

**Zytoprotektion mit Amifostin (Ethyol<sup>®</sup>) in der Chemotherapie: Meta-Analyse  
zum pharmakokinetischen Interaktionspotential mit Zytostatika <sup>(\*)</sup>**

*Martin Czejka <sup>1)</sup>, Johannes Schüller <sup>2</sup> und Heidemarie Kletzl <sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Althanstrasse 14, 1090 Wien, Österreich

<sup>2</sup> Krankenanstalt Rudolfstiftung, Abteilung für Innere Medizin I und Onkologie, Boerhaavegasse 13, 1030 Wien, Österreich

<sup>3</sup> Dep. of Pharmacokinetics, Hoffmann La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Schweiz

**Cytoprotection with amifostine (Ethyol<sup>®</sup>) in chemotherapy:**

**Meta-analysis of a probable pharmacokinetic interaction with cytostatics <sup>(\*)</sup>**

The cytoprotective agent amifostine (AMI) is capable to protect healthy cells (contrary to tumor cells) due to higher activity of alkaline phosphatase at the membrane site of normal cells. In seven clinical trials the influence of AMI on the pharmacokinetics of different cytostatics was investigated. Preadministration of AMI increased  $c_{\max}$  of doxorubicin (+ 44 %,  $p < 0.06$ ), epirubicin (+ 31 %,  $p < 0.08$ ), mitomycin C (+ 41 %,  $p < 0.01$ ) and docetaxel (+ 31 % and + 17 %, not significant). In contrary, the peak concentration of pirarubicin, the tetrahydropyranyl-prodrug of doxorubicin was decreased (- 50 %,  $p < 0.03$ ), leading to an equal higher concentration of doxorubicin in the blood.

---

<sup>(\*)</sup> *Herrn Univ. Prof. Dr. Dr. h.c. W. Fleischhacker in Dankbarkeit zu seinem 70. Geburtstag gewidmet*

In accordance to the peak concentrations, the  $AUC_{last}$  was increased by chemo-protection: doxorubicin + 53 % ( $p < 0.01$ ) and epirubicin + 23 % (not significant), docetaxel + 25 % and + 31 % (not significant).  $AUC_{last}$  of mitomycin C and paclitaxel seemed to be unaffected by preadministered AMI.

A particular inhibition of the protein binding by AMI has been identified as one reason for higher serum concentrations of anthracycline drugs. After cytoprotection, a possible increase of the cytostatic's serum concentrations should be taken into account for optimal dosage schedules.

Key words: amifostine, pharmacokinetics, drug interaction, cytostatics

## Einleitung

Die Verwendung von sogenannten Zytoprotektoren ist ein neuer Therapieansatz, um die Nebenwirkungen von Zytostatika zu verringern <sup>1,2,3</sup>. Der potentielle Chemo- protektor Amifostin (WR-2721, Ethyol<sup>®</sup>) ist ein Prodrug der eigentlich wirksamen Verbindung 2-((3-Aminopropyl)amino)ethanthiol (WR-1065), welche durch Abspaltung der Phosphatgruppe von Amifostin im Organismus freigesetzt wird <sup>4</sup>. Die Spaltung dieses Phosphorsäureesters erfolgt unter der enzymatischen Einwirkung der alkalischen Phosphatase, die im Blut und in der gesunden Zelle in hoher Aktivität und in der Tumorzelle in nur geringer Aktivität vorliegt <sup>5</sup>. Durch diese unterschiedliche Enzymaktivität ist es möglich, gesunde Zellen selektiv vor dem Zytostatikum zu schützen: denn die freien Thiolgruppen sind äußerst reaktiv und können daher mit den Radikalen des Zytostatikums eine Bindung eingehen (vgl. Abbildung 1) <sup>6</sup>. In Folge werden hämatologische und nicht hämatologische Nebenwirkungen gesenkt bzw. vermieden.

