

I. Sihinevich, I. Ortland, U. Jaehde

Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn

# Individuelle Dosisanpassung durch Therapeutisches Drug Monitoring

In der täglichen Praxis stehen Onkologen vor vielen Herausforderungen, um ihre Patienten optimal zu versorgen. Nicht nur der Einsatz innovativer und teurer Medikamente, sondern auch die individuelle Dosisanpassung der eingesetzten Medikamente kann im Einzelfall die Therapie erheblich verbessern. In den letzten Jahren ist die Dosisanpassung anhand gemessener Plasmakonzentrationen (Therapeutisches Drug Monitoring) als Alternative zur traditionellen Dosierung nach Körperoberfläche in der Onkologie zunehmend in den Fokus gerückt. Doch wie funktioniert diese „alternative“ Art der Dosisanpassung in der Praxis, und welchen Nutzen bringt sie für die Patienten?

Die Arzneimitteltherapie von Krebspatienten ist mit vielen Risiken verbunden. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite vieler Tumorthapeutika kann eine ungeeignete Dosierung schwere Folgen für den Patienten haben. In diesem Artikel wird dargestellt, wie man die Dosis dieser Arzneistoffe mittels Plasmakonzentrationsmessungen anpassen kann, um so die Krebstherapie bezüglich ihrer Effektivität und Sicherheit maßgeblich zu optimieren. Diese Art der Dosisanpassung wird als Therapeutisches Drug Monitoring bezeichnet (**Infobox 1**).

## Rationale des Therapeutischen Drug Monitorings in der Onkologie

Aufgrund der meist steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung und der hohen Toxizität der eingesetzten Substanzen ist der Spielraum für eine wirksame und sichere Dosierung bei Tumorthapeutika sehr eingeschränkt. Hinzu kommt eine häufig erhebliche

interindividuelle Variabilität, welche die Wirkung am einzelnen Patienten schwer vorhersehbar macht [1, 12]. In den meisten Fällen werden Tumorthapeutika daher nach der Körperoberfläche (KOF) des Patienten dosiert. Diese Art der individuellen Dosierung vermittelt dem Onkologen meist den Eindruck, die

## Die Dosierung nach Körperoberfläche entbehrt einer wissenschaftlichen Grundlage.

Dosis besonders gut an den jeweiligen Patienten anzupassen.

Dies ist jedoch häufig nicht der Fall, da die Ausscheidung (Elimination) der meisten Tumorthapeutika die Wirkung entscheidend beeinflusst und diese häufig nicht von der Körperoberfläche abhängt. Somit entbehrt die Dosierung nach Körperoberfläche bei genauerem Hinsehen einer wissenschaftlichen Grundlage. In den letzten Jahren haben mehrere Studien zeigen können, dass eine traditionelle Dosierung nach Körperoberfläche häufig nicht zu einer optimalen Arzneistoffexposition führt [5, 8]. Eine Dosisanpassung unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen (PK-)Parameter des Patienten bietet an dieser Stelle eine Möglichkeit der Optimierung. Wichtige Parameter sind in **Tab. 1** aufgeführt. Diese können nach der Bestimmung der Plasmakonzentration des Arzneistoffs mithilfe einer geeigneten Software berechnet werden.

### Infobox 1

Als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet man die Konzentrationsmessung eines Arzneistoffs (AS) oder dessen aktiver Metaboliten in biologischen Proben (z. B. in Plasma oder Blut) mit dem Ziel, die Behandlung des Patienten durch die Anpassung der Dosis und/oder des Therapieresimes anhand der gemessenen Plasmakonzentrationen zu individualisieren. Damit kann die Wirksamkeit verbessert und die Toxizität verringert werden [1, 2].

Tab. 1 Wichtige pharmakokinetische Parameter [9, 10]

Parameter	Definition
AUC („area under the curve“)	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, Maß für die gesamte Arzneistoffexposition
CL (Clearance)	Volumen, das pro Zeiteinheit von einem Arzneistoff befreit wird; Maß für die Eliminationsleistung der Organe
C <sub>min</sub> (Minimal- oder Talkonzentration)	Plasmakonzentration eines Arzneistoffs unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis
C <sub>ss</sub> (Steady-State-Konzentration)	Plasmakonzentration nach Erreichen des Gleichgewichtszustands (Steady-State)

### Gründe für die seltene Anwendung

Bei Arzneistoffklassen, wie Antiepiletika (z. B. Valproat), Antibiotika (z. B. Gentamicin) und Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin) wird ein TDM schon seit Jahren erfolgreich praktiziert und häufig in Leitlinien empfohlen [2]. In der Onkologie wird es jedoch noch relativ selten routinemäßig eingesetzt. Gründe dafür sind häufig fehlende Informationen zu den geeigneten pharmakokinetischen Zielgrößen und Zielbereichen für die teilweise sehr komplexen Therapieregime. Der Bedarf an geeigneter Laborausstattung und geschultem Personal, besonders aber auch der zeitliche Aufwand und die Belastung der Patienten durch die zusätzlichen Blutabnahmen stellen weitere Barrieren für die Implementierung eines TDM dar [1, 12]. Auch kann die Problematik der Erstattungsfähigkeit das TDM in der routinemäßigen Einführung beschränken. Im Allgemeinen besteht je-

## Für einige Tumorthapeutika gibt es bereits TDM-basierte Dosierungsstrategien

doch die Möglichkeit, die Kosten für ein TDM mit den Krankenkassen abzurechnen. Bei ambulanten, gesetzlich versicherten Patienten kann die Laborleistung z. B. als „quantitative Bestimmung von Arzneimitteln mittels Immunoassay“ über einen normalen Überweisungsschein vom Laborarzt abgerechnet werden. Voraussetzung ist, dass sowohl der Onkologe als auch der niedergelassene Laborarzt eine Kassenzulassung besitzen.

### Geeignete Arzneistoffe

Die aufgeführten Barrieren zu überwinden und ein TDM in die onkologische Routine einzubinden, lohnt sich in jeglicher Hinsicht. Es gibt einige Tumorthapeutika, bei denen bereits heute TDM-basierte Dosierungsstrategien verfügbar sind.

Im Folgenden sollen zwei Substanzen näher betrachtet werden, für die der Nutzen eines TDM bereits in mehreren Studien gezeigt werden konnte: zum einen das „klassische“ Zytostatikum Fluorouracil, zum anderen Imatinib, ein Vertreter der zielgerichteten Tumorthapeutika. Weitere Substanzen, für die ein TDM sinnvoll ist, sind hochdosiertes Methotrexat und Taxane.

### Praxisbeispiel 1

#### Dauerinfusion von Fluorouracil

Fluorouracil (5-FU) ist ein lange bekanntes Zytostatikum, das bis heute in der Onkologie weit verbreitet ist [3]. In der Praxis wird 5-FU traditionell nach der Körperoberfläche dosiert. Die

Ergebnisse mehrerer Studien zeigen jedoch, dass nur 20–30% der Patienten mit Dosierung nach Körperoberfläche eine 5-FU-Exposition innerhalb des Zielbereichs erreichen. Die Mehrheit (40–60%) der Patienten ist unterdosiert, was mit einer hohen Rate an Therapieversagern und einem Fortschreiten der Erkrankung einhergeht. Dies stellt besonders deshalb ein Problem dar, da nur wenige Onkologen die Dosis bei einem Ausbleiben von Toxizität modifizieren. Bei weiteren 10–20% der Patienten wird überdosiert, was toxizitätsassoziierte Dosisreduktionen und Therapieabbrüche zur Folge haben kann [4, 13].

### Ursachen von Unter- und Überdosierungen

In der Elimination von Fluorouracil wird eine außerordentlich hohe interindividuelle Variabilität beobachtet. Dessen Clearance, ein Maß für individuelle Eliminationsleistung, kann bis um das 100-fache variieren. Diese hohe Variabilität ist jedoch nur zu einem kleinen Teil auf Unterschiede in der Körperoberfläche zurückzuführen, sodass sie einen ungeeigneten Faktor für eine Dosisindividualisierung darstellt [13]. Weitere Faktoren mit einem Einfluss auf die hohe interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von 5-FU sind u. a. genetische Polymorphismen, Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Arzneimittelinteraktionen und eine mögliche Komorbidität. Von besonderer Bedeutung ist der genetische Polymorphismus des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), der bei etwa 3–5% der Patienten zu einem geringeren enzymatischen Abbau von 5-FU und so zu toxischen Plasmakonzentrationen führt. Mithilfe einer DPD-Genotypisierung können Patienten mit erhöhtem Toxizitätsrisiko identifiziert werden [3, 13].

