



Dr. med.
Susanna Hausmann



Hauke Rühls



Prof. Dr.
Ulrich Jaehde

Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn
in Zusammenarbeit mit der Central European Society for Anticancer Drug Research – EWIV (CESAR)

Individuelle Dosisanpassung in der Tumorthherapie

Obwohl in den letzten Jahren im Bereich der Tumorthherapie viele interessante neue Arzneistoffe entwickelt wurden, war die Mortalität bei vielen Krebserkrankungen in den vergangenen Jahren gleich bleibend hoch. Dies hat sich auch durch die so genannten „Targeted Therapies“ bislang nicht wesentlich geändert. In diesem Artikel soll gezeigt werden, dass nicht nur durch Innovationen Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten (z. B. progressionsfreies Überleben oder Gesamtüberleben) erreicht werden können, sondern auch durch eine gezielte individuelle Dosisanpassung.

Eine rationale Dosisanpassung kann auf der Grundlage von Zusammenhängen zwischen Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und Pharmakodynamik erfolgen (Abb. 1). Die Pharmakokinetik beschreibt die nach Applikation eines Arzneistoffes ablaufenden Prozesse im Körper (Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination, „ADME-Schema“). Die Pharmakodynamik wiederum beschreibt die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung am Wirkort. Mit Hilfe der Genotypisierung von Enzymen, die z. B. am Metabolismus einzelner Zytostatika beteiligt sind, können Patienten mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko identifiziert werden.

Tumorthherapie: komplexes Zusammenspiel vieler Faktoren

Die Tumorthherapie ist meist eine Gratwanderung zwischen erwünschten (Ansprechen) und unerwünschten (Toxizität) Wirkungen. Die pharmakokinetischen Parameter wie z. B. Clearance (CL) und Verteilungsvolumen (V) der Tumortheraeutika weisen häufig eine hohe interindividuelle Variabilität auf, was dazu führt, dass die Wirkungen am einzelnen Patienten schwierig vorhersehbar und somit kaum kontrollierbar sind. Eine Übersicht über wichtige pharmakokinetische Parameter gibt Tab. 1.

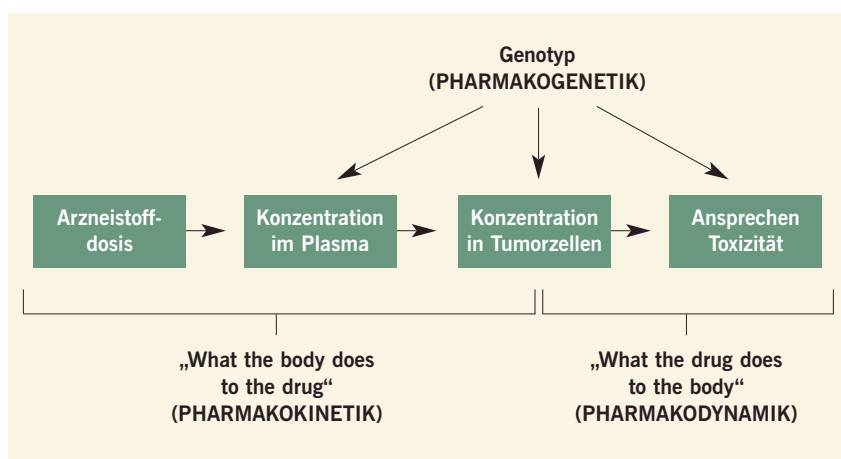


Abb. 1: Zusammenspiel von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Pharmakogenetik

Dies hängt vor allem mit den vielfältigen Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik der einzelnen Substanzen zusammen (Tab. 2). So wer-

den immer wieder geschlechtsspezifische Unterschiede diskutiert, die allerdings von anderen Einflussfaktoren, wie dem Alter, Körpergewicht oder der Organ-

