

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. T. Gress
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Korrelation der Pharmakokinetik von Etoposid aus
Etoposidphosphat mit klinischen Parametern**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Sarah Ortrud Konert
geborene Krämer
aus Heidelberg

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am
11. Mai 2006
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. M. Wolf
Correferent: Prof. Dr. T. Gudermann

Für Markus

1	EINLEITUNG	2
2	GRUNDLAGEN	3
2.1	MEDIKAMENTÖSE TUMORTHERAPIE	3
2.2	EINTEILUNG DER ZYTOSTATIKA.....	5
2.3	ETOPOSIDPHOSPHAT	6
2.3.1	<i>Herkunft</i>	6
2.3.2	<i>Chemie</i>	11
2.3.3	<i>Pharmakokinetik</i>	13
2.3.4	<i>Pharmakodynamik</i>	16
2.3.5	<i>Kontraindikationen</i>	21
2.3.6	<i>Dosierung</i>	22
3	PATIENTEN	23
4	METHODEN.....	26
4.1	PROBENENTNAHME.....	27
4.2	ZUGABE DES INTERNEN STANDARDS TENIPOSID.....	27
4.3	AUFBEREITUNG DER PROBEN.....	28
4.3.1	<i>Extraktion</i>	28
4.3.2	<i>Dünnschichtchromatographie (DC)</i>	29
4.4	MATRIXPRÄPARATION DES TARGETS.....	30
4.5	252-CF-PDMS.....	31
5	ERGEBNISSE	36
6	BERECHNUNG DER PHARMAKOKINETISCHEN PARAMETER.....	37
7	AUSWERTUNG / STATISTIK.....	42
7.1	METHODIK: ÜBERPRÜFUNG VON ZUSAMMENHÄNGEN ZWISCHEN DEN VARIABLEN	42
7.2	AUSWERTUNG.....	43
7.2.1	<i>Mittelwerte und Standardabweichungen</i>	43
7.2.2	<i>Korrelation der Pharmakokinetik von Etoposid aus Etoposidphosphat mit klinischen Parametern</i>	44
8	DISKUSSION.....	52
8.1	ALTER.....	52
8.2	NIERENFUNKTION	55
8.3	LEBER	57
8.4	ALKALISCHE PHOSPHATASE	64
9	ZUSAMMENFASSUNG	67
10	LITERATURVERZEICHNIS	69
11.2	AKADEMISCHE LEHRER	96
11.3	DANKSAGUNG.....	97

1 EINLEITUNG

Bei der Behandlung maligner Erkrankungen spielen zytotoxische Substanzen neben operativer Therapie und Radiatio eine entscheidende Rolle. In den letzten Jahren hat sich das Spektrum von Tumorerkrankungen, die ein signifikantes Ansprechen auf eine zytostatische Therapie zeigen, durch Entdeckung und Modifizierung meist pflanzlicher antineoplastischer Substanzen stark erweitert.

Das Hauptproblem der Anwendung von Zytostatika liegt dabei in ihrem sehr schmalen therapeutischen Bereich. Oft treten toxische, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen schon bei der therapeutisch notwendigen Dosis auf.

Die meisten Zytostatika werden nach Körperoberfläche dosiert, mit einer Modifizierung der Dosis nach erzielter Knochenmarkstoxizität.

Gerade bei schwerkranken Patienten liegen jedoch oft organische Insuffizienzen vor, die zu veränderter Metabolisierung und Elimination der antineoplastischen Substanz führen können. Folge ist eine erhöhte Exposition gegenüber der Substanz mit erhöhtem Risiko von toxischen Nebenwirkungen.

Es ist daher wichtig, die Beeinflussung der Pharmakokinetik eines Zytostatikums durch bestimmte Patientenfaktoren zu kennen. Nachfolgend können auf der Grundlage von pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Zusammenhängen Richtlinien zur Dosismodifikation festgelegt werden.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welche Veränderungen des pharmakokinetischen Verhaltens von Etoposid aus Etoposidphosphat sich ergeben bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Leberinsuffizienz, mit zunehmendem Alter und bei erhöhter alkalischer Phosphatase (die für die Umwandlung von Etoposidphosphat zum eigentlichen Wirkstoff Etoposid verantwortlich ist).

Die geschieht vor allem im Hinblick auf eine möglichst optimale Dosisfindung für den einzelnen Patienten, so daß bei möglichst geringer Toxizität eine möglichst große antineoplastische Wirksamkeit erreicht werden kann.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Medikamentöse Tumorthherapie

Zytostatika gehören einer chemisch heterogenen Gruppe von Substanzen an, die in der Tumorthherapie zum Einsatz kommen. Sie greifen unspezifisch über unterschiedliche Mechanismen in Stoffwechselforgänge des Zellzyklus ein, vor allem in die DNA-Synthese und die DNA-Replikation, und führen dadurch zum Tod einer Zelle. Folglich sind besonders Zellen, die sich in einer aktiven Replikationsphase befinden, gegenüber einer Chemotherapie empfindlich (s. *Tabelle 1*). Da Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen eine stark erhöhte Teilungsrate zeigen, ist die toxische Wirkung der Zytostatika in malignem Gewebe besonders stark ausgeprägt, betrifft jedoch leider auch andere rasch proliferierende Gewebe des Organismus. Dadurch erklärt sich die starke Schädigung z.B. des blutbildenden Systems des Knochenmarks, der intestinalen Schleimhaut und der Keimzellen unter zytostatischer Therapie. Es resultieren schwere Nebenwirkungen wie Hemmung der Hämatopoese, Schwächung der Infektabwehr durch Immunsuppression, gastrointestinale Beschwerden und Störungen der Spermatogenese bzw. der Follikelreifung. Meist ist eine Leuko- und Thrombozytopenie mit ihren Komplikationen limitierender Faktor der Therapie, während sich eine Anämie oft nur langsam entwickelt. Die immunsuppressive Wirkung zytostatischer Substanzen lässt sich bei Immunerkrankungen und anderen Indikationen nutzen, ist aber in der Tumorthherapie unerwünscht, da sie die körpereigene Tumorabwehr schwächt.

<p>G1: RNA-Synthese, Protein- und Nukleotidsynthese S: DNA-Verdoppelung G2: Intervall zwischen Verdoppelung und Mitose, Synthese der Zellstrukturen G0: (inkonstant) Ruhephase, Zellen sind unangreifbar M: Ausbildung der Mitosespindel, Zellteilung</p>
--

Tabelle 1: Zellzyklusphasen (Preiß 00)

Grundsätzlich lassen sich folgende Indikationen einer zytostatischen Therapie klassifizieren (Holz 96):

- Primäre Chemotherapie:
zur Behandlung von fortgeschrittenen chemotherapiesensiblen Tumoren; Ziel ist eine komplette Remission
- Salvagetherapie:
nach Versagen der Induktionstherapie
- adjuvante Chemotherapie:
zur Vermeidung eines Rezidivs nach einer potentiell kurativen lokalen Therapie (Operation/ Radiatio)
- neoadjuvante Chemotherapie:
zur Tumorreduktion oder zur Verhinderung einer frühen Metastasierung vor einer potentiell kurativen lokalen Therapie
- Chemotherapie innerhalb eines kombinierten, multimodalen Ansatzes

Das Ansprechen auf ein bestimmtes Zytostatikum hängt einerseits von der unterschiedlichen Empfindlichkeit der einzelnen Tumorarten auf die verschiedenen Substanzen ab. Andererseits spielt auch die Phase des Zellteilungszyklus, in der sich die Zellen befinden, eine Rolle, da Zytostatika zum Teil phasenspezifisch wirken. Durch Einsatz einer Polychemotherapie, bei der verschiedene antineoplastische Substanzen, die über unterschiedliche Angriffsmechanismen wirken, kombiniert werden, kann versucht werden, möglichst viele verschiedene Zellphasen therapeutisch abzudecken. Im Vergleich zur Monotherapie erreicht man so eine größere Zellsterberate bei tolerabler und sich möglichst nicht überschneidender Toxizität. Der therapeutische Effekt wird fokussiert und das Ausmaß der Nebenwirkungen reduziert. Der Therapieerfolg ist darüber hinaus in starkem Maße abhängig von der Art der Anwendung, z.B. dem Zeitpunkt des Therapiebeginns, der Applikation als kontinuierliche oder fraktionierte Form in mehreren Zyklen und der Infusionsdauer.

Zusätzlich zu den unerwünschten Nebenwirkungen wird die Therapie durch eine Resistenzentwicklung der Tumorzellen erschwert. Eine verminderte Aufnahme der zytotoxischen Substanz in die Tumorzellen, die verminderte Metabolisierung einer

Pro-drug zum eigentlichen Wirkstoff, beschleunigte Inaktivierung, veränderte Affinität zu den Zielmolekülen oder verbesserte DNA-Reparaturmechanismen können der Resistenzentwicklung zugrunde liegen. Der kombinierte Einsatz und die möglichst effektive Dosis können die Resistenzentwicklung verzögern. Primär resistente Zelllinien können so mit einem nichtkreuzreaktiven Kombinationspartner abgetötet werden, die Entstehung von sekundär resistenten Zelllinien kann verzögert oder verhindert werden.

Entscheidend ist, bei geringer therapeutischer Breite der Zytostatika individuell die optimale Dosierung zu definieren, bei der eine möglichst hohe Toxizität gegenüber dem Malignom mit einer möglichst geringen Toxizität gegenüber gesundem Gewebe kombiniert ist.

2.2 Einteilung der Zytostatika

Man unterscheidet folgende antineoplastisch wirksamen Substanzen (WHO) und Zytokine:

Alkylantien: Alkylsulfonate, Ethylenimine, Nitrosoharnstoffe, Stickstofflostderivate

Antimetabolite: Folsäure-Analoga, Purin-Analoga, Pyrimidin-Analoga

Pflanzenalkaloide: Podophyllinderivate, Taxane, Vinca-Alkaloide

Antitumorantibiotika: Anthrazykline, Bleomycin, Dactinomycin, Mitomycin

Sonstige Zytostatika: Platin-Verbindungen, Camptothecin-Derivate, L-Asparaginase, u.a.

Monoklonale Antikörper

Hormone: Antiandrogene, Antiöstrogene, Aromatasehemmer, Gestagene, GnRH-Analoga, Östrogene

Zytokine: Wachstumsfaktoren, Interferone, Interleukine

2.3 Etoposidphosphat

2.3.1 Herkunft

Etoposidphosphat ist eine „Prodrug“ von Etoposid, ein semisynthetisches Derivat des Pflanzenalkaloids Podophyllotoxin (*Keller 71*).

Bereits vor mehreren hundert Jahren wurde von nordamerikanischen Indianern und von Bewohnern des Himalayas und Kashmirs aus den Wurzeln und Wurzelstöcken von *Podophyllum peltatum* (Fußblatt, Schild-Maiapfel) und *Podophyllum emodi* / *hexandrum* (Himalaya-Maiapfel, Himalaya-Fußblatt) das wässrige Wurzelextrakt Podophyllin u.a. als Laxans, Antihelminthikum und zur Therapie von Schlangenbissen eingesetzt (*Kelly 54, Bentley 61, Issell 79, Achterath 81, Issell 84, Slevin 91, Greco 92, Schacter 96*).

Mitte des 19. Jahrhunderts erkannte man den therapeutischen Nutzen von topisch appliziertem Podophyllin bei bösartigen Tumoren (*Bentley 61*).

1942 wurde ein öliger Extrakt aus diesen Pflanzen zur Behandlung von *Condyloma acuminata* und anderen gutartigen Hauterkrankungen verwendet (*Kaplan 42*).

1946 publizierten King et al. über die mitosehemmende Wirkung dieses Extraktes (*King 46, Kelly 54*).

Bei der Analyse der Podophyllinextrakte fand man die Substanzen Pelatin, Desoxypodophyllotoxin und Podophyllotoxin (*Kaplan 42*).

Man stellte fest, daß die zytostatische Wirkung von Podophyllotoxin ähnlich wie die der Vinca-Alkaloide und des Colchizins über eine Hemmung der Mikrotubulusbildung des Spindelapparates durch Bindung an Tubulin vermittelt wird (*King 46, Kelly 54, Creasy 75, Loike 76, Kelleher 78, Loike 78, Arnold 79*).

In weiteren Untersuchungen erwies sich jedoch der therapeutische Index des Podophyllotoxins als antineoplastische Substanz bei ausgeprägter Toxizität als zu gering (*Greenspan 54, Kelly 54, Issell 79*), so daß durch Modifikation des Ausgangsmoleküls nach einem nebenwirkungsärmeren Derivat gesucht wurde. Die ersten klinisch getesteten Substanzen SPI-77 und SPG-827 zeigten enttäuschende Resultate (*Stähelin 64, Vaikevicius 66*). Schließlich konnten durch Glucosidierung die semisynthetischen Podophyllotoxin-derivate Etoposid (VP16-213) und Teniposid (VM26) entwickelt werden (*Keller 71*). Anfang der siebziger Jahre berichtete Stähelin,

daß sich Etoposid im Vergleich zur Muttersubstanz durch eine höhere antineoplastische Aktivität bei besserer Verträglichkeit auszeichnet (*Stähelin 73, Stähelin 76*).

Im Gegensatz zum Spindelgift Podophyllotoxin entfalten jedoch Etoposid und Teniposid ihre zytostatische Wirkung u.a durch Hemmung der Topoisomerase II und induzieren so einen prämitotischen Block in der späten S- oder frühen G₂-Phase (*Long 84, Long 87, Hande 92, Long 92, Schacter 96, Hande 98*).

In präklinischen und klinischen Untersuchungen zeigten Etoposid und Teniposid eine ausgeprägte zytotoxische Wirkung bei einer Vielzahl von Tumoren, zum Beispiel beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, beim histiozytären Lymphom, bei der akuten nichtlymphatischen Leukämie, bei Malignomen des Hodens und beim Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom. Mit einer Reihe anderer Chemotherapeutika konnte ein therapeutischer Synergismus nachgewiesen werden (*Issell 79, Achterrath 81, O'Dwyer 85, Henwood 90, Fox 91, Loehrer 91, Comis 92, Young 92, Clark 94, Bristol 96a*). Da sich herausstellte, daß Etoposid gegenüber Teniposid aufgrund seiner unterschiedlichen Pharmakokinetik besser steuerbar ist, wurde vor allem die Wirksamkeit von Etoposid untersucht (*Evans 82, Issell 82*).

Die ausgeprägte zytotoxische Wirksamkeit sowie der therapeutische Synergismus mit anderen Zytostatika bei einer relativ guten Verträglichkeit der Substanz haben dazu geführt, daß Etoposid zum festen Bestandteil vieler Therapieschemata geworden ist. Auch in Knochenmarktransplantationsregimen wird Etoposid erfolgreich eingesetzt (*Herzig 91, Chao 93, Linker 93, Gianni 94*).

Ein Nachteil von Etoposid besteht darin, daß es aufgrund seiner Wasserunlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln (Polyethylenglycol, Benzylalkohol, Ethanol und Polysorbat 80) gelöst werden muß. Um Präzipitationen zu vermeiden sollten dabei Konzentrationen von 0,4 mg/ml nicht überschritten werden. Standarddosierungen von 100 bis 120 mg/m² ergeben nach Auflösung ca. 500 ml Volumen, bei Transplantationsregimen mit Dosen von 1-2g müssen mehrere Liter Flüssigkeit verabreicht werden. Wegen der großen Volumina, jedoch auch, weil Etoposid in dieser Form bei schneller Infusion zur Hypotension führt, muß die Infusion über 30 bis 60 Minuten appliziert werden (*Bristol 96a, Schacter 96*). Abgesehen von der langen Infusionsdauer und dem Risiko einer Volumenüberladung, können die benutzten Lösungsvermittler in signifikanten Mengen allergische Reaktionen und

eine Azidose hervorrufen und haben sich im Tierversuch als toxisch erwiesen (*Issell 84, Bristol 93, Schacter 96*).

In verschiedenen Studien fand man heraus, daß Etoposid bei kontinuierlicher Infusion gegenüber intermittierender Applikation eine erhöhte antineoplastische Aktivität mit geringerer hämatologischer Toxizität zeigt (*Slevin 89, Fox 90, Johnson 90, Hainsworth 92, Clark 94, Joel 94c, Joel 96, Schacter 96, Hande 98, Nguyen 98*). Dies läßt sich dadurch erklären, daß der Reaktionspartner von Etoposid, die Topoisomerase II, hauptsächlich in bestimmten Phasen der Zellreplikation exprimiert wird (*Heck 88*). Kontinuierliche Gabe erhöht im Vergleich zur fraktionierten Applikation die Wahrscheinlichkeit, daß maligne Zellen in einer sensitiven Phase von Etoposid angegriffen werden. Bennett argumentierte, daß DNA-Strangbrüche möglicherweise wieder repariert werden können, wenn Etoposid zu schnell aus dem Körper eliminiert wird (*Bennett 87*). Wegen mangelnder Stabilität und möglicher Präzipitationen ist jedoch der Einsatz des wasserunlöslichen Etoposid als Dauerinfusion limitiert (*Schacter 96*).

Diese bei der Verwendung von Etoposid auftretenden Probleme können inzwischen durch den Einsatz von Etoposidphosphat gemindert werden. Etoposidphosphat ist ein Phosphatester von Etoposid mit einer zusätzlichen Phosphatgruppe an der 4'-Position von Ring E. Diese leicht wasserlösliche Prodrug von Etoposid wird im Blut durch die alkalische Phosphatase schnell in den eigentlichen Wirkstoff Etoposid umgewandelt (*Senter 88, Rose 90, Millward 92, Budman 94, Brooks 95, Kaul 95, Millward 95, Thompson 95, Bristol 96a, Schacter 96*).

Ursprünglich wurde Etoposidphosphat entwickelt, um zusammen mit monoklonalen, alkalische Phosphatase tragenden Tumorantikörpern appliziert zu werden (*Senter 88, Senter 89, Senter 90, Haisma 92*). Auf diese Weise sollten bei geringerer systemischer Toxizität hohe Konzentrationen der aktiven Substanz Etoposid am malignen Gewebe generiert werden. Zwar zeigte sich, daß die Prodrug, bevor sie an die tumorassoziierten Antikörper binden konnte, im Plasma durch die körpereigene alkalische Phosphatase dephosphoryliert wurde, doch erwies sich die neue Substanz - auch ohne den Einsatz von monoklonalen Antikörpern - als vorteilhafte Weiterentwicklung hinsichtlich ihrer im Vergleich zur Muttersubstanz nebenwirkungsärmeren und bequemeren Handhabung:

Die leichte Wasserlöslichkeit von Etoposidphosphat macht es möglich, die Substanz in höheren Konzentrationen (bis zu 20 mg/ml) sowohl als Bolus (vermutlich mit geringerem Risiko einer Hypotension im Vergleich zu Etoposid) als auch als Dauerinfusion zu applizieren.

Unvorteilhafte Lösungsvermittler werden nicht mehr benötigt, wodurch sich mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der Etoposidtherapie reduzieren lassen. Durch das reduzierte Infusionsvolumen wird auch der Einsatz in Hochdosisregimen erleichtert. Nicht zuletzt wird eine ambulante Betreuung der Patienten durch kürzere Infusionszeiten vereinfacht (*Schacter 96, Bristol 96a*).

Die Vorteile von Etoposidphosphat gegenüber Etoposid sind in Tabelle 2 dargestellt (Schwinghammer 88, Bristol 93, Schacter 94):

ETOPOSID	ETOPOSIDPHOSPHAT
<p data-bbox="379 521 612 555">Wasserunlöslich</p> <p data-bbox="220 633 772 779">Um Ausfällung zu vermeiden sind Konzentrationen von höchstens 0,2 bis 0,4 mg/ml möglich</p> <p data-bbox="236 857 756 1048">Muß aufgrund der ausgeprägten lipophilen Eigenschaften in einem komplexen Lösungsvermittlersystem zubereitet werden.</p> <p data-bbox="220 1126 772 1272">Um eine Hypotension zu vermeiden ist eine Infusionsdauer von 30 bis 60 Minuten nötig</p> <p data-bbox="244 1350 748 1429">Hohes Infusionsvolumen für eine kontinuierliche Infusion erforderlich</p> <p data-bbox="268 1507 724 1653">Inkompatibilitäten mit Plastikinfusionsbehältern (ABS, Acrylpolymeren) möglich</p>	<p data-bbox="1010 521 1211 555">Wasserlöslich</p> <p data-bbox="834 633 1386 723">Konzentrationen von 0,1 bis 20 mg/ml sind ohne Ausfällungen möglich</p> <p data-bbox="810 857 1410 947">Als Hilfsstoffe werden nur Dextran 40 und Natriumcitrat benötigt</p> <p data-bbox="826 1126 1394 1272">Kann über einen kurzen Zeitraum ohne Gefahr einer Hypotension verabreicht werden</p> <p data-bbox="858 1350 1362 1384">Stark reduziertes Infusionsvolumen</p> <p data-bbox="842 1507 1378 1597">Keine Inkompatibilitäten mit ABS und Acrylpolymeren bekannt</p>

Tabelle 2: Vergleich Etoposid - Etoposidphosphat

In mehreren Studien konnte beim Vergleich der beiden Substanzen folgendes gezeigt werden :

- Etoposidphosphat wird bei den untersuchten Dosen, unabhängig von Infusionsdauer, verabreichter Dosis und Therapieschema, rasch und vollständig in Etoposid umgewandelt (*Senter 88, Rose 90, Millward 92, Budman 94, Brooks 95, Kaul 95, Millward 95, Thompson 95, Bristol 96a, Schacter 96*).
- Eine Bolusapplikation ist bei der Anwendung von Etoposidphosphat möglich (*Budman 94, Brooks 95*).
- Etoposidphosphat und Etoposid sind pharmakokinetisch bioäquivalent (*Millward 92, Bristol 93, Kaul 95, Millward 95*).
- Etoposidphosphat und Etoposid haben eine vergleichbare MTD (maximum tolerated dose) und ein vergleichbares Toxizitätsprofil (*Millward 92, Budman 94, Brooks 95, Millward 95, Thompson 95, Schacter 96*).
- Etoposidphosphat und Etoposid haben vergleichbare antineoplastische Wirksamkeit (*Hainsworth 95b, Schacter 96*).
- Etoposidphosphat kann auch in Hochdosisregimen eingesetzt werden und wird bei allen untersuchten Dosierungen (bis 1600 mg/m²) noch vollständig zu Etoposid metabolisiert, ohne daß sich eine Sättigungskinetik der Konversion zeigen läßt (*Fields 96, Kreid 96*).
- Kontinuierliche Infusion von Etoposidphosphat ist möglich (*Soni 97*) und erweist sich therapeutisch als vorteilhaft (*Slevin 89, Fox 90, Schacter 96*).

2.3.2 Chemie

Etoposidphosphat, makroskopisch ein weißliches, kristallines Pulver, ist eine wasserlösliche Phosphatesterverbindung des Etoposids und wurde aus Etoposid durch Veresterung einer Hydroxygruppe mit einer Phosphatgruppe an der 4' Position von Ring E synthetisiert (*Bristol 96a, Budman 96*).

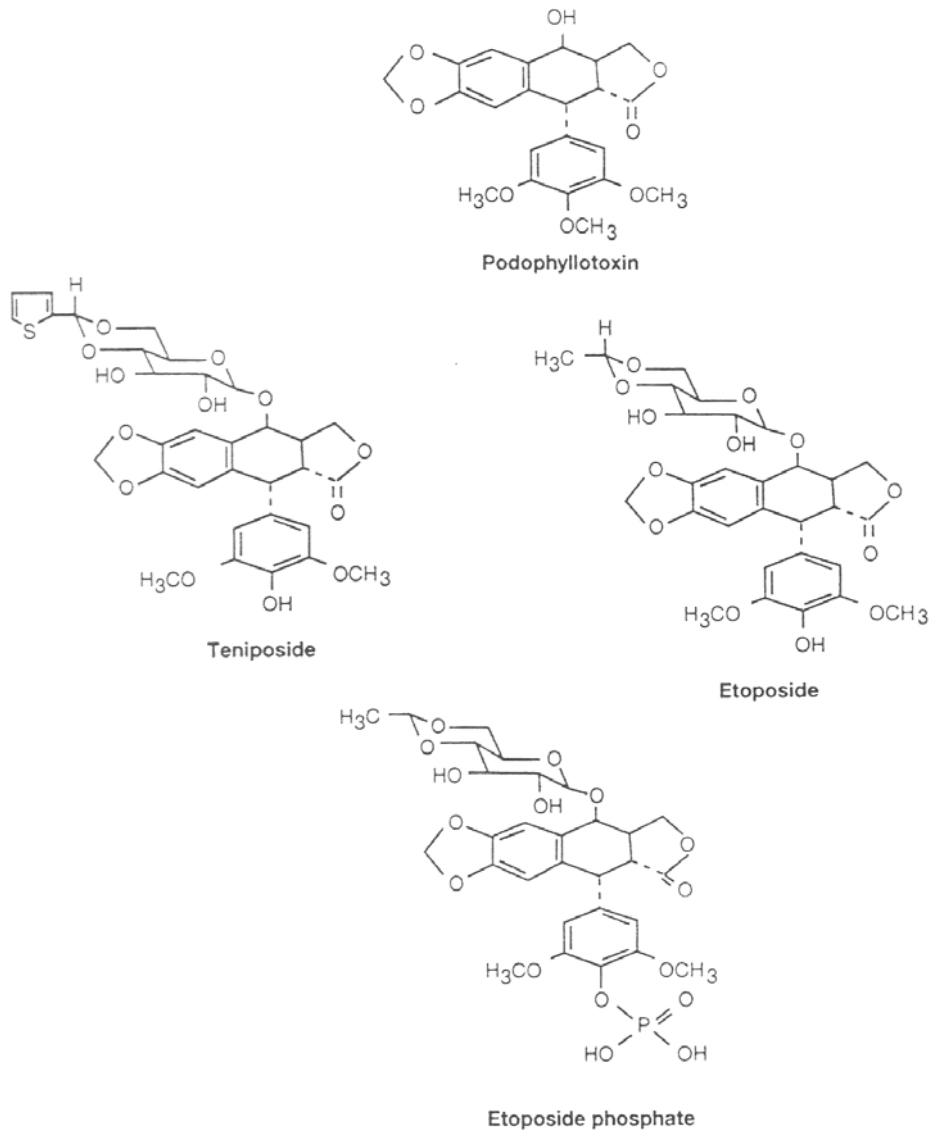


Abbildung 1: Strukturformeln von Podophyllotoxin, Etoposid, Teniposid und Etoposidphosphat (Schacter 96)

Etoposid unterscheidet sich von seiner Muttersubstanz Podophyllotoxin durch Epimerisierung am C9-Atom des C-Ringes, durch Substitution einer Ethyliden- β -Glucopyranose sowie einer Demethylierung am C4-Atom des Phenyl(E)-Ringes (Achterrath 81). Das homologe Teniposid unterscheidet sich von Etoposid nur in einer Substitution an der Glycosidgruppe.

