

**Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
(Direktor: Univ.-Professor Dr. Rainer Haas)**

---

**Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearances als Basis einer  
pharmakokinetisch gesteuerten individualisierten  
Dosierung des Zytostatikums Carboplatin**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von**

**Andreas Glauner**

**2002**



**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**gez.:** Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab (Dekan)  
**Referent:** Priv.-Doz. Dr. med. M. Burk  
**Koreferent:** Prof. Dr. med. P. Heering

### **Erklärung**

Hiermit versichere ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig, ohne unerlaubte Hilfe verfaßt habe und das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe.

**Düsseldorf, den 30. 10. 2002**



Die Ärzte kamen bald einzeln zu ihr, bald zu mehreren, um Konsilien abzuhalten, sprachen viel Französisch, Deutsch und Lateinisch, kritisierten einander und verordneten die verschiedensten Arzneien gegen alle Krankheiten, die sie kannten; keinem von ihnen kam aber der naheliegende Gedanke in den Kopf, daß die Krankheit, an der Natascha litt, ihnen überhaupt nicht bekannt sein konnte, wie ja überhaupt keine Krankheit, an der ein lebendiger Mensch leidet, bekannt sein kann; denn jeder lebendige Mensch hat seine nur ihm eigenen Besonderheiten und hat immer eine besondere, nur ihm eigene, neue, aus mannigfaltigen Elementen zusammengesetzte, der Heilwissenschaft unbekannte Krankheit, nicht eine Krankheit der Lunge, der Leber, der Haut, des Herzens, der Nerven und so weiter, wie man sie in den Kompendien der medizinischen Wissenschaft beschrieben findet, sondern eine Krankheit, die aus einer der unzähligen Vereinigungsmöglichkeiten der bei diesen Organen denkbaren Leiden besteht. Auf diesen naheliegenden Gedanken konnten die Ärzte aber nicht kommen, ebenso wenig wie ein Zauberer auf den Gedanken kommen kann, er könne vielleicht gar nicht zaubern, weil ihr ganzes Lebenswerk ja darin bestand, Krankheiten zu heilen, weil sie dafür ihr Geld bekamen und weil sie ihre besten Lebensjahre auf dieses Werk verwandt hatten.

**Leo N. Tolstoi**

(aus: Krieg und Frieden - Moskau 1868/69)

**gewidmet meiner lieben Birgit**

# Inhalt

## **I. Einleitung 1 - 11**

---

1.	Chemotherapie mit Platinverbindungen	1
2.	Carboplatin-Pharmakokinetik	3
3.	Individuelle Carboplatin-Dosierung	5
4.	Probleme bei der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	7
5.	Die Kreatinin-Clearance als Maß für die Nierenfunktion	8
6.	Nomogramme zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance	8
7.	Cimetidin erhöht die Aussagekraft der Kreatinin-Clearance	9
8.	Ziele dieser Arbeit	10

## **II. Patienten, Methodik und Materialien 12 - 36**

---

<b>1.</b>	<b>Patienten</b>	<b>12</b>
<b>2.</b>	<b>Carboplatin-Dosierung und Bestimmung der Nierenfunktion</b>	<b>12</b>
2. 1.	Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance	13
2. 2.	Nomogramme zur Schätzung der endogenen Kreatinin-Clearance	13
2. 2. 1.	Nomogramm nach Cockcroft und Gault	14
2. 2. 2.	Nomogramm nach Jelliffe	14
2. 2. 3.	Nomogramm nach Hallynck	16
2. 2. 4.	Die Nomogramme im Vergleich	17
2. 3.	Kreatinin-Messung im Patientenserum	18
2. 3. 1.	Die Jaffé-Methode zur Messung des Serumkreatinins	18
2. 3. 2.	Enzymatische Methoden zur Kreatinin-Messung	19
2. 3. 3.	Die Kreatinin-Meßmethoden im Vergleich	19
2. 3. 4.	Die verwendete Kreatinin-Meßmethode	20
2. 4.	Cimetidin-Dosierung	21
2. 5.	Chatelut-Formel zur Carboplatin-Dosierung	22
2. 6.	Vergleich der Formeln durch die gemessene Carboplatin-AUC	23
<b>3.</b>	<b>Der pharmakokinetische Versuch</b>	<b>24</b>
3. 1.	Pharmakokinetisches Modell	24
3. 2.	Procedere der Zytostatika-Applikation	25
3. 3.	Procedere der Patientenprobengewinnung und -aufbereitung	25
<b>4.</b>	<b>Hochdruck-flüssigkeitschromatographische (HPLC) Analyse</b>	<b>27</b>
4. 1.	Generelles Prinzip der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie	27
4. 2.	Aufbau und Ablauf der verwendeten HPLC-Meßmethode	28
4. 3.	Wahl der Wellenlänge bei Auftreten eines Interferenzpeaks	29

4. 4.	Eichkurvenerstellung	31
4. 5.	Qualitätskontrolle	32
4. 5. 1.	Wiederfindungsrate	32
4. 5. 2.	Inter-assay- und Intra-assay-Variabilität	32
<b>5.</b>	<b>Methoden der statistischen Auswertung</b>	<b>33</b>
5. 1.	Deskriptive Statistik	34
5. 2.	Korrelations- und Regressionsanalyse	35
<b>III.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>37 - 70</b>
<hr/>		
<b>1.</b>	<b>Patientendaten</b>	<b>37</b>
1. 1.	Alter und Körpermaße der Patienten	37
1. 2.	Daten zur Nierenfunktion der Patienten	38
1. 2. 1.	Serumkreatininkonzentration	38
1. 2. 2.	Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance im Sammelurin	39
1. 2. 3.	Nomogramme zur Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance	40
1. 2. 4.	Beziehung zwischen gemessener und berechneter Kreatinin-Clearance	41
1. 3.	Zusammenhänge zwischen wichtigen klinischen Patientendaten	43
<b>2.</b>	<b>Pharmakokinetische Daten des freien Carboplatins</b>	<b>44</b>
2. 1.	Applizierte Carboplatin-Dosis	46
2. 2.	Maximale Carboplatin-Konzentration	46
2. 3.	Verteilungsvolumen	46
2. 4.	Gesamtkörper-Clearance	47
2. 5.	Eliminationshalbwertszeit	47
2. 6.	AUC des freien Carboplatins	48
<b>3.</b>	<b>Gemessene Carboplatin-AUC versus berechnete Ziel-AUCs</b>	<b>49</b>
3. 1.	AUC-Einzelwerte	49
3. 2.	Kongruenz zwischen gemessener und berechneten Ziel-AUCs	50
3. 3.	Abweichung zwischen gemessener und berechneten Ziel-AUCs	55
<b>4.</b>	<b>Zusammenhänge zwischen der Carboplatin-AUC-Abweichung und klinischen Patientenparametern</b>	<b>60</b>
4. 1.	Gemeinsame Analyse für Frauen und Männer	60
4. 2.	Getrennte Analyse für Frauen und Männer	62
<b>5.</b>	<b>Optimierung der Carboplatin-AUC-Prädiktion durch Anpassung des Serumkreatininwertes</b>	<b>63</b>
5. 1.	Auswirkung der Kreatininwert-Modifikation ohne Cimetidin	68
5. 2.	Auswirkung der Kreatininwert-Modifikation mit Cimetidin	69
<b>IV.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>71 - 94</b>

## **VIII**

<b>V. Zusammenfassung</b>	<b>95 - 97</b>
<b>VI. Literaturverzeichnis</b>	<b>99 - 108</b>
<b>VII. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>109</b>
<b>VIII. Danksagung</b>	<b>111</b>
<b>IX. Lebenslauf</b>	<b>113</b>
<b>X. Abstract</b>	<b>115</b>

# I. Einleitung

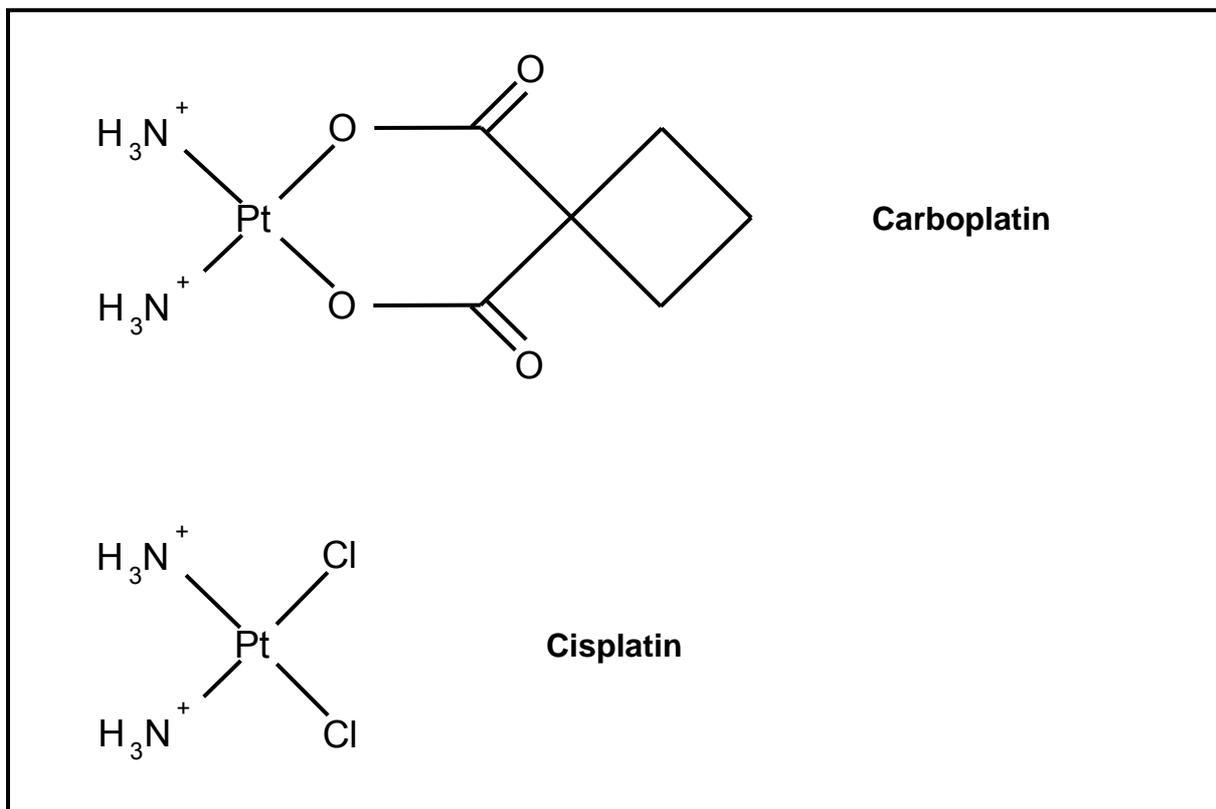
## I. 1. Chemotherapie mit Platinverbindungen

Die Entdeckung des zytostatischen Potentials des Platins und seiner Verbindungen erfolgte eher zufällig, als Rosenberg im Jahre 1960 den wachstumshemmenden Effekt einer Platin-elektrode auf Bakterienkulturen beschrieb (Rosenberg 1980). Mit großem Interesse wurden die zytostatischen Effekte der ersten Platinverbindung - des Cisplatin, welches unter dem Namen „Peyrones Chlorid“ seit 1845 in der Literatur bekannt ist - in Tierexperimenten und Zellkulturen verfolgt (Calvert et al. 1993). Im Jahre 1971 erfolgten erste klinische Studien mit Cisplatin, sie zeigten ein hohes Ausmaß an zytostatischer Aktivität (Wiltshaw und Carr 1974, Higby et al. 1974).

In diesen Studien deuteten sich schwere Toxizitäten an - Nebenwirkungen, die in einem solchen Ausmaß bei einer Chemotherapie noch nicht gesehen worden waren. Daraufhin wurde mit der Entwicklung von Cisplatin-Analoga mit weniger Toxizität bei vergleichbarem zytostatischen Potential begonnen. Am Ende dieser Entwicklung stand das, sich vom Cisplatin ableitende, Zytostatikum Carboplatin (Harrap et al. 1980). Beiden Verbindungen gemeinsam ist das Platinatom im Zentrum des Moleküls mit jeweils zwei Aminoliganden. Unterschiede in der chemischen Struktur bestehen in den Restgruppen; beim Cisplatin handelt es sich um zwei Chloratome, beim Carboplatin um eine Cyclobutandicarboxylsäure-Gruppe (siehe Strukturformeln in Abbildung 1).

Für die zytostatische Wirkung auf zellulärer Ebene wird eine direkte Interaktion mit der DNA in Form von Querverbindungen, zum einen zwischen verschiedenen DNA-Strängen (inter strand cross links) und zum anderen innerhalb eines DNA-Stranges (intra strand cross links) nach Abdissoziation der jeweiligen Restgruppen durch intrazelluläre Hydrolyse, verantwortlich gemacht (Calvert et al. 1993). Aufgrund der höheren Stabilität des Carboplatin-Moleküls, beziehungsweise dem nicht so schnellen Verlust der Restgruppe im Vergleich zum Cisplatin, ist eine höhere Carboplatin-Dosis nötig, um die gleiche Anzahl an DNA-Querverbindungen zu erzielen, wobei das Ausmaß an DNA-Verbindungen mit den klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen korreliert (van der Vijgh 1991). Folge der geringeren Reaktivität des Carbo-

platin-Moleküls mit nukleophilen Gewebekompartimenten und Plasmaproteinen ist, daß wenige Stunden nach Infusionsende nur 25 % des Carboplatins proteingebunden vorliegen im Gegensatz zu 90 % beim Cisplatin; daher ist auch die Ausscheidung des intakten Pharmakons Carboplatin im Urin in den ersten 24 Stunden mit 65 % deutlich höher als beim Cisplatin mit maximal 35 % (Harland et al. 1984).



**Abb. 1:** Strukturformeln von Carboplatin und Cisplatin im Vergleich

Hauptnebenwirkungen und gleichzeitig dosislimitierend sind beim Cisplatin die Nephro-, Oto- und Neurotoxizität. Diesen Toxizitäten kommt bei einer Standarddosis Carboplatin von 400 - 600 mg/m<sup>2</sup> nur eine untergeordnete Rolle zu. Dosislimitierend bei einer Carboplatin-Chemotherapie ist die Knochenmarksuppression, insbesondere die Thrombozytopenie (Newell et al. 1987, Calvert et al. 1982, van Echo et al. 1984). Eine Thrombozytensubstitution kann ab einer Carboplatin-AUC von 8 mg/ml x min bei Thrombozytenwerten von unter 20.000/μl nötig werden (Jodrell et al. 1992). Die maximal tolerierbare Dosis von Carboplatin

im Rahmen einer Hochdosischemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation wird mit bis zu 2.500 mg/m<sup>2</sup> angegeben (McCauley 1996).

Verwendung fanden die Platinverbindungen zunächst in der Therapie verschiedenster solider Tumoren wie gynäkologische Malignome, Hodenkarzinome und Plattenepithelkarzinome. In Kombination mit anderen Zytostatika oder auch als Monotherapeutika kommen Platinverbindungen heutzutage bei einer Vielzahl von Neoplasien als Therapiestandard zur Anwendung.

## **I. 2. Carboplatin-Pharmakokinetik**

Carboplatin wird in erster Linie intravenös appliziert. Versuche bei oraler Gabe zeigten eine maximale Bioverfügbarkeit von 11,7 % in Verbindung mit ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen, weshalb von weiteren Studien zur oralen Applikation abgesehen wurde (van Hennik et al. 1989).

Eine intraperitoneale Carboplatin-Applikation ist prinzipiell möglich und kann bei kleinen Residuen von Ovarialkarzinomen auch sinnvoll sein. Die Eindringtiefe in den Tumor beträgt bei intraperitonealer Carboplatin-Gabe aber nur 1 - 2 mm, so daß systemisch wirksame Carboplatin-Spiegel ebenfalls nötig sind. Im Vergleich zum Cisplatin sind wegen dessen ausgeprägter Lipophilie aber zehnfach höhere Carboplatin-Dosen erforderlich (Los et al. 1990). Spitzenkonzentrationen im Plasma werden zwei bis drei Stunden nach Instillationsbeginn erreicht (Elferink et al. 1988).

Nach intravenöser Carboplatin-Applikation kann im Blut zwischen dem Gesamt-Platin und dem ultrafiltrierbaren Platin unterschieden werden. Unter dem Gesamt-Platin wird die Summe aus ultrafiltrierbarem und protein- beziehungsweise makromolekülgebundenem Platin verstanden. Das ultrafiltrierbare Platin besteht aus dem nicht-proteingebundenen Medikament und seinen möglichen Metaboliten, es repräsentiert alle Verbindungen mit antitumoröser und toxischer Potenz (Calvert et al. 1993). Das nicht-ultrafiltrierbare Platin entspricht irreversibel an Plasmaproteine gebundenen Platinverbindungen; zu einer nennenswerten Rückverteilung kommt es nicht, somit spielen nicht-ultrafiltrierbare Platinverbindungen für die Betrachtung der Carboplatin-induzierten Wirkungen und Toxizitäten keine Rolle (van der Vijgh 1991). Die Halbwertszeit der Carboplatin-Verteilung im menschlichen Organismus wird in verschie-

denen Phase-I-Studien zwischen 10 und 33 Minuten angegeben (Koeller et al. 1986, Lee et al. 1988). Das fiktive Verteilungsvolumen im sogenannten „steady-state“ liegt für Gesamt-Platin zwischen 23 und 70 l/m<sup>2</sup> (van Echo et al. 1984), für ultrafiltrierbares Platin finden sich Werte zwischen 9 und 24 l/m<sup>2</sup> (Koeller et al. 1986, van Echo et al. 1984).

Die Konzentrations-Zeit-Kurven für Carboplatin, ultrafiltrierbares Platin und Gesamt-Platin im Plasma sind innerhalb der ersten sechs Stunden nach Infusionsende gleich. Erst nach dieser Zeit verläuft die Kurve des Gesamt-Platins höher als die der anderen beiden, woraus sich ableiten läßt, daß die Bindung an Plasmaproteine ein langsamer Prozeß ist, welcher auch nur in einem geringen Maße stattfindet (van der Vijgh 1991). Diese Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen von Proteinbindungsexperimenten in vitro (Gaver et al. 1987).

Für Carboplatin und ultrafiltrierbares Platin verlaufen die Konzentrations-Zeit-Kurven bis zu zehn Stunden nach Infusionsbeginn gleich, was bis zu diesem Zeitpunkt auf keine nennenswerte Carboplatin-Metabolisierung schließen läßt; eine Bestätigung der in In-vitro-Experimenten nachgewiesenen, hohen chemischen Stabilität des Carboplatins (Elferink et al. 1986, Gaver und Deeb 1986). Daher werden von den meisten Autoren pharmakokinetischer Studien die Plasmaspiegel von ultrafiltrierbarem Platin und dem intakten Medikament als äquivalent angesehen (Harland et al. 1984, Elferink et al. 1987, Calvert et al. 1993).

Nach der Verteilungsphase zeigen die Konzentrations-Zeit-Kurven im Plasma eine biphasische Elimination für Gesamt-Platin und eine monophasische für ultrafiltrierbares Platin. Für die erste Eliminationshalbwertszeit des Gesamt-Platins finden sich in Phase-I-Studien Werte zwischen 1,3 und 20 Stunden (Oguri et al. 1988, van Echo et al. 1984), die zweite Eliminationshalbwertszeit beträgt 0,9 bis 6,5 Tage (Oguri et al. 1988, Sharma et al. 1983). Ultrafiltrierbares Platin wird nach verschiedenen Phase-I-Studien mit einer Halbwertszeit zwischen 8 (van Echo et al. 1984) und 87 Minuten (Harland et al. 1984) eliminiert. Die Körper-Clearance liegt für das Gesamt-Platin zwischen 15 und 42 ml/min/m<sup>2</sup> (van Echo et al. 1984, Oguri et al. 1988) und für das ultrafiltrierbare Platin zwischen 54 und 106 ml/min/m<sup>2</sup> (Koeller et al. 1986, Curt et al. 1983).

Carboplatin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, der größte Teil innerhalb der ersten sechs Stunden. In den ersten 48 Stunden nach Applikation erscheinen mehr als 65 % des Platins zumeist als intaktes Medikament im Urin (Calvert et al. 1982, Harland et al. 1984,

Koeller et al. 1986). Die übrigen 35 % der verabreichten Carboplatin-Dosis verbleiben im Körper, irreversibel gebunden an Plasma- und Gewebsproteine, sie entsprechen der nicht-renalen Carboplatin-Clearance (Calvert et al. 1993).

Carboplatin-Metabolisierung und biliäre Exkretion spielen bei der Betrachtung der Körper-Clearance keine wichtige Rolle (van der Vijgh 1991). Bei der renalen Carboplatin-Elimination ist der Anteil der tubulären Sekretionsmechanismen im Gegensatz zum Cisplatin unbedeutend, so daß die renale Carboplatin-Clearance alleine durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt wird (Harland et al. 1984, Newell et al. 1987, van der Vijgh 1991); auch zu einer tubulären Reabsorption kommt es nicht (Egorin et al. 1984). Die vor einer Carboplatin-Therapie bestehende Nierenfunktion - beziehungsweise die glomeruläre Filtrationsrate - ist somit der wichtigste Faktor, welcher die Exposition des Patienten gegenüber dem Zytostatikum bestimmt. Pharmakokinetisch läßt sich die Exposition im Falle einer Carboplatin-Therapie am besten durch die Konzentrations-Zeit-Kurve - kurz AUC (**area under the concentration time curve**) - beschreiben.

Zwischen der Carboplatin-AUC auf der einen Seite sowie der maximalen Carboplatin-Konzentration im Plasma auf der anderen Seite und der applizierten Dosis besteht ein linearer Zusammenhang (Gaver et al. 1988, Oguri et al. 1988, Shea et al. 1989). Dieser Zusammenhang läßt sich dazu nutzen, AUC-basierte Dosisveränderungen vorzunehmen (van Hennik et al. 1987), da sowohl zwischen der dosislimitierenden Toxizität der Thrombozytopenie als auch zwischen den therapeutischen Effekten bezüglich der Carboplatin-AUC eine enge Korrelation besteht.

### **I. 3. Individuelle Carboplatin-Dosierung**

Bei der Carboplatin-Dosierung nach Körperoberfläche können Schwankungen der AUC bis zu 300 % auftreten (Sorensen et al. 1991), so kann eine Carboplatin-AUC von 5 mg/ml x min mit Carboplatin-Dosen von 286 - 532 mg/m<sup>2</sup> erreicht werden (Calvert et al. 1989). Auf der anderen Seite werden mit einer Standard-Carboplatin-Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> AUC-Werte von 3,6 - 7,5 mg/ml x min erzielt (Calvert et al. 1982 und 1989), wobei AUC-Werte unter 5 mg/ml x min in Bezug auf ihren therapeutischen Effekt als wenig effektiv gelten (Lipp und Bokemeyer 1997).

Den ersten Versuch einer individuellen Carboplatin-Dosierung unternahmen Egorin und Kollegen. Sie wiesen nach, daß die Carboplatin-Clearance von der glomerulären Filtrationsrate abhängig ist sowie daß das Ausmaß der Thrombozytopenie mit der Höhe der Carboplatin-AUC korreliert und nicht mit der gegebenen Carboplatin-Dosis. Aus diesen Beobachtungen resultierte eine Formel, mit welcher die zu applizierende Carboplatin-Dosis auf der Basis der glomerulären Filtrationsrate, der Körperoberfläche und des angestrebten Thrombozytennadirs berechnet werden kann (Egorin et al. 1984). Für myelosuppressiv vorbehandelte Patienten war eine zusätzliche Formel nötig. In prospektiven Studien zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen angestrebtem und erreichtem Thrombozytennadir (Egorin et al. 1985). Weil in Kombinationstherapien oder bei der Hochdosis-Chemotherapie der Thrombozytennadir eher von untergeordnetem Interesse ist, erwies sich diese Formel als nachteilig.

Da die Carboplatin-AUC in einem engeren Zusammenhang mit den Wirkungen und Nebenwirkungen steht als eine auf die Körperoberfläche bezogene Carboplatin-Dosis, entwickelten Calvert und Kollegen eine Formel zur Carboplatin-Dosierung (siehe Abbildung 2), mit welcher eine vorher definierte AUC ultrafiltrierbaren Platins erreicht werden kann (Calvert et al. 1985 und 1989). Grundlage dieser Formel ist die individuelle glomeruläre Filtrationsrate des Patienten vor Carboplatin-Applikation und die extrarenale Clearance, die Plasmaeiweißbindung, welche als Konstante mit 25 ml/min in die Berechnung eingeht.

$\text{Dosis} = \text{AUC} * (\text{GFR} + 25)$	GFR [ml/min] Dosis [mg] AUC [mg/ml x min]
---	---

**Abb. 2:** Calvert-Formel

Prospektive Studien zeigten sowohl für Monotherapien (Calvert et al. 1989) als auch für Kombinationstherapien unter anderem mit Etoposid (Newell et al. 1989), daß die angestrebte Carboplatin-AUC unter Verwendung dieser Formel erreicht werden kann. Da interindividuelle Schwankungen der glomerulären Filtrationsrate bei Gesunden von 50 - 180 ml/min beobachtet werden können (Robertshaw et al. 1989), ist es von Vorteil, daß die Formel eine

Anpassung der Dosis nicht nur, wie für viele Medikamente üblich, an eine eingeschränkte Nierenfunktion sondern auch an eine überdurchschnittlich hohe glomeruläre Filtrationsrate ermöglicht.

In den letzten Jahren findet die als Calvert-Formel in die Literatur eingegangene, an die glomeruläre Filtrationsrate adaptierte AUC-Direktdosierung weltweit Anwendung. Ist die Calvert-Formel auch einfach in der Anwendung und wiederholt in ihrer Zuverlässigkeit bestätigt, so können doch große Abweichungen zwischen angestrebter und tatsächlich erreichter Carboplatin-AUC allein schon dann resultieren, wenn in der Praxis unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion angewendet werden.

#### **I. 4. Probleme bei der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate**

Calvert verwendete zur Messung der glomerulären Filtrationsrate eine Radioisotopenmethode, die  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-Clearance, welche als Goldstandard der GFR-Bestimmung gilt. Hierbei wird ein  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-Bolus über eine periphere Vene verabreicht, dann folgt über einen zentralvenösen Zugang die Entnahme von drei bis fünf Blutproben im Abstand von ein bis zwei Stunden. Die ausschließlich glomeruläre Filtration des Isotops läßt dann über den exponentiellen Abfall seiner Konzentration in den Blutproben die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate zu.

Hoher Aufwand, Kosten und vor allem die Belastung für den Patienten stehen einem routinemäßigen Einsatz in der Klinik entgegen (Egorin 1995, van Warmerdam et al. 1996a). Ähnliches gilt für die Inulin-Clearance und die Verwendung von Technetiumisotopen. Aus diesen Gründen wird zur Bestimmung der Nierenfunktion in der Regel die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin eingesetzt und im klinischen Umgang vielfach mit der glomerulären Filtrationsrate äquivalent gesetzt, eine Vorgehensweise, welche unter Umständen zu deutlichen Fehleinschätzungen der Nierenfunktion führen kann.

## **I. 5. Die Kreatinin-Clearance als Maß für die Nierenfunktion**

Ein perfekter Filtrationsmarker muß frei filtrierbar, nicht proteingebunden, physiologisch inert und nicht toxisch sein, er darf nicht metabolisiert sowie nicht tubulär sezerniert oder reabsorbiert werden (Perrone et al. 1992). Bis auf die letzten zwei Punkte erfüllt das Kreatinin die Anforderungen an einen perfekten Marker. Tubuläre Sekretionsmechanismen führen jedoch zu einer Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate durch die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin von bis zu 40 % bei normaler und bis zu 60 % bei eingeschränkter Nierenfunktion (Perrone et al. 1992).

Eine tubuläre Kreatinin-Reabsorption kann bis zu 5 % betragen, ihr kommt nur bei langsamer Urinflußrate eine Bedeutung zu. Bei der Anwendung der Kreatinin-Clearance wird darüber hinaus ein konstanter Kreatinin-Metabolismus vorausgesetzt (konstantes Serumkreatinin), welcher über einen Zeitraum von 24 Stunden nicht immer gegeben ist.

Neben den aufgeführten systematischen Fehlern kann es allein bei der praktischen Durchführung der Kreatinin-Clearance-Messung im 24-Stunden-Sammelurin zu Fehlbestimmungen durch inkomplette Blasenentleerung und unvollständige Urinsammlung kommen. Desweiteren ist die Methode für Patienten und Pflegepersonal lästig, zumal ein Ergebnis frühestens nach einem Tag vorliegt. Die Schwierigkeiten bei der Durchführung der Kreatinin-Clearance-Messung haben zur Entwicklung verschiedener Nomogramme - mathematischen Berechnungsmodellen - geführt, welche die Kreatinin-Clearance aus verschiedenen Parametern des Patienten abzuschätzen vermögen.

## **I. 6. Nomogramme zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance**

Grundlage aller Formeln zur Kreatinin-Clearance-Schätzung ist das Serumkreatinin, welches in seiner Konzentration durch Größen wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht, beziehungsweise Muskelmasse - der wichtigsten Kreatinin-Quelle - determiniert wird. Auf unterschiedliche Weise gehen diese Faktoren auch in die Nomogramme zur Kreatinin-Clearance-Schätzung nach Cockcroft/Gault und Jelliffe ein (Gault und Cockcroft 1975, Cockcroft und Gault 1976, Jelliffe und Jelliffe 1972, Jelliffe 1973), welche als Maß für die GFR in der Cal-

vert-Formel vielfach - nicht nur in Studien sondern auch in Empfehlungen der Carboplatin vertreibenden pharmazeutischen Industrie - Anwendung finden.

In der Frage, ob die GFR in der Calvert-Formel einfach durch eine berechnete Kreatinin-Clearance ersetzt werden kann, gehen die Meinungen in der Literatur weit auseinander. Abgesehen davon, daß die Nomogramme die Kreatinin-Clearance abschätzen und nicht die GFR, treten auch systematische Fehler auf. Bei übergewichtigen Patienten wird die Kreatinin-Clearance durch die Nomogramme, die das Körpergewicht verwenden, überschätzt, denn nur selten ist ein Körpergewicht von über 100 kg auf einen linearen Anstieg der Muskelmasse im Vergleich zu einem 75 kg schweren Patienten zurückzuführen; der gleiche Zusammenhang gilt beim Vorliegen ausgeprägter Ödeme und umgekehrt bei allen Formen des Muskelschwunds oder der Leberzirrhose (Perrone et al. 1992).

Die für Nomogramme nötige Voraussetzung eines Kreatinin-Metabolismus im steady-state und einer konstanten Nierenfunktion ist auch nicht immer gegeben. Weitere Fehler entstehen dadurch, daß nicht in jedem Labor der klinischen Chemie dieselbe Methode für die Kreatinin-Messung benutzt wird wie die, die der Entwicklung der jeweiligen Formel zugrunde liegt. So wird bei Gebrauch der häufig verwendeten Jaffé-Methode (Jaffé 1886, Folin 1904, 1914a und 1914b) das Serumkreatinin um bis zu 20 % überschätzt, da bei einer Farbreaktion nicht nur Kreatinin sondern auch andere Serumbestandteile wie Glukose und Harnsäure, sogenannte Nicht-Kreatinin-Farbstoffe, mitreagieren (Bonsnes und Taussky 1945, Mandell und Jones 1953). Cockcroft/Gault verwendeten bei der Entwicklung ihres Nomogramms die kinetische alkalische Pikrinsäure-Methode (Cockcroft und Gault 1976), welche die Fehler durch Nicht-Kreatinin-Farbstoffe verringert. Werden durch die Jaffé-Reaktion bestimmte Serumkreatininwerte in die Cockcroft/Gault-Formel eingesetzt, wird die Kreatinin-Clearance daher im Vergleich zu Methoden, die das wirkliche Kreatinin messen, um bis zu 20 % unterschätzt. Unter Verwendung der auf diese Art gewonnenen Serumkreatininwerte in der Calvert-Formel käme es dann beispielsweise zu einer Carboplatin-Unterdosierung.

## **I. 7. Cimetidin erhöht die Aussagekraft der Kreatinin-Clearance**

Ende der siebziger Jahre fiel McElligott und Balcke auf, daß es bei der Applikation des Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Cimetidin zu einer Erhöhung des Kreatinins im Serum der Pati-

enten kam (McElligott 1978, Balcke et al. 1979). Diese Beobachtung wurde seinerzeit als Cimetidin-induzierte Einschränkung der Nierenfunktion interpretiert. Ursache für den Anstieg des Serumkreatinins ist aber lediglich eine kompetitive Hemmung des tubulären Sekretionsmechanismus für Kreatinin (Larsson et al. 1980). Durch diesen kompetitiven Mechanismus wird das Kreatinin nebenbei seinen Anforderungen an einen perfekten Filtrationsmarker besser gerecht. Durch die gezielte Cimetidin-Gabe für eine bestimmte Zeit vor Beginn und während der Urinsammelperiode wird daher eine im Sinne der angestrebten Anwendung zuverlässigere Aussage über die glomeruläre Filtrationsrate durch die Kreatinin-Clearance möglich. Mehrere Studien belegen, daß die Nierenfunktion durch eine Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance besser einzuschätzen ist (Hilbrands et al. 1991, van Acker et al. 1992, Zaltzman et al. 1996, Ixkes et al. 1997, Kemperman et al. 1998).

Systematische Überschätzungen der glomerulären Filtrationsrate durch die einfache Kreatinin-Clearance hätten eine Überdosierung von an die Nierenfunktion anzupassenden Medikamenten zur Folge. Es ist unstrittig, daß sich bei unterstützender Anwendung von Cimetidin solche systematischen Fehler verringern ließen. Nur über die Dauer der Cimetidin-Applikation und dessen täglich zu verabreichende Dosis finden sich unterschiedliche Meinungen.

## **I. 8. Ziele dieser Arbeit**

Die vergleichsweise einfache Pharmakokinetik des Carboplatins und die Tatsache, daß dessen Elimination im wesentlichen nur durch die glomeruläre Filtrationsrate bestimmt wird, haben zur Entwicklung einer leicht anzuwendenden Formel durch Calvert und Mitarbeiter geführt, deren derzeit geübte Verwendung jedoch zu Über- oder Unterdosierungen durch Fehleinschätzungen der Nierenfunktion führen kann.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, inwieweit Abweichungen zwischen angestrebter und gemessener Carboplatin-AUC auftreten, wenn die GFR in der Calvert-Formel durch die Kreatinin-Clearance, beziehungsweise Nomogramme zur Berechnung derselben, ersetzt wird. Diskutiert werden sollen die Nomogramme zur Schätzung der Kreatinin-Clearance von Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck (Hallynck et al. 1981b) jeweils vor und nach Cimetidin-Gabe, so wie die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin nach Cimetidin-Gabe. Besonderes Interesse gilt hierbei der Frage, ob die Cimetidin-Gabe die Aussagefähigkeit

sowohl der Kreatinin-Clearance im Sammelurin als auch der Nomogramme bezüglich der GFR-Schätzung verbessern kann.

Die verschiedenen durch die Calvert-Formel erreichten Ergebnisse sollen weiterhin mit einer neueren Formel zur Schätzung der Carboplatin-Clearance nach Chatelut (Chatelut et al. 1995a) verglichen werden, bei der kein Unterschied zwischen renaler und gesamter Carboplatin-Clearance gemacht wird, was möglicherweise die exakte Bestimmung der Nierenfunktion überflüssig machen kann.

Um die verschiedenen Verfahren zur Carboplatin-Dosierung vergleichen zu können, mußte zunächst eine valide hochdruck-flüssigkeitschromatographische (HPLC) Meßmethode zur Bestimmung der Carboplatin-Konzentration im Plasma erarbeitet werden. Das Patientengut war möglichst homogen durch gleichartige Therapie (ein Carboplatin-Taxol-Protokoll) bei gleicher Grunderkrankung (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom). Alle Aussagen über die Wertigkeit der verwendeten Formeln zur Carboplatin-Dosierung werden dann über den Vergleich zwischen angestrebter und durch die HPLC-Bestimmung der Carboplatin-Konzentration im Patienten-Plasma tatsächlich gegebener Carboplatin-AUC getroffen.

## II. Patienten, Methodik und Materialien

### II. 1. Patienten

Im August 1994 wurde durch die Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ein Studienprotokoll zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC = **n**on-**s**mall **c**ell **l**ung **c**ancer) mit einer Taxol/Carboplatin-Chemotherapie aufgelegt. In dieses Protokoll aufgenommen wurden Patienten, bei denen histologisch ein inoperables nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom der Stadien III A, III B oder IV diagnostiziert worden war. Ausschlußkriterien für diese Studie waren Leberinsuffizienz (Bilirubin > 1,5 mg/dl), Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance durch Messung im 24-Stunden-Sammelurin < 80 ml/min), kardiale Störungen (Herzinsuffizienz ab NYHA III, Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt und höhergradige symptomatische Herzrhythmusstörungen sowie die Einnahme bradykardisierender Medikamente), diffuse Knochenmarkinfiltration und eine vorausgegangene Chemotherapie. Jeder Patient wurde ärztlicherseits ausführlich über den Sinn der Studie und die geplante Vorgehensweise aufgeklärt, erst nach Einwilligung erfolgte die Aufnahme in die Studie. Die gesamte Therapie der Patienten war in dem Studienprotokoll festgelegt beziehungsweise wurde von den behandelnden Ärzten unabhängig von geplanten pharmakokinetischen Untersuchungen durchgeführt. Die pharmakokinetische Untersuchung führte also in keinem Fall zu einer Änderung von diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen.

Aus dem so therapierten Patientenkollektiv gelangten die Daten von je sieben Frauen und sieben Männern, bei denen Blutproben zur Bestimmung der Carboplatin-AUC gewonnen werden konnten, in die Auswertung des pharmakokinetischen Versuchs. Die Anzahl der für die Untersuchung benötigten Patienten war vorher auf zehn bis fünfzehn festgelegt worden.

### II. 2. Carboplatin-Dosierung und Bestimmung der Nierenfunktion

Die dem einzelnen Patienten applizierte absolute Carboplatin-Dosis wurde durch die Calvert-Formel errechnet (siehe Abbildung 2). Es wurde nach Studienprotokoll abhängig vom jeweili-

gen Patienten eine AUC von 6, 7, 8 oder 9 mg/ml x min angestrebt. Bei der AUC-Berechnung wurde die glomeruläre Filtrationsrate durch die Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin ersetzt.

### II. 2. 1. Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance

Durch die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Serum und im Urin kann die endogene Kreatinin-Clearance nach unten aufgeführter Formel leicht berechnet werden (siehe Abbildung 3). Weiter benötigt werden das gesammelte Urinvolumen und die genaue Sammeldauer. Da durch eine längere Sammelperiode Urinsammelfehler reduziert werden können, wird in der klinischen Praxis üblicherweise eine 24-stündige Urinsammlung durchgeführt (Perrone et al. 1992).

$Cl_{Cr} = \frac{V_U * Cr_U}{Cr_S * \Delta T}$	$Cl_{Cr}$ [ml/min]	endogene Kreatinin-Clearance
	$V_U$ [ml]	gesammeltes Urinvolumen
	$Cr_U$ [mg/dl]	Kreatinin-Konzentration im Urin
	$Cr_S$ [mg/dl]	Kreatinin-Konzentration im Serum
	$\Delta T$ [min]	Urinsammeldauer

**Abb. 3:** Formel zur Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance

### II. 2. 2. Nomogramme zur Schätzung der endogenen Kreatinin-Clearance

Um die aufwendige und bei geringer Sorgfalt mit Fehlern behaftete Kreatinin-Clearance, beziehungsweise eine exakte Methode zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate zu umgehen, kann - so die Meinung verschiedener Autoren und der Carboplatin vertreibenden Industrie - die GFR durch Nomogramme zur Schätzung der Kreatinin-Clearance ersetzt werden. Die hierfür zu evaluierenden Nomogramme sollen nachfolgend vorgestellt werden:

### II. 2. 2. 1. Nomogramm nach Cockcroft und Gault

Im Jahre 1975 entwickelten Cockcroft und Gault eine Methode zur Berechnung der Kreatinin-Clearance aus den Daten von 236 männlichen Patienten unter Verwendung des Alters, des Körpergewichts und des Serumkreatinins (Gault und Cockcroft 1975, Cockcroft und Gault 1976). Beim Vergleich der berechneten mit der durch Urinsammlung bestimmten konventionellen Kreatinin-Clearance zeigte sich ein enger Zusammenhang. Die Abweichung lag bei 95 % der untersuchten Patienten unter 35 % und in 67 % der Fälle unter 20 %. Der Unterschied zwischen berechneter und gemessener Kreatinin-Clearance sei somit nicht größer als der durchschnittliche Unterschied zwischen zwei durch eine im 24-Stunden-Sammelurin an verschiedenen Tagen bei ein und dem gleichen Patienten bestimmten Kreatinin-Clearances.

Dem 10 - 20 % geringeren Anteil der Muskelmasse am Körpergewicht bei Frauen im Gegensatz zu Männern Rechnung tragend, schlugen Cockcroft und Gault vor, einfach 15 % vom errechneten Wert für die Kreatinin-Clearance zu subtrahieren. Für Kinder sei nach ihrer Meinung das Nomogramm nicht anwendbar. Einschränkungen machten sie weiterhin für Patienten mit Muskeldystrophie und anderen konsumierenden Erkrankungen, beziehungsweise Faktoren, die den Kreatinin-Pool des Körpers verändern. Für die Kreatinin-Messung wurde die kinetische alkalische Pikrinsäure-Methode verwendet, welche den Einfluß von Nicht-Kreatinin-Farbstoffen auf das Meßergebnis reduziert aber nicht eliminiert.

$Cl_{Cr} = \frac{(140 - A) * G}{72 * Cr_S}$	$Cl_{Cr}$ [ml/min]	endogene Kreatinin-Clearance
	A [Jahre]	Alter bei Berechnung
	G [kg]	Körpergewicht
x 0,85 falls weiblich	$Cr_S$ [mg/dl]	Kreatinin-Konzentration im Serum

**Abb. 4:** Nomogramm zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault

### II. 2. 2. 2. Nomogramm nach Jelliffe

Aus einem 1972 entwickelten Computerprogramm zur Berechnung der Kreatinin-Clearance aus Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Serumkreatinin (Jelliffe und Jelliffe

1972) leitete Jelliffe ein Jahr später ein von ihm als „bedside Schätzung“ bezeichnetes Nomogramm ab, welches zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nur des Alters und des Serumkreatininwertes bedarf (Jelliffe 1973). Aussagekräftig sei das Nomogramm für Männer zwischen dem zwanzigsten und achtzigsten Lebensjahr bei einem stabilen Serumkreatininspiegel. Ohne nähere Überprüfung der Anwendbarkeit des Nomogramms bei Frauen soll, ähnlich wie bei Cockcroft/Gault, die Formel - durch Subtraktion von 10 % des für einen Mann errechneten Ergebnisses - für beide Geschlechter die Kreatinin-Clearance abschätzen können.

