

O. Teplytska¹, F. Klima^{2,3}, N. Haas¹, C. Kloft², U. Jaehde¹

¹ Abt. Klinische Pharmazie, Pharmazeutisches Institut, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland

² Abt. Klinische Pharmazie & Biochemie, Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland

³ Graduiertenprogramm PharMetriX, Berlin/Potsdam, Deutschland

One dose to treat them all? – Therapeutisches Drug Monitoring zur Dosisoptimierung in der oralen Antitumorthherapie

Seit den 2000er-Jahren hat sich die Zahl der verfügbaren oralen Tumortheraeutika stark erhöht. Im Vergleich zur vorher üblichen intravenösen Applikation hat die orale Tumorthherapie einige Vorteile für den Patienten. So reduziert sich die Häufigkeit der Arztbesuche und ermöglicht dem Patienten insgesamt eine freiere Lebensgestaltung. Allerdings birgt diese reduzierte Betreuung auch Risiken. So ist der Patient für die korrekte Einnahme teilweise komplexer Dosierschemata meist selbst verantwortlich, und eine geringe Adhärenz kann zu Therapieversagen führen. Außerdem besteht die Gefahr, dass durch seltenere Arztbesuche Nebenwirkungen der Therapie deutlich später erkannt werden. Orale Tumortheraeutika zeigen oft eine hohe interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik, was zu großen Schwankungen der Plasmakonzentrationen führen kann [1]. Dennoch wird weiterhin den meisten Patienten eine Standarddosis ihres Medikaments verordnet. Ein Grund ist, dass klinische Studien zur Dosisfindung oraler Tumortheraeutika üblicherweise einem Dosiseskalationsschema folgen, wie es z. B. von Zytostatika bekannt ist [2]. Hierbei wird eine maximal tolerable Dosis ermittelt, welche in darauffolgenden Studien genutzt und oftmals als Standarddosierung festgelegt wird. Folge

davon können ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen sowie ein nicht erreichtes Therapieziel sein. Studien haben gezeigt, dass bei Standarddosierung einer oralen Tumorthherapie (z. B. von Abirateron, Imatinib, Pazopanib, Sunitinib und Vemurafenib) diese bei bis zu 30 % der Patienten unterdosiert und bis bei zu 15 % überdosiert ist/sein kann, was auch hohe Zusatzkosten zur Folge haben kann [1]. In **Abb. 1** werden die Auswirkungen unterschiedlicher Dosierungsstrategien in der oralen Tumorthherapie dargestellt.

Dosisindividualisierung bei oraler Tumorthherapie

Um die Therapie an den einzelnen Patienten anzupassen, wird bei intravenös applizierten Arzneimitteln häufig nach Körperoberfläche (KOF) dosiert. Eine genauere Möglichkeit, Tumortheraeutika individuell zu dosieren, basiert auf einem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM; **Abb. 1**). Unter TDM versteht man eine Anpassung der Dosis anhand gemessener Konzentrationen des Arzneistoffs oder des aktiven Metaboliten aus Patientenproben. Während bei der Dosierung nach KOF nur Größe und Gewicht des Patienten berücksichtigt werden, können bei einem TDM diverse pharmakokinetische Einflussfaktoren des Patienten in die Anpassung der Dosis für einen individuellen Patienten einfließen. Zunächst wird eine Probe des Patienten, meist venöses Blut, entnommen. Anschließend wird durch geeignete Messverfahren die Konzentration im Serum, Plasma oder Vollblut gemessen. Anhand der gemessenen Konzentrationen können mit geeigneten Softwareprogrammen pharmakokinetische Parameter dieses Patienten abgeschätzt werden. Anhand dieser kann nun die benötigte Dosis

O. Teplytska und F. Klima teilen sich die Erstautorenschaft; C. Kloft und U. Jaehde teilen sich die Seniorautorenschaft.

best practice onkologie

<https://doi.org/10.1007/s11654-023-00486-9>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

