

Dosierung bei übergewichtigen Patienten in der Onkologie – to cap or not to cap? – ein Update

Von Sarah Schmitt und Jens Gerstenlauer, Würzburg

Wer kennt sie nicht, die Aussage, dass die Körperoberfläche auf 2,0 m² begrenzt wurde, um den Patienten wegen seines Übergewichtes nicht den exzessiven Nebenwirkungen auf Grund der sonst hohen Dosis auszusetzen. Doch ist dem wirklich so? Oder ist es sogar so, dass der Patient Einbußen bei der Wirksamkeit einer kurativ intendierten Therapie hinnehmen muss? Im Sinne William Shakespeares: To cap or not to cap? – das ist hier die Frage.

► Vorwort

Im Jahr 2012 veröffentlichte die American Society of Clinical Oncology (ASCO) eine Leitlinie mit Empfehlungen zur Dosierung von Zytostatika bei übergewichtigen Patienten. Im selben Jahr berichtete Jürgen Barth in einem Artikel in der Onkologischen Pharmazie darüber. Die medizinischen Wissenschaften unterliegen wie alle Wissenschaften einem Wandel mit der Zeit. So veröffentlichte die ASCO im Jahr 2021 unter dem Titel „Angemessene systemische Therapiedosierung für adipöse erwachsene Patienten mit Krebs: Aktualisierung der ASCO-Leitlinie“ ein Update, um den Änderungen der Zeit gerecht zu werden.

► Definition und Epidemiologie der Adipositas

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Adipositas, auch als Fettleibigkeit bekannt, als eine übermäßige Fettansammlung, die die Gesundheit beeinträchtigen kann [1]. Dabei wird zwischen verschiedenen Graden der Adipositas, die anhand des Body-Mass-Index (BMI) klassifiziert werden, unterschieden [2]:

- Präadipositas (gilt als Übergewicht): BMI von 25 bis 29,9
- Grad 1 (leichte Adipositas): BMI von 30 bis 34,9
- Grad 2 (mäßige Adipositas): BMI von 35 bis 39,9
- Grad 3 (schwere Adipositas, Adipositas permagna oder morbide Adipositas): BMI von 40 oder mehr.

Die Fettverteilung im Körper spielt für das Gesundheitsrisiko eine entscheidende Rolle. Man unterscheidet hierbei zwei Typen:

- Androide Adipositas (Apfeltyp): Fettansammlung im Bauchbereich, was ein höheres Risiko für metabolische Erkrankungen darstellt.

- Gynoid Adipositas (Birnentyp): Fettansammlung an Hüften und Oberschenkeln, was als weniger riskant gilt.

Da der BMI in diesem Kontext nur einen Surrogatmarker für Adipositas darstellt, weil er weder die Fettverteilung noch die Gewichtszunahme durch die Muskelmasse berücksichtigt, sind zusätzliche Messungen, wie zum Beispiel der Taillenumfang respektive der Taille-Hüft-Quotient (THQ, auch waist-to-hip ratio), bei der Adipositasdiagnostik ergänzend. Bei einem Taillenumfang von mehr als 88 cm bei Frauen beziehungsweise 102 cm bei Männern besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Folgeerkrankungen. Beim THQ liegt laut der WHO bei einem Quotienten von > 0,85 bei Frauen und von > 0,9 bei Männern ein erhöhtes Risiko [2] für das Auftreten von beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ 2-Diabetes oder bestimmten Krebsarten vor.

Die Prävalenz von Adipositas nimmt weltweit zu: laut WHO hat sich die Fettleibigkeit bei Erwachsenen seit 1990 mehr als verdoppelt und bei Jugendlichen hat sie sich sogar vervierfacht. Im Jahr 2022 waren 2,5 Milliarden Erwachsene (ab 18 Jahren) übergewichtig, von denen 890 Millionen mit Adipositas lebten [1].

► Arten von Fettgewebe

Man unterscheidet drei Arten von Fettgewebe [3]:

Weißes Fettgewebe

Das weiße Fettgewebe besteht hauptsächlich aus großen, univakuolären Adipozyten. Im Körper findet es weite Verbreitung zum Beispiel als Baufett, zur mechanischen Polsterung oder zum Schutz der inneren Organe sowie als Speicherfett, welches Triglyzeride als Energiespeicher einlagert oder als sub-

kutanes Fett, welches zur Isolation vor Kälte genutzt wird. Darüber hinaus hat weißes Fettgewebe endokrine Funktionen durch Freisetzung von Hormonen und Entzündungsmediatoren wie Leptin, Adiponektin und Zytokinen, welche unter dem Begriff Adipokine zusammengefasst werden. Bei Adipositas nimmt vor allem das weiße Fettgewebe zu, welches überschüssige Energie speichert.

