Induktiv-gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie

NRF Pat. mit normaler Nierenfunktion (CL_{KR} 63 - 136 mL/min)IRF Pat. mit verminderter Nierenfunktion (CL_{KR} 27 - 57

Beim Vergleich der C_{\max} -Werte im Ultrafiltrat der Gruppe III dieser Arbeit mit Literaturdaten fällt auf, dass die Maximalkonzentrationen nach Gabe von 130 mg/m^2 Oxaliplatin deutlich höher als die Maximalwerte vergleichbarer Studien waren. Auffällig ist besonders der deutlich höhere mittlere C_{\max} -Wert im Vergleich zur Untersuchung von Pieck (92), da hier eigentlich alle Einflussfaktoren gleich waren. Der einzige Unterschied war das Patientenkollektiv: In dieser Arbeit handelte es sich ausschließlich um Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, während bei Pieck Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten berichtet wurden. Allerdings zeigte sich in beiden Arbeiten bei diesen Werten eine vergleichsweise hohe Standardabweichung. Ein Grund für die hohe Variabilität könnte eine ungleichmäßige Infusionsgeschwindigkeit sein. Die Infusion wurde in der Regel nicht mit Hilfe eines Infusomaten verabreicht, sodass eine konstante Geschwindigkeit nicht gewährleistet war. Teilweise kam es sogar während der Infusion zu höheren Platinkonzentrationen als am Infusionsende, was auch auf die variierenden Infusionsgeschwindigkeiten zurückzuführen ist.

Die Bestimmung aller anderen Parameter wurde, wie bereits angedeutet, stark durch die Dauer der Beobachtungsphase nach Infusionsbeginn und dem zur Auswertung herangezogenen pharmakokinetischen Modell beeinflusst.

Die pharmakokinetischen Werte der Gruppe I sind am besten zu vergleichen mit der 60 mg/m^2 -Gruppe von Pieck (92), da auch hier die Beobachtungsphase 24 h betrug. Allerdings fällt in der Gruppe I dieser Arbeit das relativ hohe Verteilungsvolumen auf. Ähnlich hohe Verteilungsvolumina wurden auch von Extra et al. (106), Graham et al. (109, 110) und Allen et al. (107, 108) berichtet, die alle mit 130 mg/m^2 therapiert hatten. Bei letztgenannten Arbeiten betrug aber die Beobachtungszeit jeweils 22 Tage, was vermutlich auch zu den deutlich längeren terminalen Halbwertszeiten geführt hat. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es keine Arbeit gibt, in der bei ähnlich kurzer Beobachtungszeit und ähnlich niedriger Dosierung ein so hohes Verteilungsvolumen gefunden wurde wie in der Gruppe I dieser Arbeit. Ein hohes Verteilungsvolumen im Ultrafiltrat deutet auf eine starke Bindung von Oxaliplatin an Proteine und Erythrozyten hin. Die stärkere bzw. schnellere Bindung an endogene Strukturen in Gruppe I konnte auch durch den zeitlichen Verlauf der Konzentrations-Quotienten PI/UF, VB/UF und ERY/UF in Kapitel 5.2.2 gezeigt werden.

Nach Gabe von 130 mg/m^2 (Gruppe III) und einer Beobachtungszeit über 48 h waren die Bedingungen der Studie von Pieck (92) und *Massari et al.* (102) am ehesten mit denen dieser Arbeit vergleichbar. Es ergaben sich ähnliche pharmakokinetische Parameter, wobei die Daten dieser Arbeit und der von Pieck (92) meist zwischen den Daten der von *Massari et al.* (102) untersuchten Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion lagen.

Im Rahmen einer Interaktionsstudie untersuchten *Gross-Goupil et al.* (101) zwei Dosierungen von Oxaliplatin. Nach Gabe von 110 mg/m^2 , d.h. 84 % von 130 mg/m^2 über einen Beobachtungszeitraum von 200 h wurden pharmakokinetische Parameter bestimmt, die in derselben Größenordnung lagen wie die in der Gruppe III dieser Arbeit.

6.1.2 Vergleich der pharmakokinetischen Parameter im Plasma

Da die Daten der beiden Zyklen im Ultrafiltrat sich nicht signifikant unterschieden, wurden dort die Mittelwerte und Standardabweichungen jeweils aus beiden Zyklen zusammen errechnet. Anders verhält es sich beim Plasma: Da die pharmakokinetischen Parameter der beiden Zyklen sich hier teilweise deutlich unterschieden, ist davon auszugehen, dass die Zykluszahl einen wichtigen Einflussfaktor darstellt.

In Tab. 6.2 werden die pharmakokinetischen Parameter im Plasma dieser Arbeit mit den in der Literatur veröffentlichten Werten verglichen.

Die Gruppe I dieser Arbeit lässt sich wieder am besten vergleichen mit der Gruppe von Pieck (92), die eine Dosierung von 60 mg/m^2 erhalten hatte. Die Flächen unter der Kurve und die Halbwertszeiten sind vergleichbar bzw. liegen im Bereich der Standardabweichungen. Da nicht nur die verschiedenen Zyklen, sondern auch verschiedene Behandlungstage der jeweiligen Zyklen zusammengefasst wurden, ist eine relativ hohe Variabilität nicht überraschend. Auffällig ist auch im Plasma das große Verteilungsvolumen der Gruppe I dieser Arbeit.

Tab. 6.2: Pharmakokinetische Parameter von Platin im Plasma nach Gabe von Oxaliplatin (MW \pm SD)

Referenz	Dosis (mg/m ²)	t _{inf} (h)	C _{max} (μ g/mL)	AUC _∞ (μ g·h/mL)	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2λ1} (h)	t _{1/2λ2} (h)	t _{1/2z} (h)	Bemerkungen
	50	1-2,5	1,80 \pm 1,90	60,3 \pm 27,9	0,83 \pm 0,38	85,8 \pm 26,6	0,33 \pm 0,26	n.b.	40,6 14,9	Z I + Z II; FAAS; 0-24 h ^a
Diese Arbeit	85-100	0,75- 2	7,09 \pm 5,01	86,7 \pm 10,4	1,05 \pm 0,24	84,6 \pm 19,1	0,13 \pm 0,09	n.b.	31,4 \pm 6,0	Z I - Z VII; FAAS; 0-48 h ^a
	130	1,85- 2,5	5,73 \pm 2,25	107,96 \pm 27,03	1,14 \pm 0,29	51,3 \pm 14,4	0,37 \pm 0,39	n.b.	33,2 \pm 7,4	Z I FAAS; 0-48 h ^a
	130	2	3,93 \pm 1,90	101 \pm 14	1,22 \pm 0,21	57,9 \pm 13,0	0,60 \pm 0,47	n.b.	34,2 \pm 5,1	Z I, FAAS; 0 - 48 h ^a
Pieck (92)	130	2	3,66 \pm 1,94	209 \pm 39	0,59 \pm 0,14	104 \pm 14	0,38 \pm 0,52	11,2 \pm 4,0	142 \pm 39	Z I; FAAS; 0 - 400 h ^a
	85	2	2,32 2,81	61,4 92,4	0,72 1,09	36,4 42,8	0,12 0,34	n.b.	28,0 35,7	Z I ohne Hyperthermie; 0 - 24 h ^a
	60	2	1,33 \pm 0,25	79,3 \pm 41,6	0,84 \pm 0,43	54,4 \pm 18,5	0,33 \pm 0,20	n.b.	60,3 \pm 50,6	Z I - III; FAAS 0 - 24 h ^a
Marty (77)	135-200	1	4,81 \pm 1,83	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	36,5 \pm 8,70	Z I; FAAS; 0 - 24 h
Taguchi (111)	20-180	1	3,23 \pm 0,85	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	31,5 \pm 4,80	Z I; FAAS; 0 - 24 h
Graham et al. (109, 110)	130	2	3,20 \pm 0,34	207 \pm 60,9	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	239 \pm 54,4	ICPMS; Z V; 1-22 Tage
Graham et al. (99)	85	2	1,92 \pm 0,34	118 \pm 9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Z III; ICP-MS k.A. ^a

Tab. 6.2 (Fortsetzung)

Referenz	Dosis (mg/m ²)	t _{inf} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _∞ (µg·h/mL)	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2λ₁} (h)	t _{1/2λ₂} (h)	t _{1/2z} (h)	Bemerkungen
Wasser- man et al. (100)	85	2	k.A.	144 ± 37	0,65 ± 0,19*	k.A.	k.A.	k.A.	123 ± 38	Z I - II; FAAS; 0 - 240 h ^a
Gross- Goupil et al. (101)	85	2	2,23 ± 0,42	151 ± 48	0,61 ± 0,17	k.A.	k.A.	k.A.	104 ± 23	Z I; FAAS; 0 - 192 h ^a
	110	2	3,22 ± 0,36	206 ± 66	0,57 ± 0,13	k.A.	k.A.	k.A.	86 ± 23	Z I; FAAS; 0 - 192 h ^a
Massari et al. (102)	130	2	2,59 ± 0,37	49,0 ± 9,0	2,51 ± 0,54	69,7 ± 17,1	0,45 ± 0,34	n.b.	37,5 ± 8,2	Z I; NRF FAAS; 0 - 48 h ^a
			2,58 ± 0,32	64,4 ± 29,6	1,94 ± 0,66	60,1 ± 11,3	0,66 ± 0,88	n.b.	49,2 ± 18,6	Z I; IRF FAAS; 0 - 48 h ^a
Goetz et al. (112)	110	2	2,52 ± 0,36	200 ± 25	0,21 ± 0,03*	k.A.	k.A.	k.A.	157 ± 6	Z I; ICP-MS 0 - 500 h ^a
Gamelin et al. (113)	130	2	3,20 ± 0,61	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	202 ± 26,4	Z I; ICP-MS 0 - 500 h ^a
Extra et al. (106)	130	2	3,61 ± 0,43	207 ± 61	0,56 ± 0,10	93,4 ± 16,8	7,3 ± 4,9	n.b.	239 ± 55	Z V; ICP-MS 0 - 500 h ^a

* auf KOF normierte Werte

t_{inf} Infusionsdauer

n.b. nicht bestimmt

k.A. keine Angabe

Z untersuchter Zyklus

a Probensammlungszeitraum nach Infusionsbeginn

FAAS Flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie

ICP-MS Induktiv-gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie

NRF Pat. mit normaler Nierenfunktion (CL_{KR} 63 - 136 mL/min)IRF Pat. mit vermind. Nierenfunktion (CL_{KR} 27 - 57 mL/min)

Die hohen C_{max}-Konzentrationen der Gruppen II und III dieser Arbeit lassen sich ähnlich wie beim Ultrafiltrat vermutlich wieder auf die nicht konstant gehaltenen Infusionsgeschwindigkeiten zurückführen. Auffällig ist aber wieder, die deutlich höhere Maximalkonzentration der Gruppe III dieser Arbeit im Vergleich zu der Gruppe von Pieck (92), die ebenfalls 130 mg/m² bekommen hatte und über den gleichen Zeitraum beobachtet wurde. Auch liegen diese Maximalkonzentrationen deutlich über denen der Studie von Massari et al. (102), die wegen der Probensammlung über 48 h am ehesten mit den Bedingungen der Gruppe III dieser Arbeit vergleichbar ist.

Ähnlich wie die pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat, bei denen die Werte der Gruppe III dieser Arbeit ungefähr der Gruppe 130 mg/m² von Pieck (92) über 48h und der Untersuchung von Massari et al. entsprachen (102), waren auch im Plasma die jeweiligen Halbwertszeiten und die Verteilungsvolumina ähnlich. Für die AUC_∞ ähnelten sich die Gruppe III dieser Arbeit und die Gruppe 130 mg/m² von Pieck (92). Beide wiesen jedoch bei der AUC einen deutlichen Unterschied zu der Arbeit von Massari et al. (102) auf, in der die AUC_∞-Werte deutlich niedriger lagen.

6.1.3 Vergleich der pharmakokinetischen Parameter im Vollblut

In Tab. 6.3 werden die pharmakokinetischen Parameter im Vollblut dieser Arbeit mit den in der Literatur veröffentlichten Werten verglichen.

Um eine Vergleichbarkeit mit der 60-mg/m²-Gruppe von Pieck (92) zu ermöglichen, wurden in der Gruppe I die Werte der Zyklen I und II zusammengefasst. Da in Gruppe II nur ein Wert aus dem ersten Zyklus vorlag, und durch die Platinkumulation in den Erythrozyten eine Zusammenfassung der Zyklen I bis VII nicht sinnvoll war, wurde auf einen Vergleich der Daten aus Gruppe II mit Literaturdaten verzichtet.

In Gruppe III wurde nur der erste Zyklus betrachtet.

Vergleicht man die Gruppe I dieser Arbeit mit der 60 mg/m²-Gruppe von Pieck (92), so fällt in dieser Arbeit die geringere Clearance auf, die zu einer höheren AUC und einer längeren terminalen Halbwertszeit führte. Da, wie bereits erwähnt, in den Zyklen I und II der Gruppe I jeweils alle Behandlungstage des jeweiligen Zyklus zusammengefasst wurden, ist dieser Effekt bei bekannter Platinkumulation in den Erythrozyten nicht verwunderlich.

Die pharmakokinetischen Parameter der Gruppe III waren weitestgehend vergleichbar mit denen des 130-mg/m²-Arms von Pieck (92), wobei wieder der höhere C_{max}-Wert und das geringere Verteilungsvolumen in Gruppe III dieser Arbeit auffällt. Auch überraschend ist im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit die sehr geringe Clearance bei gleichzeitig nicht längerer terminaler Halbwertszeit in der Studie von Delord et al. (114). Ein Grund könnte die Zusammenfassung mehrerer Zyklen bei Delord sein, das war aber auch in der Gruppe I und in der 60 mg/m²-Gruppe von Pieck der Fall, wo sogar alle Behandlungstage des jeweiligen Zyklusses

zusammengefasst wurden. Auf eine separate Auswertung der einzelnen Behandlungstage in Gruppe I wurde aufgrund der geringen Zahlen jedoch verzichtet. Außerdem ist der Vergleich mit der Studie von Delord et al. (114) insofern erschwert, als hier nur Proben über einen Zeitraum von 24 Stunden gesammelt wurden.

Tab. 6.3: *Pharmakokinetische Parameter von Platin im Vollblut nach Gabe von Oxaliplatin (MW \pm SD)*

Referenz	Dosis (mg/m ²)	t _{inf} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _∞ (µg·h/mL)	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2λ₁} (h)	t _{1/2λ₂} (h)	t _{1/2z} (h)	Bemerkungen
Diese Arbeit	50	1-	1,42	132	0,51	92,3	0,41	n.b.	80,9	Z I + Z II;
		2,5	± 0,58	± 78	± 0,40	± 34,3	± 0,33		± 40,2	FAAS; 0-24 h ^a
	130	1,85	3,92	150,91	0,82	53,5	0,36	n.b.	52,0	Z I
		-2,5	± 1,47	± 54,54	± ,26	± 14,0	± 0,32		± 21,7	FAAS; 0-48 h ^a
Pieck (92)	130	2	2,92	147	0,90	73,1	1,38	n.b.	63,5	Z I, FAAS; 0 - 48 h ^a
			± 0,84	± 52	± 0,26	± 15,6	± 1,94		± 30,0	
	130	2	2,45	472	0,27	119	0,23	10,0	326	Z I; FAAS; 0 - 400 h ^a
			± 0,37	± 100	± 0,07	± 23	± 0,23	± 4,0	± 66	
85	2	1,42	63,1	0,58	32,0	n.b.	n.b.	38,1	Z I ohne Hyperthermie; 0 - 24 h ^a	
		2,67	118	1,32	73,0			38,3		
60	2	1,18	78,2	0,81	50,5	n.b.	n.b.	46,7	Z I - III; FAAS; 0 - 24 h ^a	
		± 0,30	± 35,2	± 0,47	± 21,0			± 11		
Delord et al. (114)	80/ 100/ 130	3	k.A.	k.A.	0,13 ± 0,06	k.A.	k.A.	k.A.	58,3 ± n.b.	Z I - III FAAS; 0 - 24 h ^a

* auf KOF normierte Werte

t_{inf} Infusionsdauer

n.b. nicht bestimmt

Z untersuchter Zyklus

a Probensammlungszeitraum nach Infusionsbeginn

FAAS: Flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie

k.A. keine Angabe

6.1.4 Vergleich der pharmakokinetischen Parameter in Erythrozyten

In Tab. 6.4 werden die pharmakokinetischen Parameter in Erythrozyten dieser Arbeit mit den in der Literatur veröffentlichten Werten verglichen.

Tab. 6.4 Pharmakokinetische Parameter von Platin in Erythrozyten nach Gabe von Oxaliplatin (MW \pm SD)

Referenz	Dosis (mg/m ²)	t _{inf} (h)	C _{max} (µg/mL)			t _{max} (h)	AUC _∞ (µg·h/mL)	t _{1/2z} (h)			CL (L/h)
			Z I	Z II	Z III		Z I	Z I	Z II	Z III	
Diese Arbeit	50	1-2,5	1,24 ± 0,65	2,49 ± 0,78	n.b.	1- 27	n.b.*	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	85-100	0,75 - 2	0,99	2,18 ± 0,60	n.b.	0,8- 6	n.b.*	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	130	1,85 - 2,5	2,57 ± 1,71	3,40 ± 1,56	n.b.	1- 48,3	n.b.*	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Pieck (92)	130	2	1,85 ± 0,59	3,34 ± 0,82	n.b.	2 - 6	n.b.*	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Graham et al. (99)	85	2	2,67 ± 0,80	n.b.	n.b.	n.b.	252 ± 35	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gamelin et al. (113)	130	2	2,92 ± 0,53	3,58 ± 0,61	4,60 ± 1,20	2 - 5	n.b.	1200 ± 240	1118 ± 264	1092 ± 336	n.b.
Extra et al. (106)	130	2	3,25 ± 0,49	n.b.	n.b.	n.b.	1326 ± 570	589 ± 90	n.b.	n.b.	0,09 ± 0,03
Massari et al. (102)	130	2	2,05 ± 0,66	n.b.	n.b.	2 - 7	n.b.	400 - 600	n.b.	n.b.	n.b.
			2,17 ± 0,60	n.b.	n.b.	2 - 7	n.b.		n.b.	n.b.	n.b.

* In dieser Arbeit wurde die AUC_{0-24 h/0-48 h} bestimmt, die mit der AUC_∞ nicht vergleichbar ist.

t_{inf} Infusionsdauer

n.b. nicht bestimmt oder nicht angegeben

Der Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Erythrozyten zeigte nicht den typischen mehrphasigen Verlauf, wie er besonders im Ultrafiltrat aber auch in den beiden anderen Matrices beobachtet wurde. Die maximalen Konzentrationen wurden individuell zu völlig verschiedenen Zeitpunkten erreicht und der gesamte Konzentrationsverlauf zeigte von Patient zu Patient starke Unterschiede. Der extrem flache terminale Konzentrationsabfall ermöglichte keine verlässliche modellabhängige Datenanalyse.

Deshalb wurde in dieser Arbeit die AUC_{0-24h} modellunabhängig bestimmt und somit keine AUC_∞ ermittelt, wie es in anderen Studien der Fall war. Auch C_{max} und t_{max} wurden modellunabhängig bestimmt.

