Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Cyclophosphamid nach peroraler Applikation im hohen Dosisbereich

M.		Matthias ^a
R.		Sohr ^b
R.		Preiß ^b
B.		Brockmann ^a

^aAbt. Tumorchemotherapie (Leiter: OA Dr. sc. med. M. Matthias) der Geschwulstklinik (Direktor: OMR Prof. Dr. sc. med. K. H. Riessbeck) und ^bInstitut für Klinische Pharmakologie (Direktor: OMR Prof. Dr. sc. med. H. G. Hüller) des Bereiches Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin

Schlüsselwörter

Cyclophosphamid
Pharmakokinetik
Bioverfügbarkeit

Zusammenfassung

Bei 18 Tumorpatienten wurde intra-individuell nach intravenöser und peroraler Applikation von 0,7 g/m² Körperoberfläche Cyclophosphamid eine mittlere Resorptionsquote von 87,7% (s = 21,1%) ermittelt. Damit kann dieses Zytostatikum auch im hohen Dosisbereich mit einer ausreichenden Resorptionssicherheit peroral verabreicht werden.

Sonderdruckbestellungen an: OA Dr. sc. med. M. Matthias, Geschwulstklinik der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, DDR-1040 Berlin

Summary and Key Words

Mean rate of absorption of cyclophosphamide after oral administration from studies in which the drug is given in doses of 0,7 g/m² body surface both orally and intravenously to the same 18 tumor patients is 87.7% (s = 21.1%). The drug may be administered orally with good bioavailability at the high dose.

Cyclophosphamide – Pharmacokinetic – Bioavailability

Das Cyclophosphamid findet eine breite Verwendung bei der antineoplastischen Chemotherapie und medikamentösen Immunsuppression. Obwohl die klinische Pharmakologie dieses Zytostatikums detailliert untersucht wurde [1, 2, 4, 6], gibt es nur wenige Informationen über seine Bioverfügbarkeit nach peroraler Verabreichung. Es wird vorrangig die intravenöse Applikation beschrieben. Im niedrigen Dosisbereich wurden nach peroraler Gabe Resorptionsquoten zwischen 34–97% ermittelt [3, 4]. Da sich bei der antineoplastischen Chemotherapie bevorzugt die hochdosierte, intermittierende Verabreichung von Cyclophosphamid bewährte, wurde von uns die Resorption dieses Pharmakons im hohen Dosisbereich untersucht.

Patienten und Methodik

Die Untersuchungen wurden bei 18 Patienten (14 Männer, 4 Frauen) mit malignen Neubildungen (10 maligne Lymphome, 5 Hodenkarzinome, 3 Weichteilsarkome) im Alter zwischen 32–54

Jahren (mittleres Alter 47 Jahre) durchgeführt. Das Cyclophosphamid (Hersteller: VEB Ankerwerk Rudolfsstadt) wurde in einer Dosierung von 0,7 g/m² Körperoberfläche intraindividuell in Abständen von zwei Wochen intravenös (Infusion in 250 ml 5%iger Glukose über 10 Minuten) und peroral zwei Stunden nach einem leichten Frühstück verabreicht. Auf jegliche Begleitmedikation wurde mindestens eine Woche vor der Chemotherapie verzichtet. Störungen in der Leber-, Nieren- und Magen-Darm-Funktion wurden prätherapeutisch ausgeschlossen.

Die Cyclophosphamid-Bestimmung im Plasma erfolgte nach der von uns modifizierten 4 (4-Nitrobenzyl)-pyridin-Methode [5]. Die so ermittelten individuellen Konzentrations-Zeit-abhängigkeiten wurden durch ein offenes Einkompartimentmodell beschrieben. Die Fläche unter den Plasmaspiegelkurven (AUC) wurde bei der intravenösen Kinetik nach Bildung der Ausgleichsgeraden mit Hilfe der Serumspiegelgleichung berechnet. Für die nach oraler Applikation erhaltene Kinetik

erfolgte die Bestimmung der AUC bis zum Beginn der Eliminationsphase nach der Trapezformel und danach mittels der Serumspiegelgleichung. Aus dem Verhältnis der AUC nach intravenöser und oraler Applikation errechnet sich die Resorptionsquote.

Ergebnisse und Diskussion

Die nach intravenöser und peroraler Cyclophosphamid-Applikation ermittelte Plasmapharmakokinetik ist in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Die dazugehörigen pharmakokinetischen Daten finden sich in den Tabellen I und II. Die kinetischen Daten nach intravenöser Pharmakonverabreichung stimmen mit den Angaben in der Literatur weitgehend überein [1, 4, 6]. Das peroral verabreichte Cyclophosphamid in Drageeform wird verhältnismäßig schnell resorbiert, die Halbwertszeit der Absorptionsphase ($t_{1/2a}$) beträgt im Mittel 33,9 Minuten. Dabei wurden jedoch stärkere interindividuelle Schwankungen von 5,4–112 Minuten beobachtet. Die Zeiten

Abb. 1. Plasmakonzentrationskurve nach Verabreichung von 0,7 g/m² Körperoberfläche Cyclophosphamid intravenös. Darstellung der Mittelwerte von 18 Patienten.