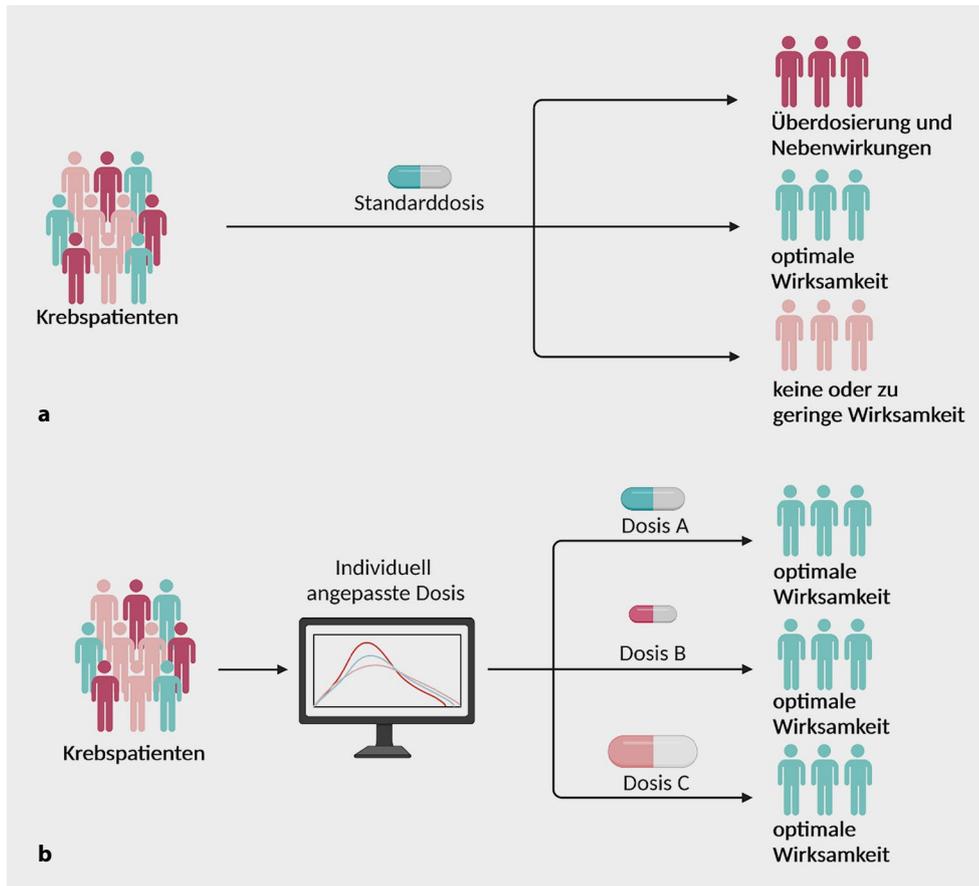


Abb. 1 Dosierungsstrategien in der oralen Tumorthherapie. **a** veranschaulicht die Auswirkungen bei Gabe einer Standarddosis. **b** zeigt im direkten Vergleich auf, wie durch eine individuell angepasste Dosis die Wirksamkeit optimiert werden kann (erstellt mit [BioRender.com](https://www.biorender.com))

für eine gewünschte Zielkonzentration ermittelt werden („precision dosing“).

Bislang wird TDM in Deutschland vor allem zur Dosisanpassung von Antibiotika, Immunsuppressiva und Psychopharmaka genutzt. Obwohl sowohl für klassische Zytostatika, wie beispielsweise Fluorouracil, als auch für auch viele orale Tumorthapeutika der Nutzen eines TDM untersucht wurde, spielt es bislang eine nur untergeordnete Rolle in klinischen Leitlinien. Wissenschaftliche Evidenz ist bereits vielfältig vorhanden: im Jahr 2014 wurde eine Übersicht zum TDM von Tyrosinkinase-Inhibitoren publiziert, welche Dosis-Wirkungs-Beziehungen diskutiert und Zielwerte zur Dosisanpassung vorschlägt [6]. In einer weiteren Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2021 wurden diese pharmakokinetischen Zielwerte aktualisiert und ergänzt und Einflussfaktoren auf die Arzneistoffresorption (wie z. B. Arzneimittel-Nahrungsmittel-Interaktionen) zusammengefasst [4]. Nach wie vor gibt es jedoch zahlreiche Hindernisse, die einer breiten Anwendung eines TDM für orale Tumorthapeutika in der klinischen Praxis entgegenstehen. Meistens existiert keine Infrastruktur für den relativ komplexen Ablauf. Die Effektivität eines TDM hängt außerdem stark von der Qualität der Durchführung und der Einbettung in einen Gesamtprozess ab. Eine reine Konzentrationsbestimmung ohne Auswertung und Einordnung [5] verursacht zusätzliche Kosten, ohne klinische Vorteile zu bieten. Für eine korrekte Dokumentation der Daten, die Messung der Arzneistoffkonzentrationen mit validierten Verfahren sowie die pharmakokinetische Auswertung ist daher ein geschultes interprofessionelles Team sowie eine geeignete Infrastruktur erforderlich.