Braunes Fettgewebe

Das braune Fettgewebe besteht aus kleineren, plurivakuolären Zellen mit vielen Mitochondrien, die dem Gewebe seine braune Farbe verleihen. Es kommt vor allem bei Neugeborenen, aber auch an bestimmten Stellen des Körpers eines Erwachsenen vor. Die Annahme, dass Erwachsene nur inaktives braunes Fettgewebe besitzen, wurde durch Bildgebung widerlegt.

Es dient der Thermogenese und damit der Erzeugung von Wärme. Durch das Protein Thermogenin wird die Fettsäureoxidation von der ATP-Gewinnung entkoppelt und Wärme freigesetzt. Ein Teil der Zellen des braunen Fettgewebes teilt sich Vorläuferzellen mit den Muskeln, weshalb diese ähnliche metabolische Aktivitäten aufweisen.

Beiges Fettgewebe

Unter bestimmten Reizen wie dem Einfluss von Schilddrüsenhormonen oder Adiponektin sowie Kältereizen kann es zu einer Umwandlung des weißen subkutanen Fettgewebes kommen, was als Bräunung bezeichnet wird. Diese Zellen ähneln ihrer Funktion nach mehr dem braunen als dem weißen Fettgewebe, obwohl sie aus diesem hervorgehen. Neben der Rolle in der Thermogenese gehen neueste Forschungen davon aus, dass das braune und beige Fettgewebe eine Rolle in der Glukose- und Lipidhomöostase spielen.

► **Alteration physiologischer und pharmakokinetischer Parameter bei Adipositas**

Physiologische Veränderungen

Eine Reihe physiologischer Parameter kann sich unter Gewichtszunahme verändern (Abb. 1). Es kommt zu hormonellen Veränderungen, wie Zunahme des Östrogenspiegels, erhöhte Produktion von Leptin sowie Wachstums- und Schilddrüsenhormonen. Darüber hinaus kann ein chronischer Entzündungsprozess einsetzen, welcher Auswirkungen auf das Immunsystem hat. Aber auch das Herz muss sich an die Gewichtszunahme anpassen. Es kommt zu Veränderungen im kardiovaskulären System mit Zunahme der Herzfrequenz sowie einer Zunahme des Schlagvolumens, worauf folglich das Herzminutenvolumen steigt.

Durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des Sympathikus erhöht sich der Blutdruck, der initial die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei gesunden adipösen Patienten steigen lässt, aber langfristig zur Schädigung der Glomeruli und einer Abnahme der Clearance führen kann. Die vom Fettgewebe gebildeten proinflammatorischen Zytokine führen zu einem entzündlichen Umbau des Nierenparenchyms, was ebenfalls zu einer Abnahme der Clearance beitragen kann. Es entwickelt sich eine metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis (MASH), welche auch durch die vom Fettgewebe gebildeten proinflammatorischen Zytokine zu einem entzündlichen Umbau des Leberparenchyms führt. In der Folge kann es über eine Leberfibrose zur Leberzirrhose und schließlich zum hepatozellulären Karzinom kommen. Durch diese Prozesse und den daraus folgenden Umbau kann eine Einschränkung der Leberfunktion mit Veränderungen im Metabolismus resultieren [4, 5, 6, 7].

Pharmakokinetische Veränderungen

Durch die Zunahme an weißem viszeralem Fettgewebe kann es auf Grund dieser physiologischen Anpassungen sowie der veränderten Körperzusammensetzung zu einer Veränderung von mehreren pharmakokinetischen Parametern kommen (Abb. 1). Hierzu zählen die Absorption, der Metabolismus, die Elimination sowie das Verteilungsvolumen. Durch die Zunahme des subkutanen Gewebes kann es bei adipösen Menschen bei der Gabe von subkutanen Formulierungen zu einer verzögerten oder unvollständigen Resorption kommen. Auch

