

**Pharmakokinetisch/Pharmakodynamische Modellierung
und Simulation unter Einbeziehung von Biomarkern der
chemotherapieassoziierten Toxizität**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

HAUKE RÜHS

aus Schleswig

Bonn 2013

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Jaehde

2. Gutachter: Prof. Dr. Georg Hempel

Tag der Promotion: 28. November 2013

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Erscheinungsjahr: 2013

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulrich Jaehde danke ich für die Überlassung des interessanten Themas. Die stets vorhandene Diskussionsbereitschaft sowie seine Anregungen und kritischen Kommentare haben sehr zum erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Georg Hempel recht herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Bei Frau Prof. Dr. Gudrun Fleischhack und Herrn Prof. Dr. Alf Lamprecht bedanke ich mich vielmals für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Prüfungskommission.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Mary Relling für die Zurverfügungstellung der Patientenproben. Außerdem hat sie zusammen mit Herrn Dr. Carl Panetta in diversen Telefonkonferenzen wertvolle Anregungen geliefert und so zum Erfolg der Arbeit beigetragen.

Frau Dr. Stefanie Reif und Herrn Michael Höckel bin ich für die Überlassung der Daten aus ihren Arbeiten für eine populationspharmakokinetische Auswertung zu großem Dank verpflichtet.

Frau Prof. Dr. Charlotte Kloft und Herrn Prof. Dr. Wilhelm Huisinga danke ich für die freundliche Aufnahme in das Graduiertenprogramm „Pharmacometrics“. Die intensive Auseinandersetzung mit der Pharmakometrie war für mich sehr inspirierend.

Dem Arbeitskreis der klinischen Pharmazie und insbesondere den Mitgliedern der PK-Gruppe bin ich für die vielen Diskussionen, die konstruktive Zusammenarbeit und eine sehr schöne Zeit dankbar. Dabei wird mir besonders die Bürogemeinschaft mit Friederike Kanefendt in Erinnerung bleiben, die für mich immer ein wichtiger und kompetenter Gesprächspartner war.

Ich danke Alexander Solms für die konstruktive Auseinandersetzung mit meinem Methodenkapitel und Friederike Kanefendt, Anne Land und Achim Fritsch

für das mitunter mühsame Korrekturlesen meiner Arbeit und ihre vielen hilfreichen Kommentare.

Ich bedanke mich an dieser Stelle auch bei vielen meiner Freunde für ihre Aufmunterungen sowie für die entgegengebrachte Nachsicht.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für ihre Unterstützung und ihr grenzenloses Vertrauen über die gesamte Zeit der Promotion.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Freundin Anne Land ganz herzlich für ihren lieben Beistand danken. Sie war immer für mich da und hat an mich geglaubt.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Krebserkrankungen.....	1
1.1.1	Bronchialkarzinom	2
1.1.2	Akute lymphatische Leukämie	3
1.2	Medikamentöse Tumorthherapie	5
1.2.1	Etoposid.....	5
1.2.2	Methotrexat.....	8
1.3	Chemotherapieassoziierte Toxizität	11
1.4	PK/PD-Modellierung und Simulation.....	12
1.5	Biomarker	15
1.6	Ansätze zur Therapieoptimierung	16
1.6.1	Modellbasierte Arzneimittelentwicklung	16
1.6.2	Therapeutisches Drug Monitoring.....	18
2.	Zielsetzung.....	19
3.	Klinische Studien	21
3.1	Sequentielle Hochdosis-Chemotherapie mit Etoposid und Etoposidphosphat bei Patienten mit rezidierten/hochmalignen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen.....	21
3.1.1	Patientenpopulation	22
3.1.2	Therapieschema	22
3.1.3	Probenentnahmeschema.....	23
3.2	Kombinationschemotherapie des Morbus Hodgkin mit dem BEACOPP-Schema	24
3.2.1	Patientenpopulation	24
3.2.2	Therapieschemata	25
3.2.3	Probenentnahmeschema.....	27
3.3	Hochdosis-Chemotherapie bei Patienten mit Hodentumoren	27
3.3.1	Patientenpopulation	28
3.3.2	Therapieschema	28
3.3.3	Probenentnahmeschema.....	29

3.4	Perorale Monotherapie bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom	29
3.4.1	Patientenpopulation	29
3.4.2	Therapieschema	30
3.4.3	Probenentnahmeschema	31
3.5	Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Bronchialkarzinomen	31
3.5.1	Patientenpopulation	32
3.5.2	Therapieschemata	32
3.5.3	Probenentnahmeschema	33
3.6	Hochdosis-Chemotherapie bei jungen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	34
3.6.1	Patientenpopulation	34
3.6.2	Therapieschemata	36
3.6.3	Probenentnahmeschema	38
4.	Methoden	41
4.1	Analytik	41
4.1.1	Bestimmung der Etoposidkonzentrationen im Plasma	41
4.1.2	Bestimmung der Methotrexatkonzentrationen im Plasma	41
4.1.3	Bestimmung der Homocysteinkonzentrationen im Plasma	41
4.2	Aufarbeitung der Datensätze	42
4.3	Populationspharmakokinetische/pharmakodynamische Datenanalyse	43
4.3.1	Strukturmodell	45
4.3.2	Statistikmodell	46
4.3.3	Kovariatenmodell	52
4.3.4	Gesamtpopulationsmodell	54
4.4	Methoden zur Parameterabschätzung	55
4.5	Modellentwicklung	56
4.5.1	Statistische Methoden	57
4.5.2	Visuelle Methoden	60
4.6	PK/PD-Modellierung und Simulation für Etoposid	61

4.6.1	Pharmakokinetische Modellierung für Etoposid.....	61
4.6.2	Pharmakodynamische Modellierung der Neutrophilenzahl unter einer etoposid- und platinhaltigen Chemotherapie	62
4.6.3	Optimierung der Probennahmezeitpunkte für ein TDM	66
4.6.4	Simulation des Neutropenieverlaufs in Abhängigkeit von der Etoposid-Dosierungsstrategie.....	67
4.7	PK/PD-Modellierung und Simulation für Methotrexat.....	70
4.7.1	Pharmakokinetische Modellierung für Methotrexat.....	70
4.7.2	Pharmakodynamische Modellierung der Homocysteinkonzentrationen unter einer Hochdosis- Methotrexat-Therapie	71
4.7.3	Simulation des Einflusses der Folinat-Rescue-Therapie auf den durch Methotrexat veränderten Konzentrations-Zeit- Verlauf von Homocystein	72
5.	Ergebnisse	75
5.1	PK/PD-Modellierung und Simulation für Etoposid.....	75
5.1.1	Pharmakokinetisches Modell	75
5.1.2	Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM.....	79
5.1.3	Pharmakodynamisches Modell zur Beschreibung des Verlaufs der Neutrophilenzahl.....	83
5.1.4	Simulationen für Etoposid und Cisplatin zur Dosierungsoptimierung	84
	Festlegung der maximalen Ziel-AUC.....	84
	Vergleich von drei Dosierungsschemata mit drei unterschiedlichen Etoposidkombinationstherapien.....	87
5.2	PK/PD-Modellierung und Simulation für Methotrexat.....	93
5.2.1	Pharmakokinetisches Modell	93
5.2.2	Pharmakodynamisches Modell zur Beschreibung des Verlaufs der Homocysteinkonzentrationen	96
5.2.3	Simulation des Effektes der Folinat-Rescue-Therapie auf den Homocysteinkonzentrations-Zeit-Verlauf	99
6.	Diskussion	103

6.1	Etoposid	103
6.1.1	Pharmakokinetisches Modell	103
6.1.2	Optimale Entnahmezeitpunkte für ein TDM	106
6.1.3	Pharmakodynamisches Modell	108
6.1.4	Vergleich verschiedener Dosierungsstrategien	109
6.2	Methotrexat	110
6.2.1	Pharmakokinetisches Modell	110
6.2.2	Pharmakodynamisches Modell	111
6.2.3	Simulation des Folinat-Einflusses	113
6.3	Rolle der Biomarker in PK/PD-Modellen	113
6.4	Anwendung und Limitation der Modelle	115
7.	Schlussfolgerungen und Ausblick	119
8.	Zusammenfassung	123
9.	Literaturverzeichnis	125
Anhang	145

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
BMI	Body-Mass-Index
C_{KR}	Serumkreatininkonzentration
CL	Clearance
CL_{KR}	Kreatinin-Clearance
C _{ss}	Steady-State-Konzentration im Plasma (Gleichgewichtskonzentration)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Bezeichnungen und Kriterien für Unerwünschte Ereignisse)
CV	Coefficient of variation (Variationskoeffizient)
CWRES	Conditional weighed residuals (konditionell gewichtete Residuen)
DHF	Dihydrofolat
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
FDA	Food and Drug Administration
FO	First order
FOCE	First order conditional estimates
FOCEi	First order conditional estimates with interaction
Gl.	Gleichung
GOF	Goodness-of-Fit (Modellanpassungsgüte)
HDMTX	Hochdosis-Methotrexat
HPLC	High performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HCY	Homocystein
HCY_{BL}	Homocysteinausgangskonzentration

IIV	Interindividuelle Variabilität
IOV	Interoccasion variability (intraindividuelle Variabilität)
IPRED	Individual prediction (individuelle Modellvorhersage)
IWRES	Individual weighted residuals (individuelle gewichtete Residuen)
KOF	Körperoberfläche
k_{out}	Homocysteineliminationsgeschwindigkeit
LR	Low-risk
MTX	Methotrexat
NCA	Noncompartmental analysis (nicht-kompartimentelle Datenanalyse)
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
OBS	Beobachtungen (Konzentrationen)
OFV	Objective function value (objektiver Funktionswert)
OS	Overall survival (Gesamtüberlebenszeit)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PI	Prediction interval (Vorhersageintervall)
PK	Pharmakokinetik
PD	Pharmakodynamik
PRED	Modellvorhersage
SCLC	Small cell lung cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SHR	Standard/High-risk
Tab.	Tabelle
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
THF	Tetrahydrofolat
V	Verteilungsvolumen

VPC

Visual Predictive Check

ZNS

Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Krebserkrankungen

Krebs ist der Oberbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen in höheren mehrzelligen Organismen und wird charakterisiert durch die Veränderung in der Expression von Genen, die zur unkontrollierten Teilung und Ausdifferenzierung von Zellen führen. Ausgehend von der Gewebeart kann zwischen Karzinomen, Sarkomen und Hämoblastosen unterschieden werden, die sich aus Epithel-, Mesenchym- oder blutbildenden Zellen entwickeln [1]. Die Krebszellen unterscheiden sich daher von gesunden Zellen unter anderem dadurch, dass sie in der Lage sind, unabhängig von Wachstumsfaktoren zu proliferieren und dass sie resistent gegenüber wachstumshemmenden Faktoren sind. So können sie den Zelltod bzw. die Zellalterung umgehen und weisen ein ungehemmtes Wachstumspotential auf. Zudem verfügen sie über die Möglichkeit der Vaskularisierung durch Aufrechterhaltung der Angiogenese und die Fähigkeit in andere Gewebe einzuwandern und zu metastasieren [2].

Im Jahr 2008 wurden weltweit 12,7 Millionen Krebserkrankungen und 7,6 Millionen krebsbedingte Todesfälle festgestellt. Davon traten 56 % der Neuerkrankungen und 64 % der Todesfälle in Entwicklungsländern auf [3, 4]. Dies ist wahrscheinlich der allgemein höheren Lebenserwartung der Menschen in den Regionen mit einer besseren medizinischen Versorgung geschuldet, da hier Infektionskrankheiten bei den Todesursachen nur noch eine geringe Rolle spielen. Aus diesem Grund wird Krebs, auch wenn er in jeder Altersstufe auftreten kann, üblicherweise als Alterserkrankung angesehen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose beträgt 67 Jahre. Etwa 76 % aller neu diagnostizierten Patienten sind älter als 55 Jahre. Aber auch bei jüngeren Patienten im Alter zwischen ein und 14 Jahren sind maligne Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten. Für diese Subgruppe stellen Leukämien, insbesondere die akute lymphatische Leukämie, Hirntumore und Weichteilsarkome die häufigsten malignen Erkrankungen dar [1, 5]. Auf dem Bronchialkarzinom und der akuten lymphatischen Leukämie liegt in dieser

Arbeit ein besonderer Fokus, sodass diese im Folgenden etwas genauer beleuchtet werden sollen.

1.1.1 Bronchialkarzinom

Beim Bronchialkarzinom handelt es sich um maligne Tumoren, die sich aus der Mukosa des Respirationstraktes entwickeln. Klinisch macht sich dies beim Patienten vor allem durch Brustschmerzen, Husten und Atemnot bemerkbar. Histologisch lassen sich das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das Kleinzellige- bzw. Nicht-Kleinzellige-Bronchialkarzinom (SCLC und NSCLC) unterscheiden [6, 7]. Der SCLC ist hierbei die aggressivere Form, die schneller proliferiert, Metastasen bildet und etwa 15 - 25 % der diagnostizierten Fälle ausmacht. Am häufigsten treten das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom mit einer Prävalenz von 30 bis 35 % bzw. 30 % auf.

Mit einer Inzidenz von 1,6 Millionen Fällen trat das Bronchialkarzinom 2008 im Vergleich zu anderen Krebsarten weltweit am häufigsten auf und forderte mit rund 1,4 Millionen Menschen auch die meisten Opfer [3]. In Deutschland erkrankten jährlich rund 32000 Männer und 13000 Frauen, wobei jedes Jahr über 40000 Menschen an dieser Erkrankung versterben. In den meisten Fällen ist das Bronchialkarzinom auf das Rauchen zurück zu führen [8–11]. Der Zusammenhang zum Zigarettenrauchen zeigte sich besonders eindrucksvoll, als zum Ende des 19. Jahrhunderts die Zahl der männlichen Raucher stark zunahm und mit einer Latenz von etwa 20 Jahren ein Anstieg der durch ein Bronchialkarzinom verursachten Todesfälle bei Männern beobachtet werden konnte. Nachdem in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts die Zahl der weiblichen Raucherinnen zunahm, stieg auch hier mit einiger Verzögerung die Zahl der Frauen, die an Bronchialkarzinom erkrankten und verstarben [12]. Nichtsdestotrotz wird vermutet, dass bis zu 15 % der Männer und sogar 53 % aller Frauen, bei denen ein Bronchialkarzinom auftritt, nie geraucht haben. In diesen Fällen spielen vermutlich neben einer gewissen genetischen Prädisposition auch Umwelteinflüsse eine Rolle [11, 13].

Die 5-Jahres-Überlebensrate in den westlichen Ländern liegt beim Bronchialkarzinom heutzutage zwischen 5,5 und 15,7 %, auch wenn sich die therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten ständig weiterentwickeln [6]. Patienten, die länger als 5 Jahre überleben, haben oft körperliche Einschränkungen und, im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen, eine niedrigere Lebensqualität bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand und psychische Probleme [14].

Zur Behandlung des Bronchialkarzinoms werden heute neben Bestrahlungen und chirurgischen Maßnahmen unterschiedliche Chemotherapieregime verwendet, die von der Art des Tumors abhängen. In der Therapie des NSCLC werden in erster Linie Taxane, wie Paclitaxel und Docetaxel in der Kombination mit Cisplatin eingesetzt, aber auch zielgerichtete Arzneimittel spielen hier eine Rolle [15–17]. Beim SCLC wird Etoposid entweder in Kombination mit Cis- oder Carboplatin in der Erstlinien-Therapie eingesetzt [9, 18–21].

1.1.2 Akute lymphatische Leukämie

Im Allgemeinen handelt es sich bei Leukämien um Krebserkrankungen der Blutzellen, die entsprechend des betroffenen Zelltyps in myeloische und lymphatische Leukämien unterteilt werden. Diese lassen sich dann weiter in akute bzw. chronische Leukämien einordnen. Die lymphatischen Leukämien werden weiter in den B- oder T-Zell-Typ kategorisiert, je nachdem aus welcher Zelllinie sie hervorgehen. Die Ursachen für Leukämie sind weitestgehend unbekannt. Es werden zwar Fälle nach vorangegangenen Chemotherapien sowie nach Verstrahlung oder Exposition mit mutagenen Chemikalien beschrieben, jedoch scheinen diese als Auslöser eher vernachlässigbar zu sein. Weniger als 5 % aller Leukämien sind offenbar erblich bedingt. Häufiger werden erworbene genetische bzw. chromosomale Defekte, die z.B. durch ionisierende Strahlung hervorgerufen werden können, für die Erkrankung verantwortlich gemacht [1, 11]. Diese führen zur Vervielfältigung unausgereifter hämatopoetischer Zellen, deren Ausdifferenzierung zu reifen Blutzellen gehemmt ist. Daraufhin kommt es zu einer starken Vermehrung und Kumulation dieser Zellen im Knochenmark. Dies führt zu den typischen Symptomen der Leukämie, wie Fatigue, Gewichts-

reduktion, wiederkehrende Infektionen, häufige Hämatome und Nasenbluten [1].