Die chemische Bezeichnung von Etoposidphosphat lautet

4'-demethyl-epipodophyllotoxin-9-[4,6-O-(R)-ethyliden- β -D-glucopyranosid],4'-
(dihydrogen-phosphat), die Summenformel lautet $C_{29}H_{33}O_{16}P \cdot 2C_2H_6O$, das
Molekulargewicht beträgt 760,79 (*Bristol 96a*).

Im Folgenden werden Dosen von Etoposidphosphat als Etoposidäquivalentdosen
formuliert. Dabei entsprechen 113,6mg Etoposidphosphat 100mg *Etoposid (Bristol
96a, Schacter 96)*.

2.3.3 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Wirkung des Organismus auf ein
Pharmakon. Dazu zählen Resorption, Verteilung, Metabolisierung, Elimination und
der zeitliche Verlauf der Arzneimittelkonzentration im Plasma.

Etoposidphosphat wird nach i.v. Injektion innerhalb von Minuten durch die alkalische
Phosphatase dephosphoryliert und vollständig in die aktive Substanz Etoposid
umgewandelt (*Senter 88, Rose 90, Millward 92, Budman 94, Brooks 95, Kaul 95,
Millward 95, Thompson 95, Bristol 96a, Schacter 96*).

Die Konzentrationszeitkurve des Plasmaspiegelverlaufs von Etoposid aus
Etoposidphosphat verhält sich - genau wie die nach Gabe des unphosphorylierten
Etoposids- konzentrationsunabhängig biphasisch, so daß für die Bestimmung der
pharmakokinetischen Parameter meist ein Zwei-Kompartiment-Modell erster
Ordnung verwendet wird¹: (*Allen 75, Pelsor 78, Farina 81, Bristol 96a*).

In Phase I, der Verteilungsphase, sinkt die Plasmakonzentration nach einer i.v.-
Bolus-Gabe zunächst relativ schnell mit einer kurzen Halbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ ab. Diese
Phase entspricht der Verteilung der Substanz aus dem zentralen Kompartiment Blut
in das periphere Kompartiment (verschiedene Gewebe). Nach Erreichen eines
Verteilungsgleichgewichtes zwischen zentralem und peripherem Kompartiment folgt
ein langsamerer Abfall der Konzentration im zentralen Kompartiment mit der
Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ entsprechend der Metabolisierung und hepatischer und renaler
Clearance der Substanz.

¹ Es wurden jedoch auch ein Drei-Kompartimentmodell (Arnold 80) und ein Multi-Kompartiment-Modell
(*Pelsor 78*) als Grundlage für die Auswertung der pharmakokinetischen Parameter beschrieben.

In der Plasmaspiegelkurve kann also ein initialer Verteilungsprozeß, die schnelle α -Phase, von der terminalen Elimination aus dem Körper, der langsameren β -Phase, unterschieden werden, wobei natürlich Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsvorgänge in allen Phasen gleichzeitig parallel in unterschiedlichem Ausmaß ablaufen.

Das pharmakokinetische Verhalten und der Verlauf der Konzentrationszeitkurve von Etoposid aus Etoposidphosphat läßt sich durch verschiedene Parameter, wie Area Under The Curve (AUC), Mean Residence Time (MRT), Verteilungsvolumen (V_{dss}), Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$ bzw. $t_{1/2\beta}$) und Plasmaclearance (Cl), genauer beschreiben. In Kapitel 5 werden diese ausführlich erläutert.

Neben unverändertem Etoposid, das im Plasma zu 94 bis 98% an Proteine gebunden vorliegt (*Allen 75*), werden nach Etoposidphosphatapplikation geringfügige Konzentrationen eines cis-Laktons und des trans- und cis-Isomers der 4'-Demethyl-epipodophyllinsäure-9-(4,6-O-ethyliden- β -d-Glucopyranosid) gefunden. 5-20% des Etoposids liegen gebunden an Glucuronsäure oder als Sulfat vor (*Evans 82, Bristol 96a, Bristol 96b*). Die Metabolisierung und Elimination eines nicht unbedeutenden Anteils der verabreichten Dosis ist noch nicht geklärt.

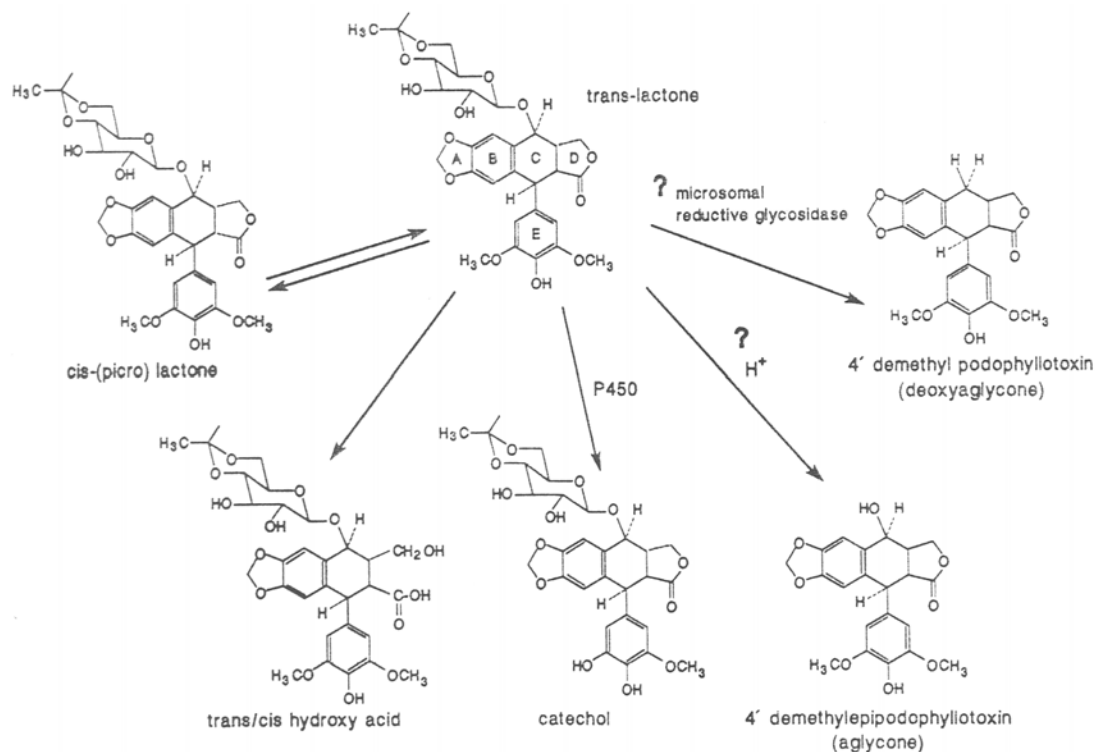


Abbildung 2: Metaboliten von Etoposid (Stewart 94)

20-30% der verabreichten Dosis werden als unverändertes Etoposid renal eliminiert. 20-40% werden zunächst in der Leber metabolisiert. Hauptmetabolit ist dabei mit 5-20% der Gesamtmenge das Glucuronid. Die Metaboliten werden vornehmlich über die Niere ausgeschieden (15-35%) (*D'Incalci 82b, Hande 84, Colombo 85, Arbucl 86, D'Incalci 86, Hande 87, Hande 88a, Hande 88b, Stewart 89a, Hande 90, Stewart 90a, Stewart 94, Joel 96, Nguyen 98*). Die Angaben zur biliären Exkretion differieren zum Teil beträchtlich: Die Mehrzahl der Untersucher definieren sie mit weniger als 2% (*D'Incalci 82a, Arbucl 85, Arbucl 86, Hande 88b, Hande 90*), Creaven et al. und Stewart et al. berichteten von bis zu 16% (*Creaven 75, Creaven 84, Stewart 94*), während Joel und Kollegen eine bis zu 50%ige biliäre Exkretion messen konnten (Joel 94b). Letztlich sind die Eliminationswege von Etoposid bis heute nicht vollständig geklärt.

Etoposidphosphat und Etoposid sind pharmakokinetisch bioäquivalent (*Millward 92, Bristol 93 Kaul 95, Millward 95*). Bioäquivalenz bedeutet, daß zwei unterschiedliche Arzneiformen des gleichen Arzneistoffes die gleiche Bioverfügbarkeit haben, also bezüglich Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption des Arzneistoffes und seiner

Verfügbarkeit am Wirkort² identisch sind. Im Falle von Substanzen, die zur akuten Anwendung gedacht sind, müssen hierzu identische Plasmaspiegel vorliegen (gleiche AUC, gleiche C_{max}).

Zwei randomisierte Cross-over-Studien zeigten für Etoposid aus Etoposidphosphat im Vergleich zu Etoposid 107% bzw. 113% für die AUC und 103% bzw. 107% für C_{max} und belegten so die Bioäquivalenz der beiden Substanzen (*Bristol 93, Kaul 95*). Nach oraler Gabe scheint die Verteilung ähnlich derer nach i.v. Gabe zu sein (*Stewart 85, Stewart 94*).

2.3.4 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Einflüsse eines Pharmakons auf den Organismus. Neben dem Wirkmechanismus auf molekularer Ebene gehören dazu sowohl die erwünschten therapeutischen Wirkungen als auch die unerwünschten toxischen Nebenwirkungen eines Medikaments.

2.3.4.1 Wirkmechanismus

Die Wirkweise von Etoposid auf molekularer Ebene war zunächst lange Jahre unklar. Zwar kann Etoposid, wie die Muttersubstanz Podophyllin, die Mikrotubulusbildung des Spindelapparates behindern und so einen mitotischen Block herbeiführen, jedoch nur in Konzentrationen, die ein vielfaches über den in vivo erreichbaren Konzentrationen liegen (*Hande 98*).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, daß Etoposid in vivo, neben der Bildung von freien Radikalen, konzentrationsabhängig Ein- und Doppelstrangbrüche verursacht, jedoch nur bei Inkubation mit Zellen oder Kernen, nicht bei Zugabe zu isolierter DNA (*Loike 76, Wozniak 83, Roos 84, Bristol 96a*).

1984 identifizierte man die Topoisomerase II als den von Etoposid auf nukleärer Ebene benötigten Reaktionspartner. Dadurch erklärte sich der fehlende zytotoxische

² Es wird hier von der Voraussetzung ausgegangen, daß Plasmaspiegel und Arzneistoffkonzentration am Wirkort einander proportional sind, da eine quantitative Bestimmung der Arzneistoffmenge am Wirkort in der Regel nicht möglich ist.

Effekt von Etoposid auf isolierte DNA (*Chen 84, Long 84, Long 87, Hande 92, Long 92, Hande 98*).

Topoisomerasen sind Enzyme, die während der Zellteilung physiologische temporäre DNA-Strangbrüche verursachen. Dadurch kann die Topologie der DNA während der Replikation reguliert werden. Dies ist nötig, da aufgrund der helicalen Struktur eines Chromosoms bei fortschreitender DNA-Replikation die ursprüngliche Doppelhelix ständig vor der Replikationsgabel um die eigene Achse rotieren müsste, womit ein erheblicher Energieaufwand verbunden wäre. Auch ergeben sich durch die Rotation sterische und topologische Probleme: Wenn sich zwei Replikationsgabeln einander nähern, führt die für die Replikation nötige lokale Entwindung bei zwei fixierten Enden an anderer Stelle zu Überspiralisierungen und Verknotungen.

Topoisomerasen regulieren die Topologie der DNA während der Replikation, indem sie kovalent an eine Phosphatgruppe der DNA binden und auf diese Weise eine Phosphodiesterbindung in der DNA-Kette reversibel spalten. Durch die entstandene Lücke kann die Topoisomerase einen anderen Abschnitt des Doppelstranges ziehen und anschließend die Schnittstelle unter ATP-Verbrauch wieder schließen. Dadurch können DNA-Überspiralisierungen entfernt und der Strang entwunden werden.

Man kennt verschiedene Typen von Topoisomerasen. Die Typ-I-Topoisomerasen erzeugen einen Einzelstrangbruch. Die Typ-II-Topoisomerasen gehen dagegen mit beiden DNA-Strängen eine kovalente Bindung ein und bilden dabei einen reversiblen DNA-Topoisomerase II-Komplex, der auch als cleavable complex bezeichnet wird. Durch die Komplexbildung werden die DNA-Stränge gespalten. Anschließend kann ein benachbartes doppelsträngiges DNA-Segment durch die entstandene Lücke durchtreten.

Nach Durchtritt des DNA-Abschnittes löst sich der cleavable complex wieder und die DNA-Lücke wird durch die Topoisomerase II geschlossen (*Gellert 76, Liu 83, Sander 83, Hsiang 89, Liu 94, Alberts 95, Froehlich 95*).

Unter Etoposid wird das Enzym Topoisomerase II zum körpereigenen Toxin: Etoposid blockiert nicht die katalytische Funktion der Topoisomerase, sondern erhöht die steady-state Konzentrationen des cleavable complex (*Chen 84, Reece 91, Maxwell 92, Corbett 93, Pommier 93, Chen 94*). Auf diese Weise wird eine unphysiologisch hohe Konzentration an reversiblen Strangbrüchen induziert. Die Replikationsmaschinerie und die Helicasen versuchen, die Blockade zu umgehen,

zerstören jedoch dabei den cleavable complex. Dadurch werden die ursprünglich transienten Strangbrüche zu irreversiblen Brüchen. Insertionen, Deletionen, Translokationen und chromosomale Aberrationen sind die Folge (*Hsiang 89, Corbett 93, Anderson 94, Chen 94, Ferguson 94, Howard 94*).

Bei ausreichenden Konzentrationen führen die chromosomalen Veränderungen in einer Kaskade von zellulären Mechanismen zum Untergang der Zelle (*Huang 73, Wozniak 83, Chen 84, Pommier 93, Beck 94, Chen 94, Pommier 94, Gupta 95, Hande 98*). Je höher die physiologische Konzentration an Topoisomerase II im Zellkern zum Zeitpunkt der Etoposidapplikation, desto größer der zytotoxische Effekt (*Sullivan 87, Bjornsti 89, Reece 91, Madden 92, Nitiss 92, Ishida 95*). Topoisomerasen werden vor allem bei rapidem Wachstum exprimiert. So erklärt sich die größere Ansprechrate von aggressiv wachsenden Tumoren auf Topoisomerasehemmer (*Pommier 93, Slichenmyer 93, Chen 94, Sinha 95*).

Auf diese Weise wirkt Etoposid in niedrigen Konzentrationen (0,01µg/ml bis 1µg/ml) phasenspezifisch zytozid und arretiert den Zellzyklus hauptsächlich in der späten S- und frühen G₂-Phase. In hohen Konzentrationen (>1µg/ml) wirkt Etoposid auch phasenunspezifisch, d.h. auch auf ruhende Zellen zytozid. Im erstgenannten Fall verursacht Etoposid einen irreversiblen prämitotischen Block in der späten S- oder frühen G₂-Phase des Zellzyklus. Daraus resultiert ein Stillstand der Zellteilung und letztlich der Untergang der Zelle (*Krishan 75, Chen 84, Long 84, Long 87, Long 92, Hainsworth 95a, Bristol 96a*).

2.3.4.2 Antineoplastische Wirksamkeit

Etoposid und Etoposidphosphat haben eine vergleichbare antineoplastische Wirksamkeit (*Hainsworth 95b, Schacter 96*), obwohl Etoposidphosphat im Vergleich zu Etoposid eine verminderte in-vitro-Aktivität gegenüber malignen Zelllinien zeigt. Dies läßt sich auf die in vitro fehlende Konversion von Etoposidphosphat zu Etoposid durch die alkalische Phosphatase zurückführen (*Rose 90*).

Etoposid bzw. Etoposidphosphat zeigt bei folgenden Tumoren unterschiedlich ausgeprägte antineoplastische Wirksamkeit (*Radice 79, Vogelzang 82, Fleming 89, Aisner 91, Ajani 91, Johnson 91, Muggia 91, Sledge 91, Bristol 96a*):

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Morbus Hodgkin
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Leukämien
- Hodentumoren
- Magenkarzinom
- Ovarialkarzinom
- Mammakarzinom
- Kaposisarkom
- Chorionkarzinom

2.3.4.3 Nebenwirkungen

Etoposidphosphat zeigt ein mit Etoposid vergleichbares Toxizitätsspektrum (*Millward 92, Budman 94, Brooks 95, Millward 95, Thompson 95*).

Die wichtigste und dosislimitierende Nebenwirkung ist die reversible Knochenmarkssuppression, deren Schweregrad dosisabhängig ist. Eine Leukopenie wird mit ca. 83% wesentlich häufiger beobachtet als eine Thrombopenie, die in ungefähr 21% der Fälle auftritt. Eine Anämie zeigt sich bei ca. 84% der Patienten. Der Leukozytennadir tritt zwischen dem 8. und 15. Tag, der Thrombozytennadir zwischen dem 11. und 17. Tag auf. Nach ca. drei Wochen erreichen die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen wieder ihren Ausgangswert.

Da die Myelosuppression in schweren Fällen bedrohliche Infektionen oder Blutungen zur Folge haben kann, ist sie der wichtigste dosislimitierende Faktor eines Therapiekurses mit Etoposidphosphat. Um das Auftreten einer Myelosuppression zu überwachen, sollte vor Therapiebeginn, während der Therapie und vor jedem Therapiezyklus das Blutbild kontrolliert werden. Gleichzeitig sollten Leber- und Nieren- sowie die neurologischen Funktionen überprüft werden. Kommt es infolge einer antineoplastischen Therapie zu einer Leuko- und/oder Thrombopenie sollte eine weitere Behandlung mit Etoposidphosphat erst nach Erholung des Blutbildes

(Leukozyten $> 4 \times 10^9/l$, Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$) durchgeführt werden (*Bristol 96a, Bristol 96b*).

Zu den weiteren Nebenwirkungen von Etoposid und Etoposidphosphat zählen eine reversible Alopezie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Mukositis. Auch Appetitlosigkeit, Obstipation, abdominelle Schmerzen oder Geschmacksveränderungen können auftreten. Es wird über Schwäche und Unwohlsein, Dyspnoe und Apnoe (mit spontan wieder einsetzender Atmung nach Absetzen der Infusion), Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel und Phlebitiden im Bereich der Injektionsstelle berichtet. Nach Extravasation treten gelegentlich Irritationen des Weichteilgewebes und Entzündungen auf, allgemeine Ulzerationen wurden nicht beobachtet. Auch allergische Reaktionen mit Schüttelfrost, Fieber Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Blutdruckabfall sind möglich.

Bei Applikation von Etoposid kann gelegentlich ein vorübergehender Blutdruckabfall nach schneller i.v. Gabe auftreten, was durch eine Infusionsdauer von 30-60 min. weitgehend vermieden werden kann. Bei Verwendung von Etoposidphosphat ist das Risiko einer Hypotension wesentlich geringer. Selten beobachtet werden eine hypertensive Reaktion oder andere Herz-Kreislaufstörungen (Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt), Überempfindlichkeitsreaktionen, Myalgien, zentrale und periphere neurologische Störungen, Schluckstörungen, Pruritus, Petechien und Blutungen. Weitere seltene Nebenwirkungen sind Hautausschläge, Hämoptysis und Brustschmerzen, Lungenembolie, Hyperurikämie und massive Erhöhungen der AST, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins. Bei Patienten, die höhere Etoposiddosen i.v. erhalten hatten als empfohlen, wurden eine metabolische Azidose und schwere Lebertoxizität beobachtet.

In Einzelfällen wurde über das Auftreten einer akuten Leukämie als Spätfolge nach einer Behandlung mit Etoposid, insbesondere in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten berichtet. Bei Frauen, die wegen trophoblastischer Tumoren mit Etoposidphosphat behandelt wurden, wurden zum Teil irreversible ovarielle Dysfunktionen beobachtet.

Für Etoposid bzw. Etoposidphosphat, wurde gezeigt, daß es bei Mäusen und Ratten mutagen, teratogen und embryotoxisch wirkt und zu Fertilitätsstörungen führen kann (*Chao 93, Bristol 96a, Bristol 96b, Schacter 96*).

Da Etoposidphosphat in Etoposid umgewandelt wird ist generell zu erwarten, daß die genannten Nebenwirkungen, die zum Teil nur für Etoposid dokumentiert sind, auch bei Etoposidphosphat auftreten können. Möglich ist jedoch auch, daß einige der Nebenwirkungen durch die für Etoposid benötigten Lösungsvermittler hervorgerufen werden und deshalb bei Etoposidphosphat nicht zu beobachtet sind (*Kimura 71, O'Dwyer 84, Masini 85, Hudson 93*).

2.3.5 Kontraindikationen

Etoposidphosphat ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Etoposidphosphat bzw. Etoposid, Podophyllotoxin und Podophyllotoxinderivate und andere Bestandteile der Zubereitung (Natriumcitrat, Dextran 40, Lösungsmittel: Polyethylenglycol, Benzylalkohol, Ethanol und Polysorbat 80). Der Hersteller empfiehlt, bei gestörter Funktion von Leber oder Niere nur dann mit Etoposidphosphat zu behandeln, wenn die Störung auf das Grundleiden zurückzuführen ist (*siehe dazu Kapitel 8.2 und 8.3*). Relative Gegenanzeigen sind Herzinfarktgefahr und verringerte Knochenmarksreserven.

Außerdem sollten Therapiekurse mit Etoposidphosphat nur bei normaler Funktion des peripheren Nervensystems durchgeführt werden.

Bei Schwangerschaft oder Verdacht auf Schwangerschaft ist der Einsatz von Etoposidphosphat kontraindiziert, da die Anwendung zytotoxischer Arzneimittel zu Schädigungen des Fötus führen können. Auch sollte während einer Behandlung mit Etoposidphosphat nicht gestillt werden.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit verminderter Aktivität der alkalischen Phosphatase vor. Eine verminderte Wirksamkeit von Etoposidphosphat ist bei diesen Patienten nicht auszuschließen. In diesen Fällen sollte anstelle von Etoposidphosphat die Anwendung von Etoposid erwogen werden (*Bristol 96a, Bristol 96b*)

2.3.6 Dosierung

Bristol-Myers Squibb empfiehlt für Kinder und Erwachsene folgende Dosierungen:

Täglich 56,8 bis 113,6 mg Etoposidphosphat/m² Körperoberfläche (entsprechend 50 bis 100mg Etoposid/m² Körperoberfläche) an den Tagen 1 bis 5 oder 136,2 bis 170,4 mg Etoposidphosphat/m² Körperoberfläche (entsprechend 120 bis 150 mg Etoposid/m² Körperoberfläche) an den Tagen 1, 3 und 5.

Dabei sollte die exakte Dosierung dem jeweiligen Therapieprotokoll entnommen werden. Das Therapieintervall beträgt in Abhängigkeit von der Erholung der hämatologischen Parameter (Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin) 3 bis 4 Wochen (*Bristol 96a, Bristol 96b*).

Zu berücksichtigen ist, daß eine zusätzliche Verabreichung von anderen knochenmarkshemmenden Substanzen die knochenmarksupprimierende Wirkung von Etoposid verstärken kann. Auch kann Etoposid durch Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängt werden. Eine Zunahme des ungebundenen (=wirksamen) Etoposidanteils kann eine Zunahme erwünschter und unerwünschter Wirkungen zur Folge haben (*siehe dazu auch Kapitel 8.3*)(*Bristol 96a*).

3 PATIENTEN

Die in dieser Studie untersuchten Patienten befanden sich in stationärer Behandlung in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie des Klinikums der Universität Marburg.

Da aus vorherigen pharmakokinetischen Untersuchungen ein Einfluß von Cisplatin auf die Pharmakokinetik von Etoposid bekannt war (*Pflüger 93, Nguyen 98*), wurden nur Patienten berücksichtigt, deren Therapieprotokoll kein Cisplatin enthielt. Hochdosispatienten wurden ebenfalls nicht untersucht.

Insgesamt wurden 30 Patienten aufgenommen, 6 weibliche und 24 männliche. Das Alter variierte zwischen 19 und 79 Jahren.