Die so errechnete Kreatinin-Clearance bezieht sich jedoch auf die standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup>, weshalb zum Vergleich mit den anders bestimmten Kreatinin-Clearances die Körperoberfläche des Patienten aus der Jelliffe-Formel herausgerechnet werden muß. Hier wie an anderen Stellen, wo eine Berechnung der Körperoberfläche vorgenommen wurde, kam das hierfür von DuBois und DuBois entwickelte Verfahren zur Anwendung (DuBois und DuBois 1916). Im Original der Jelliffe-Arbeit soll das Alter auf das nächste Jahrzehnt gerundet in die Formel eingesetzt werden; in dieser Arbeit wird jedoch, wie vielfach üblich und empfohlen, das exakte Alter verwendet. Die ursprüngliche und die modifizierte, hier verwendete Jelliffe-Formel sind der Abbildung 5, die Bestimmung der Körperoberfläche nach DuBois und DuBois der Abbildung 6 zu entnehmen. Für die Messung der Kreatinin-Konzentrationen wurde von Jelliffe die häufig gebrauchte Jaffé-Methode benutzt.

<b>A</b>	$Cl_{Cr} = \frac{98 - 16 * \left( \frac{A - 20}{20} \right)}{Cr_s}$	$Cl_{Cr}$ [ml/min]	endogene Kreatinin-Clearance
		$A$ [Jahre]	Alter bei Berechnung
	x 0,9 falls weiblich	$Cr_s$ [mg/dl]	Kreatinin-Konzentration im Serum
		$BSA$ [m <sup>2</sup> ]	Körperoberfläche
		1,73 [m <sup>2</sup> ]	standardisierte Körperoberfläche
<b>B</b>	$Cl_{Cr} = \frac{98 - 16 * \left( \frac{A - 20}{20} \right)}{Cr_s} * \frac{BSA}{1,73} * (0,9 \text{ bei Frauen; } 1,0 \text{ bei Männern})$		

**Abb. 5:** Nomogramm zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Jelliffe  
**A:** im Original      **B:** in der modifizierten, verwendeten Form

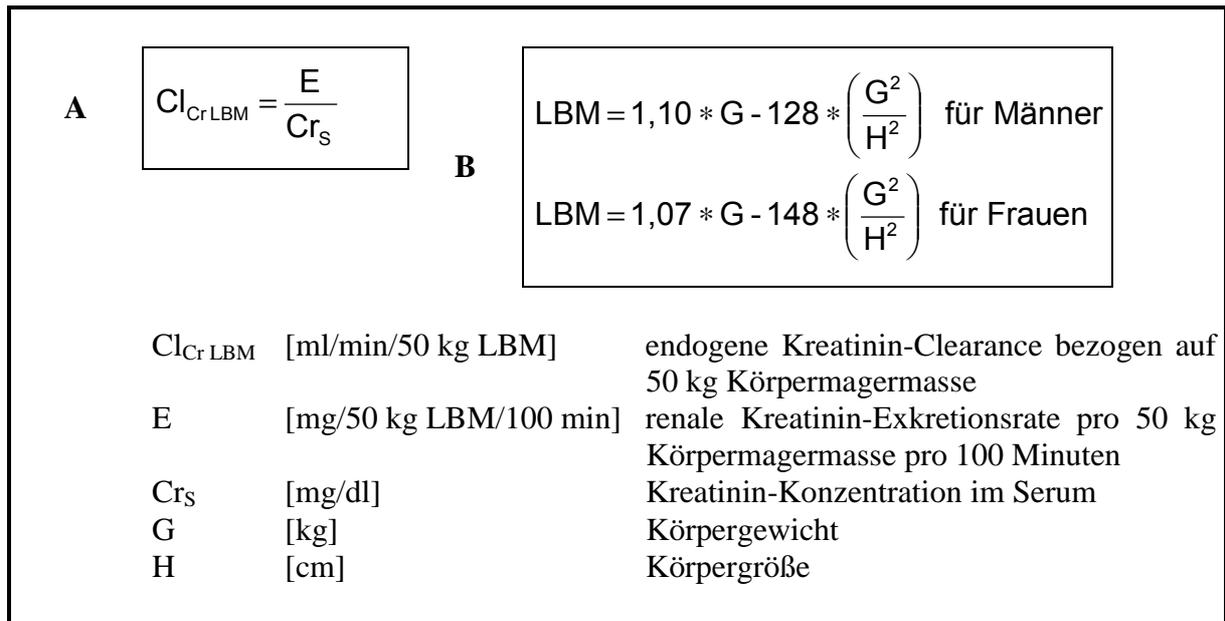
$BSA = 7,184 * 10^{-3} * G^{0,425} * H^{0,725}$	<table style="border: none;"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">BSA</td> <td style="padding-right: 10px;">[m<sup>2</sup>]</td> <td>Körperoberfläche</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>[kg]</td> <td>Körpergewicht</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>[cm]</td> <td>Körpergröße</td> </tr> </table>	BSA	[m <sup>2</sup> ]	Körperoberfläche	G	[kg]	Körpergewicht	H	[cm]	Körpergröße
BSA	[m <sup>2</sup> ]	Körperoberfläche								
G	[kg]	Körpergewicht								
H	[cm]	Körpergröße								

**Abb. 6:** Nomogramm zur Abschätzung der Körperoberfläche nach DuBois und DuBois

### II. 2. 2. 3. Nomogramm nach Hallynck

Aus dem Jahre 1981 stammt ein vergleichsweise kompliziertes Verfahren zur Schätzung der Kreatinin-Clearance von Hallynck und Mitarbeitern (Hallynck et al. 1981b). Zunächst muß in einem Diagramm in Abhängigkeit vom Alter die renale Kreatinin-Exkretionsrate E abgelesen werden, welche auf 50 kg Körpermagermasse bezogen ist. Nach unten aufgeführter Formel (siehe Abbildung 7 A) kann dann die Kreatinin-Clearance pro 50 kg Körpermagermasse unter Einbeziehung des Serumkreatinins berechnet werden. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit mit den anders bestimmten Kreatinin-Clearances muß das Ergebnis dieses Nomogramms in die Dimension ml/min überführt werden. Nach Berechnung der Körpermagermasse aus Körpergewicht und Körpergröße durch untenstehende Formel (siehe Abbildung 7 B) wird die Umrechnung in die konventionelle Einheit ml/min möglich (Hallynck et al. 1981a).

Nach Angaben der Autoren besitzt die Formel, welche aus den Daten von 38 Frauen und 72 Männern in einem Alter von 15 bis 91 Jahren entwickelt wurde, Anwendbarkeit für Erwachsene und Kinder, sowohl für eine stabile als auch für eine instabile Nierenfunktion und für ein großes Spektrum einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate. Im Vergleich mit mehreren anderen Nomogrammen zur Schätzung der Kreatinin-Clearance wiesen Hallynck und Mitarbeiter für das durch sie entwickelte Verfahren die Möglichkeit einer akkurateren Prädiktion der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin nach. Für die Messung des Kreatinins wurde eine durch Chasson modifizierte, der Jaffé-Reaktion ähnliche, Pikrinsäure-Methode verwendet, bei welcher ebenfalls Nicht-Kreatinin-Farbstoffe mitbestimmt werden (Chasson et al. 1961).



**Abb. 7:**     **A:**     Nomogramm zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Hallynck  
               **B:**     Formeln zur Berechnung der Körpermagermasse, um die Kreatinin-Clearance zum Vergleich in ml/min ausdrücken zu können

#### II. 2. 2. 4.     Die Nomogramme im Vergleich

In allen Nomogrammen ist das Alter eine wichtige Determinante, da lange bekannt ist, daß die Serumkreatininwerte über Dezenien hinweg relativ konstant sind, während sich im Laufe des Lebens die glomeruläre Filtrationsrate physiologisch um bis zu 50 % reduziert. Eine weitere in allen drei Nomogrammen zu findende Einflußgröße ist das Geschlecht, was dem bei Frauen um 10 - 20 % geringeren Anteil der Muskelmasse - der eigentlichen Kreatinin-Quelle - am Gesamtkörpergewicht Rechnung trägt. Cockcroft/Gault und Jelliffe haben, im Gegensatz zu Hallynck, die Anwendbarkeit ihrer Nomogramme für Frauen aber nicht validiert. Weiter geht in jedes Nomogramm noch das Serumkreatinin ein, was jeweils durch eine andere Methode bestimmt wurde; auf die verschiedenen Verfahren zur Kreatinin-Messung wird später noch ausführlich eingegangen werden.

Mehrere Studien, unter anderem von Calvert, zeigen, daß es bei einer Zunahme der glomerulären Filtrationsrate, etwa ab 100 ml/min, sukzessive zu einer Unterschätzung der GFR vor allem durch das Nomogramm von Cockcroft/Gault mit konsekutiver Carboplatin-Unterdosie-

rung kommt (Calvert et al. 1995, Calvert 1997). Existent, aber nicht so ausgeprägt bei übergewichtigen Patienten im Vergleich zur Cockcroft/Gault-Formel, ist die GFR-Unterschätzung durch das Nomogramm von Jelliffe, welches die Körperoberfläche und nicht das Körpergewicht verwendet. Eine zuverlässigere Abschätzung der Kreatinin-Clearance vor allem bei übergewichtigen und sehr schlanken Patienten könnte gelingen, wenn das tatsächliche Verteilungsvolumen des Kreatinins - ausgedrückt durch die Körpermagermasse - berücksichtigt würde. Hierfür soll das Verfahren von Hallynck den beiden etablierteren - bei einigen Patienten zu deutlichen Fehleinschätzungen der glomerulären Filtrationsrate führenden - Nomogrammen gegenübergestellt werden.

### **II. 2. 3. Kreatinin-Messung im Patientenserum**

Für die quantitative Bestimmung des Kreatinins, welches 1847 durch den deutschen Chemiker Justus Liebig seinen Namen erhalten hatte (Liebig 1847), existieren im wesentlichen zwei methodische Ansätze, auf die im folgenden näher eingegangen werden soll. Systematische Unterschiede zwischen der Messung des Kreatinins im Plasma und im Serum bestehen nicht, eine Äquivalentsetzung ist daher möglich (Kubasik et al. 1984).

#### **II. 2. 3. 1. Die Jaffé-Methode zur Messung des Serumkreatinins**

1886 beschrieb Jaffé die Reaktion des Kreatinins mit Pikrinsäure unter alkalischen Bedingungen (Jaffé 1886). Folin verwendete diese Reaktion, um zunächst Kreatinin im Urin (Folin 1904) und später auch im Blut nachweisen zu können (Folin 1914a). In einem alkalischen Milieu reagiert Kreatinin direkt mit Pikrat-Ionen zu einem äquimolaren Komplex, dessen rot-orange Farbe einfach zu detektieren und zu quantifizieren ist. Vorteil dieser als Jaffé-Reaktion in die Literatur eingegangenen Methode ist ihre einfache Anwendbarkeit. Von Nachteil ist, daß bis zu 20 % des Farbumschlages bei Kreatinin-Messungen im Blut durch andere Substanzen bedingt sind. Glucose, Ascorbinsäure und Harnsäure beispielsweise reduzieren die Pikrinsäure, Verbindungen wie Brenztraubensäure, Acetoacetat, Ketonensäuren, bestimmte Cephalosporine und Plasmaproteine reagieren mit ihr unter Ausbildung farbiger Komplexe (Mandell und Jones 1953, Young et al. 1975, Kroll et al. 1984). Durch hohe Bilirubinspiegel wird die Reaktion auf noch nicht vollständig verstandene Weise zusätzlich in ihrer Aussagekraft einge-

schränkt (Perrone et al. 1992). Im Gegensatz zu der Kreatinin-Messung im Blut ist der Einfluß der Nicht-Kreatinin-Farbstoffe auf das Meßergebnis im Urin unbedeutend. Eine Kreatinin-Clearance, welcher die Kreatinin-Bestimmung nach der Jaffé-Methode zugrunde liegt, unterschätzt daher die tatsächliche Kreatinin-Clearance.

Aus der Jaffé-Reaktion leitet sich die auch als Autoanalyser-Methode bezeichnete kinetische alkalische Pikrinsäure-Methode ab (Bowers 1980). Sie vermag zwischen den doch etwas verschiedenen Farbkomplexen zu differenzieren, was den Einfluß der Nicht-Kreatinin-Farbstoffe auf das Meßergebnis reduziert aber nicht eliminiert. Die so ermittelten Kreatininwerte liegen im Vergleich mit der originären Jaffé-Methode um bis zu 20 % niedriger, die Interferenzen durch das Bilirubin bleiben jedoch bestehen (Osberg und Hammond 1978).

### **II. 2. 3. 2.    Enzymatische Methoden zur Kreatinin-Messung**

Aus einer Vielzahl von Methoden zur Bestimmung des echten Kreatinins konnten sich in der klinischen Praxis letztlich nur zwei enzymatische Methoden durchsetzen. Die Ektachem-Methode (Firma Eastman Kodak, USA) basiert auf einer enzymatischen Umwandlung des Kreatinins in N-Methylhydantoin und Ammonium, welches dann durch die Reaktion mit Bromphenolblau quantifiziert wird (Smith et al. 1983, Apple et al. 1986). In ihrer Meßgenauigkeit beeinflusst wird diese Methode allerdings noch durch hohe Glucosekonzentrationen und das Antimykotikum Flucytosin im Sinne einer Überschätzung der tatsächlichen Kreatinin-Konzentration (Herrington et al. 1984). Das derzeit präziseste Meßverfahren ist die Kreatinin-PAP- (**P**eroxidase-**A**ntiperoxidase) Methode (Firma Boehringer Mannheim, Deutschland), welche zu ihrem Nachteil zehnmal teurer ist als die anderen Kreatinin-Nachweisverfahren. In diesem Verfahren wird nach vier enzymatischen Umwandlungen schließlich ein roter Farbstoff photometrisch quantifiziert (Crocker et al. 1988, Lindback und Bergman 1989).

### **II. 2. 3. 3.    Die Kreatinin-Meßmethoden im Vergleich**

Alle gegenwärtig benutzten Methoden zur Messung des Kreatinins sind, ausgenommen der Kreatinin-PAP-Methode, vor allem in unteren Meßbereichen mehr oder weniger unpräzise. Durch die Überschätzung der Kreatinin-Konzentration im Serum und der richtigen Bestim-

mung des Kreatinins im Urin - wegen des dortigen Fehlens der Nicht-Kreatinin-Farbstoffe - wird vor allem durch die Jaffé-Reaktion die tatsächliche Kreatinin-Clearance unterschätzt. Hieraus lassen sich für diese Arbeit vier zu prüfende, wichtige Aussagen ableiten:

1. Wenn der Einfluß der Nicht-Kreatinin-Farbstoffe auf das Kreatinin-Meßergebnis reduziert wird, dann ist der Referenzwert für das Serumkreatinin bezogen auf die Normalbevölkerung niedriger anzusetzen, und folgerichtig muß der Referenzwert für die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin höher angesetzt werden.
2. Für den richtigen Gebrauch der Nomogramme zur Schätzung der Kreatinin-Clearance wäre es im Prinzip nötig, die gleiche Kreatinin-Meßmethode zu verwenden, welche bei der Entwicklung der Nomogramme zur Anwendung kam.
3. Die durch bestimmte Kreatinin-Messungen und die Eigenschaft des Kreatinins, wegen tubulärer Sekretionsmechanismen kein perfekter Filtrationsmarker zu sein, bedingten, systematischen Fehler, können sich gegebenenfalls in der Summe so aufheben, daß das eigentliche Ziel des ganzen Procederes - nämlich die GFR zu bestimmen - eher erreicht wird.
4. Wird die glomeruläre Filtrationsrate in der Calvert-Formel durch die Kreatinin-Clearance, unter Verwendung neuerer Kreatinin-Meßmethoden ersetzt, so resultiert, wegen der deutlichen Überschätzung der GFR, eine Carboplatin-Überdosierung.

#### **II. 2. 3. 4. Die verwendete Kreatinin-Meßmethode**

Alle Kreatinin-Messungen im Blut der untersuchten Patienten führte das Zentrallabor der klinischen Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durch. Das Labor verwendete während des Zeitraums dieser Studie die oben näher beschriebene, sich von der Jaffé-Reaktion ableitende, kinetische alkalische Pikrinsäure-Methode.

## II. 2. 4. Cimetidin-Dosierung

Tubuläre Sekretionsmechanismen für Kreatinin führen zu einer Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate durch eine Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin, gleiches muß daher auch für die Nomogramme zur Schätzung der Kreatinin-Clearance gelten. Für die Cockcroft/Gault-Formel ist dies durch den Vergleich mit einer Radioisotopen-Methode zur exakten Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate anhand eines Kollektivs von 500 Patienten mit normaler Nierenfunktion belegt (Rolin et al. 1984).

Durch die orale Applikation des Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Cimetidin kann, wie von mehreren Autoren beschrieben, durch einen kompetitiven Mechanismus eine komplette Blockade der tubulären Kreatinin-Sekretion herbeigeführt werden, so daß die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin in ihrer Aussage der glomerulären Filtrationsrate sehr nahe kommt (Hilbrands et al. 1991, van Acker et al. 1992, Walser 1998). Wird von einigen Arbeitsgruppen neuerdings die einmalige Cimetidin-Gabe in einer Dosis von 800 mg, beziehungsweise von 1.200 mg als ausreichend angesehen (Zaltzman et al. 1996, Walser 1998), so applizieren andere drei mal 800 mg während der 24-stündigen Urinsammelperiode (Ixkes et al. 1997). Nach Meinung der meisten Autoren sollte eine Cimetidin-Dosis von 2.000 mg pro Tag bei normaler Nierenfunktion nicht überschritten werden, eine komplette Inhibition der tubulären Kreatinin-Sekretion sei bei dieser Dosis als sicher anzunehmen (Hilbrands et al. 1991, Kemperman et al. 1998).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muß die Cimetidin-Dosis entsprechend reduziert werden. Zusätzlich inhibiert Cimetidin das hepatische mikrosomale Zytochrom-P450-Enzym. Somit kann eine Cimetidin-Überdosierung unter anderem zu einer Verlängerung der Wirkdauer von Kortikosteroiden und Cyclosporinen führen, mit den Folgen einer ausgeprägten Immunsuppression, was im Falle onkologischer Patienten sicher problematisch ist (Agarwal 1993). Darüber hinaus hat Cimetidin direkte immunmodulatorische Effekte auf bestimmte Lymphozytensubpopulationen (Chatenoud et al. 1982). Bei einer viermal täglichen Gabe von nur 200 mg Cimetidin zeigten sich im Rahmen einer Studie durch van Acker und Kollegen auch bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion keine immunsuppressiven Nebenwirkungen (van Acker et al. 1993). Weiter wichtig für diese Arbeit ist, daß sich in der Literatur kein Anhalt für eine Beeinflussung der Carboplatin-Pharmakokinetik durch Cimetidin findet.

Um eine mögliche Cimetidin-Überdosierung der Studienpatienten zu vermeiden, erfolgte zunächst eine orientierende Abschätzung der Kreatinin-Clearance durch das Nomogramm von Cockcroft/Gault. Bei so festgestellter, nicht eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance > 75 ml/min) wurde den Patienten dann für vier Tage eine Cimetidin-Dosis von 2000 mg pro Tag (400 - 400 - 400 - 800 mg) oral verabreicht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Cimetidin-Dosis reduziert. Vom vierten auf den fünften Tag erfolgte unter Fortsetzung der Cimetidin-Gabe bis zum Morgen des fünften Tages die Messung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin. Eine Korrektur der Kreatinin-Clearance auf die Körperoberfläche wurde genauso wie bei den Nomogrammen nicht durchgeführt.

## II. 2. 5. Chatelut-Formel zur Carboplatin-Dosierung

Um dem Dilemma fehlerbehafteter Schätzungen der glomerulären Filtrationsrate zu entgehen, suchten Chatelut und Mitarbeiter einen anderen Zugang zu einer individuellen Carboplatin-Dosierung. Sie hoben die in der Calvert-Formel bestehende Trennung zwischen renaler und extrarenaler Carboplatin-Clearance auf und ermittelten in einem hinreichend großen Patientenkollektiv einen mathematischen Zusammenhang zwischen Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Serumkreatinin und der Carboplatin-Gesamtkörper-Clearance (Chatelut et al. 1995a). Es resultierte die unten aufgeführte Formel (siehe Abbildung 8).

<b>A</b>	$Cl_{Cp} = 0,134 * G + \frac{218 * G * (1 - 0,00475 * A) * (0,686; \text{falls weiblich})}{Cr_S}$	
	Cl <sub>Cp</sub> [ml/min]	Carboplatin-Gesamtkörper-Clearance
	G [kg]	Körpergewicht
	A [Jahre]	Alter bei Berechnung
	Cr <sub>S</sub> [μmol/l]	Serumkreatinin
<b>B</b>	$Cr_S [\mu\text{mol/l}] = Cr_S [\text{mg/dl}] * 88,4$	

**Abb. 8:**     **A:** Chatelut-Formel zur Schätzung der Carboplatin-Gesamtkörper-Clearance  
**B:** Umrechnung der gebräuchlichen Kreatinin-Einheit in die SI-Einheit

In nachfolgenden prospektiven Studien zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen der errechneten und der gemessenen Gesamtkörper-Clearance für Carboplatin (van Warmerdam et al. 1996a, Wada et al. 1996). Chatelut und Mitarbeiter verwendeten zur Messung des Serumkreatinins die oben näher beschriebene Ektachem-Methode (Chatelut et al. 1997). Zwischen der Clearance und der AUC eines Pharmakons besteht ein einfacher Zusammenhang, wodurch auch mit der Chatelut-Formel die Dosis für eine vorher definierte Ziel-AUC errechnet werden kann (siehe Abbildung 9).

<b>A</b>	$AUC = \frac{D}{Cl}$	AUC [mg/ml x min] D [mg] Cl [ml/min] GFR [ml/min] 25 [ml/min]	Fläche unter der Dosis-Zeit-Kurve Dosis Clearance glomeruläre Filtrationsrate extrarenale Clearance
<b>B</b>	$D = AUC * Cl$		
			<b>C</b> $D = AUC * (GFR + 25)$

**Abb. 9:** **A:** Beziehung zwischen AUC, Dosis und Clearance einer Substanz  
**B:** Berechnung der Dosis für eine Ziel-AUC bei bekannter Clearance  
**C:** Calvert-Formel zum Vergleich

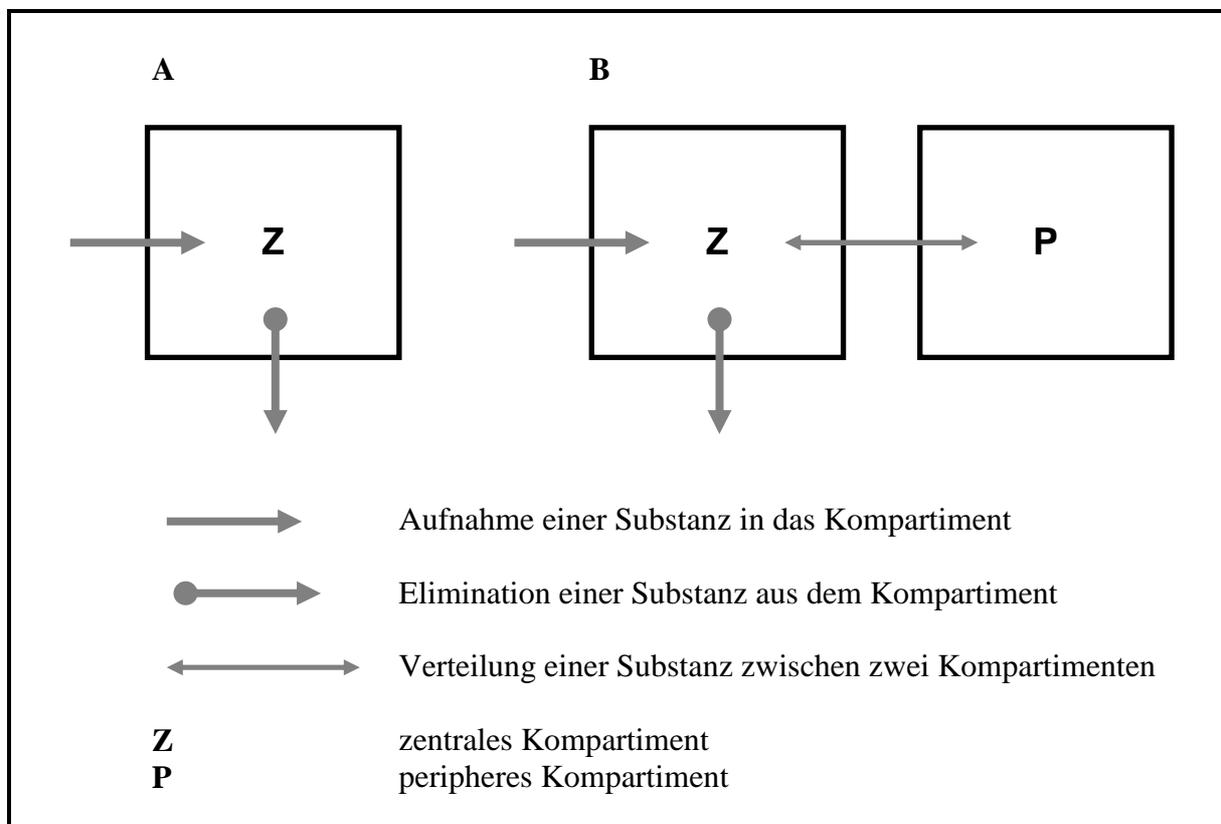
## II. 2. 6. Vergleich der Formeln durch die gemessene Carboplatin-AUC

Ziel des folgenden pharmakokinetischen Versuchs ist, die Formeln zur Schätzung der individuellen Carboplatin-AUC bezüglich ihrer Vorhersagegenauigkeit mit der, bei einem Patienten tatsächlich gemessenen, Carboplatin-AUC zu vergleichen. Zum einen sollen die vier unterschiedlichen Methoden zur GFR-Prädiktion (Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin, Nomogramme zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck) im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit für die Calvert-Formel untersucht werden, zum anderen soll die Calvert-Formel dann in gleichsam vier Versionen mit der Chatelut-Formel verglichen werden. Dieser Vergleich ist nach der in Abbildung 9 A aufgeführten Beziehung einfach möglich, wenn die applizierte Carboplatin-Dosis bekannt ist.

## II. 3. Der pharmakokinetische Versuch

### II. 3. 1. Pharmakokinetisches Modell

Die Kinetik des Carboplatins nach intravenöser Applikation ist bereits Gegenstand vieler Arbeiten gewesen. Wegen des Vorliegens des Carboplatins in proteingebundener und proteinungebundener Form ergeben sich verschiedene Einflüsse auf die Distribution und die Elimination des Gesamtplatins. Daher wird die Pharmakokinetik des Gesamtplatins nach Meinung der meisten Autoren am besten durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben (van der Vijgh 1991, Harland et al. 1984). Da jedoch für die Wirkungen und Nebenwirkungen ausschließlich das freie, in proteinungebundener Form vorliegende Carboplatin verantwortlich ist, beschränkt sich diese Arbeit auch nur auf die Untersuchung der Kinetik des freien Carboplatins, welche sich leicht durch ein Ein-Kompartiment-Modell beschreiben läßt (Calvert 1994), da es zu keiner relevanten Rückverteilung des proteingebundenen Platins kommt.



**Abb. 10:** **A:** Hier verwendetes Ein-Kompartiment-Modell  
**B:** Zwei-Kompartiment-Modell zum Vergleich

Alle pharmakokinetischen Berechnungen wurden mit dem Computerprogramm Topfit Version 2.0 (1992) durchgeführt, unter Berücksichtigung der entsprechenden, in der gängigen pharmakokinetischen Literatur beschriebenen Formeln (Tanswell und Koup 1993).

### **II. 3. 2.      Procedere der Zytostatika-Applikation**

Die Patienten erhielten eine antiallergische Prämedikation mit Dexamethason, Clemastin und Cimetidin, dann wurde Taxol in konstanter Dosis von 140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als dreistündige Dauerinfusion verabreicht. Carboplatin wurde am nächsten Tag in Form einer einstündigen Dauerinfusion, gelöst in 500 ml 5 %iger Glucose, nach intravenöser Gabe von 1.000 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung, Furosemid und Ondansetron oral zur Emesisprophylaxe appliziert. Wichtig ist es, Carboplatin nicht mit Infusionslösungen zu verdünnen, welche Chlorid-Ionen enthalten, da es sonst zu einer Konversion von Carboplatin in Cisplatin kommt, was nicht nur die pharmakokinetische Studie in ihrer Aussagekraft einschränken würde, sondern vor allem ein für den Patienten unnötiges Risiko nephrotoxischer Nebenwirkungen in sich birgt (Cheung et al. 1987, Prat et al. 1994, Benaji et al. 1994). Die Infusionsgeschwindigkeit wurde durch die Verwendung eines Infusomaten konstant gehalten.

### **II. 3. 3.      Procedere der Patientenprobengewinnung und -aufbereitung**

Um den Aufwand der Blutprobengewinnung für die Patienten erträglich zu halten, wurde für die Blutabnahmen ein zweiter intravenöser Zugang am Unterarm kontralateral dem der Carboplatin-Applikation gelegt. Fünf Minuten vor Beginn der Carboplatin-Infusion sowie 5, 60, 180 und 300 Minuten nach Infusionsende wurden jeweils 10 ml Blut über den zweiten Zugang entnommen. Nach der Probenentnahme wurde der Zugang mit 3 ml einer heparinisierten Kochsalzlösung gespült, so daß es nötig war, bei den Proben nach Infusionsende zunächst 3 ml Blut zusätzlich abzunehmen und zu verwerfen, um Verdünnungseffekte für Carboplatin in der Blutprobe auszuschließen. Die genauen Entnahmezeiten wurden notiert und für die spätere Berechnung verwendet. Um ein Gerinnen des Blutes zu verhindern, kamen ausschließlich heparinisierte Standardblutröhrchen zum Einsatz.

Werden in kompletten pharmakokinetischen Studien innerhalb von zwei Tagen nach Infusionsende dem Patienten bis zu 20 Blutproben zur Messung der AUC des Gesamtplatins, des freien Platins und des intakten Carboplatins entnommen, so gibt es gegenwärtig zwei Arbeiten, in welchen die Bestimmung der freien Carboplatin-AUC durch nur eine Blutentnahme beschrieben wird. Bei der ersten Methode nach Ghazal-Aswad wird die Carboplatin-AUC durch die Bestimmung der Carboplatin-Konzentration in einer Blutprobe 24 Stunden nach Infusionsende berechnet (Ghazal-Aswad et al. 1996). Die zweite Methode nach van Warmerdam setzt für die Berechnung der Carboplatin-AUC die zeitlich exakte Blutabnahme 2,75 Stunden nach einer genau 60-minütigen Carboplatin-Infusion voraus (van Warmerdam et al. 1994). Während die erste Methode wegen der nach 24 Stunden zu erwartenden sehr geringen freien Carboplatin-Konzentration für ein HPLC-Verfahren ob der Nachweisgrenze ungünstig ist (Ghazal-Aswad und Mitarbeiter verwendeten die atomare Absorptionsspektrometrie) und zusätzlich gegenwärtig für zu unpräzise gehalten wird (Nannan Panday et al. 1999a), erscheint die zweite Methode aufgrund des engen Zeitfensters für die Blutabnahme und der genau einstündigen Infusionsdauer erheblich zu störanfällig. Daher wurden im Hinblick auf eine exakte Berechnung der freien Carboplatin-AUC vier Blutproben zu den oben aufgeführten Zeiten nach Infusionsende entnommen.

Unverzüglich wurden die Blutproben gekühlt ins Labor gebracht und dort bei 4 °C für zehn Minuten bei 3.000 Umdrehungen pro Minute mit einer J-6 M/E-Zentrifuge (Firma Beckmann Instruments, USA) zentrifugiert. Das so gewonnene Blutplasma wurde abpipettiert, in Portionen von 1.200 µl aufgeteilt und bis zum Tag der Analyse bei -70 °C tiefgefroren. Diese Temperatur ist nach Untersuchungen von Erkmen und Mitarbeitern erforderlich, um einen Carboplatin-Verlust in der Probe zu verhindern, welcher bei Standardtieft Kühlverfahren mit einer Temperatur von -20 °C bereits nach zwei Wochen einsetzt (Erkmen et al. 1995). Die Möglichkeit, die Carboplatin-Proben länger zu lagern, war wichtig, um alle Patientenproben in einem Ansatz an einem Tag analysieren zu können, was ein Höchstmaß an Vergleichbarkeit gewährleistet.

Nach dem Auftauen der Plasmaproben wurden zweimal 1.000 µl Plasma eines jeden Blutentnahmezeitpunktes in ein Plasmaultrafiltratröhrchen (Firma Amicon, USA) mit einem Cut-off von 10.000 Da pipettiert, um eine Doppelbestimmung für jeden Zeitpunkt einer Blutabnahme zu erreichen. In einer Refrigerated Superspeed Centrifuge (Sorvall<sup>®</sup>, Firma Du Pont Instruments, USA) mit einem Festwinkelrotor von 40° wurden die Proben für 30 Minuten bei 4 °C

und 5.000 Umdrehungen pro Minute ultrazentrifugiert. Die Menge an abgepreßtem Plasmawasser - circa 250 µl - wurde gerade so groß gewählt, daß zum einen genug Ultrafiltrat für die Analyse zur Verfügung stand und zum anderen keine systematischen Verschiebungen der Carboplatin-Konzentration zwischen Überstand und Plasmaultrafiltrat resultierten. Das so gewonnene Plasmawasser wurde jeweils komplett in 300 µl Eppendorf-Cups pipettiert, welche dann in den automatischen Probenaufgeber Autosampler 360 (Kontron Instruments, Deutschland) für die hochdruck-flüssigkeitschromatographische Prozedur plaziert wurden.

## **II. 4. Hochdruck-flüssigkeitschromatographische (HPLC) Analyse**

Die Bestimmung der Carboplatin-Konzentration im Patientenserum erfolgte durch eine hochdruck-flüssigkeitschromatographische Meßmethode, welche zur Optimierung von Reproduzierbarkeit und Aufwand durch Modifikation mehrerer in der Literatur beschriebener Carboplatin-Meßmethoden entwickelt wurde (Gaver und Deeb 1986, Duncan et al. 1988, Tyczkowska et al. 1990, Brandsteterova et al. 1991). Im folgenden soll zunächst das generelle Prinzip der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie beschrieben werden, dann werden der Aufbau und der Ablauf der verwendeten chromatographischen Meßmethode detailliert dargestellt.

### **II. 4. 1. Generelles Prinzip der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie**

Durch die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC = **high performance liquid chromatography**) können Substanzgemische aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften unter Verwendung einer stationären und einer mobilen Phase aufgetrennt werden. Die mobile oder flüssige Phase - auch als Eluent bezeichnet - wird mittels einer Pumpe durch ein fest in eine Säule gepacktes Material, welches auch als stationäre Phase bezeichnet wird, gepreßt. Dabei wird die Säule kontinuierlich von der mobilen Phase - dem Eluenten - durchspült. Zum Zeitpunkt  $T_0$  wird dem Eluenten die aufzutrennende flüssige Probe zugegeben. Im Eluenten gelöst, erreicht das Substanzgemisch die Säule mit der festen Phase. Mit dieser chemisch und/oder physikalisch in Wechselwirkung tretend, ergeben sich für die einzelnen Bestandteile einer Probe unterschiedliche Zeitdauern für das Passieren der Säule. Mit dem als Trägerflüssigkeit dienenden Eluenten werden die so aufgetrennten Sub-

stanzen einer Probe jetzt einer Detektionseinheit zugeleitet, in welcher zum Beispiel atomare oder UV-Absorptionsspektren zur Identifizierung der nachzuweisenden Substanzen zur Anwendung kommen.

Die Zeitdauer von der Probenaufgabe in einen bestimmten Eluenten bis zum Erreichen des Detektors (auch als Retentionszeit bezeichnet) nach Passieren eines definierten Säulenmaterials ist in Verbindung mit dem Absorptionsspektrum für eine Substanz spezifisch. Die verschiedenen Einheiten einer hochdruck-flüssigkeitschromatographischen Anlage (in üblicher Reihenfolge: Eluent-Vorratsbehälter, Entgaser des Eluenten, Pumpe, Probenaufgeber, Trennsäule, Detektor) sind durch Kapillaren aus nichtrostendem Edelstahl oder hochdruckfestem Kunststoff (PEEK) mit jeweils kürzest möglicher Länge zu verbinden.

Nach Detektion einer Substanz ist es nötig, diese zu quantifizieren. Hierzu wird eine in der Regel in weitem Konzentrationsbereich lineare Beziehung zwischen Peakfläche im Chromatogramm und aufgetragener Substanzmenge vorausgesetzt. Die Quantifizierung erfolgt nach Erstellen einer Eichkurve aus bekannten Konzentrationen der betreffenden Verbindung, durch Integration der Fläche unter dem Peak im Chromatogramm der jeweiligen Substanz unter Verwendung von Computerprogrammen.

#### **II. 4. 2. Aufbau und Ablauf der verwendeten HPLC-Meßmethode**

Der Eluent bestand aus einem  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer mit einer Konzentration von 10 mmol/l. Die Herstellung des Puffers erfolgte durch Einwiegen von 1,78 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Dinatriumhydrogenphosphat) mit p.a.-Qualität (Firma Merck, Deutschland) in 1 l destilliertes Wasser (Apotheke der Universitätskliniken Düsseldorf, Deutschland). Für alle Wägungen kam die Sartorius 2434 Waage (Firma Sartorius, Deutschland) zur Anwendung. Durch Titration von Phosphorsäure mit p.a.-Qualität (Firma Merck, Deutschland) wurde die Lösung auf einen pH-Wert von 7,0 - unter Verwendung des in regelmäßigen Abständen kalibrierten pH-Meters WTW 410 (Wissenschaftlich Technische Werkstätten, Deutschland) - eingestellt. Der Eluent wurde mit einer konstanten Flußrate von 1 ml/min durch das HPLC-Pumping System 32 X (Firma Kontron Instruments, Deutschland) gefördert. Vor Erreichen der HPLC-Pumpe wurden dem Eluenten durch den Degaser-ERC-3512 (Firma Erma CR, Japan) kontinuierlich freie Gasvolumina entzogen.

Die Probenaufgabe in den Eluenten erfolgte durch den HPLC-Autosampler 360 (Firma Kontron Instruments, Deutschland), welcher mindestens 180  $\mu\text{l}$  Probenvolumen benötigte, wovon über eine Festvolumen-Probenaufgabenschleife genau 100  $\mu\text{l}$  zur Auftrennung gelangten. Für die Trennung der in den Eluenten aufgebraachten Proben wurde eine NC-04 (250 x 4,0 mm) HYPERSIL - ODS 5,0  $\mu\text{m}$  Säule (Firma Bischoff, Deutschland) verwendet. Die Detektion der aufgetrennten Substanzen erfolgte mittels UV-Absorptionsphotometrie bei 242 nm unter Verwendung des HPLC-Detektors 430 (Firma Kontron Instruments, Deutschland).

Alle Kapillaren bestanden aus PEEK; die Kapillarverbindungen enthielten keine Totraumvolumina, in welchen es zu einer Vermischung bereits aufgetrennter Substanzen hätte kommen können. Die Eichkurvenerstellung, die Integration der Flächen im Chromatogramm der aufgetrennten Probe und die schlußendliche Berechnung der Carboplatin-Konzentration erfolgte mit dem Softwareprogramm PC Integration Data-System 450-MT2 V3.90 (Firma Kontron Instruments, Deutschland).

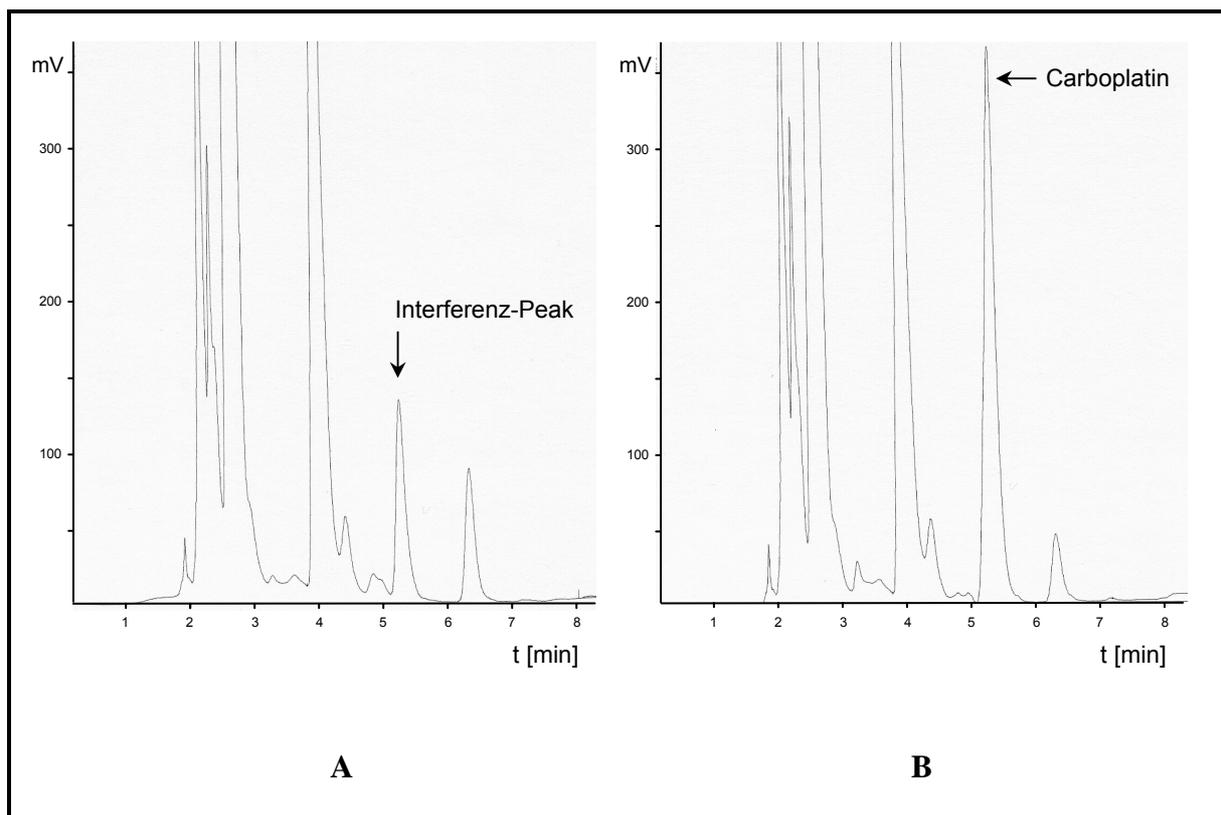
#### **II. 4. 3. Wahl der Wellenlänge bei Auftreten eines Interferenzpeaks**

Bei der Methodenentwicklung fiel im Stadium der Testung von Plasmaultrafiltrat aus dem Plasma mehrerer Testpersonen auf, daß genau zu dem erwarteten Retentionszeitpunkt des Carboplatins im Chromatogramm ein Störpeak erschien. Dieser Peak einer unbekanntes Plasmasubstanz war durch Veränderungen des pH-Wertes des Eluenten genauso wenig zu eliminieren wie durch Variieren der bei der UV-Absorptionsphotometrie verwendeten Wellenlänge. Wichtig für das weitere Vorgehen war, daß dieser interferierende Peak in dem Plasma mehrerer Probanden, wie auch später in dem Plasma der Patienten, zuverlässig reproduzierbar war.

