

CESAR (Central European Society for Anticancer Drug Research) möchte die Forschung und Entwicklung von neuen Medikamenten, Therapien und Therapiestrategien in der Onkologie fördern. Der Non-Profit-Organisation gehören Wissenschaftler an, die sich mit Grundlagenforschung befassen, ebenso wie solche, die sich der präklinischen und klinischen Onkologie widmen. Die Forscher arbeiten in Österreich, Deutschland und der Schweiz. (www.cesar.or.at)



Zytostatika rationaler dosieren

Von der maximal tolerierten Dosis zur maximal tolerierten Exposition*

Die Verwendung der Körperoberfläche (KOF) des Patienten zur Dosierung von Zytostatika steht auf wackligen Füßen. Mit der Bestimmung und regelmäßigen Kontrolle der Plasmakonzentration können vorgegebene Zielwerte während der Therapie besser erreicht werden. Die bisher verwendete KOF-basierte maximal tolerierbare Dosis könnte künftig von der maximal tolerierten Exposition abgelöst werden.

Zytostatika werden heute standardmäßig nach der Körperoberfläche (KOF) des Patienten dosiert. Die vom Hersteller empfohlene KOF-basierte Dosis beruht dabei auf der in Phase-I-Studien ermittelten „maximal tolerierten Dosis“ (MTD). Die MTD wiederum wird anhand der „3+3“-Dosiseskulation nach Fibonacci ermittelt. Dabei werden jeweils drei Patienten mit einer bestimmten Dosis behandelt. Sobald bei einem Patienten eine dosislimitierende Toxizität (DLT) auftritt, werden drei weitere Patienten mit derselben Dosis behandelt. Tritt bei einem bestimmten Dosisniveau bei mindestens zwei weiteren Patienten eine DLT auf, werden keine weiteren Patienten mit dieser Dosis behandelt. Das Dosisniveau unmittelbar darunter gilt dann als MTD.

Die geläufigste Gleichung zur Bestimmung der Dosis anhand der KOF wurde 1916 von DuBois und DuBois entwickelt [1]. Diese Gleichung wurde in den 1950er-Jahren erstmals in Studien verwendet in der Annahme, dass auf diese Weise jedem Patienten eine Dosis appliziert werden kann, die seiner individuellen Größe und seinem Gewicht entspricht [2]. Tatsächlich entbehrt die Verwendung der KOF zur Dosierung von Zytostatika jeglicher wissenschaftlichen Grundlage. Vielmehr haben zahlreiche Studien gezeigt, dass dieser Dosierungsansatz ungeeignet ist [3, 4, 5].

Problem Variabilität

Bei einer KOF-basierten Dosierung variieren die Plasmakonzentrationen der Zytostatika im Plasma um das bis zu 30-fache. Dies ist vor allem auf interindividuelle Unterschiede in der Re-

sorption, Verteilung und Ausscheidung (Elimination) der Substanzen zurückzuführen. Dabei weist die Elimination häufig eine besonders hohe Variabilität auf, die mithilfe der pharmakokinetischen Größe „Clearance“ des Zytostatikums bestimmt wird. Es gibt viele Hinweise darauf, dass eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der Clearance von Zytostatika maßgeblich zu Toxizität und Behandlungsversagen beitragen kann [6, 7]. Wenn die KOF-basierte Dosierung mit einer derart hohen Variabilität der Plasmakonzentrationen einhergeht, welche Gültigkeit hat dann eine MTD, die anhand von nur sechs Patienten festgelegt wird?

Tatsächlich belegen viele Studien, dass die KOF nur in geringem Ausmaß für Unterschiede in den Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen (der sogenannten „systemischen Exposition“), zwischen verschiedenen Patienten verantwortlich ist. Baker et al. zeigten, dass nur bei 5 von 33 neuen Wirkstoffen (15%), die zwischen 1991 und 2001 in Phase-I-Studien getestet wurden, die KOF-basierte Dosierung zu einer Abnahme der Variabilität der Exposition führte [8]. Zudem betrug die Abnahme der Variabilität der Exposition bei den 5 Zytostatika, bei denen die KOF-basierte Dosierung überlegen war, nur zwischen 15 und 35%. Das bedeutet, dass nur maximal ein Drittel der Variabilität durch Unterschiede in der KOF erklärt werden kann.

* Joseph R. Bertino, Salvatore J. Salamone, Ulrich Jaehde in Zusammenarbeit mit der CESAR (Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV)

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie, in der Patienten mit kolorektalem Karzinom mit 5-Fluorouracil/Folinat behandelt wurden, wurden regelmäßig die Plasmakonzentrationen von 5-FU bestimmt und in nachfolgenden Zyklen die Dosis angepasst, um eine vorgegebene Zielkonzentration zu erreichen. Im Vergleich zur KOF-basierten Dosierung trat weniger schwere Toxizität auf ($p = 0,003$). Zudem war das Tumoransprechen nahezu doppelt so hoch (18,3 vs. 33,7%; $p = 0,004$), und die mittlere Gesamtüberlebensrate verbesserte sich von 16 auf 22 Monate ($p = 0,08$). Interessanterweise erhielten 68% der Patienten in dieser Studie eine höhere Dosis und 17% eine niedrigere, um die Zielkonzentrationen zu erreichen [9]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Capitain et al. in einer Phase-II-Studie mit dem FOLFOX4-Schema, in der ebenfalls die 5-FU-Dosis aufgrund von Plasmakonzentrationen angepasst wurde. In diesem Fall benötigten 50% der Patienten eine höhere Dosis und 30% eine niedrigere, um die Zielwerte zu erreichen. Das Tumoransprechen betrug 70%, das progressionsfreie Überleben 16 Monate und das Gesamtüberleben 28 Monate. Auch trat seltener schwere Toxizität auf als in anderen FOLFOX4-Studien ohne Dosisanpassung [10].

Konsequenz: Über- und Unterdosierung

Der Begriff der MTD suggeriert, dass der Patient die optimale Dosis erhält. Aber ist dies angesichts der mangelnden Korrelation der KOF-basierten Dosierung mit der systemischen Exposition nicht letztlich nur Augenwischerei? Wenn bei einem Patienten nur milde Toxizität auftritt, verträgt er dann das Zytostatikum gut? Oder liegt dies möglicherweise nur an einer suboptimalen Exposition? Es gibt heute nur wenige Onkologen, die beim Ausbleiben toxischer Reaktionen die Dosis erhöhen – die Angst vor Toxizität ist einfach zu groß.

Dies geht aus einer 2003 veröffentlichten Studie von Lyman et al. hervor, in der bei 20.799 zufällig ausgewählten Patientinnen mit Mammakarzinom an 1.243 Standorten in den USA untersucht wurde, welche Zytostatikadosis sie erhielten [11]. Nicht einmal bei 5% der Patientinnen wurde die Dosis gegenüber der Standarddosis angehoben. Dagegen wurde die Dosis bei 36% der Patientinnen um über 15% gesenkt. 41% der Patienten mit Dosisreduktion erhielten bereits eine Anfangsdosis, die unter der Standarddosis lag – ohne, dass Anzeichen für eine Toxizität vorlagen.

Maximal tolerierte Exposition als neues Konzept

Ein sinnvollerer Konzept der individuellen Zytostatikadosierung könnte darin bestehen, im Anschluss an die Ermittlung der MTD, also in Phase II oder besser in einer erweiterten Phase I der klinischen Prüfung eine Exposition festzulegen, die zu einem bestimmten biologischen Effekt führt, der mit maximaler Wirksamkeit und minimaler Toxizität assoziiert ist. Für die meisten Zytostatika ließe sich diese „Ziel-Exposition“ ermitteln, indem man die Konzentration der aktiven Form des Zytostatikums oder eines relevanten Surrogats im Plasma bestimmt und diese in Beziehung zum Therapieergebnis und/oder der Toxizität setzt.

Wenn man weiß, bei welcher Plasmakonzentration wahrscheinlich Toxizität auftritt, kann man die Dosis für den einzelnen Patienten während der Behandlung anpassen und die Plasmakonzentrationen unter dem Niveau halten, bei dem eine dosislimitierende Toxizität auftritt [12]. Bestimmt man also die systemische Exposition, bei der eine dosislimitierende Toxizität auftritt, so lässt sich ausgehend davon die maximal tolerierte Exposition (MTE) ermitteln.

Anders als die MTD stellt die MTE ein Maß der tatsächlichen Intensität dar, mit der das Zytostatikum auf den einzelnen Patienten einwirkt. Im Gegensatz zur KOF-basierten Dosierung, die in der Praxis nicht hält, was sie verspricht, hilft sie dem Onkologen dabei, eine maßgeschneiderte Dosis für jeden einzelnen Patienten zu finden. Obwohl das Konzept der MTE in der Onkologie bisher nur begrenzt Anwendung findet, hat es doch bereits beeindruckende Ergebnisse geliefert.

Keine personalisierte Medizin ohne individuelle Dosierung

Mit der Bestimmung der Konzentration im Plasma erfasst man praktisch das Ergebnis sämtlicher physiologischer, genetischer und externer Einflussfaktoren, die sich auf die Resorption, Verteilung und Elimination des Zytostatikums auswirken können. Damit ist sie ein wirksamer Schritt hin zu einer personalisierten Arzneimitteltherapie. Allerdings setzt die Verwendung der MTE in der Praxis ein Umdenken bei der Arzneimittelentwicklung und Tumorthherapie voraus. Zulassungsbehörden, Pharmaunternehmen, Ärzte, Apotheker und klinische Labore müssen zu der Erkenntnis gelangen, dass nicht alle Patienten gleich sind und dass eine optimale Behandlung des einzelnen Patienten nicht ohne individuell angepasste Dosierungen möglich ist.

Schon in frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung sollten Routinetests zur Bestimmung der Plasmakonzentration entwickelt werden, um den Zusammenhang zwischen Dosis, Exposition und Wirkungen aufzuklären und für die klinische Praxis nutzbar zu machen. Zudem kann die Anwendung systematischer Konzentrationsbestimmungen in klinischen Studien die Erfolgsquote neuer Substanzen steigern, indem sie die dosislimitierende Toxizität senkt und die Wirksamkeit verbessert.

Die KOF-basierte MTD ist eine Gewohnheit. Wenn wir wirklich wirksamere und stärker personalisierte Tumorthapien haben wollen, müssen wir von ihr loskommen. Die Ermittlung der richtigen Dosis anhand der MTE ist der rationalere Weg, mit dem wir die medikamentöse Tumorthapie gleichzeitig wirksamer und sicherer machen können.

Literatur

1. Du Bois D, Du Bois EF. Arch Intern Med. 1916;17:863-71.
2. Pinkel D. Cancer Res. 1958;18:853-6.
3. Beumer JH et al. J Clin Oncol. 2012;30(31):3896-7.
4. Felici A et al. Eur J Cancer. 2002;38(13):1677-84.
5. Gurney H. J Clin Oncol. 1996;14:2590-611.
6. Hausmann S et al. Spectrum Onkologie. 2011(5):61-4.
7. Undevia SD et al. Nat Rev Cancer. 2005;5:447-58.
8. Baker SD et al. J Natl Cancer Inst. 2002;94(24):1883-8.
9. Gamelin E et al. J Clin Oncol. 2008;26(13):2099-105.
10. Capitain O et al. Clin Colorectal Cancer 2012;11(4):263-7.
11. Lyman GH et al. J Clin Oncol. 2003;21:4524-31.
12. Saif MW et al. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1543-52.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

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