Tab. 1: Wichtige Parameter in der Pharmakokinetik

Parameter	Definition
CL (Clearance)	Volumen, das in einer bestimmten Zeit von einem Arzneistoff befreit wird
V (Verteilungsvolumen)	Fiktives Volumen, in welchem sich der Arzneistoff verteilt
AUC (Area under the curve)	Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve
C_{ss}	Steady-State-Konzentration
C_{max}	Maximale Konzentration
C_{min}	Minimale Konzentration
t_c	Zeit, in der die Plasmakonzentration über einem bestimmten Wert liegt

Tab. 2: Beispiele für Faktoren mit Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Tumortherapeutika

Beeinflussende Faktoren	Beispiele
Compliance	Orale Tumortherapeutika
Dosierungsschemata	Cisplatin, Fluorouracil, Gemcitabin
Genotyp	Fluorouracil, Irinotecan, Docetaxel
Geschlecht, Alter	Topotecan, Gemcitabin, Fluorouracil
Kachexie	Fluorouracil, Methotrexat
Körperoberfläche	Gemcitabin, Docetaxel
Komedikation (z. B. CYP-Inhibitor)	Cyclophosphamid, Tamoxifen
Leberfunktion	Docetaxel, Anthrazykline, Vincaalkaloide
Nierenfunktion	Cisplatin, Bleomycin, Etoposid, Methotrexat
Serumproteine	Etoposid, Paclitaxel

modifiziert nach: 1-3

funktion, nur schwer zu trennen sind¹⁻⁴. Um eine ausreichende Wirkung bei noch tolerierbarer Toxizität zu erzielen, ist so-

mit eine optimale individuelle Dosisanpassung erforderlich. Erschwert wird dies allerdings dadurch, dass die einzel-

nen Therapien häufig nach sehr komplexen Kombinationsschemata erfolgen. Aus klinischer Sicht erfolgt aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes bzw. aufgrund von eingeschränkten Organfunktionen, insbesondere bei palliativen Ansätzen, oft eine Dosisreduktion zur besseren Verträglichkeit, um eine ausreichende Lebensqualität zu erhalten. Auftretende Toxizität, insbesondere Hämatoxizität, führt in der Praxis in der Regel ebenfalls zu einer Verminderung der Dosis oder zu einer Verlängerung der Intervalle zwischen den einzelnen Zyklen. Das Herabsetzen der Dosis aus den genannten Gründen kann jedoch zu einem Ausbleiben des Therapieerfolges führen⁵.

Dosisanpassung an die Körperoberfläche

In der klinischen Routine wird bis heute die Dosis häufig an die Körperoberfläche angepasst. Hierzu wird die Formel nach Du Bois und Du Bois verwendet⁶:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)}^{0,425} \cdot \text{Größe (cm)}^{0,725} \cdot 0,007184$$

Wenn auch viele physiologische Funktionen mit der Körperoberfläche korrelieren, hängt die Clearance der meisten Tumortherapeutika nicht von der Körperoberfläche ab¹⁻³. Daher führt diese Dosierungsstrategie bei den meisten Substanzen kaum zu einer Abnahme der Variabilität der Plasmakonzentrationen, sodass Über- bzw. Unterdosierungen hiermit nicht verhindert werden können. Ausnahmen sind z. B. Docetaxel und Gemcitabin³.

Inzwischen gibt es für einige Tumortherapeutika rationalere Dosierungsstrategien, von denen einige bereits in der klinischen Routine angewendet werden bzw. angewendet werden könnten (Tab. 3). Darüber hinaus wurden interessante Ansätze publiziert, die allerdings noch weiter untersucht werden müssen, bevor sie breit eingesetzt werden können (Tab. 4). Die wichtigsten Beispiele werden im Folgenden näher erläutert.