Die Fläche des Peaks war in jedem untersuchten Plasma kleiner als die Fläche, welche für den Carboplatin-Peak auch nach der letzten Patientenprobenentnahme, fünf Stunden nach Infusionsende, noch erwartet wurde. Bei Probeplasmen, welchen Carboplatin in Konzentrationen von 5 - 100  $\mu\text{g/ml}$  zugesetzt wurde, verschwand der Interferenz-Peak unter dem Carboplatin-Peak; die Flächen der beiden Peaks hatten sich komplett addiert. Um nun die exakte Carboplatin-Konzentration ermitteln zu können, wurde in Doppelbestimmung mit anschließender Mittelwertbildung für den Interferenz-Peak aus dem Leerplasma der Patienten ein Leerwert-

Peak errechnet, welcher später von einer jeden berechneten Carboplatin-Konzentration aus dem Patientenplasma nach Infusionsende subtrahiert wurde.

Es sollte zur UV-Absorptionsphotometrie nur die Wellenlänge zur Anwendung kommen, bei der das Verhältnis zwischen den Peak-Flächen des Carboplatins und der interferierenden Substanz am günstigsten für Carboplatin ist. Daher wurde für beide Substanzen jeweils das UV-Absorptionsspektrum zwischen 200 und 300 nm ermittelt. Es zeigte sich für Carboplatin ein UV-Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 220 nm. Für die interferierende Substanz ließen sich zwei Maxima nachweisen, eines bei einer Wellenlänge von 222 nm, ein anderes bei einer Wellenlänge von 273 nm; zusätzlich bestand ein UV-Absorptionsminimum bei einer Wellenlänge von 242 nm. Wegen dieses Zusammenhangs wurde die UV-Detektion der aufgetrennten Probe bei der Wellenlänge von 242 nm durchgeführt.



**Abb. 11:**    **A:** Leerplasma mit dem Interferenz-Peak  
              **B:** Plasma mit Carboplatin und konsekutiver Peak-Addition

Abbildung 11 zeigt zum Vergleich zwei repräsentative Chromatogramme aus dem Plasma einer Patientin. Die Carboplatin-Konzentration in Chromatogramm B entspricht hierbei etwa 7 µg/ml; für den Interferenz-Peak läßt sich eine „Carboplatin-Konzentration“ von circa 1,5 µg/ml berechnen, wodurch bei gleichen Retentionszeiten und der daraus folgenden Addition der Peak-Flächen die wirkliche Carboplatin-Konzentration durch eine einfache Subtraktion der Peak-Fläche B von der Peak-Fläche A zu erhalten war.

#### **II. 4. 4. Eichkurvenerstellung**

Für die Eichkurvenerstellung wurden fünf definierte Carboplatin-Konzentrationen in Dreifachbestimmung gemessen. Aus den resultierenden Peak-Flächen im Chromatogramm bildete das Computerprogramm den Mittelwert für eine jede Konzentration. Die fünf Mittelwerte der Flächen einer jeden Konzentration wurden einer Regressionsanalyse unterzogen, so daß eine Eichkurve resultierte, welche zukünftig die Konzentrationsbestimmung einer unbekanntes Carboplatin-Konzentration über die Peak-Fläche im Chromatogramm zuläßt.

Zur Erstellung der Verdünnungsreihe wurde das fertige in Wasser gelöste Pharmakon Carboplat<sup>®</sup> (Firma Bristol Arzneimittel GmbH, Deutschland) mit einer Carboplatin-Konzentration von 10 mg/ml verwendet. Das genaue Procedere der Verdünnungsreihe für die Eichkurvenerstellung kann der Tabelle 1 entnommen werden. Die Eichkurven wurden aus dem Ultrafiltrat der Verdünnungslösungen erstellt, um systematische Fehler durch mögliche Carboplatin-Verluste an der Membran der Ultrafiltratröhrchen zu eliminieren. Damit durchliefen die Eichkurvenlösungen das gleiche Verfahren wie die Patientenproben. Im einzelnen wurden die Carboplatin-Konzentrationen 1,00 - 5,00 - 10,0 - 50,0 - 100,0 µg/ml gewählt, wodurch das Spektrum der in den Patientenproben erwarteten Carboplatin-Konzentrationen abgedeckt war.

Für alle Pipettiervorgänge wurde die gleiche Pipette, welche zwischen dem minimalen und dem maximalen Pipettiervolumen von 100 - 1.000 µl stufenlos einstellbar ist, verwendet (Firma Eppendorf, Deutschland).

Lösung	H <sub>2</sub> O dest. [µl]	+ Carboplatin-Lösung [µl]	Endkonzentration [µg/ml]
Carboplat <sup>®</sup>	-	-	10.000
<b>A</b>	4.500	+ 500 Carboplat <sup>®</sup>	1.000
<b>1</b>	4.500	+ 500 aus <b>A</b>	100,0
<b>2</b>	4.750	+ 250 aus <b>A</b>	50,0
<b>3</b>	4.500	+ 500 aus <b>1</b>	10,0
<b>4</b>	4.500	+ 500 aus <b>2</b>	5,00
<b>5</b>	4.500	+ 500 aus <b>3</b>	1,00

**Tab. 1:** Carboplatin-Verdünnungsreihe für die Eichkurvenerstellung

## II. 4. 5. Qualitätskontrolle

### II. 4. 5. 1. Wiederfindungsrate

Unter der Wiederfindungsrate wird die Menge an Substanz verstanden, welche nach Durchlaufen der gesamten Probenaufbereitung im Vergleich zur eingewogenen Substanzmenge noch nachweisbar ist. Hierfür wurden je 10 Proben einer Carboplatin-Konzentration einmal von 10,0 µg/ml, ein anderes Mal von 100,0 µg/ml nach Durchlaufen der Ultrazentrifugation gemessen. Die zusammengefaßten Ergebnisse dieser Messungen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

### II. 4. 5. 2. Inter-assay- und Intra-assay-Variabilität

Für die statistische Qualitätskontrolle wurden aus dem Plasma einer Versuchsperson Standardproben mit zwei verschiedenen Carboplatin-Konzentrationen hergestellt. In jeweils 1.000 µl Plasma wurden 75,0 µl der Stammlösung **A** (Konzentration: 1.000 µg/ml) zugegeben. Es resultierte eine Probe mit einem Volumen von 1.075 µl und einer Carboplatin-Konzentration von 69,8 µg/ml. Eine andere Carboplatin-Konzentration wurde erreicht, indem zunächst 400 µl der Stammlösung **A** mit 600 µl destilliertem Wasser verdünnt wurden, davon gelangten 75,0 µl in 1.000 µl Plasma, was einer Carboplatin-Konzentration von 27,9 µg/ml bei ebenfalls

1.075 µl Volumen entspricht. Pro Konzentration wurden zum einen zehn Proben direkt gemessen zur Überprüfung der Meßgenauigkeit innerhalb einer Analyseserie (Intra-assay-Variabilität), zum anderen wurden je zehn Proben zwei Tage später analysiert zur Bestimmung der Variabilität zwischen zwei Analyseserien (Inter-assay-Variabilität). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Später, bei der Analyse der Patientenproben, wurde alle 15 Messungen eine Standardprobe der Carboplatin-Konzentration 69,8 µg/ml mitgemessen. Die Meßmethode war solange unter Kontrolle, wie der Meßwert für die Carboplatin-Konzentration der Standardprobe nicht außerhalb der zweifachen Standardabweichung vom Mittelwert der Inter-assay-Variabilität lag. Bei einem Wert außerhalb dieses Bereiches hätte die Messung wiederholt werden müssen.

	Wiederfindungsrate		Intra-assay		Inter-assay	
Konzentration [µg/ml]	10,0	100,0	27,9	69,8	27,9	69,8
n	10	10	10	10	10	10
Maximum [µg/ml]	10,2	102,5	29,3	72,0	29,3	72,9
Minimum [µg/ml]	9,79	98,0	26,6	67,5	26,8	68,1
Spannweite [µg/ml]	0,37	4,56	2,64	4,47	2,54	4,82
Median [µg/ml]	9,96	99,4	28,0	69,7	27,8	69,6
Mittelwert [µg/ml]	9,96	99,6	28,1	69,9	27,8	70,0
SD [µg/ml]	0,13	1,42	0,75	1,29	0,80	1,40
VK [%]	1,32	1,43	2,67	1,84	2,88	2,00

**Tab. 2:** Wiederfindungsrate, Intra- und Inter-assay-Variabilität bei verschiedenen Carboplatin-Konzentrationen

## II. 5. Methoden der statistischen Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden gängige, in der Literatur beschriebene Verfahren angewendet (Harms 1998, Werner 1992, Guggenmos-Holzmann und Wernecke 1996). Die gewonnenen Daten wurden entweder mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft®

Excel 97 (Firma Microsoft, USA) oder mit dem Programm „Statistical Package for Social Sciences“ Version 10.0 (Firma SPSS, USA) graphisch dargestellt und ausgewertet.

## II. 5. 1. Deskriptive Statistik

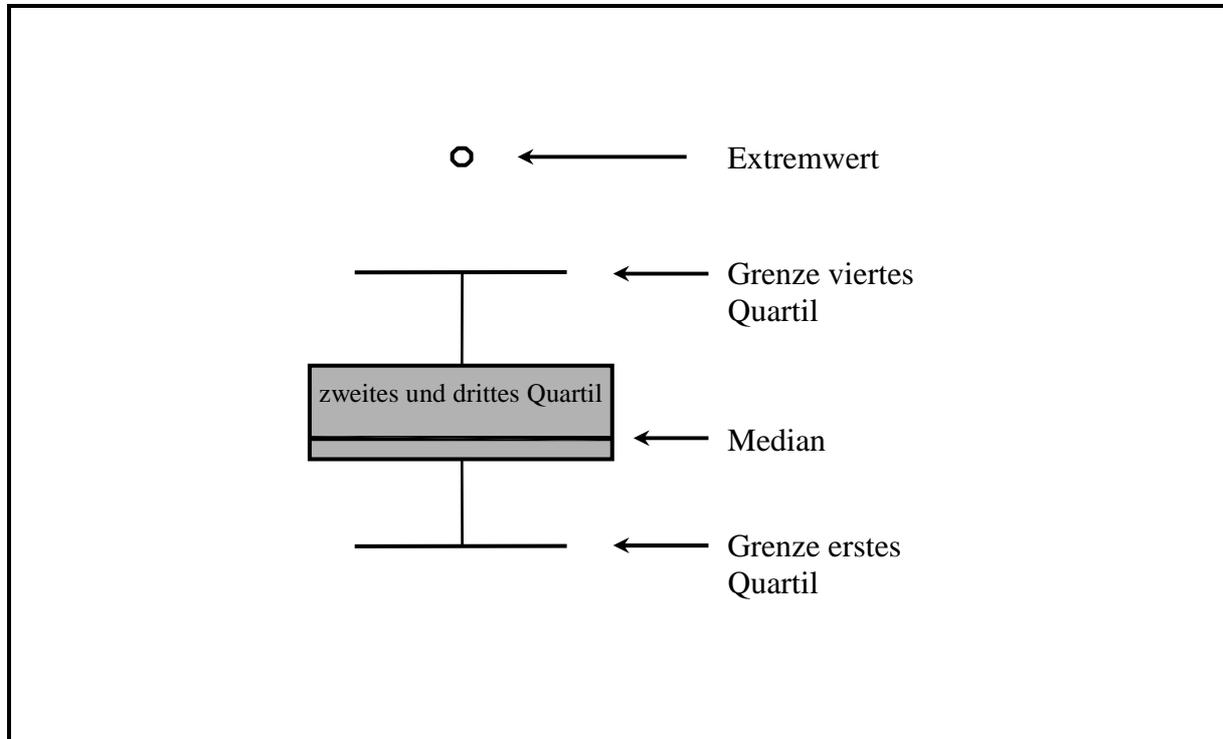
Für die Mittelwertbildung der erhobenen Daten wurden der arithmetische Mittelwert und der durch Extremwerte weniger beeinflusste Medianwert - der mittlere Wert einer Datenmenge - benutzt. Das Spektrum der Daten kann einfach durch das Maximum und das Minimum und der sich aus der Subtraktion der beiden ergebenden Spannweite beschrieben werden. Die Verteilung, beziehungsweise die Streuung der Daten wurde durch die empirische Standardabweichung und den Variationskoeffizienten beschrieben. Abbildung 12 zeigt die den aufgeführten Parametern zugehörigen mathematischen Formeln.

<b>A</b>	$\bar{x}_n = \frac{x_1 + \dots + x_n}{n}$	arithmetischer Mittelwert
<b>B</b>	$\tilde{x} = x_{[(0,5n)]} + \left\{ x_{[(0,5n)]+1} - x_{[(0,5n)]} \right\}$	empirischer Median
<b>C</b>	$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n * (n-1)}}$	empirische Standardabweichung
<b>D</b>	$VK [\%] = \frac{s_n}{\bar{x}_n}$	empirischer Variationskoeffizient

**Abb. 12:** Verwendete Verfahren der deskriptiven Statistik

Für die graphische Darstellung der Datenverteilung kommt unter anderem ein 1970 von Tukey eingeführtes Verfahren zur Anwendung (Tukey 1970). In den als Boxplots bezeichneten Graphiken können Median, Maximum, Minimum, Spannweite, Extremwerte sowie vorher

zu definierende Quartilsabstände auf einen Blick erfaßt werden, was in Abbildung 13 beispielhaft dargestellt ist.



**Abb. 13:** Prinzip der graphischen Darstellung einer Datenverteilung durch Boxplots

## II. 5. 2. Korrelations- und Regressionsanalyse

Lineare statistische (nicht gleichbedeutend mit „kausale“) Zusammenhänge zwischen verschiedenen untersuchten Variablen wurden mittels des Produktmoment-Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson untersucht. Durch die Regressionsanalyse ist es möglich, bei bekanntem  $x$ - oder  $y$ -Wert, von der einen Größe auf die andere zu schließen. Die Regressionsgerade kann graphisch dargestellt werden. Dabei repräsentiert das empirische Bestimmtheitsmaß  $R^2$  den durch eine lineare Regression erklärbaren Anteil an der Varianz der  $y$ -Werte. Es kann benutzt werden, um die Qualität einer empirischen linearen Regression zu überprüfen. Bei einem  $R^2$ -Wert  $< 0,33$  gilt eine empirische Regression als fraglich, das heißt als empirisch unkorreliert. Die statistische Signifikanz der Regressionsgeraden wurde durch den  $F$ - und den

t-Test untersucht. Die zugehörigen mathematischen Formeln sind der Abbildung 14 zu entnehmen.

<b>A</b>	$r_{xy} = \frac{s_{xy}^2}{s_x^2 * s_y^2}$	empirischer Korrelationskoeffizient nach Pearson
<b>B</b>	$y = b_{xy}x + a_{xy}$	Beispiel: Regressionsgerade von y auf x
<b>C</b>	$R^2 = \frac{s_{\bar{y}(x)}^2}{s_y^2}$	empirisches Bestimmtheitsmaß

**Abb. 14:** Formeln der Korrelations- und Regressionsanalyse

## III. Ergebnisse

### III. 1. Patientendaten

An der Auswertung der Studie nahmen sieben weibliche und sieben männliche Patienten teil, ihre klinischen Daten sind in den Tabellen 3 - 5 und in den Abbildungen 15 - 16 zusammengefaßt.

#### III. 1. 1. Alter und Körpermaße der Patienten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Carboplatin-Applikation im Median 53,2 Jahre alt (32,5 - 62,4 Jahre). Die mediane Körpergröße lag bei 1,74 m (1,50 - 1,96 m). Das Körpergewicht reichte von 43,0 - 110,0 kg bei einem Median von 60,5 kg. Dies bedingte eine errechnete mediane Körperoberfläche von 1,72 m<sup>2</sup> (1,34 - 2,43 m<sup>2</sup>). Die Körpermagermasse betrug im Median 48,7 kg (33,8 - 80,7 kg).

	<b>Alter</b>	<b>Größe</b>	<b>Gewicht</b>	<b>BSA</b>	<b>LBM</b>
n = 14	[Jahre]	[m]	[kg]	[m <sup>2</sup> ]	[kg]
<b>Maximum</b>	62,4	1,96	110,0	2,43	80,7
<b>Minimum</b>	32,5	1,50	43,0	1,34	33,8
<b>Spannweite</b>	29,9	0,46	67,0	1,09	46,8
<b>Median</b>	53,2	1,74	60,5	1,72	48,7
<b>Mittelwert</b>	50,2	1,71	66,7	1,78	51,9
<b>SD</b>	9,48	0,14	19,0	0,31	14,1
<b>VK [%]</b>	18,9	8,19	28,5	17,7	27,2

**Tab. 3:** Patientendaten im Vergleich: Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche (BSA) und Körpermagermasse (LBM)

### III. 1. 2. Daten zur Nierenfunktion der Patienten

Zum Zwecke der adäquaten Cimetidin-Dosierung war es erforderlich, bei den Patienten das Serumkreatinin auch vor der Cimetidin-Gabe zu bestimmen. Für die Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin erfolgte am Morgen des fünften Tages eine weitere Messung des Serumkreatinins; somit stehen pro Patient zwei Kreatininwerte zur Verfügung, die den Effekt der Cimetidin-Applikation direkt veranschaulichen können. Es ist somit möglich die Nomogramme zur Schätzung der endogenen Kreatinin-Clearance sowohl vor als auch nach Cimetidin-Gabe zu vergleichen. Wegen des Aufwandes für die Patienten liegt jedoch nur eine Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin - nämlich nach Cimetidin-Gabe - vor.

#### III. 1. 2. 1. Serumkreatininkonzentration

Die mediane Serumkreatininkonzentration der Patienten lag vor Beginn der Cimetidin-Applikation bei 0,75 mg/dl (0,4 - 1,0 mg/dl). Nach der fünftägigen Cimetidin-Gabe erhöhten sich die Werte im Mittel um 0,15 mg/dl, was einen Median von 0,9 mg/dl (0,5 - 1,3 mg/dl) bedingte. Nur in einem Fall kam es unter Cimetidin nicht zu einem Anstieg des Serumkreatinins. Bei der Interpretation der Abbildung 15 ist zu beachten, daß der Serumkreatininanstieg von 0,5 mg/dl auf 0,6 mg/dl, von 0,8 mg/dl auf 0,9 mg/dl und von 1,0 mg/dl auf 1,3 mg/dl jeweils doppelt vorkommt. Der Anstieg des Mittelwertes - 0,74 mg/dl auf 0,91 mg/dl - ist durch einen Pfeil gekennzeichnet.

Bei der kleinen Stichprobenzahl wurde darauf verzichtet einen Test zur Prüfung auf das Vorliegen einer normalverteilten Datenmenge vorzunehmen. Zur Signifikanzprüfung kommt hier und an nachfolgenden Stellen ein nicht-parametrisches Testverfahren zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben, der Vorzeichenrangtest von Wilcoxon, zur Anwendung. Dieser Test weist bei exakter einseitiger Fragestellung ein signifikantes Ansteigen der Serumkreatininwerte bedingt durch die Cimetidin-Gabe nach ( $\alpha = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

	Serumkreatinin [mg/dl] unter Cimetidin-Gabe	
	vorher	nachher
n = 14		
Maximum	1,0	1,3
Minimum	0,4	0,5
Spannweite	0,6	0,8
Median	0,75	0,90
Mittelwert	<b>0,74</b>	<b>0,91</b>
SD	0,19	0,26
VK [%]	26,3	28,4

**Tab. 4:** Serumkreatinin vor und nach Cimetidin-Gabe

**Abb. 15:** Serumkreatininverlauf unter Cimetidin-Gabe

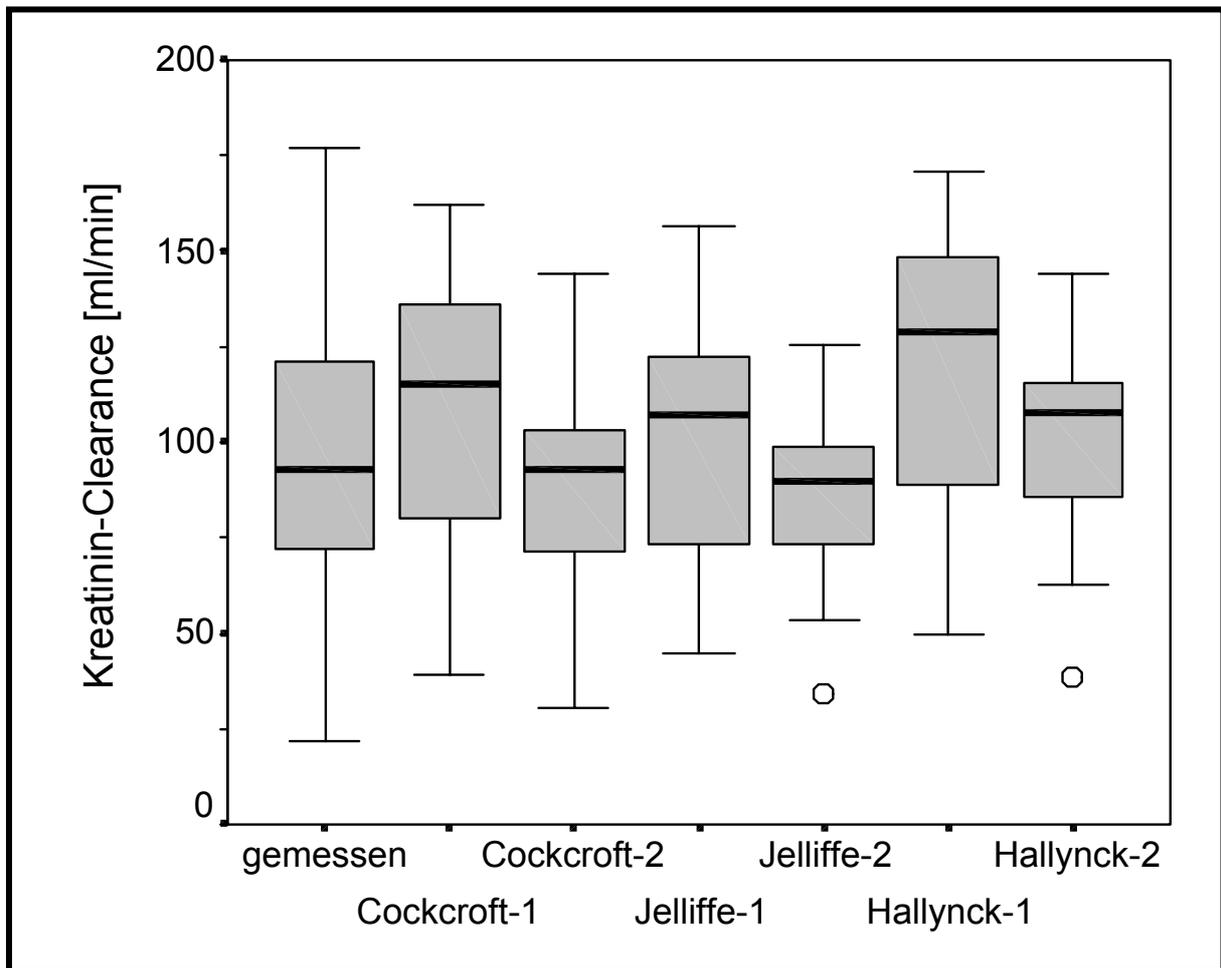
### III. 1. 2. 2. Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance im Sammelurin

Die endogene, im 24-Stunden-Sammelurin nach fünftägiger Cimetidin-Applikation bestimmte Kreatinin-Clearance lag im Median bei 93,0 ml/min (22,0 - 177,0 ml/min).

	endogene Kreatinin-Clearance [ml/min] bestimmt durch:						
	Sammelurin	Cockcroft/Gault		Jelliffe		Hallynck	
n = 14	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
Maximum	177,0	161,8	143,9	156,6	125,3	170,7	144,3
Minimum	22,0	39,4	30,3	44,8	34,5	49,8	38,3
Spannweite	155,0	122,5	113,6	111,8	90,8	120,9	106,1
Median	93,0	115,1	92,9	106,9	89,6	128,9	107,8
Mittelwert	98,0	108,8	88,7	103,0	84,1	123,2	100,7
SD	40,4	34,2	27,4	29,1	23,7	34,7	28,2
VK [%]	41,2	31,4	30,9	28,2	28,1	28,2	28,0

**Tab. 5:** Endogene Kreatinin-Clearance der Patienten: im 24-Stunden-Sammelurin nach Cimetidin-Gabe und berechnet durch die Nomogramme von Cockcroft/Gault, Jelliffe sowie Hallynck jeweils vor und nach Cimetidin-Applikation

### III. 1. 2. 3. Nomogramme zur Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance



**Abb. 16:** Graphische Darstellung der Werteverteilung der Kreatinin-Clearance innerhalb der 14 Patienten sowohl für die Messung im 24-Stunden-Sammelurin als auch für die Nomogramme nach Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck jeweils vor (Appendix: -1) und nach (Appendix: -2) Cimetidin-Applikation.

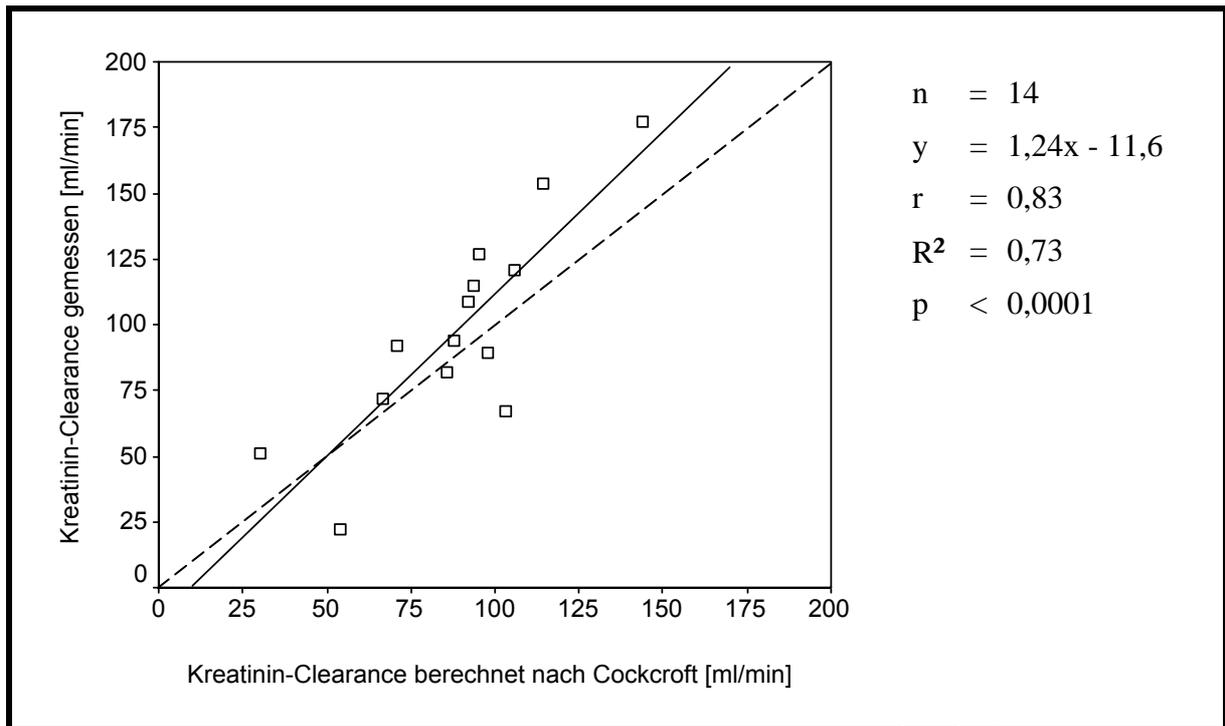
Entsprechend der niedrigeren Serumkreatininwerte nach Cimetidin-Applikation fand sich bei der durch verschiedene Nomogramme berechneten Kreatinin-Clearance ein linearer Abfall der Clearance-Werte. Für die verschiedenen Nomogramme lagen die medianen Kreatinin-Clearances und das Spektrum der Werte wie folgt:

- Berechnet durch die Methode nach Cockcroft/Gault ergab sich eine mittlere Kreatinin-Clearance vor Cimetidin-Gabe von 115,1 ml/min (39,4 - 161,8 ml/min). Nach fünf Tagen resultierte ein Abfall auf im Mittel 92,9 ml/min (30,3 - 143,9 ml/min).
- Durch die Formel nach Jelliffe errechnete sich eine mittlere Kreatinin-Clearance vor Cimetidin-Applikation von 106,9 ml/min (44,8 - 156,6 ml/min). Analog dem Ansteigen der Serumkreatininwerte kam es auch hier zu einem Absinken der Clearance-Werte auf im Mittel 89,6 ml/min (34,5 - 125,3 ml/min).
- Nach dem Nomogramm von Hallynck lag die mittlere Kreatinin-Clearance vor Cimetidin-Gabe bei 128,9 ml/min (49,8 - 170,7 ml/min). Der Median sank nach Cimetidin-Applikation auf 107,8 ml/min (38,3 - 144,3 ml/min).

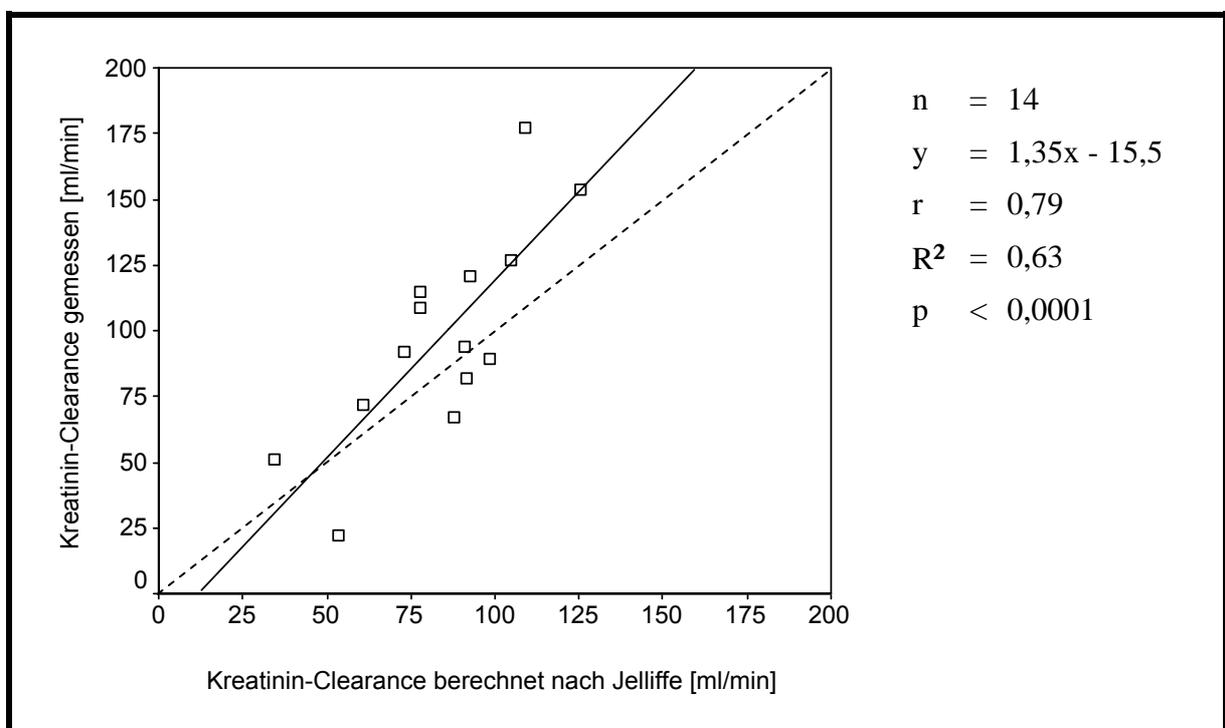
Analog dem signifikanten Ansteigen der Serumkreatininwerte nach Cimetidin-Gabe zeigt sich unter Verwendung des Wilcoxon-Tests bei exakter einseitiger Fragestellung für die einzelnen Nomogramme untereinander ein signifikanter Abfall der berechneten Kreatinin-Clearances durch die Cimetidin-Applikation (für alle drei Verfahren:  $\alpha = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

### **III. 1. 2. 4. Beziehung zwischen gemessener und berechneter Kreatinin-Clearance**

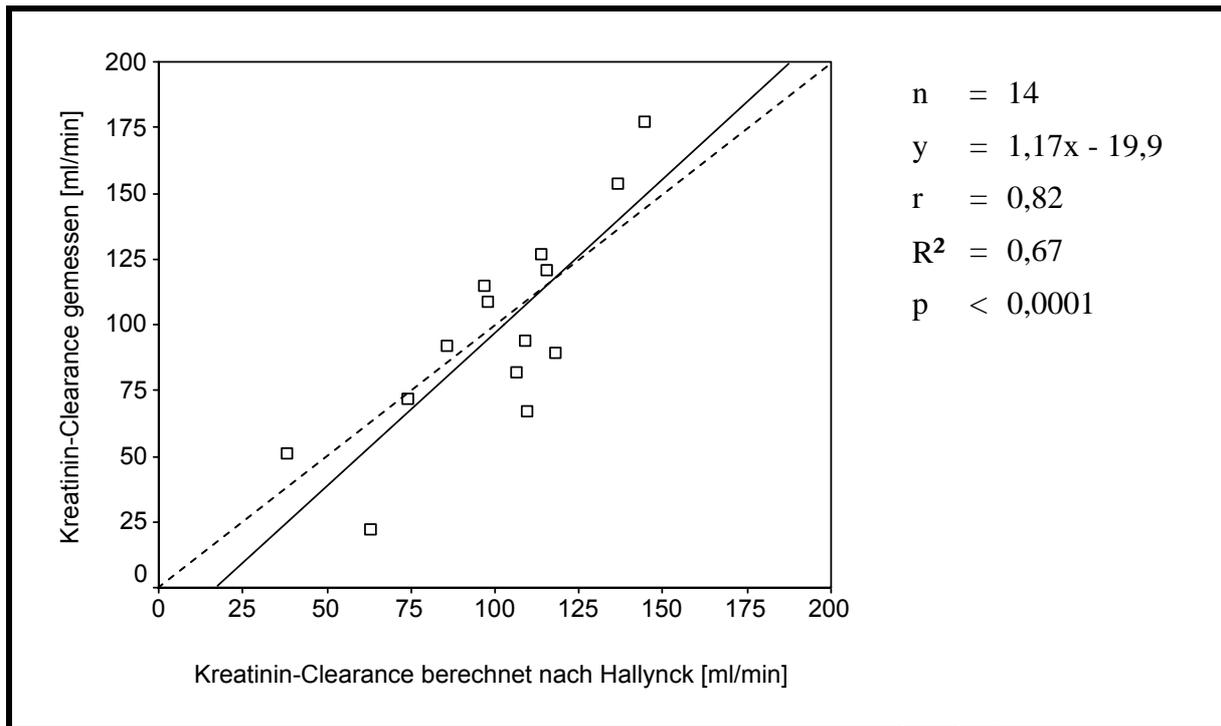
Zwischen der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin und den verschieden berechneten Kreatinin-Clearances mit einem auf fünftägiger Cimetidin-Gabe basierenden Serumkreatininwert, fand sich jeweils ein circa gleich stark ausgeprägter linearer Zusammenhang (Cockcroft/Gault:  $r = 0,83$ ;  $p < 0,0001$ ; Hallynck:  $r = 0,82$ ;  $p < 0,0001$ ; Jelliffe:  $r = 0,79$ ;  $p < 0,0001$ ). Details sind den Abbildungen 17 - 19 zu entnehmen.



**Abb. 17:** Beziehung zwischen der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin und der durch Cockcroft/Gault berechneten Kreatinin-Clearance nach Cimetidin



**Abb. 18:** Beziehung zwischen der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin und der durch Jelliffe berechneten Kreatinin-Clearance nach Cimetidin



**Abb. 19:** Beziehung zwischen der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin und der durch Hallynck berechneten Kreatinin-Clearance nach Cimetidin

### III. 1. 3. Zusammenhänge zwischen wichtigen klinischen Patientendaten

Um Aufschlüsse über die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs zu erhalten, wurden wichtige klinische Patientendaten untereinander einer Regressionsanalyse unterzogen. Dies ist unter anderem wichtig, da die Formeln zur Berechnung der Kreatinin-Clearance sich eben dieser Daten bedienen. Bei der Analyse wird für das Serumkreatinin der reziproke Wert verwendet, eine Notwendigkeit, die den bei sinkender Kreatinin-Clearance hyperbolisch ansteigenden Serumkreatininwert linearisiert und damit eine lineare Regression erst möglich macht. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in Tabelle 6 im Detail aufgeführt, Maß für den Zusammenhang ist der empirische Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson.

Für das Patientenkollektiv lassen sich einige wichtige Aussagen treffen: weibliche Patienten waren im Schnitt etwas jünger, deutlich kleiner und leichter, was dann auch eine geringere Körperoberfläche bedingte. Bezüglich der Serumkreatininkonzentration läßt sich allerdings kein signifikanter Geschlechtsunterschied ausmachen, wohingegen ältere Patienten höhere

Serumkreatininwerte aufwiesen. Körpergröße und -gewicht, wie auch die Körpermagermasse, hatten keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Höhe des Serumkreatinins. Ein sehr enger Zusammenhang besteht zwischen Körpergröße und Körpergewicht einschließlich der Körpermagermasse sowie zwischen Körpergewicht und Körpermagermasse untereinander.

n = 14	m/w	Alter	Größe	Gewicht	LBM	BSA	1/Krea-1
<b>m/w</b>							
<b>Alter</b>	* -0,54						
<b>Größe</b>	** -0,82	0,48					
<b>Gewicht</b>	** -0,80	0,43	** 0,94				
<b>LBM</b>	** -0,87	0,47	** 0,96	** 0,99			
<b>BSA</b>	** -0,82	0,45	** 0,98	** 0,99	** 0,99		
<b>1/Krea-1</b>	0,51	** -0,70	-0,50	-0,38	-0,44	-0,43	
<b>1/Krea-2</b>	* 0,62	** -0,73	-0,52	-0,41	-0,48	-0,45	** 0,96
* und ** zeigen das Signifikanzniveau von 0,05 beziehungsweise 0,001 an							

**Tab. 6:** Zusammenhänge zwischen den klinischen Patientendaten, ausgedrückt durch den bei der linearen Regressionsanalyse ermittelten Korrelationskoeffizienten.

### III. 2. Pharmakokinetische Daten des freien Carboplatins

Die Tabelle 7 listet für jeden der 14 Patienten (Frauen = F-1 bis F-7, Männer = M-1 bis M-7) im Detail die Daten auf, die für die nachfolgende Berechnung der pharmakokinetischen Parameter des freien - nicht proteingebundenen - Carboplatins, welche ihrerseits den Tabellen 8 und 9 entnommen werden können, nötig sind. Es sind dies die genau applizierte absolute Carboplatin-Dosis, die exakte Dauer der Carboplatin-Infusion und die - durch die im Kapitel 2 beschriebene hochdruck-flüssigkeitschromatographische Meßmethode bestimmten - Carboplatin-Konzentrationen in Verbindung mit den ihnen zugehörigen auf den Infusionsbeginn bezogenen exakten Abnahmezeiten.

n =	Dauer [h]	T-1 [h]	T-2 [h]	T-3 [h]	T-4 [h]	AUC
14	Dosis [mg]	C-1 [ $\mu\text{g/ml}$ ]	C-2 [ $\mu\text{g/ml}$ ]	C-3 [ $\mu\text{g/ml}$ ]	C-4 [ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\text{mg/ml}\cdot\text{min}$ ]
F-1	0,88	0,95	1,90	3,95	5,98	
	750	35,1	18,1	6,48	5,98	4,76
F-2	1,00	1,08	2,00	4,00	6,00	
	1216	48,9	21,4	7,92	3,71	6,21
F-3	1,98	2,05	3,05	5,05	7,00	
	800	23,1	12,8	6,93	5,07	5,19
F-4	0,90	0,98	3,12	4,32	5,90	
	384	26,2	10,2	6,52	4,72	4,81
F-5	1,03	1,15	2,05	3,90	5,73	
	790	31,6	18,6	8,22	3,41	5,09
F-6	1,25	1,35	2,25	3,70	x	
	1200	65,6	27,0	7,15	x	7,72
F-7	0,97	1,07	2,08	3,92	5,88	
	900	40,1	19,4	7,65	3,25	5,58
M-1	0,93	1,01	1,95	3,95	6,65	
	1450	47,1	26,0	6,05	3,75	6,16
M-2	2,12	2,20	3,11	5,08	x	
	700	22,6	12,8	3,79	x	4,12
M-3	0,98	1,06	2,08	4,83	6,00	
	1150	31,2	13,6	5,67	1,53	4,19
M-4	1,67	1,75	2,75	4,83	6,55	
	1300	29,4	17,5	7,01	5,55	5,91
M-5	0,95	1,03	1,97	3,95	6,12	
	600	30,1	15,8	7,53	4,43	4,89
M-6	0,88	1,00	2,00	4,05	5,83	
	594	25,4	15,6	7,80	2,10	4,23
M-7	1,67	1,75	2,68	4,76	6,65	
	1467	45,1	23,0	8,87	2,14	8,74

**Tab. 7:** Detaillierte Auflistung der den pharmakokinetischen Berechnungen zugrundeliegenden Daten: Infusionsdauer, applizierte Carboplatin-Gesamtdosis, exakte Blutabnahmezeitpunkte (T-1 bis T-4) und denen zugehörige Carboplatin-Konzentrationen (C-1 bis C-4) sowie daraus berechnete Carboplatin-AUC

### III. 2. 1. Applizierte Carboplatin-Dosis

In Abhängigkeit von der geplanten AUC und der Nierenfunktion wurde den Patienten - durch die Calvert-Formel ermittelt - eine Carboplatin-Dosis von im Median 850,0 mg (384,0 - 1.467,0 mg) appliziert. Wird die Dosis zum Vergleich mit der konventionellen Dosisberechnung auf die Körperoberfläche bezogen, so resultiert ein Median von 514,2 mg/m<sup>2</sup> (285,8 - 887,7 mg/m<sup>2</sup>).