Matthias et al.: Bioverfügbarkeit von Cyclophosphamid

49

Tabelle I. Pharmakokinetische Daten von Cyclophosphamid nach Verabreichung von 0,7 g/m² Körperoberfläche intravenös. Ermittlung bei 18 Patienten

Mittelwert
Standardabweichung
 $t_{1/2el}(h)$

6,96
2,58
AUC($\mu g \cdot h/ml$)

267,30

88,80
 C_{ss} (7/8/ml)

27,00
3,90
 V_d (l/m²)

26,40
3,80
 Cl_{tot} (ml/min · m²)

50,00
20,90
 C_0 = Peak-Konzentration,
 V_s
= Verteilungsvolumen, Cl_{tot} = totale
Pharmakoclearance,
sonstige
Abkürzungen
siehe Text

Tabelle II. Pharmakokinetische Daten von Cyclophosphamid nach Verabreichung von 0,7 g/m² Körperoberfläche peroral (Dragees). Ermittlung bei 18 Patienten (Abkürzungen siehe Text)

Abb. 2. Plasmakonzentrationskurve nach Verabreichung von 0,7 g/m² Körperoberfläche Cyclophosphamid peroral. Darstellung der Mittelwerte von 18 Patienten.

der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) liegen entsprechend zwischen 0,5–3,8 Stunden (Mittelwert 1,94 Stunden). Für die Eliminationsphase ($t_{1/2el}$) ergaben sich Halbwertszeiten zwischen 2,9–11,9 Stunden (Mittelwert 6,78 Stunden). Ähnliche Schwankungen konnten auch bei der maximalen Pharmakonzentration im Plasma (C_{max}) ausgemacht werden (Mittelwert 22,5 µg/ml). Die aus dem Verhältnis der AUC nach intravenöser und peroraler Applikation intraindividuell bestimmte Resorptionsquote (f_a) von Cyclophosphamid beträgt 87,7% (s = 21,1%). Nach diesen Untersuchungen kann das Cyclophosphamid auch im hohen Dosisbereich peroral mit einer ausreichenden Resorptionssicherheit verabreicht werden. Darüber hinaus durchgeführte Untersuchungen über die Resorption von peroral verabreichter Cyclophosphamid-Infusionslösung bei 4 Patienten im gleichen Dosisbereich ergaben sogar eine Resorptionsquote von annähernd 100%. Auch fanden sich verkürzte Zeiten für die Absorptionsphase (11,4 Minuten gegenüber 33,9 Minuten) und für die maximale Pharmakonzentration im Plasma (0,98 Stunden gegenüber 1,94 Stunden). Als Ursache für die Unterschiede ist die galenische Zubereitung des Cyclophosphamids anzusehen.

Klinische Untersuchungen über die toxischen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Knochenmarkdepression und Haarausfall) des Cyclophosphamids nach intravenöser und peroraler Applikation ergaben keine auffälligen Unterschiede. Allerdings gaben 12 von 18 Patienten nach peroraler Pharmakonapplikation einen geringeren Brechreiz an, was

möglicherweise mit der etwas zeitlich verzögerten und geringeren Plasmakonzentration im Vergleich zur intravenösen Gabe im Zusammenhang steht.

Mittelwert

Standardabweichung

$t_{1/2}$ el (h)

6,78

2,10

AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)

222,60

56,10

$t_{1/2\alpha}$ (min)

33,90

28,60

Win

1,94

1,04

C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

22,50

6,90

fa(indiv.)(%)

87,70

22,10

Literatur

Bagley, C. M.; Bostick, F. W.; DeVita, V. T: Clinical pharmacology of cyclophosphamide. Cancer Res. 33: 226–233 (1973).

Brock, N.; Hohorst, H. J.: The problem of specificity and selectivity of alkylating cytostatics: studies on N-2-chloroethylamidooxa-zaphorines Z. Krebsforsch. 88: 185–215 (1977).

D'Incalci, M.; Bolis, G.; Facchinetti, T; Mangioni, L.; Morasca, L.; Morazzoni, P.; Salmona, M.: Decreased half life of cyclophosphamide in patients under continued treatment. Eur. J. Cancer 75: 7–10 (1979).

Grachow, L. B.; Colvin, M.: Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. Clin. Pharmacokinet. 4: 380–394 (1979).

Sohr, R.; Schmeck, G.; Preiß, R.; Matthias, M.: Zur Methodik der kolorimetrischen Bestimmung von alkylierenden Zytostatika mit 4 (4-Nitrobenzyl)-pyridin (NBP) aus Plasma. Pharmazie 37: 777–779 (1982).

Wagner

T; Heydrich

D.; Voelcker

G.; Hohorst

H. J.: Über Blutspiegel und Urinausscheidung von aktiviertem Cyclophosphamid und seinen Deaktivierungsprodukten beim Menschen. J. Cancer Res. clin. Oncol. 96: 79–92 (1980).