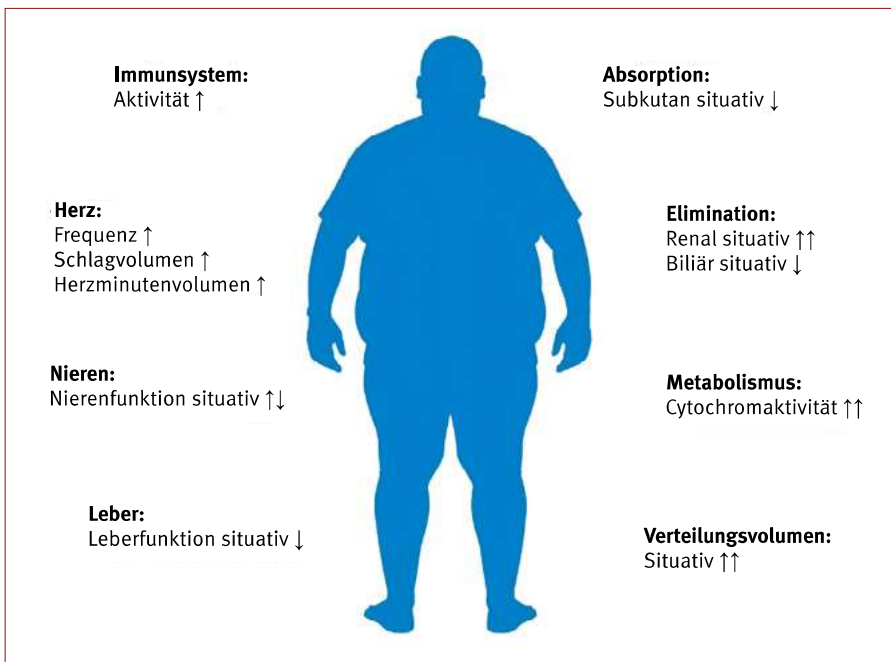


Abb. 1: Alteration physiologischer und pharmakokinetischer Parameter bei Adipositas.

die Metabolisierung von Arzneimitteln kann durch die Anpassungen der Leberfunktion beeinflusst werden, indem die Aktivität von Enzymen des Cytochrom-P450-Systems, wie CYP3A4, durch Adipositas vermindert oder verändert wird. Die renale Clearance, als Teil der Elimination, kann bei adipösen Menschen durch eine oft initial gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate, insbesondere bei gesunden adipösen Personen, erhöht sein. Bei Komorbiditäten kann sich die Clearance vermindern. In beiden Fällen können diese Veränderungen die Ausscheidung beeinflussen.

Die biliäre Elimination kann durch die oben genannten Veränderungen in der Leber negativ beeinflusst werden. Die Veränderungen beim Verteilungsvolumen sind von verschiedenen Faktoren abhängig. In erster Linie hängt es von intrinsischen physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes wie Lipophilie beziehungsweise Hydrophilie, Polarität, Molekülgröße und Plasmaproteinbindung ab. So wäre daher zu erwarten, dass bei Patienten mit normalen Plasmaproteinspiegeln bei lipophilen Substanzen ein vermehrtes Anreichern des Wirkstoffes im Fettgewebe zu beobachten ist. Da aber auch die Gewebepfusion sowie auch die Herzfunktion, also patientenindividuelle Faktoren, neben den physikochemischen Eigenschaften eine Rolle spielen, kann dies zu niedrigeren Verteilungsvolumina führen. Zudem wird bei adipösen Patienten neben der reinen Zunahme an Fettmasse eine Zunahme des wässrigen Kompartimentes beobachtet,

sodass gerade das Verteilungsvolumen und die daraus resultierenden Veränderungen schwer zu beurteilen sind [4, 5, 8, 9].

Eine generelle Annahme, wie sich ein Wirkstoff nach Applikation in einem Individuum verhalten wird, rein auf Grund physiologischer und pharmakokinetischer Annahmen, ist wegen der variablen Veränderungen, die sich durch Adipositas ergeben, daher wie gezeigt, nicht möglich.

► **Empfehlungen der Fachgesellschaften – das Update**

Das enge therapeutische Fenster der Tumortheraeutika birgt die Gefahr der Unterdosierung und vice versa von erheblicher Toxizität. Daraus resultiert die Fragestellung, ob die Dosis bei übergewichtigen Patienten obligat angepasst werden sollte. Sowohl die ASCO als auch das europäische Pendant, die European Society for Medical Oncology (ESMO), haben zur konventionellen antineoplastischen Therapie evidenzbasierte Leitlinien publiziert.

Die Berechnung der Dosierung sollte nach Körperoberfläche (KOF) erfolgen, auch wenn Geschlecht und Körperzusammensetzung dabei nicht berücksichtigt werden. Die fehlende Assoziation zwischen übermäßiger Toxizität und KOF-basierter Dosierung bei übergewichtigen Patienten unterstützt diese Empfehlung. Für die Verwendung alternativer Dosierungsmethoden (z. B. mittels Anthropometrie) fehlt es an klinischen Studien.

Die aktuellen Leitlinien bewerten die gängigen Formeln zu Berechnung der KOF aufgrund der geringen Evidenzlage als äquivalent. Die klassischen Zytostatika sollten allen Patienten in einer Dosierung nach vollem, aktuellem Körpergewicht (KG) angeboten werden [4].