Tab. 3: Beispiele für bereits angewandte Dosierungsstrategien

Substanz	Dosierungsstrategie	Begründung	Literatur
Azathioprin	TPMT-Genotypisierung	Weniger Hämatoxizität	16
Carboplatin	Dosierung nach Ziel-AUC	Weniger Thrombozytopenie	7
Fluorouracil	Dosierung nach Ziel-AUC	Besseres Ansprechen, weniger Diarrhö	8
Fluorouracil	DPD-Genotypisierung	Weniger schwere Toxizität	15
Irinotecan	UGT1A1-Genotypisierung	Weniger Diarrhö und Leukopenie	14
Methotrexat	Konzentrationsmessung zu festgelegten Zeiten (Festlegung der Folinat-Dosis)	Weniger schwere Toxizität	17

Tab. 4: Beispiele für experimentelle Ansätze zur individuellen Dosisanpassung

Substanz	Zielgröße	Begründung	Literatur
Busulfan	AUC > 1500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$	Korrelation mit VOD (veno-okklusive Erkrankung)	18
Cisplatin	DNA-Platinierung	Korrelation mit Tumoransprechen	12
Epirubicin	AUC	Korrelation mit Leukopenie	19
Etoposid	AUC und C_{ss}	Korrelation mit Neutropenie und Thrombozytopenie	20
Imatinib	$C_{min} > 1000 \text{ ng/mL}$	Korrelation mit MMR (<i>major molecular response</i>) und CCR (<i>complete cytogenetic response</i>)	21
Methotrexat	Ziel-AUC 580–950 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$	Korrelation mit kompletter Remission	9
Paclitaxel	$t_c > 0,05 \mu\text{M}$	Korrelation mit Neutropenie	22

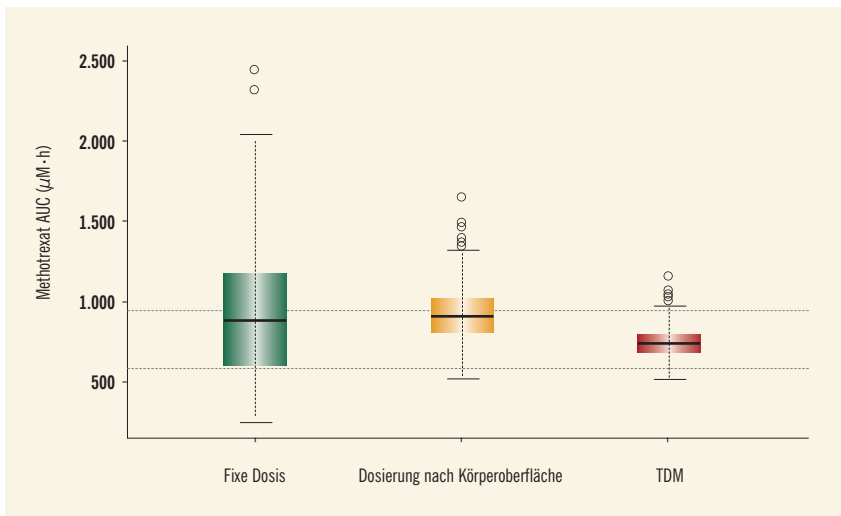


Abb. 2: Simulierte Verteilung der Methotrexat-AUC nach Anwendung unterschiedlicher Dosierungsstrategien; zwischen den gestrichelten Linien liegt die Ziel-AUC von Methotrexat (580–950 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$), $n = 1000$

Pharmakokinetische Dosisanpassung

Eine Form der pharmakokinetischen Dosisanpassung stellt die *Dosierung nach Ziel-AUC* („Area under the curve“) dar, die heute in der Routine für **Carboplatin** angewendet wird. Die dosislimitierende Wirkung von Carboplatin ist das Auftreten einer Thrombozytopenie, deren Ausmaß von der Platin-AUC im ultrafiltrierbaren Plasma abhängig ist. Calvert et al. haben auf der Grundlage dieser Ergebnisse eine einfache Gleichung entwickelt, mit der heute die Dosis anhand der klinisch festzulegenden Ziel-AUC und der glomerulären Filtrationsrate (GFR, meist geschätzt als Kreatinin-Clearance) leicht berechnet werden kann⁷:

$$D \text{ (mg)} = \text{Ziel - AUC} \left(\frac{\text{mg} \cdot \text{min}}{\text{ml}} \right) \cdot \left(\text{GFR} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) + 25 \right)$$

