



[www.cancerdrugs.ch](http://www.cancerdrugs.ch) ist eine kostenlose Webseite zum Management der oralen Tumorthherapie für medizinische Fachpersonen. Kernstück ist die Suchmaschine, die eine einfache und schnelle Suche wissenschaftlicher Informationen erlaubt. Zu den häufigsten unter oraler Tumorthherapie auftretenden Nebenwirkungen und Begleitsymptomen sind fundierte Vorschläge zur Prävention und Behandlung abrufbar. Patienten-Merkblätter, erarbeitet unter fachlicher Leitung der Arbeitsgruppe „Adhärenz bei oraler Tumorthherapie“ ([www.oraletumorthapie.ch](http://www.oraletumorthapie.ch)), stehen in Deutsch und Französisch zum Download zur Verfügung. Der Inhalt wird kontinuierlich von einem Steering Committee aus Ärzten, Spitalapothekern und Onkologiepflegenden überprüft. Die Aktualisierung erfolgt mindestens einmal monatlich.

# Dosierungsempfehlungen oraler TKI/mTor-Inhibitoren bei Leberdysfunktion

Die Leber spielt eine zentrale Rolle beim Metabolismus der meisten pharmazeutischen Wirkstoffe. Eine Leberdysfunktion kann daher den Abbau von Wirkstoffen in der Blutzirkulation negativ beeinflussen. Dies ist auch bei der Dosierung von TKI/mTor-Inhibitoren zu berücksichtigen, weil diese Arzneistoffe über die Leber abgebaut werden.

Die Leber ist für den Metabolismus von vielen Arzneistoffen und deren Metaboliten von grosser Bedeutung. Darüber hinaus beeinflusst die Leberfunktion auch die Albuminsynthese und die Gallenproduktion, was sich auf die Verteilung und Elimination von Arzneistoffen auswirken kann. Patienten mit Leberzirrhose haben zudem intra- und extrahepatische portovenöse Shunts, welche das Blut aus dem Gastrointestinaltrakt unter Umgehung der Hepato-

**TAB. 1** Übersicht über die Dosierungsempfehlungen oraler TKI/mTor-Inhibitoren mit eingeschränkter Leberfunktion\* bei Leberzirrhose

Onkologikum	BV <sup>1</sup>	Leichte LDF <sup>2</sup>	Moderate LDF <sup>2</sup>	Schwere LDF <sup>2</sup>	Ref.
Afatinib	Nicht bekannt	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	Anwendung nicht empfohlen	(3)
Axitinib	58%	Keine Dosisanpassung	2 x 2 mg/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(3, 4)
Bosutinib	Nicht bekannt	Empfohlene Anfangsdosis 200 mg/Tag	Empfohlene Anfangsdosis 200 mg/Tag	Empfohlene Anfangsdosis 200 mg/Tag	(3)
Dasatinib	Nicht bekannt	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	(3)
Erlotinib	60–100%	75 mg/Tag	75 mg/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(5)
Everolimus (Handelsname Afinitor)	Nicht bekannt	7.5 mg/Tag	5 mg/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(3, 6)
Everolimus (Handelsname Votubia)	Nicht bekannt	7.5 mg/Tag	2.5 mg/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(3)
Everolimus bei SEGA <sup>3</sup>	Nicht bekannt	≤ 1.2m <sup>2</sup> : 2,5 mg/jd. 2. Tag 1.3–2,1m <sup>2</sup> : 2,5 mg/Tag ≥ 2.2m <sup>2</sup> : 5 mg/Tag	≥ 1.2m <sup>2</sup> : nicht empfohlen 1.3–2.1m <sup>2</sup> : 2,5mg/jd. 2. Tag ≥ 2.2m <sup>2</sup> : 2,5mg/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(3)
Gefitinib	59%	250 mg/Tag	250 mg/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(7)
Imatinib	98%	400 mg/Tag	400 mg/Tag	300 mg/Tag	(8)
		≤ 400 mg/Tag	≤ 400 mg/Tag	100–200 mg weniger/Tag (4)	(3)
Lapatinib	50–100%	1250 mg/Tag	Keine Angaben	Keine Angaben	(8, 9)
Nilotinib	Nicht bekannt	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	(3)
Pazopanib	Nicht bekannt	800 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich	Anwendung nicht empfohlen	(3)
Regorafenib	Nicht bekannt	keine Dosisanpassung	Keine Angaben	Keine Angaben	(3)
Sorafenib	Nicht bekannt	400 mg 2x/Tag	200 mg 2x/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(10)
		400 mg 2x/Tag	400 mg 2x/Tag	Anwendung nicht empfohlen	(3)
Sunitinib	70%	50 mg/Tag (4/2 Wochen)	50 mg/Tag (4/2 Wochen)	Keine Angabe	(11)