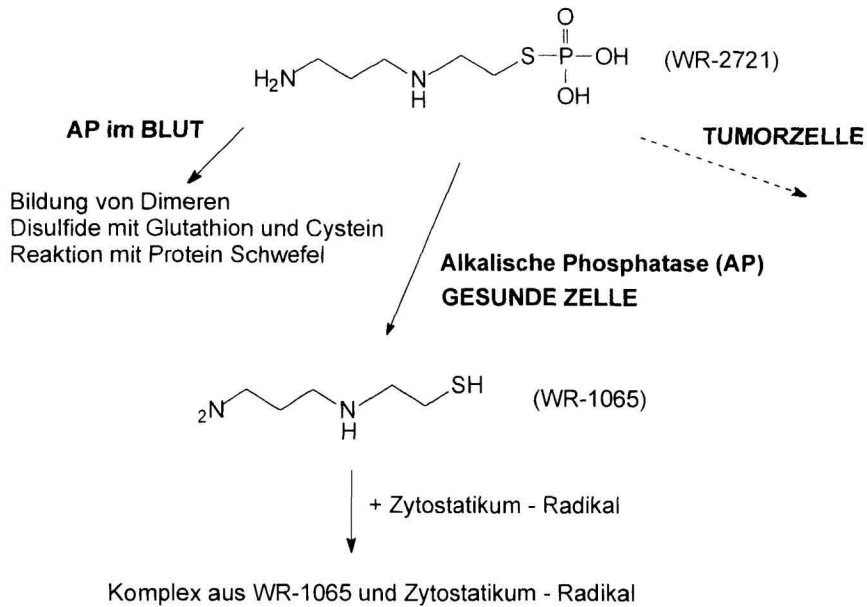


Abbildung 1: Wirkprinzip von WR-1065

Obwohl AMI seit einigen Jahren bereits erfolgreich etabliert ist, herrscht bis dato Unklarheit darüber, ob eine Mitverabreichung bei der Chemotherapie zu einer Interaktion auf pharmakokinetischer Ebene mit dem Zytostatikum führen kann oder nicht. Die vorliegende Arbeit vergleicht publizierte Daten und eigene Ergebnisse zu dieser Fragestellung.

### Ergebnisse und Diskussion

Für die Zytoprotektion mit AMI sind vor allem die Platinverbindungen, Anthrazykline, Taxane sowie 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid geeignet. Die Pharmakokinetik der beiden letztgenannten wird von AMI nicht beeinflusst <sup>7</sup>. Nachstehende Tabelle gibt einen Überblick der Untersuchungen zu einer eventuellen pharmakokinetischen

Interaktion von AMI mit aktuellen Zytostatika aus diesen Gruppen (die Cisplatin und Carboplatin Werte sind der Literatur entnommen <sup>8, 9</sup>). Die Serum Peak Konzentrationen ( $c_{max}$ ) und die Fläche unter der Serum Konzentrations-Zeit Kurve ( $AUC_{last}$ ) stellen besonders sensible Indikatoren für eine Interaktion zweier Arzneistoffe dar.

Tabelle 1:  $c_{max}$  [ng/ml] und  $AUC_{last}$  Werte [ng/ml\*h] untersuchter Zytostatika <sup>9-17</sup>  
Vergleich Kontrolle versus Zytoprotektionsgruppe