### III. 2. 2. Maximale Carboplatin-Konzentration

Nach Ende der Infusion lag die berechnete maximale freie Carboplatin-Konzentration - bei einem Median von 31,3 µg/ml - zwischen 21,2 und 71,8 µg/ml.

	<b>D</b>	<b>D/m<sup>2</sup></b>	<b>C max</b>	<b>Vd</b>	<b>Vd/m<sup>2</sup></b>	<b>Vd/KG</b>	<b>Vd/LBM</b>
n = 14	[mg]	[mg/m <sup>2</sup> ]	[µg/ml]	[l]	[l/m <sup>2</sup> ]	[l/kg]	[l/kg]
<b>Maximum</b>	1.467,0	887,7	71,8	32,9	17,1	0,50	0,65
<b>Minimum</b>	384,0	285,8	21,2	9,76	7,13	0,18	0,23
<b>Spannweite</b>	1.083,0	601,9	50,5	23,1	9,98	0,32	0,42
<b>Median</b>	850,0	514,2	31,3	17,8	10,2	0,29	0,37
<b>Mittelwert</b>	950,1	538,9	37,2	19,6	11,0	0,30	0,39
<b>SD</b>	343,7	195,7	14,8	6,49	2,93	0,09	0,11
<b>VK [%]</b>	36,2	36,3	39,8	33,8	26,7	28,9	29,5

**Tab. 8:** Pharmakokinetische Daten der Patienten: applizierte Dosis (D), Dosis bezogen auf die Körperoberfläche (D/m<sup>2</sup>), maximale Carboplatin-Konzentration (C max), Verteilungsvolumen absolut (Vd), bezogen auf die Körperoberfläche (Vd/m<sup>2</sup>), das Körpergewicht (Vd/KG) und die Körpermagermasse (Vd/LBM)

### III. 2. 3. Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen des freien Carboplatins lag zwischen 9,76 und 32,9 l bei einem Median von 17,8 l beziehungsweise 10,2 l/m<sup>2</sup> (7,13 - 17,1 l/m<sup>2</sup>), wenn es auf die Körperober-

fläche umgerechnet wird. Auf das Körpergewicht bezogen ergibt sich ein Median von 0,29 l/kg (0,18 - 0,50 l/kg) im Vergleich zu 0,37 l/kg (0,23 - 0,65 l/kg), wenn das Verteilungsvolumen statt des Körpergewichts auf die Körpermagermasse normiert wird.

### III. 2. 4. Gesamtkörper-Clearance

Der Median der Gesamtkörper-Clearance des freien Carboplatins lag bei 159,5 ml/min (80,3 - 274,2 ml/min). Normiert auf die Körperoberfläche errechnet sich ein Median von 94,4 ml/min/m<sup>2</sup> (59,8 - 142,9 ml/min/m<sup>2</sup>). Wird die Körpermagermasse als Referenz benutzt, reichen die Werte von 2,37 bis 5,62 ml/min/kg bei einem Median von 3,51 ml/min/kg.

### III. 2. 5. Eliminationshalbwertszeit

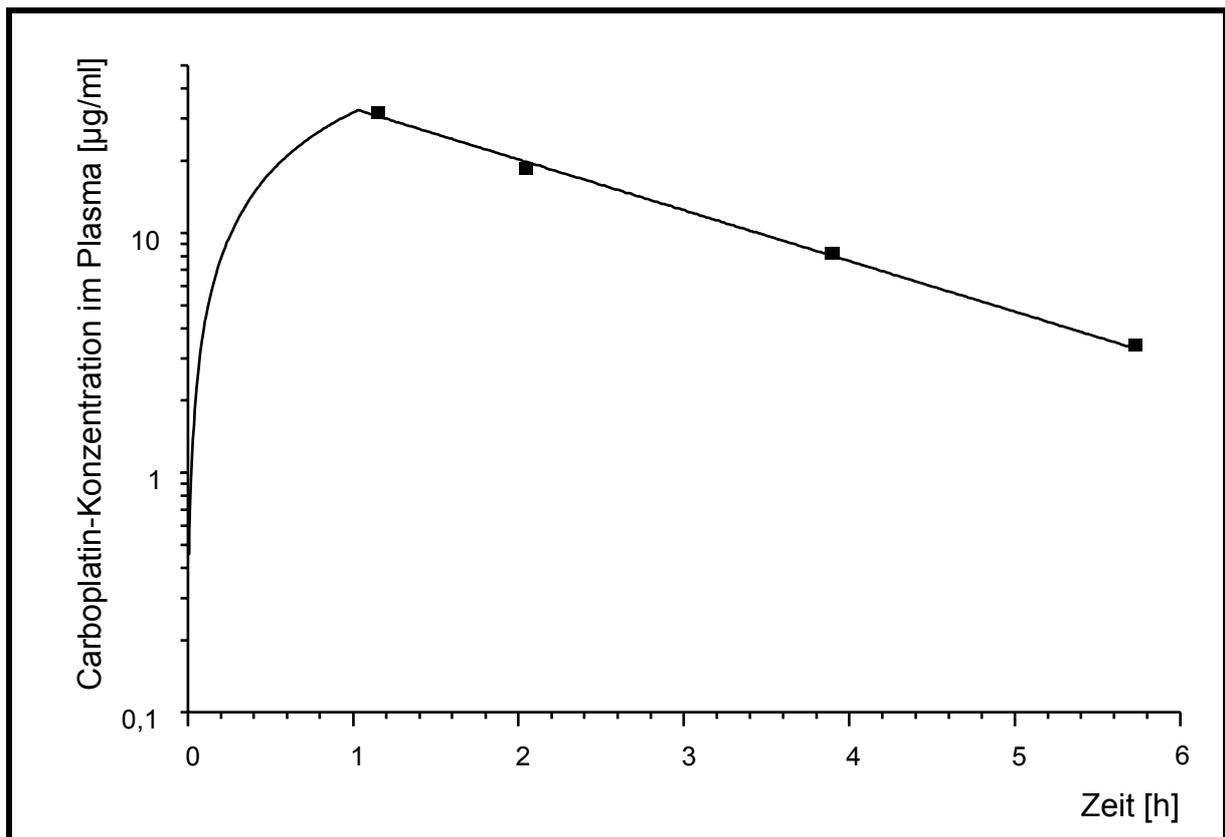
Die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2\beta}$  des freien Carboplatins lag zwischen 0,73 und 2,06 h bei einem Median von 1,24 h. Die korrespondierende mediane Eliminationskonstante  $\beta$  wurde mit 0,56 1/h (0,34 - 0,96 1/h) berechnet.

	ClCp	ClCp/m <sup>2</sup>	ClCp/LBM	$\beta$	$t_{1/2\beta}$	AUC
n = 14	[ml/min]	[ml/min/m <sup>2</sup> ]	[ml/min/kg]	[1/h]	[h]	[mg/ml x min]
<b>Maximum</b>	274,2	142,9	5,62	0,96	2,06	8,74
<b>Minimum</b>	80,3	59,8	2,37	0,34	0,73	4,12
<b>Spannweite</b>	193,9	83,2	3,25	0,62	1,33	4,62
<b>Median</b>	159,5	94,4	3,51	0,56	1,24	5,14
<b>Mittelwert</b>	170,7	96,3	3,38	0,55	1,35	5,54
<b>SD</b>	48,3	23,3	0,94	0,16	0,36	1,34
<b>VK [%]</b>	28,3	24,2	27,7	28,7	26,4	24,2

**Tab. 9:** Pharmakokinetische Daten der Patienten: Gesamtkörper-Clearance des freien Carboplatins absolut (ClCp), bezogen auf die Körperoberfläche (ClCp/m<sup>2</sup>) und die Körpermagermasse (ClCp/LBM), Eliminationskonstante ( $\beta$ ), Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ), Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC)

### III. 2. 6. AUC des freien Carboplatins

Die gemessenen AUCs des freien Carboplatins reichten von 4,12 - 8,74 mg/ml x min (Median: 5,14 mg/ml x min), bei jedoch unterschiedlichen Ziel-AUCs, so daß im folgenden nur der Vergleich zwischen der jeweils verschieden berechneten - und der gemessener AUC von Interesse ist, zumal durch Rundung der Carboplatin-Dosis bei der Infusionsherstellung bereits kleinere Abweichungen von der klinisch festgelegten Ziel-AUC entstanden sind. Abbildung 20 zeigt exemplarisch eine für alle Patienten typische Carboplatin-Konzentrations-Zeit-Kurve in halb-logarithmischer Darstellung; dem Beispiel liegen die Daten der Patientin Nummer fünf (siehe Tabelle 7) zugrunde. Bei allen Patienten konnten die den Blutentnahmezeiten zugehörigen gemessenen Carboplatin-Konzentrationen gut an diese, einem Ein-Kompartiment-Modell entsprechende Kurvenvorlage angepaßt werden.



**Abb. 20:** Repräsentatives Beispiel der Carboplatin-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der Patientin Nummer fünf; zugrunde liegt die einstündige Infusion von 790 mg Carboplatin, die resultierende AUC berechnet sich auf 5,09 mg/ml x min

### III. 3. Gemessene Carboplatin-AUC versus berechnete Ziel-AUCs

#### III. 3. 1. AUC-Einzelwerte

Die Tabelle 9 zeigt für alle Patienten das Spektrum der verschiedenen kalkulierten Carboplatin-Ziel-AUCs im Vergleich mit der gemessenen Carboplatin-AUC. Hierzu wurden die Werte der Kreatinin-Clearance, die durch die Nomogramme von Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck jeweils vor und nach Cimetidin-Gabe bestimmt worden waren, in die Calvert-Formel eingesetzt. Die nach Chatelut geschätzte Carboplatin-Clearance wurde nach obenstehender Gleichung in eine Schätzung der Carboplatin-AUC umgerechnet, um sie mit der Methode nach Calvert vergleichen zu können.

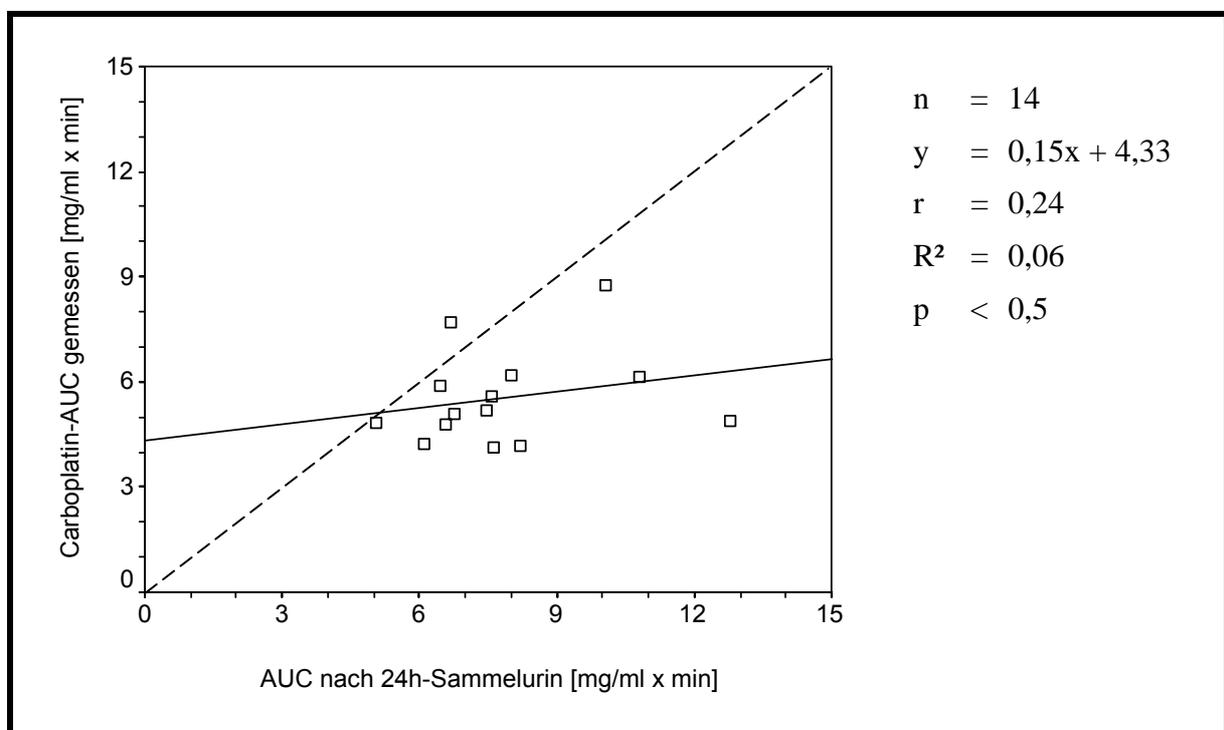
	AUC [mg/ml x min]									
	gem.	24-U	Calvert/Cock.		Calvert/Jell.		Calvert/Hall.		Chatelut	
n = 14	-	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
<b>F-1</b>	4,76	6,58	5,27	6,11	5,23	6,07	4,50	5,24	4,73	5,62
<b>F-2</b>	6,21	8,00	8,74	10,1	8,09	9,39	7,53	8,76	8,93	10,6
<b>F-3</b>	5,19	7,48	6,39	7,22	6,07	6,86	5,37	6,09	6,22	7,19
<b>F-4</b>	4,81	5,05	5,96	6,94	5,50	6,46	5,14	6,07	6,63	8,37
<b>F-5</b>	5,09	6,75	8,22	8,22	8,04	8,04	7,12	7,12	8,41	8,41
<b>F-6</b>	7,72	6,70	7,16	8,63	6,61	7,99	6,13	7,43	7,12	8,82
<b>F-7</b>	5,58	7,56	7,18	7,98	6,96	7,74	6,01	6,71	7,18	8,13
<b>M-1</b>	6,16	10,8	8,55	12,4	9,85	14,1	8,10	11,8	6,14	9,40
<b>M-2</b>	4,12	7,61	4,96	5,46	5,65	6,20	4,72	5,20	3,60	4,03
<b>M-3</b>	4,19	8,21	7,48	9,69	8,71	11,2	7,27	9,44	5,48	7,39
<b>M-4</b>	5,91	6,44	6,96	7,70	8,81	9,70	6,94	7,68	4,83	5,40
<b>M-5</b>	4,89	12,8	6,29	7,58	6,36	7,66	5,62	6,83	5,00	6,37
<b>M-6</b>	4,23	6,12	5,65	6,47	6,07	6,92	5,22	6,00	4,31	5,10
<b>M-7</b>	8,74	10,0	9,12	11,2	10,2	12,5	8,46	10,5	6,61	8,39

**Tab. 10:** Spektrum der vor und nach Cimetidin-Gabe verschieden kalkulierten Carboplatin-AUCs im Vergleich mit der gemessenen Carboplatin-AUC; F = Patientinnen 1-7, M = Patienten 1-7

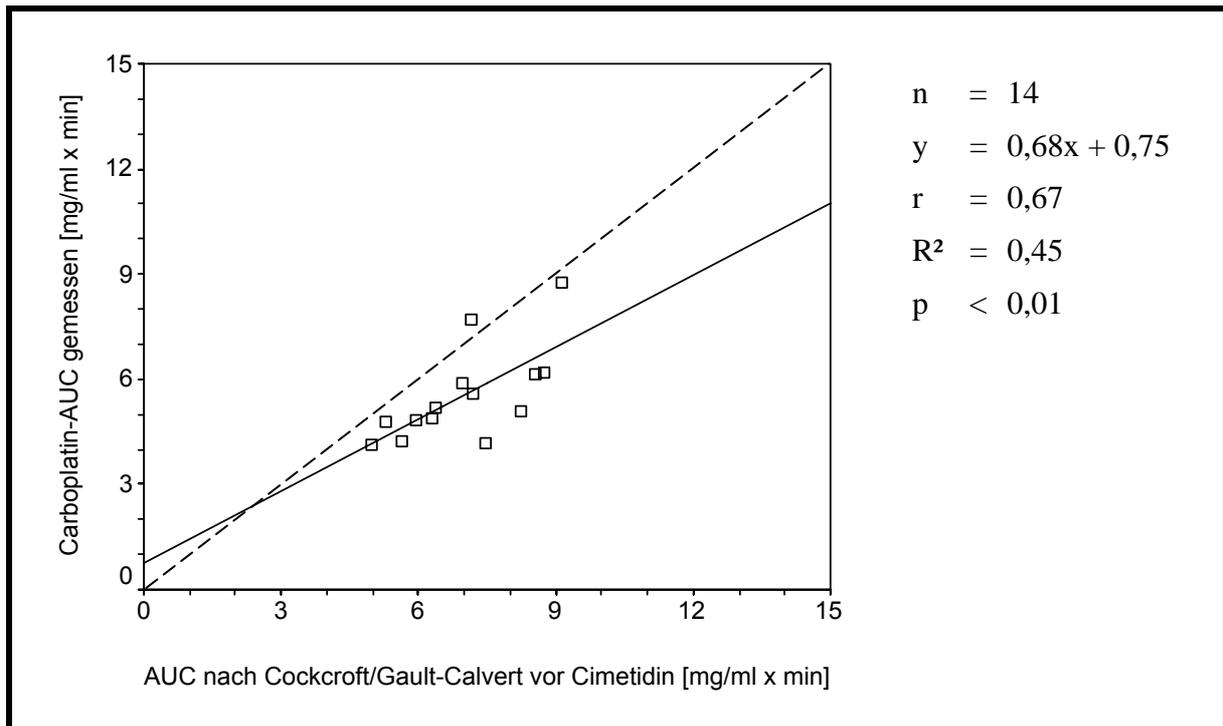
### III. 3. 2. Kongruenz zwischen gemessener und berechneter Ziel-AUC

Zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit für die tatsächlich gemessene Carboplatin-AUC wurden die verschiedenen Methoden zur Carboplatin-AUC-Prädiktion einer Regressionsanalyse unterzogen. Die erhobenen statistischen Parameter sind im Detail den Abbildungen 21 - 29 zu entnehmen.

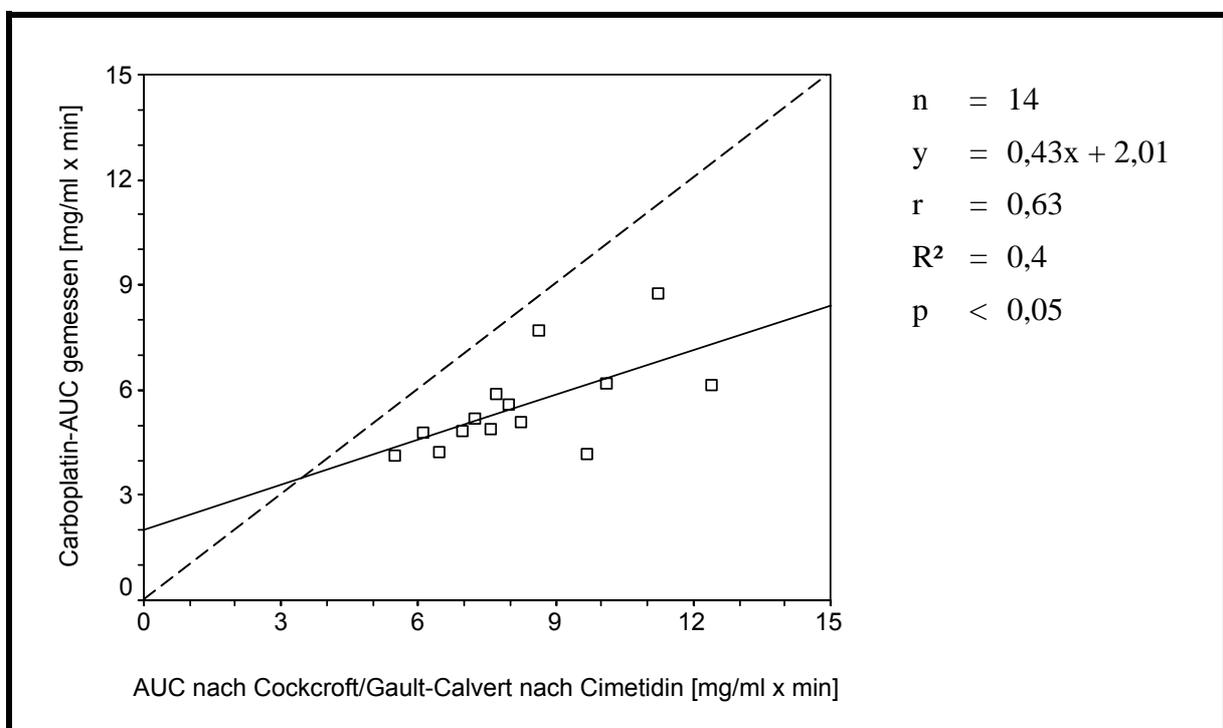
Zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der durch die Calvert-Methode unter Verwendung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin berechneten AUC lässt sich praktisch kein statistischer Zusammenhang nachweisen. Die höchste Korrelation -  $r = 0,67$  ( $p < 0,01$ ) - findet sich bei der AUC-Prädiktion durch die Calvert-Formel in Kombination mit der Kreatinin-Clearance-Bestimmung durch die Cockcroft/Gault-Methode ohne Cimetidin-Gabe, gefolgt von Calvert-Cockcroft/Gault mit Cimetidin-Gabe ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) und Calvert-Hallynck ohne Cimetidin-Gabe ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Die übrigen AUC-Prädiktionsverfahren zeigen ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit der gemessenen Carboplatin-AUC, sie sind aber etwas schwächer mit der gemessenen AUC korreliert.



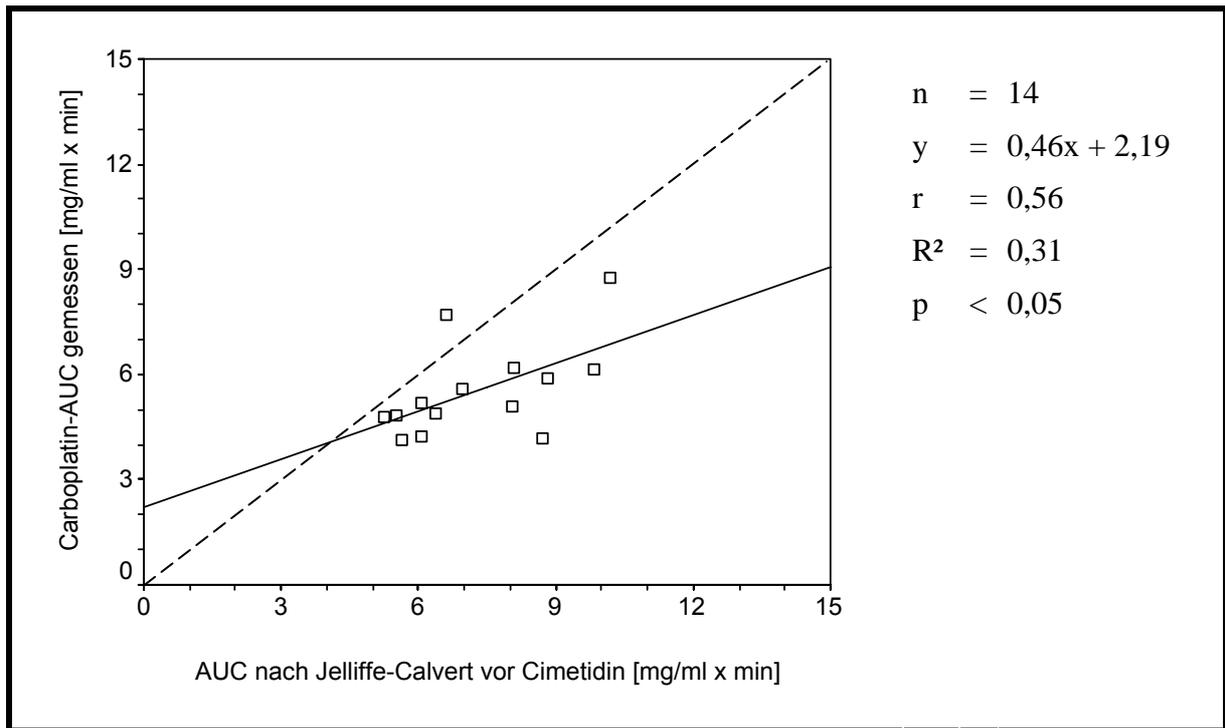
**Abb. 21:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Calvert durch die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin berechneten AUC



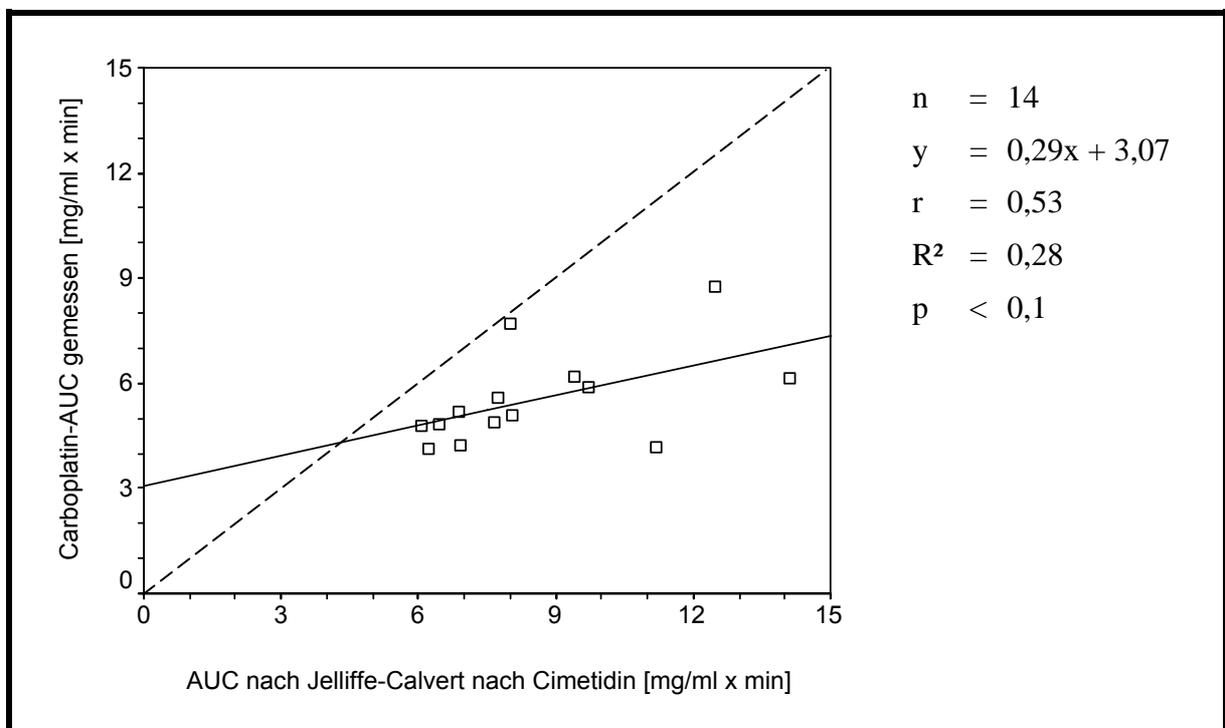
**Abb. 22:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Calvert durch die Cockcroft/Gault-Gleichung vor Cimetidin-Gabe berechneten AUC



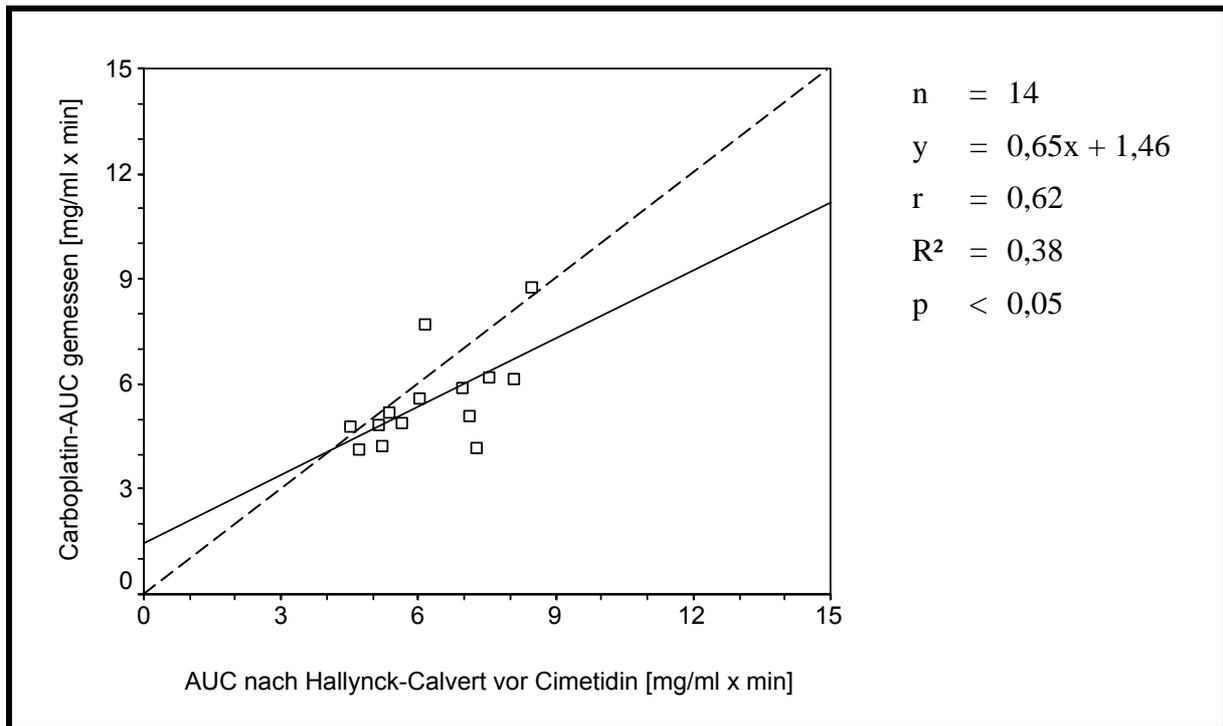
**Abb. 23:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Calvert durch die Cockcroft/Gault-Gleichung nach Cimetidin-Gabe berechneten AUC



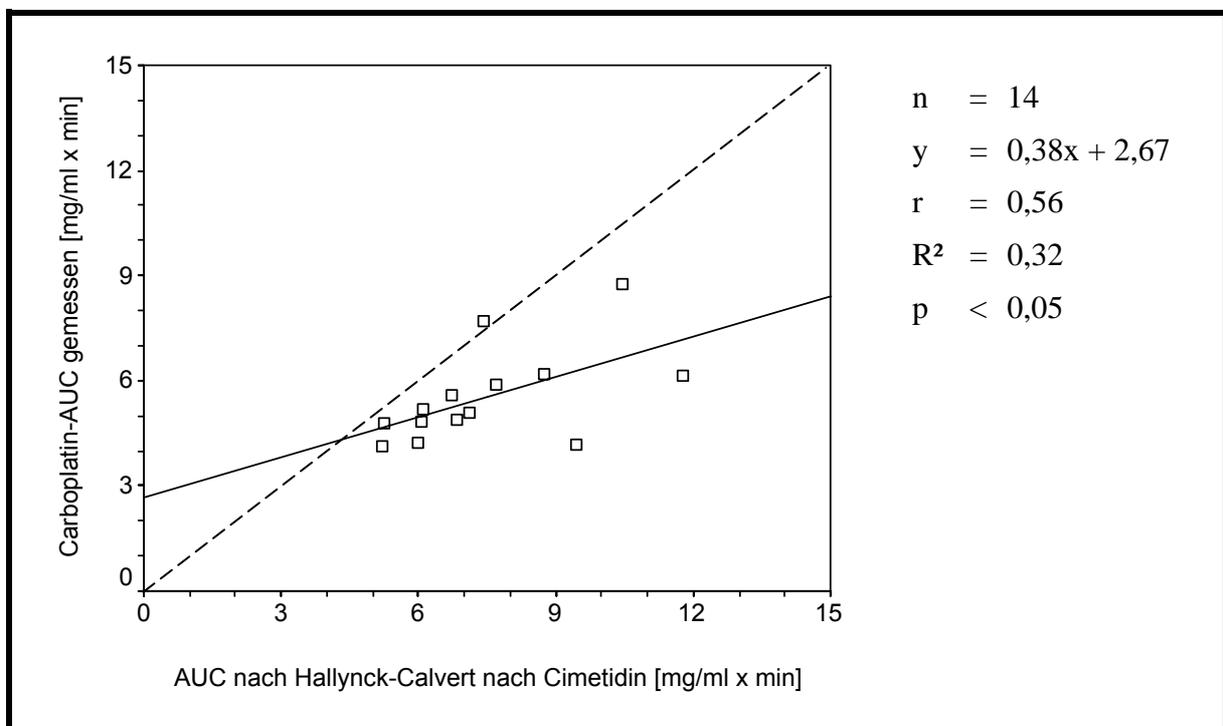
**Abb. 24:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Calvert durch die Jelliffe-Gleichung vor Cimetidin-Gabe berechneten AUC



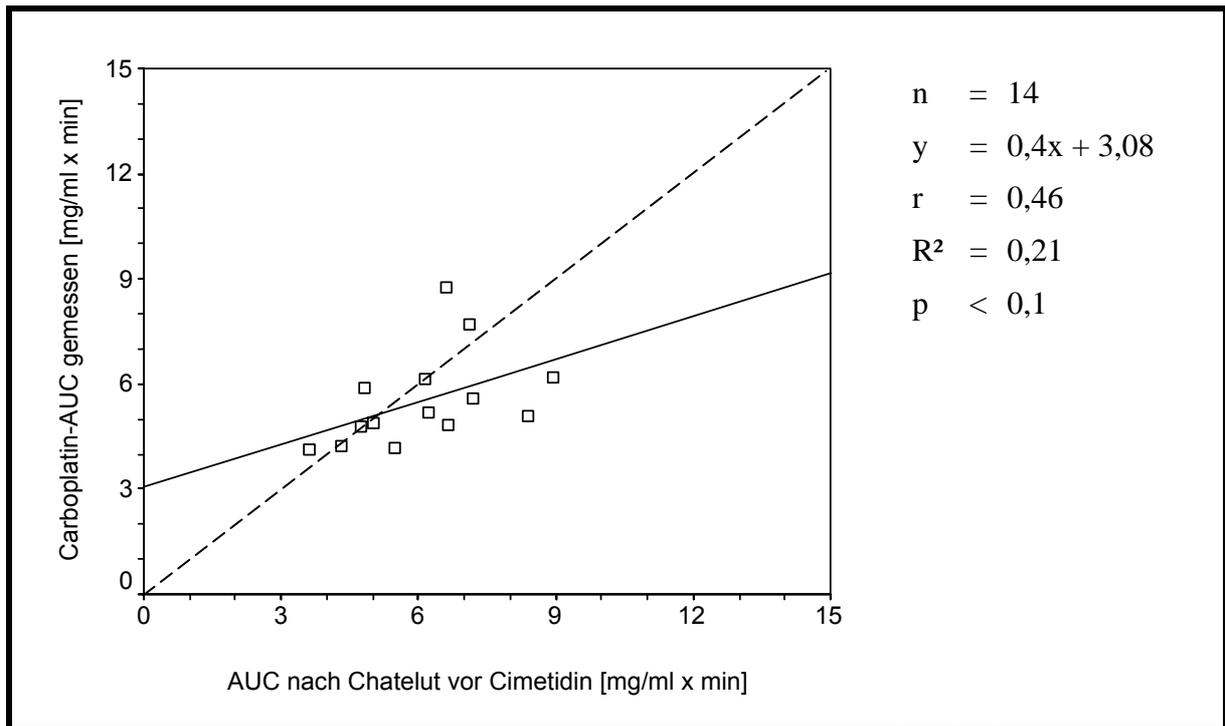
**Abb. 25:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Calvert durch die Jelliffe-Gleichung nach Cimetidin-Gabe berechneten AUC



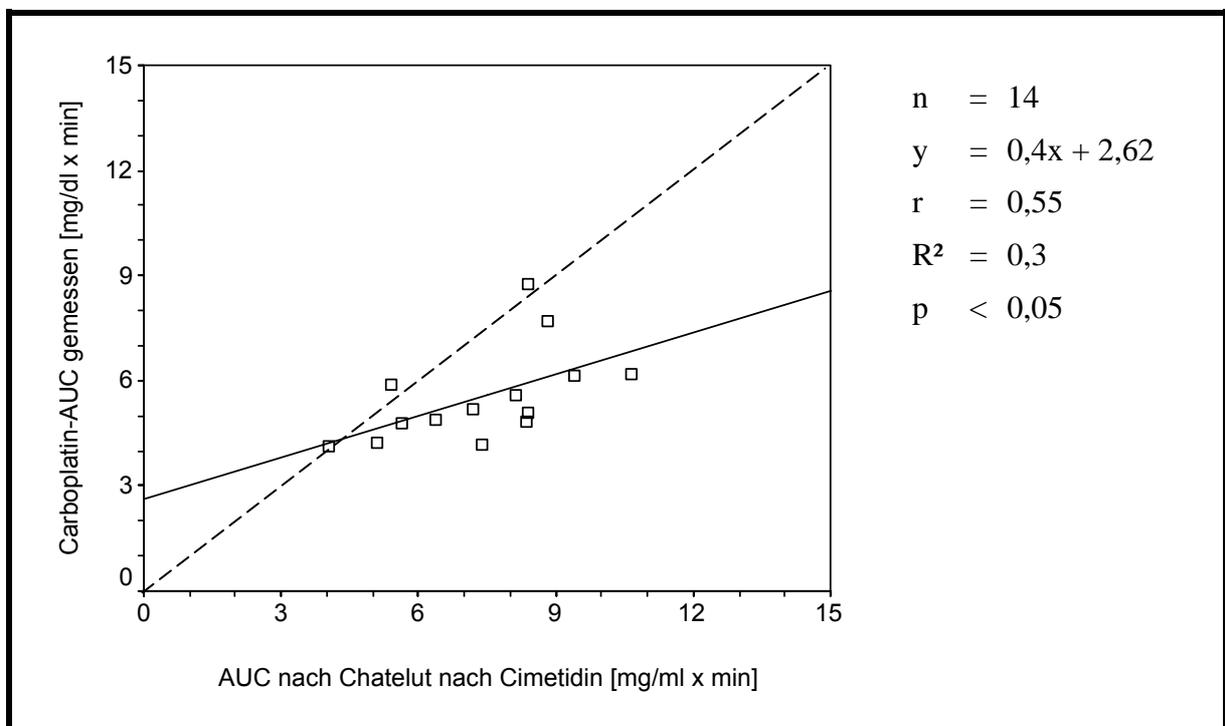
**Abb. 26:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Calvert durch die Hallynck-Gleichung vor Cimetidin-Gabe berechneten AUC



**Abb. 27:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Calvert durch die Hallynck-Gleichung nach Cimetidin-Gabe berechneten AUC



**Abb. 28:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Chatelut vor Cimetidin-Gabe berechneten AUC



**Abb. 29:** Beziehung zwischen der gemessenen Carboplatin-AUC und der nach Chatelut nach Cimetidin-Gabe berechneten AUC

### III. 3. 3. Abweichung zwischen gemessener und berechneter Ziel-AUC

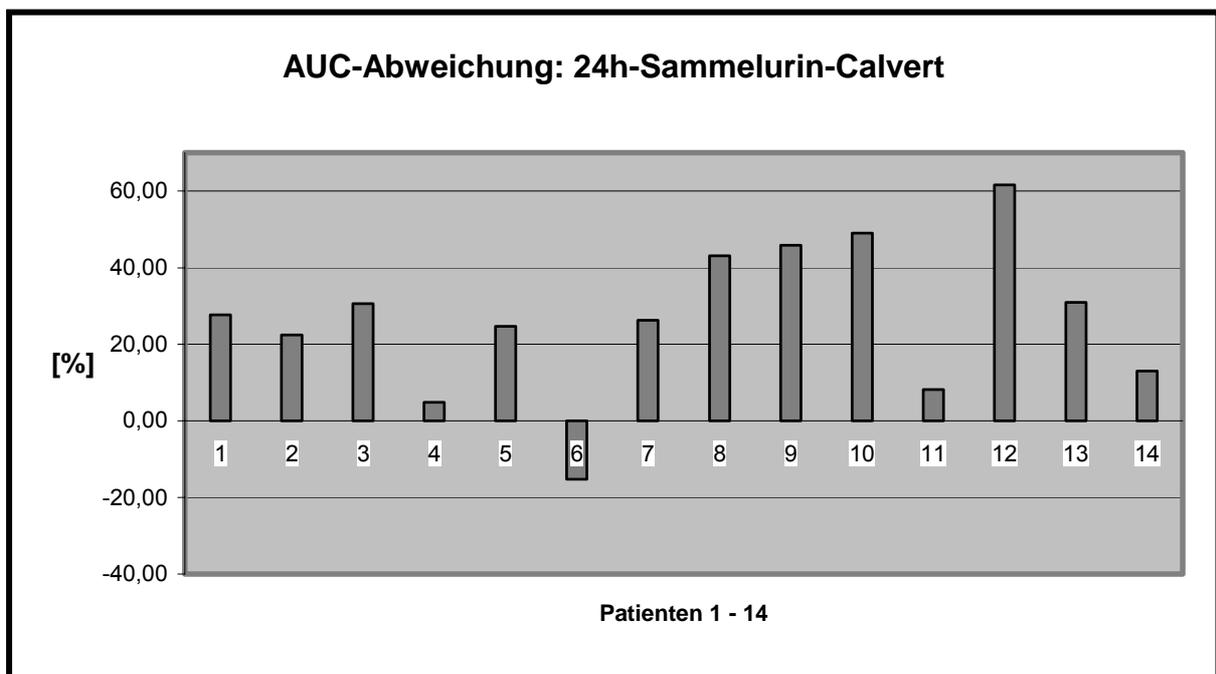
In Tabelle 10 sind die jeweiligen prozentualen Abweichungen der Carboplatin-Ziel-AUC von der gemessenen Carboplatin-AUC aufgeführt. Der statistische Vergleich der absoluten Abweichungen ist wegen der für jeden Patienten zuvor aus klinischem Aspekt unterschiedlich definierten Carboplatin-Ziel-AUC (5 - 9 mg/ml x min) nicht aussagekräftig.