Im Alter von ein bis 14 Jahren stellt die Leukämie die häufigste Krebserkrankung dar [1]. Bei mehr als 60 % aller diagnostizierten Leukämien in Patienten, die jünger als 20 Jahre sind, handelt es sich um die sogenannte akute lymphatische Leukämie (ALL) [11]. Dank moderner Chemotherapie liegen die Heilungsraten der ALL heute bei über 70 % [1].

Im Gegensatz zur akuten myelotischen Leukämie kann die ALL nicht anhand von zellmorphologischen Charakteristika identifiziert werden, sondern bedarf einer Immunophänotypisierung zur eindeutigen Diagnosestellung. Mit Hilfe von Antikörpern lassen sich so die spezifischen Oberflächenproteine der Zelllinien unterscheiden. Darüber hinaus werden zur Risikoabschätzung auch zytogenetische Untersuchungen durchgeführt. Zum einen werden dabei Translokationen zwischen den Chromosomen 12 und 21, sowie 9 und 22 untersucht (t(12;21) und t(9;22)) und zum anderen der DNA-Index bestimmt. Das Auftreten von t(12;21) mit der Fusion der Gene TEL und AML1 führt zu einer günstigeren Risikobewertung. Im Gegensatz dazu ist mit t(9;22) und dem damit assoziierten Philadelphia-Chromosom eine schlechtere Prognose verbunden. Der DNS-Index wiederum gibt das chromosomale Verhältnis von leukämischen zu gesunden Zellen wieder. Werte von über 1,16 stehen hierbei für eine günstigere Prognose [22, 23].

In der Behandlung der ALL wird die Last der Leukämiezellen zunächst durch eine initiale Remissionstherapie um mehr als 99 % gesenkt, um wieder eine normale Hämatopoese zu gewährleisten. Dazu werden Glukokortikoide, Vincristin, Asparaginase und/oder Anthracycline eingesetzt. Nachdem die hämatopoetische Funktion wieder hergestellt wurde, wird in der anschließenden Konsolidierungstherapie mit hochdosierten Methotrexat weiterbehandelt. Wichtig für den therapeutischen Erfolg ist hierbei die konsequente Weiterbehandlung der ALL-Patienten mit Asparaginase für bis zu 30 Wochen [23].

1.2 Medikamentöse Tumorthherapie

Neben der Strahlentherapie und chirurgischen Maßnahmen werden zur Behandlung von Krebserkrankungen in vielen Fällen auch medikamentöse Therapien eingesetzt. Zum einem stehen hier seit einigen Jahren sogenannte „zielgerichtete“ Therapien zur Verfügung, zum anderen werden immer noch Chemotherapeutika in der Therapie verwendet, die unselektiv in Teilungs- und Proliferationsprozesse aller Körperzellen eingreifen [24, 25]. Hierbei nutzt man die Tatsache aus, dass diese, durch die hohen Teilungsraten der Krebszellen, auch vermehrt von der Wirkung der Zytostatika betroffen sind. Leider führt die Therapie aber auch bei gesundem Gewebe mit hohen Teilungsraten zu Beeinträchtigungen und oft darüber hinaus auch zu dosislimitierender Toxizität (siehe Abschnitt 1.3). Chemotherapie stellt dementsprechend die „Kunst des selektiven Vergiftens“ dar [26]. Typischerweise interagieren die eingesetzten Substanzen mit der Struktur oder dem Aufbau der Desoxyribonukleinsäure (DNA), wie z.B. Platinverbindungen. Weitere Angriffspunkte sind Strukturen, die zur DNA-Replikation benötigt werden, oder aber auch die Nukleinsäure-Synthese [27]. Die in dieser Arbeit behandelten Substanzen setzen bei den beiden letztgenannten Zielstrukturen an und sollen nun im Folgenden umfassender vorgestellt werden.

1.2.1 Etoposid

Podophyllotoxine gehören zu den Lignanen und werden seit mehr als 1000 Jahren therapeutisch eingesetzt. Historische Aufzeichnungen aus dem englischen Mittelalter zeugen vom Einsatz der Wurzel des Wiesenkerbel (*Anthriscus sylvestris*), die Desoxypodophyllotoxin enthält, zur Behandlung von Geschwüren. Schon amerikanische Ureinwohner und Menschen aus der Himalayaregion nutzten vor über 200 Jahren Extrakte aus dem Amerikanischen Maiapfel (*Podophyllum peltatum*) bzw. dem Himalaya-Maiapfel (*Podophyllum emodi*) für diverse medizinische Zwecke, wie z.B. als Emetikum, Antidot bei Schlangenbissen, Anthelminthikum oder Choleretikum [28, 29].

Die ausgeprägte Toxizität von Podophyllotoxin bzw. dessen Derivaten verhinderte trotz der zytostatischen Wirkung zunächst dessen therapeutischen Ein-

satz. Erst in den 50er Jahren gelang es Wissenschaftlern der Firma Sandoz, weniger toxische Verbindungen auf Grundlage des Podophyllotoxins zu entwickeln, die 1966 zur Entdeckung des halbsynthetischen Derivats 4'-Desmethyl-Epipodophyllotoxin-9-(4,6-O-Ethyliden- β -D-Glucopyranosid), mit dem internationalen Freinamen Etoposid, führte (Abb. 1.1). Im Jahr 1983 kam es schließlich zu dessen Zulassung durch die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) [29–31].

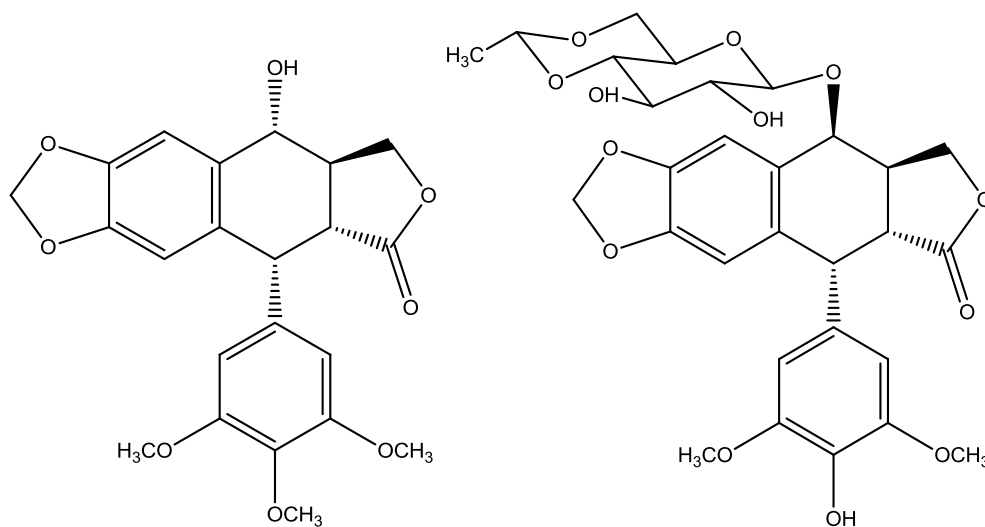


Abb. 1.1: Struktur von Podophyllotoxin (links) und Etoposid (rechts).

Zunächst vermutete man für Etoposid den gleichen Wirkungsmechanismus wie für Podophyllotoxin, das die Polymerisation der Mikrotubuli hemmt und dadurch die Mitose in der Metaphase stoppt. Jedoch zeigte sich, dass die Zellen unter dem Einfluss von Etoposid in der späten S-Phase oder der frühen G2-Phase des Zellzyklus verbleiben [32]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Etoposid nicht die Mitose hemmt, sondern DNA-Strangbrücke verursacht [33, 34]. Infolgedessen wurde die Topoisomerase II als Zielstruktur von Etoposid identifiziert [35]. Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle in der ATP-abhängigen Entspiralisierung der DNA-Doppelhelix. Dabei wird zunächst der DNA-Doppelstrang aufgetrennt und nach dem Aufdrehen wieder verbunden. Intermediär bildet sich ein DNA-Enzym-Komplex [36], der von Etoposid reversibel stabilisiert wird. Die fehlende Möglichkeit einer Reparatur des Doppelstrangbruchs führt die Zelle in die Apoptose [28, 37–39].

Seit der Zulassung wurde Etoposid erfolgreich zur Behandlung diverser maligner Erkrankungen wie Bronchialkarzinomen, Leukämien, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphomen und Hodenkarzinomen eingesetzt [29, 38–40]. Bis heute ist Etoposid Bestandteil von Regimen zur Behandlung des SCLC [15, 16]. Neben der peroralen und intravenösen Verabreichung sind auch intraventrikuläre Gaben möglich [41]. Entscheidend für die Behandlung mit Etoposid ist dabei vor allem das verwendete Schema [42]. Es konnte gezeigt werden, dass SCLC-Patienten bei gleicher Gesamtdosis, appliziert als 100 mg/m^2 an fünf aufeinanderfolgenden Tagen oder als Einmaldosis (500 mg/m^2) zwar eine vergleichbare Exposition zeigten, jedoch der Anteil an Patienten mit einer partiellen oder kompletten Remission bei der Mehrfachgabe wesentlich höher war (89 % vs. 10 %) [43]. Dies liegt vor allem daran, dass die Topoisomerase II insbesondere während der Replikationsphasen der Zellen aktiv ist und durch die Aufteilung der Dosis auf mehrere Gaben eine größere Anzahl von malignen Zellen während dieser sensiblen Phase mit Etoposid erreicht wird.

Unter Etoposidtherapie auftretende Toxizität betrifft mangels einer Tumorspezifität vor allem schnell proliferierende Zellen, sodass es unter konventioneller Therapie (bis 500 mg/m^2) hauptsächlich zu Alopezie, gastrointestinalen Beschwerden, Übelkeit und Myelosuppression kommt [44]. Letztere ist für die Therapie dosislimitierend [38]. Bei sehr hohen Dosen an Etoposid (bis zu $1,5 \text{ g/m}^2$ pro Zyklus), die in der Regel mit einer autologen Knochenmarkstransplantation kombiniert werden, stellt die Mukositis die dosislimitierende Toxizität dar [39, 44]. Am schwerwiegendsten ist jedoch eine akute myeloische Leukämie, die auch mit anderen Topoisomerase-II-hemmenden Substanzen assoziiert ist und bei bis zu 5 % der wegen solider Tumoren behandelten Patienten auftreten kann [39, 45].

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Etoposid zeigten, dass sich etwa 50 % der verabreichten Dosis im Urin wiederfanden. Zwei Drittel davon waren auf unverändertes Etoposid zurückzuführen. Diese Beobachtungen decken sich mit anderen Publikationen, in denen von 30 - 50 % nicht-metabolisiertem Eto-

posid berichtet wird [28, 29, 38, 46]. In Abhängigkeit von der Serumalbuminkonzentration liegt der Anteil des an Makromoleküle gebundenen Etoposids zwischen 80,5 und 96,7 % [39, 47]. Neben der renalen Elimination unterliegt Etoposid auch einer hepatischen Metabolisierung. Ein großer Teil wird dabei durch die Glucoronyltransferase UGT1A1 umgesetzt [48]. Zudem findet eine Demethylierung des Etoposids durch das Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzym 3A4 zum Katechol statt [49, 50].

1.2.2 Methotrexat

Die moderne Chemotherapie wurde durch den Kinderarzt Sidney Faber begründet, der im Jahre 1948 den Folsäureantimetaboliten Aminopterin zum ersten Mal erfolgreich bei Kindern mit akuter Leukämie einsetzte [51, 52]. Darauf folgte mit Amethopterin, heute bekannt unter dem Namen Methotrexat (MTX, siehe Abb. 1.2), die Entdeckung eines weiteren Folsäureantagonisten, der sich als weniger toxisch herausstellte [53]. Lefkovitz et al. zeigten 1967, dass sich die Toxizität noch weiter verringern ließ, wenn man an die MTX-Infusion eine Folinat-Gabe (Leucovorin[®]) anschließt [54]. MTX wird seitdem sowohl zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen als auch in der Krebstherapie eingesetzt. Hierbei wird MTX zur Behandlung von soliden Tumoren [55, 56] und Hämoblastosen wie z.B. der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) verwendet [23, 57–60].

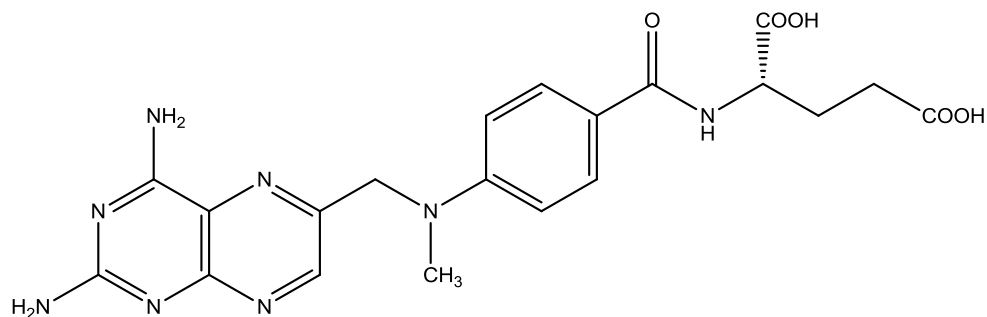


Abb. 1.2: Strukturformel von Methotrexat.

Als Antimetabolit imitieren MTX sowie dessen Polyglutamate (MTXPG) an der Dihydrofolatreduktase (DHFR) das Dihydrofolat (DHF) und hemmen das Enzym kompetitiv. Es resultiert eine Verarmung an reduzierten Folaten, die als

Kofaktor der Thymidilatsynthase (TS) einen Methylrest übertragen, der wiederum für die Synthese der Pyrimidinbase Thymin benötigt wird. Da Thymin bzw. das Nukleosid Thymidin essentiell für die DNA-Synthese ist, wird die Replikation unter MTX-Einfluss gestoppt oder anstelle von Thymidin das Nukleosid Uridin eingebaut. Diese fehlerhafte DNA führt in Ermangelung von Thymidin zu erfolglosen Reparaturversuchen, sodass die Zelle durch die Blockade der DHFR, letztendlich in die Apoptose geführt wird [26].

Methotrexat wird zum größten Teil über den Urin ausgeschieden [61]. Insgesamt werden zwischen 60 und 90 % der verabreichten Menge innerhalb von 24 Stunden nach einer Hochdosis-MTX-Behandlung unverändert renal eliminiert. Neben der tubulären Filtration kommt es auch zur Sekretion und Rückresorption von Methotrexat in der Niere. Da diese Effekte jedoch sättigbar sind, werden sie vor allem bei geringen Dosen beobachtet [62, 63]. Ein geringer Teil von Methotrexat wird hepatisch durch das Enzym Aldehydoxidase zum 7-Hydroxymethotrexat hydroxyliert [64]. Um die Präzipitation von Methotrexat in der Niere bei sehr hohen Dosen zu verhindern, wird durch die Zugabe von Natriumhydrogencarbonat der pH-Wert des Urins vor und während der Infusion erhöht [62].

Besonders bei der Hochdosis-MTX-Therapie (HDMTX) werden schwere unerwünschte Wirkungen, wie die Neurotoxizität, beobachtet. Innerhalb von Stunden nach der Infusion treten dabei häufig akute Ereignisse, wie Müdigkeit, Verwirrtheit, Fatigue, Orientierungslosigkeit, epileptische Anfälle, Kopfschmerzen und Benommenheit auf [65, 66]. Subakute neurotoxische Symptome, wie eine Hemiparese, Ataxie, Sprachstörungen, Krampfanfälle, Verwirrheitszustände und affektive Störungen werden eher nach mehreren Tagen bis Wochen nach der HDMTX-Behandlung beobachtet [66, 67]. In einer klinischen Studie mit HDMTX und Folinatgabe zeigten 15 % der Patienten vorübergehende neurotoxische Symptome [68]. Außerdem wird die Leukoenzephalopathie, charakterisiert durch Veränderungen der Substantia alba, mit der HDMTX-Behandlung in Verbindung gebracht. Die Inzidenz dieser chronischen Neurotoxizität ist nach intravenöser HDMTX-Gabe kleiner als 2 % [66, 69].