Zytostatikum	Kontrolle	Zytoprotektion	p level	Kontrolle	Zytoprotektion	p level
	$AUC_{last}$ ( $\pm$ SD)	$AUC_{last}$ ( $\pm$ SD)		$c_{max}$ ( $\pm$ SD)	$c_{max}$ ( $\pm$ SD)	
	[ng/ml*h]	[ng/ml*h]		[ng/ml]	[ng/ml]	
<b>Carboplatin</b>	253 (45)	305 (63) $\uparrow$	0,038	---	---	---
<b>Cisplatin</b>	---	---	---	8300 (1600)	9300 (1880) $\uparrow$	0,344
<b>Doxorubicin</b>	737 (228)	1127 (499) $\uparrow$	0,013	1221 (340)	1758 (1036) $\uparrow$	0,067
<b>Epirubicin</b>	1157 (436)	1423 (481) $\uparrow$	0,169	1606 (729)	2108 (632) $\uparrow$	0,085
<b>Pirarubicin</b>	372 (36)	314 (66) $\downarrow$	0,586	446 (94)	206 (102) $\downarrow$	0,039
<b>Mitomycin C</b>	792 ( 233)	758 (303) $\downarrow$	0,782	4462 (1033)	6287 (1848) $\uparrow$	0,014
<b>Paclitaxel</b>	1068 (356)	1027 (509) $\downarrow$	0,821	5432 (1238)	5140 (2407) $\downarrow$	0,597
<b>Docetaxel (a)</b>	554 (145)	694 (312) $\uparrow$	0,159	730 (316)	956 (566) $\uparrow$	0,221
<b>Docetaxel (b)</b>	1026 (448)	1348 (612) $\uparrow$	0,155	1130 (322)	1326 (574) $\uparrow$	0,314

--- ... keine Literaturangabe,  $\uparrow$  ... Erhöhung,  $\downarrow$  ... Erniedrigung

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, führt die Chemoprotektion mit AMI meist zu höheren Zytostatika-Konzentrationen im Blut. Die  $c_{max}$  Werte werden durch AMI um 12 bis 44 Prozent erhöht, bei Paclitaxel bleiben sie gleich (- 5%) und im Falle von Pirarubicin

wurde eine Reduktion um 54 % beobachtet. Die Änderung der  $AUC_{last}$  Werte unter Chemoprotektion ist jener der  $c_{max}$  Werte im Blut ähnlich mit Ausnahme  $AUC_{last}$  von Mitomycin C.

Im Falle von Cisplatin wurde eine direkte chemische Reaktion mit AMI beschrieben, die eine geringe Änderung der Eliminationshalbwertszeit bedingen könnte<sup>8</sup>. Bei Untersuchungen an Mäusen wurde jedoch eine signifikante Erhöhung der partial AUC in der Niere beobachtet<sup>18</sup>.

Eine mögliche Ursache für den Einfluß von AMI auf die Pharmakokinetik von Epirubicin und Doxorubicin könnte auf Ebene der Proteinbindung liegen. Im Rahmen eigener in-vitro Untersuchungen mit verschiedenen Serumproteinen (Albumin,  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globulin,  $\alpha$ -1-saures Glykoprotein) und Gewebshomogenisaten konnte bewiesen werden, dass AMI die Proteinbindung von Anthrazyklinen um rund 30 % verringert<sup>6</sup>, wodurch in Folge die freie Konzentration im Blut ansteigt. Der Mechanismus dieser Interaktion beruht auf der freien Thiolgruppe von WR-1065, die durch Bindung an Proteinstrukturen die Arzneistoffbindung seinerseits blockiert. Parallelversuche mit Trägern freier Thiolgruppen wie Glutathion und Cystein belegen dieses Phänomen in derselben Größenordnung. Zudem erhebt sich die Frage, ob AMI auch die Gewebsproteinbindung des Zytostatikums beeinträchtigt. Dies könnte zu einer Veränderung des Konzentrationsgefälles zwischen Blut <> Gewebe <> Wirkort führen: höhere Gewebsverteilung (erwünscht) oder eine Depot-bildung (unerwünscht) würden resultieren.

Für die Taxane mit einer Proteinbindung von über 90 % werden derzeit noch keine diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse in der Literatur berichtet.

Eine Interaktion über die Biotransformation ist eher auszuschließen, da in der Metabolisierung der Zytostatika (soweit erfassbar) kein Unterschied zwischen Kontroll-

und Kombinationsgruppe zu erkennen war. AMI ist ein Substrat der membranständigen alkalischen Phosphatase während zum Beispiel Anthrazykline und Taxane Substrate bestimmter Cytochrom P450 Isoenzyme sind.