	Abweichung der erwarteten von der gemessenen Carboplatin-AUC [%]								
	24-U	Calvert/Cock.		Calvert/Jell.		Calvert/Hall.		Chatelut	
n = 14	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
<b>F-1</b>	27,7	9,71	22,1	9,09	21,6	-5,77	9,21	-0,54	15,4
<b>F-2</b>	22,4	28,9	38,6	23,2	33,9	17,5	29,1	30,5	41,6
<b>F-3</b>	30,6	18,8	28,1	14,5	24,4	3,27	14,8	16,5	27,8
<b>F-4</b>	4,86	19,4	30,8	12,6	25,6	6,41	20,8	27,5	42,5
<b>F-5</b>	24,7	38,1	38,1	36,8	36,8	28,5	28,5	39,5	39,5
<b>F-6</b>	-15,2	-7,86	10,5	-16,9	3,29	-25,9	-3,95	-8,45	12,5
<b>F-7</b>	26,2	22,3	30,0	19,8	27,9	7,13	16,8	22,2	31,3
<b>M-1</b>	43,1	27,9	50,3	37,5	56,3	23,9	47,7	-0,29	34,4
<b>M-2</b>	45,9	17,0	24,6	27,1	33,6	12,7	20,8	-14,3	-2,32
<b>M-3</b>	48,9	43,9	56,7	51,9	62,5	42,3	55,6	23,5	43,3
<b>M-4</b>	8,10	15,0	23,2	32,8	39,0	14,8	23,0	-22,4	-9,55
<b>M-5</b>	61,7	22,1	35,4	23,0	36,1	12,9	28,3	2,19	23,2
<b>M-6</b>	31,0	25,2	34,7	30,3	39,0	19,0	29,5	1,83	17,1
<b>M-7</b>	13,1	4,17	22,2	14,3	30,0	-3,21	16,4	-32,1	-4,15
<b>Maximum</b>	61,7	43,9	56,7	51,9	62,5	42,3	55,6	39,5	43,3
<b>Minimum</b>	-15,2	-7,86	10,5	-16,9	3,29	-25,9	-3,95	-22,4	-9,55
<b>Spannweite</b>	76,8	51,8	46,2	68,7	59,2	68,3	59,5	61,9	52,8
<b>Median</b>	26,9	20,8	30,4	23,1	33,7	12,8	21,9	2,01	25,5
<b>Mittelwert</b>	26,6	20,3	31,8	22,6	33,6	11,0	24,0	6,12	22,3
<b>SD</b>	16,4	11,0	11,9	11,9	14,4	11,3	13,8	13,0	14,6
<b>VK [%]</b>	56,9	51,5	37,5	47,6	42,8	70,5	56,2	75,4	59,3

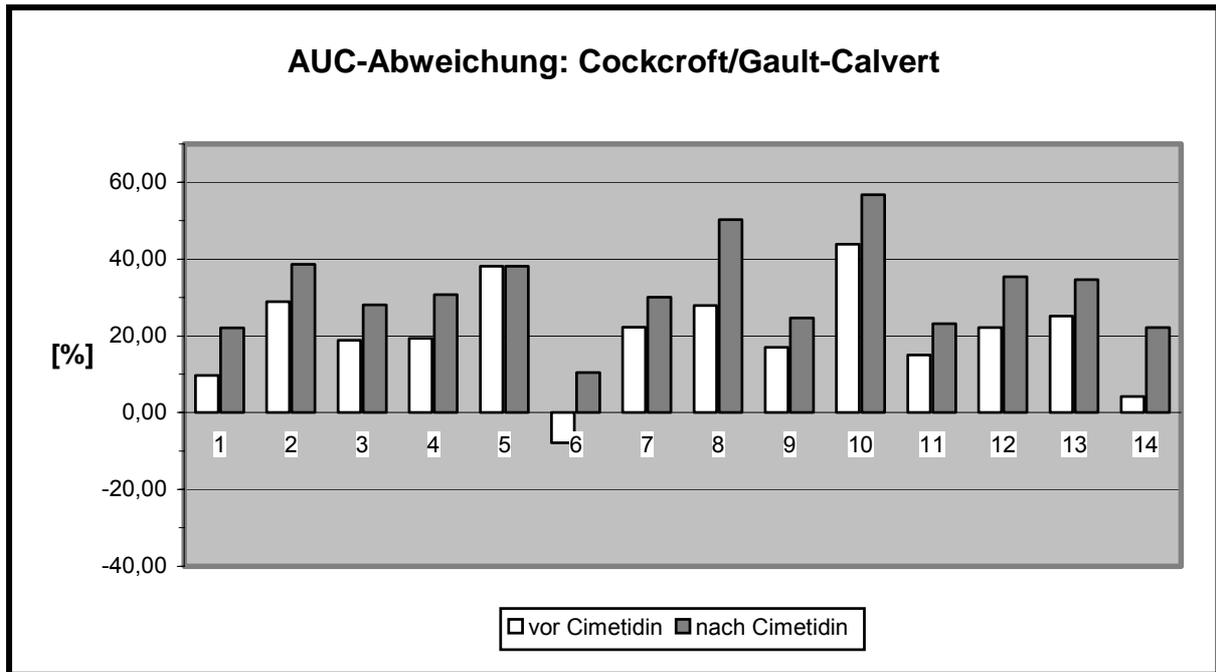
**Tab. 11:** Prozentuale Abweichung der durch verschiedene Methoden geschätzten Carboplatin-AUC von der gemessenen Carboplatin-AUC

Negative Zahlen stehen hierbei für eine Unterschätzung der Carboplatin-AUC durch die jeweilige Methode, was einer Überschätzung der Carboplatin-Clearance beziehungsweise der glomerulären Filtrationsrate entspricht, sie sind im Sinne einer Carboplatin-Überdosierung zu verstehen.

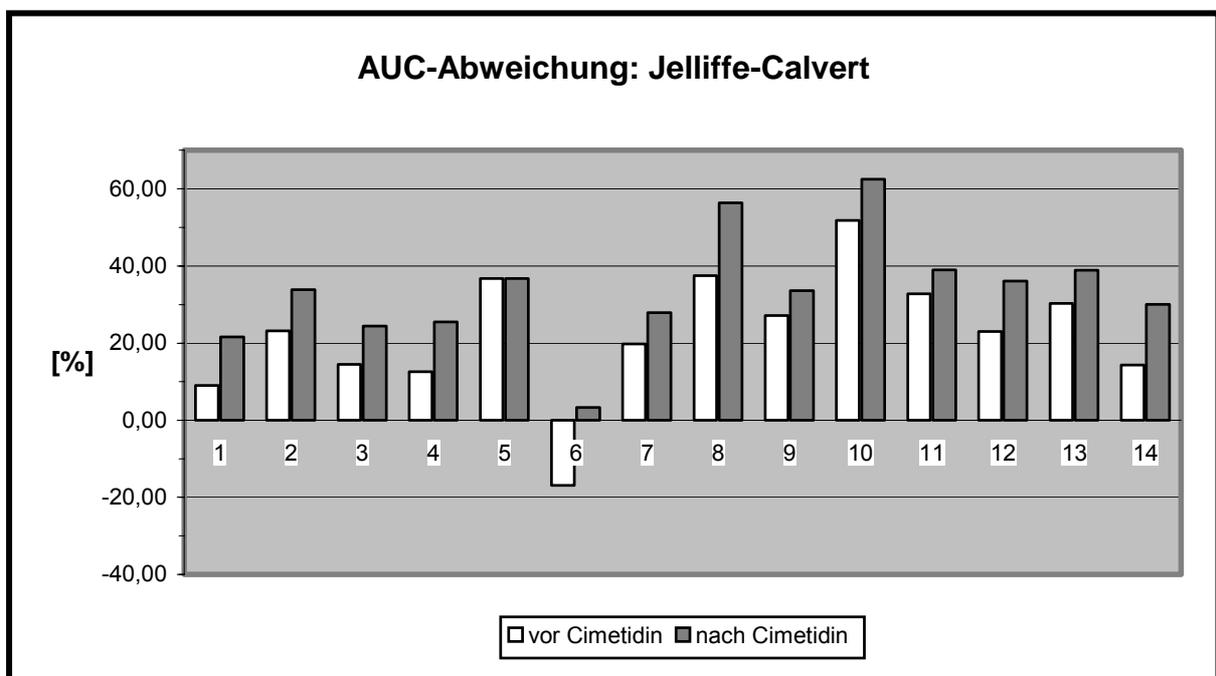
Die Abbildungen 30 - 34 zeigen die AUC-Abweichungen in Form von Stabdiagrammen. Die intraindividuelle AUC-Variabilität für jede Methode bezüglich der Cimetidin-Gabe ist jeweils in einem Diagramm zusammengefasst. Die Reihenfolge der jeweils einen Patienten repräsentierenden Balken beziehungsweise Balkenpaare von links nach rechts in den nachfolgenden Graphiken entspricht der Reihenfolge der Patientendaten in den Tabellen 10 und 11 von oben nach unten.



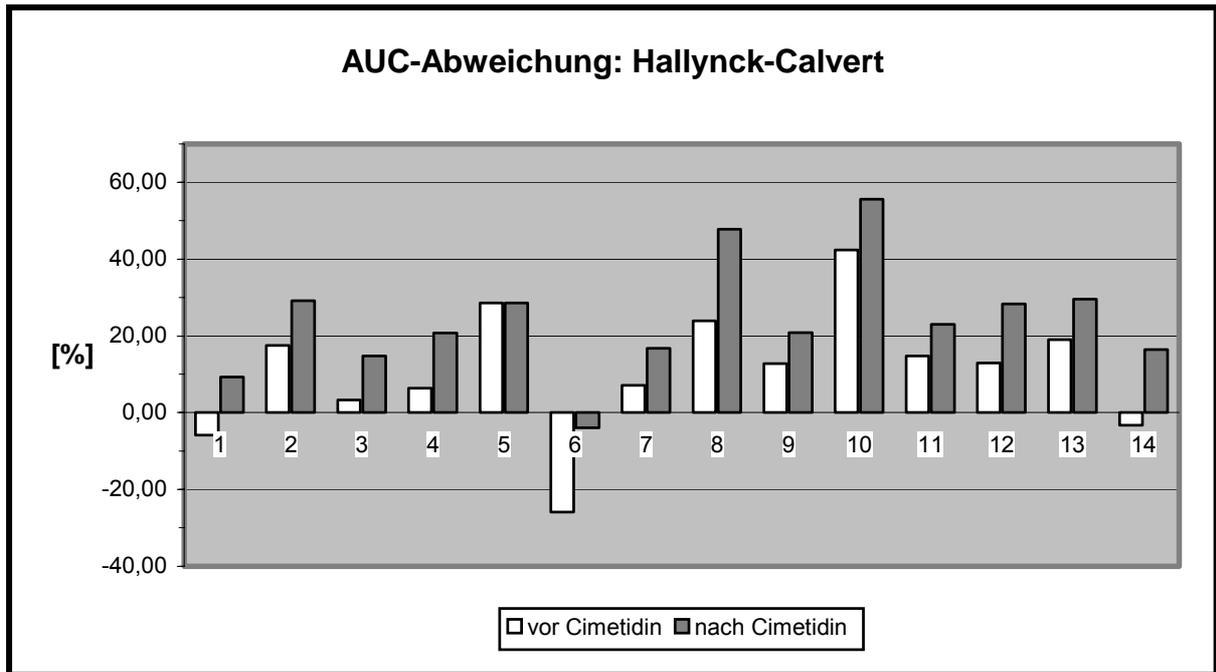
**Abb. 30:** Prozentuale Abweichung der durch die Calvert-Methode unter Verwendung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin geschätzten Carboplatin-AUC von der gemessenen Carboplatin-AUC



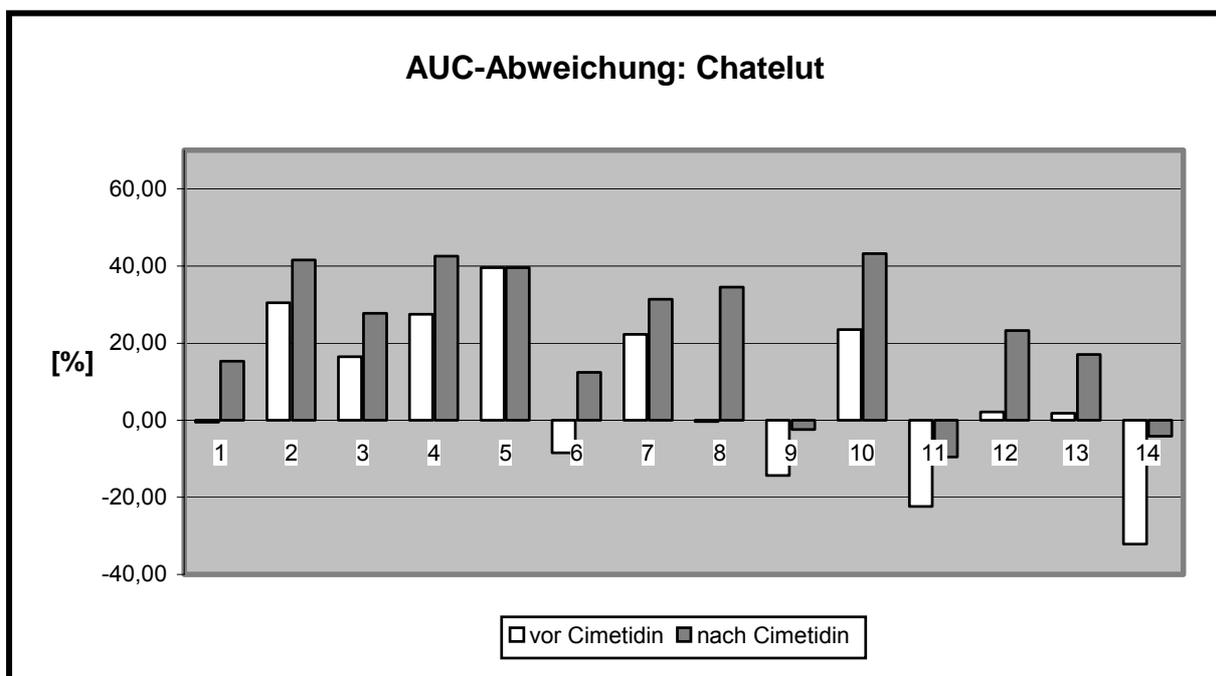
**Abb. 31:** Prozentuale Abweichung der durch die Calvert-Methode unter Verwendung der Kreatinin-Clearance-Berechnung nach Cockcroft/Gault geschätzten Carboplatin-AUC von der gemessenen Carboplatin-AUC



**Abb. 32:** Prozentuale Abweichung der durch die Calvert-Methode unter Verwendung der Kreatinin-Clearance-Berechnung nach Jelliffe geschätzten Carboplatin-AUC von der gemessenen Carboplatin-AUC



**Abb. 33:** Prozentuale Abweichung der durch die Calvert-Methode unter Verwendung der Kreatinin-Clearance-Berechnung nach Hallynck geschätzten Carboplatin-AUC von der gemessenen Carboplatin-AUC



**Abb. 34:** Prozentuale Abweichung der durch die Methode nach Chatelut geschätzten Carboplatin-AUC von der gemessenen Carboplatin-AUC

Alle angewendeten Methoden zur Prädiktion der Carboplatin-AUC, welche auf einer Kreatinin-Clearance-Messung beziehungsweise -Berechnung basieren, unterschätzen im Mittel die bei den Patienten tatsächlich vorliegende Carboplatin-Clearance, daher wird die Carboplatin-Ziel-AUC bis auf wenige Ausnahmen bei einigen Berechnungen auch nicht erreicht, sondern in der Summe durch alle Methoden mehr oder weniger überschätzt. Die im Median geringste Abweichung zwischen Carboplatin-Ziel-AUC und gemessener AUC wird bei Verwendung der Calvert-Formel durch die geschätzte Kreatinin-Clearance nach Hallynck ohne Cimetidin-Gabe erreicht (Median: 12,8 %; -25,9 - 42,3 %). Hierbei liegt jedoch eine hohe Streuung der Werte (VK: 70,5 %) bei einer Carboplatin-Überdosierung in drei Fällen vor. Bei ähnlicher Streuung der Werte liefert die Methode von Chatelut vor Cimetidin-Gabe, die sich keiner Kreatinin-Clearance sondern nur eines Serumkreatininwertes bedient, die mit Abstand beste Voraussage; die Carboplatin-AUC wird hier im Mittel um nur 2,01 % (-22,4 - 39,5 %; VK: 75,4 %) überschätzt.

Durch Einsetzen der berechneten Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault und Jelliffe vor Cimetidin-Gabe in die Calvert-Formel wird die Carboplatin-AUC im Median um 20,8 % beziehungsweise 23,1 % überschätzt. Durch beide Methoden kommt es nur in einem Fall - bei jeweils der gleichen Patientin - zu einer geringen Carboplatin-Überdosierung. Die Streuung der AUC-Abweichung ist geringer als bei den anderen Verfahren (VK: 51,5 % beziehungsweise 47,6 %). Das Einsetzen der durch Messung im 24-Stunden-Sammelurin ermittelten Kreatinin-Clearance-Werte - hier liegt nur ein Wert nach Cimetidin-Gabe vor - in die Calvert-Formel bedingt eine mediane Überschätzung der Carboplatin-Ziel-AUC von 26,9 % (-15,2 - 61,7 %) bei einer Carboplatin-Überdosierung im Falle einer Patientin.

Die Cimetidin-Gabe führt bei allen Verfahren zur Carboplatin-AUC-Prädiktion zu einer zunehmenden systematischen Überschätzung der Carboplatin-Ziel-AUC. Durch den Vorzeichenrangtest von Wilcoxon bei exakter, einseitiger Fragestellung läßt sich die statistische Signifikanz dieses Trends nachweisen (für alle vier Verfahren:  $\alpha = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

Andererseits bedingt die Cimetidin-Gabe jedoch innerhalb eines jeden Verfahrens eine deutliche Abnahme der Streuung der prozentualen AUC-Abweichung. So verringert sich zum Beispiel der Variationskoeffizient bei der AUC-Berechnung nach Calvert unter Verwendung der Kreatinin-Clearance-Berechnung von Cockcroft/Gault um 14,0 % von 51,5 auf 37,5 %.

### III. 4. Zusammenhänge zwischen der Carboplatin-AUC-Abweichung und verschiedenen klinischen Patientenparametern

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der prozentualen Carboplatin-AUC-Abweichung für die verschiedenen Prädiktions-Methoden und den klinisch relevanten Patientenparametern zu finden, wurde eine weitere Regressionsanalyse durchgeführt. Zunächst erfolgte hierbei keine Differenzierung nach dem Geschlecht, die Ergebnisse dieser Untersuchung sind der Tabelle 12 zu entnehmen.

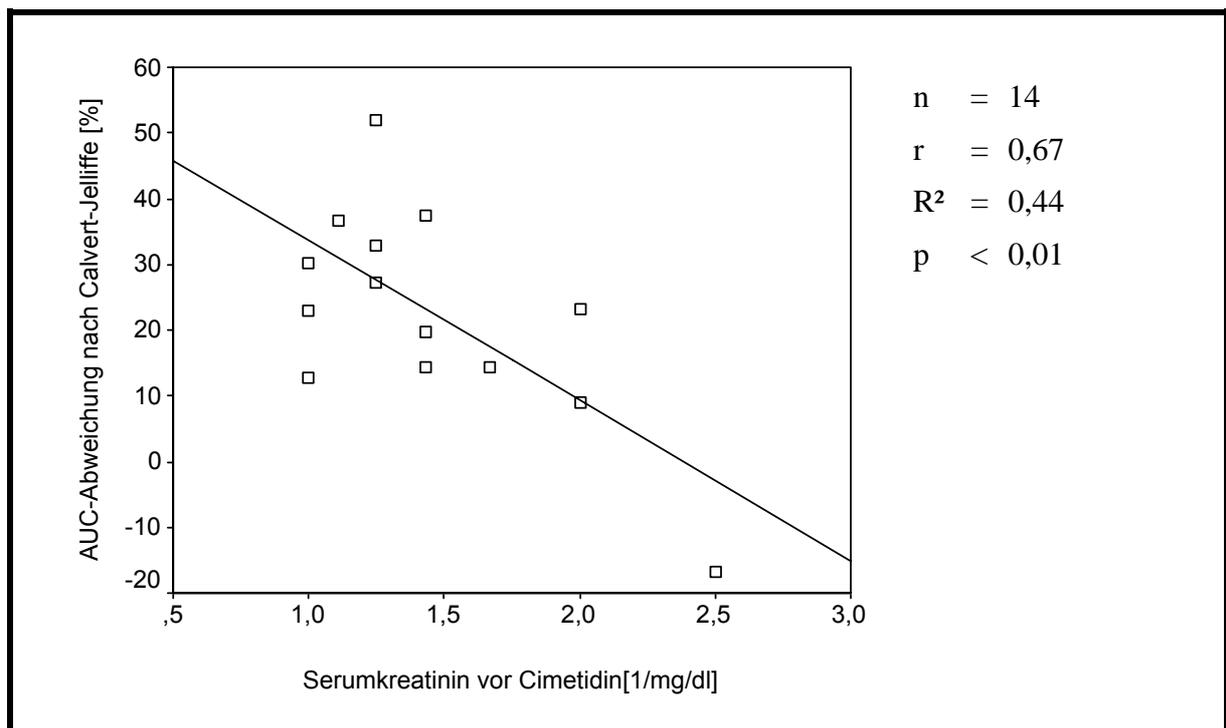
#### III. 4. 1. Gemeinsame Analyse für Frauen und Männer

n = 14	m/w	Alter	Größe	Gew.	LBM	BSA	Krea-1	Krea-2
<b>Cal-Urin</b>	-0,49	0,36	0,42	0,26	0,33	0,33		-0,53
<b>Cal-Cock-1</b>	-0,15	0,11	0,17	0,14	0,15	0,15	* -0,56	
<b>Cal-Cock-2</b>	-0,30	0,14	0,21	0,19	0,22	0,21		* -0,55
<b>Cal-Jell-1</b>	* -0,54	0,34	* 0,59	* 0,59	* 0,60	* 0,60	** -0,67	
<b>Cal-Jell-2</b>	* -0,64	0,35	* 0,60	* 0,61	* 0,63	* 0,61		** -0,67
<b>Cal-Hall-1</b>	-0,41	0,26	0,40	0,41	0,42	0,41	* -0,65	
<b>Cal-Hall-2</b>	-0,53	0,27	0,42	0,43	0,46	0,43		* -0,65
<b>Chat-1</b>	* 0,59	-0,29	* -0,55	* -0,57	* -0,60	* -0,57	-0,11	
<b>Chat-2</b>	0,44	-0,23	-0,51	* -0,54	* -0,54	* -0,54		-0,13
* und ** zeigen das Signifikanzniveau von 0,05 beziehungsweise 0,001 an								

**Tab. 12:** Zusammenhang zwischen den verschiedenen kalkulierten Carboplatin-Ziel-AUCs und verschiedenen relevanten klinischen Parametern der Patienten, ausgedrückt durch den empirischen Korrelationskoeffizienten r

Die Carboplatin-AUC-Abweichungen, welche durch den Gebrauch der Calvert-Formel in Verbindung mit der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin entstehen, zeigen mit keinem der klinischen Parameter einen signifikanten Zusammenhang. Für die Kombination Calvert-Cockcroft/Gault besteht ein signifikanter Zusammenhang jeweils nur in Bezug auf die Serumkreatininwerte in der Weise, daß die AUC-Abweichung mit steigendem Serumkreati-

Wert zunimmt (aus oben bereits erwähnten Gründen wurde auch hier mit dem reziproken Kreatininwert gerechnet, daher die negative Korrelation). Wird in der Calvert-Formel die Kreatinin-Clearance-Berechnung nach Jelliffe verwendet, so zeigt sich sowohl mit als auch ohne Cimetidin-Gabe eine signifikante Zunahme der Carboplatin-AUC-Abweichung mit dem Ansteigen des Körpergewichts, der Körpergröße, der Körpermagermasse, der Körperoberfläche und vor allem mit der Zunahme des Serumkreatinins (siehe Abbildung 35).

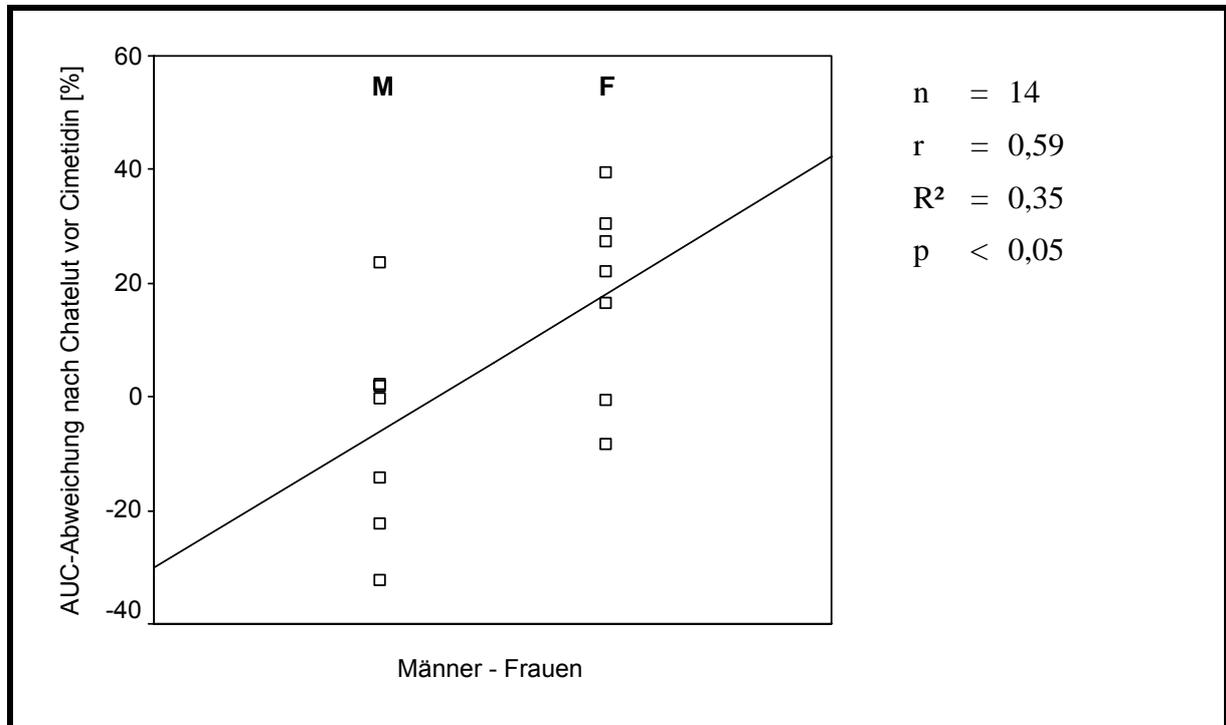


**Abb. 35:** Beziehung zwischen der durch die Kombination Calvert-Jelliffe bedingten prozentualen Carboplatin-AUC-Abweichung und dem Serumkreatininwert jeweils vor Cimetidin-Gabe

Die Kombination der Calvert-Formel mit der Kreatinin-Clearance nach Hallynck zeigt wie die Cockcroft/Gault-Gleichung nur eine Zunahme der AUC-Abweichung mit steigendem Serumkreatininwert, sowohl vor als auch nach Cimetidin-Gabe.

Für die Methode nach Chatelut läßt sich kein Zusammenhang zwischen AUC-Abweichung und Serumkreatininwert nachweisen. Die Abweichung nimmt mit sinkendem Körpergewicht und Körpermagermasse signifikant zu. Eine Korrelation besteht hier zwischen dem

Geschlecht der Patienten und der AUC-Abweichung (siehe Abbildung 36), was auch bereits im Stabdiagramm (siehe Abbildung 34) auffällig war. Die Carboplatin-AUC-Abweichung ist bei der Schätzmethode nach Chatelut bei Frauen größer.



**Abb. 36:** Beziehung zwischen der durch die Methode nach Chatelut bedingten AUC-Abweichung und dem Geschlecht

### III. 4. 1. Getrennte Analyse für Frauen und Männer

Wird die Regressionsanalyse zwischen der prozentualen Carboplatin-AUC-Abweichung und verschiedenen klinisch relevanten Patientenparametern getrennt nach den Geschlechtern durchgeführt, so zeigt sich bei einer kleinen Patientenzahl jeweils nur ein statistisch relevanter Zusammenhang. Bei den Frauen steigt die AUC-Abweichung vor Cimetidin-Gabe nach der Methode von Chatelut mit zunehmendem Serumkreatininwert an ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ). Im Falle der Männer nimmt die Carboplatin-AUC-Abweichung bedingt durch die Kombination Calvert/Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin mit der Körpergröße zu ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ).

### III. 5. Optimierung der Carboplatin-AUC-Prädiktion durch Anpassung des Serumkreatininwertes

Die vorangegangenen Ausführungen zeigen eindrucksvoll eine signifikante, systematische Überschätzung der Carboplatin-Ziel-AUC im Vergleich zur tatsächlich gemessenen AUC durch alle hier vorgestellten Verfahren mit Ausnahme der Chatelut-Formel ohne Cimetidin-Gabe. Da sich alle AUC-Prädiktionsmethoden neben verschiedener anderer Patientenparameter immer - wenn auch auf unterschiedliche Art und Weise - eines Serumkreatininwertes bedienen, stellt sich die Frage, ob der Fehler, welcher bei den verschiedenen Labormethoden zur Messung des Serumkreatinins gemacht wird, nicht durch eine Formelanpassung reduziert werden kann. Im folgenden soll das für die in unserem Hause gebrauchte kinetische alkalische Pikrinsäure-Methode - der modifizierten Jaffé-Reaktion - untersucht werden.

Wie oben ausführlich dargestellt führen die häufig verwendete Jaffé-Reaktion sowie die sich von ihr ableitenden, weiterentwickelten Kreatinin-Meßmethoden zu einer Überschätzung des Serumkreatininwertes, was seinerseits eine Unterschätzung der Kreatinin-Clearance mit nachfolgender Carboplatin-Unterdosierung (entspricht einer AUC-Überschätzung) bedingt.

Die folgenden Untersuchungen sollen nun die Frage beantworten, ob nicht durch die Subtraktion eines noch näher zu definierenden Wertes von dem durch das Zentrallabor der Klinik gemessenen Serumkreatininwertes eine bessere, mit einer geringeren Carboplatin-AUC-Überschätzung einhergehende AUC-Prädiktion gelingen kann. Es war hierzu nötig die unterschiedlichen Verfahren zur Kreatinin-Clearance-Bestimmung bezüglich der Cimetidin-Gabe, welche wie bereits ausgeführt zu abweichenden Kreatininwerten führt, getrennt zu behandeln.

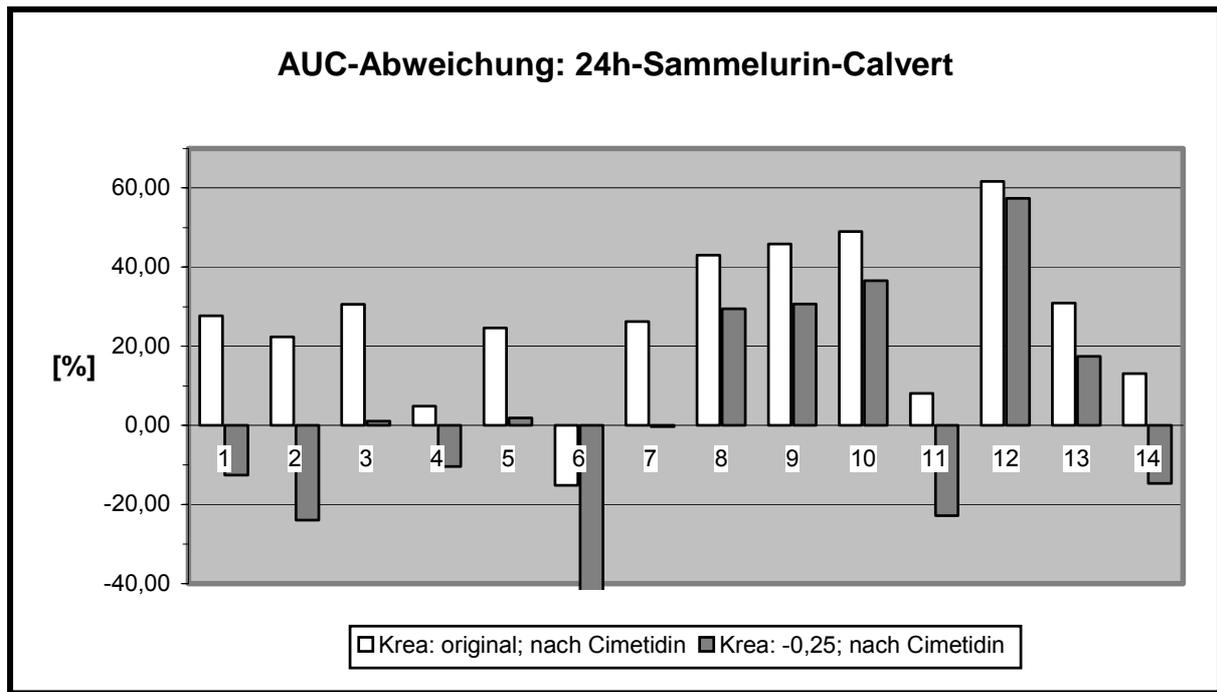
Die nachfolgenden Tabellen 13 und 14 zeigen die Auswirkungen eines jetzt verringerten Serumkreatininwertes auf die Carboplatin-AUC-Abweichung für die einzelnen Prädiktionsverfahren zunächst ohne Cimetidin-Gabe (Tabelle 13) und dann mit Cimetidin-Gabe (Tabelle 14) im Vergleich zu den jeweiligen originalen Serumkreatininwerten. In den Abbildungen 37 - 41 sind die Veränderungen für jedes Verfahren mit und ohne Cimetidin-Gabe in Form von Stabdiagrammen zusammengefaßt.

prozentuale AUC-Abweichung: originales vs. modifiziertes Kreatinin ohne Cimetidin								
n = 14	Calvert/Cock		Calvert/Jell		Calvert/Hall		Chatelut	
Kreatinin	org.	-0,15	org.	-0,15	org.	-0,1	org.	-0,05
<b>F-1</b>	9,71	-22,2	9,09	-23,1	-5,77	-28,3	-0,54	-11,1
<b>F-2</b>	28,9	3,91	23,2	-4,25	17,5	0,07	30,5	23,1
<b>F-3</b>	18,8	-2,86	14,5	-8,65	3,27	-12,8	16,5	9,38
<b>F-4</b>	19,4	10,7	12,6	2,73	6,41	-0,51	27,5	24,0
<b>F-5</b>	38,1	28,9	36,8	27,3	28,5	21,6	39,5	36,3
<b>F-6</b>	-7,86	-62,9	-16,9	-77,3	-25,9	-62,5	-8,45	-23,4
<b>F-7</b>	22,3	5,28	19,8	2,17	7,13	-5,76	22,2	16,6
<b>M-1</b>	27,9	11,1	37,5	23,3	23,9	13,0	-0,29	-7,63
<b>M-2</b>	17,0	1,29	27,1	13,7	12,7	2,38	-14,3	-21,5
<b>M-3</b>	43,9	33,1	51,9	42,8	42,3	35,4	23,5	18,7
<b>M-4</b>	15,0	-1,99	32,8	20,0	14,8	4,20	-22,4	-30,1
<b>M-5</b>	22,1	12,0	23,0	13,1	12,9	5,54	2,19	-2,61
<b>M-6</b>	25,2	15,1	30,3	21,1	19,0	11,9	1,83	-2,98
<b>M-7</b>	4,17	-17,9	14,3	-5,01	-3,21	-17,9	-32,1	-41,8
<b>Maximum</b>	43,9	33,1	51,9	42,8	42,3	35,4	39,5	36,3
<b>Minimum</b>	-7,86	-62,9	-16,9	-77,3	-25,9	-62,5	-22,4	-30,1
<b>Spannweite</b>	51,8	96,0	68,7	120,2	68,3	97,9	61,9	66,4
<b>Median</b>	20,8	4,60	23,1	7,90	12,8	1,23	2,01	-2,79
<b>Mittelwert</b>	20,3	0,97	22,6	3,42	11,0	-2,40	6,12	-0,93
<b>SD</b>	11,0	16,7	11,9	20,0	11,3	17,1	13,0	11,8
<b>VK [%]</b>	51,5	101,8	47,6	98,3	70,5	107,7	75,4	61,6

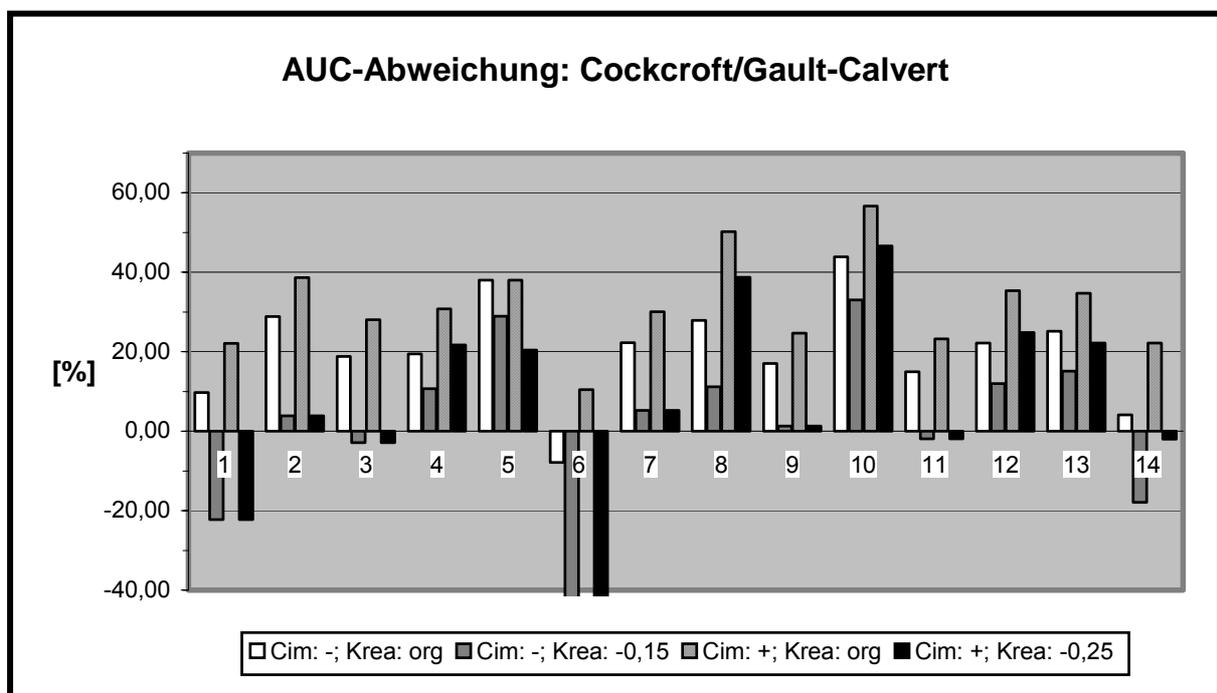
**Tab. 13:** Auswirkung des für die verschiedenen Carboplatin-AUC-Prädiktionsverfahren unterschiedlich modifizierten Serumkreatininwertes auf die prozentuale AUC-Abweichung im Vergleich zum Ergebnis bei ursprünglichem, nicht durch Cimetidin beeinflussten Serumkreatininwert

prozentuale AUC-Abweichung: originales vs. modifiziertes Kreatinin mit Cimetidin										
n = 14	Calvert/24-U		Calvert/Cock		Calvert/Jell		Calvert/Hall		Chatelut	
Kreatinin	org.	-0,25	org.	-0,25	org.	-0,25	org.	-0,2	org.	-0,2
<b>F-1</b>	27,7	-12,6	22,1	-22,2	21,6	-23,1	9,21	-28,3	15,4	-24,4
<b>F-2</b>	22,4	-24,0	38,6	3,91	33,9	-4,25	29,1	0,07	41,6	13,9
<b>F-3</b>	30,6	1,04	28,1	-2,86	24,4	-8,65	14,8	-12,8	27,8	0,79
<b>F-4</b>	4,86	-10,3	30,8	21,7	25,6	15,3	20,8	12,1	42,5	33,4
<b>F-5</b>	24,7	1,87	38,1	20,5	36,8	18,6	28,5	12,7	39,5	23,7
<b>F-6</b>	-15,2	-114,3	10,5	-62,9	3,29	-77,3	-3,95	-62,5	12,5	-43,3
<b>F-7</b>	26,2	-0,30	30,0	5,28	27,9	2,17	16,8	-5,76	31,3	10,1
<b>M-1</b>	43,1	29,4	50,3	38,8	56,3	46,6	47,7	38,5	34,4	20,9
<b>M-2</b>	45,9	30,7	24,6	1,29	33,6	13,7	20,8	2,38	-2,32	-29,7
<b>M-3</b>	48,9	36,6	56,7	46,7	62,5	54,1	55,6	47,7	43,3	31,6
<b>M-4</b>	8,10	-22,9	23,2	-1,99	39,0	20,0	23,0	4,20	-9,55	-38,9
<b>M-5</b>	61,7	57,4	35,4	24,9	36,1	25,7	28,3	19,0	23,2	10,5
<b>M-6</b>	31,0	17,5	34,7	22,2	39,0	27,6	29,5	19,0	17,1	1,83
<b>M-7</b>	13,1	-14,7	22,2	-2,06	30,0	8,85	16,4	-3,21	-4,15	-32,1
<b>Maximum</b>	61,7	57,4	56,7	46,7	62,5	54,1	55,6	47,7	43,3	33,4
<b>Minimum</b>	-15,2	-114,3	10,5	-62,9	3,29	-77,3	-3,95	-62,5	-9,55	-43,3
<b>Spannweite</b>	76,8	171,7	46,2	109,6	59,2	131,5	59,5	110,3	52,8	76,7
<b>Median</b>	26,9	0,37	30,4	4,60	33,7	14,5	21,9	3,29	25,5	5,96
<b>Mittelwert</b>	26,6	-1,75	31,8	6,65	33,6	8,53	24,0	3,08	22,3	-1,56
<b>SD</b>	16,4	29,6	11,9	19,0	14,4	21,2	13,8	18,8	14,6	13,4
<b>VK [%]</b>	56,9	111,1	37,5	96,1	42,8	85,7	56,2	98,1	59,3	59,4