### Vorteile des TDM von 5-FU

Durch ein TDM für 5-FU kann v. a. eine Unterdosierung verhindert werden, wie kürzlich auch in einer deutschen Studie gezeigt wurde [15]. Dafür eignet sich der pharmakokinetische Parameter AUC (Tab. 1), da dieser bei 5-FU mit dem antitumoralen Effekt und der Toxizität assoziiert ist [3, 15]. Der Abb. 1 ist zu entnehmen, dass ein richtig durchgeführtes TDM von 5-FU die Patienten schrittweise in den AUC-Zielbereich bringen kann.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurden die Ergebnisse aller fünf bis zum Jahr 2014 verfügbaren randomisierten

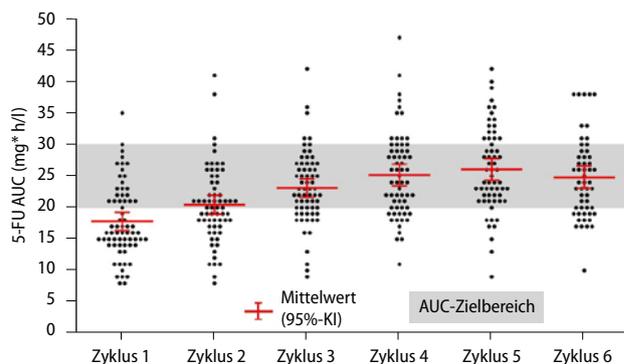


Abb. 1 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Fluorouracil (5-FU) in der klinischen Routine. AUC-Verteilung nach Therapiezyklen. AUC: „area under the curve“, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall, grau: Zielbereich [15]. (Mit freundlicher Genehmigung Elsevier)

Hier steht eine Anzeige.



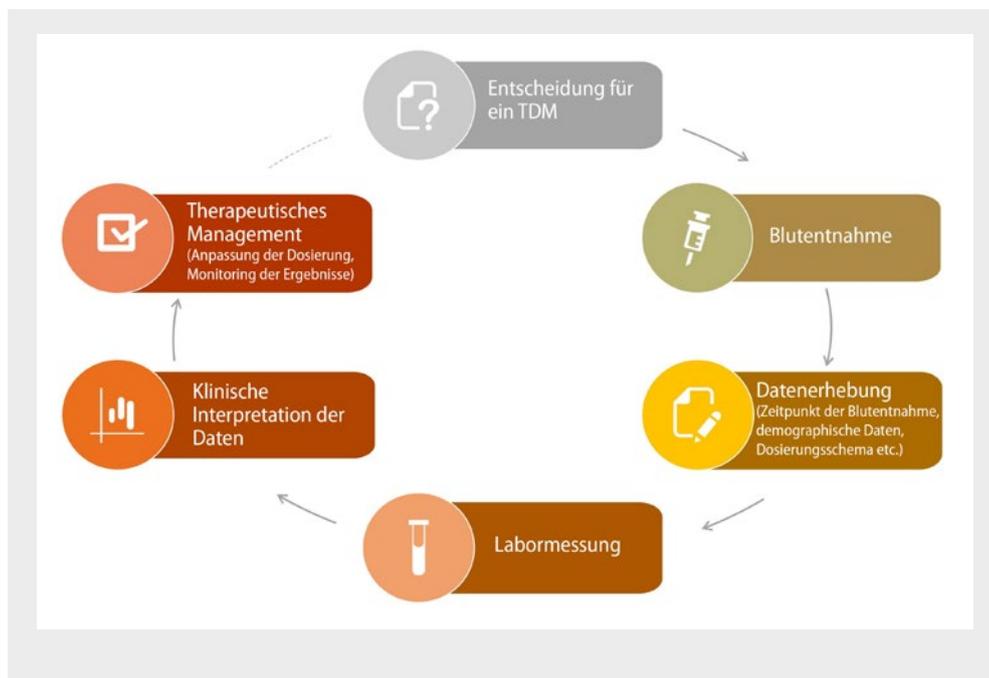


Abb. 2 Ablauf des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM; [7])

Studien zum 5-FU-TDM zusammengefasst und analysiert. Im Vergleich zur Standarddosierung nach der Körperoberfläche zeigten die TDM-Gruppen in der Metaanalyse ein deutlich besseres Therapieansprechen und eine signifikant niedrigere Inzidenz von Mukositis der Grade 3 und 4 [16].