Platinverbindungen und Mitomycin unterliegen einer spontanen, nicht enzymatischen Spaltung im Organismus mit der Bildung von Metaboliten im Blut (Cisplatin und Carboplatin) bzw. im Gewebe (Mitomycin C).

Obwohl die Änderung der pharmakokinetischen Parameter nur zum Teil die Signifikanzschwelle von  $p < 0.05$  erreicht, muß auf Grund der vorliegenden Befunde ein gewisses Interaktionspotential von AMI in die Chemotherapie miteinkalkuliert werden. Vor allem im Falle der Anthrazykline scheint jedenfalls Vorsicht geboten, die Erhöhung der Peak Konzentration zu ignorieren. Ein Anstieg der Konzentration im Blut zu könnte zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Die auf den ersten Blick gegenläufige Reduktion des  $c_{max}$  von Pirarubicin (dem Tetrahydropyranyl - Prodrug von Doxorubicin) um 50 % führt zu einer entsprechend höheren Konzentration von Doxorubicin im Blut (in Analogie zur Gabe von Doxorubicin und Epirubicin). Eine Erklärung für dieses Phänomen gibt es derzeit noch nicht.

Eine längere Pause von 45 bis 60 Minuten zwischen dem Infusionsende von AMI und der eigentlichen Chemotherapie könnte aufgrund der raschen Verteilung von AMI ( $t_{1/2\alpha} = 13 \text{ min}$ )<sup>9</sup> jedenfalls eine einfache Lösung darstellen, um eine mögliche Wechselwirkung zu vermeiden. Weiters wäre denkbar, die Dosis von AMI zu reduzieren, da der zytoprotektive Effekt auch bei geringeren Dosen ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) ausgeprägt ist<sup>19, 20</sup>. Aus pharmakokinetischer Sicht sind jedenfalls weitere Untersuchungen dringend notwendig, um therapeutische Risiken durch die Zytoprotektion zu vermeiden.

## Experimenteller Teil

### Studiendesign

Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick der selbst untersuchten Zytostatika (mit Ausnahme von Cisplatin). Insgesamt wurden 77 Patienten in die Studien miteinbezogen und je nach Tumor therapiert. Im Rahmen einer zyklischen Chemotherapie wurde im ersten Zyklus das Zytostatikum konventionell verabreicht, im zweiten Zyklus erfolgte die Zytoprotektion mit Amifostin 15 min vor der Chemotherapie (910 mg/m<sup>2</sup> AMI über 15 min i.v., cross-over design). Die nachstehende Tabelle 2 gibt einen Überblick der Zytostatika, ihre Dosierung und die Verabreichungsart, die weiteren Details sind in der Originalliteratur beschrieben.

Tabelle 2: Untersuchte Zytostatika (außer Platinverbindungen)

Gruppe	Zytostatikum	Dosis	Verabreichung	Patienten	Literatur
<b>Pt-Verbindung</b>	<i>Carboplatin</i>	400 mg/m <sup>2</sup>	15 min i.v. inf	11	9
	<i>Cisplatin</i>	120 mg/m <sup>2</sup>	30 min i.v. inf.	6	10
<b>Anthraderivat</b>	<i>Doxorubicin</i>	50 mg/m <sup>2</sup>	30 min i.v. inf	14	11, 12, 13
	<i>Epirubicin</i>	120 mg/m <sup>2</sup>	30 min i.v. inf	12	11, 12, 13
	<i>Pirarubicin</i>	60 mg/m <sup>2</sup>	30 min i.v. inf	5	14
<b>Alkylans</b>	<i>Mitomycin C</i>	0,3 mg/kg KG	2 min i.v. bolus	10	11
<b>Taxane</b>	<i>Paclitaxel</i>	200 mg/m <sup>2</sup>	3 h i.v. inf	12	15, 16
	<i>Docetaxel (a)</i>	75 mg/m <sup>2</sup>	1 h i.v. inf	13	11, 12, 17
	<i>Docetaxel (b)</i>	100 mg/m <sup>2</sup>	1 h i.v. inf	11	11, 12, 17