Es wurde postuliert, dass die Neurotoxizität von MTX über seine pharmakodynamischen Effekte auf Homocystein (HCY) vermittelt wird. MTX und MTXPG sind Inhibitoren der DHFR, was so zu einer Verarmung an Tetrahydrofolat (THF) in den Zellen führt. 5-Methyl-THF (5-MTHF) bzw. 5,10-Methylen-THF (5,10-MTHF) wiederum dienen als Kosubstrat der Methioninsynthase (MS) zur Umwandlung der neurotoxischen Aminosäure HCY in Methionin. Die Hemmung der DHFR durch MTX führt daher zu verschiedenen biochemischen Veränderungen, wie der Kumulation von HCY und der Abnahme von S-Adenosylmethionin (SAM) [70–73]. Es gibt Hinweise, dass diese Veränderungen zu den beobachteten neurotoxischen Symptomen beitragen [74–78]. Außerdem wird ein möglicher direkter Effekt auf das zentrale Nervensystem diskutiert [66]. Durch die Verabreichung von Folinat im Anschluss an die HDMTX-Therapie kann das Auftreten von Neurotoxizität vermindert werden [79], da der intrazelluläre Speicher an reduzierten Folaten wieder aufgefüllt und so die Wirkung von MTX antagonisiert wird (Abb. 1.3).

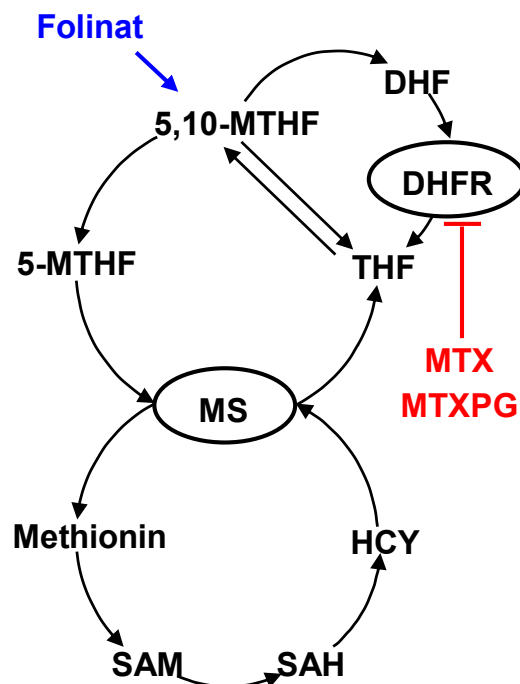


Abb. 1.3: Schema des Folat-Homocystein-Zyklus (MTX = Methotrexat; MTXPG = MTX-Polyglutamate; DHFR = Dihydrofolatreduktase; DHF = Dihydrofolat; THF = Tetrahydrofolat; 5-MTHF = 5-Methyl-THF; 5,10-MTHF = 5,10-Methylen-THF; HCY = Homocystein; MS = Methioninsynthase; SAM = S-Adenosylmethionin; SAH = S-Adenosylhomocystein).

1.3 Chemotherapieassoziierte Toxizität

Die Toxizität beschreibt die Art und das Ausmaß an unerwünschten Wirkungen von Xenobiotika, in diesem Fall von Chemotherapeutika. Diese können sowohl akut als auch chronisch auftreten. Dabei werden häufig spezifische Organtoxizitäten beobachtet, die für eine Limitierung der eingesetzten Dosen verantwortlich sind. Um die systemische Toxizität zu mindern, werden daher zur Behandlung von Tumoren auch lokale Therapien angewandt. In der Behandlung des Ovarialkarzinoms wird beispielsweise nach der chirurgischen Tumoresektion eine hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) eingesetzt, die lokal höhere Zytostatikakonzentrationen ermöglicht und so das Therapieansprechen bei gleichzeitig geminderten systemischen Nebenwirkungen verbessert [80].

Problematisch ist unter anderem bei einigen der in dieser Arbeit vorgestellten Substanzen deren unselektiver Effekt auf alle schnell proliferierenden Zellen. Daher entwickelt ein Großteil der Patienten während der Behandlung mit Etoposid eine Neutropenie [81]. Durch die erniedrigte Neutrophilenzahl kann wiederum das Auftreten einer Sepsis begünstigt werden [82]. Bei der Anwendung von MTX kommt es häufig zum Auftreten von Neurotoxizität, was vermutlich auf den gehemmten HCY-Abbau zurückzuführen ist [74–78]. Für die Therapie mit Etoposid bzw. MTX stellen diese unerwünschten Ereignisse jeweils eine Dosislimitation dar. Zur Beurteilung von chemotherapieassoziiertes Toxizität kann die CTCAE-Skala des *National Cancer Institutes* (NCI) verwendet werden. Jedoch eignen sich diese Kriterien nur zur Bewertung von akuter und subakuter Toxizität, während sie für die Bewertung toxischer Langzeiteffekte nur bedingt anwendbar sind [44]. Die Einteilung erfolgt dabei in die Grade von 1 bis 5, wobei der Grad 5 den Tod des Patienten beschreibt. Eine der größten Herausforderungen in der Therapie stellt daher die Berechnung einer geeigneten Dosis dar, die bei akzeptablen unerwünschten Wirkungen noch zum gewünschten antitumoralen Effekt führt.

1.4 PK/PD-Modellierung und Simulation

Die Pharmakokinetik (PK) beschreibt im Wesentlichen die Transportvorgänge in Form von Massenflüssen, denen ein Arzneistoff nach seiner Verabreichung in einen Organismus ausgesetzt ist. Sie beschreibt damit „das, was der Körper mit dem Arzneistoff macht“ [83]. Zum einen kann hierfür die nicht-kompartimentelle Datenanalyse (noncompartmental analysis, NCA) herangezogen werden. Sie beschreibt die PK eines Arzneistoffes ohne die Verwendung von Verteilungsräumen (sog. Kompartimenten) oder anderer Modellannahmen und beruht lediglich auf den tatsächlich gemessenen Konzentrationen. Typischerweise werden die Steigungen während einer oder mehrerer Eliminationsphasen beschrieben oder auch Absorptionsprozesse, z.B. bei peroraler Applikation, in ihrer Geschwindigkeit quantifiziert. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) ist ein Maß für die Exposition mit einem

Arzneistoff und lässt sich anhand des Plasmakonzentrations-Zeit-Profiles mit Hilfe von Trapezen ermitteln (Gl. 1.1).

$$AUC_{t_0-t_z} = \sum_{i=1}^z \left(\frac{c_{i-1} + c_i}{2} \cdot (t_i - t_{i-1}) \right) \quad \text{Gl. 1.1}$$

Bei der $AUC_{t_0-t_z}$ berechnet man die Fläche mit z Konzentrations-Zeit-Punkten für die Zeit von der Applikation (t_0) bis zum letzten Zeitpunkt (t_z). Voraussetzungen für die NCA sind eine lineare Pharmakokinetik und Konzentrationsmessungen in ausreichendem Umfang [84, 85].

Im Gegensatz zur NCA wird der Organismus bei der kompartmentellen Auswertung ohne Berücksichtigung der Physiologie in Körpergewebe mit gleichen pharmakokinetischen Eigenschaften unterteilt. Diese fiktiven Verteilungsräume, die sogenannten Kompartimente, definieren sich über ihr Verteilungsvolumen (V) und können, je nach Arzneistoff, einzeln oder auch in Kombinationen aus mehreren Kompartimenten dessen Verteilung im Körper darstellen. Die Elimination eines Arzneistoffs aus einem einzelnen Kompartiment oder dem gesamten Organismus wird durch die Eliminationsleistung, der Clearance (CL), als pro Zeiteinheit vom Arzneistoff befreitem V wiedergegeben. Auch komplexere Mechanismen, wie z.B. eine nicht-lineare Pharmakokinetik, lassen sich mit Kompartiment-Modellen darstellen. Die hierfür benötigten Parameter können durch eine nicht-lineare Regression anhand von wenigen Datenpunkten ermittelt werden. So lassen sich mit verschiedenen Dosierungen oder Applikationsformen zu jedem beliebigen Zeitpunkt Plasmakonzentrationen bzw. komplette Konzentrations-Zeit-Profile simulieren. Aus diesen Profilen kann die AUC durch Integration ermittelt werden. In Abb. 1.4 ist das Schema eines Zwei-Kompartiment-Modells und in Abb. 1.5 die damit simulierten Konzentrations-Zeit-Profile nach peroraler und intravenöser (i.v.) Bolus-Applikation sowie einer Kurzinfusion dargestellt.

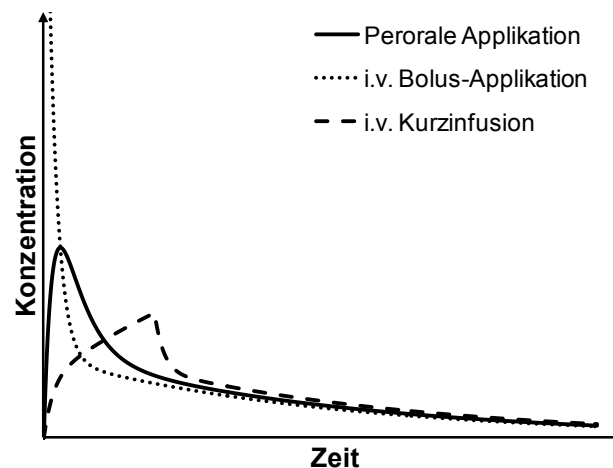


Abb. 1.4: Simulierte Konzentrations-Zeit-Profile nach peroraler bzw. intravenöser (i.v. Bolus und i.v. Kurzinfusion) Arzneistoffapplikation unter Verwendung eines Zwei-Kompartiment-Modells.

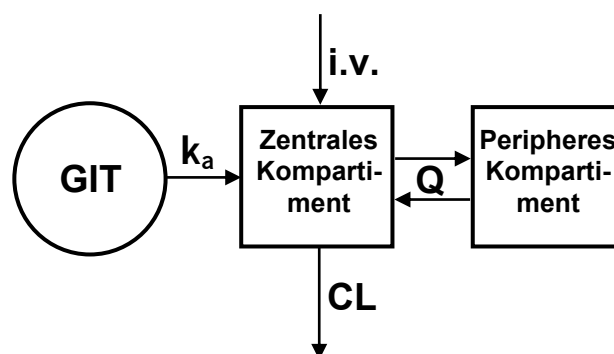


Abb. 1.5: Schema eines Zwei-Kompartiment-Modells mit Gastrointestinaltrakt (GIT), zentralem und peripherem Kompartiment, Absorptionsgeschwindigkeitskonstante (k_a), Gesamtclearance (CL) und interkompartimenteller Clearance (Q).

In Abhängigkeit von den Arzneistoffkonzentrationen in Plasma lässt sich auch deren Pharmakodynamik modellieren, da hier in der Regel ein quantitativer Zusammenhang besteht. Pharmakodynamik (PD) beschreibt „das, was der Arzneistoff mit dem Körper macht“, d.h. die Effekte des Arzneistoffs [83]. Unter Effekten versteht man sämtliche Reaktionen, die durch das Pharmakon verursacht werden, wie z.B. erwünschte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder die Veränderung einer Biomarkerkonzentration (siehe Abschnitt 1.5).

Diese Effekte können entweder unmittelbar mit der Plasmakonzentration des Arzneimittels korrelieren oder, wenn Transportmechanismen bzw. komplexere Wirkmechanismen involviert sind, mit einer Verzögerung auftreten. Für den letzteren Fall lässt sich die PD auch durch indirekte oder mechanistische Modelle beschreiben. Die Verknüpfung zwischen einer verabreichten Dosis mit dem Effekt ist in Abb. 1.6 schematisch dargestellt.

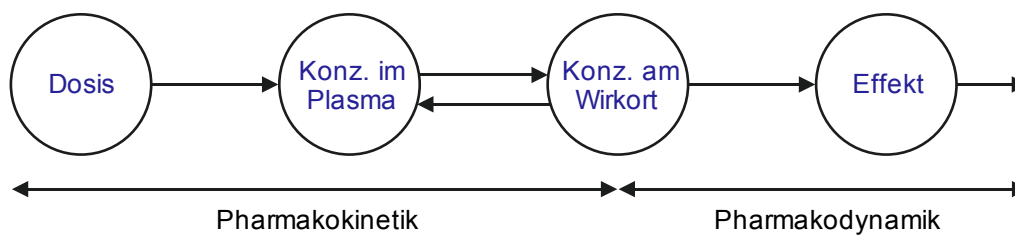


Abb. 1.6: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (modifiziert nach Jaehde [86]).

Individuelle Unterschiede der Modellparameter können mit Hilfe der populations PK/PD (siehe Abschnitt 4.3) charakterisiert und quantifiziert werden. Auf diese Weise sind Aussagen über den typischen Verlauf eines Konzentrations-Zeit-Profiles bzw. einer Effekt-Zeit-Kurve als auch über dessen Variabilität in einer definierten Population möglich [84]. Darüber hinaus lassen sich auch Patientensubgruppen identifizieren, die aufgrund ihrer Charakteristika eine abweichende PK oder PD aufweisen und somit eine Anpassung ihrer Dosis erfahren sollten.

1.5 Biomarker

Ein Biomarker ist definiert als ein Merkmal, das objektiv als Indikator für biologische und pathologische Prozesse oder das Ansprechen auf eine therapeutische Maßnahme gemessen und evaluiert wird [87]. Man unterscheidet demnach zwischen krankheitsspezifischen Markern zu diagnostischen oder prognostischen Zwecken und therapiespezifischen Markern, die einen Arzneimittelwirkung widerspiegeln [88]. So können Letztere nach einer Arzneimittelanwendung z.B. anzeigen, ob die Substanz die Zielstruktur erreicht hat und eine pharmakologisch quantifizierbare Reaktion hervorrufen konnte. Die Biomarkerantwort

selbst muss keine klinische Bedeutung haben, jedoch ist eine pharmakologische Reaktion Voraussetzung für einen klinischen Effekt [89]. Hierzu können Biomarker aus biologischem Material bestimmt, direkt am Patienten gemessen oder mittels bildgebendem Verfahren gewonnen werden [88].

Letztendlich ist zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels die Untersuchung klinischer Endpunkte unverzichtbar. Endpunkte können dabei verschiedener Art sein. Sie beschreiben z. B. den Einfluss des Arzneimittels auf die Lebensqualität eines Patienten oder die Morbidität bzw. Mortalität. Überlebensparameter sind dabei z.B. das progressionsfreie Überleben (PFS), das bei malignen Erkrankungen die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung beschreibt oder die Gesamtüberlebenszeit eines Patienten. Die Erhebung solcher Endpunkte kann viel Zeit in Anspruch nehmen, sodass versucht wird, eine klinische Wirksamkeit anhand von Biomarkern als Surrogatendpunkte frühzeitig abzuschätzen. Von einem solchen Surrogatendpunkt wird erwartet, dass er den klinischen Nutzen oder Nachteil bzw. fehlendes Therapieansprechen, auf der Grundlage von epidemiologischen, therapeutischen, pathophysiologischen oder anderen wissenschaftlichen Beweisen vorhersagen kann [87, 90]. Er wird daher als Ersatz für einen klinischen Endpunkt eingesetzt und erlaubt idealerweise eine frühzeitige Abschätzung des Therapieansprechens auf die therapeutische Intervention. Derzeit sind nur wenige Biomarker als Surrogatendpunkte etabliert. In der Behandlung der Hypertonie werden jedoch bereits standardmäßig Blutdruckwerte als Surrogat für ein erhöhtes Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses verwendet [87, 91].

1.6 Ansätze zur Therapieoptimierung

1.6.1 Modellbasierte Arzneimittelentwicklung

Durch die Anwendung von *In-silico*-Methoden können Auswirkungen einer Arzneimitteltherapie quantifiziert werden, ohne dass klinische Studien durchgeführt werden müssen. Dies begründet die zunehmende Bedeutung von PK/PD-Modellen in der Arzneimittelentwicklung. Seit den 1990er Jahren wird die Einbeziehung von PK/PD-Modellen vorangetrieben und auch von behördlicher

Seite eingefordert, um den Zulassungsprozess zu unterstützen und zu optimieren [92, 93]. Über die Entwicklungsphasen eines Arzneimittels von der Präklinik bis zur Zulassung und auch darüber hinaus steigt das Wissen über PK und PD stetig an und kann durch Modelle quantifiziert und zur Planung darauffolgender klinischer Studien genutzt werden [94]. Teil dieses Wissens sind auch die Zusammenhänge zwischen der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik, die sich durch die Veränderung von Biomarkern zeitlich beschreiben lassen. Neben der Optimierung und Individualisierung können sie zur weiteren klinischen Entwicklung einer Substanz herangezogen werden. Dafür werden die Ergebnisse früherer präklinischer und klinischer Untersuchungen, wie z.B. die Phosphorylierung eines Proteins oder die Hemmung des Tumorwachstums, als Biomarker in späteren klinischen Entwicklungsphasen verwendet. Mit diesem Wissen können gezielt Erstanwendungen am Menschen geplant werden. Keizer und Kollegen entwickelten anhand von präklinischen Daten ein Populations-PK/PD-Modell für den α_2 -Integrin-Inhibitor E7820. Anhand eines Xenograft-Maus-Modells konnte so die Expression von α_2 -Integrin auf der Oberfläche von Thrombozyten als Biomarker für das Tumorwachstum etabliert werden. Im Folgenden wurde das Biomarkermodell mit einem Modell, das auf klinischen Daten basierte, verknüpft, um mittels Simulationen eine geeignete Dosis für die weitere Entwicklung von E7820 zu finden [95, 96]. Zudem lässt sich der Entwicklungsprozess von Arzneimitteln durch den Einsatz von Modellen beschleunigen. Lalonde und Kollegen berichteten, dass sie mit modellbasierten Entwicklungsmethoden die Informationen, die in früheren Untersuchungen zu derselben Substanzklasse generiert wurden, dazu nutzen konnten, eine Stufe in der Arzneimittelentwicklung zu überspringen, da das Biomarkermodell übertragen werden konnte [97].