In keiner der anderen Studien wurde mit einer vergleichbar niedrigen Dosis wie in Gruppe I gearbeitet, die C_{\max} - Werte sind aber mit den anderen Studien vergleichbar. Der C_{\max} -Wert unserer Gruppe III liegt über dem von Pieck (92), aber durchaus im Bereich der anderen Studien, die mit der Dosierung von 130 mg/m^2 gearbeitet hatten.

Die Spanne für den Zeitpunkt der Maximalkonzentration (t_{\max}) ist sowohl in der Gruppe I als auch der Gruppe III dieser Arbeit sehr groß. In beiden Gruppen traten Fälle auf, bei denen die Maximalkonzentration in den Erythrozyten im Beobachtungszeitraum noch nicht erreicht war. Anzumerken ist dazu, dass die Konzentrationen sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe III innerhalb der ersten sechs Stunden nach Infusionsende stark schwankten. Die Zeit bis zur Probenaufarbeitung könnte eine Ursache dafür sein. Es war nämlich in beiden Gruppen aus organisatorischen Gründen nicht möglich, die Proben in konstanter Geschwindigkeit aufzuarbeiten. Einige Proben wurden direkt, andere erst nach ca. 30 Minuten zentrifugiert und weiterverarbeitet. Es ist nicht auszuschließen, dass es innerhalb dieser Zeit trotz Kühlung *ex vivo* zu Veränderungen der Verteilung zwischen den einzelnen Matrices gekommen ist. Außerdem fiel auf, dass während oder kurz nach Infusionsende zum Teil sehr niedrige Erythrozytenkonzentrationen errechnet wurden. Möglicherweise waren zu diesem Zeitpunkt die Voraussetzungen für die Anwendung von Gleichung 4.1 noch nicht erfüllt, weil sich ein Gleichgewicht der Platinverteilung noch nicht eingestellt hatte. In einer anderen Studie wurde der Platingehalt in den Erythrozyten anders bestimmt: Nach der Zentrifugation der Blutprobe wurde das Plasma abgetrennt und das Zellpellet aufgearbeitet und vermessen (61). Hierbei muss aber in Betracht gezogen werden, dass noch Reste von Plasma vorhanden sein können.

6.1.5 Variabilität der pharmakokinetischen Parameter

Die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter, die im Rahmen dieser Arbeit bestimmt wurden, war im Vergleich zu anderen Zytostatika relativ gering und lag im Bereich von vergleichbaren Studien. Auch in anderen Publikationen wurde die ermittelte interindividuelle Variabilität als gering eingeschätzt (115). Eine sehr geringe Variabilität zeigte die Gruppe I dieser Arbeit. Die Variabilität

der Gruppe II war in dieser Untersuchung am größten, was damit zusammenhängt, dass erstens auch in dieser kleinen Gruppe noch zwei verschiedene Dosierungen, nämlich 85 mg/m^2 und 100 mg/m^2 zusammengefasst wurden und zweitens, dass die Folgezyklen II –VII zusammengefasst wurden. Trotz der Heterogenität der Gruppe III, deren Patienten auch schon unterschiedlich vorbehandelt waren, war die Variabilität in dieser Gruppe gering. Die höchste interindividuelle Streuung ergab sich in dieser Arbeit in der Erythrozytenmatrix, hier besonders bei der AUC. Insgesamt haben jedoch die pharmakokinetischen Untersuchungen dieser Studie im Vergleich mit Literaturdaten zu plausiblen Ergebnissen geführt.

6.1.6 Kumulation von Platin in Zellen

Oxaliplatin weist im Ultrafiltrat ein ausgesprochen hohes Verteilungsvolumen auf, dass nach einer Dosierung von 130 mg/m^2 Oxaliplatin Werte von 200 bis 1000 L annehmen kann (109, 110). In der Gruppe III dieser Arbeit wurde ein Verteilungsvolumen von $242 \pm 81 \text{ L}$ erreicht. Deutlich höher waren die Werte in Gruppe I ($716 \pm 206 \text{ L}$). Das hohe Verteilungsvolumen ist wahrscheinlich auf den lipophilen Charakter des Platin-DACH-Komplexes und die irreversible Bindung an Proteine, DNA und andere zelluläre Strukturen zurückzuführen. Im Vergleich zu den Platinverbindungen Cisplatin und Carboplatin (19,2 bzw. 17,0 L) haben Oxaliplatin und Tetraplatin ganz besonders hohe Verteilungsvolumina (582 und 378 L) (115). Offensichtlich hat der DACH-Komplex Vorteile im Hinblick auf die Verteilung in den Intrazellulärraum, was möglicherweise auf eine bessere Passage von Zellmembranen zurückgeführt werden kann. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung unterstützt, dass Oxaliplatin leichter als Cisplatin und Carboplatin in Erythrozyten kumuliert, was auch in dieser Arbeit deutlich geworden ist (115).

Im ultrafiltrierten Plasma zeigte sich in allen drei Gruppen vom ersten bis zum zweiten Zyklus keine signifikante Kumulation von Platin. Im Plasma zeigte sich in der gleichen Spanne eine leichte Kumulation, die in der Gruppe III signifikant war. Sie ist vermutlich auf eine rasche, irreversible Bindung von Platin an Plasmaproteine und andere endogene Strukturen zurückzuführen.

Auch in der Literatur zeigt sich ein Trend zu einer Kumulation von Platin im Plasma. Bei einer Dosierung von 130 mg/m^2 alle drei Wochen ergab sich beim Vergleich der Platin-AUC-Werte zwischen dem fünften und dem ersten Zyklus ein Quotient von 1,33 (109, 110, 113). Bei einem zweiwöchigen Schema mit 85 mg/m^2 ergab sich beim Vergleich von Z III zu Z I ein Quotient von 1,04 (99). Im Vergleich dazu sind die Ergebnisse dieser Arbeit plausibel. Die Platinkinetik im Plasma wird wahrscheinlich durch den Abbau von Plasmaproteinen, die Freisetzung niedermolekularer Platin-Aminosäure-Derivate und eine anschließende renale Elimination dieser Platinspezies bestimmt.

Viel deutlicher ist jedoch die Kumulation des Platins in den Erythrozyten zu sehen. Das stimmt ebenfalls mit Literaturbefunden überein. Eine statistisch signifikante Kumulation in den Erythrozyten (Quotient der $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ Zyklus 5/Zyklus 1 = 2,05) wurde bei Applikation von 130 mg/m^2 alle drei Wochen beobachtet (109). Ebenso wurde eine Kumulation (Quotient der $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ Zyklus 3/Zyklus 1 = 1,94) bei dem zweiwöchigen Schema mit 85 mg/m^2 Oxaliplatin beobachtet (99).

Da im Zyklus I der Gruppe I die Therapietage 1, 8, 15 und 22 und im Zyklus II die Therapietage 36, 43, 50 und 57 zusammengefasst wurden, die Patienten der Gruppe III jedoch im ersten Zyklus nur am Therapietag 1 und im zweiten Zyklus nur am Therapietag 22 therapiert wurden, schien eine Aufschlüsselung der einzelnen Therapietage sinnvoll (s. Kap. 5.2.4.3 und Abb. 5.18).

Es wird deutlich, dass es in der Gruppe I von einem Therapietag zum anderen zu einer kontinuierlichen Erhöhung der $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ in den Erythrozyten kommt. Nach den vier Therapietagen des ersten Zyklus kommt es offensichtlich in der einwöchigen Therapiepause am Tag 29 zu einer leichten Abnahme, bevor es im zweiten Zyklus von Therapietag zu Therapietag wieder zu einer kontinuierlichen Steigerung kommt.

In der Gruppe III wurde eine Steigerung vom ersten bis zum zweiten Zyklus, das heißt von Tag 1 zu Tag 22, beobachtet. In welchem Ausmaß es danach bei Fortführung der Therapie weitergeht, bleibt unklar, da in unserer Studie keine weiteren Werte nach dem zweiten Zyklus erhalten wurden. Wenn es wie bei Graham et al. (109) bei vergleichbarer Dosierung von Zyklus I zu Zyklus V zu einer Erhöhung der AUC um den Faktor 2 kommt, läge in unserer Gruppe III der Mittelwert im Zyklus

V, das heißt Therapietag 85 bei etwa 75 µg·h/mL, einem Wert, der in der Gruppe I schon deutlich früher überschritten wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass Platin nach Gabe von Oxaliplatin irreversibel an Erythrozyten gebunden wird und hier kumuliert (117). Die Halbwertszeit von an Erythrozyten gebundenem Platin wird somit durch die Lebensdauer der Erythrozyten bestimmt, die ca. 100-120 Tage beträgt. Obwohl Platin an bzw. in Erythrozyten gebunden wird, repräsentieren die Erythrozyten nur ein kleines Kompartiment für die Verteilung des Arzneistoffs (109, 110). Daher stellt die Bindung an Erythrozyten bezogen auf die Gesamtdosis nur eine relativ geringe Eliminationskomponente dar. Bei den Patienten dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Platin-clearance aus dem Ultrafiltrat und der jeweiligen AUC in den Erythrozyten festgestellt werden, was auch darauf hingewweist, dass die Bindung an die Erythrozyten keinen wesentlichen Eliminationsweg darstellt.

Eine Kumulation von Platin in Erythrozyten wurde auch nach Gabe anderer Platinkomplexe berichtet, hier aber in einem geringeren Ausmaß (116).

Wenn die Bindung des Platins an die Erythrozyten auch weitgehend irreversibel ist, und eine Rückverteilung somit kaum möglich ist, so gibt es doch mit der Hämolyse eine denkbare Möglichkeit für eine plötzliche Freisetzung des gebundenen Platins. Zu einer Hämolyse kann es nach einer thermischen, mechanischen, osmotischen, enzymatischen, toxischen oder immunologischen Schädigung der Erythrozyten kommen, Hinweise auf eine Hämolyse können bestimmte Laborparameter liefern, wie eine Erhöhung von Bilirubin und LDH₂, Abfall von GGT und AP, wobei differentialdiagnostisch eine Veränderung dieser Parameter, die auch bei Myokardinfarkt, Gallenschädigungen u.a. vorkommen kann, von der Hämolyse unterschieden werden müssen.

Im Zusammenhang mit einer länger dauernden Oxaliplatin - Therapie wurde erstmals eine wahrscheinliche Hämolyse bei der chirurgischen Entfernung von Lebermetastasen von Gornet et al. beobachtet und beschrieben (118). Durch eine nachgewiesene Freisetzung von Platin aus den Erythrozyten durch die Hämolyse kam es zu einer Zunahme der neuropathischen Toxizität. Ein weiterer Fallbericht aus unserer Arbeitsgruppe deutete ebenfalls auf eine intraoperative Hämolyse und Freisetzung von Platin bei einem Patienten mit Sigmakarzinom hin (119).

6.2 Dosis-Konzentrationsbeziehungen von Oxaliplatin

6.2.1 Einfluss der Patientencharakteristika auf die pharmakokinetischen Parameter

Bevor im Dezember 2002 und im Herbst 2003 die beiden ersten Populationspharmakokinetiken von Oxaliplatin von Delord et al. (114) und Bastian et al. (120) publiziert wurden, hatten sich nur wenige Gruppen mit patientenspezifischen Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik von Oxaliplatin beschäftigt.

Massari et al. (102) hatten in einer Studie Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance $>$ bzw. $<$ 60 mL/min jeweils ohne Hydratation mit 130 mg/m² Oxaliplatin als 2-h-Infusion behandelt. Die Platin-Maximalkonzentrationen (C_{max}) in Plasma, Ultrafiltrat und Erythrozyten unterschieden sich nicht signifikant (2,59 vs. 2,58 µg/mL, 1,09 vs. 1,28 µg/mL bzw. 2,06 vs. 2,17 µg/mL) zwischen den Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Es zeigte sich eine starke negative Korrelation zwischen der Nierenfunktion (Kreatininclearance abgeschätzt nach Cockcroft-Gault) und der Platin-AUC in Ultrafiltrat und Plasma sowie eine positive Korrelation zwischen Nierenfunktion und Platin-clearance. Nach einem einzigen Behandlungszyklus mit Oxaliplatin war die aufgetretene Toxizität in den beiden Gruppen gleich. In dieser Studie konnte somit kein Zusammenhang zwischen einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion und akuter Toxizität gefunden werden.

Auch Takimoto et al. untersuchten die Pharmakokinetik in einer Dosiseskaltationsstudie (60-130 mg/m²) bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (103). 37 Patienten wurden nach ihrer 24-h-Kreatininclearance (CL_{KR}) in vier Gruppen eingeteilt: Gruppe A (Kontrolle, $CL_{KR} \geq 60$ mL/min), Gruppe B (milde Dysfunktion, CL_{KR} 40-59 mL/min), Gruppe C (moderate Dysfunktion, CL_{KR} 20-39 mL/min) und Gruppe D (schwere Dysfunktion, $CL_{KR} < 20$ mL/min). Die Dosierungen wurden in Kohorten von je drei Patienten eskaliert und jeweils die Konzentrationen im Urin und im Ultrafiltrat bestimmt. Im ersten Zyklus der Therapie wurde in keiner der Patientengruppen eine dosislimitierende Toxizität festgestellt. Die Eskalation der Oxaliplatin-Dosis auf die Maximaldosis von 130 mg/m² wurde in allen Gruppen mit einer $CL_{KR} \geq 20$ mL/min gut vertragen (Gruppen A, B, C). Die pharmakokinetische Datenanalyse zeigte, dass Patienten mit verringerter

Kreatininclearance auch eine geringere Platinclearance im Ultrafiltrat aufwiesen. Die durch Oxaliplatin induzierte Toxizität war jedoch bei den Patienten mit milder oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erhöht. Die Autoren sprechen die Empfehlung aus, dass es nicht nötig sei, die Oxaliplatin-Dosis zu reduzieren, wenn die Kreatininclearance größer als 20 mL/min sei.

In beiden oben genannten Studien wurde nicht mit Fluorouracil kombiniert.

Die beiden genannten populationspharmakokinetischen Studien ermittelten weitere Zusammenhänge zwischen patientenindividuellen Faktoren und Pharmakokinetik.

Delord et al. untersuchten 40 Patienten, die mit drei verschiedenen Oxaliplatin-Dosierungen (80, 100 und 130 mg/m²), jeweils in Kombination mit Fluorouracil und Calciumfolinat, behandelt worden waren (114). Platinkonzentrationen in Ultrafiltrat, Vollblut und Urin wurden mittels flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie untersucht und populationspharmakokinetisch mit dem Programm NONMEM analysiert. Es wurden vier Kovariaten gefunden: die Körperoberfläche (KOF in m²), das Alter (Jahre), das Geschlecht (0 = ♂, 1 = ♀) und die Serumkreatininkonzentration (SCr in µmol/L) der Patienten. Die Platinclearance im Ultrafiltrat konnte am besten durch folgende Gleichung abgeschätzt werden:

$$CL(L/h) = 5,49 \cdot KOF + \frac{4,55 \cdot KOF \cdot (140 - \text{Alter}) \cdot (1 - 0,15 \cdot \text{Geschlecht})}{SCr} \quad \text{GL. 6.1}$$

Bei Berücksichtigung dieser Kovariaten konnte die unerklärte interindividuelle Variabilität von 43 auf 33 % gesenkt werden. Zwischen den einzelnen Zyklen der Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Die Autoren empfehlen eine Dosisreduktion von Oxaliplatin bei Patienten mit erhöhten Serumkreatinin-Werten.

Bastian et al. untersuchten 56 Patienten und applizierten Oxaliplatin-Dosen von 50, 65, 75, 85, 100 oder 130 mg/m² als Infusion über 2 oder 4 Stunden (120). In einigen Armen wurde Fluorouracil komediziert, in anderen nicht. Blutproben wurden über 28 Stunden gesammelt und Ultrafiltratkonzentrationen mit flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt. Die populationspharmakokinetische Analyse wurde ebenfalls mit NONMEM durchgeführt. In dieser Untersuchung wurden nur drei Kovariaten, nämlich das Körpergewicht, die Serumkreatininkonzentration

und das Geschlecht gefunden. Eine Einbeziehung dieser Kovariaten in die Dosisfindung führte zu einer Senkung der unerklärten interindividuellen Variabilität von 104 % auf 62 %.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich am besten mit denen von Massari et al. (102) vergleichen, weil auch in dieser Arbeit die Kreatininclearance nach der Formel von Cockcroft-Gault bestimmt wurde. Bis auf die sehr kleine und heterogene Gruppe II zeigten sich auch in allen Gruppen dieser Arbeit höchst signifikante Zusammenhänge zwischen der Platin-clearance im Ultrafiltrat und der Cl_{KR} , allerdings mit einer weniger ausgeprägten Korrelation wie bei Massari et al. (Massari et al.: $r=0,79$; Gruppe I: $r=0,538$; Gruppe III: $r=0,429$; Gruppe Gesamtpopulation: $r=0,437$). Dieser Unterschied ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Hälfte der Patienten bei Massari et al. eine eingeschränkte Nierenfunktion hatte, während das in dieser Arbeit nur auf wenige Patienten zutrif.

Über die Kreatininclearance hinaus wurden weitere potenzielle Einflussfaktoren untersucht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gruppe I durch eine sehr deutliche Abhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter von der Nierenfunktion auffällt, in den Gruppen III und in der Gesamtpopulation kommen als weitere Einflussfaktoren auf die Platin-clearance die Körperoberfläche und das Körpergewicht hinzu.

Beim Vergleich dieser Arbeit mit anderen Studien sind zwei Aspekte festzuhalten, die für die spätere Betrachtung von Konzentrations-Effektbeziehungen von Bedeutung sind:

- In den Studien, in denen nicht mit FU kombiniert worden war (92, 102, 103) konnte kein Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und aufgetretener Toxizität festgestellt werden.
- In den Studien, in denen mit FU kombiniert worden war, dazu gehören auch die populationspharmakokinetischen Studien, konnten zwar deutliche Korrelationen zwischen pharmakokinetischen Parametern, Nierenfunktion und anderen Kovariaten gefunden werden. Hier wurde jedoch die Toxizität nicht dokumentiert und die direkte Korrelation zwischen Nierenfunktion und aufgetretener Toxizität bzw. Wirksamkeit nicht untersucht.

6.2.2 Einfluss der Dosierung auf die pharmakokinetischen Parameter

Als exogene Einflussfaktoren auf die pharmakokinetischen Parameter sollen im Folgenden die absolute Dosis, die kumulative Dosis und die Infusionsgeschwindigkeit diskutiert werden.

Beim Vergleich dieser Faktoren innerhalb der einzelnen Gruppen dieser Arbeit zeigte sich, dass höhere absolute Dosen zu einer signifikanten Steigerung der Platin-Clearance in Ultrafiltrat und Plasma führten. Höhere kumulative Dosen wirkten sich dagegen mehr auf die Matrices Vollblut und Erythrozyten aus und führten hier zu verringerten Clearance-Werten im Vollblut, bzw. höheren AUC-Werten in Erythrozyten. Durch die gemeinsame Auswertung in der Gesamtpopulation wurden diese Ergebnisse bestätigt.

Außerdem führten höhere im Vergleich zu niedrigeren absolute Dosen in den Matrices Ultrafiltrat, Plasma und Vollblut zu geringeren Verteilungsvolumina.

Ähnliche Zusammenhänge sind aus anderen Studien nicht bekannt.

6.2.3 Arzneimittelinteraktionen

Abgesehen von den unterschiedlichen Dosierungen und Infusionsgeschwindigkeiten unterschieden sich die drei Gruppen unserer Studie auch in den verschiedenen Regimen (s. 6.6) und antineoplastischen Kombinationspartnern. In den Gruppen I und II wurde mit Fluorouracil und Calciumfolinat kombiniert, in der Gruppe III mit dem Raf-Kinase-Inhibitor Sorafenib.

In einer Studie von Papamichael et al. (121) wurde der Effekt von Oxaliplatin auf die Fluorouracil-Clearance untersucht. Es zeigte sich, dass Oxaliplatin die AUC von Fluorouracil nicht beeinflusste. Oxaliplatin (85-130 mg/m²) und Irinotecan (150-350 mg/m²) zeigten ebenfalls keine nennenswerten pharmakokinetischen Wechselwirkungen (122). Der Effekt von Fluorouracil auf die Pharmakokinetik von Oxaliplatin ist noch nicht direkt untersucht worden. Jedoch ähnelten die Platinkonzentrationen nach Gabe der Kombination von Oxaliplatin und FU (wöchentliches Infusionsregime) denen nach Oxaliplatin-Monotherapie ohne FU (123).

Die Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 und CYP2E1 werden *in vitro* nicht von Oxaliplatin gehemmt. Umgekehrt ist unter der Therapie mit Oxaliplatin nicht damit zu rechnen, dass dessen Clearance durch Förderung oder Hemmung der CYP450-Aktivität verändert wird, da die Biotransformation von Oxaliplatin unabhängig von CYP450 ist.

In vitro wurden auch Interaktionsstudien auf der Ebene der Plasmaproteinbindung durchgeführt. Getestet wurde, ob Erythromycin, Salicylate, Natriumvalproat, Granisetron oder Paclitaxel Oxaliplatin aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen. Mit Ausnahme einer leichten Verdrängung durch Erythromycin kam es in der Komedikation mit oben genannten Substanzen nicht zu einer Verdrängung von Oxaliplatin aus der Plasmaproteinbindung (125).

Insofern ist nicht davon auszugehen, dass die Kombination von Oxaliplatin und Fluorouracil in den Gruppen I und II dieser Studie einen wesentlichen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter ausgeübt oder zu Interaktionen geführt hat.

Was die Gruppe III betrifft, so wurde hier der Raf-Kinase-Inhibitor erst an Tag 4 des ersten Zyklus zum ersten Mal verabreicht, sodass eventuelle Interaktionen mit Oxaliplatin erst im zweiten Zyklus hätten wirksam werden können. Die ermittelten Daten des zweiten Zyklus waren jedoch mit denen des ersten und mit Literaturdaten vergleichbar, sodass in dieser Gruppe eine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Oxaliplatin durch den Raf-Kinase-Inhibitor unwahrscheinlich ist. Auszuschließen ist dieser natürlich nicht, zumal es gerade zu dieser Prüfsubstanz erst wenige Daten zu Metabolisierung, Beeinflussung der CYP450-Isoenzyme oder Proteinbindung gibt.

6.3 Populationspharmakokinetik

Bisher sind zwei Arbeiten veröffentlicht, die sich mit der Populationspharmakokinetik von Oxaliplatin beschäftigt haben (114,120). Delord et al. (114) stellten eine signifikante interindividuelle Variabilität nur in der Gesamtkörperclearance fest und identifizierten mit der Körperoberfläche, dem Alter, dem Geschlecht und der Serumkreatininkonzentration vier Kovariaten. Bastian et al. (120) stellten außer bei

der Clearance im zentralen Kompartiment auch eine signifikante Variabilität in der interkompartimentellen Clearance und im Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments fest. Sie identifizierten bei der Gesamtkörperclearance das Körpergewicht, die Serumkreatinkonzentration und das Geschlecht als Kovariaten, beim Verteilungsvolumen (V_1) und der interkompartimentellen Clearance jeweils nur das Körpergewicht. Tabelle 6.5 zeigt eine Gegenüberstellung der Arbeiten.

Tab. 6.5: Ergebnisse verschiedener populationspharmakokinetischer Studien

Referenz	Strukturelles Modell	Statistisches Modell für interindividuelle und Restfehlervariabilität	Finales Modell	Software
Diese Arbeit	Zwei-Kompartiment-Modell	Exponentiell	$CL \text{ (L/h)} = 16,3 \cdot (1 + 0,006 \cdot (Cl_{KR, CG} - 102))$	WinNonMix™
Delord et al. (114)	Zwei-Kompartiment-Modell	Proportional	$CL \text{ (L/h)} = 5,49 \cdot KOF + \frac{4,55 \cdot KOF \cdot (140 - \text{Alter}) \cdot (1 - 0,15 \cdot \text{Geschlecht}^*)}{SCr}$	NONMEM
Bastian et al. (120)	Zwei-Kompartiment-Modell	Proportional	$CL \text{ (L/h)} = 14,1 \cdot \left(\frac{KG}{71}\right)^{1,10} \cdot \left(\frac{SCr}{87}\right)^{0,57} \cdot \text{Geschlecht}^{**}$ $V_1 = 24,9 \cdot \left(\frac{KG}{71}\right)^{1,29}$ $CL_D \text{ (L/h)} = 34,8 \cdot \left(\frac{KG}{71}\right)^{1,01}$	NONMEM

* 0 für ♂, 1 für ♀

** 1 für ♂, 0,60 für ♀

$Cl_{KR, CG}$: Kreatininclearance, berechnet nach der Formel von Cockcroft-Gault

CL: Gesamtkörperclearance

Cl_D : Interkompartimentelle Clearance

V_1 : Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments

KOF: Körperoberfläche (m^2)

KG: Körpergewicht (kg)

SCr: Serumkreatininkonzentration ($\mu\text{mol/L}$)

Beim Vergleich der Arbeiten muss zunächst festgehalten werden, dass alle drei mit der in populationspharmakokinetischen Analysen häufig eingesetzten Methode, dem „**NON**linear **Mixed Effect Model**“, das von Sheiner et al. (1977) entwickelt wurde, gearbeitet haben. Auch wurde in allen Arbeiten einheitlich mit dem Zwei-Kompartiment-Modell als strukturellem Modell gearbeitet. Bei den Ergebnissen fällt auf, dass in allen drei Arbeiten eine signifikante interindividuelle Variabilität der Platin-clearance aus dem zentralen Kompartiment festgestellt wurde. Bezüglich der Kovariaten, die diese interindividuelle Variabilität teilweise erklären, fällt ganz deutlich die Nierenfunktion auf, die in dieser Arbeit als Kreatininclearance, bei den beiden anderen als Serumkreatininkonzentration in das finale Modell eingeht. Demnach besteht eine deutliche positive Korrelation der Platin-clearance zur Kreatininclearance, bzw. eine negative Korrelation zur Serumkreatininkonzentration. Vergleicht man die übrigen ermittelten Kovariaten miteinander, so muss festgehalten werden, dass in die Berechnung der Kreatininclearance nach Cockcroft/Gault, wie es in dieser Arbeit gemacht wurde, bereits die vier Kovariaten Serumkreatinin, Alter, Körpergewicht und Geschlecht eingehen. Damit ist dieses Ergebnis am besten vergleichbar mit dem von Delord et al. (114), zumal die Formel in dessen finalem Modell durchaus Ähnlichkeiten mit der Berechnung der Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault hat. Allerdings identifizieren Delord et al. (114) die Körperoberfläche als Kovariate, die sich aus dem Körpergewicht und der Größe zusammensetzt. Das Körpergewicht ging in dieser Arbeit auch in die Berechnung der Kreatininclearance ein, nicht aber die Körpergröße, die auch bei der univariaten Analyse nicht als Kovariate identifiziert werden konnte (s. Tab. 5.29). Insofern besteht auch eine Ähnlichkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Bastian et al. (120), da beide nur das Körpergewicht, nicht aber die –größe, bzw. die Körperoberfläche als Kovariaten feststellten. Allerdings identifizierten Bastian et al. (120) nicht das Alter als Kovariate, das sowohl über die Berechnung der Kreatininclearance in das finale Modell dieser Arbeit einging, als auch als Kovariate von Delord et al. (114) identifiziert wurde.

Im Gegensatz zu dieser Arbeit und der von Delord (114) fällt auch auf, dass Bastian et al. (120) Kovariaten für die interkompartimentelle Clearance und das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments festgestellt haben. Bezüglich der interkompartimentellen Clearance wurde in dieser Arbeit auch eine interindividuelle Variabilität festgestellt, die aber nicht durch Kovariaten erklärt werden konnte.

Bezüglich des Verteilungsvolumens des zentralen Kompartiments konnte in dieser Arbeit bei der durchgeführten populationspharmakokinetischen Untersuchung keine signifikante interindividuelle Variabilität festgestellt werden. Das verwundert insofern, als beim Vergleich der Verteilungsvolumina im Ultrafiltrat der beiden großen Gruppen I und III mit dem U-Test nach Mann und Whitney höchst signifikante Unterschiede festgestellt wurden (s. Tab. 5.18). Die Verteilungsvolumina der Gruppe I waren circa um den Faktor 3 größer als die der Gruppe III. Leider konnte dieser Unterschied in der populationspharmakokinetischen Analyse nicht bestätigt werden, was in Kap. 5.5.2 und Kap. 5.5.3 ausführlich begründet wurde.

Als Fazit der populationspharmakokinetischen Analyse dieser Arbeit bleibt festzuhalten, dass die Kreatininclearance, berechnet nach Cockcroft-Gault eine Kovariate zur Ermittlung der Gesamtkörperclearance darstellt. Damit konnten die eigenen Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der klassischen Pharmakokinetik und der Kreatininclearance (s. Kap. 5.3) und die Aussage zweier anderer Untersuchungen (114, 120) bestätigt werden, dass bei einer Oxaliplatintherapie mit Hilfe eines Parameters der Nierenfunktion eine Dosisindividualisierung durchgeführt werden kann.

6.4 Erfassung der Neurotoxizität

Der Erfassung der Neurotoxizität kommt in dieser Studie eine besondere Bedeutung zu, da sie meist den dosislimitierenden Faktor bei einer Oxaliplatin-Therapie darstellt. Für einen objektiven Vergleich der Polyneuropathien zwischen unseren drei Gruppen und mit der Literatur müssen die Erfassungsmodalitäten genau betrachtet werden. In der Literatur fällt auf, dass die Oxaliplatin-Neurotoxizität mit verschiedenen Methoden erfasst wird und diese teilweise sogar miteinander kombiniert werden (126). Diese reichen von der Messung der Leitgeschwindigkeit oder der Aktionspotentiale bestimmter Nerven, der Testung bestimmter Reflexe, der Testung der Muskelkraft oder des Vibrationsempfindens (Stimmgabel) bis hin zu einer bloßen Symptomerfassung durch Befragung. Die Methoden, die Messungen beinhalten, erreichen einerseits ein hohes Maß an Objektivität, sind aber andererseits sehr zeitaufwändig, kostenintensiv und besonders für ambulante Patienten kaum zumutbar. Die Erfassung der Sehnenreflexe ist von der Patientenkooperation abhängig, die der Vibrationsempfindlichkeit mit der Stimmgabel zusätzlich von der Erfahrung des Arztes. Nach der eigentlichen Erfassung schließt sich eine Beurteilung an. Dazu werden in der Literatur verschiedene Skalen angewendet, die zumeist in einer Skala von 0 - 4 fünf Schweregrade definieren. Die NCI- und die WHO-Skala ähneln sich und berücksichtigen besonders die Intensität der Symptomatik, nicht aber die Dauer. Im Gegensatz dazu bewerten Levi et al (94) in ihrer Skala mit den Schweregraden 1 – 3 ganz überwiegend die Dauer der Symptome, erst Schweregrad 4 bezieht sich auf die Funktionseinschränkung. Alle diese Skalen haben ihre Vor- und Nachteile und sind deshalb nur bedingt miteinander vergleichbar.

Für diese Studie mit Patienten, die mit drei verschiedenen Protokollen in zwei verschiedenen Zentren von drei verschiedenen Ärzteteams behandelt und betreut wurden, wurde eingangs geplant, ein einheitliches System zur Erfassung der neurosensorischen Symptome anzuwenden. Neurologen der beiden Kliniken wurden einbezogen, jedoch kam eine Kooperation leider nicht zustande.

In Remscheid wurde einheitlich mit einem selbst entwickelten Fragebogen gearbeitet (s. Anhang 1, Tab. A1 und Tab. A2), der verschiedene Ziele verfolgte:

- Er sollte für die Patienten verständlich formuliert sein,
 - o weil die Patienten diesen mit nach Hause nehmen sollten, um eine zeitnahe Erfassung der Symptomatik zu gewährleisten,
 - o weil die Ergebnisse eines Fragebogens in wesentlichem Maße davon abhängen, wie gut der Befragte ihn versteht und sich in das Gefragte hinein versetzen kann.
- Er sollte sich für das wöchentliche Therapieschema eignen.
- Er sollte die Intensität der Symptomatik erfassen.
- Er sollte die Dauer der Symptomatik erfassen.
- Er sollte den Einfluss der Kälteexposition auf die Symptomatik erfassen.
- Er sollte in der Lage sein, Laryngospasmen separat zu erfassen.
- Er sollte nicht nur die akute sondern auch die chronische Toxizität erfassen.

Die Patienten der Gruppe II und III wurden im Gegensatz dazu nach der Skala von Levi et al. (94) bewertet, die für die dreiwöchentliche Gabe von Oxaliplatin entwickelt worden war (s. Kap. 4.6.2). Jedoch erfasst diese Skala in den ersten drei Stufen nur die Dauer, nicht aber die Intensität der Symptomatik. Es kam teilweise durchaus auch kurz nach der Infusion zu Funktionseinschränkungen. Diese kurzzeitigen Beschwerden wurden jedoch in dieser Arbeit nicht mit Grad 4 bewertet, da dies im Vergleich zu anderen Patienten mit länger dauernden Funktionseinbußen nicht gerechtfertigt schien. Da die Patienten keinen Fragebogen mit nach Hause bekamen, war es teilweise für sie schwer, die Dauer der Symptomatik anzugeben. Durch die Anwendung der Levi-Skala in den Gruppen II und III hat eine separate Erfassung von Laryngospasmen nicht stattgefunden. Ebenso wurde in diesen Gruppen nur die akute, nicht aber die chronische Neurotoxizität von Oxaliplatin erfasst.

Wie bei anderen Arten der Toxizität können auch die neurotoxischen Symptome nicht nur durch die aktuelle Oxaliplatingabe ausgelöst worden sein. Die Patienten I 04 und I 16, der Patient II 04, sowie die Patienten III 01, III 04, III 05, III 24, III 25, III 26, III 28, III 29, III 30, III 31, III 32, III 33, III 34, III 35 und III 36 waren bereits schon vorher mit Oxaliplatin behandelt worden. Dadurch bestand bei einigen dieser Patienten bereits eine Neuropathie. Besonders die Patienten der Gruppe III waren sehr stark vorbehandelt und deshalb möglicherweise schon stark beeinträchtigt.

Auch die Vorbehandlung mit anderen Platinkomplexen, Paclitaxel oder anderen Zytostatika kann zu neurologischer Toxizität geführt haben, die der durch Oxaliplatin induzierten ähnelt.

In Gruppe III ist auch ein möglicher Einfluss des Raf-Kinase-Inhibitors Sorafenib auf die Neurotoxizität nicht auszuschließen. Nervenschädigungen durch diese Substanz sind zwar bisher nicht bekannt, aber es wurde eine Dermatotoxizität beschrieben, die sich ähnlich wie die Oxaliplatin-Neuropathie u.a. in Symptomen wie Taubheitsgefühlen, Par- und Dysästhesien äußern kann.

Für künftige Studien ist es sinnvoll, vor Beginn der Therapie einen „Basiswert“ zu bestimmen und danach möglichst mit definierten numerischen Skalen die Patienten konkret abzufragen, ergänzt von spezifischen neurologischen Untersuchungen. Es ist jedoch zu bezweifeln, inwieweit das bei den sicher weiter zunehmend ambulant durchgeführten Therapien in der Onkologie realisiert werden kann, zumal diese Untersuchungen die Patienten sowohl physisch als auch psychisch nicht unerheblich belasten.

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass die Erfassung und Bewertung der durch Oxaliplatin hervorgerufenen Neurotoxizität schwierig ist und objektiv nicht immer exakt bestimmt werden kann. Diese Schwierigkeiten stellen ohne Zweifel an ein multizentrisches Studiendesign einen ganz besonders hohen Anspruch. Was die drei Gruppen dieser Studie betrifft, so sind die Ergebnisse der Bewertungen durch die Unterschiede in Vorbehandlungen, Regimen und Erfassungsmethoden der Polyneuropathien nur bedingt vergleichbar.

6.5 Konzentrations-Effektbeziehungen von Oxaliplatin

6.5.1 Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Toxizität

In verschiedenen Studien konnten bisher folgende Punkte gezeigt bzw. nicht gezeigt werden:

- Nach Gabe von Oxaliplatin ist die Platinclearance bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion herabgesetzt. Trotzdem konnte dadurch

bisher keine signifikante Erhöhung der akuten Toxizität festgestellt werden (115).

- Der Effekt einer ernsthaften Einschränkung der Nierenfunktion auf die durch Oxaliplatin ausgelöste Toxizität ist bisher in Studien noch nicht geklärt (115).
- Auch konnte keine eindeutige Korrelation zwischen der Platinkonzentration im Plasma und aufgetretener Neurotoxizität gefunden werden (105, 113).
- In der Studie von Marty et al. wurde unter anderem der Effekt der Infusionsdauer auf die C_{max} -Werte untersucht, um durch eine C_{max} -Senkung die akuten laryngopharyngealen Dysästhesien zu vermeiden, die bei einigen Patienten aufgetreten waren. Es zeigte sich, dass eine Infusionsverlängerung von einer auf sechs bzw. 12 Stunden zu einer Verringerung des mittleren C_{max} -Wertes im Plasma um 56 bzw. 71 % führte (71).

Da in dieser Studie – wie oben ausführlich dargestellt – die erfasste Toxizität in den einzelnen Gruppen nur bedingt miteinander vergleichbar ist, werden im Folgenden die Gruppen zunächst getrennt diskutiert. Für alle Gruppen ist zu berücksichtigen, dass aufgetretene Toxizität möglicherweise auch durch den jeweiligen Kombinationspartner ausgelöst, durch diesen verstärkt oder möglicherweise abgeschwächt worden sein kann. In den Gruppen I und II waren Fluorouracil (FU) und Calciumfolinat (FA) die Kombinationspartner, in der Gruppe III der Raf-Kinase-Inhibitor Sorafenib. Wegen der geringen Fallzahl wurde Gruppe II jedoch nicht auf Beziehungen zwischen Pharmakokinetik und Toxizität geprüft.

Gruppe I

Folgende Zusammenhänge sind durch Studien bereits nachgewiesen (s. Kap. 1):

Wird Oxaliplatin gemeinsam mit FU und FA gegeben, treten Neutro- und Thrombozytopenien häufiger auf (6, 8, 75). Bei kombinierter Verabreichung zusammen mit FU (mit oder ohne FA) sind sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad der Diarrhö gegenüber einer alleinigen Anwendung von FU deutlich erhöht (8, 49). Die Inzidenz von dermatologischer Toxizität ist in der Kombination mit FU und FA erhöht. So trat das Hand-Fuß-Syndrom in 24 % der Fälle mit einem WHO-Grad 1 oder 2 auf, bei 4,5 % der Patienten sogar mit WHO-Grad 3 (49). Während der Behandlung mit Oxaliplatin traten häufig Erhöhungen der

Leberenzymwerte (Grad 1-2) auf. In randomisierten Studien, in denen die Anwendung von FU mit FA mit der Anwendung der Kombination von FU, FA und Oxaliplatin verglichen wurde, war die Inzidenz von Leberenzymwerterhöhungen (Grad 3-4) in beiden Gruppen vergleichbar (8, 75).

Insofern war die beobachtete Thrombozytopenie – besonders in der Gruppe I mit dem Kombinationspartner FU - nicht unerwartet. Bemerkenswert ist hier trotzdem der signifikante Zusammenhang zur Platin-AUC im Ultrafiltrat.

Hervorzuheben sind darüber hinaus die folgenden Beobachtungen in der Gruppe I dieser Arbeit, da sie bisher so in der Literatur noch nicht beschrieben wurden:

Erstmals konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AUC im Ultrafiltrat und der Nephro- und Neurotoxizität nachgewiesen werden. Außerdem konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der C_{max} im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen festgestellt werden. Darüber hinaus zeigte sich in dieser Gruppe erstmals ein direkter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und aufgetretener Neurotoxizität. Besonders die Abhängigkeit der Neurotoxizität von der Platin-AUC und der Nierenfunktion sollte zu klinischen Konsequenzen führen (s. Kap. 6.7).

Gruppe III

Ähnlich wie in der Gruppe I zeigte sich in der Gruppe III ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AUC im Ultrafiltrat und der Nephrotoxizität. Ansonsten zeigten sich in dieser Gruppe keine signifikanten Korrelationen zwischen pharmakokinetischen Parametern und aufgetretener Toxizität.

Leider wurden in der Gruppe III die Laryngospasmen nicht separat erfasst. Insofern konnte ein Zusammenhang zwischen den Maximalkonzentrationen in Plasma und Ultrafiltrat, die hier deutlich höher waren als die in der Gruppe I, und dem Auftreten von Laryngospasmen nicht untersucht werden.

Gesamtpopulation

Auch wenn man alle Patienten der einzelnen Gruppen zusammenfasste, ergaben sich signifikante Zusammenhänge, wie die zwischen

- AUC_{UF} und Hepatotoxizität, gemessen an der Bilirubinveränderung
- AUC_{UF} und Hämatotoxizität, gemessen an der Thrombozytopenie
- $AUC_{ERY\ 0-24h}$ und Hämatotoxizität, gemessen an der Leukopenie

In dieser Gruppe, die alle Patienten umfasste, zeigte sich auch sehr deutlich der direkte Zusammenhang zwischen Nierenfunktion (Kreatininclearance) und Neurotoxizität ($p=0,001$).

Auffällig ist, dass es eher zu signifikanten Zusammenhängen in der Gruppe I und der Gesamtpopulation kam. Die Kombination mit FU in der Gruppe I führt erwiesenermaßen zu einer höheren Toxizität im Vergleich zur Monotherapie mit Oxaliplatin, was möglicherweise zu einer Pointierung der Toxizität geführt hat. Schließlich ist in den Studien von Takimoto et al. (103) und Massari et al. (102), in denen keine Zusammenhänge zwischen Nierenfunktion und Toxizität festgestellt wurden, ohne FU therapiert worden. Ob der Raf-Kinase-Inhibitor in der Gruppe III als Kombinationspartner zum Oxaliplatin zu einer vergleichbaren Erhöhung und Pointierung der Toxizität führt, ist ungeklärt.

6.5.2 Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Wirksamkeit

Wegen der verschiedenen Kombinationspartner und den verschiedenen Erfassungsmethoden der Wirksamkeit werden zunächst die einzelnen Gruppen separat betrachtet. In der Gruppe I wurden zusätzlich zum Ansprechen auch die Zielparameter Zeit bis zur Progression (TTP) und Gesamtüberleben (OS) erfasst.

Gruppe I

Oxaliplatin weist in der Kombination mit FU gegenüber verschiedenen Zelllinien eine synergistische Zytotoxizität auf. Das führt nicht nur zu einer Steigerung der Toxizität, sondern auch zu einer Steigerung der antitumoralen Wirksamkeit, was in einer Phase-III-Studie von Rothenberg et al. gezeigt werden konnte (127).

Insofern dürfen in dieser Studie alle Zusammenhänge zwischen der Pharmakokinetik von Oxaliplatin und der Wirksamkeit nicht separat betrachtet werden. Ähnlich wie bei der Toxizität kann davon ausgegangen werden, dass vorher eher geringe Zusammenhänge durch die Kombination mit FU verstärkt und dadurch möglicherweise erst deutlich werden.

Bei den Zielparametern Tumoransprechen und Gesamtüberleben wurden in der Gruppe I statistisch signifikante Zusammenhänge zur AUC im Ultrafiltrat festgestellt

($p=0,031$ bzw. $p=0,003$). Die TTP scheint nicht von der AUC im Ultrafiltrat abzuhängen. Allerdings wurde gerade bei einigen Patienten mit gutem Ansprechen wegen starker Toxizität die Therapie vor Erreichen des Progresses umgestellt.

Gruppe III

Ein Einfluss der AUC_{UF} auf das Tumoransprechen deutet sich an, ist aber nicht signifikant ($p=0,303$) (s. Abb. 5.36). Das kann daran liegen, dass die Patienten der Gruppe III stärker vorbehandelt waren als die der Gruppen I und II. Das heißt im Gegensatz zu o. g. Gruppen handelte es sich nicht überwiegend um First- bzw. Second-line-Therapien, sondern auch oft um Third-line-Therapien oder noch darauf folgende Therapielinien. Bekanntlich werden Ansprechraten bei solchen Folgetherapien immer schlechter.

Zudem ist der Beitrag von Sorafenib zur Wirksamkeit der Kombination von Oxaliplatin und Sorafenib bei verschiedenen Tumorentitäten weitgehend unklar.

6.6 Einfluss des Therapieregimes auf pharmakokinetische Parameter und klinische Effekte

Wie bereits mehrfach erwähnt, wurden die drei Gruppen dieser Studie nach verschiedenen oxaliplatinhaltigen Chemotherapie-Protokollen behandelt. Die Unterschiede betrafen

- die Kombinationspartner,
- die Dosierung und
- die Therapieintervalle.

Mögliche Einflüsse der Kombinationspartner auf die pharmakokinetischen Parameter und klinischen Effekte wurden bereits in den Kap. 6.2.3 und 6.5 diskutiert.

Die Einflüsse, die sich durch die verschiedenen Dosierungen und die verschiedenen Therapieintervalle ergeben können, werden im Folgenden gemeinsam diskutiert.

In der Onkologie sind zwei Beispiele besonders eindrucksvoll, bei denen es durch gleichzeitige Abwandlung von Einzeldosis und Therapieintervall des gleichen Zytostatikums zu deutlichen Unterschieden in Bezug auf pharmakokinetische Parameter und klinische Effekte kommt. Das sind das wöchentliche dosisdichte

Paclitaxelregime beim Mammakarzinom und die modulierte Gemcitabin-Therapie beim Pankreaskarzinom.

Sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Therapie des Brustkrebs konnte gezeigt werden, dass das dosisdichte Paclitaxelregime zu signifikant besseren Überlebensdaten führt (129, 130). In einer Studie wurden Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs randomisiert und erhielten entweder das Paclitaxel Standardregime (S P) (175 mg/m^2 als 3 h-Infusion alle drei Wochen) oder wöchentlich Paclitaxel (W P) (80 mg/m^2 als 1-h Infusion). Bei 577 behandelten Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für das wöchentliche Regime im Hinblick auf alle drei Studienendpunkte (RR, TTP, OS) (130).

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Pankreaskarzinom wurden in einer Studie entweder mit 2.200 mg/m^2 Gemcitabin über 30 Minuten (Standardarm) oder mit 1.500 mg/m^2 Gemcitabin über 150 Minuten (FDR= fixed dose rate Arm) an den Tagen 1, 8 und 15 alle vier Wochen behandelt (131). Das mediane Überleben betrug 5,0 Monate im Standardarm und 8,0 Monate im FDR Arm ($p=0,013$). Pharmakokinetische Analysen zeigten doppelt so hohe intrazelluläre Gemcitabinkonzentrationen im FDR-Arm wie im Standardarm.

Auffällig in dieser Arbeit war beim Vergleich der drei Studienarme das deutlich höhere Verteilungsvolumen in der Gruppe I in allen drei untersuchten Matrizes. Die Unterschiede in den Verteilungsvolumina zwischen den Gruppen I und III deuten darauf hin, dass die zelluläre Aufnahme von Platin sättigbar ist. Dies würde bedeuten, dass bei niedrigeren Dosen verhältnismäßig mehr Platin aufgenommen wird, was zu einem größeren Verteilungsvolumen in Gruppe I geführt haben könnte.

6.7 Schlussbemerkungen und Ausblick

Ziel dieser Studie war es, Erkenntnisse zur Dosisindividualisierung von Oxaliplatin zu gewinnen, ähnlich wie es bei Carboplatin bereits realisiert werden konnte. Wie Carboplatin wird auch Oxaliplatin überwiegend renal ausgeschieden, trotzdem erwies sich das ursprüngliche Ziel, Oxaliplatin nach der Nierenfunktion dosieren zu können, als deutlich schwieriger als es bei Carboplatin der Fall ist. Das hängt zum einen mit

der im Vergleich zum Carboplatin deutlich höheren Bindung von Oxaliplatin an endogene Strukturen zusammen, wodurch sich auch ein deutlich höheres Verteilungsvolumen ergibt. Außerdem wird Oxaliplatin stärker metabolisiert. Da mit den durchgeführten pharmakokinetischen Untersuchungen nicht die Oxaliplatin-Konzentration erfasst wurden, sondern das „Gesamt-Platin“ und damit auch alle inaktiven Oxaliplatin-Metabiliten, wurden vermutlich nicht so eindeutige Beziehungen zwischen den pharmakokinetischen Parametern und klinischen Effekten nachgewiesen, wie es beim Carboplatin möglich war. Trotzdem war der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen dieser Studie sehr aufschlussreich. Insbesondere die Unterschiede im Verteilungsvolumen deuten darauf hin, dass das FUFOX-Regime möglicherweise zu höheren Gewebe/Plasma-Konzentrationsverhältnissen führt, was für die antitumorale Wirksamkeit günstig sein könnte.

In der FUFOX-Gruppe konnten auch erstmals signifikante Zusammenhänge zwischen Nierenfunktion und Neurotoxizität nachgewiesen werden, außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Maximalkonzentrationen im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen. Beides konnte in der Gruppe mit höherdosiertem dreiwöchentlich applizierten Oxaliplatin nicht nachgewiesen werden, was aber auch mit den anderen Kombinationspartnern oder der stärkeren Vorbehandlung des Patientenkollektivs zusammenhängen kann.

In der FUFOX-Gruppe konnte außerdem erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AUC im Ultrafiltrat in den Zyklen I und II und dem Gesamtüberleben festgestellt werden. Allerdings wurden gerade die Patienten mit langem Gesamtüberleben nicht sehr lang mit dieser Oxaliplatin-Dosierung behandelt, die zu den hohen AUCs geführt hatten. Wie es auch in anderen Studien mit Oxaliplatin bereits auffiel, hatten besonders die Patienten mit guter Wirksamkeit auch besonders ausgeprägte Toxizität, was auch bei den entsprechenden Patienten in der Gruppe I dieser Arbeit teilweise zeitig zur Therapieumstellung führte. Auch wenn die Patienten teilweise nicht sehr lang mit Oxaliplatin behandelt wurden, hat offensichtlich auch die kurze, sehr effektive Therapie dazu beigetragen, einen Großteil der Tumormasse zu eradizieren und damit den Grundstein für ein langes Überleben zu legen, wenn auch die Behandlung später anders weitergeführt wurde. Derartige Überlegungen sind bereits in eine klinische Studie eingegangen. In der OPTIMOX-Studie (132) wurde für Oxaliplatin eine so genannte „Stopp-and-go-

Strategie“ getestet, wobei die Patienten sechs Zyklen des hochdosierten FOLFOX-7-Schemas mit 130 mg/m^2 Oxaliplatin erhielten, dann zwölf Zyklen FU/FA und dann wieder FOLFOX-7. Es zeigte sich, dass diese Strategie in Bezug auf Wirksamkeit und Toxizität eine gangbare Alternative zu FOLFOX-4 ist. Die Ergebnisse der Gruppe I dieser Arbeit ermutigen dazu, diese Patienten dann mit einer relativ hohen Ziel-AUC zu behandeln. Nach der Definition einer solchen Ziel-AUC, die sich u.a. am Vorbehandlungsstatus, dem Alter und dem Gesamtbefinden der Patienten orientieren sollte, kann im zweiten Schritt die Dosisberechnung erfolgen. Diese sollte sich besonders an der Nierenfunktion der Patienten orientieren. Eine Hilfestellung könnten die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Untersuchung dieser Arbeit sein. Allerdings trägt zusätzlich zur renalen Clearance die Verteilung ins Gewebe wesentlich zur Variabilität der Plasmakonzentrationen nach Gabe von Oxaliplatin bei.

Die höhere Neurotoxizität, mit der bei hohen Ziel-AUC-Werten gerechnet werden muss, sollte entweder durch geeignete supportive Maßnahmen oder mit Hilfe o. g. „Stopp and go-Strategien“ abgeschwächt bzw. teilweise umgangen werden.

7 Zusammenfassung

Oxaliplatin ist nach Cisplatin und Carboplatin ein weiterer zytotoxischer Platinkomplex, der einen Oxalat- und einen 1,2-Diaminocyclohexanliganden aufweist. Wie die anderen Platinkomplexe interagiert Oxaliplatin mit der DNA. Oxaliplatin weist allgemein ein günstiges Toxizitätsprofil auf. Dosislimitierend ist allerdings eine kumulative periphere Neurotoxizität, die teilweise zu funktionellen Beeinträchtigungen führt. Oxaliplatin wird außer bei kolorektalen Karzinomen inzwischen im Rahmen von klinischen Studien auch bei anderen onkologischen Erkrankungen eingesetzt.

In dieser Arbeit wurde die Platinpharmakokinetik in den Matrices Ultrafiltrat, Plasma, Vollblut und Erythrozyten untersucht. Die interindividuelle Variabilität wurde anschließend auf Zusammenhänge zu Patientencharakteristika einerseits und dem Einfluss der Dosierung andererseits untersucht. Um diese Einflüsse quantifizieren zu können, wurde eine populationspharmakokinetische Untersuchung durchgeführt. Darüber hinaus wurden Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern und der unmittelbare Einfluss von Patientencharakteristika auf pharmakodynamische Effekte überprüft.

In zwei klinischen Zentren wurden von insgesamt 50 Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltrakts, die mit drei unterschiedlichen Oxaliplatin-Regimen behandelt wurden, Blutproben entnommen und die Platinkonzentrations-Zeit-Verläufe untersucht. In der Gruppe I wurden 21 Patienten wöchentlich mit einer Kombination aus 50 mg/m^2 Oxaliplatin, 500 mg/m^2 Calciumfolinat und 2000 mg/m^2 Fluorouracil als 24-Stunden-Infusion behandelt. Sechs Patienten wurden in Gruppe II zweiwöchentlich mit $85\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ Oxaliplatin, 500 mg/m^2 Calciumfolinat und 3000 mg/m^2 Fluorouracil als 48-Stunden-Infusion therapiert. Die Gruppe III umfasste 23 Patienten, die dreiwöchentlich mit 130 mg/m^2 Oxaliplatin am Tag eins und Sorafenib am Tag vier behandelt wurden. Die pharmakokinetische Datenanalyse erfolgte in den Matrices Ultrafiltrat, Plasma und Vollblut weitestgehend unter Annahme eines Zwei-Kompartiment-Modells. Die Platinkonzentrationen in den Erythrozyten wurden modellunabhängig ausgewertet.

Die ermittelten pharmakokinetischen Parameter unterschieden sich zwischen den drei Gruppen teilweise deutlich. In Gruppe I fiel vor allem das hohe

Verteilungsvolumen im Vergleich zu den anderen Gruppen auf. Als individueller Einflussfaktor auf die Platinpharmakokinetik erwies sich in allen Gruppen deutlich die Nierenfunktion, darüber hinaus spielten die Faktoren Gewicht, Größe, Körperoberfläche und Geschlecht in unterschiedlichem Ausmaß eine Rolle. Hinsichtlich der Dosierung zeigte die absolute Dosis insbesondere einen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter in Ultrafiltrat und Plasma, die kumulative Dosis dagegen einen Einfluss auf die Parameter im Vollblut und in den Erythrozyten.

Die populationspharmakokinetische Auswertung führte zu einer Gleichung, mit der die individuelle Platinclearance im Ultrafiltrat aus der nach Cockcroft-Gault abgeschätzten Kreatininclearance abgeschätzt werden kann.

Die Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern und der unmittelbare Einfluss von Patientencharakteristika auf pharmakodynamische Effekte unterschieden sich in den drei Gruppen:

- In der Gruppe I zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Platinexposition im Ultrafiltrat einerseits und der Toxizität (periphere Neuropathie, Thrombozytopenie und Nephrotoxizität) sowie der antitumoralen Wirksamkeit (Tumoransprechen und Gesamtüberleben) andererseits. Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Maximalkonzentrationen im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen. Außerdem wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Ausmaß peripherer Neuropathien festgestellt.
- In der Gruppe III war nur der Zusammenhang zwischen der Platinexposition im Ultrafiltrat und der Nephrotoxizität signifikant.
- In der Gesamtpopulation beeinflusste die Platinexposition im Ultrafiltrat die Hepato- und die Hämatotoxizität, darüber hinaus zeigte die Platinexposition in den Erythrozyten einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Leukopenien. Wie in der Gruppe I konnte ein deutlicher direkter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und peripheren Neuropathien, der höchst signifikant war, nachgewiesen werden.

Auf der Basis oben dargestellter Zusammenhänge zwischen Dosierung, Konzentrationen und Effekten könnten besonders für die Erstdosierung individuelle Dosierungsstrategien entwickelt werden, die mit maximaler Wirksamkeit und

minimaler Toxizität verknüpft ist. Zur Entwicklung von Dosierungsstrategien in der Langzeittherapie müsste die auftretende kumulative Toxizität genauer untersucht werden.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1:	Chemische Struktur von Oxaliplatin	4
Abb. 1.2:	Die wichtigsten Platin-DNA-Addukte innerhalb eines DNA-Strangs	5
Abb. 1.3:	Resistenzmechanismen gegenüber Platinkomplexen.....	7
Abb. 1.4:	Beitrag der Mismatch-Repair-Aktivität zur Zytotoxizität von Cisplatin ..	8
Abb. 1.5:	In vitro-Zytotoxizitätsprofil von Oxaliplatin und Cisplatin im <i>Anticancer Drug Screening Program</i> des NCI.....	14
Abb. 1.6:	Zytotoxizität von Oxaliplatin, Cisplatin und Carboplatin gegenüber der menschlichen Karzinomzelllinie HT 29.....	15
Abb. 1.7:	Kumulative sensorische Neuropathie unter dem FUFOX-Schema	22
Abb. 4.1:	Schematische Darstellung des gewählten Zwei-Kompartiment-Modells	59
Abb. 5.1:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrizes Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe I (Remscheid), oben: Zyklus 1, unten: Zyklus 2	81
Abb. 5.2:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrizes Vollblut und Erythrozyten der Gruppe I (Remscheid), oben Zyklus 1, unten Zyklus 2.....	82
Abb. 5.3:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrizes Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe II (Essen), oben Zyklus 1, unten Zyklen 2-7	83
Abb. 5.4:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf in den Matrizes Vollblut und Erythrozyten der Gruppe II (Essen), oben Zyklus 1, unten Zyklen 2-7	84
Abb. 5.5:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 1 in den Matrizes Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h	85
Abb. 5.6:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 2 in den Matrizes Plasma und Ultrafiltrat der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h	86
Abb. 5.7:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 1 in den Matrizes Vollblut und Erythrozyten der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h.....	87

Abb. 5.8:	Mittlerer Platinkonzentrations-Zeit-Verlauf im Zyklus 2 in den Matrices Vollblut und Erythrozyten der Gruppe III (Essen), oben im Zeitraum 0-48 h, unten im Zeitraum 0-400 h	88
Abb. 5.9:	Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe I, oben Zyklus 1, unten Zyklus 2	93
Abb. 5.10:	Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe II, oben Zyklus 1, unten Zyklen 2-7.....	94
Abb. 5.11:	Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe III im ersten Zyklus, oben im Zeitraum 0 bis 48 Stunden, unten im Zeitraum 0 bis 400 Stunden	95
Abb. 5.12:	Verhältnis der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen zur Ultrafiltratkonzentration der Gruppe III im zweiten Zyklus, oben im Zeitraum 0 bis 48 Stunden, unten im Zeitraum 0 bis 400 Stunden	96
Abb. 5.13:	AUC_{0-24h} im ersten und zweiten Zyklus bei den Patienten der Gruppe I in den verschiedenen Matrices	109
Abb. 5.14:	AUC_{0-24h} im ersten und zweiten Zyklus bei den Patienten der Gruppe III in den verschiedenen Matrices	109
Abb. 5.15:	Clearance-Werte im Ultrafiltrat, links: 1.Zyklus, rechts: 2. Zyklus	113
Abb. 5.16:	Clearance-Werte im Plasma und Vollblut, jeweils 1. und 2. Zyklus	113
Abb. 5.17:	Terminale Halbwertszeiten in Plasma (PL), Ultrafiltrat (UF) und Vollblut (VB), jeweils im 1. und 2. Zyklus	115
Abb. 5.18:	Platinkumulation in den Erythrozyten im Verlauf der einzelnen Therapietage in den Gruppen I und III	118
Abb. 5.19:	Korrelation zwischen Kreatininclearance und Platin-clearance (Gruppen I und III)	121
Abb. 5.20:	Korrelation der beobachteten mit den vorhergesagten Konzentrationen im Ultrafiltrat A ohne und B mit Berücksichtigung der Kovariate $CL_{KR,CG}$	131
Abb. 5.21:	Korrelation der beobachteten mit den vorhergesagten Konzentrationen im Ultrafiltrat A ohne und B mit Berücksichtigung der Kovariate $CL_{KR,CG}$ (y-Achsenabschnitt von 0-2 $\mu\text{g/mL}$)	132
Abb. 5.22:	Beziehung zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und der Thrombozytopenie für beide Zyklen gemeinsam (links) und getrennt nach Behandlungszyklen (rechts) in Gruppe I	144

Abb. 5.23: Beziehung zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und der Nephrotoxizität für beide Zyklen gemeinsam (links) und getrennt nach Behandlungszyklen (rechts) in Gruppe I	145
Abb. 5.24: Zusammenhang zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und der peripheren Neuropathie für beide Zyklen gemeinsam in Gruppe I	145
Abb. 5.25: Zusammenhang zwischen AUC_{∞} im Ultrafiltrat und Grad der peripheren Neuropathie für beide Zyklen gemeinsam in Gruppe I	146
Abb. 5.26: Zusammenhang zwischen der Maximalkonzentration im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen für beide Zyklen gemeinsam in Gruppe I	147
Abb. 5.27: Zusammenhang zwischen der Maximalkonzentration im Ultrafiltrat (c_{max}) und dem Auftreten von Laryngospasmen in Gruppe I	148
Abb. 5.28: Zusammenhang zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und dem Auftreten von Laryngospasmen in Gruppe I	148
Abb. 5.29: Zusammenhang zwischen der Maximalkonzentration im Plasma und dem Auftreten von Laryngospasmen in Gruppe I	149
Abb. 5.30: Beziehung zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und der Nephrotoxizität in Gruppe III	150
Abb. 5.31: Zusammenhang zwischen der Kreatininclearance und dem Auftreten von peripheren Neuropathien (PNP) für beide Zyklen gemeinsam in der gesamten Population	151
Abb. 5.32: Beziehung zwischen der AUC_{∞} im Ultrafiltrat und dem Tumoransprechen in Gruppe I	153
Abb. 5.33: Beziehung zwischen der AUC_{0-24h} im Ultrafiltrat und dem Tumoransprechen in Gruppe I	153
Abb. 5.34: Beziehung zwischen der AUC_{0-24h} in den Erythrozyten und dem Tumoransprechen in Gruppe I	154
Abb. 5.35: Beziehung zwischen den mittleren der AUC_{∞} -Werten im Ultrafiltrat in beiden Zyklen und dem Gesamtüberleben in Gruppe I	155
Abb. 5.36: Beziehung zwischen AUC_{∞} im Ultrafiltrat (Mittelwert des ersten und zweiten Zyklusses) und Response in Gruppe III.....	156

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1:	Inhalt von handelsüblichen Eloxatin [®] -Flaschen.....	4
Tab. 1.2:	Zytotoxizität von Oxaliplatin gegen menschliche Tumorzellen mit erworbener Cisplatinresistenz.....	12
Tab. 1.3:	IC ₅₀ -Werte (µmol/L) von Fluorouracil und Oxaliplatin in HT29-Zelllinien; Mittelwerte ± SD	15
Tab. 1.4:	Einfluss der Zweitlinientherapie auf die mediane Überlebenszeit.. ..	16
Tab. 1.5:	Neurotoxizitätsskalen.....	26
Tab. 3.1	Büchele- bzw. FUFOX-Schema.....	38
Tab. 3.2	Modifiziertes FOLFOX-6-Schema	39
Tab. 3.3	Kombinationsschema aus Oxaliplatin und Sorafenib.....	39
Tab. 3.4:	Gegenüberstellung der verschiedenen oxaliplatinhaltigen Schemata	41
Tab. 3.5:	Oxaliplatinhaltige Therapieschemata, die in die populationspharmakokinetische Datenanalyse eingingen	42
Tab. 4.1	Probenentnahmeprotokoll der Gruppe I (Remscheid).....	45
Tab. 4.2	Probenentnahmeprotokoll der Gruppe II (Poliklinik WTZE).....	46
Tab. 4.3	Probenentnahmeprotokoll der Gruppe III (Innere Klinik WTZE)	47
Tab. 4.4:	Temperaturprogramm der GF-AAS.....	50
Tab. 4.5:	Probenaufarbeitungsprotokoll zur Bestimmung von Platin.....	52
Tab. 4.6:	Verdünnungsfaktoren für Patientenproben.....	53
Tab. 4.7:	Konzentrationen der eingesetzten Qualitätskontrollproben in ng/mL	54
Tab. 4.8:	Richtigkeit (RE in %) und Präzision (CV in %) der Kalibratoren, SQC- und PQC-Proben in Vollblut, Plasma und Ultrafiltrat.....	55
Tab. 4.9:	Raster zur Erfassung der Wirksamkeit (Gruppe I).....	68
Tab. 5.1:	Patientencharakteristika der Gruppe I	76
Tab. 5.2:	Patientencharakteristika der Gruppe II	77
Tab. 5.3:	Patientencharakteristika der Gruppe III	78
Tab. 5.4:	Zusammenfassung der demographischen Daten der drei Patientengruppen	79
Tab. 5.5:	Mittlere Platin-Maximalkonzentrationen (C _{max}) in den verschiedenen Matrices mit den dazugehörigen Zeitpunkten. (t _{max})..	90

Tab. 5.6: Mittlere Quotienten \pm Standardabweichung der Konzentrationen von Plasma, Vollblut und Erythrozyten im Verhältnis zum Ultrafiltrat.....	97
Tab. 5.7: Verwendete Wichtungsfaktoren zur modellabhängigen Datenanalyse der Konzentrations-Zeit-Verläufe bei den verschiedenen Patientengruppen und Matrices.....	98
Tab. 5.8: Pharmakokinetische Parameter in Gruppe I an jeweils einem Behandlungstag (1, 8, 15 oder 22) der Zyklen 1 und 2 (MW \pm SD) .	98
Tab. 5.9: Pharmakokinetische Parameter in Gruppe II während des Zyklusses 1 und der Zyklen 2-7 (MW \pm SD)	99
Tab. 5.10: Pharmakokinetische Parameter in Gruppe III während der Zyklen 1 und 2 (MW \pm SD)	99
Tab. 5.11: Mittlere (\pm SD) AUC_{0-24h} im Plasma, Ultrafiltrat, Vollblut und Erythrozyten (modellunabhängige Berechnung).....	101
Tab. 5.12: Pharmakokinetische Parameter der Gruppe I im ersten und zweiten Zyklus.....	106
Tab. 5.13: Pharmakokinetische Parameter der Gruppe III im ersten und zweiten Zyklus.....	107
Tab. 5.14: Verhältnisse der AUC_{0-24h} – Werte von Zyklus II zu Zyklus I	108
Tab. 5.15: Vergleich der AUC_{0-24h} (MW \pm SD) in den verschiedenen Gruppen und den verschiedenen Matrices	111
Tab. 5.16: Vergleich der Clearance-Werte (MW \pm SD) in den verschiedenen Gruppen und den verschiedenen Matrices	112
Tab. 5.17: Vergleich der terminalen Halbwertszeiten (MW \pm SD) in den verschiedenen Gruppen und den verschiedenen Matrices.....	114
Tab. 5.18: Vergleich der Verteilungsvolumina der Gruppen I und III in den verschiedenen Matrices	116
Tab. 5.19: Kumulative Dosen und AUC_{0-24h} – Werte (MW \pm SD) in den Erythrozyten bei den verschiedenen Schemata	117
Tab. 5.20: Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der Platin-Clearance im Ultrafiltrat ($CL_{Pt, UF}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).....	120

Tab. 5.21	Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der Clearance im Plasma ($CL_{Pt, PL}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	122
Tab. 5.22:	Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der Clearance im Vollblut ($CL_{Pt, VB}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	122
Tab. 5.23:	Korrelationsanalyse zwischen Patientencharakteristika und der AUC_{0-24h} in den Erythrozyten ($AUC_{0-24h ERY}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	123
Tab. 5.24:	Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der Platinclearance im Ultrafiltrat ($CL_{Pt, UF}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).	124
Tab. 5.25	Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der Platinclearance im Plasma ($CL_{Pt, PL}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).....	124
Tab. 5.26	Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der Platinclearance im Vollblut ($CL_{Pt, VB}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).	125
Tab. 5.27:	Korrelationsanalyse zwischen Einflussfaktoren der Dosierung und der AUC_{0-24h} in den Erythrozyten ($AUC_{0-24h ERY}$). Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p).....	125
Tab. 5.28:	Patientencharakteristika der 66 untersuchten Patienten (männlich/weiblich: 46/20).....	127
Tab. 5.29:	Ergebnisse der univariaten Analysen.....	129
Tab. 5.30:	Anzahl der Patienten (n) der Gruppe I mit Hämato-, Nephro-, Hepato- und Neurotoxizität (nach WHO bzw. modifizierter Levi-Skala).....	134
Tab. 5.31:	Anzahl der Patienten (n) der Gruppe I mit sonstiger Toxizität (nach CTC).....	135

Tab. 5.32: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe II mit Hämato-, Nephro-, Hepato- und Neurotoxizität (nach CTC bzw. modifizierter Levi-Skala).....	136
Tab. 5.33: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe II mit sonstiger Toxizität (nach CTC).....	136
Tab. 5.34: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe III mit Hämato-, Nephro-, Hepato- und Neurotoxizität (nach CTC bzw. Levi-Skala).....	138
Tab. 5.35: Anzahl der Patienten (n) der Gruppe III mit sonstiger Toxizität (nach CTC).....	138
Tab. 5.36: Wirksamkeit der Therapie in Gruppe I nach wöchentlicher Applikation von 50 mg/m ² Oxaliplatin in Kombination mit FU/FA.....	140
Tab. 5.37: Tumoransprechen der Patienten in der Gruppe II	141
Tab. 5.38: Tumoransprechen der Patienten in der Gruppe III	141
Tab. 5.39: Gegenüberstellung der Ansprechraten der drei Gruppen.....	142
Tab. 6.1: Pharmakokinetische Parameter von Platin im Ultrafiltrat nach Gabe von Oxaliplatin (MW ± SD).....	159
Tab. 6.2: Pharmakokinetische Parameter von Platin im Plasma nach Gabe von Oxaliplatin (MW ± SD).....	163
Tab. 6.3: Pharmakokinetische Parameter von Platin im Vollblut nach Gabe von Oxaliplatin (MW ± SD).....	166
Tab. 6.4: Pharmakokinetische Parameter von Platin in Erythrozyten nach Gabe von Oxaliplatin (MW ± SD).....	167
Tab. 6.5: Ergebnisse verschiedener populationspharmakokinetischer Studien.....	177

10 Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektrometrie
AIC	Akaike-Informationskriterium
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AL	Arbeitslösung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve)
AUC _{0-24 h}	Mit Hilfe der Trapezregel berechnete AUC von 0-24 h nach Infusionsbeginn
AUMC	Gesamtfläche unter der ersten Moment-Kurve
C	Arzneistoffkonzentration
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CL	Gesamtkörperclearance
CL _D	Interkompartimentelle Clearance
CL _{KR}	Kreatininclearance
CL _{KR,CG}	Kreatininclearance, berechnet nach Cockcroft und Gault
CL _{Pt,PL}	Platin-clearance im Plasma
CL _{Pt,UF}	Platin-clearance im Ultrafiltrat
CL _{Pt,VB}	Platin-clearance im Vollblut
C _{max}	Maximalkonzentration nach einmaliger Verabreichung
CR	Komplette Remission
CTC	Common Toxicity Criteria
CV	Variationskoeffizient
D	Dosis
DACH	Diaminocyclohexan
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
ERY	Erythrozyten

FAAS	Flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie
FU	Fluorouracil
GF-AAS	Graphitrohrfen-Atomabsorptionsspektrometrie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GSH	Glutathion
Hb	Hämoglobin
Hct	Hämatokrit
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IKG	Ideales Körpergewicht
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
i.v.	Intravenös
K_{10}	Eliminationsgeschwindigkeitskonstante
K_{12}	Geschwindigkeitskonstante V_1 nach V_2
K_{21}	Geschwindigkeitskonstante V_2 nach V_1
k_e	Gesamteliminationskonstante
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektales Karzinom
MMR	Mismatch-Repair
MR	Minor Response
MRT	Mean Residence Time
MRT_{ivb}	Mean Residence Time nach intravenöser Bolusgabe
MRT_{nivb}	Mean Residence Time nach nicht intravenöser Bolusgabe
MW	Arithmetischer Mittelwert
NC	No Change
NCI	National Cancer Institute (Krebsinstitut der Vereinigten Staaten von Amerika)
NED	No evidence of disease
OBJ	<i>Objective function</i>
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.o.	per os
PK	Pharmakokinetik
PL	Plasma

PNP	Polyneuropathie
PQC	Processed Quality Controls
PR	Partielle Remission
r	Korrelationskoeffizient
RE	Relativer Fehler
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
rRNA	Ribosomale Ribonukleinsäure
SCr	Serumkreatininkonzentration
SD	Stable disease=Standardabweichung
SKR	Sana Klinikum Remscheid GmbH
SL	Stammlösung
SQC	Spiked Quality Controls
t	Zeit nach Verabreichung eines Arzneistoffs
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{inf}	Infusionsdauer
t_{max}	Zeit bis zur maximalen Konzentration
TTP	<i>Time to progression</i> = Zeit bis zur Progression
UF	Ultrafiltrat
V	Varianz
V_1	Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments
V_2	Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments
VB	Vollblut
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VF	Verdünnungsfaktor
V_{ss}	Verteilungsvolumen im Steady-State
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WLS	Gewichtete Summe der Abweichungsquadrate
WTZE	Westdeutsches Tumorzentrum Essen

11 Literatur

- (1) Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Todesursachen in Deutschland (www.destatis.de)
- (2) I. Krämer: Onkologische Pharmazie. In: U. Jaehde, R. Radziwill, S. Mühlebach, W. Schunack (Hrsg.): Lehrbuch der Klinischen Pharmazie. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2003.
- (3) E. Mutschler: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001.
- (4) A. Junker: Chancen und Risiken einer individualisierten Krebstherapie. Onkologische Pharmazie, 2005; 2: 14-15.
- (5) C. Kloft, U. Jaehde: Dosisindividualisierung. In: U. Jaehde, R. Radziwill, S. Mühlebach, W. Schunack (Hrsg.): Lehrbuch der Klinischen Pharmazie. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003.
- (6) Sanofi-Synthelabo: Produktmonographie Eloxatin[®], 2. Auflage, Februar 2002.
- (7) A. M. Di Francesco, A. Ruggiero, R. Riccardi: Cellular and molecular aspects of drugs of the future: Oxaliplatin. CMLS. Cell Mol Life Sci 2002; 59: 1914-1927.
- (8) Sanofi-Synthelabo: Fachinformation Eloxatin[®], Oktober 2001.
- (9) Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J. Clin. Oncol., 1992; 10: 904-911.
- (10) E. Raymond, S.G. Chaney, A. Taamma, et al.: Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. Ann. Oncol., 1998; 9: 1053-1071.
- (11) C.P. Saris, P.J.M. Van de Vaart, R.C. Rietbrock, et al.: In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. Carcinogenesis, 1996; 17: 2763-2769.
- (12) J.M. Woynarowski, G.W. Chapman, C. Napier, et al.: Sequence- and region- specificity of oxaliplatin adducts in naked and cellular DNA. Molecular Pharmacol., 1998; 54, 5: 770-777.
- (13) T. Tashiro, Y. Kawada, Y. Sakurai, et al.: Antitumor activity of a new platinum complex, oxalato (trans-1,1,2,2-tetraaminoethane) platinum (II): new experimental data. Biomed. Pharmacother., 1989; 43: 251-260.
- (14) E.L. Mamenta, E.E. Poma, W.K. Kaufmann, et al.: Enhanced replicative bypass of platinum-DNA adducts in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines. Cancer Res., 1994; 54: 3500-3505.
- (15) J.D. Page, I. Husain, A. Sancar, et al.: Effect of the diaminocyclohexane-carrier ligand on platinum-adduct formation, repair and lethality. Biochemistry, 1990; 29: 1016-1024.
- (16) J.N. Weinstein, T.G. Myers, P.M. O'Connor, et al.: An information-intensive approach to the molecular pharmacology of cancer. Science, 1997; 275: 343-349.
- (17) E.D. Scheeff, S.B. Howell: Computer modeling of the primary cisplatin and oxaliplatin DNA adducts and relevance to mismatch repair recognition. 8th International Symposium on platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy, Oxford 1999; ab. 4, p. 9.

- (18) D. Fink, S. Nebel, S. Aebi, et al.: The role of DNA mismatch repair in platinum-drug resistance. *Cancer Res.*, 1996; 56: 4881-4886.
- (19) O. Rixe, W. Ortuzar, M. Alvarez, et al.: Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's anti cancer drug screen panel. *Biochem. Pharmacol.*, 1996; 52: 1855-1865.
- (20) L.R. Wiseman, J.C. Adkins, G.L. Plosker, et al.: Oxaliplatin a review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. *Drugs u. Aging*, 1999; 14: 459-475.
- (21) E. Raymond, S. Faivre, J.M. Woynarowski, et al.: Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Sem. Oncol.*, 1998; 25, 2 (suppl. 5): 4-12.
- (22) A. Vaisman, M. Varchenko, A. Umar, et al.: The role of hMLH I, hMSH3 and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts. *Cancer Res.*, 1998; 58: 3579-3585.
- (23) P. Modrich: Strand-specific mismatch repair in mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 24727-24730.
- (24) R.D. Kolodner: Mismatch repair: mechanism and relationship to cancer susceptibility. *Trends Biochem. Sci.*, 1995; 20: 397-401.
- (25) D. Fink, S. Aebi, S.B. Howell: The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin. Cancer Res.*, 1998; 4: 1-6.
- (26) D. Fink, S. Nebel, P.S. Norris, et al.: The effect of different chemotherapeutic agents on the enrichment of DNA mismatch repair-deficient tumor cells. *Br. J. Cancer*, 1998; 77: 703-708.
- (27) S. Aebi, B. Kurdi-Haidar, R. Gordon, et al.: Loss of DNA mismatch repair in acquired resistance to cisplatin. *Cancer Res.*, 1996; 56: 3087-3090.
- (28) A. Anthony, A.J. McIlwrath, W.M. Gallagher, et al.: Microsatellite instability apoptosis and loss of p 53 function in drug-resistant tumor cells. *Cancer Res.*, 1996; 56: 1374-1381.
- (29) J.T. Drummond, A. Anthony, R. Brown, et al.: Cisplatin and adriamycin resistance are associated with MutLalpha and mismatch repair deficiency in an ovarian tumor cell line. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 19645-19648.
- (30) D. Fink, S. Nebel, P.S. Norris, et al.: Enrichment for DNA mismatch repair-deficient cells during treatment with cisplatin. *Int. J. Cancer*, 1998; 77: 741-746.
- (31) R. Brown, G.L. Hirst, W.M. Gallagher, et al.: hMLH I expression and cellular responses of ovarian tumor cells to treatment with cytotoxic anticancer agents. *Oncogene*, 1997; 15: 45-52.
- (32) P.A. Andrews, J.A. Jones, N.M. Varki, et al.: Rapid emergence of acquired cis-dichlorodiamine platinum (II) resistance in an in vivo model of human ovarian carcinoma. *Cancer Commun.*, 1990; 2: 93-100.
- (33) A.K. Godwin, A. Meister, P.J. O'Dwyer, et al.: High-resistance to cisplatin in ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 3070-3074.
- (34) F. Levi, R. Zidani, J.L. Misset, et al.: Randomized, multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1997; 350: 681-686.

- (35) L. Pendyala, P.J. Creaven: In vitro cytotoxicity, protein binding, red blood cell partitioning, and biotransformation of oxaliplatin. *Cancer Res.*, 1993; 53: 5970-5976.
- (36) E. Raymond, C. Buquet-Fagot, S. Djelloul, et al.: Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG 337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs*, 1997; 8: 876-885.
- (37) E. Raymond, R. Lawrence, E. Izbicka, et al.: Activity of oxaliplatin against human tumor colony-forming units. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4: 1021-1029.
- (38) G. Mathe, Y. Kidani, M. Segiguchi, et al.: Oxaliplatin or 1-OHP, a third-generation platinum complex: an experimental and clinical appraisal and preliminary comparison with cisplatin and carboplatinum. *Biomed. Pharmacother.* 1989; 43: 237-250.
- (39) M. Fukuda, Y. Ohe, F. Kanzawa, et al.: Evaluation of novel platinum complexes, inhibitors of topoisomerase I and II in non-small cell lung cancer (NSCLC) sublines resistant to cisplatin. *Anticancer Res.*, 1995; 15: 393-398.
- (40) G. Mathe, Y. Kidani, M. Noji, et al.: Antitumor activity of 1-OHP in mice. *Cancer Lett.* 1985; 27: 135-143.
- (41) T.A. Dunn, H.J. Schmoll, V. Grünwald, et al.: Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ-cell cancer cell lines. *Invest. New Drugs*, 1997; 15: 109-114.
- (42) N. Zeghari-Squalli, E. Raymond, E. Cvitkovic, et al.: Cellular pharmacology of the combination of the DNA topoisomerase 1 in SN-38 and the diamminocyclohexane platinum derivative oxaliplatin. *Clin. Cancer Res.*, 1999; 5: 1189-1196.
- (43) C. Louvet, E. Raymond, A.M. Coudray, et al.: Antitumor activity of UFT + folinic acid (FA) in combination with oxaliplatin against human HT29 colon cancer xenografts in athymic nude mice. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 1999; 40: 1940.
- (44) S. Faivre, E. Raymond, J.M. Woynarowski, et al.: Supra additive effect of 2', 2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer celllines. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1999; 44: 117-123.
- (45) L.B. Saltz, J.V. Cox, C. Blanke, et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:905-914.
- (46) J.Y. Douillard, D. Cunningham, A.D. Roth, et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
- (47) C.-H. Köhne, E. Van Cutsem, J.A. Wils: Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI Group study 40986. *Proc. Am. Cli. Oncol.* 22: 254, 2003 (suppl; abstr. 1018).
- (48) S. Giacchetti, .B. Perpoint, R. Zidani, et al.: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:136-147.
- (49) A. de Gramont, A. Figer, M. Seymour, et al.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:2938-47.

- (50) A. Grothey, T. Buechele, H. Kroening, et al.: Phase III trial of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (MAYO) vs. weekly oxaliplatin (OXA) plus high dose 24h 5-FU infusion/FA in patients with advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer* 37 Supplement 6, A 954. 2001.
- (51) R.M. Goldberg, D.J. Sargent, R.F. Morton, et al.: A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 23-30.
- (52) H. Bleiberg, A. Di Leo, M.L. Rothenberg, et al.: Mortality Associated With Irinotecan Plus Bolus Fluorouracil/Leucovorin. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20:1145-1146.
- (53) S. Giacchetti, M. Itzhaki, G. Gruia, et al.: Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann. Oncol.* 1999; 10:663-669.
- (54) H.J. Schmoll: Vorwort. *Onkologie* 2002;25(suppl 3): V-VI.
- (55) A. De Gramont, M. Banzi, M. Navarro, et al.: Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: Results of the international randomized mosaic trial. *Proc. Am. Clin. Oncol.* 22: 253, 2003 (suppl; abstr. 1015).
- (56) C. Tournigand, T. Andre, E. Achille, et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1-9.
- (57) S. Hunt, A. Junker: 25. Deutscher Krebskongress. *Der Onkologe* 2002; 6: 625-631.
- (58) A. Junker: Aktuelle Behandlungsoptionen bei gastrointestinalen Tumoren. 5. Internationale Konferenz, Essen, 17./18.09.04. *Der Onkologe* 2005; 3: 315-319.
- (59) J. Hartmann, H. Lipp: Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003; 4: 889-901.
- (60) D. Strickmann D., A. Küng, B.K. Keppler: Application of capillary electrophoresis-mass spectrometry for the investigation of the binding behaviour of Oxaliplatin to 5'-GMP in the presence of the sulphur-containing amino acid L-methionine. *Electrophoresis* 2002; 23: 74-80.
- (61) M.A. Graham, F.L. Graham, D. Greenslade, et al.: Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 1205-1218.
- (62) C. Massari, S. Brienza, M. Rotarski, et al.: Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000; 45: 157-164.
- (63) P. Soulie, E. Raymond, J.L. Misset, et al.: Oxaliplatin: update on an active and safe DACH platinum complex. In: H.M. Pinedo, J.H. Schornagel: *Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy*. 2.Aufl. 1996: 165-174.
- (64) H.P. Lipp: Akute Neuropathien in Verbindung mit dem Zytostatikum Oxaliplatin. *Krankenhauspharmazie* 2005; 5: 153-158.
- (65) F. Grolleau, L. Gamelin, M. Boisdron-Celle, et al.: A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J. Neurophysiol.* 2001; 85:2293-2297.
- (66) J.T. Hartmann, H.P. Lipp: Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003;4: 889-901.

- (67) G. Mariani, O. Garrone, C. Granetto, et al.: Oxaliplatin induced neuropathy: could gabapentin be the answer? *Proc. Am. Cli. Oncol.* 19: 609a, 2000 (suppl; abstr. 2397).
- (68) F. Eckel, R. Schmelz, H. Adelsberger et al.: Prophylaxe der Oxaliplatin-induzierten Neuropathie mit Carbamazepin: eine Pilotstudie. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2002; 127: 78-82.
- (69) P. Laine Cessac: Acute oxaliplatin neurotoxicity dramatically improved with intravenous calcium and magnesium salts. *Therapie* 1998; 53,2: 169-196: ab. 132.
- (70) L. Gamelin, M. Boisdron-Celle, R. Delva, et al. : Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 4055-4061.
- (71) M. Marty: L-OHP Phase I study. Debiopharm/Sanofi Report No. TDU3099, 1989.
- (72) C. Garufi, A. Pietrangeli, S. Brienza, et al.: Electrophysiological evaluation of oxaliplatin neurotoxicity. *Proc. Am. Cli. Oncol.* 18, 1999 (suppl; abstr. 938).
- (73) G. Cavaletti: Long-term peripheral neurotoxicity of cisplatin on patients with successfully treated epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.*, 1994; 14: 1287-1292.
- (74) T. Siegal: Cisplatin-induced peripheral neuropathy frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes and muscle cramps. *Cancer*, 1990; 66: 1117 –1123.
- (75) F. Maindrault-Goebel, C. Tournigand, T. Andre, et al.: Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2004; 15:1210-1214.
- (76) A. Krikorian, J. Vignoud, S. Brienza, et al.: General report on the tolerance of oxaliplatin. Debiopharm Internal Report, September 1994.
- (77) F. Levi, J.L. Misset, G. Mathe, et al.: Phase I study of L-OHP (oxaliplatin): Comparison of 5-day administration by constant rate infusion or by circadian-rhythm modulated infusion. Debiopharm Internal Report, March 1993
- (78) A. Junker, G.J. Wiedemann: Antiemetic guidelines. *JOPP* 1999; 3:125-127.
- (79) U. Jaehde: Klinische Pharmakokinetik. In: U. Jaehde, R. Radziwill, S. Mühlebach, W. Schunack (Hrsg.): *Lehrbuch der Klinischen Pharmazie*. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2003.
- (80) C. Bokemeyer, H. Sauer, H.J. Schmoll: Begleittherapie bei Methotrexat. In: *Kompendium Internistische Onkologie*. 2. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1996.
- (81) W.E. Evans, M.V. Relling, J.H. Rodman, et al.: Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *NEJM* 1998; 338: 499-505.
- (82) M.J. Egorin, D.A. van Echo, S.J. Tipping, et al.: Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res.* 1984; 44: 5432-5438.
- (83) I. Yamauchi, M. Yoshioka, M. Ando, et al.: AUC and myelosuppression in patients with gynecological malignancies treated with intravenous or intraperitoneal administration of carboplatin. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 1994; 29: 1662-1668.
- (84) W.J.F. van der Vijgh: Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 21: 242-261.

- (85) B.T. Sørensen, A. Strömgen, P. Jakobsen, et al.: Renal handling of carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30: 317-320.
- (86) A.H. Calvert, D.R. Newell, L.A. Gumbrell, et al.: Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 258-259.
- (87) C. Chantler: Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using Cr^{51} -EDTA. *J. Clin. Sci.* 1969; 37: 169-190.
- (88) L.J.C. van Warmerdam, S. Rodenhuis, W.W. ten Bokkel Huinink, et al.: The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1995; 121: 478-486.
- (89) H. Derendorf, T. Gramatte, H.G. Schäfer: *Pharmakokinetik*. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2002.
- (90) L. Pusztai, M. Ayers, F.W. Simmans, et al.: Emerging science: Prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete pathologic response to neoadjuvant Paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc. Am. Cli. Oncol.* 22: 1, 2003 (suppl; abstr. 1).
- (91) S. Gurubhagavatula, G. Liu, S. Park, et al.: XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are associated with overall survival (OS) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with platinum chemotherapy. *Proc. Am. Cli. Oncol.* 22: 123, 2003 (suppl; abstr. 491).
- (92) A.C. Pieck: *Pharmakokinetik und Platin-DNA-Adduktbildung von Oxaliplatin*. Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn 2004.
- (93) C. Kloft, H. Appelius, W. Siegert, et al.: Determination of Platinum Complexes in Clinical Samples by a Rapid Flameless Atomic Absorption Spectrometry Assay. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 631-637.
- (94) F. Levi, J. L. Misset, S. Brienza: A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 69: 839-900, 1992.
- (95) A. Bühl, P. Zöfel. In: *SPSS-Version 10 - Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. Addison Wesley Verlag, München, 2000.
- (96) S. Krähenbühl: *Patienten mit Organerkrankungen*. In: U. Jaehde, R. Radziwill, S. Mühlebach, W. Schunack (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Pharmazie*. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2003.
- (97) D.E. Salazar, G.B. Corcoran: Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am. J. Med.* 1988; 84: 1053-1060.
- (98) H. Calvert, I. Judson, W. J. F. Van der Vijgh: Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity. In: P. Workman, and M.A. Graham (eds.), *Cancer Surveys, Vol. 17: Pharmacokinetics and Cancer Chemotherapy*, pp. 189-217. Cold Spring Harbour, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1993.

- (99) M. A. Graham: A clinical metabolism and pharmacokinetic study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil in patients with advanced gastrointestinal cancer. Sanofi Research Report No. PKM2983 (part 2), 1998.
- (100) E. Wasserman, C. Cuvier, F. Lokiec, et al.: Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1751-1759.
- (101) M. Gross-Goupil, F. Lokiec, G. Lopez, et al.: Topotecan preceded by oxaliplatin using a 3 week schedule. A phase I study in advanced cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 1888-1898.
- (102) C. Massari, S. Brienza, M. Rotarski, et al.: Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000; 45: 157-164.
- (103) C. H. Takimoto, S. C. Remick, S. Sharma, et al.: Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute organ dysfunction working group study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2664-2672.
- (104) W. Kern, J. Braess, B. Bottger, et al.: Oxaliplatin pharmacokinetics during a four-hour infusion. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 761-765.
- (105) E. Gamelin, P. Allain: Pharmacokinetic behavior of oxaliplatin in repeated administration at 130 mg/m² every 3 weeks. Debiopharm/Sanofi Report No. BDR3103, 1995.
- (106) J. M. Extra, M. Marty, S. Brienza, et al.: Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Semin. Oncol.* 1998; 25 (Suppl. 5): 13-22.
- (107) J. Allen, M. A. Graham, J. Firth, et al.: Biotransformation and pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 39: 159, 1998.
- (108) J. Allen, M. A. Graham, D. Watson, et al.: A clinical metabolism and pharmacokinetic study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil in patients with advanced gastrointestinal cancer. Sanofi Research Report No. PKM2983 (part 1), 1998.
- (109) M. A. Graham, S. Brienza, J-L. Misset, et al.: Pharmacokinetics of oxaliplatin given in repeated doses of 130 mg/m² by 2 h infusion every three weeks to cancer patients. Sanofi Research Report No. VAR3149, 1998.
- (110) M. A. Graham, E. Gamelin, J-L. Misset, et al.: Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 39: 159, 1998.
- (111) T. Taguchi: The final report of the Phase I clinical study of ACT-078 (oxaliplatin). Debiopharm/Sanofi Research Report No. TDU3131, 1998.
- (112) M. P. Goetz, C. Ehrlichmann, A. J. Windebank, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of two different schedules of oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil and leucovorin in patients with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3761-3769.
- (113) E. Gamelin, A. Le Bouil, M. Boisdrion-Celle, et al.: Cumulative pharmacokinetic study of oxaliplatin administered every three weeks combined with 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3: 891-899.
- (114) J. P. Delord, A. Umlil, R. Guimbaud, et al.: Population pharmacokinetics of oxaliplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2003; 51: 127-131.

- (115) A. M. Graham, G. F. Lockwood, D. Greenslade, et al.: Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 1205-1218.
- (116) D. Schrijvers, M. Highley, E. DeBruyn, et al.: Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 147-153.
- (117) L. Pendyala, P. J. Creaven: In vitro cytotoxicity, protein binding, red blood cell partitioning, and biotransformation of oxaliplatin. *Cancer Res.* 1993; 53: 5970-5976.
- (118) J. M. Gornet, E. Savier, F. Lokiec, et al.: Exacerbation of oxaliplatin neurosensory toxicity following surgery. *Ann. Oncol.* 2002;13:1315-1318.
- (119) A. Junker, A. Kretschmar, U. Böhm, et al.: Therapie eines Patienten mit Darmkrebs. *Med. Monatsschrift Pharm.* 2004; 10: 349-352.
- (120) G. Bastian, A. Barrail, S. Urien: Population pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with metastatic cancer. *Anti Cancer Drugs* 2003; 14:817-824.
- (121) D. Papamichael, S. P. Joel, M. T. Seymour, et al.: Pharmacokinetics interaction between 5-fluorouracil and oxaliplatin. Sanofi Research Report No. INZ3681, 1998.
- (122) F. Lokiec, E. Wasserman, E. Cvitkovic, et al.: Final results of the pharmacokinetic study of both CPT-11 (C) and LOHP (L) in combination during a Phase I trial in gastrointestinal cancer patients. *Proc. Am. Cli. Oncol.* 17: 202, 1998..
- (123) J. L. Misset, P. Allain : Pharmacokinetics, urinary, and fecal excretion of oxaliplatin in cancer patients. Debiopharm/Sanofi Report No. TDR3500, 1995.
- (124) J. Brandl, W. Brian: Investigating the potential for SR96669 to inhibit cytochrome P450 (CYP) enzymes using human liver microsomes in vitro. Sanofi Research Report No. MIH0034, 1998.
- (125) S. Uriens, J. P. Tillement : In vitro binding of oxaliplatin to human serum proteins. Drug interactions. Debiopharm Study Report No. LPH0022, 1995.
- (126) Prüfplan Carbox, Münchener Studienzentrums des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.
- (127) M. L. Rothenberg, A. M. Oza, R. H. Bigelow, et al.: Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim Results of a phase III Trial. *J. Clin. Onc.*; 2003; 11: 2059-2069.
- (128) M.J. Ratain, K.T. Flaherty, W.M. Stadler, et al.: Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *Proc. Am. Cli. Oncol.* 23: 381, 2004 (suppl; abstr. 4501).
- (129) M. L. Citron, D. A. Berry, C. Cirrincione, et al.: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J. Clin. Onc.*; 2003; 1431-1439.
- (130) A.D. Seidman, D. Cirrincione, L. Harris, et a.: CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc. Am. Cli. Oncol.* 23, 2004 (suppl; abstr. 512).

-
- (131) M. Tempero, W. Plunkett, R. van Haperen: Randomized Phase II Comparison of Dose-Intense Gemcitabine: Thirty-Minute Infusion and Fixed Dose Rate Infusion in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J. Clin. Onc.* 2003; 18: 3402-3408.
- (132) C. Tournigand, A. Cervantes, A. Figer: OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer- A GERCOR Study. *J. Clin. Onc.*; 2006; 394-400.

Anhang 1:

1 Toxizitätsevaluierung in Gruppe I

Tab. A1: PNP-Skala, modifiziert nach Levi et al.

Grad 0:	Keinerlei Beschwerden
Grad 1:	Kribbeln/Missempfindungen <u>nur bei Kälte</u> , und wenn weder bei <i>leicht</i> , <i>schwer</i> , noch bei <i>Funktionseinschränkungen</i> in der Tab. A.2 etwas angekreuzt war, Dauer weniger als sieben Tage
Grad 2:	Parästhesien und/oder Dysästhesien, die als „leicht“ bezeichnet wurden, aber dauerhaft waren und nach Berühren der kalten Gegenstände nicht direkt wieder verschwanden, Dauer mindestens bis zum nächsten Therapietag, oder wenn zusätzlich zu den unter 1 angegebenen Symptomen noch kurzzeitig Symptome wie Laryngospasmen/ Atemnot/ kardiale Symptome aufgetreten sind, oder wenn die Missempfindungen beim Berühren von kalten Gegenständen zwar sofort danach wieder verschwinden, aber trotzdem als „schwer“ bezeichnet wurden.
Grad 3:	Parästhesien und/oder Dysästhesien mit unvollständiger Erholung zwischen den Therapietagen, die außerdem als „schwer“ bezeichnet wurden
Grad 4:	Parästhesien und/oder Dysästhesien mit Funktions-einschränkungen

Tab. A2: Patiententabelle zur Erfassung der Neurotoxizität (incl. Einführung für den Patienten)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben sich bereit erklärt, an unserer Untersuchung zu den individuellen Unterschieden der Wirkungen und Nebenwirkungen des Oxaliplatin teilzunehmen. In dieser Untersuchung möchten wir neben der Wirkung auch die Nebenwirkungen erfassen.

Sie sind darüber aufgeklärt, dass es möglicherweise bei Ihnen zu Missempfindungen, besonders beim Berühren kalter Gegenstände kommen kann. Deshalb bitten wir Sie darum, diese Tabelle auszufüllen, wenn Sie zum ersten Mal bei sich solche Symptome feststellen, und sie dann beim nächsten Mal in der Klinik wieder abzugeben. Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Zum ersten Mal aufgetreten (Datum):

	leicht	schwer	mit Funktionseinschränkungen z.B. bei Tätigkeiten, wie gehen, greifen, schreiben
Kribbeln, Missempfindungen			
Missempfindungen beim Berühren von kalten Gegenständen (z.B. Metallgeländer, -klinken)			
Missempfindungen beim tiefen Einatmen/Schlucken			

Weitere Notizen (bitte jeweils mit Datumsangabe):

Tab. A 3: Hämatologische Toxizität und Organtoxizität (modifiziert nach WHO)

Nebenwirkungen	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämoglobin (g/dL)	≥ 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leukozyten (x 10 ⁹ /L)	≥ 4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	<1,0
Thrombozyten (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	75-99	50 - 74	25 - 49	< 25
Bilirubin (mg/dl)	≤0,75	0,76-1,5	1,51-3	3,01-6	>6
AST (U/L)	≤ 13,125	13,2-26,25	27-52,5	53-105	>105
ALT (U/L)	≤ 15	15,12-30	31-60	61-120	>120
Alkalische Phosphatase (U/L)	≤ 143,75	144-289	290-580	581 - 1150	>1150
Kreatinin Mann (mg/dL)	≤ 1	1,001-2	2,001-4	4,001-8	>8
Kreatinin Frau (mg/dL)	≤ 0,875	0,88-1,75	1,76-3,5	3,51-7	>7

Tab. A4: Andere Toxizitätsarten (= Appendix 5 des Studienprotokolls)

Klassifikation von akuter Toxizität nach CTC-Kriterien

Toxizität/ Grad	0=keine	1=gering/ leicht	2=mäßig/ deutlich	3=stark/ ausgeprägt	4=lebensbedrohlich
Übelkeit	Keine	Gering, normale Nahrungsaufnahme	Mäßig, Nahrungsaufnahme Vermindert	Stark, keine Nahrungsaufnahme möglich	–
Erbrechen	Kein	Gering (1x/Tag)	Mäßig (2-5/ Tag)	Stark (6-10x/Tag)	Bedrohlich (>10x/Tag), oder parenterale Ernährung
Diarrhö	Keine	Gering vermehrt im Vergleich zu sonst (2-3 Stühle/Tag)	Mäßig vermehrt (4-6 Stühle/Tag), oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	Stark vermehrt (7-9 Stühle/Tag), oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	Bedrohlich (>10 Stühle/Tag) oder blutige Diarrhö
Schleimhäute/ Mukositis	Normal	Geringes Erythem, Beläge oder Schmerz, keine Therapie nötig	Fleckige, serosanguinöse Mukositis, oder Schmerzen ohne Lokalanästhetikabedarf	Konfluent fibrinöse Mukositis, Ulzeration oder Lokalanästhetika zur Schmerzbehandlung nötig	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie, parenterale Ernährung
Haut/ Unterhaut Lokal	Normal	Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epi-theliolyse (50 %), mäßiges Ödem; lokale Therapie nötig	Ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epi-theliolyse (>50 %) starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig
Haarausfall	Keiner	Minimal, nicht auffallend	Mäßig fleckig; deutlich erkennbar	Komplett, aber reversibel	Komplett und irreversibel
Fieber	Normal	37,1-38,0 °C	38,1-40,0 °C	>40 °C für < 24 Std.	>40 °C für >24 Std. Hypotension
Infektion	Keine	Gering, nicht therapiebedürftig	Mäßig, orale Antibiotika nötig	Stark, i.v. Antibiotika/ Antimykotika	Lebensbedrohliche Sepsis
Allergie	Keine	Vorübergehend; Schüttelfrost und Fieber von < 38,0 °C	Urtikaria, Schüttelfrost, Fieber von > 38,0 °C, leichter Bronchospasmus	Serumkrankheit, Bronchospasmus, parenterale Medikation nötig	Anaphylaxie

2 Toxizitätsevaluierung in Gruppe II und III

Beurteilung der Toxizität nach Klassifikation des National Cancer Institute (NCI), „Common Toxicity Criteria“ (CTC)

Toxizität	Geschlecht	Normbereich	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämatotoxizität							
Hämoglobin (mg/dL)	M:	14,0 - 17,5	≥ 11,0	10,0 - 10,9	8,0 - 9,9	6,5 - 7,9	< 6,5
	F:	12,3 - 15,3					
Leukozyten (x10 ⁹ /L)		4,4 - 11,3	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Granulozyten (x10 ⁹ /L)		2,4 - 6,5	≥ 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Thrombozyten (x10 ⁹ /L)		136 - 409	≥ 100	75 - 100	50 - 74,9	25 - 49,9	< 25
Nephrotoxizität							
Kreatinin (mg/dL)	M:	0,5 - 1,1	Normwerte	< 1,65	1,65 - 3,3	3,3 - 6,6	> 6,6
	F:	0,5 - 0,9		< 1,35	1,35 - 2,7	2,7 - 5,4	> 5,4
Hepatotoxizität							
AST (U/L)	M:	< 18	Normwerte	≤ 45	46 - 90	91 - 380	> 380
	F:	< 15		≤ 38	28 - 75	76 - 300	> 300
ALT (U/L)	M:	< 22	Normwerte	≤ 55	56 - 110	111 - 440	> 440
	F:	< 17		≤ 42	43 - 85	86 - 340	> 340
AP (U/L)	M:	< 180	Normwerte	≤ 450	451 - 900	901 - 3600	> 3600
	F:	< 160		≤ 400	401 - 800	801 - 3200	> 3200
Bilirubin ges. (mg/dL)		< 1,1	Normwerte	< 1,65	1,65 - 3,2	3,3 - 11,0	> 11,0

Andere unerwünschte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Haut- und Schleimhautsymptomatik, Fieber und Alopezie wurden anhand der Patientenakten erfasst und nach den CTC-Kriterien beurteilt.

Anhang 2: Pharmakokinetische Parameter in Gruppe I

Patient I 01

	Zyklus 1			Zyklus 2		
	Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 2,17 h			Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 1,50 h		
	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,13	21,94	27,52	54,50	100,97	1,13
Ultrafiltrat	0,21	9,78	1,53	978,97	552,1	0,30
Vollblut	0,20	32,42	24,41	61,45	169,52	0,69
Zyklus 2						
Plasma	0,09	33,32	48,39	31,00	87,91	1,51
Ultrafiltrat	0,17	12,37	1,55	967,00	737,66	0,36
Vollblut*	-	59,2	100,99	14,85	76,11	1,17

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 02

	Zyklus 1			Zyklus 2		
	Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 2,00 h			Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 1,75 h		
	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,78	41,99	62,22	24,17	45,67	1,58
Ultrafiltrat	0,26	19,74	3,61	415,00	595,31	0,40
Vollblut	1,41	110,62	112,42	13,34	126,42	1,07
Zyklus 2						
Plasma	0,43	88,50	129,20	11,67	87,66	1,97
Ultrafiltrat	0,14	32,04	6,79	221,33	533,69	0,62
Vollblut*						

*: Modellabhängige Auswertung nicht möglich

Patient I 03**Zyklus 1**

Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Zyklus 2

Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 1,67 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,25	26,55	39,74	37,67	85,88	1,12
Ultrafiltrat	0,33	14,76	2,05	731,50	683,17	0,34
Vollblut	0,96	79,81	112,35	13,35	91,68	1,22
Zyklus 2						
Plasma	0,09	29,40	43,79	34,33	86,50	1,21
Ultrafiltrat	0,27	16,00	1,72	868,17	897,77	0,31
Vollblut	0,75	125,78	235,50	6,37	69,15	1,60

Patient I 04**Zyklus 1**

Dosis: 80 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

Zyklus 2

Dosis: 80 mg, Infusionsdauer: 2,42 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,12	73,79	105,58	12,67	80,27	1,19
Ultrafiltrat	0,18	15,86	1,74	767,17	917,01	0,16
Vollblut	0,36	177,89	322,21	4,14	63,59	1,55
Zyklus 2						
Plasma	0,17	48,20	81,73	16,33	65,60	1,37
Ultrafiltrat	0,22	12,98	1,40	952,17	836,34	0,18
Vollblut	0,90	75,59	166,12	8,03	52,2	1,86

Patient I 05**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,58 h

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,50 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,14	41,07	60,19	27,67	97,07	1,51
Ultrafiltrat	0,17	14,84	2,85	584,33	562,38	0,55
Vollblut	0,26	76,81	114,85	14,51	96,06	1,35
Zyklus 2						
Plasma	0,25	37,71	52,03	32,00	102,92	1,46
Ultrafiltrat	0,20	18,40	3,11	535,17	642,41	0,60
Vollblut	0,45	72,16	141,36	11,79	73,39	1,65

Patient I 06**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 80 mg, Infusionsdauer: 2,17 h

Dosis: 80 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,20	32,80	51,19	26,00	72,62	1,46
Ultrafiltrat	0,24	23,84	4,07	328,00	508,42	0,55
Vollblut*	-	48,7	98,18	13,58	57,26	1,38
Zyklus 2						
Plasma	0,37	77,26	149,71	8,91	0,059	1,79
Ultrafiltrat	0,33	24,46	3,84	347,67	596,72	0,45
Vollblut*	-	75,04	202,50	6,58	42,77	1,85

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 07**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 95 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

Dosis: 95 mg, Infusionsdauer: 1,25 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,24	47,50	66,70	20,09	81,43	1,40
Ultrafiltrat	0,23	20,46	3,75	421,94	576,40	0,51
Vollblut	0,21	72,13	104,08	12,87	79,92	1,28
Zyklus 2						
Plasma	0,56	35,88	88,25	17,94	55,16	2,23
Ultrafiltrat	0,30	36,99	5,06	313,19	948,87	0,30
Vollblut*	-	61,70	178,46	8,87	47,38	1,99

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 08**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 60 mg, Infusionsdauer: 1,48 h

2. Zyklus wurde wegen Unverträglichkeit der Therapie nicht mehr durchgeführt.

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	1,24	37,28	22,82	43,82	137,57	0,65
Ultrafiltrat	0,24	18,91	1,84	544,50	772,58	0,23
Vollblut*						

*: Modellabhängige Auswertung nicht möglich

Patient I 09**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 85 mg, Infusionsdauer: 2,17 h

Dosis: 85 mg, Infusionsdauer: 1,83 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,43	30,97	35,49	39,92	103,84	1,23
Ultrafiltrat	0,23	11,99	2,39	591,83	435,34	0,40
Vollblut	0,31	31,34	42,58	33,27	89,32	1,12
Zyklus 2						
Plasma	0,15	37,04	80,92	17,51	55,45	2,00
Ultrafiltrat	0,20	17,71	3,40	416,57	471,98	0,59
Vollblut*	-	725,88	2355,56	0,60	37,79	2,25

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 10**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 80 mg, Infusionsdauer: 1,25 h

Dosis: 81 mg, Infusionsdauer: 1,25 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,50	53,50	78,97	16,88	77,44	1,50
Ultrafiltrat	0,18	25,90	3,74	356,62	714,33	0,39
Vollblut*	-	97,73	213,30	6,25	52,88	1,51
Zyklus 2						
Plasma	0,32	55,29	86,35	15,63	73,42	2,28
Ultrafiltrat	0,25	23,87	2,94	459,64	791,81	0,44
Vollblut*	-	131,89	312,21	4,32	49,36	1,64

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 11**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,67 h

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,50 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,19	28,16	45,81	36,38	86,60	1,73
Ultrafiltrat	0,25	21,91	3,45	482,48	715,70	0,53
Vollblut	0,22	86,93	157,45	10,59	79,44	1,49
Zyklus 2						
Plasma	0,15	30,16	52,93	31,49	81,28	1,58
Ultrafiltrat	0,26	26,13	3,57	467,15	889,98	0,45
Vollblut	-	223,96	568,58	2,93	56,83	1,76

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 12**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 120 mg, Infusionsdauer: 1,80 h

Dosis: 120 mg, Infusionsdauer: 2,33 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma*	-	27,17	40,91	48,90	114,98	1,02
Ultrafiltrat	0,20	20,18	2,35	851,26	1159,32	0,35
Vollblut	0,22	114,85	194,06	10,31	102,28	1,35
Zyklus 2						
Plasma*	-	21,15	32,79	60,99	11,64	1,03
Ultrafiltrat	0,21	18,52	2,67	749,80	961,32	0,31
Vollblut*	-	88,86	207,62	9,63	74,10	1,60

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 13**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,25 h

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,50 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,28	37,16	41,02	40,63	128,03	1,38
Ultrafiltrat	0,27	34,08	3,71	449,25	1.154,87	0,45
Vollblut*	-	52,64	62,58	26,63	121,36	0,82
Zyklus 2						
Plasma	0,36	33,50	40,59	41,06	117,15	1,23
Ultrafiltrat	0,22	24,84	3,04	547,49	983,21	0,40
Vollblut	0,12	134,35	195,28	8,53	99,12	1,18

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 14**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 110 mg, Infusionsdauer: 1,58 h

2. Zyklus wurde nach einer notfallmäßigen Operation wegen Darmverschluss nicht mehr durchgeführt.

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,29	22,25	29,90	61,31	116,36	1,17
Ultrafiltrat	0,27	27,87	4,47	410,08	926,46	0,29
Vollblut	0,20	37,72	43,87	41,79	135,84	0,92

Patient I 15**Zyklus 1**

Dosis: 95 mg, Infusionsdauer: 1,67 h

Zyklus 2

Dosis: 50 mg, Infusionsdauer: 1,25 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,24	30,77	45,31	34,94	91,55	1,43
Ultrafiltrat	0,23	27,42	3,54	447,01	914,79	0,36
Vollblut	0,21	68,72	88,52	17,89	106,09	1,04
Zyklus 2						
Plasma	0,20	36,60	30,64	27,20	84,92	0,92
Ultrafiltrat	0,23	39,67	3,25	256,26	769,59	0,36
Vollblut*	-	243,80	355,01	2,35	49,54	1,01

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 16**Zyklus 1**

Dosis: 75 mg, Infusionsdauer: 1,00 h

Zyklus 2

Dosis: 75 mg, Infusionsdauer: 1,42 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma*	-	18,19	115,16	10,85	17,08	4,31
Ultrafiltrat*	-	18,95	3,12	401,22	658,256	0,11
Vollblut	0,22	21,44	103,96	11,80	21,83	3,62
Zyklus 2						
Plasma*	-	18,15	141,95	8,81	13,83	5,28
Ultrafiltrat*	-	12,14	2,37	526,91	553,82	0,13
Vollblut*	-	17,69	93,97	13,30	20,37	3,58

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 17**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 85 mg, Infusionsdauer: 1,63 h

Dosis: 85 mg, Infusionsdauer: 1,58 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma*	-	26,83	37,28	38,00	88,25	0,94
Ultrafiltrat	0,21	19,82	2,75	515,05	723,47	0,39
Vollblut*	-	34,59	43,56	32,52	98,23	0,85
Zyklus 2						
Plasma	0,15	33,01	65,04	21,78	45,09	12,35
Ultrafiltrat	0,20	23,36	4,58	309,29	455,34	0,67
Vollblut*	-	68,37	135,12	10,48	62,04	1,36

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 18**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 85 mg, Infusionsdauer: 1,17 h

Dosis: 85 mg, Infusionsdauer: 1,11 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,40	42,57	56,57	25,04	90,99	1,49
Ultrafiltrat*	0,26	330,94	42,14	33,62	951,54	0,49
Ultrafiltrat*	-	20,62	4,63	305,93	546,09	0,15
Vollblut	0,41	44,09	48,21	29,38	111,38	0,96
Zyklus 2						
Plasma	0,22	43,80	74,58	19,00	71,11	2,00
Ultrafiltrat	0,24	29,04	5,21	271,71	557,9	0,94
Vollblut*	-	133,94	359,83	3,94	45,65	1,86

Ultrafiltrat*: Auswertung mit Zwei-Kompartiment-Modell

Ultrafiltrat*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell, das hier zu plausibleren Werten führte.