„Dose-Capping“ wird in der klinischen Praxis häufig aus Angst vor einem erhöhten Toxizitätsrisiko bei adipösen Patienten angewandt, was sich jedoch wenig evident begründen lässt. Für die optimale Dosisfindung müssen die pharmakokinetischen Eigenschaften der „small-molecule“-Wirkstoffe im Kontext der veränderten Körperphysiologie betrachtet werden. Lipophile Wirkstoffe, wie Paclitaxel oder Docetaxel, akkumulieren im Fettgewebe und könnten zu verzögerten Toxizitätserscheinungen führen [4]. Dem gegenüber stehen retrospektive Studienergebnisse, die ein schlechteres Therapieergebnis bei reduzierter Dosis in adipösen Patienten konstatieren [10]. In einem systematischen Review mit Meta-Analyse wurde gezeigt, dass bei einer Dosierung nach aktuellem Körpergewicht keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Toxizität und der Überlebens-Raten zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Patienten bestehen. Das Pooling der Daten ergab sogar ähnliche oder niedrigere Raten an toxischen Effekten im adipösen Kollektiv [4]. Real-World-Daten aus den USA und Australien zeigen, dass ein signifikanter Teil der Ärzte dazu neigt, das ideale KG zu verwenden oder die KOF bei 2,0 m² zu kappen. Konsekutiv

wurden eine schwächere Anti-Tumoraktivität, erhöhte Rezidiv-Raten und eine höhere Mortalität nachgewiesen, die sich im schlechteren klinischen Outcome und den niedrigeren Überlebensraten von übergewichtigen Tumorkranken manifestieren [11]. Für einzelne zytotoxische Substanzen bestehen jedoch Empfehlungen zur Gabe einer Fixdosis (z. B. Bleomycin). Entgegen der weitverbreiteten Meinung gibt es für Vincristin keine Evidenz für das Capping bei 2,0 mg (Erläuterung siehe Infobox).

Jeder kennt die Praxis. Bei Dosen über 2 mg Vincristin wird diese darauf beschränkt. Hintergrund ist die alarmierende Zunahme an Grad 3/4 Neuropathien bei fehlender Zunahme an Wirksamkeit. Doch ist die Kappung bei 2 mg keineswegs wissenschaftlich belegt. Im Jahre 1997 konstatierten McCune und Lindley, dass „in einer MEDLINE-Suche von Beginn der frühen 1960er bis heute (1997) kein Hinweis gefunden werden konnte, der die Herkunft und Begründung einer maximalen Einzeldosis von 2 mg Vincristin stützt.“ Außer Frage steht die Zunahme der Nebenwirkungen im Vergleich zur fehlenden Zunahme an Wirkung. Doch ob 2 mg der beste Konsens des Nutzen-Risikos darstellt, ist ungewiss [12, 13, 14, 15].

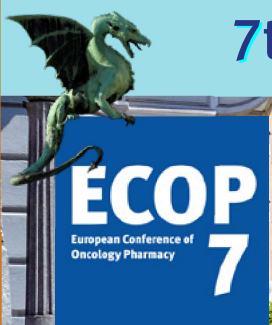
Infobox: Die Sache mit dem Vincristin.

Die American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) diskutiert

in ihrer Guideline die Dosisanpassung bei **Konditionierungsschemata** vor hämatopoetischen Stammzell-Transplantationen. Da die Aufdosierung sowohl im ablativen als auch im nicht-ablativen Setting die Dosierung von konventioneller antineoplastischer Therapie übersteigt, ist mit therapielimitierender Toxizität zu rechnen. Zusätzlich wird die pharmakokinetische Variabilität der Hochdosis-Chemotherapie durch eliminationskinetische Prozesse wie die Sättigung der metabolisierenden Enzyme oder die Depletion der Konjugationssubstrate sowie die signifikante Proteinbindung und das veränderte Verteilungsvolumen in übergewichtigen Patienten verkompliziert. Basierend auf retrospektiven Studiendaten werden von der ASBMT die in Tabelle 1 gezeigten Berechnungen empfohlen [16].