Die Indikationen für eine chemotherapeutische Behandlung waren: Non-Hodgkin-Lymphom (13 Patienten), Hodgkin-Lymphom (6 Patienten), Kleinzelliges Bronchiakarzinom (5 Patienten), Akute Lymphatische Leukämie (2 Patienten), Magenkarzinom (2 Patienten), Akute Myeloische Leukämie (1 Patient) und Chronische Myeloische Leukämie (1 Patient).

Die demographischen, klinischen und laborchemischen Daten der einzelnen Patienten sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

Pat.	Geschl.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	KÖF (m ²)	Diagnose	Therapie-Schema	Etoposidph. ³ (mg/m ²)	Etoposidph. (mg)
1	m	178	75	1,93	SCLC	AIO-PE	121	230
2	m	186	62	1,83	NHL	CHOEP	98	180
3	m	184	90	2,13	NHL	CIVEP	100	210
4	m	177	64	1,79	SCLCC	Topo+Eto	80	144
5	m	175	82,2	1,98	SCLC	Topo+Eto	82	160
6	w	149	50	1,43	ALL	CHOEP	70	100
7	m	176	66	1,81	M.H.	BEACOPP	100	180
8	m	167	67	1,75	NHL	Topo+Eto	74	130
9	m	178	69	1,86	M.H.	BEACOPP*	197	360
10	m	193	92	2,23	M.H.	BEACOPP	180	400
11	w	160	57	1,59	NHL	CHOEP	100	160
12	m	177	82	1,99	SCLCC	AIO-PE	150	300
13	m	178	90	2,08 (2)	SCLC	Topo+Eto	80	160
14	m	170	98	2,09	NHL	Dexa-BEAM°	238	500
15	m	180	79	1,99	NHL	CHOEP	100	200
16	m	170	81	1,93	NHL	CHOEP	100	190
17	w	165	60	1,66	Ma-Ca*	ELF	73	120
18	m	169	60	1,69	Ma-Ca°	ELF	119	200
19	m	180	78	1,98	NHL	Dexa-BEAM°	76	145
20	m	180	84	2,04 (2)	NHL	Dexa-BEAM°	150	300
21	m	175	75	1,90	M.H.	Dexa-BEAM*	100	190
22	m	182	87	2,09	AML	***	100	210
23	w	172	51	1,60	ALL	°°°	250	400
24	m	186	66	1,88	M.H.	Dexa-BEAM	100	190
25	m	185	115	2,38 (2)	NHL	CHOEP	100	200
26	m	175	75	1,90	NHL	Dexa-BEAM*	75	142
27	m	178	88	2,06 (2)	M.H.	Dexa-BEAM*	75	150
28	w	165	92	1,99	CML	„mini-ICE“	150	300
29	w	160	61	1,63	NHL	CHOEP*	100	165
30	m	176	94	2,10 (2)	NHL	CHOEP*	100	200

Tabelle 3: Patientendaten

Ma-Ca*: Siegelringkarzinom des Magens
Ma-Ca°: Adenokarzinom des Magens

AIO-PE: Carboplatin + Etoposidphosphat

BEACOPP: Cyclophosphamid; Adriamycin; Etoposidphosphat; Natulan, Prednison; Vincristin; Bleomycin

BEACOPP*: Cyclophosphamid; Adriamycin; Etoposidphosphat; Procarbacin; Prednison; Bleomycin

CHOEP: Cyclophosphamid; Adriamycin; Vincristin; Etoposidphosphat; Prednison/
Decortin

CHOEP*: Cyclophosphamid; Doxorubicin; Vincristin; Etoposidphosphat; Prednison/Prednisolon

CIVEP: Cyclophosphamid; Idarubicin; Etoposidphosphat

Dexa-BEAM: Fortecortin; Carmustin; Etoposidphosphat

Dexa-BEAM*: Carmustin; Melphalan; Etoposidphosphat; Ara-C

Dexa-BEAM°: Carmustin; Melphalan; Etoposidphosphat; Ara-C, Fortecortin/Dexamethason

ELF: Folinsäure; Etoposidphosphat; 5-FU

„mini-ICE“: Idarubicin; Cytarabin; Etoposidphosphat

Topo+Eto: Topotecan; Etoposidphosphat

***: Ara-C; Mitoxantron; VP16

°°°: Dexamethason; Vindesin; MTX; Ara-C, Etoposidphosphat

³ KÖF größer als 2 m² wurden bei der Dosierung von Etoposidphosphat nicht berücksichtigt.

Pat.	Alter	Kreatinin (mg/dl)	Kreatinin-Clearance (ml/min) ⁴	Gesamt-bilirubin (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)	GGT (U/l)	AP (U/l)
1	70	1,08	60,6	0,3	18	32	60	193
2	19	0,98	100,3	0,5	7	15	21	92
3	25	0,89	131,0	0,3	23	82	37	191
4	64	1,16	56,2	0,2	8	4	21	147
5	40	0,95	104,8	0,7	11	29	23	133
6	67	0,53	98,7	0,9	5	2	31	166
7	33	0,76	123,4	0,3	13	27	11	77
8	69	1,57	41,5	0,3	7	6	12	109
9	35	1,02	91,8	0,3	12	16	18	93
10	33	0,99	107,2	1,0	15	70	36	87
11	60	1,11	52,9	0,3	9	9	31	138
12	79	0,95	63,5	0,3	9	9	17	92
13	73	0,8	87,0	0,6	17	8	186	409
14	37	0,95	122,3	0,9	9	19	30	71
15	55	1,1	73,9	0,2	14	12	16	125
16	67	1,05	70,3	0,7	9	6	13	133
17	59	1,29	46,4	0,7	23	5	18	155
18	60	0,97	70,5	0,3	11	11	23	198
19	45	0,77	117,1	0,8	16	42	55	122
20	31	0,81	133,3	0,2	5	13	12	62
21	32	0,79	129,4	0,4	6	10	23	85
22	35	1,82	57,8	0,6	14	28	121	392
23	34	0,71	97,5	0,5	14	9	30	90
24	36	0,58	150,9	0,3	6	11	28	109
25	46	1,11	98,5	0,6	15	18	21	111
26	53	0,88	93,6	0,5	12	24	52	271
27	49	1,01	92,4	1,3	8	8	12	90
28	61	0,92	81,1	0,4	5	3	7	91
29	42	0,91	82,1	0,4	8	2	3	48
30	41	0,67	158,7	0,6	24	57	20	70

Tabelle 4: Patientendaten (pathologische Werte unterlegt)

Normwerte:

Kreatinin: F:0,66 – 1,09 mg/dl / M: 0,84 - 1,25 mg/dl / über 50 Jahre 0,81 – 1,44 mg/dl

Kreatinin-Clearance: 95 – 160 ml/min / nach d. 40. LJ fällt die CrCl um ca. 8,5 ml/min pro 10 J. ab

Bilirubin: bis 1,1 mg/dl

AST: F:5 - 15 U/l / M:5 – 19 U/l

ALT: F:5 – 19 U/l / M:5 – 23 U/l

GGT: F:4 – 18 U/l / M:6 – 28 U/l

AP: F:50 – 155 U/l / M:62 – 170 U/l

(Dörner 89)

⁴ abgeschätzt nach $Cl = (140 - \text{Alter}) \times \text{kg} / (72 \times \text{Krea i.S.}) \times 0,85$ bei Frauen), normiert auf 1,73 m² KÖF

4 Methoden

Im folgenden Kapitel wird die Extraktion und Reinigung des Etoposids aus den Blutproben und dessen quantitative Messung mit Hilfe der Plasmadesorptionsspektrometrie (PDMS) beschrieben.

Es wurde dabei nicht das verabreichte Etoposidphosphat, sondern lediglich der therapeutisch relevante Metabolit von Etoposidphosphat, das Etoposid, bestimmt.

Prinzipiell ließe sich mit der PDMS-Methode auch Etoposidphosphat messen. Da Etoposidphosphat jedoch völlig andere chemische Eigenschaften als Etoposid besitzt (z.B. Hydrophilie), müßte für eine direkte massenspektrometrische Detektion von Etoposidphosphat ein komplett neues Extraktions- und Aufreinigungsverfahren entwickelt werden. Auch die in Kap. 4.4 beschriebene Matrixpräparation könnte mit den genannten Matrixstoffen nicht ohne weiteres auf Etoposidphosphat übertragen werden. Da für die Fragestellung dieser Arbeit nur der therapeutische Metabolit Etoposid entscheidend war, wurde auf Messungen von Etoposidphosphat verzichtet. In Vorversuchen konnte jedoch gezeigt werden, daß sich Etoposidphosphat nach entsprechender Aufbereitung mit Hilfe der PDMS ebenfalls bestimmen ließe (*Barth 03*).

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Etoposid läßt sich in folgende Arbeitsschritte aufgliedern:

- Entnahme der Blutproben
- Zugabe eines internen Standards
- Extraktion, Reinigung und Anreicherung von Analyt und Standard aus der Plasmaprobe mittels Dünnschichtchromatographie (DC)
- Matrixpräparation des Targets
- Quantitative PDMS

4.1 Probenentnahme

Die Applikation von Etoposidphosphat erfolgte an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen in der dem jeweiligen Therapieschema entsprechenden Dosierung⁵

Zur Bestimmung der AUC wurde an jeweils einem Tag des Therapiezyklus eine 8-Stunden-Kinetik gesammelt. Da bei wiederholter Applikation an aufeinanderfolgenden Tagen keine Akkumulation von Etoposid im Organismus auftritt (*D'Incalci 82b, Brindley 85*), konnte die Studie an einem beliebigen Tag des Zyklus durchgeführt werden.

Kurz vor Etoposidphosphatgabe wurde eine Blutprobe zur Bestimmung des Leerwertes abgenommen. Anschließend wurde Etoposidphosphat als Bolus i.v. über ca. zwei Minuten appliziert. 2 min., 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 240 min. und 480 min. nach Bolusgabe wurde eine Blutprobe entnommen:

Pro Probe wurden ca. 9 ml Blut in ein mit EDTA präpariertes Röhrchen asserviert. Bei jeder Entnahme wurden die ersten 5 ml des aspirierten Blutes verworfen. Die Proben wurden in Eiswasser gekühlt und für 10 Minuten bei 5000 Umdrehungen zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde abpipettiert und in verschraubbaren Plastikbehältern bis zur weiteren Aufarbeitung bei einer Temperatur von -80° C eingefroren.

4.2 Zugabe des internen Standards Teniposid

Nach Auftauen wurden je Probe 1 ml Plasma mit 20 µg Teniposid versetzt. Dazu wurde in einem 50 ml Meßkolben genau 50 mg Teniposid-Reinsubstanz mit Methanol p.A. gelöst und jeder Probe 20 µl dieser Lösung zugegeben.

Die Bedeutung des internen Standards wird in Kapitel 4.5 erläutert.

⁵ Einige Patienten wurden mit Etoposid therapiert, erhielten dann aber am Tag der Studie Etoposidphosphat.

4.3 Aufbereitung der Proben

Für den massenspektrometrischen Nachweis von Substanzen in Körperflüssigkeiten im ppm-Bereich ist es nötig, aufgrund der relativ hohen Probenverunreinigung durch physiologische Plasmainhaltsstoffe, Lösungsvermittler und Metabolite von Medikamenten etc. die zu untersuchende Probe vorher möglichst selektiv aufzutrennen und anzureichern, damit reproduzierbare Meßspektren und ausreichend hohe Molekülintensitäten gewährleistet werden können. Dies läßt sich durch vorgeschaltete Extraktion und anschließende Dünnschichtchromatographie erreichen⁶.

4.3.1 Extraktion

Ziel der Extraktion ist es, die beiden Substanzen Etoposid und Teniposid von anderen Inhaltsstoffen der Probe zu trennen und möglichst vollständig aus der Plasmaprobe herauszulösen. Wegen der stark lipophilen Eigenschaften von Etoposid und Teniposid erwies sich eine Extraktion mit Chloroform als geeignet (*Holthuis 81, Dellbrügge 83*), bei der sowohl proteingebundenes als auch freies Etoposid herausgelöst wird (*Holthuis 81*). Holthuis et.al. fanden eine mittlere Ausbeute von 97+1% bei Etoposid (*Holthuis 81*). Dieser Wert konnte in einer späteren Veröffentlichung bestätigt werden (*Dellbrügge 83*).

Da es sich bei Etoposid und Teniposid um homologe Substanzen handelt, werden beide fast vollständig aus dem Plasma extrahiert. Etoposidphosphat und der Hauptmetabolit des Etoposids, die Hydroxysäure, verbleiben als polare Substanzen in der wäßrigen Phase.

Hierzu wurden die Proben mit je 50 µl einer 10%igen Essigsäure auf einen pH-Wert von ca. 4,5 angesäuert, um die Proteine zu fällen. Danach wurden 2 ml Chloroform p.A. zugegeben und bis zur Bildung einer homogenen Emulsion geschüttelt.

⁶ Die Chromatographie dient hier nicht zur Identifizierung der zu untersuchenden Substanz, sondern lediglich zur Reinigung der Probe vor der eigentlichen Identifizierung und Quantifizierung durch die PDMS.

Anschließend wurden die Proben bei 5000 Umdrehungen für 10 Minuten zentrifugiert.

Dadurch erreichte man eine scharfe Trennung zwischen organischer Phase unten und wässriger Phase oben mit einer dazwischenliegenden Bande aus präzipitierendem Peptid. Die organische Phase wurde in ein Reagenzglas überführt und im Vakuumkonzentrator bei Raumtemperatur eingetrocknet.

4.3.2 Dünnschichtchromatographie (DC)

Da sich nach der Chloroformextraktion immer noch zahlreiche Verunreinigungen (lipophile Bestandteile des Patientenplasmas, wie z.B. Fette, indirektes Bilirubin, Medikamente, Lipoproteine und andere von Plasmaproteinen transportierte lipophile Stoffe) in der organischen Phase befinden, ist eine direkte Messung der eingetrockneten Probe mit der PDMS unmöglich⁷. Die Dünnschichtchromatographie bietet sich als einfache und kostengünstige Methode zur weiteren Reinigung der Plasmaextrakte an.

Die stationäre Phase der DC wurde aus Alufolien gebildet, die mit unpolaren C-18-Ketten beschichtet waren (Merck RP-18 F₂₅₄ s für die reversed-phase-DC). Bei UV-Beleuchtung mit 254 nm fluoresziert dieses Material, was für die Lokalisation der Etoposid- und Teniposid-Banden von Bedeutung ist. Die polare mobile Phase bestand aus einem Gemisch aus 8 Teilen Methanol, 2 Teilen Acetonitril und einem Teil Wasser (aqua bidest).

Die aus der Chloroformextraktion gewonnene Probe wurde in 50 µl Chloroform gelöst und bandenförmig ca. 2 cm oberhalb des unteren Randes der Alufolie aufgetragen: Zu den jeweils 5 Proben je Platte wurden zur besseren Identifikation der Etoposid- / Teniposid-Bande eine Etoposid-Teniposid-Standardlösung (Verhältnis 1:1) zusätzlich aufgetragen. Nach Eintrocknung wurde Methanol zweimal jeweils bis zum oberen

⁷ Die PDMS erfordert aufgrund ihrer hohen Spezifität im Allgemeinen keine weitere spezielle Trennung der zu untersuchenden Substanz von vorhandenen Metaboliten oder anderen Verunreinigungen. Um jedoch reproduzierbare Spektren mit ausreichenden Molekülintensitäten zu erreichen, kann auch bei der matrixunterstützten PDMS nur ein gewisses Maß an Begleitsubstanzen in den Proben toleriert werden.

Rand der Bande laufen gelassen. Da Etoposid und Teniposid gut in Methanol löslich sind, erhält man so eine schärfer fokussierte Startlinie.

Da es bei hohen Etoposidkonzentrationen zu Schweifbildungen kommen kann, wurden von den ersten beiden Proben jeder Kinetik nur die Hälfte des Probenvolumens aufgetragen.

Die Folien wurden in einer mit der mobilen Phase (s.o.) gesättigten Kammer für ca. eine Stunde entwickelt. Als Rf-Werte der dicht beieinanderliegenden Etoposid- / Teniposid-Banden wurden 0,89 für Etoposid und 0,85 für Teniposid ermittelt. Beide Banden sind aufgrund der Fluoreszenzlöschung im UV-Licht gut erkennbar.

Die Etoposid- und Teniposid-Banden wurden unter UV-Licht-Kontrolle ausgeschnitten, in gläserne Petrischalen gelegt und mit Methanol eluiert. Dazu wurden jeweils 2 ml Methanol p.A. in jede Petrischale gegeben, die Schalen abgedeckt und in einem Gerät fünf Minuten sanft geschwenkt. Das Eluat wurde im Vakuumkonzentrator eingetrocknet.

Wichtig ist zu beachten, daß das eluierte Methanol nicht mit Plastikgefäßen aus low-density Polyethylen in Berührung kommt, da selbst ein kurzer Kontakt zu einem zumindest für die PDMS-Methode beträchtlichen Anteil an Verunreinigungen führt (*Barth 03*)

4.4 Matrixpräparation des Targets

Neben der Reinheit des Analyten und der möglichst guten Ionisationseigenschaften spielt auch die Targetpräparation der Probe eine wichtige Rolle. Schon kleine Inhomogenitäten beim Auftragen der Substanz auf die Folie sowie Verunreinigungen des Plasmas können die Messungen der PDMS empfindlich stören. Eine Matrix aus Sucrose-Octaacetat und Urotropin, die im Überschuß zur Probe gegeben wird, minimiert störende Einflüsse von Verunreinigungen, und gewährt eine homogene Durchmischung der Probe (*Jungclas 83, Jungclas 89, Köhl 92, Jungclas 93*). Durch diese beiden – keine störenden Peaks erzeugenden – Substanzen werden die Molekülintensitäten von Etoposid und Teniposid gesteigert und damit deren Meßempfindlichkeit erhöht. Die optimale Durchmischung der zu messenden Substanzen sichert, daß das quantitative Meßergebnis auch dem tatsächlich in der Probe vorliegenden Konzentrationsverhältnis entspricht.

Die zuvor eingetrocknete Probe wurde in 50 µl einer isovolämischen Lösung aus Diethylether p.A. und Chloroform p.A. gelöst und tropfenweise auf der Targetfolie eingetrocknet. Anschließend wurde 100 µg Sucrose-Octaacetat und 50 µg Urotropin in 30 µl einer isovolämischen Lösung aus Diethylether und Chloroform auf dem Target eingetrocknet.

Danach wurden weitere 100 µg Urotropin in 30 µl Chloroform auf dem Target eingetrocknet. Warmluft unterstützte den Eintrocknungsvorgang des Lösungsmittels. Die wiederholten Lösungs- und Eintrocknungsvorgänge fördern eine optimale Durchmischung der Substanzen und sichern somit eine gute Homogenität des Targets.

4.5 252-Cf-PDMS

Die 252-Californium-Plasma-Desorptions-Massenspektrometrie (252-Cf-PDMS) ist ein sensitives Nachweisverfahren für organische, nichtflüchtige, hochmolekulare Stoffe. Dabei werden intakte Moleküle aus der zu messenden Substanz durch Beschuß mit energiereichen Spaltfragmenten des Radionuklids 252-Cf desorbiert und - sofern es sich dabei um ionisierte Teilchen handelt - im angelegten elektrischen Feld beschleunigt. Entsprechend ihrer unterschiedlichen Masse werden die Teilchen durch ihre unterschiedlichen Flugzeiten getrennt und sequentiell detektiert (*Danigel 83, Jungclas 93*). Anhand der Flugzeit kann die Masse eines desorbierten Moleküls bestimmt werden und das jeweilige Molekül somit sicher identifiziert werden. Mit Hilfe eines vorher zugegebenen internen Standards läßt sich durch Vergleich der Peakflächen der beiden Substanzen in der PDMS die Menge des Analyten unter Verwendung von Eichkurven berechnen. Die qualitative und quantitative Analyse erfolgt hier also in einem Arbeitsgang.

Wichtigster Bestandteil des 252-Cf-Plasmadesorptions-Massenspektrometers ist die 252-Cf-Quelle, die hochenergetische, schwere Ionen emittiert (Energie 60-120 MeV, Masse 90-160u). Die Spaltfragmente treffen auf die Probensubstanz, ionisieren jedoch mit 0,1% nur einen geringen Anteil der Moleküle. Der überwiegende Teil wird von der Oberfläche des Targets neutral desorbiert. Mit der vergleichsweise hohen Anregungsenergie gelingt es dennoch, ganze Molekülcluster, z.B. vollständige organische Substanzmoleküle, aus der Probe heraus zu lösen.

Um eine ausreichende Ausbeute an Ionen des Analyten zu gewähren, sollte die Aktivität der Quelle ca. 400 kBq betragen (entspricht ca. 1000 Spaltfragmenten, die pro Sekunde auf die Probe auftreffen) und die Probe möglichst nah von hinten beschossen werden.

Da die verwendete Quelle zum Zeitpunkt der Probenmessungen schon einige Jahre eingebaut war und eine neue Quelle nur mit erheblichem finanziellen und organisatorischen Aufwand zu beschaffen war, wurden die Messungen mit ca. 300 Spaltfragmenten pro Sekunde durchgeführt. Entsprechend länger sind die Aquisitionszeiten, v.a. bei niedrigen Etoposidkonzentrationen.

Der Analyt wurde auf eine dünne, metallisch bedampfte Kunststoffolie aufgebracht. Etwa fünf Millimeter oberhalb der Probe befand sich ein geerdetes Gitter. Zwischen Probe und Gitter wurde ein Spannung von 8 kV angelegt, so daß die desorbierten Ionen in einem homogenen elektrischen Feld in Richtung des Gitters beschleunigt wurden.

Anschließend durchliefen die Ionen eine feldfreie Flugstrecke von ca. 48 cm im Hochvakuum (10^{-6} mbar), bis sie auf ein Multi Channel Plate auftrafen und dort ein Stoppsignal auslösten. Ein zweites Multi Channel Plate wurde unterhalb der ^{252}Cf -Quelle angebracht. Dort löste ein von der ^{252}Cf -Quelle gleichzeitig emittiertes antiparalleles Spaltfragment ein Startsignal aus, das als Nullpunkt der Flugzeitmessung diente. Die detektierten Zeitsignale wurden zu einem time-to-digital-converter übertragen, der die Flugzeiten als Zeitunterschiede zwischen Start- und Stoppsignalen mit einer Genauigkeit bis zu einer Nanosekunde maß und digitalisierte (*Festa 81, Festa 85*).

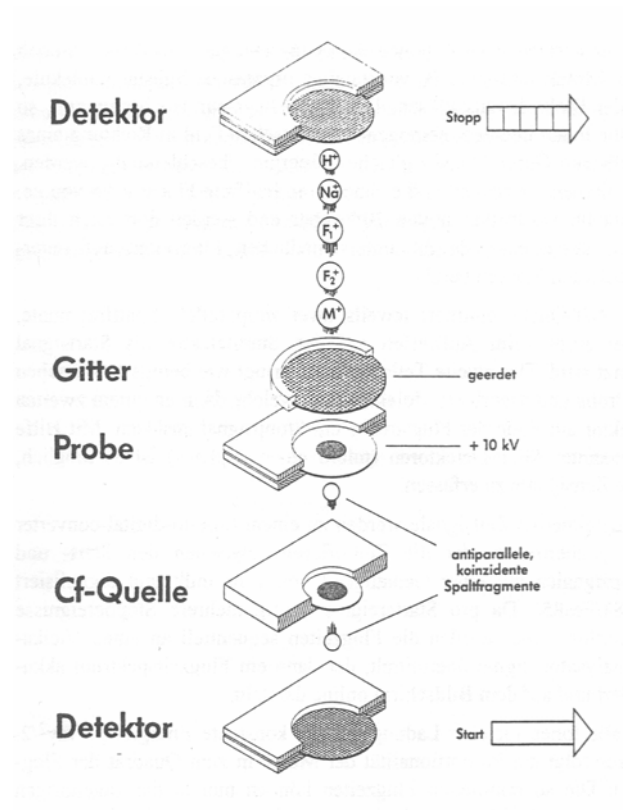


Abbildung 3: Aufbau der PDMS (Holz 96)

Durch die Messung der Flugzeiten kann auf die Masse der Moleküle rückgeschlossen werden und damit jedes Molekül sicher identifiziert werden. Wichtigster Parameter ist hierbei der Quotient aus Masse und Ladungseinheit m/z (Dalton/Coulomb). Er beträgt für Etoposid 588, für Teniposid 656.

Prinzipiell entspricht die Anzahl der Detektionsereignisse der Menge der herausgelösten Molekülonen, die proportional ist zur Konzentration der Substanz in der Probe. Theoretisch wäre dadurch eine Konzentrationsbestimmung der zu untersuchenden Substanz möglich. Jedoch zeigte sich, daß es bei der Massenspektrometrie oft zu einer Sättigung der Ionenausbeute aus der Probe kam.

Desweiteren waren trotz sorgfältiger Präparation Inhomogenitäten beim Auftragen der Probe auf das Target nicht zu vermeiden. Ein direktes Ableiten der in der Probe vorhandenen Substanzkonzentrationen aus der Anzahl der Detektionsereignisse war dadurch nicht möglich. Um daher aus dem rein qualitativen Nachweis der Massenspektrometrie einen quantitativen zu machen, muß der bereits erwähnte interne Standard eingeführt werden.