In den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise, dass durch eine Dosisanpassung anhand von gemessenen Plasmakonzentrationen eine höhere antitumorale Wirksamkeit und/oder eine Abnahme der Toxizität erreicht werden kann. Diese Vorgehensweise wird auch als *Therapeutisches Drug Monitoring* (TDM) bezeichnet. Gamelin et al. zeigten in einer prospektiven randomisierten

Studie eine Verbesserung des Tumoransprechens und weniger Toxizität an Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen, bei denen die Dosis von **Fluorouracil** aufgrund gemessener Plasmakonzentrationen konsequent angepasst wurde, um eine vorgegebene Ziel-AUC zu erreichen⁸. Die Autoren berichten auch über einen Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben (22 Monate mit TDM gegenüber 16 Monate mit Dosierung nach Körperoberfläche). Ein anderes Beispiel ist die individuelle Dosisanpassung von Methotrexat, mit der in einer großen US-amerikanischen Studie mehr Patienten mit B-ALL in einer kompletten Remission gehalten werden konnten als mit der konventionellen Dosierung⁹. In **Abb. 2** wird der Einfluss eines

FACT-BOX

Die heute für die meisten Tumortherapeutika praktizierte Dosierung nach der Körperoberfläche hat keine wissenschaftliche Grundlage. Das Potenzial pharmakokinetischer, pharmakodynamischer und pharmakogenetischer Ansätze zur individuellen Dosisanpassung wird deutlich unterschätzt. Verfügbare rationale Dosierungsstrategien sollten in Zukunft verstärkt genutzt werden, um die Tumortherapie für den einzelnen Patienten sicherer und effektiver zu gestalten.

Therapeutischen Drug Monitoring auf die individuelle Arzneistoffexposition (AUC) von **Methotrexat** anhand von Simulationen verdeutlicht. Die Boxplots zeigen die Verteilungen der AUC-Werte von Methotrexat nach unterschiedlichen Dosierungsstrategien (fixe Dosis, Dosierung nach Körperoberfläche und TDM). Eine individuelle Dosisanpassung mittels TDM führt zu einer Reduktion der interindividuellen Variabilität, sodass bei einem wesentlich größeren Anteil der Patienten die Ziel-AUC von 580–950 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ erreicht werden kann.

Pharmakodynamische Dosisanpassung

Am erfolgversprechendsten wäre es, wenn man, wie z. B. bei Antihypertensiva oder Antidiabetika, den gewünschten Effekt direkt einstellen und die Dosis aufgrund von Effektmessungen immer wieder anpassen könnte. Für Tumortherapeutika gibt es allerdings nur wenige pharmakodynamische Marker, die in der Routine wiederholt messbar sind. Daher sucht man nach Biomarkern, die mit dem Tumoransprechen korrelieren und dieses vorhersagen können. Die Auswahl möglicher Biomarker richtet sich vor allem nach dem Wirkmechanismus der Substanz.

So gibt es Hinweise, dass das Auftreten einer Neutropenie mit einem verbesserten klinischen Ansprechen einiger Zytostatika korreliert. Gurney beschreibt, dass in seiner Abteilung eine Dosissteigerung von 15–20 % erfolgt, wenn bei myelotoxischen Substanzen der Nadir der neutrophilen Granulozyten nicht unter $1,5 \times 10^9/\text{L}$ liegt^{10, 11}. Ein weiteres Beispiel für einen pharmakodynamischen Marker ist das Ausmaß der Bildung von Platin-DNA-Addukten, auf deren Bildung der zytotoxische Effekt der Platinkomplexe beruht¹². Bei antiangiogenen Substanzen, z. B. Sunitinib, könnten sich der arterielle Blutdruck sowie im Plasma zirkulierende VEGF-Rezeptoren zur Dosisanpassung eignen¹³. Ob mit diesen Strategien tatsächlich bessere Therapieergebnisse erzielt werden können, ist jedoch noch offen.