Im Vergleich zu den eben diskutierten small-molecules haben **monoklonale Antikörper** ein breiteres therapeutisches Fenster und unterliegen ihrer eigenen Pharmakokinetik. Es stellt sich die Frage, ob die gewichtsbasierte Dosierung oder die Gabe von Fixdosen die interindividuelle Variabilität besser equilibriert. Da die Distribution auf das Blutplasma und die extrazelluläre Flüssigkeit limitiert ist, korreliert die Verteilung und damit die Plasmakonzentration weniger mit der Körpergröße und dem Körpergewicht. Bei übergewichtigen Patienten nimmt jedoch die Veränderung der Körpermasse im Vergleich zum gesteigerten Blutvolumen überproportional zu. Daraus resultieren höhere Plasmaspiegel bei linearen Dosierungsschemata (mg/kg)

7th European Conference of Oncology Pharmacy



ECOP – Enhance your knowledge in Oncology Pharmacy – worldwide

- More than 30 sessions in two distinct tracks: clinical and practical
- Lectures and workshops covering current topics in Oncology Pharmacy
- Key note lectures
- Multidisciplinary symposia
- Poster presentation sessions
- Extensive poster exhibition
- ESOP Delegate Meeting
- Satellite symposia by pharmaceutical companies
- Major Trade Fair with around 500 sqm exhibition space
- Platform for exchange between colleagues & professions



www.ecop.events

11–13 JUNE 2026 IN LJUBLJANA



in diesem Patienten-Kollektiv. Bei der Gabe von Fixdosen zeigt sich der gegenteilige Effekt: Übergewichtige Patienten erhalten eine relativ gesehen zu niedrige Dosis. In Tabelle 2 sind einige populations-pharmakokinetische (popPK) Parameter für zugelassene antineoplastisch indizierte monoklonale Antikörper dargestellt [17].

Für Ipilimumab konnte gezeigt werden, dass die Clearance mit dem Körpergewicht ansteigt, sodass hierbei eine gewichtsadaptierte Dosierung sinnvoll erscheint, um eine zu niedrige Exposition in adipösen Patienten zu vermeiden. Auch für Pembrolizumab, Cemiplimab, Atezolizumab und Durvalumab ist das Körpergewicht mit Unterschieden in der Clearance assoziiert. Die interindividuelle Variabilität ist aber nicht klinisch signifikant für alle **Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)**, sodass eine generelle Dosisanpassung bei Übergewichtigen nicht gerechtfertigt ist [4]. Gerade bei Antikörpern mit geringem Einfluss des Körpergewichts auf das Verteilungsvolumen und die Clearance ist eine Fixdosis für alle Patienten von Vorteil und minimiert die interindividuelle Variabilität. Bei starkem Einfluss des Körpergewichts ist eine gewichtsbasierte Berechnung überlegen. In Anbetracht des großen therapeutischen Fensters der meisten onkologisch indizierten Antikörper sollte aus Gründen der Praktikabilität aber auch über eine Fixdosis diskutiert werden [17]. Zudem konnte gezeigt werden, dass das Gesamt-Überleben bei Patienten mit BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ unter ICI-Therapie signifikant erhöht ist. Dieser Effekt scheint unabhängig von der Dosierung nach Körpergewicht im Vergleich zur Gabe als Fixdosis zu sein. Ein möglicher Erklärungsansatz sind erhöhte Spiegel des Adipokins Leptin, das vom Fettgewebe pro-

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung nach ASBMT
Busulfan	AIBW ₂₅ bei Berechnung nach KG KOF basierend auf KG bei Berechnung nach m ²
Carboplatin	KOF basierend auf KG
Carmustin	KOF basierend auf KG, ab KG > 120 % IKG: KOF basierend auf AIBW ₂₅
Cyclophosphamid	200 mg/kg: niedrigerer Wert von KG oder IKG
	120 mg/kg: IKG oder KG Ab KG > 120 % IKG: AIBW ₂₅
Cytarabin	KOF basierend auf KG
Etoposid	AIBW ₂₅ bei Berechnung nach mg/kg KOF basierend auf KG bei Berechnung nach m ²
Fludarabin	KOF basierend auf KG
Melphalan	KOF basierend auf KG
Pentostatin	KOF basierend auf KG
Thiotepa	KOF basierend auf KG Ab KG > 120 % IKG: KOF basierend auf AIBW ₄₀

Tab. 1: Empfohlene Dosisberechnungen der ASBMT für die Konditionierung vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Für Cyclophosphamid sind die Daten zu erhöhter Toxizität und therapiebedingter Mortalität je nach Dosierungsmethode heterogen. Hintergrund sind Studienergebnisse, die geringere interindividuelle Unterschiede in der Clearance bei adipösen und nicht-adipösen Patienten zeigen, wenn nach AIBW dosiert wird. Tabelle modifiziert nach [16]. AIBW₂₅ = adjusted ideal body weight 25%; AIBW₄₀ = adjusted ideal body weight 40%; IKG = ideales Körpergewicht; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche

duziert wird und zu einer PD-1-vermittelten T-Zell-Dysfunktion führt. Die Hochregulation des inhibitorischen Proteins PD-1 scheint das erhöhte Ansprechen auf die ICI-Therapie bei Adipositas zu unterstützen [6].