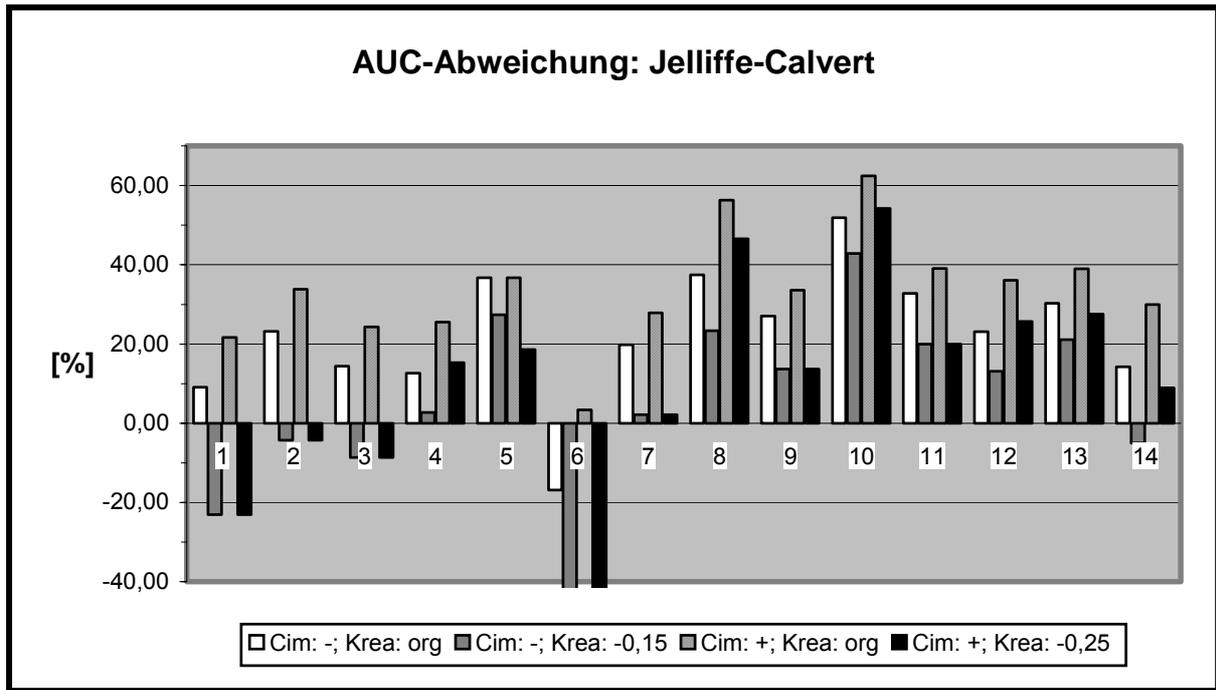
**Tab. 14:** Auswirkung des für die verschiedenen Carboplatin-AUC-Prädiktionsverfahren unterschiedlich modifizierten Serumkreatininwertes auf die prozentuale AUC-Abweichung im Vergleich zum Ergebnis bei ursprünglichem, durch Cimetidin beeinflussten Serumkreatininwert



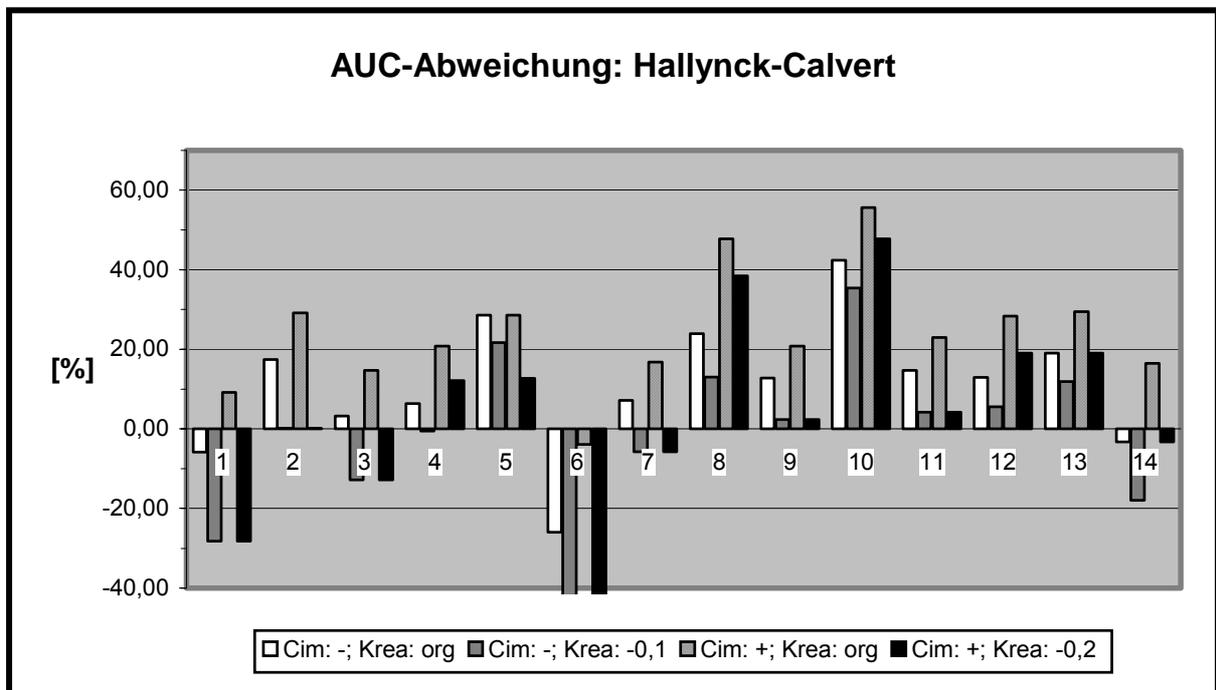
**Abb. 37:** Vergleich der Carboplatin-AUC-Abweichung bei Verwendung des originalen und des um 0,25 mg/dl erniedrigten Serumkreatininwertes auf Grundlage der Calvert-Methode und der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin



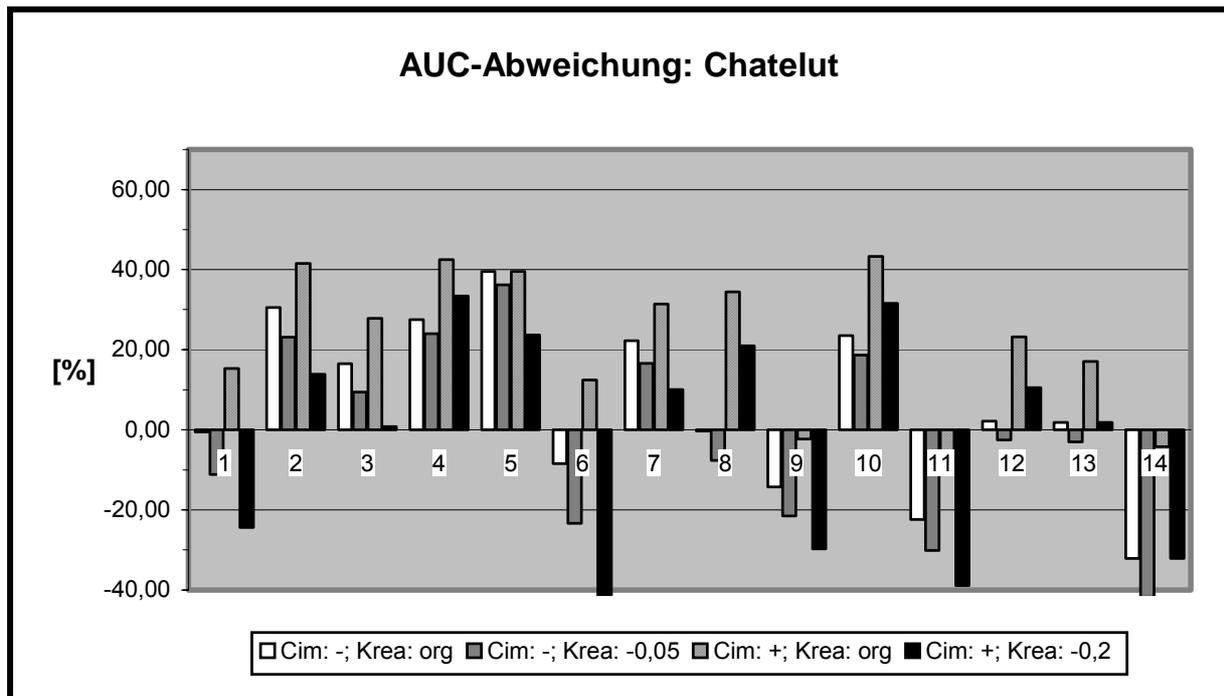
**Abb. 38:** Vergleich der Carboplatin-AUC-Abweichung bei Verwendung der originalen und der um 0,15 beziehungsweise 0,25 mg/dl erniedrigten Serumkreatininwerte auf Grundlage der Calvert-Methode und des Cockcroft/Gault-Nomogramms



**Abb. 39:** Vergleich der Carboplatin-AUC-Abweichung bei Verwendung der originalen und der um 0,15 beziehungsweise 0,25 mg/dl erniedrigten Serumkreatininwerte auf Grundlage der Calvert-Methode und des Jelliffe-Nomogramms



**Abb. 40:** Vergleich der Carboplatin-AUC-Abweichung bei Verwendung der originalen und der um 0,1 beziehungsweise 0,2 mg/dl erniedrigten Serumkreatininwerte auf Grundlage der Calvert-Methode und des Jelliffe-Nomogramms



**Abb. 41:** Vergleich der Carboplatin-AUC-Abweichung bei Verwendung der originalen und der um 0,05 beziehungsweise 0,2 mg/dl erniedrigten Serumkreatininwerte auf Grundlage der Chatelut-Methode

Ziel der im Ergebnis oben zusammengefaßten Untersuchung war eine größtmögliche Reduktion der mittleren Carboplatin-AUC-Abweichung für jedes Prädiktionsverfahren durch eine jeweils unterschiedliche Verringerung des originären Serumkreatininwertes. Dieser Verringerungsbetrag ergab sich aus der Berechnung mit sukzessive um 0,05 mg/dl kleineren Serumkreatininwerten. Es wurde für das betreffende Verfahren der Subtraktionsbetrag genommen, der für die Summe der Patienten die geringste Abweichung der Carboplatin-AUC bedingte. Die Verbalisierung der Ergebnisse erfolgt getrennt nach Cimetidin-beeinflußten beziehungsweise -unbeeinflußten Serumkreatininwerten.

### III. 5. 1. Auswirkung der Kreatininwert-Modifikation ohne Cimetidin

Wird die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault und nach Jelliffe mit einem um 0,15 mg/dl kleineren Wert im Vergleich zum tatsächlich im Serum gemessenen Kreatininwert berechnet und dieser dann jeweils in die Calvert-Formel eingesetzt, so läßt sich die mediane Überschätzung der Carboplatin-AUC von 20,8 auf 4,60 % für das Cockcroft/Gault-Nomo-

gramm und von 23,1 auf 7,90 % für die Jelliffe-Methode reduzieren. Es resultiert jedoch bei beiden Verfahren eine größere Streuung der Werte bedingt durch eine deutliche Zunahme der Carboplatin-Überdosierung bei Patientin Nummer sechs.

Für das Nomogramm nach Hallynck ist die Verringerung des Serumkreatininwertes um 0,1 mg/dl ausreichend um - in die Calvert-Formel eingesetzt - den Median der Carboplatin-AUC-Überschätzung von 12,8 auf 1,23 % zu senken. Zu einer ausgeprägten Carboplatin-Überdosierung kommt es ebenfalls nur bei Patientin Nummer sechs.

Wird die Carboplatin-AUC beziehungsweise die Carboplatin-Clearance nicht nach der Calvert-Formel sondern nach der Chatelut-Methode geschätzt, ist eine Modifikation des Serumkreatininwertes bei einer medianen Carboplatin-AUC-Überschätzung von nur 2,01 % prinzipiell nicht mehr nötig. Durch Reduktion des gemessenen Kreatininwertes um 0,05 mg/dl wird auch hier der Median gesenkt (-2,79 %), es kommt darüber hinaus zu einer Abnahme der Streuung.

Bei allen vier AUC-Prädiktionsmethoden ist die durch die Reduktion des Serumkreatininwertes erzielte Verringerung der prozentualen Carboplatin-AUC-Überschätzung - überprüft durch den Vorzeichenrangtest von Wilcoxon bei exakter, einseitiger Fragestellung - statistisch signifikant (für alle vier Verfahren:  $\alpha = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

### **III. 5. 2.      Auswirkung der Kreatininwert-Modifikation mit Cimetidin**

Da die Cimetidin-Gabe bereits zu einer Erhöhung der Serumkreatininwerte geführt hat, muß folglich der zu subtrahierende Wert bei allen AUC-Prädiktionsmethoden etwas höher gewählt werden. Wird der Calvert-Formel die im 24-Stunden-Sammelurin gemessene Kreatinin-Clearance sowie die Kreatinin-Clearance-Schätzung nach Cockcroft/Gault und Jelliffe zugrunde gelegt, so bedingt eine Reduktion des gemessenen Serumkreatininwertes um 0,25 mg/dl jeweils die geringste mediane prozentuale Überschätzung der Carboplatin-AUC. Für die gemessene Kreatinin-Clearance verringert sich die mediane AUC-Überschätzung um absolut 26,5 % von 26,9 auf 0,37 %, für Cockcroft/Gault und Jelliffe verringert sich die Überschätzung von 30,4 auf 4,60 % beziehungsweise von 33,7 auf 14,5 %. Hervorgerufen durch eine

erhebliche Carboplatin-Überdosierung der Patientin Nummer sechs resultiert bei allen drei Verfahren eine deutliche Zunahme der Wertestreuung.

Für das Nomogramm nach Hallynck ist mit Cimetidin-Gabe eine Verringerung des gemessenen Serumkreatininwertes um 0,2 mg/dl vorzunehmen um - eingesetzt in die Calvert-Formel - den Median der Carboplatin-AUC-Überschätzung von 21,9 auf 3,29 % zu senken. Analog der gleichen Methode ohne Cimetidin-Gabe kommt es auch hier bei Patientin Nummer sechs zu einer ausgeprägten Carboplatin-Überdosierung und konsekutiv zu einer höheren Streuung der Abweichungswerte.

Beim Verfahren zur Prädiktion der Carboplatin-Clearance nach Chatelut muß nach Cimetidin-Gabe der gemessene Serumkreatininwert um 0,2 mg/dl verringert werden, um den Median der prozentualen AUC-Abweichung von 25,5 auf 5,96 % zu senken, eine Zunahme der Streuung kann hierbei nicht beobachtet werden.

Auch hier ist bei allen fünf AUC-Prädiktionsmethoden die durch die Reduktion des Serumkreatininwertes erzielte Verringerung der prozentualen Carboplatin-AUC-Überschätzung - überprüft durch den Vorzeichenrangtest von Wilcoxon bei exakter, einseitiger Fragestellung - statistisch signifikant (für alle fünf Verfahren:  $\alpha = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

## IV. Diskussion

Chemotherapien mit Platinverbindungen, insbesondere mit dem vergleichsweise wenig toxischen Cisplatin-Derivat Carboplatin, sind in vielen kurativen und palliativen Therapieregimen nach wie vor die Methode der Wahl. Vor allem bei Bronchial-, Ovarial- und Zervixkarzinomen sowie bei verschiedenen Tumoren des Kopf- und Halsbereiches kommt das Zytostatikum Carboplatin zur Anwendung. So ist die Kombination aus Carboplatin und Taxol beim Ovarialkarzinom eine Standardtherapie (Jeyabalan et al. 2000). Gleiches gilt sowohl für das kleinzellige (Kakolyris et al. 2001, Thomas et al. 2001) als auch das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (Schiller et al. 2000).

Die hier vorgestellte Arbeit will einen Beitrag zu einer adäquaten, an die Nierenfunktion angepassten Dosierung des Zytostatikums Carboplatin leisten. Dem Haupteliminationsweg des Medikaments Rechnung tragend, wurde und wird derweil dessen traditionelle Dosierung, welche sich - wie in der Onkologie meistens üblich - an der Körperoberfläche oder dem Körpergewicht orientiert, zunehmend zugunsten pharmakokinetischer, an der Nierenfunktion ausgerichteter Dosierungsstrategien verlassen.

Durch die Arbeiten Calverts, Harlands, Koellers und ihrer Mitarbeiter wurde die renale Ausscheidung als wesentlicher Eliminationsweg des Carboplatins identifiziert. So sind innerhalb der ersten 48 Stunden nach Carboplatin-Applikation 65 % des Platins - zumeist als intaktes Medikament - im Urin nachweisbar (Calvert et al. 1982, Harland et al. 1984, Koeller et al. 1986). Die verbleibenden 35 % der gegebenen Carboplatin-Dosis werden irreversibel an Plasma- und Gewebsproteine gebunden und haben somit sowohl für die antineoplastische Wirkung auf der einen Seite als auch für die unerwünschten Wirkungen auf der anderen Seite keine Bedeutung. (Gormley et al. 1979, Takahashi et al. 1985, Calvert et al. 1993, Alberts und Garcia 1994).

Der renale Eliminationsmechanismus entspricht den Studien Harlands, Newells, van der Vijghs und ihren Mitarbeitern zufolge allein einer glomerulären Filtration. Eine tubuläre Reabsorption findet nicht statt, in der Summe zu vernachlässigen sind tubuläre Sekretionsmechanismen (Harland et al. 1984, Newell et al. 1987, van der Vijgh 1991). Hieraus läßt sich

ableiten, daß die Carboplatin-Exposition des Patienten im wesentlichen durch die zum Therapiezeitpunkt bestehende glomeruläre Filtrationsrate determiniert wird. In Anbetracht dieser Untersuchungen wird die enge Korrelation zwischen der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) des freien, nicht proteingebundenen Carboplatins - dem möglicherweise besten Maß für die Exposition eines Patienten gegenüber diesem Medikament - und der glomerulären Filtrationsrate verständlich. Die AUC des freien Carboplatins korreliert ihrerseits sehr eng mit den antineoplastischen Wirkungen und Nebenwirkungen, insbesondere der Thrombozytopenie. Auf der Grundlage dieser Zusammenhänge und der bis zu dreihundertprozentigen Carboplatin-AUC-Abweichung bei konventioneller, auf die Körperoberfläche bezogener Dosierung, resultierte ein erstes Nachdenken über alternative Dosierungsstrategien.

Egorin und Mitarbeiter entwickelten eine sich an dem zu erwartenden beziehungsweise zu tolerierenden Thrombozytennadir orientierende Carboplatin-Dosierung auf der Basis der vor Therapiebeginn bestehenden glomerulären Filtrationsrate des Patienten (Egorin et al. 1984). Wenngleich der Gebrauch dieser Formel gute Ergebnisse lieferte, so war der Thrombozytennadir als Ziel gerade im Hinblick auf Kombinationstherapien, zytostatisch vorbehandelte Patienten und die Hochdosis-Chemotherapie in Verbindung mit der Möglichkeit der Thrombozytensubstitution von untergeordnetem Interesse, so daß sich eine andere Dosiskalkulation durchsetzte, die AUC-Direktdosierung nach Calvert (Calvert et al. 1989).

Die Calvert-Formel macht es möglich, die Carboplatin-Dosis für eine gewünschte Ziel-AUC auf Grundlage der glomerulären Filtrationsrate als Maß für die renale Carboplatin-Elimination und des die extrarenale Elimination verkörpernden konstanten Summanden 25 zu berechnen. In der Literatur und der klinischen Praxis besteht derweil kein prinzipieller Zweifel an den Vorteilen dieser an die Nierenfunktion adaptierten Carboplatin-Dosierung (Calvert et al. 1992 und 1995, O'Brien et al. 1993, van Warmerdam et al. 1995 und 1996b, Lipp und Bokemeyer 1997, Chatelut et al. 2000).

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate wurde von Calvert und Mitarbeitern durch ein Radioisotopenverfahren, der <sup>51</sup>Cr-EDTA-Clearance, dem Goldstandard der GFR-Messung, vorgenommen. Dieses Verfahren ist in der klinischen Praxis aus Gründen des Aufwandes für Personal und Patienten sowie hohen Kosten nicht routinemäßig einsetzbar. Analog der Vorgehensweise bei anderen an die Nierenfunktion zu adaptierenden Medikamenten-Dosierungen schlugen mehrere Arbeitsgruppen vor, die glomeruläre Filtrationsrate durch die Krea-

tinin-Clearance zu ersetzen (Crawford und O'Rourke 1994, Calvert 1994, Calvert et al. 1995, van Warmerdam et al. 1995, Palackdharry 1996).

Eine exakte Bestimmung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin ist wegen multipler Verfahrensfehler und wegen eines nicht zu unterschätzenden Aufwandes auch schon eine Herausforderung, welcher man sich mit Hilfe der Substitution der Clearance-Messung durch Nomogramme zur Berechnung derselben entzog. So propagieren Teile der Carboplatin vertreibenden pharmazeutischen Industrie zur Schätzung der Kreatinin-Clearance den Einsatz des einfach anzuwendenden Nomogramms nach Jelliffe in einer darüber hinaus zum Zwecke der leichteren Handhabung noch modifizierten, aber dann bezüglich seiner Validität nicht geprüften Version.

Bei Medikamenten mit einer verhältnismäßig großen therapeutischen Breite mag es gegebenenfalls ausreichend sein, die Kreatinin-Clearance als Orientierung für die GFR zu verwenden, im Falle des Carboplatins - einem Zytostatikum mit einer dem gegenüber sehr geringen therapeutischen Breite - kam und kommt es durch diese Simplifizierung zu teilweise erheblichen Abweichungen von der Carboplatin-Ziel-AUC im Sinne von Über- und Unterdosierungen des Medikaments. Deshalb bestehen bei den sich mit dieser Thematik Beschäftigenden bereits divergierende Meinungen darüber, ob - und wenn, in welcher Art und Weise - die glomeruläre Filtrationsrate in der Calvert-Formel durch die Kreatinin-Clearance - gemessen oder berechnet - ersetzt werden kann.

Der Hauptgrund, weshalb die Kreatinin-Clearance der glomerulären Filtrationsrate nicht bedingungslos äquivalent gesetzt werden darf, besteht in einer glomerulären Kreatinin-Sekretion, die somit theoretisch immer zu einer die GFR um bis zu 40 % überschätzenden Kreatinin-Clearance führt. Gleiches gilt auch für die Nomogramme, die die Kreatinin-Clearance und eben nicht die GFR schätzen. Diese Unterscheidung ist bei der Betrachtung der in der Literatur vielfach betriebenen Äquivalentsetzung von GFR und Kreatinin-Clearance sicherlich keine Sophistik.

Durch den Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin läßt sich, wie die Arbeiten mehrerer Autoren zeigen, die tubuläre Kreatinin-Sekretion in Abhängigkeit von der applizierten Dosis vollständig unterdrücken, so daß ein Unsicherheitsfaktor der Kreatinin-Clearance-Messung prinzipiell eliminiert werden kann (Larson et al. 1980, Hilbrands et al. 1991, van Acker

et al. 1992, Kemperman et al. 1998). Bisher finden sich in der Literatur keine Studien, die die Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance als GFR-Substitut in der Calvert-Formel verwenden. Inwieweit die Cimetidin-Gabe überhaupt die Aussagegenauigkeit der hier untersuchten Nomogramme nach Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck bezüglich der GFR-Schätzung erhöht, ist bis dato nur für das Verfahren nach Cockcroft/Gault durch Ixkes und Mitarbeiter untersucht worden, welche eine deutliche Verbesserung der Einschätzung der GFR durch Cimetidin nachweisen konnten (Ixkes et al. 1997).

Um dem Dilemma, mit einer gemessenen oder berechneten Kreatinin-Clearance arbeiten zu müssen, zu entgehen, entwickelten Chatelut und Mitarbeiter ein Verfahren zur Prädiktion der Carboplatin-Clearance auf der Grundlage verschiedener Patientenparameter (Chatelut et al. 1995a). Eine Unterscheidung zwischen renaler und extrarenaler Carboplatin-Clearance wird jetzt nicht mehr gemacht, ein Serumkreatininwert wird jedoch auch hier benötigt und zwar an mathematisch einflußreicher Position innerhalb der Formel (vergleiche Abbildung 8).

Als Aufgabe kann somit formuliert werden: Vergleich der Vorhersagewirksamkeit für die Carboplatin-AUC der verschiedenen auf Messung oder Berechnung der Kreatinin-Clearance beruhenden Verfahren, außerdem deren Vergleich mit dem Schätzverfahren nach Chatelut, jeweils mit normalem und Cimetidin-modifiziertem Serumkreatininwert.

Um im folgenden Vergleiche der verschiedenen Verfahren zur Schätzung der Carboplatin AUC vornehmen zu können, war es zunächst nötig, ein valides Nachweisverfahren für Carboplatin im Serum der Patienten in dem hier zur Verfügung stehenden Labor zu etablieren.

In dieser Arbeit wird ein im Prinzip neues hochdruck-flüssigkeitschromatographisches Meßverfahren für Carboplatin vorgestellt. Nachgewiesen werden kann hierbei nur das nicht-proteingebundene, freie Carboplatin, welches aber auch ausschließlich für die antineoplastische Wirkung und die Nebenwirkungen verantwortlich ist. Daher liegt der Carboplatin-AUC-Prädiktion nach Calvert und der Carboplatin-Clearance-Schätzung nach Chatelut auch nur das Verhalten des freien Carboplatins zugrunde. Für eine umfassende pharmakokinetische Untersuchung ist zweifellos die Bestimmung aller Verbindungen eines applizierten Medikaments erforderlich, den Anspruch hieran stellt die vorliegende Arbeit nicht. Vielmehr stand die Entwicklung eines einfach anzuwendenden, zuverlässigen und mit einer für die Klärung der Fragestellung hinreichenden Präzision messenden Verfahrens im Vordergrund.

Die hier verwendete HPLC-Methode bedient sich - in Form eines Phosphatpuffers im Vergleich zu den bei den meisten anderen publizierten Meßverfahren zur Anwendung kommenden Acetonitril-Verbindungen - einer wenig toxischen flüssigen Phase (Gaver und Deeb 1986, Duncan et al. 1988, Tyczkowska et al. 1990). Die für die HPLC-Analyse nötige Aufbereitung der Blutproben ist schnell und ohne großen Aufwand durchführbar. Nach der Zentrifugation des Vollblutes wird das so gewonnene Plasma ultrazentrifugiert, das hierbei abgepreßte Plasmawasser wird direkt in den Eluenten aufgegeben. Die Retentionszeit des Carboplatins liegt bei unter sechs Minuten, somit ließe sich circa eine Stunde nach Infusionsende bereits die maximale Carboplatin-Konzentration im Patientenblut angeben.

Das konstant reproduzierbare Auftreten einer unbekanntes Plasmasubstanz genau zum Retentionszeitpunkt des Carboplatins läßt sich lösen, indem zunächst die Konzentration der interferierenden Substanz quasi als Carboplatin-Konzentration über die Peak-Fläche in der Leerprobe vor Infusionsbeginn berechnet wird. Dieser Wert muß dann bei jeder nachfolgenden Messung von dem Wert des Summen-Peaks aus Carboplatin und Fremdschubstanz subtrahiert werden, um die genaue Carboplatin-Konzentration zu erhalten. Bei kleineren Carboplatin-Konzentrationen im untersten Bereich der Empfindlichkeit ist diese Methode sicher ungenau. Die im Blut zu erwartenden Konzentrationen bei Standarddosierungen des Carboplatins liegen jedoch auch zum Zeitpunkt der letzten für das vorgesehene AUC-Berechnungsmodell nötigen Blutabnahme hoch genug, um nicht zu relevanten Fehlern zu führen.

Mit - inklusive der Leerprobe - fünf Blutabnahmen - es wurde, wie oben näher ausgeführt, ein Mittelweg zwischen den Single-Sample-Strategien und kompletten pharmakokinetischen Probenentnahme-Prozeduren gewählt - in einem Zeitraum von bis zu sieben Stunden ist die zusätzliche Belastung für den Patienten vergleichsweise noch gering. Somit kann neben den sich auf die Dosierung des Carboplatins beziehenden eigentlichen Ergebnissen der Arbeit eine valide und wegen des geringen zeitlichen sowie apparativen Aufwandes für ein kontinuierliches Drug-Monitoring geeignete hochdruck-flüssigkeitschromatographische Nachweismethode für das freie Carboplatin präsentiert werden.

Die in dieser Arbeit erhobenen pharmakokinetischen Daten stammen aus einem Patientenkollektiv, welches an einem histologisch gesicherten, inoperablen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom der Stadien III A bis IV erkrankt war. Die Patienten wurden mit einer palliativen Carboplatin-Taxol-Kombinations-Chemotherapie behandelt. Einen Tag nach Taxol-Applika-

tion in Form einer konstanten Dosis von  $140 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche erfolgte die Carboplatin-Gabe. Hierfür wurde die Dosis durch die Calvert-Formel unter Verwendung der Cimetidin-modifizierten Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin ermittelt.

Bei 14 Patienten (je sieben Frauen und sieben Männer) konnten Carboplatin-Blutproben für die hochdruck-flüssigkeitschromatographische Analyse gewonnen werden. Es schloß sich auf der Basis eines Ein-Kompartiment-Modells die Berechnung mehrerer pharmakokinetischer Größen - vor allem der AUC - des freien Carboplatins an. Alle in dieser Arbeit bestimmten pharmakokinetischen Parameter des nicht-proteingebundenen Carboplatins lassen sich sehr gut mit den Daten anderer in der Literatur beschriebener, umfangreicher Studien in Einklang bringen (Curt et al. 1983, Sharma et al. 1983, Harland et al. 1984, van Echo et al. 1984, Koeller et al. 1986, Gaver et al. 1986 und 1987, Elfering et al. 1986 und 1987, Lee et al. 1988, Oguri et al. 1988, Evans und Relling 1989, van der Vijgh 1991, Calvert et al. 1993).

Das mittlere Verteilungsvolumen des freien Carboplatins liegt, bezogen auf die Körperoberfläche mit  $10,2 \text{ l/m}^2$  genauso in den in der Literatur beschriebenen Referenzbereichen wie die Carboplatin-Eliminations-Halbwertszeit mit im Mittel 75 Minuten und die ebenfalls auf die Körperoberfläche normierte Carboplatin-Clearance mit einem Median von  $94,4 \text{ ml/min/m}^2$ . Die klinischen Daten der untersuchten Patienten füllen im wesentlichen das erwartete Spektrum eines an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom leidenden Patientenkollektivs aus. Insbesondere die mittlere nach Cockcroft/Gault geschätzte Kreatinin-Clearance vor Cimetidin-Gabe liegt mit  $115,1 \text{ ml/min}$  in einem Bereich, wie sie auch in anderen Studien hierfür angegeben wird.

Die Cimetidin-Dosis wurde, wie in der Literatur beschrieben, so gewählt, daß bei einer applizierten Menge von um die  $2.000 \text{ mg}$  Cimetidin, von einer kompletten Blockade der tubulären Kreatinin-Sekretion ausgegangen werden kann (Hilbrands et al. 1991, Kemperman et al. 1998). Da bei jedem an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zwecke der Cimetidin-Dosierung eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance durch das Nomogramm nach Cockcroft/Gault vorausging, stehen für die weitere Auswertung pro Patient zwei Serumkreatininwerte - je einer vor und einer nach der fünftägigen Cimetidin-Gabe - zur Verfügung. Wie erwartet bedingte die Cimetidin-Gabe im Gruppenvergleich ein signifikantes Ansteigen der Serumkreatininwerte von im Mittel  $0,15 \text{ mg/dl}$ .

Das Ansteigen des Serumkreatininwertes führte bei jedem der drei Nomogramme jeweils zu einer signifikant niedriger geschätzten endogenen Kreatinin-Clearance. Vor Cimetidin-Gabe errechnete sich nach Cockcroft/Gault ein medianer Wert von 115,1 ml/min, dieser sank bedingt durch den nach Cimetidin-Applikation höheren Kreatininwert um 22,2 auf 92,9 ml/min. Bei der Kalkulation nach Jelliffe sinkt der mittlere Wert um 17,3 ml/min von 106,9 auf 89,6 ml/min. Bei der Methode nach Hallynck resultiert eine um 21,1 ml/min niedriger berechnete Kreatinin-Clearance, was einem Rückgang von 128,9 auf 107,8 ml/min entspricht. Das Hallynck-Prädiktionsverfahren schätzt die endogene Kreatinin-Clearance im Mittel am höchsten ein, das nach Jelliffe errechnet die niedrigsten Werte der drei Methoden. Der Rückgang der kalkulierten Kreatinin-Clearance-Werte liegt jedoch bei allen drei Nomogrammen in der gleichen Größenordnung.

Zwischen der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin und deren Berechnungen zeigt sich hier ein enger Zusammenhang, welcher sich in einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,83$  für die Methode nach Cockcroft/Gault ausdrückt. Das Verfahren nach Hallynck erreicht mit  $r = 0,82$  eine ähnlich enge Beziehung zum Referenzverfahren, mit welchem die Jelliffe-Methode - ausgedrückt durch  $r = 0,79$  - nur geringfügig schwächer korreliert.

Die absolute Carboplatin-Dosis, welche den Patienten appliziert wurde, ist zuvor durch die Calvert-Formel mit Substitution der glomerulären Filtrationsrate durch die Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin berechnet worden. Wenn die applizierte Carboplatin-Dosis bekannt ist, kann nachträglich für jede gleichwie berechnete Kreatinin-Clearance eine Carboplatin-Ziel-AUC bestimmt werden, um das jeweilige Verfahren bezüglich seiner Prädiktionsgenauigkeit beim Einsatz in die Calvert-Formel mit der gemessenen Carboplatin-AUC zu vergleichen. Dieser Vergleich kann in der vorliegenden Arbeit allerdings nur über die prozentuale Abweichung erfolgen, zum einen, da aus klinischen Gründen schon unterschiedliche Carboplatin-Ziel-AUCs definiert worden sind, zum anderen, da sich durch die einmal vorgegebene applizierte Carboplatin-Dosis bei der Ziel-AUC-Bestimmung für die einzelnen anderen Kreatinin-Clearance-Berechnungen eine Vielzahl unterschiedlicher Ziel-AUC-Werte ergeben.

Das Spektrum der bei den Patienten gemessenen Carboplatin-AUCs liegt zwischen 4,12 und 8,74 mg/ml x min. Zwischen der gemessenen AUC und der nach der Calvert-Formel unter Verwendung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin berechneten Carboplatin-

AUC zeigt sich - ausgedrückt durch einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,24$  - kaum ein statistischer Zusammenhang. Die engste Beziehung mit der gemessenen AUC bei einem  $r$  von  $0,67$  vor und  $0,63$  nach Cimetidin-Gabe findet sich, wenn die nach Cockcroft/Gault geschätzte Kreatinin-Clearance in die Calvert-Formel eingesetzt wird. Ähnlich stark ausgeprägt ist der Zusammenhang bei Korrelationskoeffizienten von  $0,62$  beziehungsweise  $0,56$  auch zwischen der gemessenen und nach der nach Calvert geschätzten Carboplatin-AUC in Verbindung mit der nach Hallynck berechneten Kreatinin-Clearance vor und nach Cimetidin-Gabe. Im Vergleich der Nomogramme weist das Verfahren nach Jelliffe in Verbindung mit der Calvert-Gleichung bei einem  $r$  von  $0,56$  ohne und  $0,53$  mit Cimetidin-modifiziertem Serumkreatininwert die schwächste Korrelation auf.

Aufgrund der mathematischen Beziehung zwischen Carboplatin-Clearance, -Dosis und -AUC kann die Methode von Chatelut, welche zunächst der Schätzung der individuellen Carboplatin-Clearance dient, in ein Verfahren zur Prädiktion der Carboplatin-AUC überführt werden. Somit ist es dann auch möglich, die Calvert-Methode unter besonderer Berücksichtigung der verschieden gemessenen und berechneten Kreatinin-Clearances mit der Chatelut-Methode hinsichtlich der Qualität der AUC-Prädiktion zu vergleichen. Der statistische Zusammenhang, welcher zwischen der gemessenen und der nach Chatelut berechneten Carboplatin-AUC besteht, liegt bei einem  $r$  von  $0,46$  vor und  $0,55$  nach Cimetidin-Einnahme hier im Bereich der Kombination Calvert-Jelliffe.

Die prozentualen Abweichungen der erwarteten von der gemessenen Carboplatin-AUC liegen sowohl für die Calvert-Methode unter Verwendung der Nomogramme nach Cockcroft/Gault und Jelliffe anstelle der GFR als auch für die Formel nach Chatelut jeweils vor Cimetidin-Gabe in den in der Literatur beschriebenen Bereichen. Für das Kreatinin-Clearance-Schätzverfahren nach Hallynck und für alle Berechnungen, denen hier ein Cimetidin-modifizierter Serumkreatininwert zugrunde liegt, finden sich bislang keine Vergleichsangaben.

Gleichwie in dieser Arbeit die glomeruläre Filtrationsrate innerhalb der Calvert-Formel substituiert wird, im Mittel resultiert immer eine systematische Überschätzung der Carboplatin-AUC. Das Ausmaß der Carboplatin-Unterdosierung differiert jedoch zwischen den einzelnen Verfahren zur Messung beziehungsweise zur Berechnung der Kreatinin-Clearance. Wenn zunächst die Abweichungen bei einem nicht durch Cimetidin veränderten Serumkreatininwert betrachtet werden, so zeigt sich bei der Verwendung des Nomogramms nach Jelliffe eine

mittlere Überschätzung der Carboplatin-AUC um 23,1 % im Vergleich zu 20,8 % für die Methode nach Cockcroft/Gault. Das hier neu untersuchte Verfahren nach Hallynck überschätzt die AUC im Median nur noch um 12,8 %, den etablierten Verfahren gegenübergestellt, kann somit die AUC-Fehleinschätzung um circa 10 % reduziert werden.

Werden den oben genannten Nomogrammen die Cimetidin-modifizierten Serumkreatininwerte zugrunde gelegt, so kommt es zu einer weiteren - analog der Abnahme der Kreatinin-Clearance - signifikanten Überschätzung der Carboplatin-AUC. Diese beläuft sich für das Berechnungsmodell nach Cockcroft/Gault im Median auf jetzt 30,4 %, für das Verfahren nach Jelliffe wird ein Anstieg auf 33,7 % verzeichnet. Auch für die Methode nach Hallynck kommt es zu einer weiteren Zunahme der AUC-Überprädiktion um ebenfalls etwa 10 % auf 21,9 %. Die im 24-Stunden-Sammelurin gemessene Kreatinin-Clearance bedingt eine mediane AUC-Überschätzung von 26,9 %.

Im Vergleich mit allen durch die Calvert-Formel berechneten Carboplatin-Ziel-AUCs liefert das Verfahren nach Chatelut eindeutig die geringsten Abweichungen von der anvisierten AUC. Ohne Cimetidin-Gabe resultiert eine mittlere Überschätzung der Carboplatin-AUC von gerade 2,01 %, so daß hier nicht mehr von einem systematischen Fehler gesprochen werden kann; die Streuung der Abweichung von der Ziel-AUC liegt in der gleichen Größenordnung, wie andere die Prädiktionsgenauigkeit der Chatelut-Formel evaluierende Arbeitsgruppen sie in der Literatur angeben (van Warmerdam 1996a, Wada et al. 1996). Durch die Cimetidin-bedingte Erhöhung des Serumkreatininwertes resultiert auch bei der Methode nach Chatelut eine AUC-Überschätzung von jetzt 25,5 %. Wenngleich natürlich eine Modifikation des Serumkreatininwertes, welche die Aussagefähigkeit der Kreatinin-Clearance bezüglich der glomerulären Filtrationsrate verbessern soll, bei einem Verfahren, das ohne eine Kreatinin-Clearance arbeitet, unsinnig ist, so zeigt sich aber doch, wie sensibel die Berechnung Chateluts auf einen sich ändernden Kreatininwert reagiert - ein Sachverhalt, welcher in der weiteren Diskussion noch Bedeutung erlangen wird.

Neben dem wichtigsten Ergebnis dieser Arbeit, der systematischen Carboplatin-AUC-Überschätzung durch alle Substitutions-Versuche der GFR innerhalb der Calvert-Formel, können aber noch Unterschiede für die einzelnen, die Kreatinin-Clearance messenden oder berechnenden Verfahren bezüglich des Ausmaßes der AUC-Abweichung angegeben werden:

Die Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin ist neben der Überschätzung der Carboplatin-AUC mit dieser auch kaum korreliert, so daß dieses Verfahren nach den hier präsentierten Ergebnissen von allen Methoden am wenigsten geeignet ist, um eine präzise individuelle Carboplatin-Dosierung zu garantieren. Alle drei Nomogramme, welche die Kreatinin-Clearance schließlich nur schätzen sollen, liefern auf der Grundlage des gleichen Serumkreatininwertes, der auch bei der Messung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin verwendet wird, trotzdem ein besseres Ergebnis. Dieses Resultat überrascht, vor allem bedenkend, daß es in der Natur jeglicher Nomogramme liegt, zunehmend ungenauer zu sein, je weiter sich bestimmte, für die Kalkulation benötigte Patientenparameter, wie zum Beispiel das Körpergewicht oder die Körpergröße, von der statistischen Norm des der Entwicklung des jeweiligen Nomogramms zugrunde liegenden Probandenkollektivs entfernen.

Die Ursache für das schlechte Abschneiden der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin liegt wohl in der Störanfälligkeit der Methode selbst. So kann eine unvollständige Urinsammlung durch Verluste bei der Defäkation, eine nicht komplette Blasenentleerung oder aber auch simples Vergessen des Urinsammelns neben bakteriologischen Abbauprozessen des Kreatinins im Sammelgefäß bei nicht korrekter Lagerung zu teilweise erheblich verfälschten Ergebnissen führen. Wenn es bereits unter Studienbedingungen - und die Cimetidin-modifizierte Kreatinin-Clearance war schließlich einer der Anstöße der Arbeit - nicht gelingt, eine Kreatinin-Clearance-Messung mit validem Ergebnis zu erzielen, dann kann diese, für Patienten und Pflegepersonal aufwendige Methode nicht als routinemäßiges Substitut der glomerulären Filtrationsrate in der Calvert-Formel empfohlen werden.