\*Leberfunktion nach Child-Pugh: A milde Einschränkung, B: moderate Einschränkung, C: schwere Einschränkung

<sup>1</sup> BV: absolute Bioverfügbarkeit; <sup>2</sup> LDF: Leberdysfunktion; <sup>3</sup> Bei Patienten >18 Jahre mit SEGA (subependymaler Riesenzellastrozytome) in Verbindung mit TSC (tuberöser Sklerose); <sup>4</sup> Child-Pugh C bei Erwachsenen Reduktion von 400 mg auf 300 mg/Tag, von 600 mg auf 400 mg/Tag, von 800 mg auf 600 mg/Tag. Child-Pugh C bei Kindern/Jugendlichen: Reduktion von 340 mg/m<sup>2</sup>/Tag auf 260 mg/m<sup>2</sup>/Tag

zyten direkt in den systemischen Kreislauf transportieren. Dieser Effekt ist v.a. bei Arzneistoffen mit einer hohen hepatischen Extraktion (tiefe Bioverfügbarkeit) relevant und muss bei oralen Therapien berücksichtigt werden. Hepatisch metabolisierte Arzneistoffe mit einem engen therapeutischen Bereich müssen daher bei Patienten mit Leberinsuffizienz, insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose an die Leberfunktion angepasst werden (1).

Auch bei der oralen Krebstherapie kann eine eingeschränkte Leberfunktion zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen, wenn die Dosierung nicht angepasst wird. Auf der Website [www.cancerdrugs.ch](http://www.cancerdrugs.ch) werden deshalb Dosierungsvorschläge für orale TKI/mTor-Inhibitoren bei eingeschränkter Leberfunktion aufgeführt. Die Publikation von Tchambaz et al. bietet einen vertieften Einblick in die Problematik onkologischer Therapien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (2).

▼ **Sonia Fröhlich de Moura**

**Literatur:**

1. Delcò F TL, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. (2005) Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 28(6):529-545.
2. Tchambaz L, Schlatter C, Jakob M, Krähenbühl A, Wolf P, Krähenbühl S. (2006) Dose adaptation of antineoplastic drugs in patients with liver disease. *Drug Saf.* 29(6):509-522.
3. Anonymous (Swissmedic Arzneimittelinformation).
4. Tortorici MA, et al. (2011) Influence of mild and moderate hepatic impairment on axitinib pharmacokinetics. *Invest New Drugs* 29(6):1370-1380.
5. Miller AA, et al. (2007) Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. *J Clin Oncol* 25(21):3055-3060.
6. Peveling-Oberhag J, et al. (2013) Effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of everolimus: a single-dose, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 35(3):215-225.
7. Twelves C WJ, Harris AL, et al. (2002) A Phase I pharmacokinetic and tolerability trial of ZD1839 (Iressa) in hepatically impaired patients with solid tumors [abstract 339]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 21:85a.
8. Ramanathan RK, et al. (2008) Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 26(4):563-569.
9. Bouchalova K, et al. (2010) Lapatinib in breast cancer - the predictive significance of HER1 (EGFR), HER2, PTEN and PIK3CA genes and lapatinib plasma level assessment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 154(4):281-288.
10. Miller AA, et al. (2009) Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 27(11):1800-1805.
11. Bello CL, et al. (2010) Pharmacokinetics of sunitinib malate in subjects with hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol* 66(4):699-707.



# Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie

für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- ▶ Endlich eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.
- ▶ Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.
- ▶ Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht.  
(Die Herausgeber)

**Ich möchte keine Zeitschrift «info@onkologie» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr) zum Preis von CH 80.–**

«info@onkologie»

**Bitte faxen: 044 915 70 89 oder senden an:**  
 Ärzteverlag medinfo AG · Seestr. 141 · 8703 Erlenbach  
[www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch) · [info@medinfo-verlag.ch](mailto:info@medinfo-verlag.ch)

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Fachgebiet: \_\_\_\_\_

Strasse: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_