Das therapeutische Fenster der **Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs)** wird durch ihre off-target-Toxizität limitiert. Zudem ist die Pharmakokinetik aufgrund der zusam-

gesetzten Molekülstruktur aus zytotoxischem small-molecule und monoklonalem Antikörper komplex. Bei ADCs wurde in retrospektiven Studien ein erhöhtes Auftreten von Behandlungsänderungen und -verzögerungen aufgrund von Toxizitätserscheinungen in adipösen Patienten festgestellt. Diese Daten reichen jedoch nicht aus, um eine allgemeine Therapieanpassung vorzuschlagen. Aber ein akkurates Monitoring von

Antikörper	Therapeutisches Fenster ^a	Verteilungsvolumen Vd im steady state [L]	Effekt des KG auf Vd ^b	Clearance CL [L/Tag]	Effekt des KG auf CL
Bevacizumab	5-15 mg/kg	2,66	0,411	0,207	0,368
Ipilimumab	3-10 mg/kg	4,15	0,708	0,360	0,642
Nivolumab	1-10 mg/kg	8,0	0,58	0,228	0,707
Pembrolizumab	1-10 mg/kg	8,1	0,489	0,23	0,595
Rituximab	375-2250 mg	2,98	0,73	0,257	1,02

Tab. 2: popPK-Daten für antineoplastische monoklonale Antikörper. Tabelle modifiziert nach [17].
a: Das therapeutische Fenster umfasst den Bereich zwischen der minimalen effektiven Dosis im zugelassenen Dosisbereich und der maximal tolerierten (oder getesteten) Dosis nach einer Einmalgabe.
b: Der Effekt wird als Exponent (exp) in der Formel $\left(\frac{BW}{BW_m}\right)^{exp}$ der popPK-Modelle dargestellt. Ein Exponent von 0 bedeutet keinen Einfluss des KG auf das Vd, während 1 einem linearen Effekt entspricht.
BW = individuelles Körpergewicht; BW_m = typisches Körpergewicht eines normalgewichtigen Patienten; exp = Der Exponent wird aus den popPK-Modellen erhalten, die die pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien beschreiben. Die Gabe von Fixdosen wird vorgeschlagen, wenn der Exponent < 0,5 beträgt.

unerwünschten Arzneimittelwirkungen und ein engmaschiges Follow-Up werden angeraten [4]. Bei ADCs mit geringem Einfluss des Körpergewichts auf das Verteilungsvolumen und die Clearance ist eine gewichtsbasierte Dosierung angezeigt. Für Brentuximab Vedotin und Enfortumab Vedotin, die beide mit dem Mikrotubuli-Hemmstoff Monomethylauristatin E beladen sind, besteht darüber hinaus die Empfehlung der Fachinformation zum Dose-Capping bei 100 kg Körpergewicht. Der gegen CD30 gerichtete ADC Brentuximab Vedotin zeigt in der Analyse der klinischen Pharmakokinetik eine erhöhte Area under the curve (AUC) bei zunehmendem Körpergewicht. Simulationen mit ungekappten Dosen ergeben für einen fiktiven 105 kg schweren Patienten eine AUC, die 121 Prozent der AUC eines Patienten mit einem KG von 71 kg beträgt. Durch die Gabe von Fixdosen ab 100 kg wird die interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik reduziert und das Sicherheitsprofil des ADCs verbessert. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Diarrhoe und Fatigue bei ungekappt-dosierten Patienten > 100 kg erhöht ist. Es deutet keinerlei Evidenz darauf hin, dass höhere Dosen von Brentuximab vedotin die Effektivität der Therapie steigern. Ähnlich verhält es sich bei Enfortumab Vedotin, dessen Antikörper gegen das Transmembranprotein Nectin-4 gerichtet ist. Basierend auf popPK-Simulationen wurde initial ein Dose-Capping bei 120 kg empfohlen. Aufgrund klinischer Daten zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen

im übergewichtigen Patientenkollektiv wurde eine Reduktion auf maximal 100 kg Körpergewicht zur Berechnung der Dosis vorgeschlagen. Die popPK-Simulationen mit einem niedrigen Capping bei 85 kg ergaben eine höhere interindividuelle Variabilität, sodass final ein Cut-off von 100 kg Körpergewicht implementiert werden sollte [19].