In veröffentlichten Arbeiten, in denen die Carboplatin-Dosierung auf Grundlage der AUC-Direktdosierung nach Calvert vorgenommen wird, findet sich zunehmend häufiger das Nomogramm nach Jelliffe als Ersatz für die glomeruläre Filtrationsrate. Ob die Berechnung in ihrer ursprünglichen oder in der von der Carboplatin vertreibenden pharmazeutischen Industrie empfohlenen Version durchgeführt wurde, ist dabei selten eruierbar. Dieser Arbeit liegt die modifizierte Berechnung zugrunde, wie sie auch in der Pharmawerbung beziehungsweise in der wissenschaftlichen pharmazeutischen Information dem Kliniker bei der Durchführung der AUC-Dosierung nach Calvert angeraten wird. Werden die drei hier untersuchten Nomogramme untereinander bezüglich ihrer AUC-Prädiktionsgenauigkeit verglichen, so schneidet aber gerade das Verfahren nach Jelliffe am schlechtesten ab.

Es zeigt sich für das Nomogramm nach Jelliffe eine deutliche Zunahme der Carboplatin-AUC-Überschätzung mit einer steigenden Körpergröße, vor allem aber mit einem steigenden Körpergewicht. Mit größer werdendem Serumkreatininwert vergrößert sich die Carboplatin-Unterdosierung ebenfalls. Der Grad der AUC-Überschätzung scheint bei den Frauen nicht so ausgeprägt zu sein wie bei den Männern; es soll hier nochmals Erwähnung finden, daß Jelliffe seine Berechnungen nur anhand der Daten von Männern entwickelte und um die Formel auch für Frauen - die geringere Muskelmasse bedenkend - geltend zu machen, a posteriori 10 % vom Ergebnis subtrahierte. Auf seine Richtigkeit ist diese Annahme aber nie geprüft worden. Für die Methode nach Cockcroft/Gault gilt bezüglich der frauenspezifischen Herleitung das gleiche, nur wurden bei ihnen 15 % vom Endergebnis subtrahiert. Vielleicht läßt sich deswegen hier kein Geschlechtsunterschied nachweisen. Mit steigenden Serumkreatininwerten nimmt auch bei Cockcroft/Gault die AUC-Überschätzung zu, wenn auch weniger ausgeprägt als bei Jelliffe.

Hallynck und Mitarbeiter legten dem von ihnen entwickelten Verfahren zur Schätzung der Kreatinin-Clearance nicht das Körpergewicht, sondern die Körpermagermasse zugrunde. Da die Körpermagermasse in einem engeren Zusammenhang mit dem tatsächlichen Verteilungsvolumen des Carboplatins im Körper steht, war es von Interesse, dieses Verfahren im Hinblick auf die AUC-Prädiktion durch die Calvert-Formel den anderen beiden Nomogrammen gegenüberzustellen. Die AUC-Überschätzung bei nicht Cimetidin-modifiziertem Serumkreatininwert fällt hierbei um circa 10 % geringer aus als bei dem Gebrauch der Nomogramme nach Cockcroft/Gault und Jelliffe. Neben der Zunahme der AUC-Überschätzung mit steigendem Kreatininwert gibt es keinen weiteren Zusammenhang zwischen Carboplatin-Unterdosierung und klinischen Patientendaten. Somit erreicht die Calvert-Formel in dieser Arbeit ihre beste Carboplatin-AUC-Prädiktion, wenn die glomeruläre Filtrationsrate durch die nach Hallynck geschätzte Kreatinin-Clearance substituiert wird. Es soll an dieser Stelle jedoch nicht verschwiegen werden, daß das Verfahren nach Hallynck - bedingt durch das Ablesen der altersabhängigen renalen Kreatinin-Exkretionsrate in einer Tabelle und durch mehrere Rechenschritte - etwas aufwendiger ist als die beiden anderen Berechnungsmethoden.

Wenngleich die Prädiktionmethode nach Chatelut im Mittel die angestrebte Carboplatin-AUC erreicht und damit dem Verfahren nach Calvert unter Zugrundelegen der hier berechneten und gemessenen Kreatinin-Clearances deutlich überlegen ist, so lassen sich doch einige Zusammenhänge zwischen der AUC-Abweichung und einigen Patientendaten aufzeigen. Bei

einem kleineren Körpergewicht wird die AUC eher überschätzt. Da die Frauen in dieser Studie deutlich leichter waren als die Männer, erklärt dies wahrscheinlich den Geschlechtsunterschied bezüglich der erreichten Carboplatin-AUC, welche bei Frauen analog dem Körpergewicht niedriger lag als erwartet. Entgegen den anderen Methoden läßt sich bei der Chatelut-Formel kein systematischer Zusammenhang zwischen der AUC-Abweichung und dem Serumkreatininwert nachweisen.

Daß es bei der Calvert-Formel, gleich welches Verfahren zur Berechnung oder Messung der Kreatinin-Clearance anstatt der glomerulären Filtrationsrate verwendet wird, zu einer systematischen Carboplatin-AUC-Überschätzung kommt, ist evident. Dieser bis zu dreißigprozentige Fehler findet sich in der Literatur häufig, genauso wird aber mehrfach auch von einer Carboplatin-AUC-Unterschätzung im Sinne einer Überdosierung berichtet, wenn die Calvert-Formel zur AUC-Direktdosierung gebraucht wird. Das hier präsentierte Ergebnis soll im Hinblick auf das Ausmaß der Abweichung aber nicht unkommentiert in den durch die Literatur abgesteckten Rahmen eingeordnet werden. Schließlich hatten die vor der Aufnahme der Studie angestellten theoretischen Überlegungen dazu geführt, daß durch den Ersatz der glomerulären Filtrationsrate in der Calvert-Formel, wegen der Überschätzung der GFR durch die Kreatinin-Clearance, eine Carboplatin-Überdosierung zu erwarten sei, was schließlich auch von einigen Arbeitsgruppen reportiert wurde (Sorensen et al. 1993, Creaven et al. 1996).

Die Cimetidin-Applikation sollte die durch die Kreatinin-Sekretion im distalen Tubulus bedingte Unzulänglichkeit der Kreatinin-Clearance bezüglich der GFR-Schätzung beseitigen und damit die erwartete Carboplatin-Überdosierung vermeiden; diese ließ sich aber bereits bei den mit nicht Cimetidin-modifizierten Serumkreatininwerten berechneten Nomogrammen hier nicht nachweisen, so daß die Cimetidin-Gabe nur zu einer weiteren Zunahme der Carboplatin-Unterdosierung führte. Die möglichen Ursachen dafür, daß sich die bei der Planung der Studie gemachten theoretischen Annahmen in den Ergebnissen der Arbeit so nicht wiederfinden, sollen im folgenden besprochen werden. Erst dann kann für den Leser nachvollziehbar und verständlich das hier gefundene Ergebnis mit den zahlreichen, scheinbar widersprüchlichen Daten in der Literatur verglichen und transparent gemacht werden.

Zunächst stellt sich die Frage, inwieweit der systematische Fehler der Carboplatin-Unterdosierung nicht durch die Art und Weise der Lagerung der beim Patienten gewonnenen Carboplatin-Blutproben und deren Messung nur vorgetäuscht wird, denn durch einen Substanzver-

lust bei unsachgemäßer Lagerung der Blutproben oder bei einem systematischen Meßfehler im Rahmen des hier verwendeten hochdruck-flüssigkeitschromatographischen Verfahrens könnte natürlich ein falsch zu niedriger Carboplatin-Wert bedingt sein, der damit das unerwartete Ergebnis hinreichend erklärte.

Um ein größtmögliches Maß an Vergleichbarkeit zu garantieren, sollten die Patientenproben an einem Tag in einem Ansatz gemessen werden. Hierfür war es geboten, die Proben adäquat auch für eine längere Zeit zu lagern. Daß es nach einer Lagerungsdauer von 14 Tagen bei nur  $-20\text{ °C}$  zu einem Carboplatin-Verlust in der Probe kommt, ist bereits nachgewiesen worden (Gaver und Deeb 1986). Erkmen und Mitarbeiter zeigten, daß sich dieser Substanzverlust über eine Lagerungszeitdauer von mehr als drei Monaten bei  $-70\text{ °C}$  nicht beobachten läßt (Erkmen et al. 1995). Auf die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe stützt sich die hier bei dieser Temperatur vorgenommene Lagerung der Patientenproben, so daß an dieser Stelle der Methode nicht von einem systematischen Carboplatin-Verlust ausgegangen werden kann.

Die bei der Entwicklung der hochdruck-flüssigkeitschromatographischen Meßmethode definierte Wiederfindungsrate des Carboplatins von annähernd 100 %, die Ergebnisse der Qualitätskontrolle der Meßmethode sowie die einmal hergestellte, bei der Analyse eines jeden Patienten immer mitgeführte Standardprobe mit einer festgelegten Carboplatin-Konzentration machen eine systematisch zu niedrige Bestimmung des freien, nicht-proteingebundenen Carboplatins als Ursache für das abweichende Gesamtergebnis ebenfalls sehr unwahrscheinlich. Diese Annahmen werden sichtlich auch dadurch unterstützt, daß die AUC-Prädiktion nach Chatelut hier nicht zu einer systematischen AUC-Überschätzung führt.

Mehrere Arbeitsgruppen, die sich mit der Carboplatin-AUC-Direktdosierung befaßten, beobachteten bei den häufig durchgeführten Kombinationstherapien mit Carboplatin und Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) - wie auch im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung wurde die Carboplatin-Applikation am Tag nach der Paclitaxel-Gabe vorgenommen - daß es - parallel zur systematischen AUC-Überschätzung bei der Verwendung der Calvert-Formel - zu einer deutlich geringer ausgeprägten Carboplatin-induzierten Thrombozytopenie kam als bei Carboplatin-Monotherapien (Bunn und Kelly 1995, Kearns et al. 1995, Natale 1996, Kearns und Egorin 1997, Huizing et al. 1997, van Warmerdam et al. 1997).

Zunächst wurde bezüglich dieses Phänomens die These formuliert, daß die Paclitaxel-Gabe die Pharmakokinetik des Carboplatins im Sinne eines Sequenzeffektes alteriere. Therapieregime, bei denen daraufhin die Applikationssequenz der beiden Zytostatika gewechselt wurde, führten jedoch zu den gleichen Ergebnissen (van Warmerdam et al. 1997, Huizing et al. 1997, Siddiqui et al. 1997). Derzeit wird für dieses Phänomen ein protektiver Einfluß des Paclitaxels auf die Thrombozytopenie verantwortlich gemacht (Fujiwara K. et al. 2001, Kern et al. 2001); es handelt sich also nicht um eine pharmakokinetische, sondern um eine pharmakodynamische Medikamenteninteraktion, die somit die systematische Carboplatin-AUC-Überschätzung ebenfalls nicht zu erklären vermag. Interessant ist hierbei noch, daß die Arbeitsgruppen um Calvert und Nannan Panday, welche als einzige die glomeruläre Filtrationsrate und nicht eine Kreatinin-Clearance-Messung/-Berechnung verwendeten, wohl die geringere Thrombozytopenie beobachteten, nicht aber die Carboplatin-AUC zu hoch einschätzten, was sie folgern ließ, daß die GFR eben nicht einfach durch eine Kreatinin-Clearance ersetzt werden könne (Calvert 1997, Nannan Panday 1999a).

Wenn sich bei der Anwendung der Methode nach Chatelut, die hier und in anderen Arbeiten in ihrer Originalversion gebraucht wird, keine systematische Carboplatin-AUC-Abweichung findet, diese aber dann häufig auftritt, wenn in der Calvert-Formel nicht wie im Original die glomeruläre Filtrationsrate durch die  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-Clearance bestimmt wird, sondern durch unterschiedlich zustande gekommene Kreatinin-Clearances ersetzt wird, dann stellt sich die Frage, ob der gesuchte Fehler nicht im Bereich der Nierenfunktionsdiagnostik zu suchen ist. Die Autoren, welche in ihren Arbeiten die  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-Clearance für die GFR-Messung benutzten, fanden keine systematische AUC-Abweichung, was prinzipiell für eine gute Prädiktionsqualität der Calvert-Formel spricht (Siddiqui et al. 1997).

Daß die Kreatinin-Clearance, bedingt durch die tubuläre Kreatinin-Sekretion, nicht der glomerulären Filtrationsrate entspricht und diese daher - bei eingeschränkter Nierenfunktion sogar um bis zu 60 % - überschätzt, wurde bereits dargestellt. Daher überrascht das hier präsentierte Ergebnis auf den ersten Blick um so mehr. Um trotzdem eine Ursache für die AUC-Abweichung im Bereich der Nierenfunktionsdiagnostik zu finden, muß eine Beleuchtung elementarer, im klinischen Alltag selbstverständlicher Vorgänge - der laborchemischen Bestimmung des Kreatinins im Serum und im Urin - erfolgen.

In den Laboratorien der meisten Kliniken werden für die Messung des Kreatinins im Blut - genauer im Plasma oder Serum, was keinen Unterschied macht - Verfahren verwendet, welche sich von einer mehr als ein Jahrhundert alten Reaktion ableiten, die nach ihrem Entdecker Jaffé benannt wird. Teilweise kommt diese Reaktion auch noch in ihrer nicht weiterentwickelten Form zur Anwendung. Das chemische Nachweisprinzip ist ausgesprochen einfach: Kreatinin reagiert in einem alkalischen Milieu direkt mit dem Salz der Pikrinsäure zu einem äquimolaren Komplex, was einen rot-orangen Farbumschlag der Lösung bedingt. Dieser Farbkomplex läßt sich dann zur Quantifizierung des Kreatinins verwenden.

Der durch die Pikrinsäure hervorgerufene Farbumschlag der Jaffé-Reaktion ist allerdings gerade im Plasma oder Serum nicht spezifisch für die Interaktion mit Kreatinin. Mehrere Plasmapbestandteile können ebenfalls mit der Pikrinsäure unter Generierung eines sehr ähnlichen Farbkomplexes reagieren, was dann zu einer Überschätzung der tatsächlich bestehenden Serumkreatininkonzentration von bis zu 20 % führt. Im Urin unterliegt die Jaffé-Reaktion einem weitaus geringeren Einfluß von Störgrößen als im Blut, so daß die Kreatinin-Konzentration im Urin nahezu richtig bestimmt wird. Daher resultiert bei einer konventionell durchgeführten Kreatinin-Clearance-Messung im 24-Stunden-Sammelurin bei Verwendung der Jaffé-Reaktion zunächst immer eine Unterschätzung der wirklichen endogenen Kreatinin-Clearance. Ist das Ausmaß der tubulären Kreatinin-Sekretion gleich dem Anteil des Farbumschlags, der nicht durch Kreatinin hervorgerufen wird, so wird in der Tat zufällig eine sehr gute Schätzung der glomerulären Filtrationsrate erreicht.

Die Serumkreatininwerte der in dieser Studie untersuchten Patienten wurden im Zentrallabor der klinischen Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ermittelt. Das Kreatinin-Nachweisverfahren, welches hierbei zur Anwendung kam, war die kinetische alkalische Pikrinsäure-Methode, durch deren Anwendung sich die systematische Kreatinin-Überschätzung im Serum im Vergleich zur originären Jaffé-Methode verringern, aber nicht aufheben läßt.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache läßt sich die in dieser Arbeit gefundene systematische Carboplatin-AUC-Unterschätzung wie folgt erklären: der Fehler der Überschätzung des Serumkreatininwertes durch das angewendete Nachweisverfahren ist in der Summe größer als der Fehler, welcher sich aus der tubulären Kreatinin-Sekretion ergibt, wenn die nicht Cimetidin-modifizierten Werte betrachtet werden. Somit können sich die bezüglich der Schätzung

der glomerulären Filtrationsrate in entgegengesetzte Richtungen weisenden Fehler nicht zu Null addieren. Bei den durch Cimetidin veränderten Kreatininwerten wird dann das Ausmaß der Carboplatin-AUC-Abweichung - unter der Voraussetzung einer vollständigen Blockade der tubulären Kreatinin-Sekretion - alleine durch den Grad der laborchemischen Serumkreatininüberschätzung bestimmt.

Die Literatur bietet - soweit retrospektiv noch nachvollziehbar unter besonderer Berücksichtigung der Serumkreatininmessung - ein großes Carboplatin-AUC-Abweichungsspektrum. Ohne nähere Angaben bezüglich der laborchemischen Kreatinin-Meßmethode finden folgende Arbeitsgruppen eine mehr oder weniger ausgeprägte Überschätzung der Carboplatin-AUC, wenn die glomeruläre Filtrationsrate in der Calvert-Formel durch eine Kreatinin-Clearance ersetzt wird:

Calvert selbst beschreibt mehrfach eine rund 10 - 30 prozentige Überschätzung der Carboplatin-AUC, wenn die GFR durch das Nomogramm nach Cockcroft/Gault oder Jelliffe ersetzt wird (Calvert 1997, Calvert et al. 1995 und 1999). Chatelut stellte für die Kombination Calvert-Cockcroft/Gault eine durchschnittliche AUC-Überschätzung von 16 % fest, mit zunehmender GFR kommt es dabei zu einer steigenden Carboplatin-Unterdosierung (Chatelut et al. 1997). Zwei Gruppen, welche ein dieser Arbeit ähnliches Patientenkollektiv von gleicher Größe untersuchten, fanden bei der Verwendung der im 24-Stunden-Sammelurin gemessenen Kreatinin-Clearance eine deutlich größere mittlere AUC-Überschätzung als bei dem Gebrauch der Formel von Chatelut, die maximale Überschätzung betrug bei 14 Patienten 22 %, versus zweimal mehr als 40 % für die Calvert-Formel (van Warmerdam et al. 1996a, Wada et al. 1996). Die Überschätzung der AUC beträgt für die Kombination Calvert-Cockcroft/Gault circa 10 % (van Warmerdam 1997). Der gleiche Wert findet sich bei zwei weiteren Arbeitsgruppen für die Kombination aus Calvert und gemessener Kreatinin-Clearance (Kearns et al. 1995, Carmichael et al. 1996). Für Carboplatin-Taxol-Kombinationsstudien wird ein Drug-Monitoring vorgeschlagen, da hier die GFR durch die berechnete Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault und Jelliffe immer überschätzt wurde (Nannan Panday et al. 1999b).

Bei einer geplanten Carboplatin-AUC von  $10 \text{ mg/ml} \times \text{min}$  fanden Shea und Mitarbeiter eine um fast 50 % kleinere gemessene AUC, als sie die GFR durch die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin substituierten, bei einer AUC von  $8 \text{ mg/ml} \times \text{min}$  lag der Fehler nur noch bei circa 20 %; eine andere Gruppe beobachtete für die gleiche Kalkulation der AUC 8

mg/ml x min eine mittlere Unterschätzung von 15 - 30 % (Shea et al. 1995, Leighton et al. 1995). Bei einer Carboplatin-Taxol-Kombination wurde unter Verwendung der Methode nach Calvert mit der berechneten Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault eine AUC von 7,5 mg/ml x min angestrebt, gemessen wurde eine mittlere AUC von 4,0 mg/ml x min - eine AUC-Überschätzung von ebenfalls fast 50 % (Langer et al. 1995).

Bei der Verwendung der Calvert-Formel in Verbindung mit dem Nomogramm nach Jelliffe wird - jedoch ohne Angabe der Kreatinin-Nachweismethode - nur einmal über eine gute Übereinstimmung zwischen gemessener und geplanter Carboplatin-AUC berichtet, anvisiert war hierbei eine AUC von 7 mg/ml x min (Bookman et al. 1996). Wurde eine gemessene Kreatinin-Clearance in die Calvert-Formel eingesetzt, so fanden sich nur einmal mit einer nicht beschriebenen (Okamoto et al. 1998a) und einmal mit einer kolorimetrischen Kreatinin-Meßmethode keine Abweichungen zwischen geschätzter und gemessener Carboplatin-AUC (Creaven et al. 1997).

In der Literatur findet sich die erste Beschreibung einer Carboplatin-Überdosierung durch die Calvert-Formel 1993, die Carboplatin-AUC wurde um 13 % unterschätzt (Sorensen et al. 1993). Bei der Substitution der GFR durch die gemessene Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin berichtet eine andere Arbeitsgruppe - ohne Angabe der Kreatinin-Meßmethode - von einer Carboplatin-Überdosierung, bei welcher sich eine um 15 % größere gemessene AUC im Vergleich zur berechneten Carboplatin-AUC fand (Creaven et al. 1996).

Mitte der neunziger Jahre begannen mehrere japanische Arbeitsgruppen, die Carboplatin-Dosierung mittels der Calvert-Formel vorzunehmen und diese dann bezüglich ihrer Prädiktionsqualität zu überprüfen. Im Jahre 1996 wurde erstmals über das Risiko einer Carboplatin-Überdosierung berichtet, als anstelle der GFR die Kreatinin-Clearance verwendet wurde (Ando Y. et al. 1996). Zunächst war die Ursache für diese Abweichungen, welche bei den europäischen Studiengruppen darüber hinaus zumeist - wie oben gezeigt - noch in die andere Richtung wies, unklar. Es wurde die Frage aufgeworfen, ob nicht ethnische Unterschiede - Japaner sind unter anderem im Durchschnitt kleiner und leichter als Europäer - für das Versagen einer präzisen Carboplatin-AUC-Prädiktion durch die Calvert- und später auch die Chatelet-Formel verantwortlich gemacht werden können (Okamoto et al. 1998b).

Durch eine Fokussierung des Augenmerks auf die Rolle des Kreatinins als Marker der glomerulären Filtration rückte dann das laborchemische Nachweisverfahren für Kreatinin in den Mittelpunkt der weiteren Überlegungen. Wie sich herausstellte, kommen in Japan im Gegensatz zum europäischen Kontinent fast nur enzymatische Kreatinin-Meßmethoden zur Anwendung, was dann zu einer Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate mit einer konsekutiven Carboplatin-Überdosierung führt (Ando Y. et al. 1997, Minami et al. 1997). Das Ausmaß der Carboplatin-Überdosierung drückt sich in Zahlen wie folgt aus: die GFR-Substitution, durch das Nomogramm nach Cockcroft/Gault und die gemessene Kreatinin-Clearance, bedingt für beide Verfahren auf dem Boden der in der hier betrachteten Arbeit anvisierten Ziel-AUC von 5 mg/ml x min eine ähnlich ausgeprägte AUC-Unterschätzung von 13 beziehungsweise 12 % (Okamoto et al. 1998b). Ähnliche Ergebnisse werden noch von zwei weiteren japanischen Arbeitsgruppen berichtet (Fujiwara Y. et al. 1997, Ando Y. et al. 1997, Ando M. et al. 1998).

Für das Verfahren zur Prädiktion der Carboplatin-Clearance nach Chatelut finden die meisten europäischen Arbeitsgruppen im direkten Vergleich mit der Calvert-Formel bei der GFR-Substitution durch eine Kreatinin-Clearance eine geringere, in keinem Fall aber eine systematische AUC-Abweichung (Chatelut et al. 1995b, van Warmerdam 1996a, Wada et al. 1996, Nakamura et al. 1997, Izquierdo et al. 1997). Der Vergleich der Dosiskalkulation nach Chatelut und Calvert führt zu einer weiteren Erkenntnis: durch die Chatelut-Gleichung wird die Carboplatin-Clearance aus mathematischen Gründen immer etwas höher eingeschätzt als mit der Calvert-Formel in Verbindung mit dem Cockcroft/Gault-Nomogramm (Sridhara 1997). Schwächen gegenüber der Calvert-Gleichung weist die Prädiktionsmethode nach Chatelut dann auf, wenn die Carboplatin-Dosis bei Übergewichtigen zu berechnen ist (Bénézet et al. 1997). Zusammenhänge zwischen Gewicht und AUC-Abweichung werden, wie oben beschrieben, auch in dieser Arbeit gesehen.

Wird für die Kreatinin-Messung ein enzymatisches Verfahren verwendet, so resultiert auch bei der Dosiskalkulation durch die Chatelut-Methode eine Carboplatin-Überdosierung, wie im Falle der Calvert-Formel bei einer durch eine Kreatinin-Clearance substituierten glomerulären Filtrationsrate (Fujiwara Y. et al. 1997). Besonders evident ist dies im Falle der Kreatinin-Bestimmung durch die in Japan häufig verwendete PAP-Methode (Ando M. et al. 1998). Zwei Arbeitsgruppen weisen hierfür eine um 25 % höhere gemessene AUC im Vergleich zur geschätzten Carboplatin-AUC nach (Okamoto et al. 1998b, Ando M. et al. 2000).

Die hier präsentierten Ergebnisse stimmen bezüglich des Ausmaßes der Carboplatin-AUC-Überschätzung sehr gut mit denen einiger anderer europäischer Arbeitsgruppen überein, insbesondere kann hier auf eine Arbeit von van Warmerdam verwiesen werden, welcher ebenfalls an einem Patientenkollektiv von 14 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nahezu identische Abweichungswerte fand, als er die Calvert-Formel mit GFR-Substitution - zum einen durch die Kreatinin-Clearance-Messung und zum anderen durch das Cockcroft/Gault-Nomogramm - mit der Chatelut-Formel verglich (van Warmerdam et al. 1996a). Der Entwicklung der Chatelut-Formel liegt die Kreatinin-Messung durch die Ektachem-Methode zugrunde. Dieses Verfahren liefert wohl einen der in den meisten europäischen Laboratorien zur Anwendung kommenden kinetischen alkalischen Pikrinsäure-Methode ähnlichen Serumkreatininwert, was die der GFR-substituierten Calvert-Formel gegenüber bessere AUC-Prädiktion begründen mag. Wird die Carboplatin-Clearance mit der Chatelut-Methode auf der Grundlage eines enzymatisch bestimmten Serumkreatininwertes berechnet, so ergibt sich ebenfalls eine Carboplatin-Überdosierung. Auch im Falle der Chatelut-Gleichung ist die Art und Weise der Kreatinin-Messung von elementarer Bedeutung (Canal et al. 1998).

Abschließend soll in dieser Arbeit eine Möglichkeit aufgezeigt werden, wie sich der Fehler einer zu niedrig geschätzten glomerulären Filtrationsrate durch die mit zu hohem Serumkreatininwert berechnete beziehungsweise gemessene Kreatinin-Clearance verringern läßt. Dafür wird abhängig vom jeweiligen Verfahren der Kreatinin-Clearance-Berechnung oder -Messung ein um einen bestimmten Betrag reduzierter Serumkreatininwert verwendet.

Werden die Nomogramme nach Cockcroft/Gault und Jelliffe mit einem um 0,15 mg/dl reduzierten und dabei nicht Cimetidin-modifizierten Serumkreatininwert berechnet und dann als Substitut der glomerulären Filtrationsrate in der Calvert-Formel verwendet, so läßt sich die mediane Überschätzung der Carboplatin-AUC eindrucksvoll jeweils um circa 15 % reduzieren. Die AUC-Überschätzung beträgt dann für die Cockcroft/Gault-Formel nur noch 4,60 %, im Vergleich zu 7,90 % bei der Jelliffe-Gleichung. Da die Cimetidin-bedingte Blockade der tubulären Kreatinin-Sekretionsmechanismen bereits zu höheren Serumkreatininwerten geführt hat, muß hier ein größerer Betrag vom Meßergebnis des Cimetidin-modifizierten Kreatininwertes subtrahiert werden. Eine Reduktion des Wertes um 0,25 mg/dl senkt die mittlere AUC-Überschätzung für das Verfahren nach Cockcroft/Gault und Jelliffe um etwa 25 % auf 4,60 % beziehungsweise um knapp 20 % auf 14,5 %. Durch Reduktion des Kreatininwertes kommt es

jedoch bei allen Verfahren zu einer Zunahme der Streuung der prozentualen AUC-Abweichung.

Wird die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin ebenfalls mit einem um 0,25 mg/dl erniedrigten Serumkreatininwert berechnet, so verringert sich die mediane Carboplatin-AUC-Überschätzung um mehr als 25 % auf nur noch 0,37 %.

Die Überschätzung der Carboplatin-AUC war im Vergleich der Kreatinin-Clearances bei dem Verfahren nach Hallynck am geringsten, daher war hier eine Reduktion des gemessenen Serumkreatininwertes von 0,1 mg/dl vor beziehungsweise 0,2 mg/dl nach Cimetidin-Modifikation ausreichend, um im ersten Fall die AUC-Unterschätzung um über 10 % auf 1,23 % und im zweiten Fall um fast 20 % auf 3,29 % zu senken.

Wie diese Ergebnisse zeigen, ist es möglich, den durch die GFR-Substitution in der Calvert-Formel entstehenden systematischen Fehler im Sinne einer Carboplatin-AUC-Überschätzung mittels einer Reduktion des gemessenen Serumkreatininwertes deutlich zu verringern. Daß von den Cimetidin-modifizierten Werten ein höherer Betrag subtrahiert werden muß, ist plausibel, warum aber zwischen den einzelnen Nomogrammen zur Schätzung der Kreatinin-Clearance ein Unterschied gemacht werden muß, ist zunächst nicht verständlich. Neben der sicherlich unterschiedlichen Datenverteilung der zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nötigen Patientenparameter in den betreffenden Kollektiven, aus welchen die jeweiligen Nomogramme entwickelt wurden, ist es von besonderer Bedeutung, daß in allen drei Verfahren eine unterschiedliche Methode der Messung des Serumkreatinins verwendet wurde.

Da im Urin erheblich weniger Nicht-Kreatinin-Farbstoffe als im Blut vorliegen, führen die verschiedenen Kreatinin-Meßmethoden zu unterschiedlichen Werten bei der Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin und konsekutiv auch bei den Nomogrammen zur Schätzung derselben. Jelliffe bediente sich bei der Entwicklung seines Nomogramms der Kreatinin-Nachweismethode nach Jaffé in ihrer nicht modifizierten, das Kreatinin im Blut am weitesten überschätzenden Form. Cockcroft/Gault und Hallynck verwenden neuere Methoden, bei denen der Einfluß der Nicht-Kreatinin-Farbstoffe schon geringer ausgeprägt ist. Werden in ein mit einem alten Kreatinin-Nachweisverfahren entwickeltes Nomogramm durch ein neues Meßverfahren bestimmte Kreatininwerte eingesetzt, so wird systematisch die Kreatinin-Clearance besser - also höher - geschätzt. Umgekehrt läßt sich

feststellen, daß ein durch die Jaffé-Reaktion bestimmter Serumkreatininwert, eingesetzt in das Nomogramm nach Cockcroft/Gault, zu einer weiteren Unterschätzung der wirklichen Kreatinin-Clearance führt.

Es ist folglich für die Carboplatin-AUC-Prädiktion nicht bedeutungslos, mit welchem Kreatinin-Nachweisverfahren das jeweilige Labor arbeitet, wenn in der Calvert-Formel die glomeruläre Filtrationsrate durch eine gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ersetzt wird. Die Forderung, daß bei der Verwendung eines Nomogramms auch die Kreatinin-Nachweismethode zur Anwendung kommen sollte, welche seiner Entwicklung zugrunde liegt, läßt sich in der Praxis nicht umsetzen, daher kann auch keine allgemeingültige Empfehlung ausgesprochen werden, wie ein Kreatininwert beispielsweise bei der Verwendung der Hallynck-Gleichung als GFR-Substitut in der Calvert-Formel angepaßt werden muß, um eine bessere Carboplatin-AUC-Prädiktion zu erreichen. Bei der in dieser Untersuchung verwendeten Kreatinin-Meßmethode - der kinetischen alkalischen Pikrinsäure-Methode - gelingt die beste AUC-Schätzung für das obige Beispiel dann, wenn der nicht Cimetidin-modifizierte Serumkreatininwert vor Berechnung der Kreatinin-Clearance um 0,1 mg/dl reduziert wird. Bei den neueren enzymatischen, den Kreatininwert nicht überschätzenden Meßverfahren muß gegebenenfalls der Kreatininwert sogar erhöht oder durch eine Cimetidin-Gabe modifiziert werden, um eine Carboplatin-Überdosierung zu vermeiden.

In der Tat macht eine japanische Arbeitsgruppe den Vorschlag, den durch die PAP-Methode bestimmten Serumkreatininwert vor der Berechnung der Kreatinin-Clearance um 0,2 mg/dl zu erhöhen, um eine Carboplatin-Überdosierung zu vermeiden, wenn die Calvert-Formel verwendet wird (Ando Y. et al. 1997). Ein Jahr später wird die gleiche Vorgehensweise auch für die Chatelut-Formel empfohlen (Ando M. et al. 1998). In einer prospektiven Studie konnte für die Verwendung des um 0,2 mg/dl erhöhten Serumkreatininwertes eine Carboplatin-Überdosierung bei der Dosiskalkulation durch sowohl die Calvert- als auch die Chatelut-Formel praktisch ausgeschlossen werden (Ando M. et al. 2000).

In Europa trug eine Arbeitsgruppe dem Problem der Carboplatin-Überdosierung Rechnung indem eine Empfehlung ausgesprochen wurde, die Carboplatin-Ziel-AUC um 10 % niedriger anzusetzen, wenn in der Calvert-Formel eine GFR-Substitution durch eine Kreatinin-Clearance vorgenommen wird (van Warmerdam et al. 1995). Interessant dürfte ein neuer Ansatz der Arbeitsgruppe um Calvert sein: es wird versucht, durch die Bestimmung der Kreatininki-

nase in Verbindung mit der Messung des Serumkreatininwertes die Kreatinin-Clearance als adäquates Substitut der glomerulären Filtrationsrate innerhalb der Calvert-Formel zu etablieren. Im Vergleich mit der GFR-Bestimmung durch die  $^{51}\text{Cr}$ -ETDA-Clearance werden hierbei schon sehr gute Ergebnisse erzielt (Wright et al. 2001), die Prüfung dieser Methode an einem größeren Patientenkollektiv steht allerdings noch aus.

Im Ergebnisteil dieser Arbeit wurde zum Ende hin dargestellt, wie mit der Calvert-Formel durch eine Reduktion des gemessenen Serumkreatininwertes um unterschiedliche Beträge bei den jeweiligen Kreatinin-Clearances doch eine sehr gute AUC-Prädiktion gelingen kann. Die Gleichung nach Chatelut wurde hierbei ebenfalls mit veränderten Serumkreatininwerten berechnet, um aufzuzeigen, daß auch dieses Verfahren sehr sensibel auf sich geringfügig ändernde Werte reagiert, was in der einflußreichen Position des Kreatininwertes im Nenner der Formel begründet ist. Chatelut und Mitarbeiter bestimmten das Serumkreatinin mittels der Ektachem-Methode, welche den Kreatininwert im Serum nur geringfügig überschätzt. Der Einsatz von durch ältere Kreatinin-Meßmethoden ermittelten Serumkreatininwerten in die Chatelut-Gleichung würde zu einer Carboplatin-Unterdosierung durch eine Unterschätzung der tatsächlichen Carboplatin-Clearance führen. Es mag daher ein Zufall sein, daß die in dieser Arbeit verwendete Kreatinin-Meßmethode, die kinetische alkalische Pikrinsäure-Methode in Verbindung mit der Chatelut-Formel eine so exakte Carboplatin-AUC-Prädiktion bedingt.

Im Hinblick auf pharmakokinetisch orientierte Carboplatin-Dosierungsstrategien haben die vorausgegangenen Ausführungen die Bedeutung des Serumkreatininwertes ebenso wie seine Beeinflussbarkeit durch die Applikation des Histamin- $\text{H}_2$ -Rezeptorantagonisten Cimetidin deutlich werden lassen. Bei dem dieser Arbeit zugrundeliegenden umfangreichen Literaturstudium ist eine weitere, bisher nicht beachtete Fehlerquelle für AUC-Fehlberechnungen auffällig geworden, wenn die Carboplatin-Dosierung auf einem Kreatininwert beruht. Bei vielen onkologischen Therapien kam und kommt Cimetidin in unterschiedlichsten Dosierungen vor der eigentlichen Zytostatika-Applikation im Rahmen der Prämedikation zur Anwendung. Wird dies zum Beispiel am ersten Tag einer Kombinationstherapie in dieser Art durchgeführt und dann am zweiten Tag vor der Carboplatin-Applikation ein aktueller Serumkreatininwert bestimmt, um mit der Calvert-Formel die Dosis anhand der Ziel-AUC zu berechnen, so ergeben sich zum einen die Studienvergleichbarkeit unter Umständen erheblich einschränkende Ergebnisse und zum anderen Gefahren der Carboplatin-Unterdosierung, vor allem dann, wenn ältere Kreatinin-Nachweisverfahren verwendet werden.

Abschließend lassen sich für die Praxis der Carboplatin-Dosierung folgende Aussagen und Empfehlungen machen:

1. Jede der hier untersuchten, sich an der Pharmakokinetik des Carboplatins orientierenden Dosierungsstrategien ist der traditionellen, den Eliminationsweg des Medikaments nicht berücksichtigenden, sich auf die Körperoberfläche beziehenden Carboplatin-Dosierung überlegen. Im Hinblick auf viel ausgeprägtere Carboplatin-AUC-Schwankungen von bis zu 300 % mit allen ihren Konsequenzen der Unter- und Überdosierung für den Patienten ist die auf die Körperoberfläche bezogene Dosierung im Falle des Carboplatins ein Anachronismus und sollte unterbleiben.
2. Wenn die Calvert-Formel zur AUC-Prädiktion verwendet werden soll, so kann auf eine im 24-Stunden-Sammelurin gemessene Kreatinin-Clearance zugunsten eines Nomogramms verzichtet werden. Die gemessene Kreatinin-Clearance erreicht - wohl wegen der für Patienten und Personal aufwendigen und daher mit Fehlern behafteten Urinsammlung - keine besseren, wenn nicht sogar schlechtere Ergebnisse.
3. Gleich welche sich an der Pharmakokinetik des Carboplatins orientierende Dosierungsstrategie gewählt wird, die Methode der Kreatinin-Messung im Labor der betreffenden Klinik sollte bekannt sein, denn mit präziseren, vor allem neueren Methoden, welche das Kreatinin niedriger bestimmen, steigt das Risiko einer Carboplatin-Überdosierung. Bei zunehmender Überschätzung des Kreatinins im Serum durch ältere Nachweismethoden ist mit einer steigenden Carboplatin-Unterdosierung zu rechnen.
4. Der Einsatz der Cimetidin-modifizierten Kreatinin-Clearance in der Calvert-Formel als GFR-Substitut kann bei der Verwendung neuerer Kreatinin-Meßmethoden eine Carboplatin-Überdosierung vermeiden und die durch interindividuelle Schwankungen der tubulären Kreatinin-Sekretion bedingten AUC-Abweichungen eliminieren. Für das Nomogramm nach Cockcroft/Gault ist nachgewiesen, wie sich bei einer nur einmaligen Cimetidin-Gabe eine gute Schätzung der glomerulären Filtrationsrate erreichen läßt. (Ixkes et al. 1997)
5. Das von der Carboplatin vertreibenden pharmazeutischen Industrie für den Einsatz in der Calvert-Formel empfohlene Nomogramm nach Jelliffe in einer modifizierten Version - welches zweifellos am einfachsten anzuwenden ist - schneidet von allen Verfahren zur

Prädiktion der Carboplatin-AUC in dieser Arbeit unter der Verwendung der Kreatinin-Bestimmung mittels der kinetischen alkalischen Pikrinsäure-Methode am schlechtesten ab. Mit dieser Kreatinin-Meßmethode erreicht hier in dieser Studie die Chatelut-Formel eindeutig die beste AUC-Vorhersagegenauigkeit.

Interessant wäre die Durchführung einer Carboplatin-Dosierung mittels der Calvert-Formel, wenn der Serumkreatininwert durch die PAP-Methode bestimmt wird in Verbindung mit einer zuvor die tubuläre Kreatinin-Sekretion vollständig hemmenden Cimetidin-Applikation. Im Prinzip würde damit ein Schritt in die Richtung der Arbeitsgruppe um Ando und Ando gemacht, welche den mit der PAP-Methode gemessenen Kreatininwert um 0,2 mg/dl erhöhen. Wenngleich diese Vorgehensweise zu guten Ergebnissen führt, wird sie - entgegen der Cimetidin-Gabe - den interindividuellen Schwankungen der tubulären Kreatinin-Sekretion nicht gerecht. Eine suffizientere Substitution der  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-Clearance zur GFR-Bestimmung innerhalb der Calvert-Formel durch die Cimetidin-modifizierte, endogene Kreatinin-Clearance könnte somit kostengünstig gelingen.

## V. Zusammenfassung

Die Dosierung der meisten Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite orientiert sich in der Regel an der Körperoberfläche oder dem Körpergewicht eines Patienten. Im Falle des Zytostatikums Carboplatin haben dessen vergleichsweise einfachen pharmakokinetischen Eigenschaften zur Entwicklung alternativer Dosierungsstrategien geführt. Nach intravenöser Applikation liegt das Medikament im Blut eines Patienten zum einen in einer freien - Wirkungen und Nebenwirkungen konzentrationsabhängig allein bedingenden - und zum anderen in einer relativ konstanten, pharmakodynamisch bedeutungslosen, irreversibel proteingebundenen Form vor. Das freie Carboplatin wird ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration eliminiert. Wegen der engen Korrelation der Carboplatin-AUC mit den gewünschten therapeutischen Effekten aber auch genauso der dosislimitierenden Thrombozytopenie auf der einen Seite und der GFR auf der anderen Seite, war es Calvert möglich eine auf der präexpositionellen GFR eines Patienten basierende Formel zur AUC-Direktdosierung zu entwickeln. Wird die GFR in einigen Studien wie von Calvert auch durch ein Radioisotopenverfahren bestimmt, so finden sich kaum Abweichungen zwischen anvisierter und erreichter Carboplatin-AUC. Nicht akzeptable Kosten und Zeitaufwand lassen diese exakte GFR-Bestimmung im klinischen Alltag jedoch nicht zu. Die GFR in der Calvert-Formel durch die Kreatinin-Clearance - im 24-Stunden-Sammelurin gemessen oder anhand von Nomogrammen berechnet - substituierend, beobachten praktisch alle Arbeitsgruppen eine Carboplatin-Fehldosierung, bedingt durch eine AUC-Über- oder Unterschätzung von bis zu 50 % in beide Richtungen.