Pharmakogenetische Dosisanpassung

Eine zunehmend wichtige Rolle in der Dosisindividualisierung spielt die Pharmakogenetik. Mit Hilfe der Genotypisierung von Enzymen, die am Metabolismus einzelner Zytostatika beteiligt sind, können Patienten mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko identifiziert werden. Ein Beispiel ist die UDP-Glukuronosyltransferase (UGT1A1), die an der Metabolisierung von **Irinotecan** beteiligt ist. Patienten mit einem UGT1A1*28-Allel haben ein höheres Risiko einer Irinotecan-induzierten Neutropenie¹⁴. Die FDA hat diesen Test bereits 2005 zugelassen, in Europa findet er bisher nur wenig Anwendung. Als weitere Beispiele sind die Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) für die Metabolisierung von **Fluorouracil** und die Thiopurinmethyltransferase

(TPMT) für die Metabolisierung von **Azathioprin** zu nennen. Auch bei diesen beiden Enzymen führt das Vorliegen bestimmter Genotypen zu einer reduzierten Enzymaktivität und hierdurch zu einer erhöhten Toxizität^{15, 16}.

Fazit

Neben der üblichen, aber wenig hilfreichen Dosisanpassung an die Körperoberfläche der Patienten gibt es für Tumorthrapeutika eine Reihe von pharmakokinetischen, pharmakodynamischen und pharmakogenetischen Dosierungsstrategien, von denen jedoch bisher nur wenige im klinischen Alltag eingesetzt werden. Häufig werden die Kosten und der Aufwand für die Messungen als Begründung angeführt, warum sich diese Strategien in der Routine nur schwer durchsetzen. Auch wenn es nur wenige pro-

spektive Studien gibt, ist doch davon auszugehen, dass das Kosten-Nutzen-Verhältnis individueller Dosierungsstrategien vorteilhafter ist als das vieler neuer „*targeted drugs*“, für die das Gesundheitswesen viel Geld aufbringt. ■

- 1 Felici A et al., Eur J Cancer 2002; 38:1677–84
- 2 Kaestner S et al., Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007; 19:23–37
- 3 Gurney H, J Clin Oncol 1996; 14:2590–611
- 4 Mader RM et al., Memo 2011; 4:1–5
- 5 Budman D, Semin Oncol 2004; 31(6 Suppl 15):3–9
- 6 Du Bois D et al., Arch Intern Med 1916; 17:863–71
- 7 Calvert A et al., J Clin Oncol 1989; 7:1748–56
- 8 Gamelin E et al., J Clin Oncol 2008; 26:2099–105
- 9 Evans W et al., N Engl J Med 1998; 338:499–505
- 10 Gurney H, Lancet Oncol 2005; 6:637–638
- 11 Di Maio M et al., Lancet Oncol 2005; 6:669–77
- 12 Schellens J et al., Br J Cancer 1996; 73:1569–75
- 13 Lindauer A et al., Clin Pharmacol Ther. 2010; 87:601–8
- 14 Ando Y et al., Cancer Res 2000; 60:6921–6.
- 15 Steiner M., J Lab Med 2006; 30:438–442
- 16 Black A et al., Ann Intern Med 1998; 129:716–8
- 17 Petros W et al., Anticancer Agents. In Burton M, Shaw et al.: Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics, 4. Aufl., Lippincott Williams and Wilkins 2006; S. 617–636
- 18 Grochow L., Semin Oncol 1993; 20(4 Suppl 4):18–25
- 19 Danesi R et al., Clin Pharmacokinet 2002; 4:431–44
- 20 Bennett C et al., Cancer Res 1987; 47:1952–6
- 21 Picard S et al., Blood 2007; 109:3496–9
- 22 Joerger M et al., Clin Cancer Res 2007; 13:6410–8