



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Pharmakokinetisches Profil von Doxorubicin und Doxorubicinol
unter dem Einfluss von Geschlecht, Alter und Body-Maß-Index
sowie in Verbindung mit kardialen biochemischen Markern**

Autor: Janina Alexandra Reeg
Institut / Klinik: Medizinische Klinik A / Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Bergner

Ziele: Patientenspezifische Besonderheiten hinsichtlich Körperkonstitution und Metabolismus beeinflussen maßgeblich die Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneistoffen. Ziel war es daher, den Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI auf das pharmakokinetische Profil des Zytostatikums Doxorubicin und seinem Hauptmetaboliten Doxorubicinol unter Einbeziehung pharmakodynamischer Aspekte (insbesondere Hämatotoxizität) zu untersuchen. Im Hinblick auf die bekannte Kardiotoxizität der Anthracycline wurde der Verlauf der kardialen Marker cTnT und NT-proBNP innerhalb eines Therapiezyklus und eine mögliche Assoziation zu den pharmakokinetischen Parametern analysiert.

Methoden: Untersucht wurden die Daten von 60 Lymphom-Patienten, die Doxorubicin im Rahmen einer (R)-CHO(E)P-Therapie in einer Dosierung von 50 mg/m² als 15-minütige Infusion alle 14 oder 21 Tage erhielten. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile von Doxorubicin und Hauptmetabolit wurden einmalig über 24 Stunden nach Infusionsbeginn unter Anwendung einer auf RP-HPLC-basierenden Analytik mit Fluoreszenzdetektion erstellt und anschließend über eine nicht-kompartimentelle Analyse ausgewertet. Die pharmakokinetischen Parameter wurden nach Geschlecht, Alter (<65 und ≥65 Jahre) und BMI (<25, 25-29,99 und ≥30 kg/m²) ausgewertet. Die Bestimmung von cTnT und NT-proBNP erfolgte bei 29 Patienten über einen 14- bzw. 21-tägigen Therapiezyklus.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Die Pharmakokinetik von Doxorubicin bzw. Doxorubicinol wies eine hohe inter-individuelle Variabilität mit bis zu 64,5 bzw. 109,1% Schwankung auf. Im Vergleich zum männlichen Kollektiv war die Gesamtkörperclearance von Doxorubicin in der Frauengruppe um 20% reduziert (1,588 vs. 1,280 l/min, p = 0,026). Auch die Gruppe der über 65-Jährigen wies gegenüber der jüngeren Vergleichsgruppe eine um 20% reduzierte Clearance des Zytostatikums auf (1,658 vs. 1,345 l/min, p = 0,035). Frauen und ältere Patienten litten dabei etwa doppelt so häufig unter schwerwiegenden Grad-4-Leukopenien, möglicherweise infolge der reduzierten Clearance bzw. einer nachfolgenden tendenziellen Erhöhung der AUC von Doxorubicin. Adipöse Patienten (mit BMI ≥30 kg/m²) besaßen tendenziell eine gesteigerte Clearance von Doxorubicin; die Clearance korrelierte darüber hinaus positiv mit einer Zunahme des BMI (r = 0,255, p = 0,049). Da jedoch keine Differenzen in der Exposition mit Doxorubicin konstatiert wurden, wird eine Dosierung auf Basis des tatsächlichen Körpergewichts auch bei Adipositas als sinnvoll erachtet. Allerdings waren adipöse Patienten vermutlich aufgrund der gesteigerten Doxorubicin-Clearance einer erhöhten Exposition mit Doxorubicinol ausgesetzt (293 vs. 346 vs. 437 ng/ml·h, p = 0,042) und könnten aus diesem Grunde ein höheres Risiko für kardiotoxische Nebenwirkungen besitzen, da Doxorubicinol maßgeblich an der Entstehung einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität beteiligt ist. Die Analyse möglicher PK-PD-Beziehungen konnte belegen, dass Patienten mit einer lebensbedrohlichen Grad-4-Leukozytotoxizität eine erhöhte AUC des Metaboliten aufwiesen (333 vs. 486 ng/ml·h, p = 0,016). Eine einmalige Doxorubicin-Infusion führte nach 24 Stunden zu einer transienten Erhöhung der NT-proBNP-Konzentration um 68% (210 vs. 535 pg/ml, p = 0,000), vermutlich als Ausdruck eines myokardialen Wandstress. Darüber hinaus war eine verlängerte terminale Eliminationshalbwertszeit von Doxorubicin mit einer Zunahme der NT-proBNP-Spiegel assoziiert (r = 0,478, p = 0,016) und könnte somit ein Risikofaktor für das Auftreten einer Kardiotoxizität sein. 38% der Patienten wiesen sogenannte Low-Level-Erhebungen von hs-cTnT auf, die möglicherweise ein erster Hinweis auf die Entwicklung einer späteren Kardiotoxizität sein könnten. Auf pharmakokinetischer Ebene zeigten diese Patienten eine tendenziell erhöhte AUC von Doxorubicin und Metabolit. Somit konnte sowohl für die Konzentration von NT-proBNP als auch von cTnT eine Assoziation zur Pharmakokinetik des Anthracyclins aufgedeckt werden.