Er sollte gleiche chemische Eigenschaften wie der Analyt besitzen, sich aber im Massenspektrum durch einen deutlich unterscheidbaren Massenpeak darstellen. Im Fall von Etoposid bot sich die homologe Substanz Teniposid an (s. Kap. 2.3.1 und 2.3.2). Sie unterscheidet sich von Etoposid durch einen Substituenten am Zuckerring, ist 68u schwer und verhält sich physikochemisch, v.a. was die Chloroformextraktion betrifft, sehr ähnlich wie Etoposid. Teniposid zeigt sich im time-of-flight-mass-spectrometer (TOF-MS) als Peak bei $m/q=656$ und läßt sich dadurch deutlich von Etoposid mit einem Peak bei 588 unterscheiden. Der interne Standard wurde der Patientenplasmaprobe vor der Aufbereitung in einer definierten Menge zugesetzt (s. Kap. 4.2).

Die Messungen wurden jeweils gestoppt, wenn sowohl der Etoposid- als auch der Teniposid-Peak eine absolute Höhe von mindestens 800 Ereignissen erreicht hatte. Das entsprach einer Peakfläche von ca. 10 000 Ereignissen. Je nach Etoposidkonzentrationen in der Probe betrug die Meßzeit zwischen 30 min. und mehreren Stunden. In Abb.4 ist das Eichspektrum von Etoposid/Teniposid als Beispiel dargestellt.

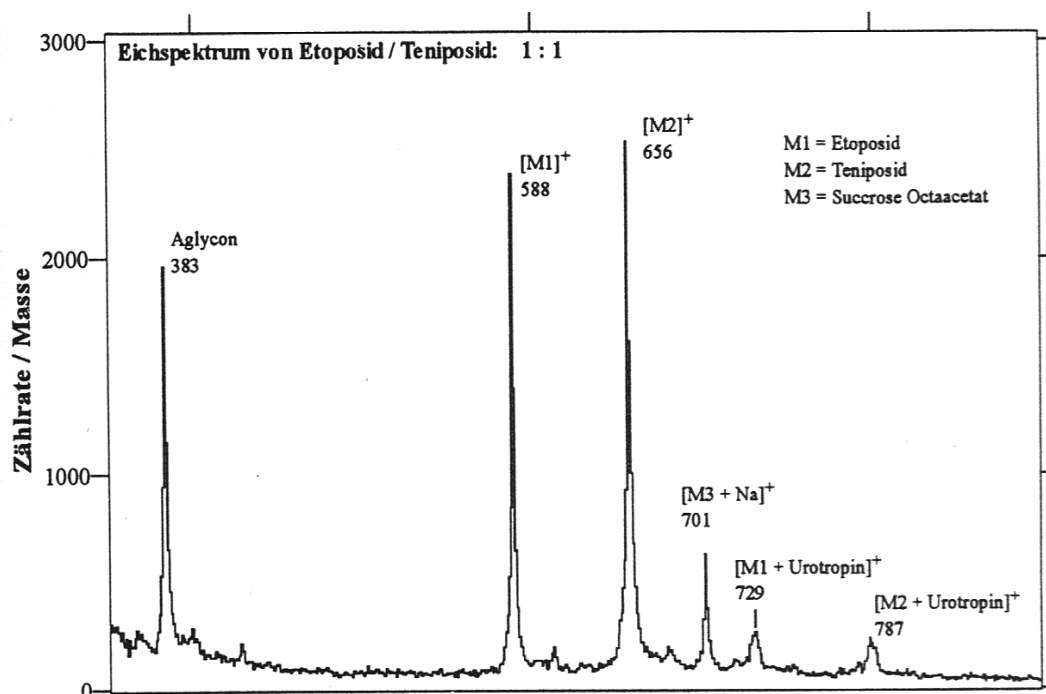


Abbildung 4: Eichspektrum von Etoposid und Teniposid (Holz 96)

Anhand des Verhältnisses der Integrale um die jeweiligen Peaks von Analyt und Standard lässt sich über die bekannte Menge an zugegebenem Standard die Menge des Analyten bestimmen. Voraussetzung für diese quantitative Bestimmung der Etoposidkonzentrationen aus Plasmaproben ist die Linearität zuvor angefertigter Kalibrierkurven. Zur Aufnahme einer solchen Kalibrierkurve wurden vor Beginn der Patientenmessungen dem Testplasma einer gesunden Person definierte Mengen an Etoposid (1, 2, 5, 20, 50 und 100µg) zugegeben und danach wie mit den Proben der Patienten verfahren. Jede dieser Messungen wurde dreimal durchgeführt und anschließend der Mittelwert gebildet. Abb.5 zeigt eine Kalibrierkurve, die nach der zuvor beschriebenen Methode angefertigt wurde.

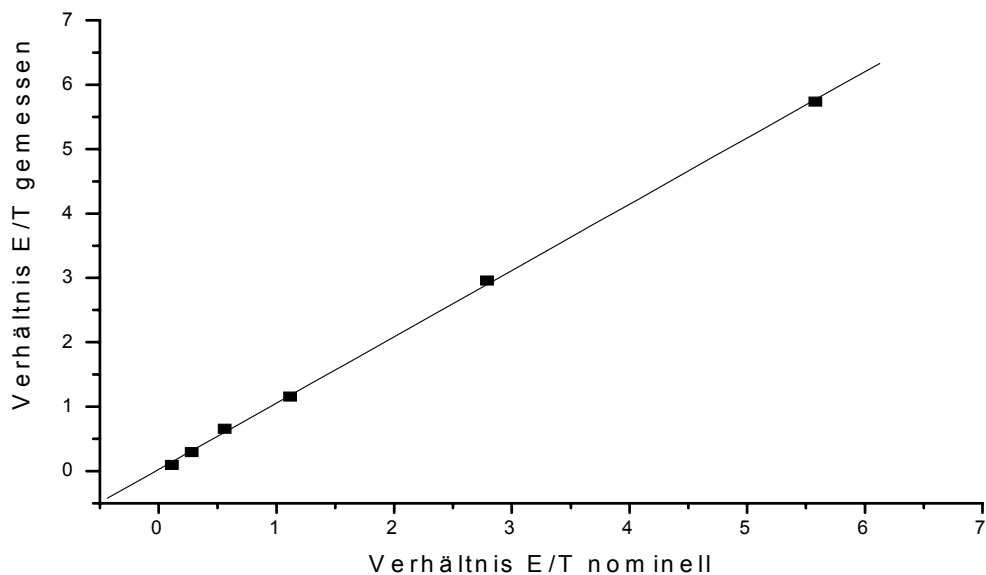


Abbildung 5: Kalibrierkurve Etoposid/Teniposid

Aus den auf diese Weise ermittelten Etoposidkonzentrationen lassen sich anschließend die entsprechenden Konzentrationszeitkurven über acht Stunden erstellen. Für die Aufnahme der Spektren und die anschließende Berechnung der Integrale um die Peaks („Peakflächen“) wurde ein von Herrn H.-W. Fritsch entwickeltes Programm („Winmate“) unter dem Betriebssystem Windows® 3.11 auf einem IBM-kompatiblen PC eingesetzt.

Die Erstellung der Konzentrationszeitkurven aus den ermittelten Plasmakonzentrationen und die weitere Analyse erfolgte mit Hilfe des Origin-Fit-Programmes (s. Kap.6).

5 ERGEBNISSE

Tabelle 5 zeigt die gefundenen Etoposidplasmakonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) der 30 Patienten über acht Stunden:

Pat.	2 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h
1	32,2	28,3	22,2	19,4	13,9	7,6	2,3
2	33,4	24,0	19,2	15,4	13,4	7,3	3,0
3	11,1	27,0	23,5	17,0	14,9	10,7	4,9
4	15,0	25,5	20,7	13,4	11,7	7,1	2,8
5	30,9	21,0	15,8	11,9	8,8	4,8	1,4
6	30,2	14,2	10,4	7,9	4,7	3,2	1,0
7	16,2	17,5	15,3	12,1	8,5	5,5	1,3
8	21,5	23,8	20,5	16,8	12,2	9,2	7,0
9	39,6	30,8	30,1	23,7	16,9	10,7	4,6
10	36,3	29,7	25,9	20,9	18,6	13	8,3
11	24,1	17,8	16,0	12,5	10,1	7,3	3,2
12	27,0	28,9	23,9	19,4	15,9	10,5	5,7
13	46,5	18,0	13,1	10,7	8,3	5,0	2,1
14	48,2	38,7	30,3	24,2	18,6	12,3	4,7
15	26,7	24,4	16,7	14,4	10,0	6,3	2,6
16	33,5	26,3	23,3	18,6	16,8	10,0	6,7
17	18,7	17,6	11,0	7,4	5,4	5,2	1,9
18	23,2	17,8	12,8	10,3	6,7	3,6	1,4
19	24,0	13,6	11,0	8,1	6,3	3,7	1,4
20	45,8	32,2	27,0	22,4	16,7	9,7	4,0
21	26,5	18,2	15,4	13,7	9,6	6,1	2,5
22	24,3	18,3	15,1	12,1	8,9	6,4	3,9
23	53,0	41,2	32,8	26,9	21,1	12,6	5,4
24	13,3	9,0	6,8	4,8	3,0	1,3	0,2
25	29,4	16,8	15,2	12,3	9,6	6,7	3,7
26	24,0	19,6	14,9	10,0	7,7	4,3	1,6
27	22,4	18,0	13,3	11,4	8,4	5,2	2,3
28	38,6	29,6	24,1	20,2	15,0	11,5	5,8
29	26,1	18,0	15,5	11,7	10,1	5,3	1,9
30	25,7	20,1	15,2	12,9	9,4	6,7	2,5

Tabelle 5: Plasmakonzentrationen von Etoposid ($\mu\text{g/ml}$) über acht Stunden

6 BERECHNUNG DER PHARMAKOKINETISCHEN PARAMETER

Aus den ermittelten Plasmakonzentrationen (*Tabelle 5*) lassen sich die Konzentrationszeitkurven von Etoposid aus Etoposidphosphat erstellen.

Im Zwei-Kompartiment-Modell verhält sich die plasmatische Konzentration eines Arzneistoffes in Abhängigkeit von der Zeit nach folgender biexponentiellen Gleichung:

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

C = Plasmakonzentration

A, B = Ordinatenabschnitte der Exponentialfunktion zum Zeitpunkt $t = 0$

α = Hybridgeschwindigkeitskonstante der Verteilungsphase

β = Hybridgeschwindigkeitskonstante der Eliminationsphase

Dabei beschreibt $A e^{-\alpha t}$ den Verlauf des Plasmaspiegels in der Verteilungsphase, $B e^{-\beta t}$ stellt die Eliminationsphase dar.

C, A, B, α und β der Konzentrationszeitkurve lassen sich mit Hilfe des Origin-Fit-Programmes ermitteln. Die Analyse ergab für die 30 Patienten folgende Parameter (*s. Tabelle 6*):

Pat.	A	t_{1/2α} (min)	alpha	B	t_{1/2β} (min)	beta
1	7,848	20,23	0,049432	24,605	203,96	0,004903
2	13,715	12,986	0,077006	19,763	255,504	0,003914
3	8,166	23,517	0,042522	19,126	362,639	0,002758
4	10,135	21,813	0,045844	15,594	286,813	0,003487
5	15,254	14,617	0,068413	15,64	201,213	0,004970
6	19,27	8,595	0,116347	10,929	173,76	0,005755
7	3,758	30,167	0,033149	13,795	222,273	0,004499
8	15,576	40,808	0,024505	13,371	713,962	0,001401
9	11,194	26,203	0,038164	27,602	255,999	0,003906
10	13,075	22,529	0,044387	23,185	449,782	0,002223
11	8,897	15,643	0,063926	15,077	312,892	0,003196
12	7,686	19,84	0,050403	21,226	339,966	0,002941
13	32,881	7,024	0,142369	13,632	237,925	0,004203
14	20,273	21,643	0,046204	28,095	278,763	0,003587
15	12,944	32,904	0,030391	14,357	287,936	0,003473
16	11,512	17,612	0,056779	21,932	362,259	0,002760
17	13,296	34,341	0,02912	6,392	519,509	0,001925
18	11,176	20,704	0,0483	12,125	205,257	0,004872
19	13,034	9,857	0,101451	10,973	216,5	0,004619
20	16,912	10,975	0,091116	28,819	223,649	0,004471
21	9,468	8,472	0,118036	17,063	229,693	0,004354
22	11,855	22,88	0,043706	12,37	387,871	0,002578
23	20,541	17,424	0,057392	32,573	260,064	0,003845
24	6,037	14,643	0,068292	7,203	137,117	0,007293
25	7,574	21,88	0,045704	13,691	348,452	0,002870
26	13,459	29,733	0,033633	10,815	263,169	0,003800
27	9,636	20,241	0,049405	12,949	270,355	0,003699
28	16,726	19,837	0,050411	21,832	357,369	0,002798
29	9,991	11,203	0,089262	16,047	224,412	0,004456
30	11,216	19,174	0,052154	14,586	287,223	0,003482

Tabelle 6: Parameter der Konzentrationszeitkurven

Aus α und β lassen sich die (stark von der Infusionsdauer abhängige) relativ rasche Halbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ der Verteilungsphase und die längere Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ der Eliminationsphase berechnen:

$$t_{1/2\alpha} = \ln 2 / \alpha$$

$$t_{1/2\beta} = \ln 2 / \beta$$

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC = Area Under The Curve) wird folgendermaßen ermittelt:

$$AUC = A / \alpha + B / \beta$$

Ähnlich wie bei der $t_{1/2\beta}$ handelt es sich bei der AUC um einen kompartimentabhängigen Parameter. Bei intravenöser Applikation wird die AUC vor allem durch Metabolisierung und Elimination beeinflusst.

Sie ist abhängig von der verabreichten Gesamtmenge und stellt unter anderem ein Kriterium für die orale Bioverfügbarkeit eines Stoffes im Organismus dar (*Dost 68, Derendorf 87*). Jedoch können völlig unterschiedliche Verläufe der Konzentrations-Zeit-Kurve mit unterschiedlichen Steigungen und Maximalwerten gleiche AUC-Absolutwerte ergeben.

Da Etoposidphosphat als Bolus injiziert wurde, die Infusionsdauer also vernachlässigbar kurz ist, müssen - im Gegensatz zur Infusion von Etoposid - für die Dauer der Infusion keine zusätzlichen Integralanteile berücksichtigt werden. A und B müssen also nicht unter Einbeziehung der Infusionsdauer korrigiert werden.

Die mittlere Verweildauer MRT enthält alle im Organismus stattfindenden kinetischen Prozesse (Freisetzung, Resorption, Verteilung und Elimination) einer Substanz im Plasma. Sie wird beschrieben durch:

$$\text{MRT} = \text{AUMC}/\text{AUC}$$

Die Gesamtkörperclearance Cl ist ein virtueller Parameter und beschreibt das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einer Substanz gereinigt wird. Die Clearance ist also ein Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit einer Substanz, wobei die verschiedenen Eliminationswege (z.B. renal und biliär), aber auch die Metabolisierung des Stoffes subsummiert sind.

Eine Veränderung der Clearance kann also sowohl durch eine Änderung der Eliminationsgeschwindigkeit als auch durch eine Zu- oder Abnahme der Metabolisierungsrate bedingt sein (*Dost 68, Derendorf 87*). Die Clearance wird berechnet nach:

$$Cl = D/\text{AUC}$$

Das Verteilungsvolumen einer Substanz ist ein fiktives Maß für das Volumen, das erforderlich wäre, um bei einer bestimmten verabreichten Dosis eine identische Konzentration wie im untersuchten Plasma zu erreichen (*Dost 68, Derendorf 87*). Das Verteilungsvolumen im steady state wird berechnet nach:

$$V_{dss} = Cl \times \text{MRT}$$

In Tabelle 7 sind die aus den Plasmakonzentrationen berechneten pharmakokinetischen Parameter AUC, Peak-level, MRT, $t_{1/2\beta}$, V_{dss} und Cl der einzelnen Patienten dargestellt.

In vorangegangenen Studien war eine Dosisabhängigkeit der AUC und der maximalen Plasmakonzentration (Peak-level) des Etoposids nach Applikation von Etoposidphosphat festgestellt worden (*Budman 94, Schacter 94, Thompson 95*,

Budman 96, Kreid 96) Um die Ergebnisse bei unterschiedlichen Dosierungen von Etoposidphosphat vergleichbar machen zu können, wurden die AUC- und Peakwerte auf eine Standarddosierung von 100mg/m² normiert. Die im weiteren Verlauf berechneten Korrelationskoeffizienten erfolgte unter Verwendung dieser standardisierten Werte (s. Kap. 7.2.2).

Pat	AUC (µg min/ml)	AUC norm. (µg min/ml)	Peak-level (µg/ml)	Peak-level normiert (µg/ml)	MRT (min)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	Vdss (l)	Vdss (l/m ²)	Cl (ml min ⁻¹)	Cl (ml min ⁻¹ m ⁻²)
1	5177,2	4.276,8	32,18	26,6	198	20,23	203,96	8,8	4,6	44,4	23,1
2	5227,6	5.314,8	33,45	34,0	247	12,986	255,50	8,5	4,7	34,4	18,8
3	7374,6	7.374,6	26,99	27,0	342	23,517	362,64	9,7	4,6	28,5	13,4
4	4956,7	6.195,9	25,47	31,8	260	21,813	286,81	7,5	4,2	29,1	16,2
5	3369,9	4.107,1	30,88	37,6	189	14,617	201,21	9,0	4,6	47,5	24,0
6	2064,6	2.931,8	30,22	42,9	161	8,595	173,76	7,8	5,5	48,4	34,0
7	3398,6	3.398,6	17,49	17,5	202	30,167	222,27	10,7	5,9	53,0	29,3
8	10182,0	13.706,6	23,8	32,2	672	40,808	713,96	8,6	4,9	12,8	7,3
9	7359,4	3.741,0	39,62	20,1	247	26,203	256,0	12,1	6,6	48,9	26,3
10	10722,8	5.951,1	36,28	20,1	438	22,529	449,78	16,3	7,4	37,3	16,7
11	4856,6	4.856,6	24,09	24,1	304	15,643	312,89	10,0	6,3	32,9	20,8
12	7732,3	5.154,9	28,92	19,3	318	19,84	339,97	12,3	6,2	38,8	19,5
13	3474,3	4.342,9	46,52	58,2	223	7,024	237,93	10,3	5,1	46,1	22,1
14	8270,6	3.473,7	48,15	20,2	265	21,643	278,76	16,0	7,6	60,5	29,0
15	4559,8	4.559,8	26,66	26,7	264	32,904	287,94	11,6	5,8	43,9	22,1
16	8147,8	8.147,8	33,53	33,5	354	17,612	362,26	8,2	4,3	23,3	12,1
17	3777,3	5.193,8	18,69	25,7	461	34,341	519,51	14,6	8,9	31,8	19,2
18	2720,1	2.284,9	23,20	19,5	190	20,704	205,26	13,9	8,3	73,5	43,6
19	2504,1	3.281,3	24,04	31,5	206	9,857	216,5	11,9	6,3	57,9	29,3
20	6630,9	4.420,6	45,76	30,5	218	10,975	223,65	9,8	4,9	45,2	22,2
21	3999,5	3.999,5	26,53	26,5	225	8,472	229,69	10,7	5,6	47,5	25,0
22	5069,2	5.069,2	24,37	24,4	368	22,88	387,87	15,3	7,3	41,4	19,9
23	8829,0	3.531,6	53,0	21,2	250	17,424	260,06	11,3	7,1	45,3	28,4
24	1076,1	1.076,1	13,25	13,3	127	14,643	137,12	22,4	11,8	176,6	93,7
25	4936,4	4.936,4	29,38	29,4	337	21,88	348,45	13,7	6,8	40,5	17,1
26	3246,3	4.343,7	24,00	32,1	234	29,733	263,17	10,3	5,4	43,7	23,0
27	3695,9	4.927,8	22,44	29,9	257	20,241	270,36	10,4	5,2	40,6	19,7
28	8133,9	5.422,6	39,62	26,4	344	19,837	357,37	12,7	6,3	36,9	18,5
29	3713,1	3.713,1	26,08	26,1	218	11,203	224,41	9,7	5,9	44,4	27,2
30	4404,5	4.404,5	25,70	25,7	274	19,174	287,22	12,4	6,2	45,4	21,6

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter

7 AUSWERTUNG / STATISTIK

7.1 Methodik: Überprüfung von Zusammenhängen zwischen den Variablen

Zur Untersuchung über die Stärke des (linearen) Zusammenhangs bzw. von Jedesto-Hypothesen zwischen zwei oder mehr Variablen dient die Korrelationsanalyse, deren Kennzeichnungsmaßzahl der Korrelationskoeffizient für gleichskalierte metrische oder ordinale Variablen ist. Bei den in der Arbeit zu untersuchenden Variablen wurde überwiegend der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Der Korrelationskoeffizient ist standardisiert und eine dimensionslose Größe, die Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann, wobei die Werte ± 1 einen perfekten linearen Zusammenhang anzeigen. Das bedeutet, daß hohe Werte der einen Variablen mit hohen (bei $r = +1$), bzw. mit niedrigen (bei $r = -1$) Werten der anderen Variablen einhergehen und alle Werte in einem Plot auf einer Geraden liegen. Haben jedoch die Werte zweier Variablen einen solchen Zusammenhang nicht, zeigt sich dies an einem Koeffizienten nahe bei Null.

Der Signifikanzwert für einen Korrelationskoeffizienten ist die Fehlerwahrscheinlichkeit des Ablehnens der Hypothese: „Der Korrelationskoeffizient ist gleich Null“. Ist dieser Wert kleiner als eine vorgegebene Schranke (hier: $\alpha=0,05$), so kann davon ausgegangen werden, daß der Korrelationskoeffizient ungleich Null ist. Bei den Korrelationsrechnungen wurden für die Korrelationskoeffizienten ein Stern vergeben, wenn der Signifikanzwert zwischen 0,01 und 0,05 lag, zwei Sterne wurden vergeben, wenn der Wert kleiner als 0,01 betrug.

Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient setzt die Normalverteilttheit der beteiligten Variablen voraus. Für die Werte der Variablen GGT und Etoposidclearance wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, da man nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests hier nicht von einer Normalverteilttheit ausgehen kann. Dieser Koeffizient hat die gleichen Eigenschaften wie der Pearsonsche Korrelationskoeffizient, jedoch mißt er nicht den linearen Zusammenhang, sondern den monotonen Zusammenhang zweier Variablen (je größer, desto größer bzw. niedriger).

In der Literatur werden Korrelationskoeffizienten ab einem Betrag von 0,7 als gute Korrelationen bezeichnet. Korrelationen vom Betrage her kleiner als 0,3 gelten als

schwach, wobei der Signifikanzwert stark vom Stichprobenumfang abhängt (Köhler 96).

7.2 Auswertung

7.2.1 Mittelwerte und Standardabweichungen

Tabelle 8 zeigt einen Überblick über Mittelwerte und Standardabweichungen der ermittelten klinischen und pharmakokinetischen Parameter:

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	48,3	16,0
Kreatinin (mg/dl)	0,97	0,26
Kreatininclearance (ml/min)	93,1	30,8
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,51	0,27
AST (U/l)	11,77	5,41
ALT (U/l)	19,57	19,85
GGT (U/l)	32,93	36,43
AP (U/l)	138,33	85,97
AUC ($\mu\text{g min/ml}$)	5320,4	2460,2
AUC norm. ($\mu\text{g min/ml}$)	4804,6	2175,7
Peak-level ($\mu\text{g/ml}$)	30,01	9,41
Peak-level norm. ($\mu\text{g/ml}$)	27,80	8,55
MRT (min)	280	106,8
$t_{1/2\beta}$ (min)	295,9	114
Vdss (l)	11,2	3,7
Vdss norm. (l/m^2)	6,1	1,6
Cl (ml min^{-1})	46,7	27,1
Cl norm. ($\text{ml min}^{-1} \text{m}^{-2}$)	24,8	14,7

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen

Die Werte stimmen überein mit Ergebnissen aus vorangegangenen Studien zur Pharmakokinetik von Etoposid aus Etoposidphosphat (Budman 94, Schacter 94, Kaul 95, Millward 95, Thompson 95, Budman 96, Fields 96, Kaul 96a, Kaul 96b, Kreid 96, Schacter 96). Lediglich die MRT ist in der vorliegenden Studie minimal kürzer, was sich eventuell durch die Bolusapplikation erklären läßt.

7.2.2 Korrelation der Pharmakokinetik von Etoposid aus Etoposidphosphat mit klinischen Parametern

Untersucht wurde der Einfluß verschiedener klinischer Faktoren auf die Pharmakokinetik von Etoposid nach Applikation von Etoposidphosphat.