Konkludierend gibt es bei **klassischen Zytostatika** keinerlei Evidenz dafür, dass eine ungecappte Dosierung das Toxizitätsprofil erhöht, während die Dosisintensität mit dem klinischen Outcome korreliert. Somit werden keine Empfehlungen für empirische Dosisreduktionen ausgesprochen, sofern keine weiteren mit Adipositas assoziierten Komorbiditäten präsent sind. Ausnahmen stellen die eben diskutierten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sowie die Konditionierungsschemata vor hämatopoetischer Stammzell-Transplantation dar. Bei Dosis-dichten Regimen ist engmaschiges klinisches Monitoring obligat. Als limitierender Faktor der Dosierungsempfehlungen muss bedacht werden, dass die Leitlinien ausschließlich auf Subgruppen-Analysen aus randomisiert-kontrollierten Studien oder Beobachtungsstudien basieren.

► **Die Ausnahme unter den klassischen Zytostatika – was lehren uns Carrier-vermittelte Formulierungen**

Dass die Zunahme des Körpergewichts durch weißes Fettgewebe nicht einfach beurteilbar

ist, auch unter Zuhilfenahme pharmakokinetischer Parameter, zeigen Formulierungen mit einem Wirkstoffträger wie Liposomen oder Nanopartikel [20]. Durch ihre, im Vergleich zu dem niedermolekularen Wirkstoff, welcher an sie gebunden ist, größeren Dimensionen, weisen zum Beispiel Liposomen Veränderungen in den pharmakokinetischen Parametern auf. Statt renal oder hepatisch werden diese durch das angeborene Immunsystem erkannt und beseitigt. Die Pharmakokinetik hängt also vom Trägermedium und nicht vom verkapselten Arzneimittel ab. Trägervermittelte Wirkstoffe werden über phagozytische Zellen des mononukleären Phagozytensystems erkannt, aufgenommen und ausgeschieden. Dabei weisen pegylierte Formulierungen eine erhöhte Stabilität auf und werden langsamer und variabler ausgeschieden. Präklinische Studien haben eine höhere Verteilung von Träger-vermittelten Wirkstoffen im Fett im Vergleich zu Muskeln gezeigt.

Durch die chronische Inflammation, die mit Adipositas verbunden ist, werden proinflammatorische Proteine sezerniert, die die Immunfunktion und die Anzahl an Immunzellen sowie die zellvermittelte Immunantwort beeinflussen. Darüber hinaus ist Übergewicht oder Fettleibigkeit mit einem hohen Spiegel an Chemokinen und Zytokinen verbunden, die phagozytische und antigenpräsentierende Zellen des angeborenen Immunsystems modulieren. Zudem stimuliert die Produktion von Leptin im Fettgewebe die Proliferation von Monozyten und