Neben der Entwicklung spielt die Modellierung und Simulation von Biomarkern eine wichtige Rolle in der Optimierung und Individualisierung von Arzneimitteltherapien. Hier ist ein profundes Wissen über die Zusammenhänge zwischen dem Biomarker und den klinisch relevanten Endpunkten erforderlich [89, 98]. Per Simulation lassen sich so beispielsweise Dosierungen bzw. Dosierungsregime abschätzen, die sich an der zu erwartenden Wirkung orientieren und nicht,

wie sonst üblich, an der maximal tolerierten Dosis, sodass toxische Arzneimittelwirkungen besser vermieden werden können [95]. Mit entsprechenden Modellen ist es sogar möglich, bei mehreren Behandlungsalternativen die Geeignenste zu identifizieren, indem für jede Therapieoption eine Simulation der zu erwartenden erwünschten und unerwünschten Wirkungen durchgeführt wird [89]. Die Entwicklung von Behandlungsschemata wird damit rationaler und hängt nicht mehr so stark von empirischen Ergebnissen aus klinischen Studien ab.

1.6.2 Therapeutisches Drug Monitoring

Beim Therapeutischen Drug Monitoring handelt es sich um eine adaptive Dosierung mit Feedback-Kontrolle [86]. Das bedeutet, dass dem Patienten nach einer Arzneimittelapplikation eine Blutprobe entnommen wird, um anhand der Plasmakonzentration des Arzneistoffs den Therapieverlauf zu überprüfen. Dies ist immer dann nötig, wenn die Konzentration des Arzneistoffs aufgrund hoher interindividueller Variabilität der PK-Parameter nicht oder nur schlecht mit der verabreichten Dosis korreliert. Starke Schwankungen in der Plasmakonzentration verbunden mit eng beieinander liegender minimaler Effekt-Konzentration und maximal tolerierter Konzentration (enge therapeutische Breite) erfordern die Durchführung eines Drug Monitorings. Voraussetzung ist eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration des Arzneistoffs und dem klinischen Effekt [99] oder aber ein Populations-PK/PD-Modell.

Ein Populationsmodell liefert die typischen Werte der PK-Parameter und ihre Variabilität zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Profiles des Arzneistoffs. Zusammen mit Konzentrationsmessungen können dann durch eine Anpassung nach der Bayes-Methode [100] die wahrscheinlichsten Werte der individuellen Parameter des Patienten abgeschätzt werden. Diese Parameter ermöglichen eine präzisere Dosisberechnung und erhöhen damit die Therapiesicherheit.

2. Zielsetzung

In der Chemotherapie maligner Erkrankungen tritt häufig schwere Toxizität auf, die die Dosis limitiert. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von PK/PD-Modellen, mit denen der Verlauf der dosislimitierenden Toxizität der beiden Zytostatika Etoposid und Methotrexat anhand ausgewählter Biomarker beschrieben werden kann. Anschließend sollte die Anwendbarkeit der Modelle zur Klärung ausgewählter klinisch relevanter Fragestellungen durch Simulationen überprüft werden.

- Für Etoposid wurde zunächst ein PK/PD-Modell anhand von Daten aus verschiedenen Studien entwickelt, das unter Einbeziehung eines Neutropenie-Modells [101] die Neutrophilenzahl von Bronchialkarzinompatienten nach ihrer Behandlung mit Etoposid und Cis- oder Carboplatin beschreiben konnte. Anschließend wurde das Modell für klinische Simulationen genutzt, um ein Dosierungsregime zu finden, welches weniger toxisch ist als ein vergleichbares Regime, in dem die Etoposiddosis nach der Körperoberfläche berechnet wird und gleichzeitig sicherstellt, dass die Patienten von der Therapie profitieren.
- Für Methotrexat wurde ein Populations-PK/PD-Modell auf Grundlage von Daten aus der vorangegangenen TOTAL XV-Studie mit Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphatischer Leukämie entwickelt [102], um den zeitlichen Konzentrationsverlauf des Biomarkers Homocystein nach einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie zu beschreiben. Zusätzlich wurde mit Hilfe des Modells der Einfluss der anschließenden Folinat-Rescue-Therapie auf die Homocystein-Exposition untersucht.

3. Klinische Studien

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten aus verschiedenen klinischen Studien ausgewertet, die in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden.

Nicht bei allen der im Folgenden aufgeführten Studien war es das primäre Ziel, eine pharmakokinetische Datenanalyse durchzuführen. Aus diesem Grund werden in diesen Fällen die vorrangigen Fragestellungen der Studie kurz erläutert und ein Überblick über das Studiendesign und den Behandlungsplan gegeben. Da sich außerdem die Entnahmeschemata der einzelnen Studien voneinander unterscheiden, werden zusätzlich die Zeitpunkte der Probenentnahme in Bezug auf die Applikation des Arzneistoffs angegeben.

Zur Erstellung eines Etoposid-PK/PD-Modells standen Daten aus mehreren Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und Dosierungen zur Verfügung. Diese Daten wurden im Rahmen der Dissertationen von Dr. Stefanie Reif und Michael Hoeckel erhoben und vermessen. Die Studienzentren hierzu waren in Köln, Berlin, Aberdeen und Hamburg angesiedelt. Für alle klinischen Untersuchungen wurden positive Voten der für die Studienzentren zuständigen Ethikkommissionen eingeholt [103, 104].

3.1 Sequentielle Hochdosis-Chemotherapie mit Etoposid und Etoposidphosphat bei Patienten mit rezidivierten/hochmalignen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen

Insgesamt zwölf Patienten mit hochmalignem und/oder rezidiviertem Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphomen wurden in der Abteilung Hämatologie und Onkologie des Charité Virchow-Klinikums, Humboldt-Universität zu Berlin, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Siegert mit einer sequentiellen Hochdosis-Chemotherapie (HD-CT) und anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt. Ziel dieser Untersuchung war es, die Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer sequentiellen Hochdosis-Chemotherapie mit dem CEIAP-Regime (Carboplatin, Etoposid (bzw. Etoposidphosphat), Ifosfamid, Doxorubicin (Adriamycin) und Dexamethason (Prednison), siehe Tab. 3.2) zu evaluieren.

3.1.1 Patientenpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit rezidivierten/hochmalignen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen. Eine Übersicht über die Verteilung der Charakteristika der Studienpopulation ist in Tab. 3.1 dargestellt. Insgesamt wurden zwölf Patienten mit dem CEIAP-Schema behandelt, die ebenfalls im Rahmen der Dissertation von Stefanie Reif [103] untersucht wurden.

Tab. 3.1: Charakteristika der Patienten, die mit dem CEIAP-Schema behandelt wurden.

	Mittelwert (\bar{x})	95% Konfidenzintervall
Dosis [mg]	730,4	705,6 – 755,2
Dosis pro KOF [mg/m ²]	391,3	372,2 – 410,5
Körpergewicht [kg]	77,8	67,2 – 88,4
LBM [kg]	54,5	49,0 – 59,9
FFM [kg]	54,3	49,4 – 59,2
Körpergröße [cm]	170,4	166,9 – 173,9
BMI [kg/m ²]	26,8	23,4 – 30,2
KOF [m ²]	1,9	1,8 – 2,0
Kreatinin-Clearance [L/h]	6,3	5,6 – 7,1
Alter [Jahre]	49,0	41,7 – 56,2
Geschlecht (männlich / weiblich)	5 (42 %) / 7 (58 %)	

KOF: Körperoberfläche, LBM: Lean Body Mass (Magere Körpermasse), FFM: Fettfreie Körpermasse, BMI: Body-Mass-Index (zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2)

3.1.2 Therapieschema

Der Therapieplan sah eine sequentielle HD-CT mit autologer Stammzelltransplantation vor. Hierbei wurden zunächst ein oder zwei Zyklen mit konventionell dosierter Chemotherapie (KD-CT) absolviert und anschließend aus dem peri-

pheren Blut Stammzellen gewonnen. Dem schloss sich die erste HD-CT an, nach der die Stammzellen transfundiert wurden. Vor Beginn der zweiten HD-CT erfolgte eine erneute Stammzellseparation. Die so gewonnenen Stammzellen wurden nach erfolgter HD-CT ebenfalls transfundiert. Die Behandlung erfolgte nach dem CEIAP-Schema, das in Tab. 3.2 dargestellt ist.

Tab. 3.2: CEIAP-Schema

Arzneistoff	Dosis [mg/m ² /Tag]	Applikationsart	Applikationszeitraum*
Carboplatin	500	i.v., 1 h-Infusion	Tag -5 bis -4
Etoposid bzw. Etoposidphosphat	400**	i.v., 1 h-Infusion	Tag -5 bis -3
Ifosfamid	2500	i.v., 24 h- Dauerinfusion	Tag -5 bis -3
Doxorubicin	50	i.v., 1 h-Infusion	Tag -5
Dexamethason	20	i.v., 10 min- Infusion	Tag -5 bis -3***

* Wiederholung Tag 28

** Die Etoposidphosphat-Dosis entsprach einer 400 mg/m² Etoposid äquivalenten Menge.

*** In der Hochdosis-Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation wird der Tag der Transplantation als Tag 0 bezeichnet. Die Therapietage werden von Tag -X (Beginn der Behandlung) bis Tag 0 rückwärts gezählt.

Nach den ersten beiden Zyklen mit einer konventionell dosierten Chemotherapie wurden die Patienten in zwei Studienarme randomisiert. Die Behandlung mit Etoposid und Etoposidphosphat in beiden Gruppen war identisch, fand aber in alternierender Reihenfolge statt (Crossover-Design).

3.1.3 Probenentnahmeschema

Ausgewertet wurden die Konzentrationsmessungen der dritten Etoposid-Infusion im ersten Therapiezyklus der HD-CT. Die Entnahme der Etoposid Plasmaproben erfolgte vor und 0, 5, 10, 20, 30 und 60 Minuten nach dem Ende

der dritten Infusion. Von den zwölf Patienten standen insgesamt 59 gemessene Etoposidkonzentrationen zur Verfügung.

3.2 Kombinationschemotherapie des Morbus Hodgkin mit dem BEACOPP-Schema

Im Rahmen der Studie sollte untersucht werden, ob es Zusammenhänge zwischen der hämatopoetischen Toxizität von Patienten mit Morbus Hodgkin und deren individueller Exposition mit den eingesetzten Zytostatika des BEACOPP-Schemas (siehe Abschnitt 3.2.2) gibt. Durchgeführt wurde diese Untersuchung an der Klinik für Innere Medizin der Universität Köln unter der Leitung von Prof. Dr. Diehl, Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHGS) und Prof. Dr. Fuhr, Klinische Pharmakologie. Im Rahmen der Studie wurden auch Konzentrationmessungen von Etoposid zur pharmakokinetischen Auswertung durchgeführt.

3.2.1 Patientenpopulation

Die Studie schloss Patienten mit Morbus Hodgkin ein. Zur pharmakokinetischen Auswertung lagen Daten von insgesamt 23 Patienten vor, von denen zehn mit dem BEACOPP-Schema und 13 weitere mit dem gesteigerten BEACOPP-Schema behandelt wurden. Eine Übersicht über die Charakteristika der genannten Patienten, die ebenfalls in der Dissertation von Reif [103] untersucht wurden, gibt Tab. 3.3.

Tab. 3.3: Charakteristika der Patienten, die mit dem einfachen und gesteigerten BEACOPP-Schema behandelt wurden.

	BEACOPP		BEACOPP, gesteigert	
	Mittelwert (\bar{x})	95 % KI	Mittelwert (\bar{x})	95 % KI
Dosis [mg]	193,2	179,0 – 207,4	385,9	367,2 – 404,6
Dosis per KOF [mg/m ²]	98,9	97,7 – 100,1	201,6	194,6 – 208,6
Körpergewicht [kg]	76,9	68,4 – 85,4	75,0	67,0 – 82,9
LBM [kg]	59,2	52,1 – 66,3	57,5	52,9 – 62,2
FFM [kg]	59,0	52,1 – 65,8	58,0	53,9 – 62,2
Körpergröße [cm]	178,4	170,7 – 186,1	176,9	172,6 – 181,3
BMI [kg/m ²]	24,1	22,6 – 25,5	24,0	21,3 – 26,7
Körperoberfläche [m ²]	2,0	1,8 – 2,1	1,9	1,8 – 2,0
Kreatinin-Clearance [L/h]	8,2	7,2 – 9,3	7,3	6,2 – 8,5
Alter [Jahre]	33,4	26,2 – 40,5	36,1	27,5 – 44,8
Geschlecht (männlich / weiblich)	7 (70 %) / 3 (30 %)		10 (77 %) / 3 (23 %)	

KI: Konfidenzintervall

KOF: Körperoberfläche, LBM: Lean Body Mass (Magere Körpermasse), FFM: Fettfreie Körpermasse, BMI: Body-Mass-Index (zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2)

3.2.2 Therapieschemata

Das in dieser Studie eingesetzte BEACOPP-Schema beinhaltet die Arzneistoffe Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovorin), Procarbazin und Prednison, die in zwei unterschiedlichen Dosierungen angewendet wurden (BEACOPP und gesteigertes BEACOPP). Die verwendeten Schemata sind in den Tab. 3.4 und 3.5 dargestellt.

Tab. 3.4: BEACOPP-Schema

Arzneistoff	Dosis [mg/m ² /Tag]	Applikationsart	Applikationszeitraum*
Bleomycin	10	i.v.	Tag 8
Etoposid	100	i.v.	Tag 1 bis 3
Doxorubicin	25	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	650	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4**	i.v.	Tag 8
Procarbazin	100	p.o.	Tag 1 bis 7
Prednison	40	p.o.	Tag 1 bis 14

* Wiederholung Tag 22, ** Maximale Dosis: 2 mg, i.v.: intravenös, p.o.: peroral

Tab. 3.5: BEACOPP-Schema, gesteigert

Arzneistoff	Dosis [mg/m ² /Tag]	Applikationsart	Applikationszeitraum*
Bleomycin	10	i.v.	Tag 8
Etoposid	200	i.v.	Tag 1 bis 3
Doxorubicin	35	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	1250	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4**	i.v.	Tag 8
Procarbazin	100	p.o.	Tag 1 bis 7
Prednison	40	p.o.	Tag 1 bis 14

* Wiederholung Tag 22, ** Maximale Dosis: 2 mg, i.v.: intravenös, p.o.: peroral

Am ersten Tag der Behandlung bekamen die Patienten Etoposid, Cyclophosphamid und Doxorubicin nacheinander infundiert. Dem Behandlungsplan entsprechend war die Einnahme von Procarbazin und Prednison für den Zeitraum zwischen den Infusionen von Etoposid und Cyclophosphamid vorgesehen. Sofern die Leukozytenzahl und die Thrombozytenzahl nach Durchlaufen des Nadirs am 22. Tag der Behandlung wieder auf $>2500/\mu\text{L}$ bzw. $>80000/\mu\text{L}$ angestiegen waren, konnte der nächste Zyklus des BEACOPP-Schemas am Tag 22 beginnen. War dies nicht der Fall, so sah das Protokoll entweder einen Aufschub des folgenden Therapiezyklus oder eine Dosisreduktion von Etoposid um 25 mg/m^2 vor.

3.2.3 Probenentnahmeschema

Die Proben wurden am ersten Behandlungstag des ersten Zyklus (entsprechend des BEACOPP-Schemas) entnommen. Die Entnahmezeitpunkte gemäß Protokoll waren 0 bis 10 Minuten und 2 bis 4 Stunden nach Ende der letzten Zytostatikagabe an Tag 1 und unmittelbar vor Beginn der ersten Infusion am zweiten Behandlungstag. Insgesamt wurden 30 bzw. 37 Proben von den mit dem BEACOPP- bzw. dem gesteigertem BEACOPP-Schema behandelten Patienten gesammelt.

3.3 Hochdosis-Chemotherapie bei Patienten mit Hodentumoren

Die Studie zur Hochdosis-Chemotherapie bei Patienten mit Hodentumoren fand unter der Leitung von Prof. Dr. Siegert, Abteilung Hämatologie und Onkologie des Charité Virchow-Klinikums, Humboldt-Universität zu Berlin, statt. Sie schloss Patienten mit rezidierten Hodentumoren ein, die mit einer kombinierten Hochdosis-Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin, Etoposid und Ithiohepa (CET-Schema), und anschließender autologer Stammzelltransplantation, behandelt wurden.