Da die kurze Halbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ zu sehr abhängig von der zum Teil sehr variablen Infusionszeit ist und außerdem kaum eine Rolle hinsichtlich der therapeutischen Wirkung eines Arzneistoffes spielt, wurde sie nicht mit in die Untersuchung einbezogen.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die ermittelten Pearsonschen bzw. Spearmanschen Korrelationen:

Parameter	AUC norm. [$\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$]	MRT [min]	$t_{1/2}$ [min]	Vdss norm. [l/m ²]	Peak-level norm. [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	Etoposid-Clearance (norm.) [ml/(min·m ²)] [°]
Alter	0,257	0,198	0,219	-0,168	0,341	-0,170
Kreatinin [mg/dl]	0,583**	0,682**	0,686**	-0,086	-0,052	-0,466*
Kreatinin-Clearance (norm.)	-0,437*	-0,472**	-0,488**	0,182	-0,137	0,416*
Ges.Bilirubin [mg/dl]	-0,066	0,054	0,045	0,042	0,243	-0,115
AST [U/l]	0,006	0,161	0,182	0,068	0,001	-0,217
ALT [U/l]	0,060	0,088	0,073	-0,052	-0,162	-0,140
GGT [°] [U/l]	-0,175	-0,162	-0,151	0,094	0,107	0,185
AP [U/l]	0,002	-0,004	0,017	-0,054	0,483**	-0,057

Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten

* = Korrelation ist signifikant zum Niveau $\alpha=0,05$

** = Korrelation ist signifikant zum Niveau $\alpha=0,01$

[°] = Spearmansche Korrelationen

Bei den berechneten Pearsonschen und Spearmanschen Korrelationen zwischen den klinischen und den pharmakokinetischen Daten ergaben sich folgende signifikanten Zusammenhänge.

- Kreatinin / AUC (norm.)	0,583 (je größer, desto größer)
- Kreatinin / MRT:	0,682 (je größer, desto größer)
- Kreatinin / $t_{1/2\beta}$	0,686 (je größer, desto größer)
- Kreatinin / Etoposid- Clearance	-0,466 (je größer, desto kleiner)
- Kreatinin-Clearance / AUC (norm.)	-0,437 (je größer, desto kleiner)
- Kreatinin-Clearance / MRT	-0,471 (je größer, desto kleiner)
- Kreatinin-Clearance / $t_{1/2\beta}$	-0,488 (je größer, desto kleiner)
- Kreatinin-Clearance / Etoposid-Clearance	0,416 (je größer, desto größer)
- AP / Peak-level	0,489 (je größer, desto größer)

Die Verteilungen dieser neun Datenpaare sind als Scatterdiagramme mit Regressionsgeraden in Abbildung 6 bis 14 dargestellt:

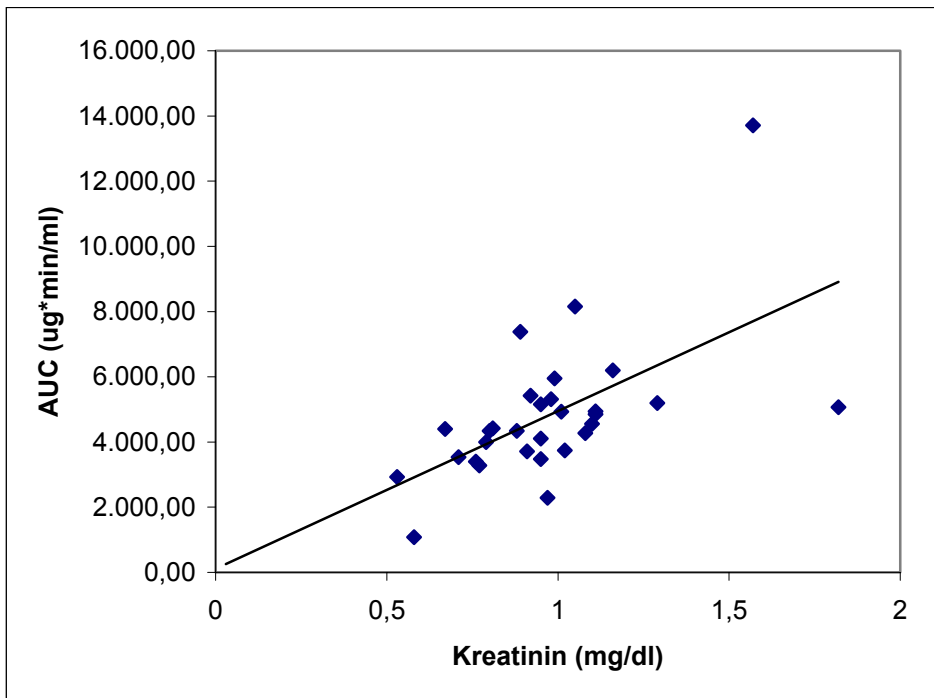


Abbildung 6: AUC / Kreatinin

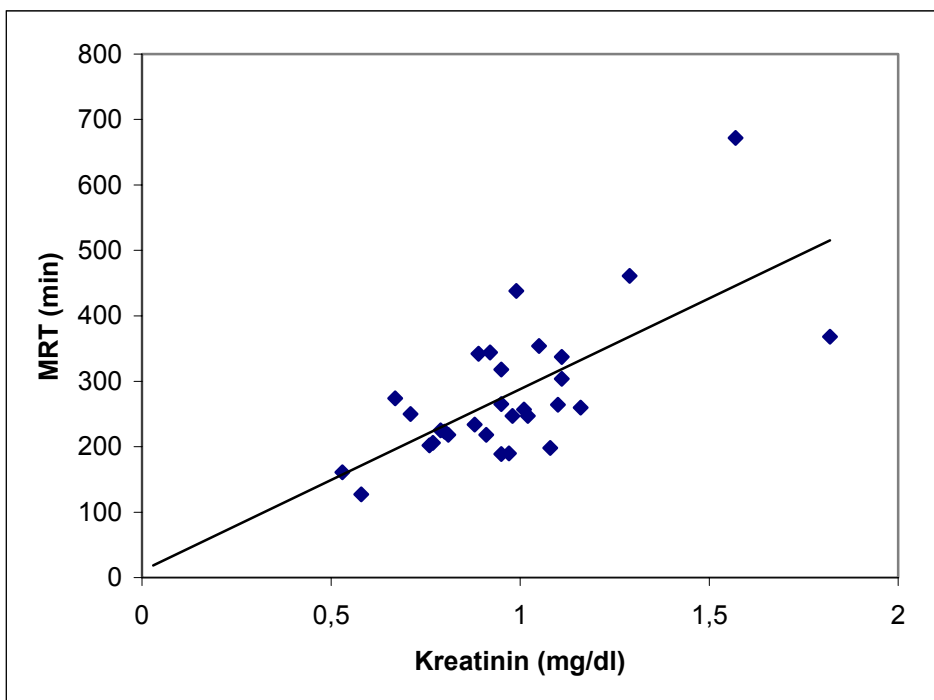


Abbildung 7: MRT / Kreatinin

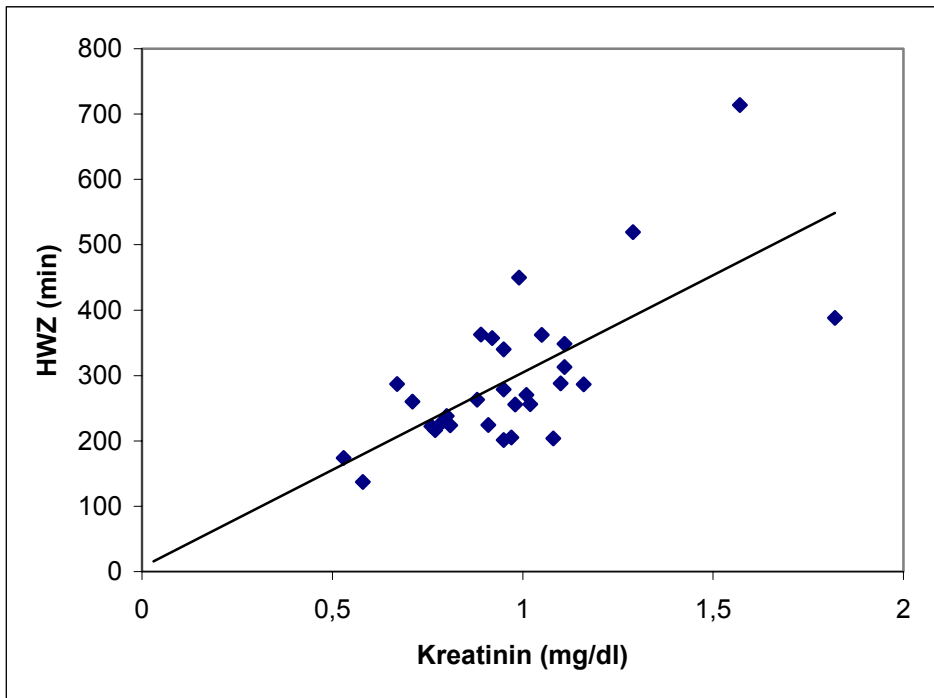


Abbildung 8: HWZ / Kreatinin

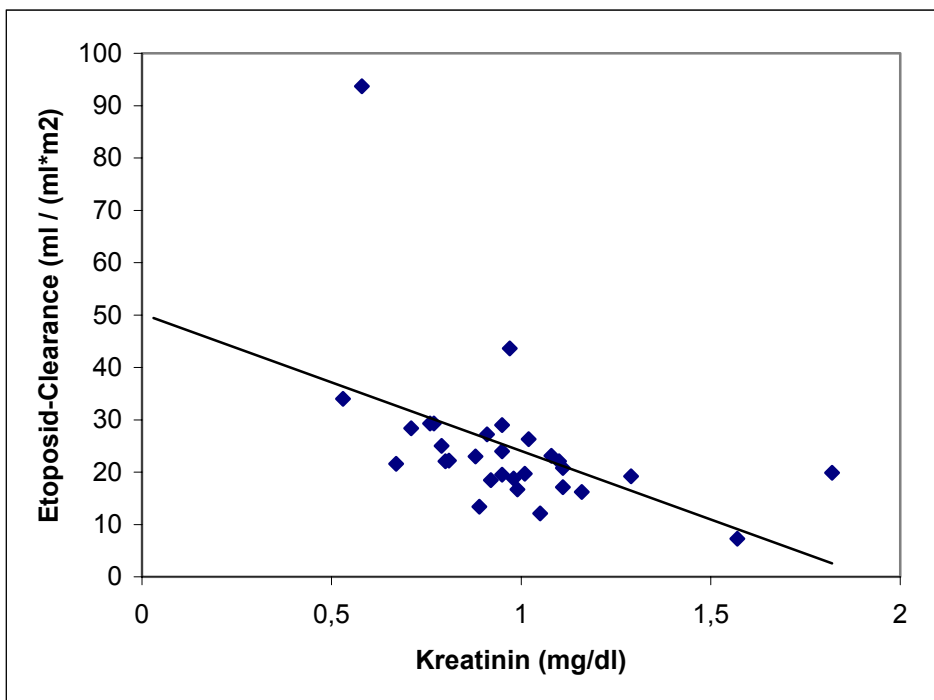


Abbildung 9: Etoposidclearance / Kreatinin

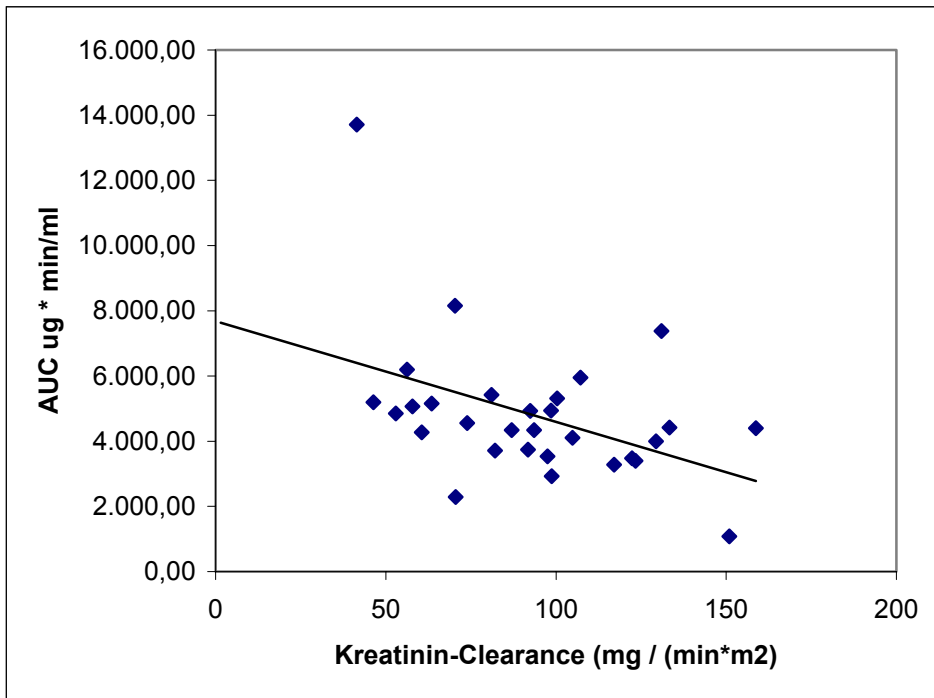


Abbildung 10: AUC / Kreatininclearance

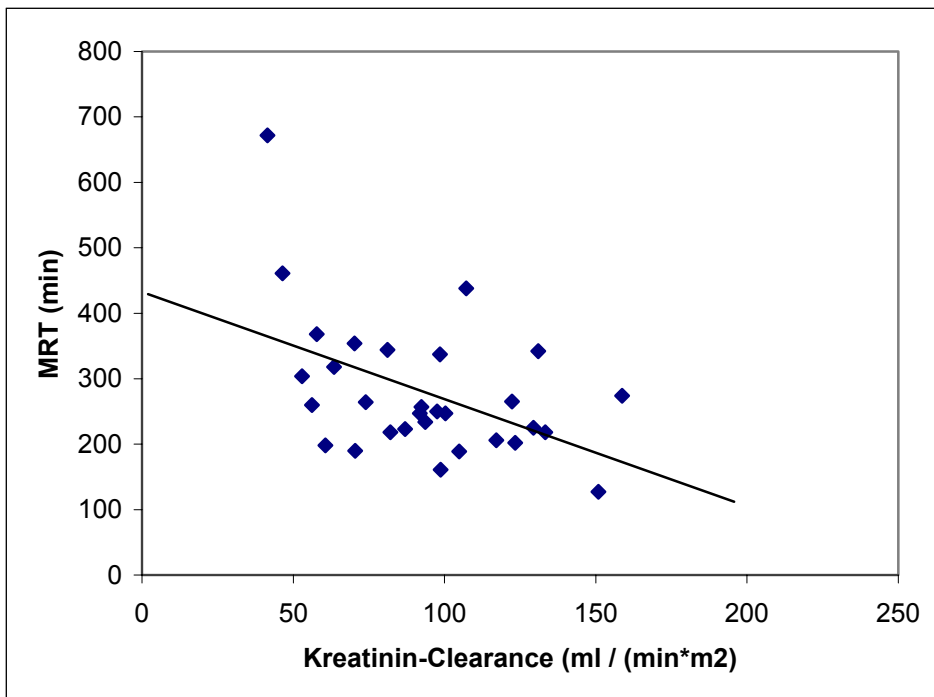


Abbildung 11: MRT / Kreatininclearance

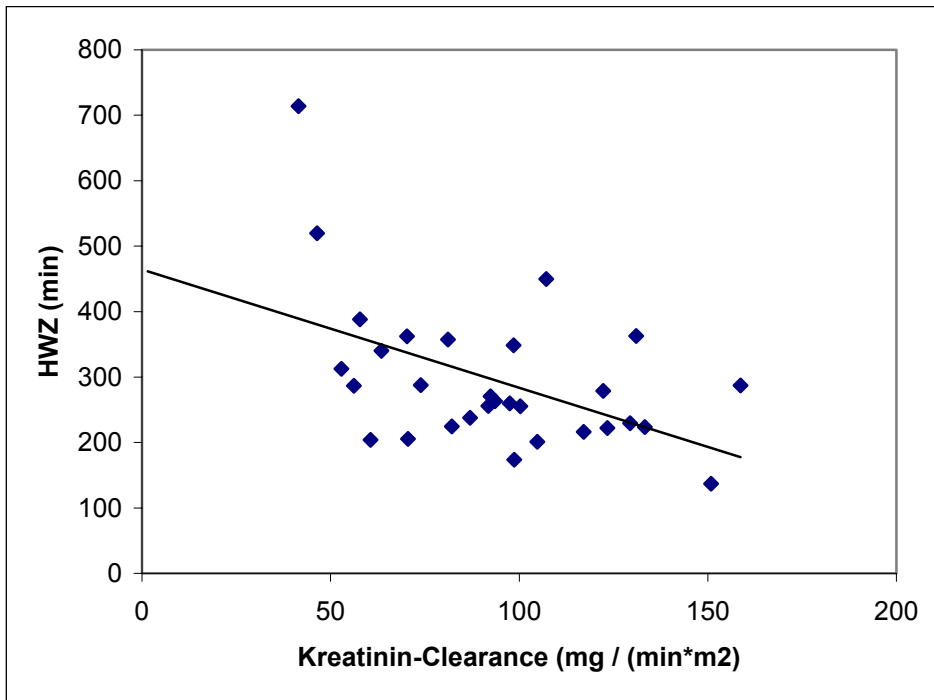


Abbildung 12: HWZ / Kreatininclearance

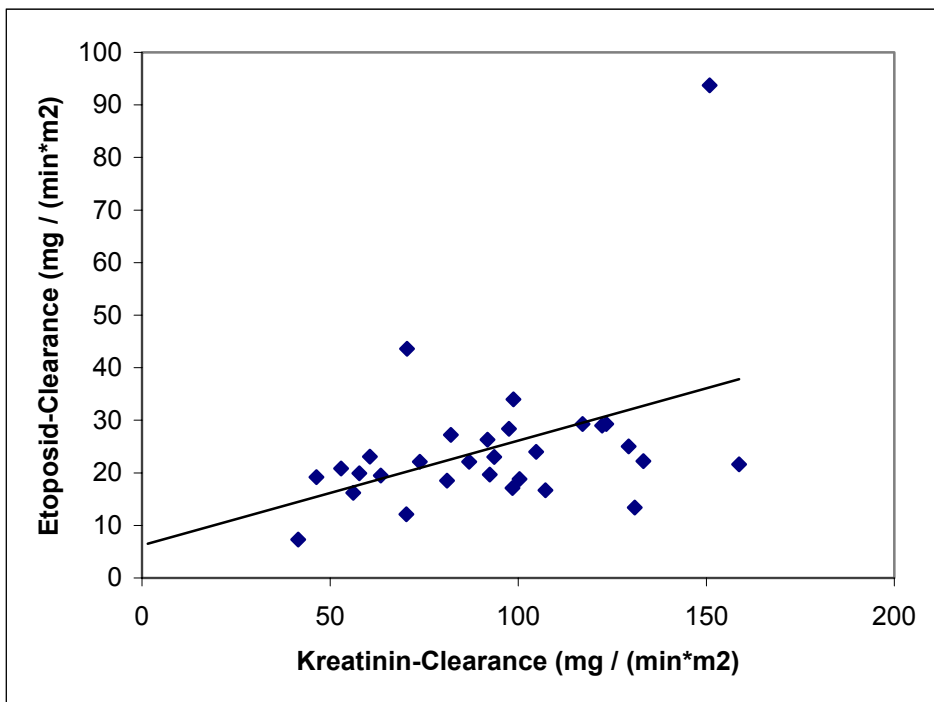


Abbildung 13: Etoposidclearance / Kreatininclearance

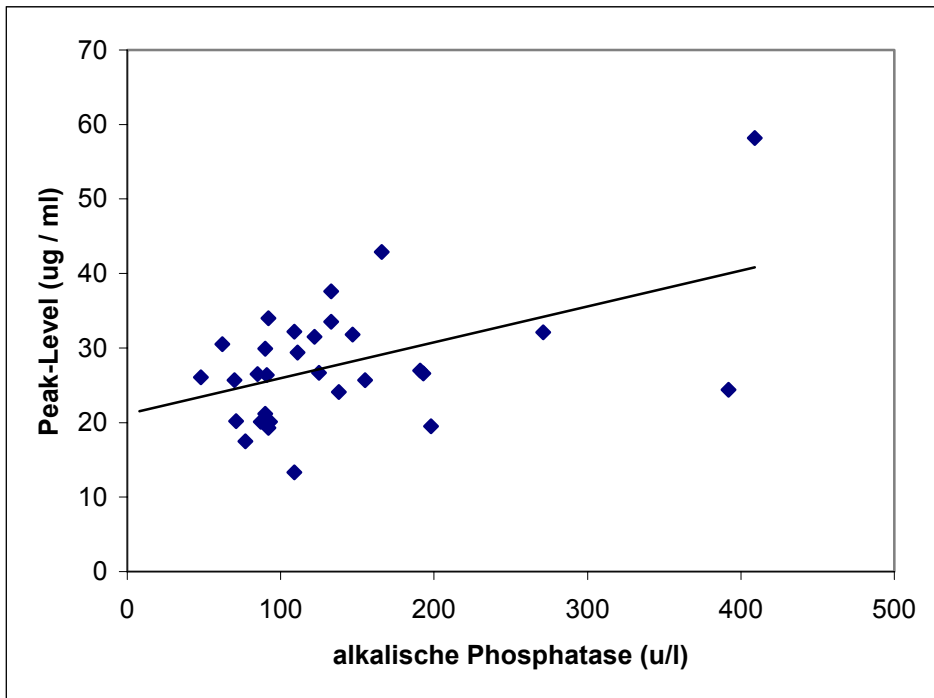


Abbildung 14: Peak-level / alkalische Phosphatase

8 DISKUSSION

In vorangegangenen Studien wurde der Einfluß verschiedener patientenbezogener Parameter auf die Pharmakokinetik von Etoposid nach Applikation des unphosphorylierten Etoposids eingehend untersucht.

Diese Arbeit sollte beantworten, welche Korrelationen zwischen verschiedenen Patientenparametern und pharmakokinetischen Daten von Etoposid nach Gabe von Etoposidphosphat gefunden werden und inwieweit die Daten mit Ergebnissen anderer Untersuchungen zu Etoposidphosphat bzw. Etoposid vergleichbar sind.

Folgende Patientenparameter wurden bezüglich ihres Einflusses auf die Pharmakokinetik von Etoposid aus Etoposidphosphat untersucht:

- Alter
- Nierenfunktion (Kreatinin, Kreatininclearance)
- Leberfunktion (Bilirubin, AST, ALT, GGT)
- Alkalische Phosphatase

8.1 Alter

Die Pharmakokinetik vieler Arzneistoffe ändert sich als Funktion des Alters des Patienten. Dies basiert auf Änderungen der Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung. Allgemein gilt, daß in vielen Fällen die Elimination bei Säuglingen herabgesetzt ist, mit zunehmendem Alter ansteigt und dann im hohen Alter wieder abnimmt. Für viele Arzneistoffe konnte gezeigt werden, daß ihre Clearance im Alter abnimmt (*Derendorf 87*).

Ein spezieller Einfluß des Alters auf das pharmakokinetische Verhalten von Etoposid aus Etoposidphosphat konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

Frühere Untersuchungen zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Pharmakokinetik von Etoposid und dem Patientenalter. Etoposidphosphat wurde nur in einer Studie von Kaul et al. verwendet. Sie beobachteten nach Applikation von Etoposidphosphat bei älteren

Patienten eine signifikant kleinere Etoposidclearance und eine längere Halbwertszeit von Etoposid (*Kaul 96a*).

Eine reduzierte Etoposidclearance bei älteren Patienten wurde auch nach Gabe des unphosphorylierten Etoposids gefunden (*Bennett 87, Joel 94a, Joel 96*). Pflüger et al. wiederum beschreiben eine Zunahme der AUC, der Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ und des Verteilungsvolumens von Etoposid bei älteren Patienten (*Pflüger 87, Pflüger 93*).

Keinen Einfluß des Alters auf das pharmakokinetische Verhalten von Etoposid fanden Green et al., Thompson et al. und Nguyen et al. (*Green 88, Thompson 95, Nguyen 98*).

Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien können dadurch interpretiert werden, daß der Faktor Alter nicht als eigenständiger Patientenparameter gewertet werden sollte. Vielmehr ist das veränderte pharmakokinetische Verhalten bedingt durch eine Vielzahl physiologischer oder pathologischer Veränderungen, die im hohen Alter in individuell unterschiedlicher Ausprägung zusammentreffen.

Zu den altersbedingten physiologischen Veränderungen gehören eine eingeschränkte renale Eliminationsfähigkeit, eine verminderte hepatische Clearance und eine meist durch Mangelernährung bedingte Hypalbuminämie (*Platt 91, Egorin 93, Canal 98*).

Die Abnahme der renalen Filtrationsrate im Alter kann durch einen verminderten renalen Blutfluß, durch eine Abnahme des Nierengewichtes, der Glomeruli und der Nephrone bei gleichzeitig herabgesetzter Funktionstüchtigkeit der einzelnen Glomeruli und durch eine Zunahme pyelonephritischer Veränderungen bedingt sein (*Platt 88a, Platt 88b, Platt 91, Canal 98*). Dies manifestiert sich in einer Abnahme der Kreatinin-, Inulin- und PAH- Clearance und einer reduzierten Konzentrationsfähigkeit der Nieren.

Dabei ist das Serumkreatinin allein beim alten Menschen kein zuverlässiger Indikator für die Nierenfunktion. Oft zeigt sich mit zunehmendem Alter trotz abnehmender Kreatininclearance ein unveränderter Serumkreatininwert, da die Kreatininbindung aus Muskelmasse im Alter abnimmt (*Derendorf 87, Platt 91*).

Die hepatische Clearance kann im höheren Alter einerseits durch eine allgemeine Minderperfusion der Organe bei Herzinsuffizienz, andererseits auch durch

altersbedingte morphologische Veränderungen auf hepatozellulärer Ebene bedingt sein.