Die vorliegende Arbeit will einen Beitrag zur Optimierung der Carboplatin-Dosierung leisten. Es wird hier eine bisher nicht diskutierte Methode zur Abschätzung der GFR durch eine gemessene und durch die drei Nomogramme nach Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck berechnete Kreatinin-Clearance untersucht. Bedingt durch eine bis zu sechzig prozentige tubuläre Kreatinin-Sekretion überschätzt jede Kreatinin-Clearance die GFR mehr oder weniger deutlich, was dann zu einer Carboplatin-Überdosierung bei Anwendung der Calvert-Formel führt. Durch die orale Applikation des Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin kann die tubuläre Kreatinin-Sekretion dosisabhängig vollständig unterdrückt werden. 14 an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom der Stadien III A bis IV leidende Patienten wurden mittels einer Carboplatin-Taxol-Chemotherapie behandelt. Die Berechnung der Carbopla-

tin-Dosis erfolgte durch die Calvert-Formel, basierend auf der Cimetidin-modifizierten Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin. Zur Überprüfung der AUC-Prädiktionsqualität dieser neuen Methode sowie retrospektiv der drei Nomogramme zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck als GFR-Substitut in der Calvert-Formel war eine Messung der Carboplatin-Serumkonzentration erforderlich. Hierzu wird in dieser Arbeit ein neues hochdruck-flüssigkeitschromatographisches Verfahren zur Quantifizierung des freien Carboplatins vorgestellt, welches sich aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit und kurzen Analysedauer gut für ein kontinuierliches Drug-Monitoring eignet. Die verschiedenen mit der Calvert-Formel berechneten Carboplatin-AUCs werden darüber hinaus noch mit einem zweiten, neueren Verfahren zur Carboplatin-Clearance-Berechnung nach Chatelut verglichen, es bedarf hierbei nur noch eines Serumkreatininwertes und keiner Kreatinin-Clearance.

Die Cimetidin-Gabe bedingt einen signifikanten mittleren Kreatinin-Anstieg um 0,17 mg/dl, konsekutiv sinken die berechneten Kreatinin-Clearances im Mittel um etwa 20 ml/min ab. Die nur nach Cimetidin-Gabe im Sammelurin gemessene Kreatinin-Clearance überschätzt die Carboplatin-AUC im Mittel um 26,9 %. Das Nomogramm nach Cockcroft/Gault schätzt die AUC genauso wie das Verfahren nach Hallynck um etwa 20 % zu hoch ein, durch die Cimetidin-Gabe nimmt der Fehler jeweils um weitere 10 % zu. Die Hallynck-Berechnung bedingt eine mittlere AUC-Überprädiktion von 12,8 %, die mit Cimetidin auf 21,8 % ansteigt. Die Chatelut-Gleichung mit originärem Serumkreatininwert hätte im Vergleich zu allen durch die Calvert-Formel berechneten AUCs zu keiner relevanten Carboplatin-Unterdosierung geführt, die mittlere AUC-Überschätzung liegt bei gerade 2,01 %.

Da bereits die normalen Serumkreatininwerte eine Carboplatin-Unterdosierung hervorrufen, nimmt diese durch das Cimetidin weiter zu. Ursächlich für das Ergebnis dieser Arbeit und vieler anderer Studien ist die laborchemische Methode der Kreatinin-Messung. Die häufig zur Anwendung kommenden, sich von der Jaffé-Reaktion ableitenden Laborverfahren überschätzen das Kreatinin im Serum, nicht aber im Urin, die Kreatinin-Clearance wird folgerichtig unterschätzt, was auch für die Nomogramme zur Berechnung derselben gilt. Ist das Ausmaß der Kreatinin-Überschätzung durch die jeweilige Labormethode höher als die tubuläre Kreatinin-Sekretion, so resultiert, wie in dieser Arbeit, eine Carboplatin-Unterdosierung. Dieser Fehler läßt sich durch eine Reduktion des Serumkreatininwertes um einen - für jede hier untersuchte Kreatinin-Clearance - spezifischen Betrag verringern. So sinkt beispielsweise die

AUC-Überschätzung durch das Cockcroft/Gault-Nomogramm von 20,8 % auf 4,60 % ab, wenn die Berechnung mit einem um 0,15 mg/dl verringerten, nicht Cimetidin-modifizierten Wert durchgeführt wird. Die Studien einiger Arbeitsgruppen aus Japan, wo in der Regel neuere, enzymatische Kreatinin-Meßmethoden zur Anwendung kommen, weisen ausnahmslos eine Carboplatin-Überdosierung bei Verwendung der Calvert- oder der Chatelut-Formel nach. Hier wird vorgeschlagen, den Serumkreatininwert um 0,2 mg/dl zu erhöhen.

Jede der hier untersuchten, sich an der Pharmakokinetik orientierende Dosisfindung ist der konventionellen Dosierung, welche die Carboplatin-AUC um bis 300 % falsch schätzen kann, überlegen. Eine Messung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin scheint nicht nötig zu sein, die Nomogramme erreichen in dieser Arbeit deutlich bessere Ergebnisse. Das Verfahren nach Chatelut schneidet hier in Verbindung mit der kinetischen alkalischen Pikrinsäure-Methode zur Kreatinin-Messung am besten ab. In Kenntnis der im Labor einer Klinik zur Anwendung kommenden Kreatinin-Meßmethode beziehungsweise des Ausmaßes der durch diese bedingten Kreatinin-Überschätzung kann auf eine mögliche Carboplatin-Fehldosierung durch Anpassen des Kreatininwertes Einfluß genommen werden. Durch die Verwendung enzymatisch gemessener Cimetidin-modifizierter Serumkreatininwerte müßte sich eine optimale und zugleich kostengünstige Carboplatin-AUC-Prädiktion erreichen lassen. Anders als mathematische Veränderungen des Serumkreatininwertes trägt allein die Cimetidin-Gabe der interindividuellen Variabilität der tubulären Kreatinin-Sekretion Rechnung, denn wie diese Arbeit zeigt, nimmt durch Cimetidin - bedingt durch die Kreatinin-Meßmethode - zwar die AUC-Überschätzung zu, die Streuung der AUC-Abweichung hingegen ab.



## VI. Literatur

- Agarwal R (1993) *Creatinine clearance with cimetidine for measurement of GFR*. Lancet 341: 188
- Alberts DS, Garcia DJ (1994) *Total platinum dose versus platinum dose intensification in ovarian cancer treatment*. Semin Oncol 21 (suppl 2): 11-5
- Ando M, Minami H, Ando Y, Asai G, Kitagawa C, Shimono Y, Sakai S, Saka H, Shimokata K (1998) *Prospective validation of the formula using serum creatinine level by enzymatic method to calculate optimal carboplatin dosage*. Proc Am Soc Clin Oncol 17: 226a [A871]
- Ando M, Minami H, Ando Y, Saka H, Sakai S, Yamamoto M, Sasaki Y, Shimokata K, Hasegawa Y. (2000) *Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level*. Clin Cancer Res 6: 4733-3738
- Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Saka H, Shimokata K (1996) *Risk of carboplatin overdosing when creatinine clearance is used in the Calvert formula*. Proc Am Soc Clin Oncol 15: 179 [A369]
- Ando Y, Minami H, Saka H, Ando M, Sakai S, Shimokata K (1997) *Adjustment of creatinine clearance improves accuracy of Calvert's formula for carboplatin dosing*. Br J Cancer 76: 1067-1071
- Apple F, Bandt C, Prosch A, Erlandson G, Holmstrom V, Scholen J, Googins M (1986) *Creatinine clearance: enzymatic vs Jaffe determinations of creatinine in plasma and urine*. Clin Chem 32: 388-390
- Balcke P, Zazgornik J, Schmidt P, Kopsa H, Pils P (1979) *Einfluß von Cimetidin auf die Kreatinin-Clearance bei primär eingeschränkter Nierenfunktion*. Dtsch Med Wochenschr 104: 888
- Benaji B, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Goudaliez F, Mallevais ML, Cazin M, Gressier B, Cazin JC (1994) *Stability and compatibility of cisplatin and carboplatin with PVC infusion bags*. J Clin Pharm Ther 19: 95-100
- Bénézet S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, Canal P (1997) *How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients*. Ann Oncol 8: 607-609
- Bonsnes RW, Taussky HA (1945) *On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction*. J Biol Chem 158: 581-591
- Bookman MA, William P, McGuire WP, Kilpatrick D, Keenan E, Hogan WM, Johnson SW, O'Dwyer P, Rowinsky E, Gallion HH, Ozols RF (1996) *Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group*. J Clin Oncol 14: 1895-1902
- Bowers LD (1980) *Kinetic serum creatinine assays I. The role of various factors in determining specificity*. Clin Chem 26: 551-554

- Brandsteterova E, Kiss F, Chovancova V, Reichelova V (1991) *HPLC analysis of platinum cytostatics*. *Neoplasma* 38: 415-424
- Bunn PA Jr, Kelly K (1995) *A phase I study of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer: a University of Colorado Cancer Center study*. *Semin Oncol* 22 (suppl 9): 2-6
- Calvert AH (1994) *Dose optimisation of carboplatin in adults*. *Anticancer Res* 14: 2273-2278
- Calvert AH (1997) *A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of combination carboplatin/paclitaxel*. *Semin Oncol* 24 (suppl 2): 85-90
- Calvert AH, Boddy A, Bailey NP, Siddiqui N, Humphreys A, Hughes A, Robson L, Gumbrell L, Thomas H, Chapman F, Proctor M, Simmons D, Oakey A, Lind MJ, Sinha DV, Newell DR (1995) *Carboplatin in combination with paclitaxel in advanced ovarian cancer: dose determination and pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions*. *Semin Oncol* 22(suppl 5): 918
- Calvert AH, Ghokul S, Al-Azraqi A, Wright J, Lind M, Bailey N, Highley M, Siddiqui N, Lunec J, Sinha D, Boddy A, Roberts T, Fenwick J (1999) *Carboplatin and paclitaxel, alone and in combination: dose escalation, measurement of renal function, and role of the p53 tumor suppressor gene*. *Semin Oncol* 26 (suppl 2): 90-94
- Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Harrap KR (1985) *Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital*. *Cancer Treat Rev* 12 (suppl A): 51-57
- Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Jones AC, McElwain TJ, Raju S, Wiltshaw E, Smith IE, Baker JM, Peckham MJ, Harrap KR (1982) *Early clinical studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II*. *Cancer Chemother Pharmacol* 9: 140-149
- Calvert AH, Judson I, van der Vijgh WJF (1993) *Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity*. *Cancer Surv* 17: 189-217
- Calvert AH, Newell DR, Gore ME (1992) *Future directions with carboplatin: can therapeutic monitoring, high-dose administration, and hematologic support with growth factors expand the spectrum compared with cisplatin?* *Semin Oncol* 19 (suppl 2): 155-163
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E (1989) *Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function*. *J Clin Oncol* 7: 1748-1756
- Canal P, Chatelut E, Guichard S (1998) *Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy*. *Drugs* 56: 1019-1038
- Carmichael J, Allerheiligen S, Walling J (1996) *A phase I study of gemcitabine and carboplatin in non-small cell lung cancer*. *Semin Oncol* 23 (suppl 10): 55-59
- Chasson AL, Grady HJ, Stanley MA (1961) *Determination of creatinine by means of automatic chemical analyses*. *Am J Clin Pathol* 35: 83-88
- Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, Roché H, Houin G, Bugat R (1995a) *Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics*. *J Natl Cancer Inst* 87: 573-580
- Chatelut E, Canal P, Bugat R (2000) *Pharmacokinetics and individual dose adjustment of carboplatin*. *Bull Cancer* 87: 17-23

- Chatelut E, Chevreau C, Canal P (1997) *Re: Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics*. J Natl Cancer Inst 89: 261-262
- Chatelut E, Dezeuze A, Lavit M, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, Roche H, Houin G, Bugat R, Canal P (1995b) *Prediction of carboplatin clearance from morphological and biological patient characteristics*. Bull Cancer 82: 946-953
- Chatenoud L, Berrih S, Bene MC, Kreis H, Bach JF (1982) *The effects of immunomodulation on peripheral T cell subsets*. J Clin Immunol 2 (suppl 3): 61-66
- Cheung YW, Cradock JC, Vishnuvajjala BR, Flora KP (1987) *Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin and tetraplatin in commonly used intravenous solutions*. Am J Hosp Pharm 44: 124-130
- Cockcroft DW, Gault MH (1976) *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 16: 31-41
- Crawford J, O'Rourke MA (1994) *Vinorelbine (navelbine)/carboplatin combination therapy: dose intensification with granulocyte colony-stimulating factor*. Semin Oncol 21 (suppl 10): 73-78
- Creaven PJ, Raghavan D, Pendyala L, Loewen G, Kindler HL, Berghorn EJ Jr (1997) *Paclitaxel and carboplatin in early phase studies: Roswell Park Cancer Institute Experience in the subset of patients with lung cancer*. Semin Oncol 24 (suppl 12): 138-143
- Creaven PJ, Raghavan D, Perez RP, Pendyala L, Berghorn EJ Jr, Loewen G, Meropol NJ (1996) *Early phase studies with paclitaxel/low-dose carboplatin in patients with solid tumors*. Semin Oncol 23 (suppl 16): 26-31
- Crocker H, Shephard MDS, White GH (1988) *Evaluation of an enzymatic method for determining creatinine in plasma*. J Clin Pathol 41: 576-581
- Curt GA, Grygiel JJ, Corden BJ, Ozols RF, Weiss RB, Tell DT, Myers CE, Collins JM (1983) *A phase I and pharmacokinetic study of diamminecyclobutane-dicarboxylatoplatinum (NSC 241240)*. Cancer Res 43: 4470-4473
- DuBois D, BuBois EF (1916) *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. Arch Int Med 17: 863-871
- Duncan GF, Faulkner HC 3rd, Farmen RH, Pittman KA (1988) *Liquid chromatographic procedure for the quantitative analysis of carboplatin in beagle dog plasma ultrafiltrate*. J Pharm Sci 77: 273-276
- Egorin MJ (1995) *Further refinement of carboplatin dosing*. J Natl Cancer Inst 87: 555-556
- Egorin MJ, van Echo DA, Olman EA, Whitacre MY, Forrest A, Aisner J (1985) *Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum(II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum*. Cancer Res 45: 6502-6506
- Egorin MJ, van Echo DA, Tipping SJ, Olman EA, Whitacre MY, Thompson BW, Aisner J (1984) *Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function*. Cancer Res 44: 5432-5438

- Elferink F, van der Vijgh WJF, Klein I, ten Bokkel Huinink WW, Dubbelman R, McVie JG (1988) *Pharmacokinetics of carboplatin after intraperitoneal administration*. *Cancer Chemother Pharmacol* 21: 57-60
- Elferink F, van der Vijgh WJF, Klein I, Vermorken JB, Gall HE, Pinedo HM (1987) *Pharmacokinetics of diammine (1,1-cyclobutane dicarboxylato)platinum(II) (carboplatin) after intravenous administration*. *Cancer Treat Rep* 71: 1231-1237
- Elferink F, van der Vijgh WJF, Pinedo HM (1986) *On-line differential pulse polarographic detection of carboplatin in biological samples after chromatographic separation*. *Anal Chem* 58: 2293-2296
- Erkmen K, Egorin MJ, Reyno LM, Morgan R Jr, Doroshow JH (1995) *Effects of storage on the binding of carboplatin to plasma proteins*. *Cancer Chemother Pharmacol* 35: 254-256
- Evans WE, Relling MV (1989) *Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs*. *Clin Pharmacokinet* 16: 327-336
- Folin O (1904) *Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harne*. *Z Physiol Chem* 41: 223-224
- Folin O (1914a) *On the determination of creatinine and creatine in blood milk and tissues*. *J Biol Chem* 17: 475-481
- Folin O (1914b) *On the determination of creatinine and creatine in urine*. *J Biol Chem* 17: 469-474
- Fujiwara K, Yamauchi H, Suzuki S, Ishikawa H, Tanaka Y, Fujiwara M, Kohno I (2001) *The platelet-sparing effect of paclitaxel is not related to changes in the pharmacokinetics of carboplatin*. *Cancer Chemother Pharmacol* 47: 22-26
- Fujiwara Y, Takahashi T, Yamakido M, Ohune T, Tsuya T, Egorin MJ (1997) *Re: prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics*. *J Natl Cancer Inst* 89: 260-262
- Gault MH, Cockcroft DW (1975) *Creatinine clearance and age*. *Lancet* 27: 612-613
- Gaver RC, Colombo N, Green MD, George AM, Deeb G, Morris AD, Canetta RM, Speyer JL, Farmen RH, Muggia FM (1988) *The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients*. *Cancer Chemother and Pharmacol* 22: 263-270
- Gaver RC, Deeb G (1986) *High-performance liquid chromatographic procedures for the analysis of carboplatin in human plasma and urine*. *Cancer Chemother Pharmacol* 16: 201-206
- Gaver RC, George AM, Deeb G (1987) *In vitro stability, plasma protein binding and blood cell partitioning of <sup>14</sup>C-carboplatin*. *Cancer Chemother Pharmacol* 20: 271-276
- Ghazal-Aswad S, Calvert AH, Newell DR (1996) *A single-sample assay for the estimation of the area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve*. *Cancer Chemother Pharmacol* 37: 429-434
- Gormley PE, Bull JM, LeRoy AF, Cysyk R (1979) *Kinetics of cis-dichlorodiammine-platinum*. *Clin Pharmacol Ther* 25: 351-357
- Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD (1996) *Medizinische Statistik*. 11. Aufl, Blackwell, Berlin, Wien

- Hallynck TH, Soep HH, Thomis JA, Boelaert J, Daneels R, Dettli L (1981a) *Should clearance be normalised to body surface or to lean body mass?* Br J Clin Pharmacol 11: 523-526
- Hallynck TH, Soep HH, Thomis JA, Boelaert J, Daneels R, Fillastre JP, DeRosa F, Rubinstein E, Hatala M, Spousta J, Dettli L (1981b) *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine concentration based on lean body mass.* Clin Pharmacol Ther 30: 414-421
- Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Chadwick R, Calvert AH, Harrap KR (1984) *Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) in patients with normal and impaired renal function.* Cancer Res 44: 1693-1697
- Harms V (1998) *Biomathematik, Statistik und Dokumentation.* 7. Aufl, Harms-Verl, Kiel
- Harrap KR, Jones M, Wilkinson CR, Clink HMcD, Sparrow S, Mitchley BVC, Clarke SA, Veasy A (1980) *Antitumour, toxic and biochemical properties of cisplatin and eight other platinum complexes.* In: Prestayko AW, Crooke ST and Carter SK (Hrsg) *Cisplatin: Current Status und New Developements.* 193, Academic Press, New York
- Herrington D, Drusano GL, Smalls U, Standiford HC (1984) *False elevation in serum creatinine levels.* JAMA 252: 2962
- Higby DJ, Wallace HJ Jr, Albert D, Holland JF (1974) *Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumours.* J Urol 112: 100-104
- Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JFM, Koene RAP (1991) *Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration.* Kidney Int 40: 1171-1176
- Huizing MT, Giaccone G, van Warmerdam LJC, Rosing H, Bakker PJM, Vermorken JB, Postmus PE, van Zandwijk N, Koolen MGJ, ten Bokkel Huinink WW, van der Vijgh WJF, Bierhorst FJ, Lai A, Dalesio O, Pinedo HM, Veenhof CHN, Beijnen JH (1997) *Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and dose-sequencing study in patients with non-small-cell lung cancer.* J Clin Oncol 15: 317-329
- Ixkes MCJ, Koopman MG, van Acker BAC, Weber JA, Arisz L (1997) *Cimetidine improves GFR-estimation by the Cockcroft and Gault formula.* Clin Nephrol 47: 229-236
- Izquierdo MA, Sanchez A, Liort G, Moreno V, Rey M, Germa JR (1997) *Comparison of different methods for AUC dosing of carboplatin (CBDCA).* Proc Am Soc Clin Oncol 16: 204a [A714]
- Jaffé M (1886) *Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins.* Z Physiol Chem 10: 391-400
- Jelliffe RW (1973) *Creatinine clearance: bedside estimate.* Ann Int Med 79: 604
- Jelliffe RW, Jelliffe SM (1972) *A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine levels, age, sex, and weight.* Math Biosci 14: 17-24
- Jeyabalan N, Hirte HW, Moens F (2000) *Treatment of advanced ovarian carcinoma with carboplatin and paclitaxel in a patient with renal failure.* Int J Gynecol Cancer 10: 463-468
- Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, Goodlow JL, Tan S, Wiltshaw E (1992) *Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer.* J Clin Oncol 10: 520-528

- Kakolyris S, Mavroudis D, Tsavaris N, Souglakos J, Tsiafaki P, Kalbakis K, Agelaki S, Androulakis N, Georgoulas V (2001) *Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): a multicenter phase II study*. *Ann Oncol* 12: 193-197
- Kearns CM, Belani CP, Erkmen K, Zuhowski M, Hiponia D, Zacharski D, Engstrom C, Ramanathan R, Trenn MR, Aisner J, Egorin MJ (1995) *Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in combination*. *Semin Oncol* 22(suppl 12): 1-4
- Kearns CM, Egorin MJ (1997) *Considerations regarding the less-than-expected thrombocytopenia encountered with combination paclitaxel/carboplatin chemotherapy*. *Semin Oncol* 24 (suppl 2): 91-96
- Kemperman FAW, Silberbusch J, Slaats EH, Prins AM, Weber JA, Krediet RT, Arisz L (1998) *Estimation of the glomerular filtration rate in NIDDM patients from plasma creatinine concentration after cimetidine administration*. *Diabetes Care* 21: 216-220
- Kern W, Braess J, Friedrichsen S, Kaufmann CC, Schleyer E, Hiddemann W (2001) *Carboplatin pharmacokinetics in patients receiving carboplatin and paclitaxel/doxorubicin for advanced lung cancers: impact of age and renal function on area under the curve*. *J Cancer Res Clin Oncol* 127: 64-68
- Koeller JM, Trump DL, Tutsch KD, Earhart RH, Davis TE, Tormey DC (1986) *Phase I clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30-minute infusion*. *Cancer* 57: 222-225
- Kroll MH, Hagengruber C, Elin RJ (1984) *Reaction of picrate with creatinine and cephalosporins*. *Clin Chem* 30: 1664-1666
- Kubasik NP, Lisuzzo CW, Same DG, Sine HE, D'Souza JP (1984) *Multilayered film analysis: evaluation of ammonia and creatinine slides*. *Clin Biochem* 17: 15-18
- Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, Engstrom PF, Litwin S, Johnson S, Ozols RF (1995) *Paclitaxel by 24- or 1-hour infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: The Fox Chase Cancer Center Experience*. *Semin Oncol* 22 (suppl 9): 18-29
- Larsson R, Bodemar G, Kagedal B, Walan A (1980) *The effects of cimetidine (Tagamet®) on renal function in patients with renal failure*. *Acta Med Scand* 208: 27-31
- Lee EJ, Egorin MJ, van Echo DA, Cohen AE, Tait N, Schiffer CA (1988) *Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin in refractory adult leukemia*. *J Natl Cancer Inst* 80: 131-135
- Leighton JC, Langer CJ, Johnson S (1995) *A pharmacokinetic analysis of carboplatin in combination with paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer*. *Proc Am Assoc Cancer Res* 36: 235 [A1403]
- Liebig J (1847) *Kreatin und Kreatinin, Bestandtheile des Harns der Menschen*. *J Prakt Chem* 40: 288-292
- Lindback B, Bergman A (1989) *A new commercial method for the enzymatic determination of creatinine in serum and urine evaluated: comparison with a kinetic Jaffe method and isotope dilution-mass spectrometry*. *Clin Chem* 35: 835-837
- Lipp HP, Bokemeyer C (1997) *Individuelle Carboplatindosierung*. *Arzneimitteltherapie* 15(2): 42-48

- Los G, Nagel JD, McVie JG (1990) *Anti-tumor effect of cisplatin, carboplatin, mitroxastrone, and doxorubicin on peritoneal tumor growth after intraperitoneal and intravenous chemotherapy: a comparative study*. *Selective Cancer Ther* 6: 73-82
- Mandell EE, Jones FL (1953) *Studies in nonprotein nitrogen. III. Evaluation of methods measuring creatinine*. *J Lab Clin Med* 41: 323-334
- McCauley DL (1996) *High-dose chemotherapy with stem-cell rescue for the treatment of breast cancer*. *Am J Health Syst Pharm* 53: 521-534
- McElligott M (1978) *Impaired creatinine clearance after cimetidine*. *Lancet* 1: 99
- Minami H, Ando Y, Ando M, Sakai S, Saka H, Shimokata K (1997) *Overdosing of carboplatin (CBDCA) by creatinine clearance (Ccr)-based dosing and its adjustment*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 204a [A715]
- Nakamura T, Onishi Y, Kono T, Maeda T, Wada T, Hatae M (1997) *Evaluation of expected AUC of carboplatin (CBDCA) predicted by Chatelut's formula in comparison with Calvert's*. *Gan To Kagaku Ryoho* 24: 579-83
- Nannan Panday VR, van Warmerdam LJC, Huizing MT, Rodenhuis S, Schellens JHM, Beijnen JH (1999a) *A single 24-hour plasma sample does not predict the carboplatin AUC from carboplatin-paclitaxel combinations or from a high-dose carboplatin-thiotepa-cyclophosphamide regimen*. *Cancer Chemother Pharmacol* 43: 435-438
- Nannan Panday VR, van Warmerdam LJC, Huizing MT, ten Bokkel Huinink WW, Schellens JHM, Beijnen JH (1999b) *A limited-sampling model for the pharmacokinetics of carboplatin administered in combination with paclitaxel*. *J Cancer Res Clin Oncol* 125: 615-620
- Natale RB (1996) *Preliminary results of a phase I/II clinical trial of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer*. *Semin Oncol* 23 (suppl 16): 51-54
- Newell DR, Eeles RA, Gumbrell LA, Boxall FE, Horwich A, Calvert AH (1989) *Carboplatin and etoposide pharmacokinetics in patients with testicular teratoma*. *Cancer Chemother Pharmacol* 23: 367-372
- Newell DR, Siddik ZH, Gumbrell LA, Boxall FE, Gore ME, Smith IE, Calvert AH (1987) *Plasma free platinum pharmacokinetics in patients treated with high dose carboplatin*. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23: 1399-1405
- O'Brien MER, Talbot DC, Smith IE (1993) *Carboplatin in the treatment of advanced breast cancer: a phase II study using a pharmacokinetically guided dose schedule*. *J Clin Oncol* 11: 2112-2117
- Oguri S, Sakakibara T, Mase H, Shimizu T, Ishikawa K, Kimura K, Smyth RD (1988) *Clinical pharmacokinetics of carboplatin*. *J Clin Pharmacol* 28: 208-215
- Okamoto H, Nagatomo A, Kunitoh H, Kunikane H, Watanabe K (1998a) *A phase I clinical and pharmacologic study of a carboplatin and irinotecan regimen combined with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma*. *Cancer* 82: 2166-2172
- Okamoto H, Nagatomo A, Kunitoh H, Kunikane H, Watanabe K (1998b) *Prediction of carboplatin clearance calculated by patient characteristics or 24-hour creatinine clearance: a comparison of the performance of three formulae*. *Cancer Chemother Pharmacol* 42: 307-312

- Osberg IM, Hammond KB (1978) *A solution to the problem of bilirubin interference with the kinetic Jaffe method for serum creatinine*. Clin Chem 24: 1196-1197
- Palackdharry CS (1996) *Phase I trial of dose-escalated paclitaxel and carboplatin in combination with ifosfamide and filgrastim: preliminary results*. Semin Oncol 23 (suppl 6): 78-83
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992) *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts*. Clin Chem 38: 1933-1953
- Prat J, Pujol M, Girona V, Munoz M, Sole LA (1994) *Stability of carboplatin in 5 % glucose solution in glass, polyethylene and polypropylene containers*. J Pharm Biomed Anal 12: 81-84
- Robertshaw M, Lai KN, Swaminathan R (1989) *Prediction of creatinine clearance from plasma creatinine: comparison of five formulae*. Br J Clin Pharmacol 28: 275-280
- Rolin HA 3rd, Hall PM, Wei R (1984) *Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate*. Am J Kidney Dis 4: 48-54
- Rosenberg B (1980) *Cisplatin: its history and possible mechanisms of action*. In: Prestayko AW, Crooke ST and Carter SK (Hrsg) *Cisplatin: Current Status und New Developments*. 9-10 Academic Press, New York
- Schiller JH, Harrington D, Sandler A, Belani C, Langer C, Krook J, Johnson DH (2000) *A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Proc Am Soc Clin Oncol 19: 1a [A2]
- Sharma H, Thatcher N, Baer J, Zaki A, Smith A, McAuliffe CA, Crowther D, Owens S, Fox BW (1983) *Blood clearance of radioactively labelled cis-diammine 1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) (CBDCA) in cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol 11: 5-7
- Shea TC, Flaherty M, Elias A, Eder JP, Antman K, Begg C, Schnipper L, Frei E 3rd, Henner WD (1989) *A phase I clinical and pharmacokinetic study of carboplatin and autologous bone marrow support*. J Clin Oncol 7: 651-661
- Shea T, Graham M, Bernard S, Steagall A, Wiley J, Serody J, Brecher M, Bentley S, Johnston C, Vaisman A, Chaney S, Letrent S, Brouwer K (1995) *A clinical and pharmacokinetic study of high-dose carboplatin, paclitaxel, granulocyte colony-stimulating factor, and peripheral blood stem cells in patients with unresectable or metastatic cancer*. Semin Oncol 22 (suppl 12): 80-85
- Siddiqui N, Boddy AV, Thomas HD, Bailey NP, Robson L, Lind MJ, Calvert AH (1997) *A clinical and pharmacokinetic study of the combination of carboplatin and paclitaxel for epithelial ovarian cancer*. Br J Cancer 75: 287-294
- Smith CH, Landt M, Steelman M, Ladenson JH (1983) *The Kodak Ektachem 400 Analyzer evaluated for automated enzymic determination of plasma creatinine*. Clin Chem 29: 1422-1425
- Sorensen BT, Strömngren A, Jakobsen P, Jakobsen A (1991) *Dose-toxicity relationship of carboplatin in combination with cyclophosphamide in ovarian cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol 28: 397-401
- Sorensen BT, Strömngren A, Jakobsen P, Jakobsen A (1993) *Is creatinine clearance a sufficient measure for GFR in carboplatin dose calculation?* Eur J Cancer 29: 110 [A595]

- Sridhara R (1997) *Re: Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics*. J Nat Cancer Inst 89: 1546-1547
- Takahashi K, Seki T, Nishikawa K, Minamide S, Iwabuchi M, Ono M, Nagamine S, Horinishi H (1985) *Antitumor activity and toxicity of serum protein-bound platinum formed from cisplatin*. Jpn J Cancer Res 76: 68-74
- Tanswell P, Koup J (1993) *TopFit: a PC-based pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis program*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 31: 514-520
- Thomas P, Castelnau O, Paillot D, Léna H, Robinet G, Muir JF, Delaval P, Gouva S, Balmes P, Blanchon F, Perdu D, Poirier R, Pommier de Santi P, Penot-Ragon C, Kleisbauer JP (2001) *Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in metastatic small-cell lung cancer: a Groupe Francais de Pneumo-Cancérologie study*. J Clin Oncol 19: 1320-1325
- Tukey JW (1970) *Exploratory data analysis*. Addison-Wesley Publishing, Reading, MA
- Tyczkowska K, Page RL, Riviere JE (1990) *Determination of carboplatin in canine plasma by liquid chromatography with ultraviolet-visible detection and confirmation by atomic absorption spectroscopy*. J Chromatogr 527: 447-453
- van Acker BAC, Koomen GCM, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L (1992) *Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate*. Lancet 340: 1326-1329
- van Acker BAC, Koomen GCM, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L (1993) *Creatinine clearance with cimetidine for measurement of GFR*. Lancet 341: 1089-1090
- van der Vijgh WJF (1991) *Clinical pharmacokinetics of carboplatin*. Clin Pharmacokinet 21: 242-261
- van Echo DA, Egorin MJ, Whitacre MY, Olman EA, Aisner J (1984) *Phase I clinical and pharmacologic trial of carboplatin daily for 5 days*. Cancer Treat Rep 68: 1103-1114
- van Hennik MB, van der Vijgh WJF, Klein I, Elferink F, Vermorcken JB, Winograd B, Pinedo HM (1987) *Comparative pharmacokinetics of cisplatin and three analogues in mice and humans*. Cancer Res 47: 6297-6301
- van Hennik MB, van der Vijgh WJF, Klein I, Vermorcken JB, Pinedo HM (1989) *Human pharmacokinetics of carboplatin after oral administration*. Cancer Chemother Pharmacol 23: 126-127
- van Warmerdam LJC (1997) *Tailor-made chemotherapy for cancer patients*. Neth J Med 51: 30-35
- van Warmerdam LJC, Huizing MT, Giaccone G, Postmus PE, ten Bokkel Huinink WW, van Zandwijk N, Koolen MGJ, Helmerhorst TJM, van der Vijgh WJF, Veenhof CHN, Beijnen JH (1997) *Clinical pharmacology of carboplatin administered in combination with paclitaxel*. Semin Oncol 24 (suppl 2): 97-104
- van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, Maes RAA, Beijnen JH (1995) *The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage*. J Cancer Res Clin Oncol 121: 478-486
- van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, Maes RAA, Beijnen JH (1996a) *Evaluation of formulas using the serum creatinine level to calculate the optimal dosage of carboplatin*. Cancer Chemother Pharmacol 37: 266-270

- van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, van der Wall E, Maes RAA, Beijnen JH (1996b) *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of carboplatin administered in a high-dose combination regimen with thiotepa, cyclophosphamide and peripheral stem cell support*. Br J Cancer 73: 979-984
- van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, van Tellingen O, Maes RAA, Beijnen JH (1994) *Validation of a limited sampling model for carboplatin in a high-dose chemotherapy combination*. Cancer Chemother Pharmacol 35: 179-181
- Wada T, Nakamura T, Maeda Y, Maruyama H, Onishi Y, Hatae M (1996) *Actual carboplatin AUC had better correlation with Chatelut's formula than arranged Calvert's formula using 24-hr creatinine clearance*. Proc Am Soc Clin Oncol 15: 475 [A1503]
- Walser M (1998) *Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure*. Am J Kidney Dis 32: 23-31
- Werner J (1992) *Biomathematik und Medizinische Statistik*. 2. Aufl, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- Wiltshaw E, Carr B (1974) In: Connors TA and Roberts JJ (Hrsg) *Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*. 178-182, Springer, Heidelberg
- Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH (2001) *Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients*. Br J Cancer 84: 452-459
- Young DS, Pestaner LC, Gibberman V (1975) *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. Clin Chem 21: 1-432
- Zaltzman JS, Whiteside C, Cattran DC, Lopez FM, Logan AG (1996) *Accurate measurement of impaired glomerular filtration using single-dose oral cimetidine*. Am J Kidney Dis 27: 504-511

## VII. Abkürzungsverzeichnis

$^{51}\text{Cr-EDTA}$	Chrom-51-Äthylendiamintetraessigsäure
AUC	area under the concentration time curve Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
BSA	body surface area Körperoberfläche
$\text{Cl}_{\text{Cr}}$	Kreatinin-Clearance
$\text{Cr}_{\text{S}}$	Serumkreatinin
DNA	desoxyribonucleic acid Desoxyribonukleinsäure
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HPLC	high performance liquid chromatography Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
LBM	lean body mass Körpermagermasse
NSCLC	non-small cell lung cancer nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
PAP	Peroxidase-Antiperoxidase
SD	standard deviation Standardabweichung
SI-Einheit	Système International Internationales Einheiten-System
VK	empirischer Variationskoeffizient



## VIII. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. Martin Burk gegenüber möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des interessanten Themas, für die ihm eigene Art und Weise, einen Doktoranden an wissenschaftliches Arbeiten heranzuführen, für ein immer offenes Ohr bei einem schier unglaublichen Spektrum an Fragen, für seine aufmunternden Worte bei mitunter zur Verzweiflung führenden Fehlschlägen im Rahmen der Entwicklung der Carboplatin-Nachweismethode und schließlich dafür, daß bei all der vielen Arbeit die Freude an eben dieser nie ganz abhanden gekommen ist.

Weiter bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Jäger, welcher mit seiner Idee der Cimetidin-modifizierten Kreatinin-Clearance diese Arbeit um einen wesentlichen Aspekt bereicherte.

Die Patienten, die selbstlos an dieser Studie teilnahmen, sollen nicht vergessen sein.



## IX. Lebenslauf

<b>Anschrift</b>		Kurfürstenstraße 16 40211 Düsseldorf
<b>Geburtstag / -ort</b>		31.10.1971 / Ratingen
<b>Eltern</b>		Wolfgang Glauner Lehrer  Elisabeth Glauner Lehrerin
<b>Familienstand</b>		ledig
<b>Schulbildung</b>		
	Katholische Grundschule - Ratingen	1978 - 1982
	Geschwister-Scholl-Gymnasium - Ratingen; Abitur	1982 - 1991
<b>Wehrdienst</b>		
	Ausbildung zum Sanitäter der Bundeswehr - Wuppertal	01.10.1991 - 30.09.1992
<b>Berufsbildung</b>		
	<b>Studium der Humanmedizin</b> - Heinrich-Heine-Univ., Düsseldorf	01.10.1992 - 10.06.1999
	Ärztliche Vorprüfung	15.09.1994
	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	19.09.1995
	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	14.04.1998
	Praktisches Jahr - Heinrich-Heine-Univ., Düsseldorf	20.04.1998 - 19.03.1999
	Wahlfach: Radiologie	
	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	10.06.1999
<b>Berufsweg</b>		
Arzt im Praktikum	- St. Josef Krankenhaus, Haan	20.07.1999 - 19.01.2001
Assistenzarzt	- St. Josef Krankenhaus, Haan	seit dem 20.01.2001



## X. Abstract

Die einfachen pharmakokinetischen Eigenschaften des Carboplatins ermöglichen eine sich an der Körperclearance orientierende Dosierung, da das freie, nicht proteingebundene Carboplatin ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration eliminiert wird. Zwischen der Carboplatin-AUC besteht eine enge Korrelation sowohl mit den therapeutischen Effekten und Nebenwirkungen als auch mit der individuellen GFR. Aus diesem Zusammenhang leitete Calvert eine Formel zur AUC-Direktdosierung ab, welche allerdings der exakten Bestimmung der GFR durch ein Radioisotopenverfahren bedarf. Daher wird in den meisten Studien die GFR durch die gemessene Kreatinin-Clearance oder Nomogramme zur Berechnung derselben ersetzt. Hierdurch werden AUC-Abweichungen von -50 bis +50 % erreicht.

Diese Arbeit will zeigen, wie eine bessere Carboplatin-Dosierung gelingen kann, wenn die Simplifizierung „GFR gleich Kreatinin-Clearance“ nicht leichtfertig akzeptiert wird. Anders als Carboplatin wird Kreatinin tubulär sezerniert, was zu einer bis zu 60 %igen Überschätzung der GFR sowie der Carboplatin-Clearance durch die Kreatinin-Clearance führt. Durch den Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin ist die tubuläre Kreatinin-Sekretion dosisabhängig vollständig inhibierbar. An 14, an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten, durch eine Carboplatin-Taxol-Chemotherapie behandelten Patienten untersucht diese Arbeit den Einfluß einer hinreichend hohen Cimetidin-Dosis sowohl auf die gemessene Kreatinin-Clearance als auch auf Nomogramme zur Schätzung derselben nach Cockcroft/Gault, Jelliffe und Hallynck. Um die mit den berechneten und gemessenen Kreatinin-Clearances ermittelten Carboplatin-Ziel-AUCs mit der tatsächlich vorliegenden AUC vergleichen zu können, wird in dieser Arbeit eine neue hochdruck-flüssigkeitschromatographische Meßmethode für das freie, nicht proteingebundene Carboplatin vorgestellt.

Durch die Cimetidin-Gabe steigt das Serumkreatinin im Mittel signifikant um 0,17 mg/dl an, damit sinken die Kreatinin-Clearances um circa 20 ml/min. Mit dem vor Cimetidin-Gabe ermittelten Kreatininwert liegt bereits bei allen Verfahren eine AUC-Überschätzung von 12,8 % (Hallynck) bis 26,9 % (gemessene Clearance) vor, die nach Cimetidin-Modifikation jeweils noch um weitere 10 % zunimmt. Eine zweite, hier mituntersuchte Carboplatin-Dosierungsmethode nach Chatelut, welche sich zur Berechnung neben einigen anderen Parametern nur noch eines Serumkreatininwertes bedient, zeigt mit nicht-Cimetidin-beeinflußtem Kreatininwert im Gegensatz zu allen mit der Calvert-Formel berechneten Ziel-AUCs nur eine mittlere, nicht systematische AUC-Überschätzung von 2,01 %.

Die Ursache dieses systematischen Fehlers bei Verwendung einer Kreatinin-Clearance liegt in der laborchemischen Nachweismethode für Kreatinin. Sich von der Jaffé-Reaktion ableitende Methoden, wie im Falle dieser Arbeit, bestimmen das Serumkreatinin systematisch zu hoch, wodurch die GFR unterschätzt wird. Abhängig vom Ausmaß der laborchemischen Kreatinin-Überschätzung und vom Grad der tubulären Kreatinin-Sekretion wird somit das hier erreichte und in der Literatur beschriebene Spektrum an Carboplatin-AUC-Abweichungen plausibel. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhaltes wird bei Betrachtung der Studienlage deutlich, daß Carboplatin-Überdosierungen sowohl beim Gebrauch der Calvert- als auch der Chatelut-Formel nur dann vorkamen, wenn neuere, enzymatische Kreatinin-Meßmethoden angewandt wurden. Der von einigen Autoren gemachte Vorschlag, den gemessenen Kreatininwert um 0,2 mg/dl zu erhöhen, scheint nicht akzeptabel, da er die interindividuelle Variabilität der Kreatinin-Sekretion ignoriert. Diese Arbeit zeigt schließlich, wie sich bei dem - durch die in Europa sehr häufig verwendete, sich von der Jaffé-Reaktion ableitende alkalische Pikrinsäure-Methode - zu hoch gemessenen Serumkreatininwert durch Subtraktion eines für die verschiedenen Nomogramme spezifischen Werts doch eine exakte AUC-Prädiktion erreichen läßt. Wird beispielsweise die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault mit einem um 0,15 mg/dl erniedrigten Serumkreatininwert berechnet, so sinkt die AUC-Überschätzung von im Mittel 20,8 auf 4,60 %.

Unter Berücksichtigung der in der jeweiligen Klinik zur Anwendung kommenden Kreatinin-Meßmethode und bei Verwendung Cimetidin-modifizierter Kreatinin-Clearances läßt sich mit der Calvert-Formel eine exaktere Carboplatin-AUC-Prädiktion erreichen. Eine konventionelle, auf die Körperoberfläche bezogene Dosierung sollte in jedem Fall vermieden werden.