3.3.1 Patientenpopulation

In Tab. 3.6 sind die Charakteristika der insgesamt 16 mit dem CET-Schema behandelten Hodentumorpatienten zusammengefasst. Die Patienten wurden im Rahmen der Dissertation von Reif [103] untersucht.

Tab. 3.6: Charakteristika der Patienten, die mit dem CET-Schema behandelt wurden.

	Mittelwert (\bar{x})	95 % Konfidenzintervall
Dosis [mg]	1060,6	954,0 – 1167,3
Dosis per KOF [mg/m ²]	526,5	483,2 – 569,9
Körpergewicht [kg]	81,4	74,1 – 88,8
LBM [kg]	63,3	59,0 – 67,5
FFM [kg]	63,1	59,4 – 66,8
Körpergröße [cm]	181,2	176,2 – 186,3
BMI [kg/m ²]	24,8	22,9 – 26,7
Körperoberfläche [m ²]	2,0	1,9 – 2,1
Kreatinin-Clearance [L/h]	6,4	5,7 – 7,2
Alter [Jahre]	36,1	30,9 – 41,3

KOF: Körperoberfläche, LBM: Lean Body Mass (Magere Körpermasse), FFM: Fettfreie Körpermasse, BMI: Body-Mass-Index (zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2)

3.3.2 Therapieschema

Das CET-Protokoll sieht eine Behandlung der Patienten mit hochdosiertem Etoposid an vier aufeinanderfolgenden Tagen vor. Zusätzlich wurde Carboplatin und Thiotepa eingesetzt. Die im CET-Schema verwendeten Arzneistoffe sind in Tab. 3.7 mit ihren entsprechenden Dosierungen, Applikationsarten und dem Applikationszeiträumen dargestellt.

Tab. 3.7: CET-Schema

Arzneistoff	Dosis [mg/m ² /Tag]	Applikationsart	Applikationszeitraum*
Carboplatin	500	i.v., 1 h-Infusion	Tag -6 bis -4
Etoposid	600	i.v., 1 h-Infusion	Tag -6 bis -3
Thiotepa	150	i.v., 1 h-Infusion	Tag -6 bis -4

* In der Hochdosis-Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation wird der Tag der Transplantation als Tag 0 bezeichnet. Die Therapietage werden von Tag -X (Beginn der Behandlung) bis Tag 0 rückwärts gezählt.

3.3.3 Probenentnahmeschema

Die Probenentnahme erfolgte vor und nach jeder Etoposidinfusion zu verschiedenen Zeitpunkten, wobei bis zu neun Proben pro Patient vorgesehen waren. Insgesamt wurden den 16 Patienten 59 Plasmaproben abgenommen.

3.4 Perorale Monotherapie bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

Die Studie mit peroraler Etoposidmonotherapie bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde durchgeführt, um die Bioverfügbarkeit von peroral verabreichtem Etoposid mit und ohne gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft zu bestimmen. Außerdem sollte der Einfluss von Grapefruitsaft auf die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Etoposid evaluiert werden. Die Untersuchung wurde in Kooperation mit Dr. McLeod, Institute of Medical Sciences, Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen, Großbritannien, bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) durchgeführt.

3.4.1 Patientenpopulation

In die Studie wurden Patienten mit SCLC eingeschlossen. Die Charakteristika der neun in die Studie aufgenommenen Patienten sind in Tab. 3.8 zusammengefasst.

Tab. 3.8: Charakteristika der Patienten, die mit Etoposid-Monotherapie behandelt wurden.

	Mittelwert (\bar{x})	95 % Konfidenzintervall
Dosis [mg]	50	–
Dosis pro KOF [mg/m ²]	28,9	26,2 – 31,6
Körpergewicht [kg]	66,4	49,1 – 83,7
LBM [kg]	49,8	41,7 – 58,0
FFM [kg]	51,4	43,2 – 59,7
Körpergröße [cm]	169,0	160,7 – 177,3
BMI [kg/m ²]	23,2	18,1 – 28,3
KOF [m ²]	1,8	1,6 – 2,0
Kreatinin-Clearance [L/h]	3,9	2,4 – 5,5
Alter [Jahre]	64,9	54,7 – 75,0
Geschlecht (männlich / weiblich)	5 (56 %) / 4 (44 %)	

KOF: Körperoberfläche, LBM: Lean Body Mass (Magere Körpermasse), FFM: Fettfreie Körpermasse, BMI: Body-Mass-Index (zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2)

3.4.2 Therapieschema

Als Basis für die Behandlung der Patienten diente ein Chemotherapier regime, bei dem die Patienten in dreiwöchigen Zyklen von Tag 1 bis Tag 14 mit einer täglichen Dosis von 50 mg Etoposid als perorale Monotherapie behandelt wurden. Unterbrochen wurde die Behandlung erst bei einem fortschreitenden Krankheitsverlauf.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen fanden an den Tagen 1, 4 und 8 des ersten Therapiezyklus statt. Die Patienten bekamen an den Untersuchungstagen in randomisierter Reihenfolge in einem dreifachen Crossover-Studiendesign 50 mg Etoposid als einstündige Kurzinfusion, 50 mg Etoposid als

perorale Gabe und 50 mg Etoposid als perorale Gabe 15 Minuten nach der Einnahme von 100 mL Grapefruitsaft. Um die Bioäquivalenzstudie ohne Beeinflussung durch die Behandlung durchführen zu können, begann die Etoposidbehandlung mit der peroralen Monotherapie im ersten Zyklus erst an Tag 9. Dadurch konnte eine ausreichend lange Auswaschphase zwischen den Studientagen gewährleistet werden.

3.4.3 Probenentnahmeschema

Die Proben für die pharmakokinetischen Untersuchungen wurden an den Tagen 1, 4 und 8 im ersten Chemotherapiezyklus während und nach der Behandlung mit Etoposid genommen. Für diese Arbeit wurden nur die Proben des Behandlungstages herangezogen, an dem der Patient mit i.v. verabreichtem Etoposid behandelt wurde. Die Probenentnahmen fanden vor und 20 Minuten nach Beginn der Kurzinfusion statt, sowie $\frac{1}{4}$, $1\frac{1}{2}$, 3, 6, 12 und 24 Stunden nach Beendigung der Infusion. Insgesamt standen von diesem Patientenkollektiv 59 Etoposidkonzentrationen von neun Patienten zur Verfügung.

3.5 Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Bronchialkarzinomen

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Kaukel, dem Chefarzt der Pneumologie im Thoraxzentrum der Asklepios Klinik Harburg, fand die KlinPharmCare-Studie statt, deren Untersuchungsziel es war, festzustellen, ob sich durch den Einfluss von Apothekern im Team mit Ärzten und Pflegepersonal die Lebensqualität von Bronchialkarzinom-Patienten verbessern lässt. In diesem Zusammenhang wurde auch der Stellenwert eines Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) in der Onkologie und dessen Durchführbarkeit im ambulanten und klinischen Bereich untersucht. Dafür wurden volljährige Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem kleinzelligem (SCLC) oder nichtkleinzelligem (NSCLC) Bronchialkarzinom in die Untersuchung aufgenommen. Zusätzlich zu den Etoposidkonzentrationsmessungen standen aus dieser Untersuchung Neutrophilenzahlen zur Verfügung, die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurden.

3.5.1 Patientenpopulation

Insgesamt wurden 81 Bronchialkarzinom-Patienten in die Studie aufgenommen. Eine Übersicht über die Charakteristika der Patienten, die in die KlinPharmCare Studie eingeschlossen wurden, gibt Tab. 3.9.

Tab. 3.9: Zusammenfassung der Charakteristika der Patienten, die in die KlinPharmCare-Studie aufgenommen wurden.

	Mittelwert (\bar{x})	95 % Konfidenzintervall
Dosis [mg]	207,5	197,7 – 217,2
Dosis pro KOF [mg/m ²]	109,5	105,4 – 113,7
Körpergewicht [kg]	76,3	73,0 – 79,6
LBM [kg]	56,4	54,5 – 58,4
FFM [kg]	56,4	54,7 – 58,1
Körpergröße [cm]	172,2	170,4 – 173,9
BMI [kg/m ²]	25,8	24,7 – 26,8
KOF [m ²]	1,9	1,8 – 1,9
Kreatinin-Clearance [L/h]	5,6	5,2 – 6,0
Alter [Jahre]	64,0	61,9 – 66,1
Geschlecht (männlich / weiblich)	60 (74,1 %) / 21 (25,9 %)	

KOF: Körperoberfläche, LBM: Lean Body Mass (Magere Körpermasse), FFM: Fettfreie Körpermasse, BMI: Body-Mass-Index (zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2)

3.5.2 Therapieschemata

Die Studie wurde als randomisierte, offene Studie durchgeführt. Dabei erhielten die Tumorpatienten der Interventionsgruppe, im Gegensatz zu den Patienten der Kontrollgruppe, eine pharmazeutische Beratung und Betreuung. Über die Untersuchungsdauer von bis zu 3 Zyklen wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten jeweils mit unterschiedlichen etoposidhaltigen Chemo-

therapieschemata behandelt. Etoposid und Cisplatin wurden anhand der Körperoberfläche dosiert, Carboplatin wurde mittels der CL_{KR} auf eine bestimmte Ziel-AUC dosiert. Eine Übersicht über die verwendeten Schemata ist in Tab. 3.10 dargestellt.

Tab. 3.10: Therapieschemata der KlinPharmCare-Studie

	Arzneistoff	Einzel-dosis	Applikationszeitraum	Anzahl der Patienten
CEV-Schema	Carboplatin	5 – 7 mg·min/mL*	Tag 1	32
	Etoposid	140 mg/m ²	Tag 1 bis 3	
	Vincristin	2 mg	Tag 1, 8 und 15	
Etoposid-Monotherapie	Etoposid	80 mg/m ²	Tag 1 bis 3	3
Cisplatin und Etoposid	Cisplatin	55 – 100 mg/m ²	Tag 1	29
	Etoposid	100 mg/m ²	Tag 1 bis 3	
Carboplatin und Etoposid	Carboplatin	5 – 7 mg·min/mL*	Tag 1	17
	Etoposid	100 mg/m ²	Tag 1 bis 3	

* Ziel-AUC nach Calvert et al. [105]

3.5.3 Probenentnahmeschema

Das Studienprotokoll sah eine Abnahme von zwei Plasmaproben vor. Die erste Entnahme fand am ersten Behandlungstag des jeweiligen Zyklus etwa 30 Minuten nach Beendigung der Kurzinfusion statt. Eine weitere Probe wurde am

darauffolgenden Behandlungstag vor Beginn der nächsten Infusion entnommen. So wurden für die pharmakokinetischen Untersuchungen insgesamt 259 Proben von 81 Patienten gesammelt. Außerdem standen von diesen Patienten noch 234 Messungen neutrophiler Granulozyten an den Behandlungstagen 1, 8 und 15 für eine pharmakodynamische Auswertung zur Verfügung.

3.6 Hochdosis-Chemotherapie bei jungen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

In der TOTAL XV-Studie [102], die am *St. Jude Children's Research Hospital* (Memphis, USA) und im *Cook Children's Medical Center* (Fort Worth, USA) durchgeführt wurde, war eine zentrale Fragestellung, ob eine Hochdosis-MTX- (HDMTX) Therapie, die durch ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) adaptiert wurde, bei jungen ALL-Patienten zu gleichen Ergebnissen führen würde, wie eine HDMTX-Therapie in Kombination mit Bestrahlung. Des Weiteren sollten das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*) der Patienten nach der Therapie und einige Biomarker erfasst werden. Einige der in dieser Studie erhobenen Daten wurden in dieser Arbeit verwendet, um ein PK/PD-Modell für Methotrexat mit Homocystein als Biomarker zu erstellen.

3.6.1 Patientenpopulation

Im Zeitraum von Juni 2000 bis Oktober 2007 wurden in beiden Studienzentren 498 Patienten im Alter zwischen einem und 18 Jahren in die Studie aufgenommen (408 Patienten im *St. Jude Children's Research Hospital* und 90 Patienten im *Cook Children's Medical Center*). Für die Untersuchung wurden allerdings nur 494 Patienten berücksichtigt, da für drei Patienten keine MTX-Konzentrationen vorlagen und ein Patient keine plausiblen MTX-Konzentrationen aufwies. Die Patientencharakteristika sind in Tab. 3.11 zusammengefasst.

Das Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen der beiden Zentren positiv beschieden. Darüber hinaus lag von allen Studienteilnehmern, bzw. deren Erziehungsberechtigten, eine schriftliche Einwilligungserklärung vor. Das Einschlusskriterium für die Untersuchung war eine durch

Immunphänotypisierung bzw. durch Charakterisierung der Zellmorphologie gesicherte Diagnose der ALL, wobei Patienten mit reifzelliger B-ALL ausgeschlossen wurden. Weitere Bedingungen zur Aufnahme in die Studie waren die Beschränkung von vorangegangenen Chemotherapien auf maximal eine Woche sowie ein Studieneintrittsalter, das zwischen einem und 18 Jahren lag [22].

Tab. 3.11: Charakteristika der ausgewerteten Patienten aus der TOTAL XV-Studie.

		Mittelwert (\bar{x})	95 % Konfidenzintervall
MTX-Dosis [mg]	WIN	960,6	914,4 – 1006,8
	CONS (LR)	2177,6	2114,0 – 2241,2
	CONS (SHR)	5253,3	5106,4 – 5400,3
MTX-Dosis pro KOF [mg/m ²]	WIN	1004,4	1002,6 – 1006,3
	CONS (LR)	2641,0	2591,3 – 2690,7
	CONS (SHR)	4648,1	4586,4 – 4709,7
Serumkreatininkonzentration [mg/dL]		0,44	0,43 – 0,45
KOF [m ²]		0,99	0,97 – 1,01
Körpergröße [cm]		120,62	119,32 – 121,91
Gewicht [kg]		29,88	28,90 – 30,85
Alter [Jahre]		6,89	6,7 – 7,08
Geschlecht (männlich / weiblich)		278 (56,2 %) / 216 (43,8 %)	
Risikogruppe (LR / SHR)		263 (53,2 %) / 231 (46,8 %)	

MTX: Methotrexat, KOF: Körperoberfläche, WIN: „Window“-Phase, CONS: Konsolidierungsphase, LR: Low-risk, SHR: Standard/High-risk

Vor Studienbeginn sah das Protokoll eine Einteilung der Patienten nach Risikogruppen vor. Patienten mit B-Vorläufer-ALL, die zwischen ein und zehn Jahren

alt waren und weniger als $50 \cdot 10^9$ Leukozyten pro Liter Blut sowie einen DNS-Index von 1,16 (siehe Abschnitt 1.1.2) oder mehr oder eine TEL-AML1-Translokation aufwiesen, wurden vorerst der Kategorie mit einem geringen Risiko zugeordnet („Low-risk-ALL“). Ein hohes Risiko („High-risk-ALL“) wurde für alle Patienten mit Philadelphia-Chromosom angenommen. Bei dieser chromosomalen Anomalie handelt es sich um ein verkürztes Chromosom 22, das durch eine Translokation entsteht. Für die übrigen Studienteilnehmer wurde ein durchschnittliches Risiko („Standard-risk-ALL“) zugrunde gelegt. Die endgültige Risikoeinteilung wurde anhand einer Knochenmarksbiopsie nach initialer MTX-Applikation vorgenommen. Bei einem Rückgang der lymphatischen Blasten im Knochenmark nach 6 Wochen auf $< 1\%$ wurden die Patienten in die „Standard-risk“-Gruppe eingeteilt. Werte von 1% und mehr bedeutete die Zuordnung in die „High-risk“-Gruppe.

3.6.2 Therapieschemata

Die initiale Behandlung mit MTX erstreckte sich über einen Zeitraum von sechs Wochen und wurde als „Window“-Phase bezeichnet. Während dieser initialen Phase wurden die Patienten zufällig einer Infusionsdauer zugeteilt. Vorgesehen waren entweder eine Kurzinfusion mit einer Infusionsdauer von vier Stunden oder eine Dauerinfusion über 24 Stunden. Die Patienten, die in der Kurzinfusionsgruppe waren, bekamen eine MTX-Dosis von 1 g/m^2 in 100 mL einer 5 %-igen Dextroselösung infundiert. Die Dauerinfusionsgruppe erhielt zunächst eine Dosis von 200 mg/m^2 MTX als Bolusinjektion. Weitere 800 mg/m^2 MTX wurden dann in 250 mL einer 5 %-igen Dextroselösung über 24 Stunden infundiert. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Löslichkeit von MTX und der damit verbundenen renalen Ausscheidung wurde vor und während der Infusionen der Urin pH-Wert mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf einen Wert $\geq 6,5$ eingestellt. Um ein TDM durchführen zu können, wurden den Patienten während und nach der Infusion Plasmaproben abgenommen. Die letzte Probenentnahme erfolgte zwischen 42 und 48 Stunden nach Beginn der Infusion, darauf folgend konnte mit der Folinat-Rescue-Therapie begonnen werden. Initial wurden 50 mg/m^2 Calciumfolinat verabreicht. Im Anschluss daran wurden,

aufgeteilt in sieben aufeinanderfolgende Dosen, 15 mg/m^2 Calciumfolinat alle sechs Stunden gegeben.