Ein erster Schritt: die ON-TARGET-Studie

Wie können diese Herausforderungen überwunden werden und kann routinemäßig durchgeführtes TDM in einem Gesamtprozess die Versorgung von Patienten unter oraler Tumorthherapie verbessern? Diesen Fragen widmet sich die seit 2021 laufende multizentrische Pilotstudie „ON-TARGET“ [3]. Ein transdisziplinäres Team aus Pharmazeuten, Ärzten, Pflegefachpersonen und Bioanalytikern untersucht die Implementierung von TDM in der klinischen Praxis in einem geschlossenen Versorgungsprozess für die Tyrosinkinase-Inhibitoren Axitinib und Cabozantinib bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. Im Vordergrund der prospektiven, nichtinterventionellen Studie stehen dabei folgende Studienziele:

1. Aufbau einer deutschlandweiten Infrastruktur für die Durchführung eines TDM für orale Tumorthapeutika
2. Untersuchung der kapillären Blutabnahme mittels „volumetrischem absorptivem Micro-Sampling“ (VAMS®, Fa. Neoteryx LLC, Torrance, CA, USA) als Alternative zur venösen Blutabnahme
3. Untersuchung des Potenzials eines TDM zur Verringerung von Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Aufbau einer Infrastruktur für TDM

Inzwischen wurde ein deutschlandweites und weiterhin wachsendes Netzwerk etabliert, das einen geschlossenen Versorgungsprozess für TDM („Closed-loop TDM“) bei oraler Tumorthherapie ermöglicht. Die **Abb. 2** zeigt die einzelnen Schritte des Closed-Loop-TDM-Prozesses.

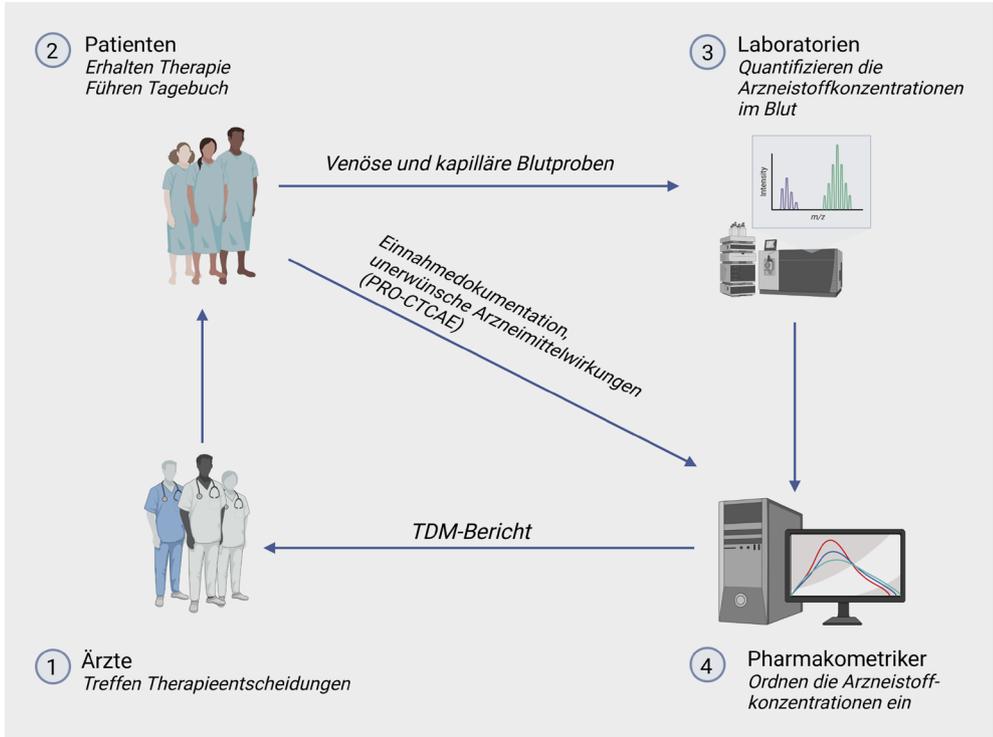


Abb. 2 Schema des Closed-Loop-TDM-Prozesses im Rahmen der ON-TARGET-Studie (erstellt mit BioRender.com)

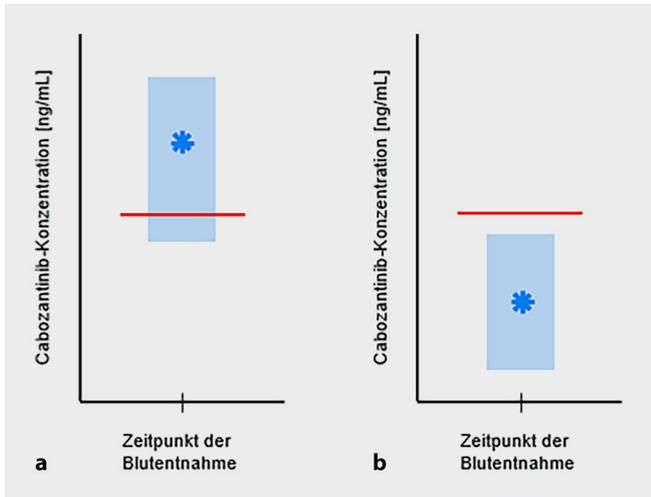


Abb. 3 Schematische Auswertung einer Arzneistoffkonzentration im Rahmen eines TDM. Der hellblaue Kasten ist der simulierte erwartete Konzentrationsbereich zum Zeitpunkt der Blutentnahme und der blaue Stern die gemessene Arzneistoffkonzentration. Die rote Linie symbolisiert einen publizierten Grenzwert für Arzneistofftoxizität. a Die gemessene Arzneistoffkonzentration liegt im simulierten erwarteten Konzentrationsbereich und oberhalb des Grenzwerts für Toxizität. b Die gemessene Arzneistoffkonzentration liegt im simulierten erwarteten Konzentrationsbereich und unterhalb des Grenzwerts für Toxizität

Venöse und kapilläre Blutproben von Patienten werden während des Therapiebesuchs beim behandelnden Arzt entnommen. Zusätzlich werden Informationen zu Patientendaten, Begleiterkrankungen, Einnahme weiterer Medikamente sowie uner-

wünschten Arzneimittelwirkungen erhoben. Patienten füllen außerdem über die Behandlungszeit Patiententagebücher aus, in denen sie die Arzneimittelaufnahme sowie das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen dokumentieren.

Die venösen Plasma- und kapillären Blutproben werden an bioanalytische Labore geschickt und die Arzneistoffkonzentrationen mithilfe validierter LC-MS/MS-Methoden bestimmt.

Die Auswertung wird in Form eines strukturierten Berichts an den behandelnden Arzt zurückgemeldet und umfasst zwei Schritte: (1) Die gemessene Arzneistoffkonzentration wird ins Verhältnis gesetzt zu einem simulierten erwartbaren Konzentrationsbereich. (2) Die gemessene Arzneistoffkonzentration wird mit publizierten Grenzwerten verglichen, die mit auftretender Toxizität assoziiert sind. Auf diese Weise erkennt der Arzt sofort, ob der Patient eher zu hohe oder niedrige Plasmakonzentrationen aufweist und kann diese Information in die weitere Therapieentscheidung einfließen lassen. Die Abb. 3 zeigt eine schematische Auswertung.

Kapilläre Blutentnahme mittels VAMS®

Die kapilläre Entnahme von Blutproben für den Closed-Loop-TDM durch den Patienten zu Hause ermöglichen innovative Methoden wie z. B. „volumetrisches absorptives Micro-Sampling“ (VAMS®). Dabei handelt es sich um hochmoderne Teststäbchen mit einem porösen Polymer auf ihrer Spitze, die die Entnahme einer definierten Menge Kapillarblut (10, 20 oder 30 µL) ermöglichen (Abb. 4). Das Blut trocknet in den Poren der Teststäbchen und kann als Trockenblut im Labor untersucht werden. Die mobile Probensammlung zwischen den Therapiebesuchen und der postalische Versand der Probe an das Labor erlauben eine flexiblere, schnellere und patientennahe Durchführung des Closed-Loop-TDM. Auf diese Weise ist auch die

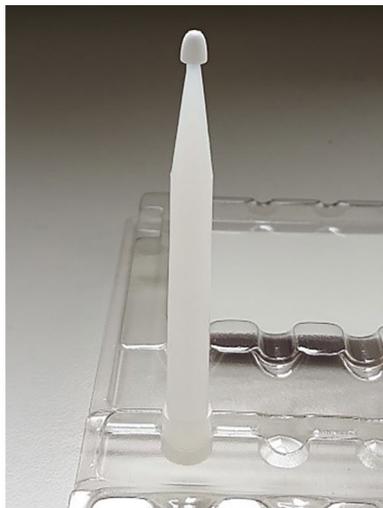


Abb. 4 Teststäbchen für das volumetrische absorptive Micro-Sampling (VAMS®, Fa. Neoteryx LLC, Torrance, CA, USA). (Foto: Patrick Opitz)

Auswertung des TDM-Ergebnisses bis zum nächsten Arztbesuch möglich.

Um die Praxistauglichkeit der kapillären Blutentnahme als Alternative zur venösen Blutentnahme zu untersuchen, werden im Rahmen der ON-TARGET-Studie venöse und kapilläre Blutproben zunächst zeitgleich gesammelt. Mithilfe dieser Probenpaare aus venöser und kapillärer Arzneistoffkonzentration soll ein Umrechnungsfaktor berechnet werden. Anschließend ist die Abnahme einer venösen oder kapillären Blutprobe, je nach Präferenz des Patienten, ausreichend.

Zwischenstand der Studie

Bisher wurde der gesamte Closed-Loop-TDM-Prozess knapp 200-mal erfolgreich durchlaufen. Insgesamt wurden über 300 venöse und kapilläre Blutproben von 24 Patienten gesammelt.

Entscheidend für die erfolgreiche Implementierung eines Closed-Loop-TDM in der klinischen Praxis ist die Akzeptanz der zusätzlichen Versorgungsmaßnahme durch die behandelnden Ärzte. Diese werden daher nach jedem dokumentierten Patientenbesuch um Feedback gebeten, ob das durchgeführte Closed-Loop-TDM für die Therapie des Patienten „sehr hilfreich“, „etwas hilfreich“, „eher weniger hilfreich“ oder „gar nicht hilfreich“ war. Das Closed-Loop-TDM wurde dabei in 80 % der Fälle positiv, d. h. als „sehr hilfreich“ oder „etwas hilfreich“ bewertet.

Diese ersten Auswertungen weisen darauf hin, dass Closed-Loop-TDM bei Vorhandensein einer robusten Infrastruktur in der klinischen Routine durchführbar ist und dass ein großes Interesse unter teilnehmenden Ärzten an der bereitgestellten Entscheidungsunterstützung besteht.

Perspektive

Die aufgebaute Infrastruktur wird kontinuierlich erweitert und der Mehrwert von Closed-Loop-TDM zur Verringerung von Schweregrad und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen untersucht. Dazu soll die ON-TARGET-Studie erweitert und perspektivisch um weitere orale Antitumortheraeutika und Tumorentitäten ergänzt werden.

Infobox

Vorteile für Ärzte und Patienten

- Unterstützung bei Therapieentscheidungen
- Zukunftsperspektive: durch kapilläre Blutentnahme
 - Entlastung des medizinischen Personals,
 - größere Flexibilität der Patienten sowie
 - schnellere Verfügbarkeit von TDM-Ergebnissen

Weitere Informationen

Website: <https://www.fu-berlin.de/on-target>, DRKS-ID: DRKS00025325

Bei Interesse an einer Teilnahme an der ON-TARGET-Studie wenden Sie sich gerne an das Studienteam: fenja.klima@fu-berlin.de, o.teplytska@uni-bonn.de.

Literatur

1. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH et al (2019) Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur J Clin Pharmacol* 75:1309–1318
2. Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J (2014) Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. *Nat Rev Clin Oncol* 11:272–281
3. McLaughlin AM, Schmulenson E, Teplytska O et al (2021) Developing a nationwide infrastructure for therapeutic drug monitoring of targeted oral anticancer drugs: The ON-TARGET study protocol. *Cancers* 13:1–15
4. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O et al (2021) Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 77:441–464
5. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA et al (2005) Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 27:10–17
6. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM et al (2014) Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet* 53:305–325

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Jaehde

Abt. Klinische Pharmazie, Pharmazeutisches Institut,
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
An der Immenburg 4, 53121 Bonn, Deutschland
u.jaehde@uni-bonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Kloft erhält Forschungsunterstützungen von einem Industriekonsortium (Fa. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Fa. AstraZeneca, Fa. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Fa. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Fa. Merck KGaA, Fa. Novo Nordisk A/S und Fa. Sanofi) für das Graduiertenprogramm PharMetriX. O. Teplytska, F. Klima, N. Haas und U. Jaehde geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.