**Ablauf in der Praxis**

Zuerst muss geklärt werden, wann die Blutproben entnommen werden sollen. Bei einer intravenösen Dauerinfusion ist ein Messpunkt während des Gleichgewichtszustands der Plasmakonzentration (Steady-State) ausreichend. Eine Blutentnahme sollte im Idealfall frühestens 18 h nach Infusionsbeginn und spätestens kurz vor Ende der Infusion – aber niemals nach Infusionsende – erfolgen.

Für die Messung der Plasmakonzentration von 5-FU können derzeit die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und Immunoassays verwendet werden. Letztere sind schnell und einfach durchführbar (eine Messung dauert etwa 11 min) und deshalb für die klinische Routine geeignet [13].

Tab. 2 Dosisanpassung von 5-FU anhand der ermittelten AUC [15]

Aktuelle AUC (mg·h/l)	Änderung der Dosierung von 5-FU (mg/m <sup>2</sup> ) im nächsten Zyklus
≥ 40	30% Reduktion
37–39	25% Reduktion
34–36	20% Reduktion
30–33	10% Reduktion
20–29	Keine Änderung der Dosierung
17–19	10% Erhöhung
14–16	20% Erhöhung
8–13	25% Erhöhung
<8	Wiederholung der letzten Dosis, da die Konzentrationsbestimmung möglicherweise fehlerhaft ist. Wenn die AUC <8 mg·h/l bestätigt wird, dann 30% Erhöhung

Die bestimmte Steady-State-Konzentration (C<sup>ss</sup>) kann anschließend für die Berechnung der individuellen AUC herangezogen werden.

**TDM beinhaltet die kritische klinische Interpretation der Ergebnisse**

gezogen werden. Die AUC (in mg·h/l) wird hierbei einfach aus der Steady-State-Konzentration (C<sup>ss</sup>) während der Dauerinfusion und der Infusionsdauer in Stunden (T) berechnet [13]:  $AUC=C^{ss} \cdot T$

Schließlich wird die Dosis von 5-FU nach dem in der **Tab. 2** von Wilhelm et al. beschriebenen Algorithmus angepasst. Der Zielbereich der AUC bei einer 5-FU-Dauerinfusion wird mit 20–30 mg·h/l angegeben [13, 15].

**Praxisbeispiel 2**

**Imatinib**

Innerhalb der letzten zwei Dekaden haben sich in der Onkologie die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) etabliert [6]. Auch bei einigen Vertretern dieser Substanzklasse kann ein TDM hilfreich sein.

So kann die Plasmakonzentration von Imatinib durch unterschiedliche Faktoren wie eine genetische Enzymvariabilität, Arzneimittelinteraktionen oder die Adhärenz des Patienten maßgeblich beeinflusst werden und bis um das 16-fache variieren. Da die Minimal-Plasmakonzentrationen (C<sub>min</sub>; **Tab. 1**) von Imatinib mit der Response-Rate assoziiert sind, können diese zur Dosisanpassung herangezogen werden [6, 14]. Bei einer Minimalkonzentration unterhalb von 1000 ng/ml wurden wesentlich häufiger ein Therapieversagen und eine Resistenzbildung beobachtet, weshalb man beim TDM von Imatinib

darauf abzielt, eine  $C_{\min}$  oberhalb dieses Grenzwerts zu erreichen [11, 14].

## Erkennen von Therapieversagen und Adhärenz

Zwei besondere Aspekte sprechen für ein TDM von Imatinib: Zum einen ist ein Therapieversagen bei dieser Therapie frühstens nach 3 Monaten absehbar, sodass ein TDM und ggfs. eine Dosiserhöhung hier frühzeitig ein optimales Ansprechen sicherstellen können [14]. Zum anderen spielt bei oral applizierten Tumorthapeutika im Gegensatz zu den meisten intravenös verabreichten Substanzen auch die Adhärenz (Compliance) der Patienten eine große Rolle für den Therapieerfolg. Nonadhärenz führt zu einer wesentlich geringeren Arzneistoffexposition im Plasma und erhöht somit das Risiko für ein Therapieversagen. Eine vermutete Nonadhärenz unter Imatinib kann mit einem TDM aufgedeckt werden [11, 14].

## Ablauf in der Praxis

Am Ende eines Dosierungsintervalls (in der Regel 24 h), also kurz vor der nächsten Einnahme, wird eine Blutprobe entnommen und daraus die Minimalkonzentration im Plasma bestimmt. Aus praktischen Gründen kann auch ein anderer Zeitpunkt gewählt werden. Die Konzentration muss dann jedoch umgerechnet werden. Nähere Angaben zur Umrechnung sind in der Literatur zu finden [11]. Wenn die Minimalkonzentration unter 1000 ng/ml liegt, sollten Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. eine Überprüfung und ggf. Förderung der Adhärenz oder eine Dosiserhöhung.