Nach vier Tagen wurde die sogenannte Remissionsinduktionstherapie mit Prednison, Vincristin, Daunorubicin und Asparaginase eingeleitet. Bei Patienten, die am 19. Behandlungstag noch keinen Krankheitsrückgang auf unter 1 % aufweisen konnten, erhielten noch drei zusätzliche Asparaginase-Dosen. Die darauffolgende Induktionstherapie bestand aus Cyclophosphamid, Mercaptopurin und Cytarabin.

Nachdem sich das Blutbild in Folge dieser Maßnahme wieder auf ein Mindestmaß eingestellt hatte (d.h. Neutrophilenzahl $\geq 300/\mu\text{L}$, Leukozytenzahl $\geq 1000/\mu\text{L}$ und Thrombozytenzahl $\geq 50 \cdot 10^9/\text{L}$), wurde die Konsolidierungstherapie gestartet. Das Therapieschema bestand aus vier aufeinanderfolgenden Hochdosis-MTX (HDMTX)-Gaben im Abstand von jeweils zwei Wochen und zusätzlich einer täglichen Gabe von 50 mg/m^2 Mercaptopurin über acht Wochen. Die MTX-Dosen wurden entsprechend der ALL-Risikogruppeneinteilung und anhand der mittels Bayes-Methode abgeschätzten Clearance (CL) berechnet. Für Patienten der „Low-risk“ (LR)-Gruppe wurde eine mittlere Gleichgewichtskonzentration (C_{ss}) von $33 \mu\text{M}$ angestrebt. Für die Patienten, die in die „Standard“ und „High-risk“ (SHR)-Gruppe eingeteilt wurden, war eine C_{ss} von $65 \mu\text{M}$ MTX vorgesehen. War eine individuelle Dosisanpassung nicht möglich, so erhielten die Patienten der LR-Gruppe 2500 mg/m^2 MTX und die der SHR-Gruppe 5000 mg/m^2 MTX. 10 % der individuellen Dosis wurden dann zunächst als einstündige Kurzinfusion verabreicht und direkt im Anschluss daran die verbleibende Dosis als Dauerinfusion über 23 Stunden gegeben. Auch hier wurde vor und während der Infusionen mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung ein Urin-pH-Wert von $\geq 6,5$ eingestellt. In Abb. 3.1 wird der Ablauf der Total XV-Studie schematisch dargestellt. Im Schema der Konsolidierungstherapie war bereits 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion die Folinat-Rescue-Therapie vorgesehen. Patienten der LR-Gruppe erhielten 10, Patienten der SHR-Gruppe 15 mg/m^2 Calciumfolinat in fünf aufeinanderfolgenden Gaben im Abstand von sechs Stunden. Waren die MTX-Plasmakonzentrationen eines

Patienten nach 42 Stunden noch über $1 \mu\text{M}$, so wurde die Rescue-Therapie so lange fortgesetzt, bis eine MTX-Konzentration von unter $0,1 \mu\text{M}$ erreicht wurde.

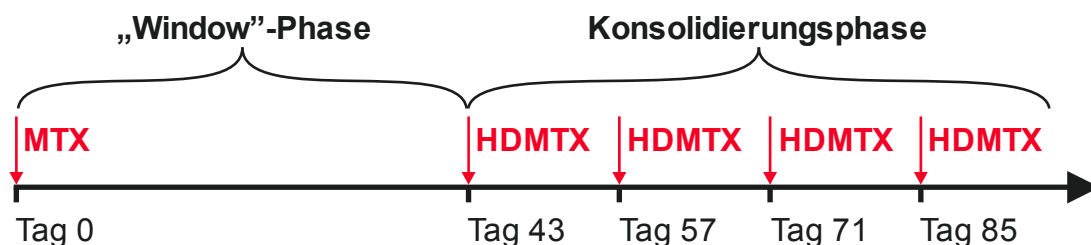


Abb. 3.1: Schematische Abbildung des Therapieablaufes in der Total XV-Studie. In der initialen „Window“-Phase wurden 1000 mg/m^2 Methotrexat (MTX) verabreicht. In der sich anschließenden Konsolidierungsphase wurden die Patienten mit hochdosiertem MTX (HDMTX) behandelt.

3.6.3 Probenentnahmeschema

Während der „Window“-Phase wurde den Patienten in beiden Studienarmen um 4, 24 und 42 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion Plasmaproben zur Bestimmung der MTX-Konzentration abgenommen. In der Konsolidierungsphase geschah dies 6, 23 und 42 Stunden nach Infusionsbeginn. Die Plasmaproben zur Bestimmung von Homocystein wurden unmittelbar vor sowie 23 und 42 Stunden nach Infusionsbeginn der ersten beiden HDMTX-Dosen in der Konsolidierungsphase gesammelt. In Abb. 3.2 wird das Entnahmeschema veranschaulicht. Insgesamt standen 6722 MTX-Plasmakonzentrationen von den 494 Patienten und 2567 Homocystein-Plasmakonzentrationen von 414 Patienten zur Verfügung.

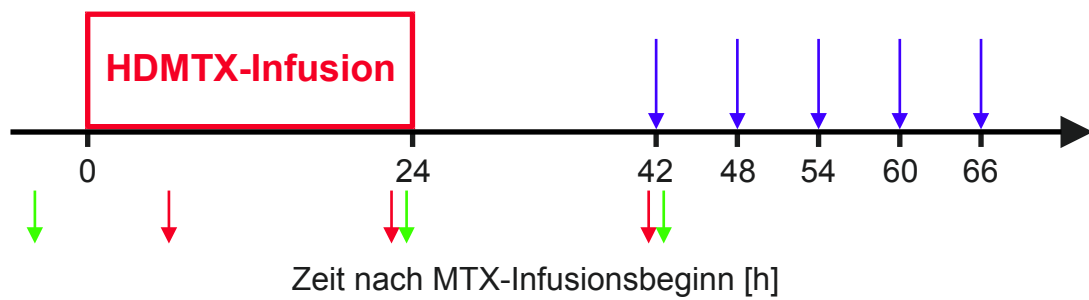


Abb. 3.2: Schematische Darstellung des Probenentnahmeschemas während der Konsolidierungsphase. Der rote Kasten stellt den zeitlichen Verlauf der Hochdosis-Methotrexat (HDMTX)-Dauerinfusion dar. ↓ Folinat-Applikationen, ↓ Probennahmen zur MTX-Bestimmung, ↓ Probennahmen zur HCY-Bestimmung.

4. Methoden

4.1 Analytik

4.1.1 Bestimmung der Etoposidkonzentrationen im Plasma

Die Blutproben zur Bestimmung der Etoposidkonzentrationen im Plasma wurden entweder in Heparin- oder nach der Gabe von Etoposidphosphat in Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-haltige Probenröhrchen abgenommen und innerhalb von einer Stunde aufgearbeitet. Die Plasmagewinnung erfolgte durch Zentrifugation bei Raumtemperatur bzw. 4 °C mit 3200 - 5000 g über fünf Minuten. Im Anschluss daran wurden die Proben bis zur Gehaltsbestimmung bei -70 °C gelagert. Die quantitative Analyse erfolgte dann per Umkehrphasen Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC) mit anschließender UV spektrometrischer Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm. Die Bestimmungsgrenze dieser Methode lag bei 0,092 µg/mL. Innerhalb eines Tages bzw. zwischen den Tagen wurde eine Präzision zwischen 1,2 und 3,1 % respektive 3,5 und 7,8 % ermittelt [106–108].

4.1.2 Bestimmung der Methotrexatkonzentrationen im Plasma

Für die Bestimmung der MTX-Konzentrationen im Plasma wurden 2 - 3 mL Blut in heparinisierten Probenröhrchen gesammelt und mittels eines Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA) Testkits der Firma Abbott (Abbott TDx[®], Abbott Laboratories, North Chicago, IL) nach zuvor beschriebenen Methoden gemessen. Die Nachweisgrenze des Assays für MTX lag bei 0,05 µmol/L. Die Präzision wurde mit 1,4 und 7,1 % innerhalb eines Tages bzw. zwischen den Tagen angegeben [109–111].

4.1.3 Bestimmung der Homocysteinkonzentrationen im Plasma

Zur Bestimmung der HCY-Konzentrationen im Plasma wurden etwa 4 mL Blut abgenommen, um die Stabilität des HCY zu gewährleisten. Die so gewonnenen Proben wurden eingefroren und mit einem kommerziell erhältlichen FPIA-Testkit der Firma Abbott (IMx[®] System Homocysteine, Abbott Laboratories,

North Chicago, IL) vermessen. Die Präzision zwischen den Tagen bei diesem Assay lag zwischen 3,7 und 5,2 %. Innerhalb eines Tages betrug die Präzision der Messungen zwischen 1,4 und 2,2 %.

4.2 Aufarbeitung der Datensätze

Zur pharmakokinetischen Auswertung mit NONMEM[®] [112] müssen die Informationen in ein Format gebracht werden, das für das Programm interpretierbar ist. Des Weiteren kann je nach Projekt ein sehr individueller Aufbau dieses Datensatzes erforderlich sein. Um diesen Prozess zu dokumentieren, wurden Programme geschrieben, die die Rohdaten in NONMEM-lesbare Datensätze umwandeln. Geschrieben wurden diese Programme mit R[®] [113]. Die hierzu benötigten Informationen zur Dosierung bzw. Infusionsdauer wurden, wenn sie nicht direkt aus der Studiendokumentation ersichtlich waren, aus den entsprechenden Studienprotokollen entnommen. Zudem waren die Patientencharakteristika bzw. Kovariaten für die Kovariatenanalyse (siehe Abschnitt 4.3.3) von Interesse. Einige wurden dafür zur besseren Interpretierbarkeit in abgeleitete Kovariaten umgerechnet. Diese Berechnungen werden im Folgenden dargestellt.

Die Körperoberfläche (KOF) wurde nach DuBois und DuBois anhand der Körpergröße (HT) und des Körpergewichts (WT) berechnet (Gl. 4.1) [114]:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = \text{WT [kg]}^{0,425} \cdot \text{HT[cm]}^{0,725} \cdot 0,007184 \quad \text{Gl. 4.1}$$

Die Kreatinin-Clearance (CL_{KR}) wurde mit der Formel nach Cockcroft und Gault über das Alter, Körpergewicht, die Serumkreatininkonzentration (C_{KR}) und das Geschlecht der Patienten errechnet (Gl. 4.2) [115]:

$$CL_{KR} \text{ [mL/min]} = \begin{cases} \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \cdot \text{WT [kg]}}{72 \cdot C_{KR} \text{ [mg/dL]}} & \text{Männer} \\ \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \cdot \text{WT [kg]}}{72 \cdot C_{KR} \text{ [mg/dL]}} \cdot 0,85 & \text{Frauen} \end{cases} \quad \text{Gl. 4.2}$$

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus Körpergröße und –gewicht wie folgt berechnet (Gl. 4.3):

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \frac{\text{WT [kg]}}{\text{HT[m]}^2} \quad \text{Gl. 4.3}$$

In die Berechnung der fettfreien Körpermasse (FFM) ging neben Körpergröße und -gewicht auch das Geschlecht mit ein (Gl. 4.4) [116]:

$$\text{FFM [kg]} = \begin{cases} \text{WT [kg]} \cdot (1 - 0,715) + 12,1 \cdot \text{HT[m]}^2 & \text{Männer} \\ \text{WT [kg]} \cdot (1 - 0,713) + 9,74 \cdot \text{HT[m]}^2 & \text{Frauen} \end{cases} \quad \text{Gl. 4.4}$$

Zur Kalkulation der mageren Körpermasse (Lean Body Mass, LBM) wurde das Körpergewicht, der BMI und das Geschlecht verwendet (Gl. 4.5) [116]:

$$\text{LBM[kg]} = \begin{cases} 1,1 \cdot \text{WT [kg]} - 0,0128 \cdot \text{BMI [kg/m}^2\text{]} \cdot \text{WT [kg]} & \text{Männer} \\ 1,07 \cdot \text{WT [kg]} - 0,0148 \cdot \text{BMI [kg/m}^2\text{]} \cdot \text{WT [kg]} & \text{Frauen} \end{cases} \quad \text{Gl. 4.5}$$

Bei einzelnen nicht verfügbaren Daten eines Patienten wurden fehlende Kovariaten durch die zeitlich nächstgelegenen Messungen am selben Patienten ersetzt. Fehlten die Kovariatenwerte eines Patienten gänzlich, so wurden diese durch den Populationsmedian bzw. bei ordinalen Daten durch den Modus substituiert.

4.3 Populationspharmakokinetische/pharmakodynamische Datenanalyse

Der Populationsansatz berücksichtigt neben den typischen Parametern, die die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik eines Arzneistoffs mit Hilfe von Kompartimentmodellen beschreiben, auch deren Verteilung in einer Population. Dies kann zum einen mit der **Naïve-Pooled-Methode** geschehen, bei der die Konzentrationen aller Individuen so zusammengefasst werden, als stammten sie von einer einzigen Person. Dementsprechend ist eine solche Auswertung

auch möglich, wenn nur wenige Datenpunkte pro Person vorliegen, wie z.B. bei Daten, die im klinischen Alltag erhoben werden. Allerdings ist es dadurch nicht mehr möglich, individuelle Parameter oder die Variabilität zwischen den Individuen abzuschätzen. Bei der **Two-stage-Methode** wird dieses Problem berücksichtigt. Indem man in einem ersten Schritt eine individuelle kompartimentelle Datenanalyse ausführt, erhält man für alle Individuen pharmakokinetische Parameter, die dann in einem zweiten Schritt mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst werden. Auf diese Weise kann die Variabilität der Parameter zwischen den Individuen in der Population bestimmt werden. Um diese Methode anwenden zu können, ist eine ausreichende Anzahl an individuellen Konzentrationen erforderlich, z.B. aus pharmakokinetischen Studien [117].

In dieser Arbeit wurde die **Non-Linear-Mixed-Effects (NLME)-Methode** zur Datenanalyse verwendet. Dadurch war es möglich, auch mit wenigen Konzentrationen einzelner Individuen, in einem Schritt die pharmakokinetischen Parameter eines nichtlinearen („non-linear“) Regressionsmodells zu bestimmen und gleichzeitig deren Variabilität in der untersuchten Population. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Software NONMEM[®] [112] eingesetzt, die auf der von Beal und Sheiner entwickelten NLME-Methode basiert. Unter den gemischten Effekten („mixed effects“), versteht man feste bzw. messbare sowie zufällige, nicht erklärbare Effekte, die mit diesem Verfahren beschrieben werden können [118]. Aufgrund dieser Eigenschaften ermöglicht die Methode auch die Auswertung von Routinedaten und Daten aus klinischen Studien, die nicht für eine pharmakokinetische Untersuchung vorgesehen waren. Ein festes Entnahmeschema ist nicht erforderlich. Weiterhin können auch Daten aus unterschiedlichen Studien parallel ausgewertet werden [119].

Ein NLME-Modell setzt sich aus drei Submodellen zusammen (siehe Abb. 4.1):

- Strukturmodell
- Statistikmodell
- Kovariatenmodell (optional)

Die festen Effekte, wie z.B. Dosis, Zeit oder Geschlecht, werden durch das Strukturmodell und das Kovariatenmodell beschrieben. Die zufälligen Effekte, wie z.B. die inter- und intraindividuelle Variabilität und die Residualvariabilität, werden durch das Statistikmodell beschrieben.