So werden im Alter unter anderem Veränderungen im Bereich der Mikrosomen gefunden, wodurch die Aktivität der mikrosomalen Enzyme, die für die Metabolisierung der zu eliminierenden Substanzen verantwortlich sind, reduziert sein kann. Altersabhängige Veränderungen der hepatischen Metabolisierung scheinen dabei nur die Phase I–Metabolisierung, nicht die Phase II–Metabolisierung zu betreffen (*Platt 88a, Platt 88b, Platt 88c, Platt 91, Canal 98*)

Im Alter verändert sich auch die quantitative Zusammensetzung des Organismus: Bei relativem Zuwachs an Fettgewebe ist gleichzeitig der Proteinanteil (v.a. Albumin) vermindert. Dies geht mit einer herabgesetzten Proteinbindung und folglich erhöhtem freiem Wirkspiegel einiger Pharmaka bei gleichzeitiger Kumulation im Fettgewebe mit verlängerter Wirkdauer einher (*Platt 91*).

Auch die Affinität zu den Geweben kann im Alter verändert sein, was sich in veränderten Halbwertszeiten und Verteilungsvolumina ausdrücken kann (*Derendorf 87*).

Insgesamt bleibt der Faktor Alter als variabel zu bewerten, da altersbedingte physiologische Veränderungen sowie krankhafte Funktionseinschränkungen in unterschiedlichem Ausmaß vorliegen, so daß das pharmakokinetische Verhalten eines Medikaments unterschiedlich stark beeinflusst werden kann.

Dadurch lassen sich die voneinander abweichenden Ergebnisse der oben genannten Studien erklären, da sich die Kollektive der älteren Patienten in den verschiedenen Untersuchungen wahrscheinlich bezüglich ihrer physiologischen und/oder pathologischen Voraussetzungen und Organfunktionen in unterschiedlicher Ausprägung zusammensetzten. So finden sich auch in der vorliegenden Studie zum Beispiel Patienten höheren Alters mit recht guter und jüngere Patienten mit schlechterer Nierenfunktion und umgekehrt (*vergl. Tabelle 4*).

Es erscheint daher sinnvoll, im Falle von Etoposidphosphat nicht generell eine altersbedingte Dosisanpassung, sondern eine individuelle Adaption an die jeweiligen Organfunktionen und Funktionsparameter vorzunehmen (*Desoize 94, Canal 98*). Zu beachten ist jedoch, daß im Allgemeinen der Schweregrad toxischer Medikamentennebenwirkungen bei älteren Patienten deutlich zunimmt (*Summa 82, Bennett 87, Platt 91*). Im Falle von Etoposid werden im höheren Alter schwerere myelosuppressive Verläufe schon bei niedrigerer AUC beobachtet (*Joel 94a, Joel 96*,

Ando 99). Eine Dosisanpassung an eingeschränkte Funktionsparameter sollte bei älteren Patienten also besonders sorgfältig erfolgen.

Das veränderte pharmakokinetische Verhalten von Etoposidphosphat bei reduzierter Organfunktion und eine eventuelle Dosisanpassung wird in den folgenden Kapiteln erläutert.

8.2 Nierenfunktion

Ca. 50% der verabreichten Dosis werden renal eliminiert, 20-30% als unveränderte Substanz und 15-35% als Metabolit, vor allem als Glucuronid (*D'Incalci 82b, Hande 84, Colombo 85, Arbuck 86, D'Incalci 86, Hande 88a, Stewart 89a, Stewart 90a, Stewart 94, Joel 96, Nguyen 98*). Eine insuffiziente Eliminationsfähigkeit der Niere dürfte also erwartungsgemäß die pharmakokinetischen Parameter von Etoposid nach Injektion von Etoposidphosphat, beeinflussen.

Ursachen einer Niereninsuffizienz, die speziell bei Patienten mit malignen Erkrankungen eine Rolle spielen, können sein:

- direkte Tumorinvasion in das Nierenparenchym (v.a. bei Leukämie und Lymphomen)
- Obstruktion der Ureteren durch Tumorgewebe
- toxische Metabolite des Tumors (Harnsäure, Paraproteine)
- nephrotoxische Medikation (z.B. Methotrexat, Cisplatin, Ifosfamid, Aminoglykoside)
- tumor-assoziierte Glomerulonephritis
- massives Erbrechen und Dehydratation

Zusätzlich kommen natürlich auch Erkrankungen der Niere in Frage, die nicht tumorassoziiert sind, wie zum Beispiel die recht häufige diabetische Nephropathie.

In der vorliegenden Studie wurden als Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion der Kreatininwert im Serum und die Kreatininclearance gewählt.

Jedoch sei erwähnt, daß diese Parameter nicht immer die wirkliche Leistungsfähigkeit der Niere widerspiegeln (*McDermott 87, Melamed 88, Tsubaki 93,*

Stewart 94, Joel 96). Auch hinken die Parameter oft der aktuellen renalen Funktion hinterher (*Stewart 94*).

Tatsächlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Nierenfunktionsparametern Kreatinin und Kreatininclearance und der AUC, der MRT, der Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ und der Clearance von Etoposid aus Etoposidphosphat. So erhöhte sich mit zunehmendem Kreatinin bzw. abnehmender Kreatininclearance, die AUC, die MRT und die $t_{1/2\beta}$, während die Etoposidclearance abnahm.

Das bedeutet, daß aufgrund der reduzierten Funktionsfähigkeit der Niere auch die renale Eliminationskapazität für Etoposid abnimmt, was sich in einer erhöhten und verlängerten Exposition des Organismus gegenüber Etoposid manifestiert.

Vergleichbare Veröffentlichungen zur Korrelation der renalen Funktionsparameter mit der Pharmakokinetik von Etoposid aus Etoposidphosphat liegen nicht vor. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Zusammenhänge sind jedoch vergleichbar mit den Studien, welche die Pharmakokinetik von Etoposid nach Applikation des unphosphorylierten Etoposids bei eingeschränkter Organfunktion untersuchten. So zeigte sich bei reduzierter Kreatininclearance (*Arbuck 85, D'Incalci 86*) bzw. bei erhöhten Kreatininwerten (*Joel 94a, Nguyen 98, Freyer 00*) ebenfalls eine reduzierte Etoposidclearance. Desoize et al. fanden bei erhöhten Kreatininwerten eine Zunahme der AUC (*Desoize 90*). Clark et al. sowie Joel et al. beobachteten bei erhöhten Kreatininwerten eine reduzierte Etoposidclearance, eine verlängerte Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ und eine erhöhte AUC von Etoposid (*Clark 88, Joel 94a, Joel 96*). Pflüger et al. fanden bei zunehmenden Kreatininwerten neben einer verminderten Etoposidclearance, einer erhöhten AUC und einer verlängerten Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ auch eine Zunahme der MRT und eine Reduktion des Verteilungsvolumen im steady state (V_{dss}) (*Pflüger 93*). Arbuck et al. identifizierten in einer linearen Regressionsanalyse die Kreatininclearance als stärksten Vorhersagefaktor für die Etoposidclearance (*Arbuck 86*).

Ein Fallbericht dokumentiert das pharmakokinetische Verhalten von Etoposid bei einem Dialysepatienten. Auch hier wurden eine verlängerte Halbwertszeit und eine erhöhte AUC bei reduzierter Etoposidclearance beobachtet (*Miyaoka 91*).

Holthuis et al. studierten ebenfalls einen Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz. Bei Dosierungen zwischen 38 und 102 mg/m² (in vier

aufeinanderfolgenden Zyklen) stellten sie im Vergleich zu nierensuffizienten Patienten keine Abweichungen der V_{dss} , der Clearance und der terminalen Halbwertszeit fest. Ab 127 mg/ m^2 (ab dem fünften Zyklus) nahm das Verteilungsvolumen V_{dss} um 50% zu und die terminale Halbwertszeit verdoppelte sich, während die Clearance unverändert blieb. Die Autoren schrieben diese Beobachtung einer Sättigung der Plasmaproteinbindung zu (*Holthuis 85*). Daß die Plasmaproteinbindung medikamentöser Substanzen bei Patienten mit Niereninsuffizienz herabgesetzt ist, ist ein häufig zu beobachtendes Phänomen. Dies ist auf eine begleitende reduzierte Albuminkonzentration sowie auf die erhöhte Konzentration von endogenen Substanzen zurückzuführen, die um Proteinbindungsstellen konkurrieren (*Joel 96*). Jedoch kann bei renaler Insuffizienz - unabhängig von einer möglichen reduzierten Proteinbindung - auch durch Zunahme der Gesamt-AUC die AUC der ungebundenen Fraktion erhöht sein (*Joel 94a, Joel 94b, Joel 96, Toffoli 01*). Ungebundenes Etoposid stellt dabei die pharmakologisch aktive Substanz dar, da nur das ungebundene Etoposid für transmembranösen Transport und Rezeptorinteraktionen zugänglich ist (*Svensson 86, Stewart 90a, Stewart 91, Schwinghammer 93*) (s. Kap. 8.3).

Die veränderte Pharmakokinetik von Etoposid bei reduzierter Nierenfunktion hat folglich häufig eine erhöhte Toxizität zur Folge (*Herrara 85, Joel 91, Pflüger 93, Joel 94a, Joel 96, Canal 98*). Oft wird daher bei niereninsuffizienten Patienten eine Dosisreduktion vorgeschlagen (*Arbuck 86, D'Incalci 86, Hande 90, Joel 91, Clark 88, Pflüger 93, Joel 94a, Kintzel 95, Joel 96, Canal 98, Nguyen 98*). Dagegen empfehlen Stewart et al., die Dosierung nicht alleine einer eingeschränkten Organfunktion anzupassen, sondern andere Faktoren, wie zum Beispiel den Gesamtstatus des Patienten, vorangegangene Chemotherapien sowie das Therapieziel (kurativ oder palliativ) zu berücksichtigen (*Stewart 94*).

8.3 Leber

Die Leber spielt bei der Elimination von Etoposid eine wichtige Rolle: Ca. 20-40% der Dosis werden in der Leber metabolisiert. 15-35% werden anschließend, hauptsächlich als Glucuronid (5-20%), renal ausgeschieden (*D'Incalci 82b, Hande 84, Colombo 85, Arbuck 86, D'Incalci 86, Hande 87, Hande 88a, Hande 88b, Stewart*

89a, Hande 90, Stewart 90a, Stewart 94, Joel 96, Nguyen 98). Die Angaben zur biliären Exkretion differieren zum Teil beträchtlich: Die Mehrzahl der Untersucher definieren sie mit weniger als 2% (*D'Incalci 82a, Arbuck 85, Arbuck 86, Hande 88b, Hande 90*), Creaven et al. und Stewart et al. berichten von bis zu 16% (*Creaven 75, Creaven 84, Stewart 94*), während Joel und Kollegen eine bis zu 50%ige biliäre Exkretion messen konnten (*Joel 94b*). Bei Ratten wurde die biliäre Exkretion sogar als Haupteliminationsweg beschrieben (*Savoca 89*). Letztlich sind die Eliminationswege von Etoposid bis heute nicht vollständig geklärt. Es läßt sich aber sicherlich sagen, daß die Leber eine maßgebliche Rolle bei der Metabolisierung und Ausscheidung von Etoposid spielt.

Es wäre also zu erwarten, daß sich eine eingeschränkten Leberfunktion auch im Metabolismus und im pharmakokinetischen Verhalten von Etoposid aus Etoposidphosphat widerspiegelt, so daß in diesem Falle besonders vorsichtig dosiert werden müsste

Eine Leberinsuffizienz kann bei Patienten mit maligner Erkrankung tumorassoziiert sein (durch Lebermetastasen bzw. primäre Leberzelltumore oder durch biliäre Obstruktion durch den Tumor) oder durch eine Begleiterkrankung verursacht sein (z.B. durch Virus- oder Alkoholhepatitis) (*Stewart 91*).

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Leberwerten Bilirubin, GGT, AST und ALT und den pharmakokinetischen Parametern von Etoposid aus Etoposidphosphat gefunden werden.

Die Ergebnisse stimmen überein mit zahlreichen Untersuchungen zu Etoposid (nach Gabe der unphosphorylierten Substanz), die ebenfalls keine veränderte Pharmakokinetik bei erhöhten Leberenzymen und/oder Bilirubin finden konnten (*Hande 85, Arbuck 86, D'Incalci 86, Hande 87, Stewart 89a, Hande 90, Stewart 90a, Stewart 91, Pflüger 93, Schwinghammer 93, Joel 94a, Joel 96, Nguyen 98, Freyer 00*). Vergleichbare Untersuchungen nach Applikation von Etoposidphosphat liegen nicht vor.

Die Resultate lassen sich zum einen dadurch erklären, daß die hepatische Clearance ein sehr komplexes Geschehen ist, an dem vielfältige Prozesse beteiligt sind. Die Funktionstüchtigkeit der verschiedenen Eliminationsprozesse kann in

unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein und muß dabei nicht mit Messungen des Bilirubins oder der genannten Leberenzyme korrelieren. Dadurch werden bei einigen Substanzen trotz pathologischer Leberenzyme und/oder Bilirubinwerte kaum Veränderungen der Pharmakokinetik beobachtet, während die Pharmakokinetik anderer Substanzen eine starke Beeinflussung durch eine Lebererkrankung zeigt, ohne daß sich eine derartige Funktionseinschränkung in den Standardparametern widerspiegelt. Das Ausmaß einer Leberfunktionsstörung auf der Basis dieser Parameter alleine läßt sich also nur schwer quantifizieren (*Arbuck 86, Derendorf 87, Koren 92, Canal 98, Donelli 98*).

Auch müssen pharmakokinetische Veränderungen nicht zwingendermaßen durch pathologische Organfunktionen bedingt sein. Auch Arzneimittelinteraktionen, z.B. auf hepatischer Ebene, können Verteilung, Metabolisierung und Elimination eines Medikaments beeinflussen. So deuten verschiedene Studien auf eine Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems bei der Metabolisierung von Etoposid hin (*van Maanen 85, Haim 86, Haim 87, van Maanen 87, Relling 92, Stewart 94*). Relling et al. identifizierten 1994 in einem in vitro Experiment mit humanen Hepatozyten Cytochrom-P450 3A4 als wichtigstes Isoenzym bei der O-Demethylierung von Etoposid (*Relling 94*).

Da auch eine Vielzahl anderer Substanzen wie Opiate, Benzodiazepine, Lokalanästhetika, Antiarrhythmika (Amiodaron, Propafenon, Chinidin), Kalziumantagonisten, Makrolide, CSE-Hemmer, 5-HT₃-Antagonisten, Antiepileptika, trizyklische Antidepressiva oder Dexamethason Substrate für Cytochrom-P-450 3A4 sind, ist eine Inhibition oder Induktion des Etoposidmetabolismus durch parallel verabreichte Substanzen denkbar, ohne daß sich dies in veränderten Leberwerten bemerkbar machen würde (*Relling 94, Papp 02*)⁸.

Eine weitere Erklärung beruht auf der bei hepatischer Dysfunktion oft vorliegenden Hyperbilirubinämie und Hypoproteinämie bzw. Hypalbuminämie. Mehrere Studien zeigten, daß erhöhte Bilirubinwerte sowie ein vermindertes Serumalbumin mit einem erhöhten Anteil an nichtproteingebundenem Etoposid einhergehen.

Dies läßt sich einerseits durch ein Verdrängen des Etoposids aus der Proteinbindung durch Bilirubin, andererseits durch eine verminderte Kapazität an Bindungsstellen bei Hypalbuminämie erklären (*Derendorf 87, Stewart 89a, Stewart 90a, Stewart 90b*,

⁸ Auch genetische Eigenschaften, Umweltfaktoren, Rauchen, Alkohol oder bestimmte Nahrungsmittel (im Falle von CYP3A4 z.B. Grapefruitsaft) können die Enzymaktivität von Cytochrom-P450 beeinflussen (*Papp 02*).

Stewart 91, Fleming 92, Schwinghammer 93, Joel 94a, Stewart 94, Joel 96, Kaul 96b). Durch die Zunahme der ungebundenen Fraktion bei erniedrigtem Albumin und/oder erhöhtem Bilirubin wird mehr Etoposid für die Elimination zugänglich (Svensson 86, Stewart 89a). Daher ist die ungebundene Fraktion einer Substanz, neben dem hepatischen Blutfluß und der intrinsischen Clearance⁹ einer der Faktoren, welche die hepatische Clearance beeinflussen.

Es gilt:

$$Cl_H = (Q \cdot f_u \cdot Cl_{int}) / (Q + f_u \cdot Cl_{int})$$

(Svensson 86)

Cl_H hepatische Clearance
 Q hepatischer Blutfluß
 f_u ungebundene Fraktion
 Cl_{int} intrinsische Clearance

Im Falle einer hohen intrinsischen Clearance ist der hepatische Blutfluß der limitierende Faktor der hepatischen Clearance. (Derendorf 87).

Bei einer niedrigen intrinsischen Clearance, wie im Falle von Etoposid, ist der hepatische Blutfluß unbedeutend und nicht limitierend (Svensson 86, Derendorf 87, Stewart 89a). Bei geringer hepatischer Elimination gilt:

$$Cl_H = f_u \cdot Cl_{int}$$

(Svensson 86)

Hieraus wird ersichtlich, daß bei Hypalbuminämie (unabhängig von der hepatischen Funktionstüchtigkeit) durch die Steigerung der freien Fraktion f_u bei konstanter Clearance dieser freien Fraktion (entspricht der intrinsischen Clearance) die hepatische Clearance ansteigt.

Dies manifestiert sich in einer daraus resultierenden erhöhten Gesamtclearance von Etoposid, wie sie von einigen Untersuchern bei Hypalbuminämie beobachtet wurde (Arbuck 85, Arbuck 86, Stewart 89a, MacKichan 92, Schwinghammer 93).

⁹ =die maximale Eliminationsleistung der Leber bei unlimitierter Arzneistoffzufuhr; entspricht der Fähigkeit der Hepatozyten, eine Substanz zu metabolisieren; beschreibt die Clearance der freien Fraktion

Liegt zusätzlich zu einer Hypalbuminämie auch eine Leberfunktionsstörung vor, wird die reduzierte intrinsische Clearance durch die Zunahme der freien Etoposidfraktion bei Hyperbilirubinämie / Hypalbuminämie kompensiert, da mehr freie Substanz der Elimination zugänglich ist. Die Gesamtclearance von Etoposid scheint unverändert. (Stewart 89a, Stewart 90a, Stewart 91, Joel 94a, Stewart 94). So beobachteten Stewart et al. einen Rückgang der intrinsischen Clearance um ca. 61%, der durch eine gleichzeitige Zunahme der freien Fraktion von Etoposid um ca. 300% mehr als kompensiert wurde, so daß keine signifikante Reduktion der totalen systemischen Clearance oder eine Zunahme der totalen systemischen Etoposidkonzentration gemessen werden konnte. Vielmehr wurde sogar eine Tendenz zu erhöhter systemische Clearance bei erhöhtem Bilirubin beobachtet (Stewart 90a).

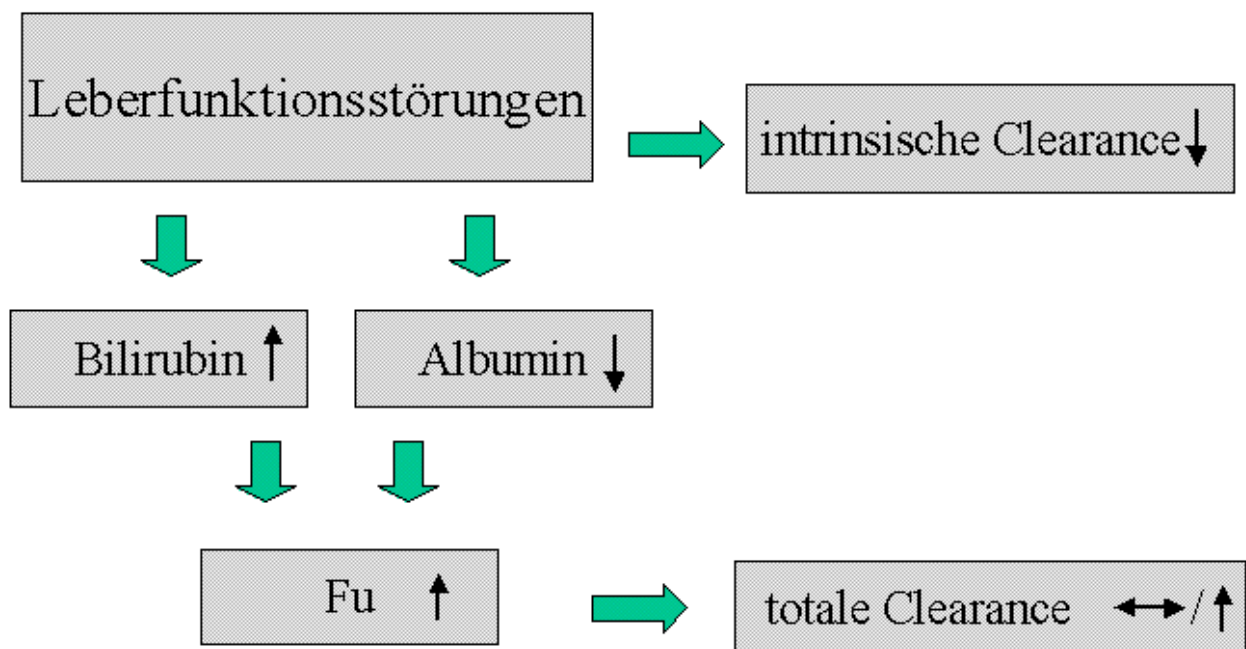


Abbildung 15: Etoposidclearance bei hepatischer Insuffizienz

Möglich ist auch, bei hepatischer Insuffizienz erniedrigte Etoposidplasmaspiegel und eine reduzierte AUC zu finden, ohne daß die renale Exkretion oder die Halbwertszeit verändert wären. Dies wurde von D'Incalci et al. in drei ihrer Fälle beobachtet. Sie erklärten dieses Phänomen dadurch, daß möglicherweise der Austritt von Etoposid aus der Leberzelle (der aktiven Mechanismen unterliegt, im Gegensatz zum Eintritt in die Zelle, der passiver Diffusion folgt) durch hepatische Insuffizienz beeinträchtigt

war und daher Etoposid in der Leber akkumulierte, so daß folglich der Plasmaspiegel erniedrigt war (*D'Incalci 86*). Diese Hypothese wird gestützt durch tierexperimentelle Resultate, wo zunehmende VP-16-Dosen in einer disproportionalen Akkumulation in der Leber führten, eventuell aufgrund eines reduzierten aktiven Efflux aus der Zelle (*Colombo 82, Colombo 85*).

Hahn beschrieb bei einem Patienten mit massiver Cholestase und Leberfunktionsstörung eine sehr niedrige AUC bei sehr hoher MRT, stark verlängerter Halbwertszeit, erhöhtem Verteilungsvolumen und sehr hoher systemischer Clearance. Er interpretierte dies als schnelles Abdriften der Substanz aus dem Blut in tiefere Kompartimente mit hoher Affinität zur Substanz (*Hahn 93*).

Entscheidend ist, daß trotz der scheinbar konstanten Gesamtpharmakokinetik die Fraktion des freien Etoposids bei Leberinsuffizienz und/oder Hypalbuminämie erhöht sein kann.

Die erhöhte Exposition gegenüber ungebundenem (aktivem) Etoposid kann mit einer erhöhten Toxizität und einer stärkeren Myelosuppression einhergehen (*Morittu 89, Ratain 89, Stewart 89a, Stewart 89b, Stewart 90a, Mick 91, Stewart 91, Schwinghammer 93, Joel 94a, Joel 96, Kaul 96b*).

Die Konstellation erhöhtes Bilirubin und/oder reduziertes Albumin ist bei Patienten mit maligner Erkrankung keine Seltenheit (*Stewart 89a*). So zeigte sich, daß bei Krebspatienten im Vergleich zu Gesunden die freie Fraktion von Etoposid signifikant erhöht war (14 vers. 4%), was sich vornehmlich durch eine verminderte Proteinbindung bei Hypalbuminämie erklären ließ. So hatten Krebspatienten mit normalem Albumin eine annähernd mit der Kontrollgruppe vergleichbare ungebundene Etoposidfraktion (7%). Das bedeutet, daß der Unterschied der Proteinbindungsrate auf Unterschieden des Albumin- oder Bilirubinspiegels beruht, nicht auf der malignen Erkrankung per se (*Stewart 89a, Stewart 91, Schwinghammer 93*).