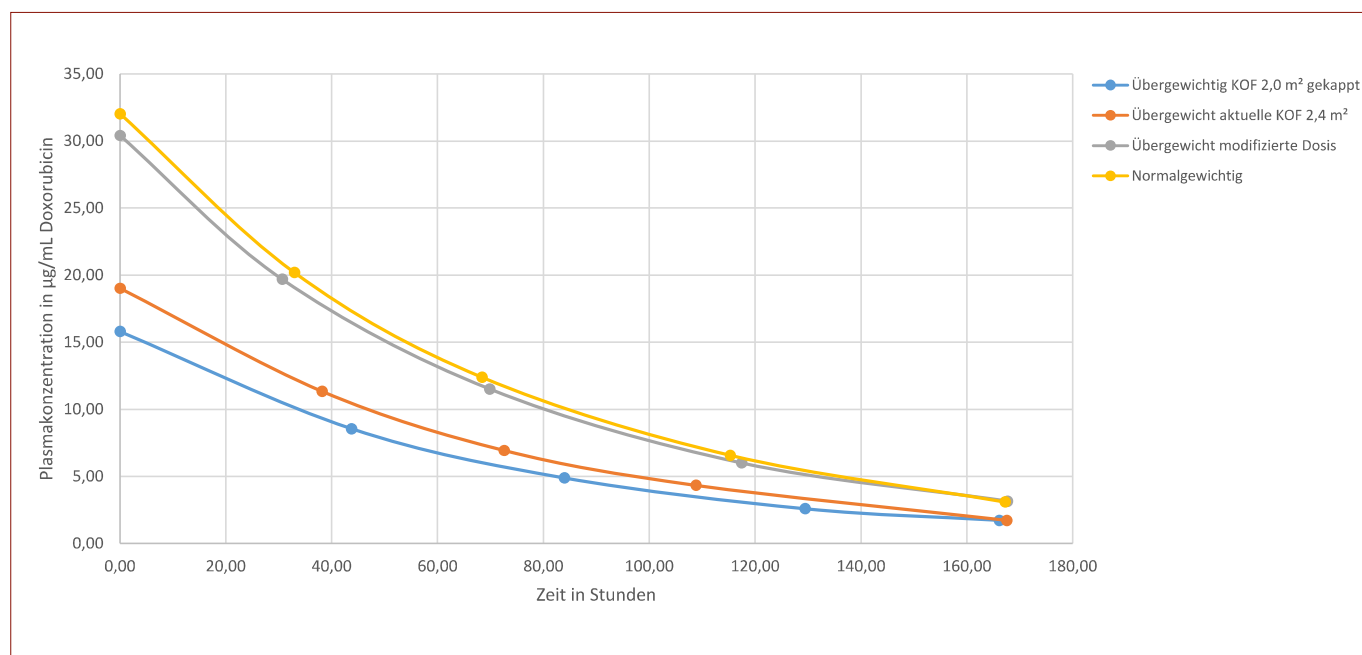


Abb. 2: Plasmakonzentration-Zeit-Kurve für liposomales Doxorubicin (Doxil®) unter unterschiedlichen Bedingungen; nach [20].

die Differenzierung in Makrophagen. Aus all diesen Alterationen resultiert eine erhöhte Clearance durch das Immunsystem bei Zunahme des Körpergewichts durch weißes Fettgewebe.

Studien untersuchten daraufhin, wie der Serum-Östradiolspiegel, welcher einen Einfluss auf das angeborene Immunsystem zeigt und bei adipösen Patienten signifikant höhere Werte aufweist, eine Auswirkung auf die Exposition mit liposomalem Doxorubicin hat. Unter Verwendung eines 1-Kompartimentmodells mit linearer Clearance zeigte sich, dass adipöse Patienten eine 2-fach höhere Dosis benötigen, um eine ähnliche Exposition wie ein normalgewichtiger Patient zu erreichen (Abb. 2). Selbst bei der Verwendung der aktuellen, nicht auf 2 m² beschränkten Körperoberfläche, von 2,4 m² konnte ledig-

lich eine Erhöhung der Exposition um circa 20 Prozent erreicht werden. So lag die AUC im Plasma bei 2 m² bei 1.410 (µg)/ml*h und bei 2,4 m² bei 1.692 (µg)/ml*h bei einer Dosis von 40 mg/m². Im Vergleich dazu lag die AUC eines Normalgewichtigen bei derselben Dosis bei 2.820 (µg)/ml*h (Abb. 2).

► **Schlussbemerkung**

Eine generelle Beschränkung der Körperoberfläche allein auf Grund einer bestehenden Adipositas ist nicht gerechtfertigt. Eine Dosisreduktion sollte die Therapieintention, ob kurativ oder palliativ, einschließen. Sollten nach dem ersten Zyklus einer nicht in der Körperoberfläche begrenzten Therapie Toxizitäten auftreten, führt dies unweigerlich zu einer Anpassung der Dosis.

Autoren

Jens Gerstenlauer
Apotheker
Onkologische Pharmazie
Apotheke des Universitätsklinikums Würzburg
Gerstenlau_J@ukw.de

Sarah Schmitt
Apothekerin
Apotheke des Universitätsklinikums Würzburg
Schmitt_S25@ukw.de

Literatur bei den Verfassern

Fit für Interprofessionelle Onkologie

Mit der Fortbildungsreihe „Fit für Interprofessionelle Onkologie“ möchte die DGOP Apotheker motivieren und qualifizieren in Zusammenarbeit mit einem interprofessionellen Team Patienten mit einer Tumorerkrankung umfassend zu betreuen.

Im stationären Bereich sind immer mehr Apotheker als Stationsapotheker in die Betreuung von Tumorpatienten eingebunden, im niedergelassenen Bereich sind einige wenige Apotheker in onkologischen Praxen aktiv oder bieten die Pharmazeutische Dienstleistung (pDL) „Pharmazeutische Betreuung bei oraler Antitumorthherapie“ in der öffentlichen Apotheke an.

Die Fortbildungsreihe setzt sich aus zwei Elementen, den Webinaren und Präsenzveranstaltungen, zusammen. Die Webinare können alle besuchen, die Interesse an der onkologischen Pharmazie haben. Sie werden als kurze Webinare angeboten, die für in der Praxis relevante Themen sensibilisieren sollen und „zwischendurch“ angesehen werden können.



Für 2026 sind folgende, kostenfreie Webinare geplant, jeweils um 15 Uhr für ca. 30 Minuten:

Termin	Thema
14.04.2026	Strahlentherapie meets Pharmazie
12.05.2026	Umsetzung von Leitlinien in die Praxis am Beispiel der Supportivtherapie
14.07.2026	Fälle aus der Hämatologie aus pharmazeutischer Sicht
13.10.2026	Fälle aus der Psychoonkologie
08.12.2026	Fälle aus der Hämatologie aus medizinischer Sicht



Weitere Informationen:

