

Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie mit Bosutinib: Minimierung der Nebenwirkungen durch Dosisanpassung und Blutwertmessung ist möglich

Datum: 15.08.2018

Original Titel:

Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia

Diese kleine Studie zeigte, dass das Eskalationsverfahren, bei dem die Dosierung von Bosutinib schrittweise erhöht wird, Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen besser vermeiden hilft. Die jeweilige Tagesdosis des Medikaments kann dabei mit einem Zielwert für einen speziellen Blutwert im Blick optimiert werden, um Nebenwirkungen möglichst mild zu halten und somit eine bessere durchgehende Behandlung zu ermöglichen. Damit stellt die allmähliche Steigerung der Dosis eine vielversprechende Therapieverbesserung dar.

Bosutinib ist ein kleines Molekül, das auf den Eiweißstoff Tyrosinkinase hemmend wirkt. Es hemmt aber auch eine andere Substanz, die sogenannte BCR-ABL-Kinase. Vor allem dieser Effekt scheint bei der chronischen myeloischen Leukämie besonders wichtig zu sein. Der Kinasehemmer kann das Wachstum der Krebszellen stören und so die Krankheit stoppen. Allerdings kommt die Wirkung von Bosutinib auch mit Nebenwirkungen. Dr. Mita und Kollegen vom *Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology* der japanischen *Akita University Graduate School of Medicine* untersuchten nun, welche Giftigkeit das Mittel in welcher Dosierung entwickelt und ob die Verträglichkeit mit Hilfe von Blutwerten besser abgeschätzt werden kann.

Abschätzung von Nebenwirkungen zur Optimierung der Therapie

Dazu wurden die Giftigkeit und der C0-Wert von Bosutinib bei japanischen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) alle zwei Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate überprüft. Als C0 wird dabei der Blutplasmaspiegel des Wirkstoffs bezeichnet, also im zellfreien Flüssiganteil des Bluts. Anschließend wurden diese Werte für ein halbes Jahr monatlich erhoben. Ein Teil der Patienten erhielt eine tägliche Standarddosierung von 500 mg (Standardgruppe, 10 Patienten), eine zweite Gruppe wurde im sogenannten Eskalationsverfahren behandelt, mit 100 mg/Tag zu Beginn und anschließender zweiwöchentlicher Erhöhung um 100 mg (Eskalationsgruppe, 15 Patienten).

Allmähliche Steigerung der Dosis oder Standardverfahren?

9 von 10 Patienten (90 %) in der Standardgruppe konnten die Behandlung nicht dauerhaft durchführen - sie waren zu stark von unerwünschten Ereignissen beeinträchtigt. In der Eskalationsgruppe, in der die Dosierung allmählich gesteigert wurde, unterbrachen die möglichen Nebenwirkungen dagegen nur die Behandlung von 2 Patienten (13,5 %). Insgesamt wurde die Behandlung in der Standardgruppe für 35 Tage unterbrochen, aber nur für 14 Tage in der

Eskalationsgruppe. Besonders fielen dabei Leberprobleme und Durchfall ins Gewicht: im Mittel waren die Patienten der Standardgruppe bereits am ersten Behandlungstag von Durchfall betroffen, die Patienten der Eskalationsgruppe dagegen erst am 19. Tag. Auffällige Leberwerte traten in der Standardgruppe im Schnitt nach 28 Tagen auf, bei allmählicher Dosissteigerung aber erst nach fast 54 Tagen. Erhielten die Patienten der Eskalationsgruppe aber nicht eine viel geringere Menge des Wirkstoffs? Die Wissenschaftler berechneten die kumulative Dosis von Bosutinib, also die Gesamtmenge, die im Lauf der Behandlung aufgenommen wurde. Interessanterweise war dieser Wert zwischen den Gruppen vergleichbar (51,700 versus 53,550 mg) – vermutlich wegen der größeren Behandlungsunterbrechungen in der Standardgruppe. Der Blutgehalt an Bosutinib war ebenfalls kaum unterschiedlich nach 6 Monaten Behandlung, mit durchschnittlich 63,7 ng/ml (Standard) und 63,0 ng/ml (Eskalation). Leberstörungen aller Schweregrade und ausgeprägter Durchfall (mehr als Grad 2) traten vor allem mit besonders hohem Blutgehalt ($C_0 > 91,0$ ng/ml) auf.

Die Behandlung mit Bosutinib ist optimierbar

Diese kleine Studie zeigte, dass das Eskalationsverfahren, bei dem die Dosierung von Bosutinib schrittweise erhöht wird, Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen besser vermeiden hilft. Die jeweilige Tagesdosis des Medikaments kann dabei mit einem Zielwert für den Blutwert C_0 im Blick optimiert werden, um Nebenwirkungen möglichst mild zu halten und somit eine bessere durchgehende Behandlung zu ermöglichen. Damit stellt die allmähliche Steigerung der Dosis eine vielversprechende Therapieverbesserung dar.

Referenzen:

Mita A, Abumiya M, Miura M, et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2018;7(1):9. doi:10.1186/s40164-018-0101-1.