Während im Falle von Nierenerkrankungen eine Quantifizierung und Kompensation durch Dosisveränderungen relativ leicht möglich ist, stellt sich die Situation bei eingeschränkter Leberfunktion also sehr viel komplizierter dar. Dementsprechend unterschiedlich sind die Empfehlungen der verschiedenen Autoren zur Dosierung von Etoposid bei Leberinsuffizienz. Meist wird keine generelle Dosisreduktion

empfohlen (*Arbuck 86, Pflüger 93, D'Incalci 86*). Schwinghammer et al. schlagen vor, bei alleiniger Hypalbuminämie die Dosis nicht zu reduzieren, da die Clearance der freien Fraktion nicht reduziert ist, jedoch bei zusätzlicher Leberfunktionsstörung die Dosis zu adaptieren (*Schwinghammer 93*). Hande empfiehlt eine Dosisreduktion nur bei zusätzlicher renaler Funktionseinschränkung. Bei stark reduzierter Nierenclearance oder sehr ausgedehntem hepatozellulären Schaden sollte Etoposid nicht eingesetzt werden (*Hande 90*). Joel et al. vertreten eine Dosisreduktion auch bei solitärer Hypalbuminämie (*Joel 94a, Joel 96*). Eine generelle Dosisreduktion von mindestens 30% bei erhöhtem Bilirubin und/oder Leberenzymen wird von Canal und Kollegen befürwortet (*Canal 98*). Auch der Hersteller empfiehlt, bei erhöhten Bilirubinspiegeln eine Dosisreduktion vorzunehmen (*Compendium 91*). Koren et al. befürworten aufgrund der unterschiedlichen Empfehlungen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zunächst mit einer reduzierten Dosis zu beginnen und bei guter Verträglichkeit die Dosis zu steigern (*Koren 92*). Stewart et al. schlagen vor, eine Dosisreduktion nicht alleine auf Basis einer Organfunktion vorzunehmen, sondern den klinischen Effekten und der Tolerabilität durch den Patienten anzupassen und auch Überlegungen zum Gesamtstatus des Patienten (z.B. dem Karnofsky or Eastern Cooperative Oncology group performance status), dem therapeutischen Ziel (kurativ oder palliativ) und zu vorangegangenen Chemotherapiezyklen einzubeziehen (*Stewart 94*). Eine willkürliche Reduktion, die sich nur auf Laborparameter der renalen und hepatischen Funktion stützt, ohne Rücksicht auf pharmakologische Effekte, könne sowohl Überdosierung und Toxizität, als auch Unterdosierung und unzureichenden antineoplastischen Effekt zur Folge haben.

Im klinischen Alltag treten die drei primären Determinanten der Etoposidverteilung, renale Elimination, hepatische Metabolisierung und Proteinbindung oft nicht solitär auf. Tabelle 10 zeigt verschiedene Beispiele klinischer Konstellationsmöglichkeiten der veränderten Elimination, Metabolisierung und/oder Proteinbindung und der zu erwartenden pharmakologischen Effekte:

Renale Exkretion	Hepatische Metabolisierung	ungebundene Etoposidfraktion	zu erwartender pharmakolog. Effekt
normal	normal	+	normal
-	normal	normal	+
normal	-	normal	+
-	normal	+	+ (+/-)
normal	-	+	+ (+/-)
-	-	+	+ (+/-)

Tabelle 10: Beispiele klinischer Konstellationen, die das pharmakologische Verhalten von Etoposid beeinflussen können (Stewart 94)

8.4 Alkalische Phosphatase

Das Enzym alkalische Phosphatase dephosphoryliert die Prodrug Etoposidphosphat innerhalb von Minuten in die aktive Substanz *Etoposid* (Senter 88, Rose 90, Millward 92, Budman 94, Brooks 95, Kaul 95, Millward 95, Thompson 95, Bristol 96a, Schacter 96).

Als Serummarker ist die AP bei ca. 60% der hepatobiliären Erkrankungen (vor allem bei intra- und extrahepatischen Cholestasen) erhöht. Hauptsächlich stellt sie jedoch das Leitenzym für Knochenerkrankungen mit erhöhter Osteoblastentätigkeit dar und steigt folglich oft bei ossärer Metastasierung an (Dörner 89).

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei erhöhten AP-Werten ein signifikant höherer Peak von Etoposid nach Applikation von Etoposidphosphat. Dies könnte durch eine raschere Dephosphorylierung von Etoposidphosphat zu Etoposid durch hohe Enzymkonzentrationen bedingt sein.

Dies ist insofern von klinischer Bedeutung als in vorangegangenen Studien festgestellt wurde, daß die toxischen Nebenwirkungen bei prolongierter Applikationsform mit konstant niedrigeren Plasmaspiegeln geringer waren als bei Schemata, welche die gleiche Dosis in kürzerer Zeit verabreichten und mit höheren Etoposidpeaks einhergingen (Slevin 89, Greco 92, Joel 94a, Stewart 94).

Bei Patienten mit erhöhter alkalischer Phosphatase könnte folglich ein erhöhtes Risiko bestehen, durch kurzfristig höhere Peak-level von Etoposid, ausgeprägtere toxische Nebenwirkungen zu erleiden (*Fields 96*). In der Literatur findet sich nur eine Studie, die ebenfalls die Pharmakokinetik von Etoposid aus Etoposidphosphat bei erhöhten AP-Spiegeln untersucht: Thompson und Kollegen konnten trotz breiter Streuung der AP-Werte in der untersuchten Patientengruppe keine Korrelationen mit pharmakokinetischen Parametern feststellen (*Thompson 95*). Jedoch wurde in dieser Studie die Etoposidphosphatdosis über 30 Minuten infundiert. Möglicherweise macht sich eine beschleunigte Dephosphorylierung durch hohe Enzymkonzentrationen nur bei Bolusgabe bemerkbar.

Zum unphosphorylierten Etoposid liegen in diesem Zusammenhang nur wenige Daten vor. Koren et al. sowie Freyer et al. fanden keine Korrelation zwischen der AP und der Pharmakokinetik von Etoposid (*Koren 92, Freyer 00*). Jedoch beobachteten Arbuck et al., Pflüger et al. sowie Morittu et al. eine Zunahme der AUC bei erhöhter AP (*Arbuck 85, Pflüger 87, Morittu 89*). Pflüger fand außerdem eine reduzierte Etoposidclearance bei Patienten mit erhöhter alkalischer Phosphatase.

In Morittus Studie wies eine schon kurz nach Therapiebeginn verstorbene Patientengruppe signifikant erhöhte AP- und Harnstoffwerte sowie erniedrigte Albuminkonzentrationen auf. Er erklärt die frühe Letalität durch ein bei diesen Patienten erhöhtes Risiko für eine massive Neutropenie bei veränderter Pharmakokinetik von Etoposid durch Hypoproteinämie, Leber- oder Niereninsuffizienz. Er empfiehlt, bei diesen Patienten mit einer reduzierten Dosis zu beginnen oder alternativ eine Antibiotikaphylaxe zu verabreichen, um die erhöhte Infektionsgefahr bei Neutropenie zu verringern. Morittu führte die erhöhte AP auf ein hepatisches Geschehen mit folglich veränderter Metabolisierung von Etoposid zurück (*Morittu 89*). Eventuell lassen sich auch die bei Arbuck und Pflüger beobachteten Resultate durch eine veränderte Leberfunktion erklären. Jedoch gerade bei Patienten mit maligner Grunderkrankung sollte eine AP-Erhöhung auch an ossäre Ursachen denken lassen.

Insgesamt liegen zu wenige Daten vor, um Empfehlungen bezüglich einer Dosisreduktion oder einer modifizierten Applikationsform von Etoposidphosphat bei

erhöhter alkalischer Phosphatase zu geben. Es wären weitere pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen zu diesem Thema notwendig.

9 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß verschiedener klinischer Parameter auf das pharmakokinetische Verhalten des Zytostatikums Etoposid nach Applikation von Etoposidphosphat untersucht.

Den Datensatz der Studie bildeten 30 Patienten, die in der Abteilung Hämatologie / Onkologie im Zentrum für Innere Medizin der Universität Marburg stationär mit Etoposidphosphat behandelt wurden. Die pharmakokinetischen Parameter AUC, MRT, $t_{1/2\beta}$, Vdss, Peak-level und Etoposidclearance der 30 Patienten wurden ermittelt. Die qualitative und quantitative Analyse wurde mit Hilfe einer Kombination von Dünnschichtchromatographie und ^{252}Cf -Plasmadesorptions-Massenspektrometrie (PDMS) durchgeführt.

Alter, Nierenfunktions - (Kreatinin, Kreatininclearance) und Leberfunktionsparameter (Bilirubin, ALT, AST, GGT) sowie das für die Umwandlung von Etoposidphosphat in Etoposid verantwortliche Enzym alkalische Phosphatase wurden mit den ermittelten pharmakokinetischen Parametern korreliert. Dabei zeigte sich, daß durch renale Insuffizienz die Elimination von Etoposid aus Etoposidphosphat eingeschränkt ist. Dies manifestierte sich in einer reduzierten Etoposidclearance mit Zunahme der AUC, der MRT und der Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$. Erhöhte Leberenzyme oder erhöhtes Bilirubin hatte keine Auswirkungen auf das pharmakokinetische Verhalten von Etoposid. Jedoch wurden nur die pharmakokinetischen Parameter des Gesamtoposids gemessen. Andere Studien konnten bei Leberinsuffizienz trotz unveränderter Gesamtkinetik eine Zunahme der ungebundenen Etoposidfraktion feststellen, die zu einer erhöhten Exposition gegenüber der aktiven Substanz mit Zunahme der toxischen Nebenwirkungen führten (*Ratain 89, Stewart 89a, Stewart 89b, Stewart 90a, Stewart 90b, Mick 91, Stewart 91, Fleming 92, Schwinghammer 93, Joel 94a, Stewart 94, Joel 96, Kaul 96b*).

Höhere Werte der alkalischen Phosphatase gingen mit höheren Peak-leveln von Etoposid einher. Dies ist eventuell bedingt durch eine beschleunigte Umwandlung von Etoposidphosphat zu Etoposid bei hohen AP-Konzentrationen.

Möglicherweise gehen höhere Peakkonzentrationen mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko einher, da verschiedene Studien zeigten, daß bei konstanter, niedrigdosierter Applikationsform weniger Nebenwirkungen auftraten als bei schneller Einmalgabe der gleichen Dosis mit hohen Maximalkonzentrationen (*Slevin 89, Greco 92, Joel 94a, Stewart 94*).

Jedoch sind hierzu weitere Untersuchungen zu pharmakodynamischen Konsequenzen bei hohen Peaks durch erhöhte AP-Konzentrationen nötig.

Erhöhtes Alter zeigte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Etoposid aus Etoposidphosphat.

Die Ergebnisse verdeutlichen, daß eine Standarddosierung aufgrund der Körperoberflächenberechnung zu sehr unterschiedlichen pharmakokinetischen Verläufen von Etoposid mit nicht vorhersehbaren Nebenwirkungen führen kann.

Doch selbst wenn bei der Dosierung die genannten Risikofaktoren Nieren- und Leberinsuffizienz sowie eine hohe alkalische Phosphatase berücksichtigt werden, kann die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Etoposid aus Etoposidphosphat Schwankungen unterliegen. So kann die myelosuppressive Wirkung bei gleicher Einzeldosis bei verschiedenen Patienten auch durch andere Begleiterkrankungen, Vorbehandlungen und unbekannte Faktoren erhebliche Unterschiede aufweisen (*Hahn 93*).

Das bedeutet für die Praxis, daß es wahrscheinlich nicht ausreicht, einige wenige Patientenparameter in der Dosiskalkulation zu berücksichtigen. Die zahlreichen Einflüsse, die sich auf Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Etoposid aus Etoposidphosphat auswirken und in einer eventuell veränderten Pharmakodynamik zum Ausdruck kommen, sind sehr komplex und lange nicht vollständig geklärt.

Da die AUC von Etoposid in engem Verhältnis steht zu seiner begleitenden Toxizität (*Thompson 95, Schacter 96*), könnte mit Hilfe eines Limited Sampling Modelles, wie es für Etoposidphosphat von A. Barth entwickelt wurde (*Barth 03*) und einer vorher definierten Ziel AUC (unter Berücksichtigung der dosislimitierenden Toxizität) die Dosierung von Etoposidphosphat individualisiert werden. Optimalerweise sollte dabei die AUC der ungebundenen Fraktion zugrunde gelegt werden, da nur die freie Substanz Wirkung und Nebenwirkung vermittelt. Gerade im Falle einer hepatischen Insuffizienz oder bei Hypalbuminämie reflektieren die pharmakokinetischen Gesamtparameter nicht ausreichend die Exposition gegenüber dem freien, aktiven Etoposid.

Entscheidend ist, durch eine möglichst individuelle Dosierung bei tolerabler Toxizität die maximal mögliche Dosis zu ermitteln, um für den Patienten einen möglichst großen Benefit zu erreichen.

10 LITERATURVERZEICHNIS

- Achterrath 81 Achterrath W, Niederle N, Raettig R in :
Nagel G, Sauer R, Schreiber HW. „Aktuelle Onkologie 4“1981
- Aisner 91 Aisner J, Lee EJ: Etoposide: Current and future status.
Cancer 1991; 67, 215-9
- Ajani 91 Ajani JA, Ota DM et al.: Current strategies in the management of
locoregional and metastatic gastric carcinoma.
Cancer 1991; 67, 260-5
- Alberts 95 Alberts B, Bray D et al.: Molekularbiologie der Zelle.
VCH-Verlagsgesellschaft 1995; 3.Aufl.
- Allen 75 Allen LM, Creaven PJ: Comparison of the human
pharmacokinetics of VM-26 and VP-16, two antineoplastic
epipodophyllotoxinderivates.
Eur J Cancer 1975, 11, 697-707
- Anderson 94 Anderson RD, Berger NA: International commission for
protection against environmental mutagens and carcinogens.
Mutagenicity and carcinogenicity of topoisomerase-interactive
agents.
Mutat Res 1994; 309, 109-42
- Ando 99 Ando M, Minami H et al.: Pharmacological analysis of etoposide
in elderly patients with lung cancer.
Clin Cancer Res 1999; 5(7), 1690-5
- Arbuck 85 Arbuck SG, Douglass HO et al.: Pharmacokinetics of etoposide
(VP) in patients with normal and abnormal liver function.
Proc Am Soc Clin Oncol 1985; 4, 40

- Arbuck 86 Arbuck SG, Douglass HO et al.: Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ functions.
J Clin Oncol 1986; 4, 1690-5
- Arnold 79 Arnold AM: Podophyllotoxin derivate VP-16-213.
Cancer Chemother Pharmacol 1979; 3, 71-80
- Arnold 80 Arnold AM, Dodson M et al.: Pharmacokinetics of VP-16-213 using an new HPLC assay.
Cancer Chemother Pharmacol 1980; 5, 2
- Barth 03 Barth A: Pharmakokinetik von Etoposidphosphat.
Dissertation am Fachbereich physikalische Chemie 2003,
Philipps-Universität Marburg
- Beck 94 Beck WT, Kim R et al.: Novel actions of inhibitors of DNA topoisomerase II in drug-resistant tumor cells.Cancer Chemother Pharmacol 1994; 34(Suppl.), 14-8
- Bennett 87 Bennett CL, Sinkule JA et al.: Phase I clinical and pharmacological study of 72-hour continuous infusion of etoposide in patients with advanced cancer.
Cancer Res 1987; Apr 1, 47 (7), 1952-6
- Bentley 61 Bentley R: New American remedies. 1:Podophyllum peltatum.
Pharm J Trans 1961; 8, 456-64
- Bjornsti 89 Bjornsti MA, Benedetti P et al.:Expression of human DNA topoisomerase I in yeast cells lacking yeast DNA topoisomerase I: restoration of sensitivity of the cells to the antitumor drug camptothecin.
Cancer Res 1989; 49, 6318-23

- Brindley 85 Brindley CJ, Antoniw P, Newlands ES, Bagshawe KD:
Pharmacokinetics and toxicity of the epipodophyllotoxin derivate
etoposide (VP16-213) in patients with gestational
choriocarcinoma and malignant teratoma.
Cancer Chemother Pharmacol 1985; 15, 66
- Bristol 93 Data on file.
Bristol-Myers Squibb Company, 1993
- Bristol 96a Bristol Arzneimittel: Produktmonographie zu Etopophos®
- Bristol 96b Bristol Arzneimittel: Gebrauchsinformation und Fachinformation
zu Etopophos®, Stand Dezember 1996
- Brooks 95 Brooks DJ, Srinivas N et al.: Phase I and pharmacokinetic study
of etoposide phosphate.
Anticancer Drugs 1995; 6, 637-44
- Budman 94 Budman DR, Igwemezie LN et al.: Phase I evaluation of a water-
soluble etoposide prodrug, etoposide phosphate, given as a 5-
minute infusion on days 1, 3 and 5 in patients with solid tumors.
J Clin Oncol 1994; 12, 1902-9
- Budman 96 Budman DR: Early studies of etoposide phosphate, a water-
soluble prodrug.
Semin Oncol 1996 Dec; 23 (6 suppl 13), 8-14
- Canal 98 Canal P, Chatelut E et al.: Practical Treatment guide for dose
individualisation in cancer chemotherapy.
Drugs 1998; Dec 56 (6), 1019-38

- Chao 93 Chao NJ, Stein AS et al.: Busulfan/etoposide: Initial experience with a new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation in patients with acute non-lymphocytic leukemia. Blood 1993; 81, 319-23
- Chen 84 Chen GL, Yang L et al.: Nonintercalative antitumor drugs interfere with breakage-reunion reaction of mammalian DNA Topoisomerase II. J Biol Chem 1984; 259 (21), 13560-6
- Chen 94 Chen AY, Liu LF: DNA topoisomerases: essential enzymes and lethal targets. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1994; 34, 191-218
- Clark 88 Clark PI, Joel SP et al.: Predictors of etoposide pharmacokinetics in man. Proc Am Assoc Cancer Research 1988; 29:192 (abstr.)
- Clark 94 Clark PI, Slevin ML et al.: A randomized trial of two etoposide schedules in small-cell lung cancer: The influence of pharmacokinetics on efficacy and toxicity. J Clin Oncol 1994; 12, 1427-35
- Colombo 82 Colombo T, Brogginini M et al.: Pharmacokinetics of VP-16-213 in Lewis Lung cell carcinoma bearing mice. Cancer Chemother Pharmacol 1982; 7, 127-31
- Colombo 85 Colombo T, D'Incalci M et al. Metabolic studies of a podophyllotoxin derivative (VP 16) in the isolated perfused liver. Xenobiotica 1985; 15, 343-50

- Comis 92 Comis RL: Developments in therapy for extensive-disease small-cell lung cancer.
Sem Oncol 1992; 19, 45-50
- Compendium 91 Compendium of pharmaceuticals and specialities.
26th ed. Ottawa, Ontario, Canada:
Canadian Pharmaceutical Association, 1991
- Corbett 93 Corbett AH, Osheroff N: When good enzymes go bad: conversion of topoisomerase II to a cellular toxin by antineoplastic drugs.
Chem Res Toxicol 1993; 6, 585-97
- Creasy 75 Creasy WA: Vincaalcaloids and Colchicine.
In Sartorelli and Johns „Antineoplastic and Immunosuppressive Agents II“; Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1975, 670
- Creaven 75 Creaven PJ, Allen LM: EPEG, a new antineoplastic epipodophyllotoxin.
Clin Pharmacol Ther 1975; 18, 221-6
- Creaven 84 Creaven PJ: The clinical pharmacology of etoposide (VP16) in adults.
In: Issell BF, Mauggia FM et al.(eds.): Etoposide (VP16): Current status and new developments. San Diego, CA, Academic 1984, 103-14
- Danigel 83 Danigel H: Flugzeit-Massenspektrometrie mit 252-Cf-Oberflächenionisation, gekoppelt an die Hochdruckflüssigkeitchromatographie, für die Bestimmung von Arzneimitteln im Blut.
Dissertation, Fachbereich Physikalische Chemie der Philipps-Universität Marburg 1983

- Dellbrügge 83 Dellbrügge J: Bestimmung von Etoposid mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie/Flugzeit-Massenspektrometrie. Dissertation im Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg 1983
- Derendorf 87 Derendorf H, Garret ER: Pharmakokinetik: Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie
Wiss.Verl.Gesellsch.; Stuttgart 1987
- Desoize 90 Desoize B, Marechal F et al.: Clinical pharmacokinetics of etoposide during 120 hours continuous infusion in solid tumors.
Br J Cancer 1990, 62, 840-1
- Desoize 94 Desoize B, Robert J: Individual dose adaptation of anticancer drugs.
Eur J Cancer 1994; 30A (6), 844-51
- D'Incalci 82a D'Incalci M, Sessa C et al.: Clinical pharmacokinetics of VP16.
Proc Am Assoc Cancer Res 1982; 23, 131
- D'Incalci 82b D'Incalci M, Farina P et al.: Pharmacokinetics of VP16-213 given by different administration methods.
Cancer Chemother Pharmacol 1982, 7, 141-5
- D'Incalci 86 D'Incalci M, Rossi C et al.: Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic functions.
Cancer Res 1986, 46, 2566-71
- Dörner 89 Dörner K: Klinische Chemie.
Enke Verlag 1989

- Donelli 98 Donelli MG, Zucchetti M et al.: Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function.
Eur J Cancer 1998; 34, 33-46
- Dost 68 Dost FH: Grundlagen der Pharmakokinetik, Thieme 1968
- Egorin 93 Egorin MJ: Cancer pharmacology in the elderly.
Semin Oncol 1993; 20, 43-9
- Evans 82 Evans WE, Sinkule JA et al.: Pharmacokinetics of teniposide (VM26) and etoposide (VP16-213) in children with cancer.
Cancer Chemother Pharmacol 1982; 7, 147
- Farina 81 Farina P, Marzillo G et al.: High-performance liquid chromatography of 4'-demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethylidene- β -D-glucopyranoside) (VP16-213) in human plasma.
J Chromatogr 1981; 222, 141
- Ferguson 94 Ferguson LR, Baguley BC: Topoisomerase II enzymes and mutagenicity.
Environ Mol Mutagen 1994; 24, 245-61
- Festa 81 Festa E, Sellem R: A multistop time-to-digital converter.
Nucl. Instrum. and Methods 1981, 188, 99-104
- Festa 85 Festa E, Sellem R et al.: Analysis of statistical operation of a multistop time-to-digital converter.
Nucl Instrum and Methods 1985; 234, 305-14
- Fields 96 Fields SZ, Budman DR et al.: Phase I study of high-dose etoposide phosphate in man.
Bone Marrow Transplant 1996; Nov, 18(5), 851-6

- Fleming 89 Fleming RA; Miller AA et al.: Etoposide. an update.
Clin Pharmacy 1989; 8, 274-292
- Fleming 92 Fleming RA, Evans WE et al.: Factors affecting in vitro protein
binding of etoposide in humans.
J Pharm Sci 1992; 81, 259-64
- Fox 90 Fox ME, Smith PJ: Long-term inhibition of DNA synthesis and the
persistence of trapped topoisomerase II complexes in
determining the toxicity of the antitumor DNA intercalators
mAMSA and mitoxantrone.
Cancer Res 1990; 50, 5813-8
- Fox 91 Fox EP, Loehrer PJ Sr: Chemotherapy for advanced testicular
cancer.
Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5, 1173-87
- Freyer 00 Freyer G, Tranchand B et al.: Population pharmacokinetics of
doxorubicin, etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer
patients: results of a multicentre study.
Br J Clin Pharmacol 2000; Oct, 50(4), 315-24
- Froehlich 95 Froehlich-Ammon SJ, Osheroff N: Topoisomerase poisons:
Harnessing the dark side of enzyme mechanisms.
J Biol Chem 1995; 270, 21429-32
- Gellert 76 Gellert M, Mitsuuchi K et al.: An enzyme that introduces
superhelical turns into DNA.
Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73, 3872-6
- Gianni 94 Gianni AM, Tarella C et al.: High-dose sequential chemotherapy,
a widely applicable regimen, confers survival benefit to patients
with high-risk multiple myeloma.
J Clin Oncol 1994;12, 503-9

- Greco 92 Greco F: Etoposide: Seeking the best dose and schedule.
Sem Oncol 1992; 19 (6 Suppl 14), 59-63
- Green 88 Green JA, Tarpey AW et al.: Pharmacokinetic study of high dose
etoposide infusion in patients with small cell lung cancer.
Acta Oncol 1988; 27 (6b), 819-22
- Greenspan 54 Greenspan J et al.: Response of patients with advanced
neoplasmas to the intravenous administration of alpha pelatum.
J Nat Center Inst 1954, 14, 1257-5
- Gupta 95 Gupta M, Fujimori A et al.: Eukaryotic DNA topoisomerases I.
Biochem Biophys Acta 1995; 1262, 1-14
- Hahn 93 Hahn M: Pharmakokinetik von Etoposid (VP16-213): Optimierung
der Nachweismethode sowie Korrelation mit klinischen
Parametern.
Disseration im Fachbereich Humanmedizin der Philipps-
Universität Marburg 1993
- Haim 86 Haim N, Nemec J et al.: Peroxidative free radical formation and
O-demethylation of etoposide and teniposide.
Biochem Biophys Res Commun 1986; 135, 215-20
- Haim 87 Haim N, Nemec J et al.: Peroxidase-catalyzed metabolism of
etoposide and covalent binding of reactive intermediates to
cellular macromolecules.
Cancer Res 1987; 47, 5835-40
- Hainsworth 92 Hainsworth JD, Johnson DH et al.: Chronic etoposide schedules
in the treatment of Non-Hodgkins lymphoma.
Semin Oncol 1992; 19 (suppl 4), 13-8

- Hainsworth 95a Hainsworth JD, Greco FA: Etoposide: Twenty years later.
Annals of Oncology 1995; 6, 325 –41
- Hainsworth 95b Hainsworth JD, Levitan N et al.: Phase II randomized study of
cisplatin plus etoposide phosphate or etoposide in the treatment
of small cell lung cancer.
J Clin Oncol 1995; 13, 1436-42
- Haisma 92 Haisma HJ, Boven E et al.: Analysis of a conjugate between anti-
carcinoembryonic antigen monoclonal antibody and alkaline
phosphatase for specific activation of the prodrug etoposide
phosphate.
Cancer Immunol Immunother 1992; 34(5), 343-8
- Hande 84 Hande KR, Wedlund PJ et al.: Pharmacokinetics of high-dose
etoposide (VP 16-213) administered to cancer patients.
Cancer Res 1984; 44, 379-82
- Hande 85 Hande KR, Combs GL et al.: Biliary Clearance and hepatic
metabolism of etoposide (VP16).
Proc Am Soc Clin Oncol 1985; 4, 34
- Hande 87 Hande KR, Anthony LB et al.: Etoposide clearance in patients
with hepatic dysfunction.
Clin Pharmacol Ther 1987, 41, 161
- Hande 88a Hande KR, Anthony L et al.: Identification of etoposide
glucuronide as a major metabolite of etoposide in the rat and
rabbit.
Cancer Res 1988; 48, 1829-34
- Hande 88b Hande KR, Bennett RB et al.: Renal and biliary excretion of
etoposide and its glucuronide metabolite.
Proc Am Assoc Cancer Res 1988; 29, 187

- Hande 90 Hande KR, Wolff SN et al.: Etoposide kinetics in patients with obstructive jaundice.
J Clin Oncol 1990; 8(6), 1101-7
- Hande 92 Hande KR: Etoposide pharmacology.
Sem Oncol 1992; 195, 6 (suppl 13), 3-9
- Hande 98 Hande KR: Etoposide: Four decades of development of a topoisomerase II inhibitor.
Eur J Cancer 1998; 34(10), 1514-21
- Heck 88 Heck MM, Hittelman AN et al.: Differential expressions of DNA topoisomerases I and II during the eukaryotic cell cycle.
Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85, 1086-90
- Henwood 90 Henwood JM, Brodgen RN: Etoposide: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in combination chemotherapy of cancer.
Drugs 1990, 39, 438-90
- Herrara 85 Herrera-Ornelas L, Madajewicz S et al.: Continuous intravenous infusions of (etoposide) VP 16-213 in patients with advanced malignancies. A phase I-II study.
Proc Am Soc Clin Oncol 1985; 4:87 (abstr)
- Herzig 91 Herzig RH: High-dose etoposide and marrow transplantation.
Cancer 1991; 67 (suppl 1), 292-8
- Holthuis 81 Holthuis JJ, Pinedo HM et al.: A sensitive high-performance liquid chromatographic method for determination of the antineoplastic agents VP16-213 and VM26 in biological fluids.
Anal Chem Acta 1981; 130, 23-30

- Holthuis 85 Holthuis JJ, Van de Vyver FL et al.: Pharmacokinetic evaluation of increasing dosages of etoposide in a chronic hemodialysis patient.
Cancer Treat Rep 1985; 69(11), 1279-82
- Holz 96 Holz JB: Entwicklung geeigneter Limited Sampling Modelle zum Drug Monitoring von Etoposid.
Dissertation, Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg 1996
- Howard 94 Howard MT, Neece SH et al.: Disruption of a topoisomerase-DNA-cleavage complex by a DNA helicase.
Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91, 12031-5
- Hsiang 89 Hsiang YH, Lihou MG et al.: Arrest of replication forks by drug-stabilized topoisomerase I-DNA cleavage complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin
Cancer Res 1989; 48, 5077-82
- Huang 73 Huang CC, Hou Y et al.: Effects of a new antitumor agent, epipodophyllotoxin, on growth and chromosomes in human hematopoietic cell lines.
Cancer Res 1973, 33, 3123-9
- Hudson 93 Hudson MM, Weinstein HJ et al.: Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkins disease.
J Clin Oncol 1993; 11, 1080-4
- Ishida 95 Ishida R, Hamatake M et al.: DNA topoisomerase II is the molecular target of bisdioxopiperazine derivatives ICRF-159 and ICRF-193 in *saccharomyces cerevisiae*.
Cancer Res 1995; 55, 2299-303

- Issell 79 Issell BF and Crooke ST: Etoposide (VP-16-213).
Cancer Treat Rev 1979; 6, 107–24
- Issell 82 Issel BF: The podophyllotoxin derivates VP16-213 and VM26.
Cancer Chemother Pharmacol 1982; 7, 73
- Issell 84 Issell BF et al.: Etoposide (VP-16-213): an overview.
In: Issel BF, Muggia FM, Carter SK(eds.): Etoposide (VP-16):
Current status and new developments.
Academic Press Inc 1984, 1-13
- Joel 91 Joel S, Clark P et al.: Renal function and etoposide
pharmacokinetics: Is dose modification necessary?
Proc Am Soc Clin Oncol 1991; 10, 103
- Joel 94a Joel SP, Shah R et al.: Etoposide dosage and
pharmacodynamics.
Cancer Chemother Pharmacol 1994; 34 (suppl), 69-75
- Joel 94b Joel SP, Hall M et al.: Complete recovery of radioactivity after
administration of ¹⁴C etoposide in man:
Br J Cancer 1994; 69 (suppl 21), 49
- Joel 94c Joel SP, Slevin ML: Schedule-dependent topoisomerase II-
inhibiting drugs.
Cancer Chemother Pharmacol 1994; 34 (suppl), 4-8
- Joel 96 Joel SP, Shah R et al.: Predicting etoposide toxicity: Relationship
to organ disfunction and protein binding.
J Clin Oncol 1996; 14(1), 257-67

- Johnson 90 Johnson DH, Greco FA et al.: Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer. A phase II trial.
J Clin Oncol 1990; 8, 1613-7
- Johnson 91 Johnson DH, Hainsworth JD et al.: Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer.
Cancer 1991; 67, 231-44
- Jungclas 83 Jungclas H.: Habilitationsschrift, Fachbereich Physikalische Chemie der Philipps-Universität Marburg 1983
- Jungclas 89 Jungclas H, Pflüger K-H, Schmidt L, Hahn M: Quantitative 252-Cf-PDMS for etoposide.
J Physique Colloque 1989; 2 (suppl.2), 41-6
- Jungclas 93 Jungclas H, Schmidt L, Köhl P, Fritsch HW: Quantitative matrix assisted plasma desorption mass spectrometry.
Int J Mass Spectrom Ion Processes 1993, 126, 157-61
- Kaplan 42 Kaplan IW: Condyloma acuminata.
N Orleans Med Surg J 1942; 94, 388
- Kaul 95 Kaul S, Igwemezie LN et al.: Pharmacokinetics and bioequivalence of etoposide following intravenous administration of etoposide phosphate and etoposide in patients with solid tumors.
J Clin Onc 1995; 13(11), 2835-41
- Kaul 96a Kaul S, Srinivas NR et al.: Effects of gender, age and race on the pharmacokinetics of etoposide after intravenous administration of etoposide phosphate in cancer patients.
Semin Oncol 1996; Dec 23 (6 suppl 13), 23-9

- Kaul 96b Kaul S, Srinivas NR et al.: A pharmacodynamic evaluation of hematologic toxicity observed with etoposide phosphate in the treatment of cancer patients.
Semin Oncol 1996; Dec 23 (6 Suppl 13), 15-22
- Kelleher 78 Kelleher JK: Correlation of tubulin-binding and anti-tumor activities of podophyllotoxin analogs.
Cancer Treat Rep 1978; 62, 1443
- Keller 71 Keller Juslén C, Kuhn M et al.: Synthesis and antimetabolic activity of glycoside lignan derivatives related to podophyllotoxin.
J Med Chem 1971, 14, 936-40
- Kelly 54 Kelly M, Hartwell JC: The biological effects and the chemical composition of podophyllin. A review.
J Natl Cancer Inst 1954; 14, 946-1010
- Kimura 71 Kimura ET, Ebert DM et al.: Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents.
Toxicol Appl Pharmacol 1971; 19, 699-704
- King 46 King L, Sullivan M: The similarity of effects of podophyllin and colchicine and their use in the treatment of condyloma acuminata.
Science 1946; 104, 244-5
- Kintzel 95 Kintzel PE, Dorr RT: Anticancer drug renal toxicity and elimination: Dosing guidelines for altered renal function.
Cancer Treat Rev 1995; 21, 33-64

- Köhl 92 Köhl, P.: Weiterentwicklung und Anwendung der quantitativen ²⁵²Cf-PDMS für pharmakokinetische Untersuchungen ausgewählter Zytostatika.
Dissertation am Fachbereich Physikalische Chemie der Philipps-Universität Marburg 1992
- Köhler 96 Köhler W et al.: Biostatistik
2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1996
- Koren 92 Koren G, Beatty G et al.: The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents.
Ann Pharmacother 1992; 26, 363-71
- Kreid 96 Kreid W, Budman DR et al.: Pharmacokinetic evaluation of high-dose etoposide phosphate after two-hour infusion in patients with solid tumors.
Cancer Chemother Pharmacol 1996; 38, 378-84
- Krishan 75 Krishan A et al.: Cyclofluorometric studies on the action of podophyllotoxin and epipodophyllotoxins (VM-26, VP-16-213) on the cell cycle transverse of human lymphoblasts,
J Cell Biol 1975; 66, 521-30
- Linker 93 Linker CA, Ries CA et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia using busulfan plus etoposide as a preparative regimen.
Blood 1993; 81, 311-8
- Liu 83 Liu LF, Rowe T et al.: Cleavage of DNA by mammalian DNA topoisomerase II.
J Biol Chem 1983; 258, 15365-70

- Liu 94 Liu LF, Chen AY: DNA topoisomerases: Essential enzymes and lethal targets.
Ann Rev Pharmacol Toxicol 1994; 34, 191-218
- Loehrer 91 Loehrer PJ Sr.: Etoposide therapy for testicular cancer
Cancer 1991; 67 (suppl 1), 220-4
- Loike 76 Loike JD, Horwitz SB: Effects of podophyllotoxin and VP 16-213 on microtubule assembly in vitro and nucleoside transport in HeLa cells.
Biochem 1976;15, 5435 – 42
- Loike 78 Loike JD, Brewer CF et al.: Structure-activity study of the inhibition of microtubule assembly in vitro by podophyllotoxin and its congeners.
Cancer Res 1978; 38, 2688-93
- Long 84 Long BH, Brattain MG: The activity of etoposide (VP-16-213) and teniposide (VM-26) against human lung tumor cells in vitro: cytotoxicity and DNA-breakage.
In: Issell BF, Muggia FM, Carter SK(eds.): Etoposide (VP-16): Current status and new developments.
Academic Press Inc 1984, 63-86
- Long 87 Long BH Structure activity relationships of podophyllin congeners that inhibit topoisomerase II.
Nat Cancer Inst Monogr 1987; 4, 123-7
- Long 92 Long BH: Mechanisms of action of teniposide (VM-26) and comparison with etoposide (VP-16).
Semin Oncol 1992; 19 (suppl. 6), 3-19

- MacKichan 92 MacKichan JJ: Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations.
In: Evans WE, Schantag JJ, Jusko WJ(eds): Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3rd edn.
Applied Therapeutics Inc Vancouver, Washington 1992, 5-1
- Madden 92 Madden KR, Champoux JJ: Overexpression of human topoisomerase I in baby hamster kidney cells: Hypersensitivity of clonal isolates to camptothecin.
Cancer Res 1992; 52, 525-32
- Masini 85 Masini E, Planchenault J et al.: Histamine releasing properties of polysorbate 80 in vitro and in vivo: Correlation with its hypotensive action in the dog.
Agents Action 1985; 16, 470-7
- Maxwell 92 Maxwell A: The molecular basis of quinolone action.
J Antimicrobiol Chemother 1992; 30, 409-14
- McDermott 87 McDermott DF, Galindo A et al.: Inadequacy of predicted creatinine clearance as guide to chemotherapy.
Cancer Treat Rep 1987; 71, 1067-9
- Melamed 88 Melamed AJ, Vanamee P: Estimating creatinine clearance in patients with cancer.
Hosp Pharm 1988; 23, 898-901
- Mick 91 Mick R, Ratain MJ: Modeling interpatient pharmacodynamic variability of etoposide.
J Natl Cancer Inst 1991; 83, 1560-4

- Millward 92 Millward, MJ et al.: Clinical and pharmacokinetic study of BMY 40481 (etoposide phosphate).
Proc Am Assoc Cancer Res 1992; 33, 529 (Abstract 3165)
- Millward 95 Millward MJ et al.: Phase I and pharmacokinetic study of a water-soluble etoposide prodrug, etoposide phosphate (BMY 40481).
Eur J Cancer 1995; 31A, 2409-11
- Miyaoka 91 Miyaoka K, Matsubara T et al.: Pharmacokinetic study of etoposide in aged patient with Non Hodgkin lymphoma receiving hemodialysis.
Gan To Kagaku Ryoho 1991; 18 (13), 2325-8
- Morittu 89 Morittu L, Earl HM et al.: Patients at risk of chemotherapy associated toxicity in small cell lung cancer.
Br J Cancer 1989; 59, 801-4
- Muggia 91 Muggia FM, Russel CA: New chemotherapies for ovarian cancer.
Cancer 1991; 67, 225-30
- Nguyen 98 Nguyen L, Chatelut E et al.: Population pharmacokinetics of total and unbound etoposide.
Cancer Chemother Pharmacol 1998; 41 (2), 125-32
- Nitiss 92 Nitiss JL, Liu YX et al.: Amsacrine and etoposide hypersensitivity of yeast cells overexpressing DNA topoisomerase II.
Cancer Res 1992; 52, 4467-72
- O'Dwyer 84 O'Dwyer PJ, Weiss RB: Hypersensitivity reactions induced by etoposide.
Cancer Treat Rep 1984; 68, 959-61

- O'Dwyer 85 O'Dwyer PJ, Leyland-Jones B et al.: Etoposide (VP-16-213):
Current status of an active anticancer drug.
N Engl J Med 1985; 312, 692-7
- Papp 02 Papp-Jámbor C, Jaschinski U et al.: Cytochrom-P450-Enzyme
und ihre Bedeutung für Medikamenteninteraktionen.
Anaesthesist 2002; 51, 2-15
- Pelsor 78 Pelsor FR, Allen LM, Creaven PJ: Multikompartment
pharmacokinetic model of 4'-demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-
O-ethylidene-β-D-glucopyranoside) in humans.
J Pharmaceut Sci 1978, 67, 1106-8
- Pflüger 87 Pflüger KH, Schmidt L, Jungclas H et al.: Drug monitoring of
etoposide (VP16-213). Correlation of pharmacokinetic
parameters to clinical and biochemical data from patients
receiving etoposide.
Cancer Chemother Pharmacol 1987, 20, 59-66
- Pflüger 93 Pflüger KH, Hahn M, Holz JB et al.: Pharmacokinetics of
etoposide: Correlation of pharmacokinetic parameters with
clinical conditions.
Cancer Chemother Pharmacol 1993, 31, 350-6
- Platt 88a Platt D, Mühlberg W: Besonderheiten der klinischen
Pharmakologie in der Geriatrie.
In: Kuemmerle HP, Hitzenberger G, Spitzky KH (Herausg.)
„Klinische Pharmakologie“ 1988; 4.Aufl., 1. Ergänzungslieferung.
Ecomed Erlangen

- Platt 88b Platt D, Mühlberg W: Spezielle klinische Pharmakologie in der Geriatrie.
In: Kuemmerle HP, Hitzenberger G, Spitzky KH (Herausg.) „Klinische Pharmakologie“ 1988; 4.Aufl., 1. Ergänzungslieferung. Ecomed Erlangen
- Platt 88c Platt D: Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die medikamentöse Behandlung multimorbider geriatrischer Patienten.
Platt D (Herausg.): Pharmakotherapie und Alter. Springer 1988, Berlin, Heidelberg, New York
- Platt 91 Platt D: Multimorbidität und Pharmakotherapie im Alter.
Internist 1991; 32, 460-66
- Pommier 93 Pommier Y: DNA topoisomerase I and II in cancer chemotherapy. Update and perspectives.
Cancer Chemother Pharmacol 1993; 32, 103-8
- Pommier 94 Pommier Y, Leteurtre F et al.: Cellular determinants of sensitivity and resistance to DNA topoisomerase inhibitors.
Cancer Invest 1994; 12, 530-42
- Preiß 00 Preiß J, Dornhoff W, Hagmann FG, Schmieder A:
Onkologie 2000. Empfehlungen zur Therapie; 2000, 188
- Radice 79 Radice PA, Bunn PA et al.: Therapeutical trials with VP-16-213 and VM-26: Active agents in small cell lung cancer, Non-Hodgkins lymphomas and other malignancies.
Cancer Treat Rep 1979; 63, 1231-9

- Ratain 89 Ratain MJ, Schilsky RL et al.: Adaptive control of etoposide administration: Impact of interpatient pharmacodynamic variability.
Clin Pharmacol Ther 1989; 45, 226-33
- Reece 91 Reece RJ, Maxwell A: DNA gyrase: Structure and function.
Crit Rev Biochem Mol Biol 1991; 26, 335-75
- Relling 92 Relling MV, Evans R et al.: Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide.
J Pharmacol Exp Ther 1992; 261, 491-6
- Relling 94 Relling MV, Nemec J et al.: O-Demethylation of epipodophylloxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4
Mol Pharmacol 1994; 45 (2), 352-8
- Roos 84 Roos W, Rowe T et al.: Role of topoisomerase II in mediating epipodophyllotoxin-induced DNA cleavage.
Cancer Research 1984, 44, 5857-60
- Rose 90 Rose WC, Basler GA, Trail PA et al. Preclinical antitumor activity of a soluble etoposide analog, BMY-40481.
Invest New Drugs 1990; 8, 25-32
- Sander 83 Sander M et al.: Double strand DNA cleavage by type II DNA topoisomerase from *Drosophila melanogaster*:
J Biol Chem 1983; 258, 8421-8
- Savoca 89 Savoca AM, Gaver RC: Urinary and fecal excretion of radioactivity and metabolic profile in the rat after intravenous administration of C14-etoposide.
Proc Am Assoc Cancer Res 1989; 30, 536

- Schacter 94 Schacter LP et al.: Clinical and pharmacokinetic overview of parenteral etoposid phosphate.
Cancer Chemother Pharmacol 1994; 34 (suppl.), 58-63
- Schacter 96 Schacter L: Etoposide phosphate: What, why, where and how?
Sem Oncol 1996; 23 (6 suppl. 13), 1-7
- Schwinghammer 88Schwinghammer TL et al.: Cracking of ABS plastic devices used to infuse undiluted etoposide injection.
Am J Hosp Pharm 1988; 45, 1277
- Schwinghammer 93Schwinghammer TL, Fleming RA et al.: Disposition of total and unbound etoposide following high-dose therapy.
Cancer Chemother Pharmacol 1993; 32, 273-8
- Senter 88 Senter PD, Saulnier MG, Schreiber GJ et al. Antitumor effects of antibody-alkaline phosphatase conjugate in combination with etoposide phosphate.
Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85 (13), 4842-6
- Senter 89 Senter PD, Schreiber GJ et al.: Enhancement of the in vitro and in vivo antitumor activities of phosphorylated mitomycin C and etoposide derivatives by monoclonal antibody-alkaline phosphatase conjugates.
Cancer Res 1989 Nov 1; 49 (21), 5789-92
- Senter 90 Senter PD: Antitumor effects of antibody enzyme conjugates in combination with prodrugs.
Front Radiat Ther Oncol 1990; 24, 132-41
- Sinha 95 Sinha BK: Topoisomerase inhibitors: A review of their therapeutic potential in cancer
Drugs 1995; 49, 11-9

- Sledge 91 Sledge GW: Etoposide in the management of metastatic breast cancer.
Cancer 1991; 67, 266-270
- Slevin 89 Slevin M, Clark PI et al.: A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of etoposide in small cell lung cancer
J Clin Oncol 1989; 7, 1333-40
- Slevin 91 Slevin M: The clinical pharmacology of etoposide.
Cancer 1991; 67, 319-29
- Slichenmyer 93 Slichenmyer WJ, Rowinsky EK et al.: The current status of camptothecin analogues as antitumor agents.
J Natl Cancer Inst 1993; 85, 271-91
- Soni 97 Soni N, Meropol NJ et. al.: Phase I and pharmacokinetic study of etoposide phosphate by protracted venous infusion in patients with advanced cancer.
J Clin Oncol 1997; 15 (2), 766-72
- Stähelin 64 Stähelin H, Cerletti A: Experimentelle Ergebnisse mit den Podophylly Cytostatica SP-I und SP-G
Schweizer Med Wochenschr 1964; 94, 1490-1502
- Stähelin 73 Stähelin H: Activity of new glycosidic lignan derivate (VP16-213) related to podophyllotoxin in experimental tumors.
Eur J. Cancer 1973; 9, 215
- Stähelin 76 Stähelin H: Delayed toxicity of epipodophyllotoxin derivates (VM26 and VP16-213), due to a local effect.
Eur J. Cancer 1976; 12, 925

- Stewart 85 Stewart DJ, Nundy D et al.: Bioavailability, pharmacokinetics and clinical effects of an oral preparation of etoposide.
Cancer Treat Rep 1985; 69, 269-73
- Stewart 89a Stewart CF, Pieper JA et al.: Altered protein binding of etoposide in patients with cancer.
Clin Pharmacol Ther 1989; 45, 49-55
- Stewart 89b Stewart CF, Arbusk SG et al.: Leukopenia and etoposide systemic exposure: Clinical relevance of nonprotein bound etoposide.
Proc Am Soc Clin Oncol 1989; 8, 71
- Stewart 90a Stewart CF, Arbusk SG et al.: Changes in clearance of total and unbound etoposide in patients with liver dysfunction.
J Clin Oncol 1990; 8 (11), 1874-9
- Stewart 90b Stewart CF, Fleming RA et al.: Prospective evaluation of a model for predicting etoposide plasma protein binding in cancer patients.
Cancer Res 1990; 50, 6854-6
- Stewart 91 Stewart CF, Arbusk SG et al.: Relation of systemic exposure to unbound etoposide and hematologic toxicity.
Clin Pharmacol Ther 1991; 50 (4), 385-93
- Stewart 94 Stewart CF: Use of etoposide in patients with organ dysfunction: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations.
Cancer Chemother Pharmacol 1994; 34 suppl, 76-83

- Sullivan 87 Sullivan DM, Latham MD et al.: Proliferation-dependent topoisomerase II content as a determinant of antineoplastic drug action in human, mouse and chinese hamster ovary cells. Cancer Res 1987; 47, 3973-9
- Summa 82 Summa JD, Platt D et al.: Suizid und Alter Med Welt 1982; 33, 566-9
- Svensson 86 Svensson CK, Woodruff MN et al.: Influence of protein binding and use of unbound drug concentrations. In: Evans WE; Schentag JJ, Jusko WJ(eds.) „Applied pharmacokinetics“. 2nd ed. Spokane, Washington: Applied Therapeutics 1986, 187-219
- Thompson 95 Thompson DS, Greco A et al.: A phase I study of etoposide phosphate administered as a daily 30-minute infusion for 5 days. Clin Pharmacol Ther 1995; 57, 499-507
- Toffoli 01 Toffoli G, Corona G et al.: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. Br J Clin Pharmacol 2001; 52 (5), 511-9
- Tsubaki 93 Tsubaki T, Goodin S et al.: Estimation of creatinine clearance in patients with gynecologic cancer. Clin Pharm 1993; 12, 685-90
- Vaikevicius 66 Vaikevicius VK, Reed ML: Clinical studies with podophyllum compound SPI-77 (NSC-722) and SPG-827 (NSC-42076). Cancer Chemother Rep 1966; 50, 565-71

- van Maanen 85 van Maanen JM, de Rooter C et al.: The role of metabolic activation by cytochrome p-450 in covalent binding of VP 16-213 to rat liver and HeLa cell microsomal proteins.
Eur J Cancer Clin Oncol 1985; 21 (9), 1099-106
- van Maanen 87 van Maanen JM, de Vries J et al.: Cytochrome mediated O-demethylation: A route in the metabolic activation of etoposide (VP 16-213).
Cancer Res 1987 Sep 1; 47 (17), 4658-62
- Vogelzang 82 Vogelzang NJ, Raghavan D et al.: VP-16-213 (etoposide). The mandrake root from Issyk-Kul.
Am J Med 1982; 72, 136-44
- Wozniak 83 Wozniak AJ, Ross WE et al.: DNA-damage as a basis for 4'-demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethylidene-β-D-glucopyranoside) (etoposide) cytotoxicity.
Cancer Res 1983; 43, 120-4
- Young 92 Young RC: Etoposide in the treatment of Non-Hodgkins lymphomas.
Sem Oncol 1992; 19, 19-25

11.2 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
in Marburg:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Beato, Christiansen, Czubayko, Daut, Engel,
Gotzen, Grimm, Griss, Happle, Hasilik, Hellinger, Herzum, Hesse, Hörsch, Hofmann,
Jaques, Jungclas, Just, Kolb-Niemann, Koolman, Krieg, Lemke, Lennartz, Maisch,
Martin, McGregor, Moll, Neubauer, Oertel, Printz, Remschmidt, Richter, Rothmund,
Schäfer, Schüffel, Schulz, Seyberth, Steiniger, Stiletto, Vohland, von Wichert, Weihe,
Werner, Wolf

in München:

Hüttl, Loehe, Pieske, Schildberg

11.3 Danksagung

Ich danke

Herrn Prof. Dr. M. Wolf, Herrn Prof. Dr. H. Jungclas und meinem Kollegen Axel Barth für ihre freundliche Unterstützung, ihr Interesse und ihre Ansprechbarkeit,

allen Mitarbeitern der Abteilung für Hämatologie / Onkologie für ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen,

meiner Familie und ganz besonders meinem Mann Markus für die große Hilfe und die Anteilnahme

und, nicht zuletzt, den Patienten für ihre Teilnahme an dieser Studie.