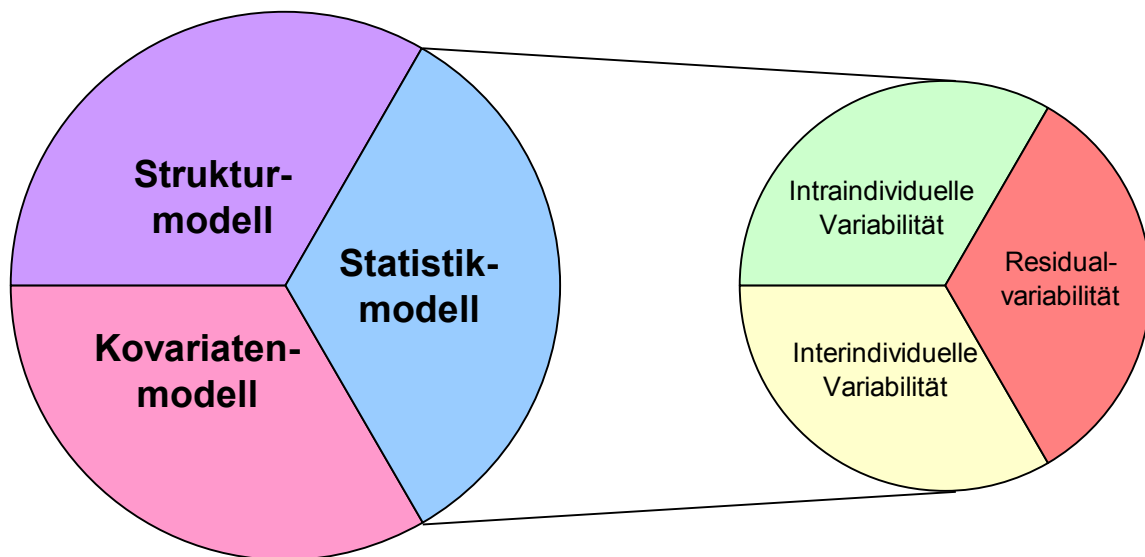


Abb. 4.1: Komponenten eines Populationsmodells

4.3.1 Strukturmodell

Das Strukturmodell soll den typischen Verlauf der gemessenen Konzentrationen bzw. der abhängigen Variablen in Bezug auf die unabhängigen Variablen wiedergeben. Bei pharmakokinetischen Modellen werden gemessene Arzneistoffkonzentrationen als Funktion der Zeit und der verabreichten Dosen modelliert. Pharmakodynamische Modelle können beispielsweise einen Effekt als Funktion einer Arzneistoffkonzentration beschreiben. Das Strukturmodell kann wie folgt dargestellt werden (Gl. 4.6):

$$Y_{ij} = f(\theta_i, x_{ij}) \quad \text{Gl. 4.6}$$

Dabei ist f die mathematische Funktion des Strukturmodells, die die unabhängigen Variablen x_{ij} (z.B. die Dosis und die Zeit, die seit Einnahme der Dosis bis zur Messung der Plasmakonzentration j des i -ten Individuums vergangen ist)

mit den Modellparametern θ_i verbindet. Mit dieser Funktion können dann zu beliebigen Zeitpunkten Konzentrationen oder Effekte Y_{ij} für ein Individuum i unter der Annahme, dass keine Messfehler auftreten, berechnet werden [84].

4.3.2 Statistikmodell

Mit dem Statistikmodell kann die nicht erklärbare bzw. zufällige Variabilität der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter beschrieben werden, die zwischen mehreren Individuen oder aber auch nur bei einem einzelnen Individuum auftreten können. Außerdem beinhalten die zufälligen Effekte Fehler, die durch Messungenauigkeiten (z.B. Dokumentationsfehler oder ungenaue Analytik) auftreten. Mit NLME-Modellen können diese Effekte getrennt voneinander beschrieben werden und durch unterschiedliche Modelle an die jeweilige Datensituation angepasst werden.

Die interindividuelle Variabilität (IV) beschreibt den zufälligen, nicht erklärbaren Unterschied der Modellparameter zwischen Individuen. Dies bedeutet, dass der individuelle Parameter P_{ki} vom typischen Parameter θ_k der Population um einen zufälligen Wert η_{ki} abweicht. Für η_{ki} wird angenommen, dass sich die Abweichungen zufällig um einen Mittelwert Null mit einer Varianz von ω_k^2 verteilen. Dabei ist ω_k^2 ein diagonales Element der Varianz-Kovarianz-Matrix Ω . Durch die Abschätzung der entsprechenden nichtdiagonalen Elemente der Ω -Matrix zwischen zwei diagonalen Elementen ($\omega_{k,k+1}$) können zudem Korrelationen von diagonalen Elementen bestimmt werden. Die nichtdiagonalen Elemente stellen die jeweiligen Kovarianzen dar (Gl. 4.7):

$$\Omega = \begin{bmatrix} \omega_k^2 & \\ \omega_{k,k+1} & \omega_{k+1}^2 \end{bmatrix} \quad \text{Gl. 4.7}$$

Die Korrelation ρ zwischen den zufälligen Effekten ω_k^2 und $\omega_{k,k+1}^2$ lässt sich dann wie folgt berechnen (Gl. 4.8):

$$\rho = \frac{\omega_{k,k+1}}{\sqrt{\omega_k^2 \cdot \omega_{k+1}^2}} \quad \text{Gl. 4.8}$$

Die IIV lässt sich auf unterschiedliche Weise ins Modell integrieren (z.B. additiv, proportional und exponentiell). Die Auswahl des IIV-Modells hängt dabei von der Art der Daten ab. Die exponentielle Modellierung von interindividueller Variabilität wird aufgrund der häufig logarithmischen Normalverteilung von Parametern und durch die Vermeidung von negativen Parameterwerten am häufigsten verwendet. In dieser Arbeit wurde die interindividuelle Variabilität mit dem exponentiellen Modell integriert, das in folgender Gleichung dargestellt ist (Gl. 4.9):

$$P_{ki} = \theta_k \cdot e^{\eta_{ki}} \quad \text{Gl. 4.9}$$

P_{ki} bezeichnet den k -ten Modellparameter des i -ten Individuums. θ_k ist der typische Populationswert des k -ten Modellparameters und η_{ki} ist die Differenz zwischen den natürlichen Logarithmen von P_{ki} und θ_k , wie durch Umformen von Gl. 4.9 gezeigt werden kann (Gl. 4.10):

$$\eta_{ki} = \ln(P_{ki}) - \ln(\theta_k) \quad \text{Gl. 4.10}$$

Da mit diesem Modell der Varianzparameter ω_k^2 die Varianz in der logarithmierten Domäne darstellt, die nicht dieselbe Ausprägung wie θ_k hat, kann ein Variationskoeffizient (coefficient of variation, CV) mit folgender Gleichung berechnet werden (Gl. 4.11):

$$\text{CV (\%)} = \sqrt{e^{\omega_k^2} - 1} \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 4.11}$$

Wenn zur Abschätzung der Variabilität die First-Order-Methode (FO, siehe Abschnitt 4.4) verwendet wird, entspricht Gl. 4.9 der folgenden Beziehung (Gl. 4.12):

$$P_{ki} = \theta_k \cdot (1 + \eta_{ki}) \quad \text{Gl. 4.12}$$

Dabei ist θ_k der Erwartungswert mit einer Varianz von $\theta_k^2 \cdot \omega_k^2$. Daraus lässt sich dann wie folgt ein Variationskoeffizient berechnen (Gl. 4.13):

$$\begin{aligned} \text{CV (\%)} &= \frac{\sqrt{\text{Varianz}}}{\text{Mittelwert}} \cdot 100 \% \\ &= \frac{\sqrt{\theta_k^2 \cdot \omega_k^2}}{\theta_k} \cdot 100 \% \\ &= \sqrt{\omega_k^2} \cdot 100 \% \end{aligned} \quad \text{Gl. 4.13}$$

Wird die First-Order-Conditional-Estimation-Methode (FOCE, siehe Abschnitt 4.4) verwendet, so lässt sich Gl. 4.9 nicht mehr wie in Gl. 4.12 dargestellt ausdrücken. Nichtsdestotrotz lässt sich Gl. 4.13 zur Berechnung eines Variationskoeffizienten anwenden, da für $\omega^2 \rightarrow 0$ dann $e^{\omega^2} \rightarrow 1$ und $e^{\omega^2} - 1 \rightarrow 0$ gilt. Daraus ergibt sich wiederum $e^{\omega^2} - 1 \rightarrow \omega^2$, wenn $\omega^2 \rightarrow 0$. Das heißt, für niedrige Varianzwerte ist eine Berechnung nach Gl. 4.13 weiter zulässig (Abb. 4.2) [120].

Darüber hinaus ist die Annahme von Gl. 4.13 zur Berechnung des Variationskoeffizienten auch für größere Varianzwerte zulässig, da der Parameter ω_k^2 immer eine relativ hohe Unsicherheit beinhaltet und dies die zusätzliche theoretische Präzision von Gl. 4.11 im Vergleich zu Gl. 4.13 wieder aufhebt [121].

Intraindividuelle Variabilität (interoccasion variability, IOV) zählt ebenfalls zu den zufälligen Effekten und beschreibt die Streuung eines Parameters innerhalb eines Individuums. Pharmakokinetische oder pharmakodynamische Parameter können zeitabhängigen Veränderungen unterliegen, wie z.B. Alterung, Wachstum, Krankheitsverlauf oder Komedikation. Häufig fehlen Informationen zu diesen Prozessen. Dennoch kann die zufällig erscheinende Variabilität ins Modell aufgenommen werden, indem für Dosierungsereignisse („occasions“), wie z.B. Arzneimittelapplikationen oder neue Therapiezyklen, eine weitere Abweichung vom typischen Parameter θ_k zugelassen wird [122]. Um IOV ins Modell zu integrieren, wird Gl. 4.9 um einen weiteren Variabilitätsparameter erweitert, sodass sich folgende Gleichung ergibt (Gl. 4.14):

$$P_{kiq} = \theta_k \cdot e^{\eta_{ki} + \kappa_{kiq}}$$

Gl. 4.14

P_{kiq} ist der k -te Parameter des i -ten Individuums im Zeitintervall q . Der Zufallsparameter κ_{kiq} ist normalverteilt um einen Mittelwert Null mit einer Varianz π_k^2 .

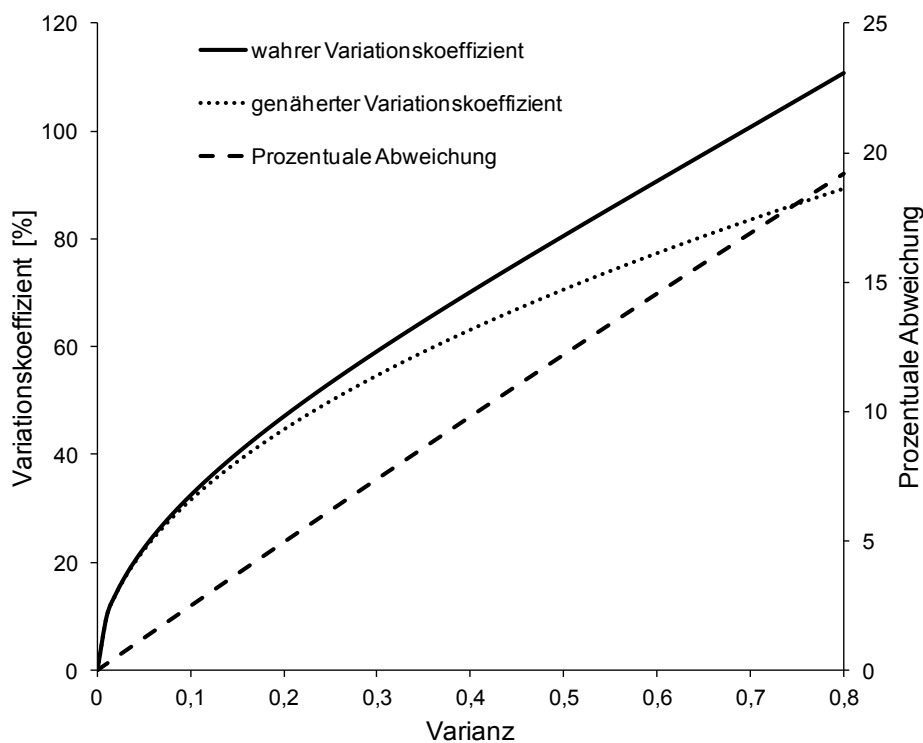


Abb. 4.2: Darstellung des wahren und des genäherten Variationskoeffizienten nach Gl. 4.11 und Gl. 4.13 [120].

Die Residualvariabilität oder auch Restfehler beschreibt die Abweichung des gemessenen Wertes, z.B. einer Arzneistoffkonzentration oder eines pharmakodynamischen Effektes, eines Individuums und dem entsprechend abgeschätzten Wert zu einem bestimmten Zeitpunkt. Sie umfasst sämtliche Abweichungen vom Populationswert, die nicht durch das Modell erklärt werden können. Mögliche Ursachen für die Abweichungen können Modellmisspezifikationen (Wahl des falschen Strukturmodells), analytische Fehler oder Dokumentationsfehler sein [123]. Dieser Restfehler lässt sich durch

verschiedene Modelle beschreiben, die auf Gl. 4.6 beruhen und jetzt im Folgenden erläutert werden.

Das einfachste Modell ist das additive Restfehlermodell (Gl. 4.15):

$$Y_{iqj} = \hat{Y}_{iqj} + \varepsilon_{iqj} \quad \text{Gl. 4.15}$$

Das additive Restfehlermodell ist die einfachste Methode, die Residualvariabilität zu beschreiben. \hat{Y}_{iqj} ist ein durch das Strukturmodell, einschließlich IIV und IOV, abgeschätzter Wert für das Individuum i und die Beobachtung j . Die zufällige Differenz zwischen den Modellwerten \hat{Y}_{iqj} und den tatsächlich gemessenen Werten Y_{iqj} , z.B. eine Plasmakonzentration, werden durch das Residuum ε_{iqj} beschrieben, das mit einer Varianz von σ^2 um einen Mittelwert Null normalverteilt ist. σ^2 ist ein Parameter des Populationsmodells und wird als ein diagonales Element der Σ -Matrix abgeschätzt. Ein additiver Fehler kann angenommen werden, wenn die Varianz des Restfehlers über den gesamten Bereich der Messungen konstant ist, da z.B. deren Minimum und Maximum nahe beieinander liegen.

Ein weiteres Restfehlermodell ist das proportionale Restfehlermodell (Gl. 4.16):

$$Y_{iqj} = \hat{Y}_{iqj} \cdot (1 + \varepsilon_{iqj}) \quad \text{Gl. 4.16}$$

Hier können bei ansteigenden Werten, die durch die Funktion \hat{Y}_{iqj} des Modells gegeben werden, auch proportional höhere absolute Differenzen zu den gemessenen Werten Y_{iqj} berücksichtigt werden.

Bei einem überproportionalen bzw. einem exponentiellen Ansteigen der Differenzen zwischen \hat{Y}_{iqj} und Y_{iqj} in Abhängigkeit von \hat{Y}_{iqj} , lässt sich der Restfehler mit einem exponentiellen Fehlermodell beschreiben (Gl. 4.17):

$$Y_{iqj} = \hat{Y}_{iqj} \cdot e^{\varepsilon_{iqj}} \quad \text{Gl. 4.17}$$

Durch die Verknüpfung von additiven und proportionalen Komponenten ergibt sich ein kombinierte Restfehlermodell (Gl. 4.18):

$$Y_{iqj} = \hat{Y}_{iqj} \cdot (1 + \varepsilon_{1,iqj}) + \varepsilon_{2,iqj} \quad \text{Gl. 4.18}$$

Sind die durch das Modell berechneten abhängigen Variablen eher klein (z.B. geringe Arzneistoffkonzentrationen), ist der proportionale Teil des kombinierten Restfehlermodells zu vernachlässigen und der additive Teil des Fehlermodells beschreibt die Differenzen zwischen \hat{Y}_{iqj} und Y_{iqj} . Werden jedoch höhere Werte durch das Modell abgeschätzt, so dominiert eher der proportionale Teil. Diese Art von Fehlermodellen wird häufig in der populationspharmakokinetischen Datenanalyse eingesetzt, da Arzneistoffkonzentrationen im Bereich der unteren analytischen Nachweisgrenze (lower limit of quantification, LLQ) höhere Fehler aufweisen und dadurch besser durch ein additives Fehlermodell beschrieben werden können.

In Abb. 4.3 sind die Abweichungen zwischen Modellwert und Messwert der einzelnen Restfehlermodelle, in Abhängigkeit vom Modellwert \hat{Y}_{iqj} , dargestellt.