### **Datengewinnung**

In jeder Untersuchung wurden Blutproben während und nach der Infusion in bestimmten Zeitabständen über 24 Stunden abgenommen und mittels HPLC auf ihre Zytostatikakonzentration hin analysiert. Die Quantifizierung erfolgte über externe (Pirarubicin, Mitomycin) oder interne Standard Methode (Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Docetaxel). Für die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter und die statistische Auswertung gelangten die Programme WinNonlin (Noncompartment model für Infusion, Pharsight Inc., U.S.A.) und Excel für Windows (zweiseitiger, gepaarter t-Test nach Student) zur Anwendung.

### **Literatur**

- 1) Douay L., Giarratana M. (1995) *Blood* **86**: 2849
- 2) Dorr R.T., Lagel K.E. (1994) *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **13**: 435
- 3) Mollmann J.E. (1991) *Neurology* **42** (1): 201
- 4) Souid A.K., Fahey R.C., Dubowy R.L., Newton G.L., Bernstein M.L. (1999) *Cancer Chemother. Pharmacol.* **44**: 498
- 5) Spencer C.M. und Goa K.L. (1995) *Drugs* **50**: 1001
- 6) Pernkopf I., Tesch G., Dempe K., Kletzl H., Schüller J., Czejka M. (1996) *Die Pharmazie* **51** (11): 897
- 7) Martens-Lobenhoffer J., Fuhlroth J., Ridwelski K. (2000) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **38**: 41
- 8) Korst A.E.C., Eeltink C.M., Vermoken J.B., Van der Vijgh W.J.F. (1997) *Eur. J. Cancer* **33** (9): 1425
- 9) Van der Vijgh W.J., Korst A.E. (1996) *Eur. J. Cancer* **32** (Suppl. 4): 26
- 10) Investigator's Brochure: Amifostine for Injection, US Bioscience Inc. 1996



- 11) Schüller J., Czejka M., Krexner E., Pietrzak C., Springer B., Kletzl H., Borow D. (1997) Eur. J. Cancer **33**: 245
- 12) Kletzl H., Czejka M.J., Schüller J., Springer B., Pietrzak C. (1998) 8<sup>th</sup> Int. Congr. Anticancer Chemother., Abstract No. P332 (Paris)
- 13) Schüller J., Czejka M.J. in: Neue Prinzipien in der Krebsbehandlung (Hrsg.: H.J. Staab und P. Drings) Georg Thieme Verlag - Stuttgart - New York 1996, p. 93-101
- 14) Ulrich C., Diplomarbeit Universität Wien: 1996
- 15) Czejka M.J., Schueller J., Eder I., Reznicek G., Freitag R. (2000) Anticancer Res. **20**: 3871
- 16) Czejka M., Schueller J., Eder I., Ehn B., Zeleni U., Freitag R. (2000) Eur. J. Pharm. Sci. **11** (Suppl. 1): 23
- 17) Kraule C., Dissertation Universität Wien: 2000
- 18) Korst A.E.C., Boven E, Van der Sterre M.L.T., Fichtinger-Schepman A.M.J., Van der Vijgh W.J.F. (1998) Eur. J. Cancer **34** (3): 412
- 19) Gelmon K., Eisenhauer E., Bryce C, Tolcher A., Mayer L., Tomlinson E., Blackstein M., Tomiak E., Yau J., Batist G., Fisher B., Iglesias J. (1999) J. Clin. Oncol. **17**: 3038
- 20) Dorr R.T. (1997) Sem. Rad. Oncol. **7** (Suppl. 2): 66

*Eingelangt am 17. Juli 2001  
Angenommen am 20. August 2001*