## Beachtungswertes

Vor der Anwendung eines TDM in der Praxis sind einige praktischen Fragen zu klären und mögliche Fehlerquellen zu beachten, um aussagekräftige Ergebnisse zu gewährleisten. Das TDM ist nicht nur eine einfache Messung von Konzentrationen, sondern beinhaltet immer eine kritische klinische Interpretation der Ergebnisse und die darauf folgende Dosisanpassung [7]. Einen Überblick über den Verlauf des TDM-Prozesses gibt **Abb. 2**.

Ein aussagekräftiges TDM kann nur dann erreicht werden, wenn eine enge interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Pflegekräften einerseits sowie Apothekern, Klinischen Pharmakologen und Klinischen Chemikern andererseits erfolgt. Dabei ist eine gute Kommunikation zwischen allen Beteiligten essenziell, um das volle Potenzial eines TDM zur Verbesserung der Wirksamkeit und Minimierung der Toxizität nutzen zu können [2,7].

## Fazit für die Praxis

Bei einigen Arzneistoffen könnte in der Onkologie durch eine Abkehr von der traditionellen Dosierung nach Körperoberfläche hin zu einer Dosisindividualisierung unter der Berücksichtigung der individuellen pharmakokinetischen Parameter eines Patienten das Therapieergebnis erheblich verbessert werden. Barrieren wie hohe Kosten und Zeitmangel im Klinikalltag gilt es hierbei jedoch zu überwinden. Durch eine präzisere Dosierung altbekannter Tumorthapeutika können z. T. ähnlich positive Effekte erzielt werden wie durch innovative und teure Arzneimittel, indem beispielsweise Unterdosierung vermieden bzw. frühzeitig erkannt wird. Nicht zuletzt ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) ein vielversprechender Ansatz zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit.

## Literatur

- Bardin C, Veal G, Paci A et al (2014) Therapeutic drug monitoring in cancer – Are we missing a trick? *Eur J Cancer* 50:2005–2009
- Birkett DJ (1997) Pharmacokinetics made easy. *Aust Prescr* 20(1):9–11
- Gamelin E, Boisdron-Celle M (1999) Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer – status of the art. *Crit Rev Oncol Hematol* 30:71–79
- Gamelin E, Delva R, Jacob J et al (2008) Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage. *J Clin Oncol* 26:2099–2105
- Gao B, Klumpen HJ, Gurney H (2008) Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:1307–1319
- Gao B, Yeap S, Clements A et al (2012) Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol* 30:4017–4025
- Gross A (2001) Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 52(S1):5–9
- Gurney H (1996) Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 14:2590–2611
- Hausmann S, Rüks H, Jaehde U (2011) Individuelle Dosisanpassung in der Tumorthherapie. *Spectr Onkol* 5/11:61–64
- Jaehde U (2010) Klinische Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C (Hrsg.) *Klinische Pharmazie*, 3. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 65–71
- Lankheet NAG, Knapen LM, Schellens JHM et al (2014) Plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Erlotinib, and Sunitinib in routine clinical outpatient cancer care. *Ther Drug Monit* 36:326–334
- Paci A, Veal G, Bardin C et al (2014) Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *Eur J Cancer* 50:2010–2019
- Saif M W, Choma A, Salamone S J et al (2009) Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil. *J Natl Cancer Inst* 101:1543–1552
- Teng JFT, Mabasa VH, Ensom MHH (2012) The role of therapeutic drug monitoring of Imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 34:85–97
- Wilhelm M, Mueller L, Miller C et al (2016) Prospective, multi-center study of 5-fluorouracil therapeutic drug monitoring in metastatic colorectal cancer patients treated in routine clinical practice. *Clin Colorectal Cancer*: 7 May 2016 [epub ahead of print]
- Yang R, Zhang Y, Zhou H et al (2016) Individual 5-fluorouracil dose adjustment via pharmacokinetic monitoring versus conventional body-area-surface method. *Ther Drug Monit* 38:79–86

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. U. Jaehde**  
Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie,  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
An der Immenburg 4  
53121 Bonn  
u.jaehde@uni-bonn.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt:** Prof. Dr. U. Jaehde gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.