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient I 19**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 0,98 h

Dosis: 90 mg, Infusionsdauer: 1,60 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cl (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,44	51,76	53,78	27,89	123,21	1,32
Ultrafiltrat*	0,28	216,06	24,31	61,70	1126,47	0,61
Ultrafiltrat*	-	20,07	4,01	374,42	650,64	0,14
Vollblut	0,64	75,99	60,41	24,83	161,66	0,95
Zyklus 2						
Plasma	0,16	36,54	51,97	28,86	89,85	1,47
Ultrafiltrat	0,23	26,56	3,94	380,70	756,48	0,42
Vollblut	0,35	83,22	180,41	8,31	59,76	1,73

* Auswertung mit Zwei-Kompartiment-Modell

* Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell, das hier zu plausibleren Werten führte.

Patient I 20**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,67 h

Dosis: 100 mg, Infusionsdauer: 1,90 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,19	32,41	43,00	38,76	106,12	1,50
Ultrafiltrat	0,20	10,49	3,06	544,57	398,70	0,51
Vollblut	0,18	60,26	98,25	16,96	87,86	1,52
Zyklus 2						
Plasma	0,19	32,41	43,00	38,76	106,12	1,50
Ultrafiltrat	0,19	9,69	2,66	627,14	399,99	0,48
Vollblut	0,18	146,76	276,35	6,03	76,42	1,67

Patient I 21**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 95 mg, Infusionsdauer: 1,63 h

2. Zyklus wurde wegen Praxiswechsel
nicht mehr durchgeführt.

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,23	38,65	64,71	24,47	80,91	1,59
Ultrafiltrat	0,19	13,74	2,77	571,44	530,53	0,49
Vollblut	0,16	51,27	91,25	17,35	76,88	1,31

Anhang 3: Pharmakokinetische Parameter in Gruppe II

Patient II 01

Zyklus 1

Dosis: 200 mg, Infusionsdauer: 1,72 h

Zyklus 5

Dosis: 200 mg, Infusionsdauer: 1,93 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,11	27,40	73,60	45,29	80,01	12,32
Ultrafiltrat*	-	10,35	3,13	1066,34	954,99	0,20
Vollblut	0,06	37,26	93,51	35,65	76,58	19,32
Zyklus 5						
Plasma	0,28	30,53	78,36	42,54	110,03	2,56
Ultrafiltrat	0,32	23,14	4,74	703,81	1042,42	0,74
Vollblut	0,14	54,55	168,81	19,75	92,53	2,77

* : Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient II 03

Zyklus 7

Dosis: 150 mg, Infusionsdauer: 0,75 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 7						
Plasma	0,07	24,15	90,69	27,57	56,84	4,19
Ultrafiltrat	0,30	234,41	58,27	42,91	854,18	1,37
Vollblut	0,46	46,74	151,98	16,45	66,03	3,32

Patient II 04**Zyklus 2**

Dosis: 160 mg, Infusionsdauer: 1,92 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 2						
Plasma	0,09	36,46	92,59	28,80	87,22	3,61
Ultrafiltrat	0,11	2,40	3,69	722,96	44,27	1,63
Vollblut*	-	5,49	16,36	163,02	77,50	1,83

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Patient II 05**Zyklus 3**

Dosis: 200 mg, Infusionsdauer: 1,83 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 3						
Plasma	0,1	38,42	98,48	33,85	88,84	12,75
Ultrafiltrat	0,09	14,58	17,58	189,65	32,82	8,45
Vollblut	0,14	110,35	253,76	13,14	121,41	6,02

Patient II 06**Zyklus 2**

Dosis: 200 mg, Infusionsdauer: 1,72 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 2						
Plasma*	-	30,17	85,42	39,02	101,90	1,92
Ultrafiltrat	0,28	33,79	8,53	390,70	1051,66	0,56
Vollblut	1,92	141,16	286,88	11,62	140,92	1,98

*: Auswertung mit Ein-Kompartiment-Modell

Anhang 4: Pharmakokinetische Parameter in Gruppe III

Patient III 01

Zyklus 1

Dosis: 215 mg, Infusionsdauer: 1,85 h

Zyklus 2

Zyklus 2 wurde nicht durchgeführt.

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,11	30,48	141,20	12,50	31,94	4,24
Ultrafiltrat	0,09	16,46	10,44	168,67	179,69	1,70
Vollblut	0,08	32,90	172,00	10,17	28,60	4,14

Patient III 03

Zyklus 1

Dosis: 250 mg, Infusionsdauer: 2,25 h

Zyklus 2

Dosis: 250 mg, Infusionsdauer: 2,03 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,40	39,24	117,67	17,33	57,04	5,25
Ultrafiltrat	0,15	13,62	7,41	276,17	208,32	2,31
Vollblut	0,32	47,70	122,00	16,83	68,10	3,90
Zyklus 2						
Plasma	0,78	40,98	133,28	15,33	53,42	4,45
Ultrafiltrat	0,29	14,81	7,03	291,17	242,37	2,44
Vollblut	0,83	59,30	171,00	12,00	60,60	3,65

Patient III 04**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 2,03 h

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,47	28,99	84,74	22,17	53,78	3,26
Ultrafiltrat	0,19	15,70	8,21	229,33	238,62	1,22
Vollblut	0,56	44,50	106,00	17,83	66,10	4,62
Zyklus 2						
Plasma	0,56	37,88	141,55	13,33	42,74	4,88
Ultrafiltrat	0,28	16,74	8,24	228,33	230,98	2,48
Vollblut	0,76	53,10	165,00	11,33	51,50	4,07

Patient III 05**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 1,97 h

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 2,50 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,09	24,78	85,67	22,00	44,90	5,69
Ultrafiltrat	0,15	16,35	10,21	184,33	146,68	3,60
Vollblut	0,09	39,10	122,00	15,33	51,10	2,51
Zyklus 2						
Plasma	0,27	34,10	101,58	18,50	53,01	3,13
Ultrafiltrat	0,18	20,28	8,46	222,67	276,67	1,54
Vollblut	0,42	38,40	144,00	13,00	42,60	3,32

Patient III 13**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,47	46,73	141,18	12,83	50,16	4,23
Ultrafiltrat	0,50	32,32	11,22	160,50	369,29	1,71
Vollblut	0,59	64,80	187,00	9,67	53,30	3,37
Zyklus 2						
Plasma	2,60	55,50	177,40	9,83	47,73	n.b.
Ultrafiltrat	0,40	30,63	11,51	156,50	328,22	n.b.
Vollblut	1,22	68,50	235,00	7,67	44,60	5,70

n.b. nicht bestimmbar

Patient III 15**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 1,67 h

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,32	34,84	90,36	23,50	69,12	3,05
Ultrafiltrat	0,19	20,51	8,71	244,17	337,22	1,38
Vollblut	0,31	45,90	122,00	17,50	68,50	2,63
Zyklus 2						
Plasma	0,28	43,13	121,73	17,50	63,24	3,98
Ultrafiltrat	0,22	21,05	8,35	255,00	295,88	1,81
Vollblut	0,24	59,30	207,00	10,33	52,10	3,61

Patient III 16**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 210 mg, Infusionsdauer: 1,83 h

Zyklus II wurde nicht durchgeführt.

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,63	41,81	131,05	13,17	46,25	3,53
Ultrafiltrat	0,29	20,54	8,89	193,33	251,87	1,34
Vollblut	0,49	58,30	164,00	10,50	52,30	2,68

Patient III 22**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,29	26,89	74,04	25,33	56,68	6,31
Ultrafiltrat	0,24	18,93	6,06	310,67	290,59	3,66
Vollblut	0,30	39,00	85,30	22,00	72,80	3,76
Zyklus 2						
Plasma	0,23	31,93	89,67	21,00	56,39	3,99
Ultrafiltrat	0,21	15,24	4,95	380,00	270,21	1,81
Vollblut	0,14	41,80	102,00	18,50	65,80	2,71

Patient III 23**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 240 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 240 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,17	39,05	131,42	15,00	48,77	9,91
Ultrafiltrat	0,18	13,11	7,80	251,83	145,57	6,77
Vollblut	0,23	50,90	131,00	15,00	64,60	5,46
Zyklus 2						
Plasma	0,40	38,61	146,90	13,33	43,13	6,79
Ultrafiltrat	0,21	12,25	6,31	311,50	139,54	3,30
Vollblut	0,85	85,70	255,00	7,67	56,70	4,36

Patient III 24**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus I						
Plasma	0,39	37,52	86,53	24,67	76,54	4,65
Ultrafiltrat	0,21	15,60	6,43	331,17	255,99	2,46
Vollblut	0,13	49,80	126,00	16,83	70,70	3,32
Zyklus II						
Plasma	0,50	34,15	142,63	15,00	42,70	4,51
Ultrafiltrat	0,33	12,06	7,38	288,33	208,39	1,14
Vollblut	1,41	72,50	218,00	9,83	60,10	3,08

Patient III 25**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 234 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 234 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,19	21,20	96,10	20,00	35,10	11,57
Ultrafiltrat	0,21	29,35	17,17	111,50	214,76	8,70
Vollblut	0,28	33,51	108,20	16,5	46,62	7,41
Zyklus 2						
Plasma	0,40	32,94	257,77	7,50	20,80	7,74
Ultrafiltrat	0,11	22,58	10,93	175,17	297,51	1,37
Vollblut	0,18	36,11	219,19	8,17	25,13	4,78

Patient III 26**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 1,98 h

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 1,97 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,31	35,00	101,36	17,83	50,91	5,87
Ultrafiltrat	0,22	15,51	7,51	239,67	173,30	3,41
Vollblut	0,38	121,71	237,94	7,00	73,87	3,11
Zyklus 2						
Plasma	0,10	18,43	79,68	22,67	34,02	5,74
Ultrafiltrat	0,17	13,88	8,26	217,83	132,97	3,45
Vollblut	0,13	39,65	119,84	14,00	46,94	3,45

Patient III 27**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 250 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

Dosis: 250 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,08	26,68	117,79	17,33	38,68	7,98
Ultrafiltrat	0,12	12,69	8,23	248,67	159,46	5,43
Vollblut	0,11	39,10	140,54	12,5	41,47	4,89
Zyklus 2						
Plasma	0,14	26,74	126,54	16,17	36,16	12,57
Ultrafiltrat	0,14	15,22	8,83	231,67	123,28	10,65
Vollblut	0,03	38,83	199,20	9,67	31,53	7,37

Patient III 28**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

Zyklus 2 wurde nicht durchgeführt.

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,09	22,80	100,85	17,83	33,68	7,67
Ultrafiltrat	0,16	14,15	9,86	182,50	127,08	4,80
Vollblut	0,23	40,22	110,62	15,17	51,68	4,15

Patient III 29**Zyklus 1****Zyklus 2I**

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,10	23,42	73,39	29,00	55,51	5,90
Ultrafiltrat	0,17	15,80	6,37	334,33	296,15	1,48
Vollblut	0,05	45,46	167,89	11,83	46,21	1,48
Zyklus 2						
Plasma	0,60	48,34	151,80	14,00	57,51	3,70
Ultrafiltrat	0,19	18,46	5,78	368,33	379,70	1,20
Vollblut	0,04	40,72	153,90	12,83	45,11	3,20

Patient III 30**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 2,25 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,25	38,90	111,19	16,17	53,00	5,91
Ultrafiltrat	0,28	15,82	9,22	195,17	158,26	7,32
Vollblut	0,49	69,40	269,34	6,17	37,01	6,23
Zyklus 2						
Plasma	0,17	29,23	99,64	18,00	43,76	4,86
Ultrafiltrat	0,35	16,30	7,39	243,67	207,45	1,32
Vollblut	0,06	45,46	202,79	8,33	32,15	4,51

Patient III 31**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,32	30,38	84,24	25,33	63,42	5,79
Ultrafiltrat	0,21	17,18	7,60	280,17	246,11	4,04
Vollblut	0,15	41,52	100,61	19,67	69,50	2,32
Zyklus 2						
Plasma	0,02	31,13	107,81	19,67	50,93	5,40
Ultrafiltrat	0,12	14,77	7,91	269,17	180,95	3,02
Vollblut	0,10	23,19	65,63	30,17	57,73	3,54

Patient III 32**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 250 mg, Infusionsdauer: 2,17 h

Dosis: 250 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	1,93	34,0	187,77	10,83	30,44	5,93
Ultrafiltrat	0,16	15,14	5,77	354,50	359,13	1,03
Vollblut	0,19	30,50	151,98	12,67	32,61	4,29
Zyklus 2						
Plasma	2,82	39,71	206,83	9,83	31,06	6,42
Ultrafiltrat	0,23	16,17	5,59	366,17	371,75	0,84
Vollblut	0,54	32,71	184,42	10,33	29,02	4,36

Patient III 33**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 220 mg, Infusionsdauer: 2,17 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,18	28,60	110,77	16,33	38,98	4,32
Ultrafiltrat	0,26	23,38	9,10	197,83	254,30	1,71
Vollblut	1,38	38,95	115,48	15,50	n.b.	n.b.
Zyklus 2						
Plasma	0,37	34,20	107,48	16,67	47,82	4,71
Ultrafiltrat	0,16	15,65	7,74	232,50	171,66	2,95
Vollblut	0,17	42,91	155,49	10,83	n.b.	n.b.

n.b. nicht bestimmbar

Patient III 34**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 2,08 h

Dosis: 230 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,25	31,10	117,89	16,00	41,33	8,40
Ultrafiltrat	0,16	17,39	9,20	204,50	178,90	6,26
Vollblut	0,31	46,63	150,39	11,67	46,07	6,27
Zyklus 2						
Plasma	2,19	75,74	295,90	6,33	39,57	8,15
Ultrafiltrat	0,13	42,50	16,55	113,67	369,68	2,06
Vollblut	1,79	81,00	310,96	5,67	38,42	5,56

Patient III 35**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 260 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	*	*	*	*	*	*
Ultrafiltrat	*	*	*	*	*	*
Vollblut	*	*	*	*	*	*
Zyklus 2						
Plasma	*	*	*	*	*	*
Ultrafiltrat	*	*	*	*	*	*
Vollblut	*	*	*	*	*	*

* Die Konzentrationen nach 1 und 2 h waren ungewöhnlich hoch, was vermutlich auf eine Kontamination zurückzuführen ist. Eine sinnvolle Datenanalyse war somit nicht möglich.

Patient III 36**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 240 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 240 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,47	43,75	101,62	19,93	71,70	3,62
Ultrafiltrat	0,25	17,86	5,67	346,33	348,97	1,97
Vollblut	0,24	97,01	296,39	6,17	51,58	3,53
Zyklus 2						
Plasma	0,05	37,05	87,60	22,50	70,05	17,82
Ultrafiltrat	0,19	16,92	7,52	261,33	153,96	2,98
Vollblut	0,41	64,24	258,40	7,17	39,10	4,04

Patient III 37**Zyklus 1****Zyklus 2**

Dosis: 240 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

Dosis: 240 mg, Infusionsdauer: 2,00 h

	$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Zyklus 1						
Plasma	0,61	43,12	88,25	22,33	80,71	2,67
Ultrafiltrat	0,27	18,45	4,90	401,17	396,09	1,39
Vollblut	1,05	68,07	133,30	13,83	33,91	2,18
Zyklus 2						
Plasma	0,36	31,75	85,34	23,00	60,46	4,78
Ultrafiltrat	0,22	15,76	6,13	320,67	216,25	2,41
Vollblut	0,38	46,97	132,83	13,83	54,81	3,89

Lebenslauf

Annette Junker, geb. Hackenberg

Jetzige Position: stellvertretende Leiterin der Apotheke
des Sana Klinikums Remscheid GmbH,
akademisches Lehrkrankenhaus der
Ruhruniversität Bochum

Persönliche Daten:

Geburtstag: 16.11.1962

Geburtsort: Wermelskirchen

Familienstand: verheiratet mit Dr. med. Uwe Junker,
Töchter Britta und Sonja (* 21.12.88)

Schulbildung: 1969-1973 Grundschule Mitte in
Wermelskirchen

1973-1982 Städtisches Gymnasium in Wermelskirchen,
Erwerb der allgemeinen Hochschulreife 1982

Studium: 1982-1986 Pharmaziestudium an der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Juli 1987 Approbation als Apothekerin

Berufspraxis: Juni 1986 - Dezember 1986: Erster Teil des praktischen
Jahres in der Bergischen Apotheke, Remscheid
Januar 1987 – Mai 1987: Zweiter Teil des praktischen
Jahres in der Klinikapotheke Remscheid

Mai 2000 Anerkennung als Fachapothekerin für Klinische
Pharmazie durch die Apothekerkammer Nordrhein

Januar 2002 Anerkennung als Apothekerin für
Onkologische Pharmazie durch die Apothekerkammer
Nordrhein und Berufung in deren Prüfungsausschuss für
die zertifizierte Fortbildung Onkologische Pharmazie

Januar 2003 Anerkennung als EFQM-Assessor der Sana Kliniken-Gesellschaft mbH auf der Basis der Ausbildung zum European Quality Award-Assessor in Lizenz der European Foundation for Quality Management

Seit 2001 QM-Beauftragte im Zertifizierungsprozess der Abteilung zur zentralen Zytostatika-Herstellung der Apotheke.

Seit 2004: Leitung der Projektgruppe *Verfahrensweisen in der Onkologie* im Sana Klinikum Remscheid

2005/2006: Mitarbeit an der Zertifizierung des Sana Klinikums Remscheid und der Städtischen Kliniken Solingen zum Bergischen Brustzentrum

Seit 2006: persönliche Ermächtigung der Apothekerkammer Nordrhein zur Weiterbildung im Gebiet Klinische Pharmazie

Hospitationen: Stationshospitationen im Sana Klinikum Remscheid:

- März/April 1999: Schmerzambulanz
- April/Mai 1999: Medizinische Klinik I
- Mai/Juni 1999: Medizinische Klinik II

Hospitationen in anderen Krankenhäusern:

- Dezember 1999: Sterilherstellung in Lüdenscheid, Krankenhäuser des Märkischen Kreises GmbH
- Januar 2004: Onkologische und Klinische Pharmazie im Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australien und anderen Krankenhäusern im Großraum Sydney

Mitglied in Berufsverbänden / Fachgesellschaften:

- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)
- Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)
- Europäische Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (ESOP)
- Central European Society of Anticancer Drug Research (CESAR)

Zusatz-Qualifikationen/Aktivitäten:

- seit 1996 freier Fachjournalist für verschiedene pharmazeutische und medizinische Journale
- 1999-2004: Chefredakteurin der Onkologischen Pharmazie, Organ der deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie
- seit 2000 Mitglied im editorial board des *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, dem offiziellen Organ der *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*