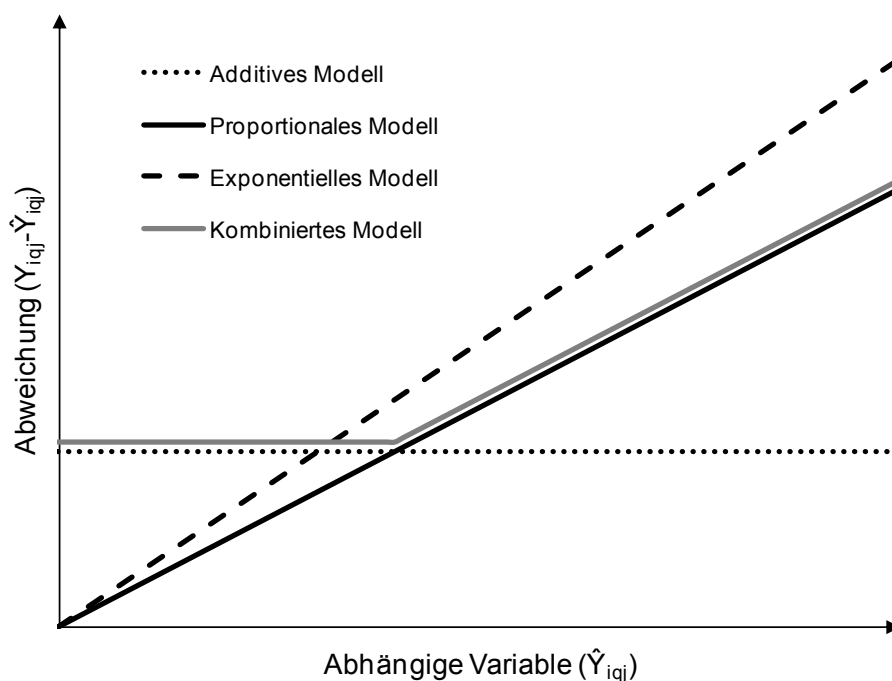


Abb. 4.3: Abweichungen zwischen Y_{iqj} und \hat{Y}_{iqj} mit verschiedenen Restfehlermodellen in Abhängigkeit von \hat{Y}_{iqj} .

4.3.3 Kovariatenmodell

Kovariaten sind individuelle Variablen, die die Modellparameter beeinflussen und damit deren Variabilität mitbestimmen können. Zu diesen individuellen Variablen gehören sowohl die demographischen Angaben eines Individuums, wie z.B. Alter, Größe, Gewicht oder Geschlecht, als auch dessen Gesundheitszustand, z.B. Laborparameter, Organfunktionen und äußere Einflüsse, z.B. Komedikation, Rauchen. Dabei können sowohl kontinuierliche als auch kategoriale Kovariaten in das Modell einfließen. Die Identifizierung und Modellierung von Kovariaten spielt in der Populations-PK/PD eine entscheidende Rolle, weil durch den Einschluss von Kovariaten in das Modell beobachtete Variabilität erklärt werden kann und Kovariaten somit für die individualisierte Therapie eine große Bedeutung haben können [124]. In dieser Arbeit wurden die Kovariaten mit dem linearen (Gl. 4.19) bzw. dem Power-Modell (Gl. 4.20) integriert.

$$P_{ki,cov} = (\theta_k + \theta_{cov} \cdot (z_i - \tilde{z})) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 4.19}$$

Das Modell stellt einen linearen Zusammenhang zwischen der Steigung θ_{cov} , der Kovariate z_i und dem Modellparameter $P_{ki,cov}$ her. Individuen, deren Kovariate z_i der medianen Kovariate der Population \tilde{z} entspricht, zeigen keinen Unterschied zwischen θ_k und $P_{ki,cov}$, wenn man die interindividuelle Variabilität η_i vernachlässigt.

$$P_{ki,cov} = \left(\theta_k \cdot \left(\frac{z_i}{\tilde{z}} \right)^{\theta_{cov}} \right) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 4.20}$$

Mit dem Power-Modell können auch nichtlineare Zusammenhänge zwischen Kovariate und Parameter dargestellt werden, die die physiologischen Gegebenheiten oftmals besser wiedergeben.

Um die Kovariaten, die für das Modell relevant sind, zu identifizieren, wurde das sogenannte Vorwärtseinschluss-Rückwärtsausschluss-Verfahren angewandt. Hierbei werden nach der Identifizierung eines geeigneten Ausgangsmodells zunächst nacheinander alle Kovariaten integriert. Dies geschah sowohl in Form des Power-Modells als auch mit dem linearen Modell. Konnte durch den Ein-

schluss einer Kovariate eine signifikante Verbesserung des Modells gezeigt werden ($\alpha = 0,05$, Signifikanzkriterien siehe Abschnitt 4.5.1), so wurde diese für den nächsten Schritt ins Modell aufgenommen und mit den verbliebenen Kovariaten genauso verfahren. Zeigten mehrere Kovariaten in einem Einschlussschritt einen signifikanten Einfluss, so wurde diejenige mit dem stärksten Einfluss ausgewählt. Ließen sich keine Kovariaten mehr einschließen, folgte das Rückwärtsausschluss-Verfahren. Hierbei wurden nacheinander alle im Vorwärtseinschluss-Verfahren aufgenommenen Kovariaten wieder aus dem Modell entfernt. Wurden in diesem Fall keine signifikante Verschlechterung des Modells beobachtet ($\alpha = 0,01$), wurde die Kovariate für das finale Modell nicht berücksichtigt [120]. Der Ablauf des Verfahrens ist in Abb. 4.4 in einem Flussdiagramm dargestellt. Die Umsetzung der Methode erfolgte mit der Software „Pearl speaks NONMEM“ (PsN, Versionen 3.1.0 bis 3.5.3) [125].

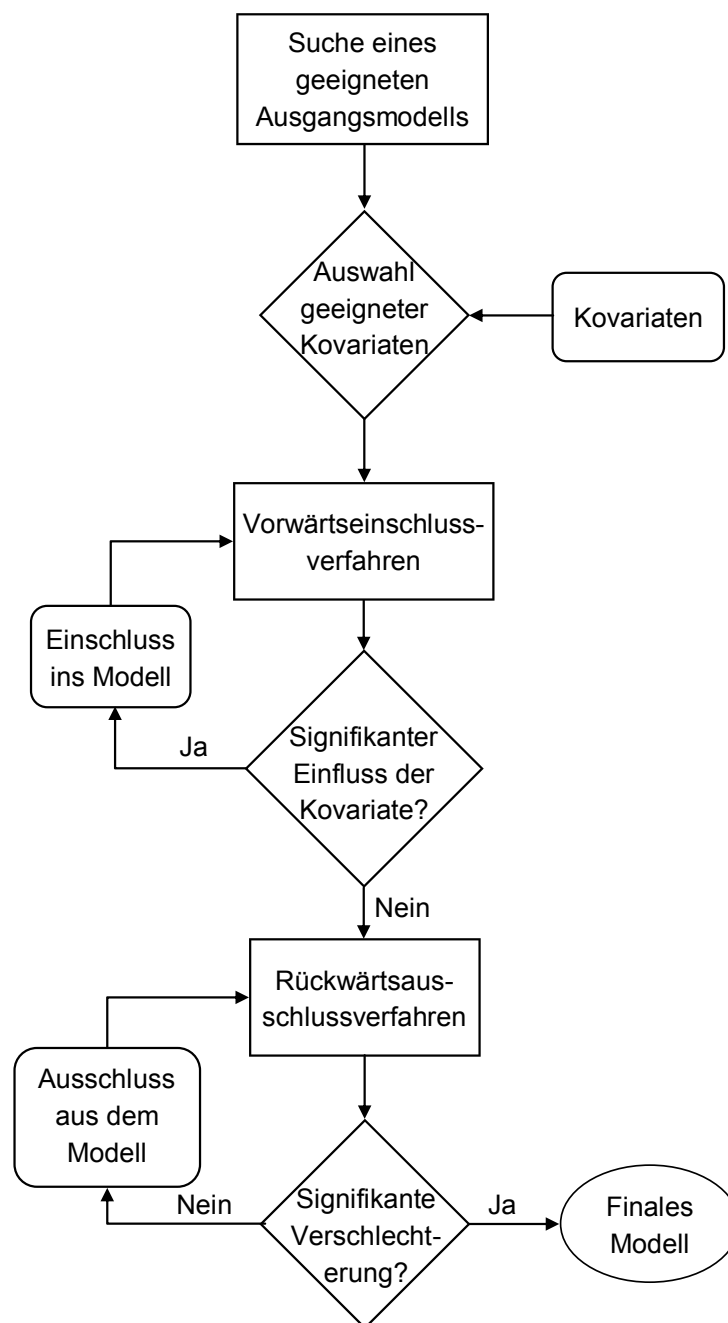


Abb. 4.4: Flussdiagramm des Kovariatenmodellierungsverfahrens (modifiziert nach Bonate [120]).

4.3.4 Gesamtpopulationsmodell

Durch die Zusammenfassung des Strukturmodells, des Statistikmodells und des Kovariatenmodells (siehe Abschnitte 4.3.1, 4.3.2 und 4.3.3) lässt sich das Gesamtpopulationsmodell wie folgt beschreiben (Gl. 4.21):

$$Y_{iqj} = \underbrace{f(g(\theta, z_i) + \eta_i + \kappa_{iq}, x_{iqj})}_{\hat{Y}_{iqj}} + \varepsilon_{iqj} \quad \text{Gl. 4.21}$$

Zur Vereinfachung wurden in Gl. 4.21 für die interindividuelle, intraindividuelle und Residualvariabilität additive Modelle verwendet. Y_{iqj} ist hierbei die j -te Messung eines Individuums i im Zeitintervall q , die durch die Funktion f und die Restvariabilität ε_{iqj} beschrieben werden kann. In die Funktion f gehen die unabhängigen Variablen x_{iqj} und die Kovariaten z_i , die wiederum mit den Parametern θ des Strukturmodells das Kovariatenmodell g bilden, ein. Darüber hinaus werden in die Funktion f die Parameter für die inter- und intraindividuelle Variabilität (η_i und κ_{iq}) einbezogen und bilden somit die individuelle Modellabschätzung \hat{Y}_{iqj} .

4.4 Methoden zur Parameterabschätzung

Ziel der Populations-PK/PD ist es, das Struktur-, Kovariaten- und statistische Modell und die darin enthaltenen Parameter bestmöglich an die zur Verfügung stehenden Daten anzupassen, d.h. ein Modell mit entsprechenden Parametern zu finden, das die Messwerte einzelner Individuen vorhersagen und gleichzeitig deren Variabilität in der gesamten Population beschreiben kann. Da es im Gegensatz zu linearen Regressionsmodellen keine eindeutige analytische Lösung gibt, wird ein iteratives Näherungsverfahren verwendet, um die Parameter abzuschätzen, die die Daten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit beschreiben. Hierzu wird ein objektiver Funktionswert (OFV) benötigt, der sowohl die Messwerte als auch die Parameter berücksichtigt. Das Ziel der Abschätzung ist die Identifizierung der Modellparameter, die zum globalen Minimum des OFV bei gegebenen Messwerten führen. In der Software NONMEM® [112, 126] sind verschiedene Algorithmen zur Berechnung des OFV implementiert. Den Methoden ist gemein, dass sie die Wahrscheinlichkeit abschätzen, unter den angenommenen Modellparametern die gegebenen Messwerte zu realisieren. Zur Approximation dieser Wahrscheinlichkeit wird die Modellgleichung unter Verwendung der Ableitung erster Ordnung („First-Order“) der Taylor-Reihe

linearisiert. Für Gl. 4.21 ergibt sich nach der First-Order (FO)-Methode für eine Linearisierung um $\eta = 0$ folgende Wahrscheinlichkeit (Gl. 4.22):

$$-2\log L_i(\Theta, \Omega, \Sigma | y_i) = \frac{(y_i - f(0, \theta))^2}{f'(0, \theta)^2 \cdot \omega^2 + \sigma^2} + \log(f'(0, \theta)^2 \cdot \omega^2 + \sigma^2) \quad \text{Gl. 4.22}$$

$L_i(\Theta, \Omega, \Sigma | y_i)$ ist die Wahrscheinlichkeit für das Individuum i mit den Messwerten y_i einer Population mit den Parametern Θ , Ω und Σ zu entstammen. Durch Umformung wird die Wahrscheinlichkeit als $-2\log L_i$ ausgedrückt. In dieser Form sind die Wahrscheinlichkeitswerte χ^2 -verteilt. Die Summe der individuellen Werte von $-2\log L_i$ ergeben den OFV. Mittels Iteration werden für die gegebenen Daten die Parameterwerte gesucht, die die maximale Wahrscheinlichkeit („maximum-likelihood“) bzw. das Minimum für $-2\log L_i$ ergeben. Aus den abgeschätzten Parametern für die festen und zufälligen Effekte werden *a-posteriori* die individuellen Parameter („conditional estimates“) berechnet. Die FO-Methode liefert für kleine Datensätze mit wenigen Messungen hinreichende Ergebnisse, jedoch kann die FO-Methode bei einer größeren Datenmenge zu Fehlabschätzungen führen. Daher wurde in NONMEM® basierend auf der FO-Methode die First-Order-Conditional-Estimates (FOCE)-Methode eingeführt. Der wesentliche Unterschied zwischen FOCE und FO ist, dass die „conditional estimates“, also die festen und zufälligen Effekte, simultan und nicht *a-posteriori* bestimmt werden, da in diesem Fall um $\eta = \hat{\eta}$ linearisiert wird. Wenn die FOCE-Methode verwendet wird, lässt sich zudem eine Interaktion zwischen der interindividuellen und der Residualvariabilität mit einbeziehen. Wird diese FOCE-interaction (FOCEi)-Methode verwendet, so bezieht sich der Restfehler auch auf die individuellen Abschätzungen und nicht nur auf die Populationswerte [117, 120, 127]. Aufgrund der bevorzugten Verwendung der FOCEi-Methode wurde diese auch im Rahmen dieser Arbeit angewandt.

4.5 Modellentwicklung

Bei der Entwicklung eines Populationsmodells wird das Modell ausgehend von einer einfachen Struktur schrittweise verbessert, um ein finales Modell zu

erhalten, das sich durch weitere Modifikationen, wie z.B. zusätzliche Kompartimente, Kovariatenbeziehungen oder Parametervariabilität, nicht signifikant verbessern lässt. Bei der Entwicklung von PK/PD-Modellen ist es möglich, die entsprechenden Parameter gleichzeitig (simultan) in einem Modell zu bestimmen als auch zunächst ein pharmakokinetisches und anschließend darauf aufbauend ein pharmakodynamisches Modell (sequentiell) zu entwickeln. Da sich die Rechenzeiten verkürzen lassen und die Parameterabschätzung stabiler ist, wurde in dieser Arbeit der sequentielle Ansatz gewählt.

Zur Modellevaluierung können verschiedene statistische und visuelle Methoden genutzt werden. Allerdings wurden manche Methoden aufgrund langer Rechenzeiten nicht in jedem Modellierungsschritt eingesetzt, z.B. *Bootstrapping* oder *Visual Predictive Checks*. Zusätzlich wurden nicht alle in dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Patientendaten zur Modellierung herangezogen, sondern lediglich 2/3 des gesamten Datensatzes (Indexdatensatz). Das restliche Drittel (Evaluierungsdatsatz) wurde genutzt, um die Modelle einer sogenannten externen Evaluierung zu unterziehen.

4.5.1 Statistische Methoden

Statistisch lassen sich Modelle, die aufeinander aufbauen, durch einen χ^2 -Test auf signifikante Unterschiede testen, da die objektiven Funktionswerte (OFV) χ^2 -verteilt sind (siehe Abschnitt 4.4). Erweitert man z.B. ein Modell um einen zusätzlichen Parameter, d.h. einen Freiheitsgrad, so muss sich der OFV verglichen mit dem Ausgangsmodell um mindestens 3,84 verringern, um das Modell bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ statistisch signifikant zu verbessern (Tab. 4.1).

Tab. 4.1: Werte der χ^2 -Verteilung für unterschiedliche Freiheitsgrade und Signifikanzniveaus (α).

Freiheitsgrade	$\alpha = 0,05$	$\alpha = 0,01$	$\alpha = 0,001$
1	3,84	6,64	10,83
2	5,99	9,21	13,82
3	7,81	11,34	16,27
4	9,49	13,28	18,47

Zusätzlich zum OFV wurde mittels der Varianz-Kovarianz-Matrix für jeden Modellparameter ein relativer Standardfehler (RSE) ermittelt. Dies geschah standardmäßig bei jeder Modellanpassung, sofern die Varianz-Kovarianz-Matrix erfolgreich abgeschätzt werden konnte. Schloss das anhand des RSE berechnete 95 %-Konfidenzintervall eines Parameters Null mit ein, so wurde dieser aus dem Modell entfernt.

Des Weiteren wurde zur Bestimmung von Konfidenzintervallen die sogenannte „Bootstrapping“-Methode verwendet [128]. Hierbei wird aus der ursprünglichen Population, durch Ziehung mit Zurücklegen, eine beliebige Anzahl von neuen Populationen mit gleicher Zahl an Individuen generiert. Für jede dieser neuen Populationen werden dann die Modellparameter abgeschätzt und deren Verteilung mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass das Konfidenzintervall nicht-parametrisch ohne die Annahme einer bestimmten Verteilungsform ermittelt werden kann und eine Bestimmung auch dann möglich ist, wenn eine Varianz-Kovarianz-Matrix mit der ursprünglichen Population nicht abgeschätzt werden konnte. In dieser Arbeit wurden für das Bootstrap-Verfahren 1000 neue Datensätze aus der ursprünglichen Population erzeugt. Die für jeden Datensatz nötige Parameterabschätzung erhöhte den Rechenaufwand entsprechend. Daher wurde das Verfahren nur bei ausgewählten Modellen angewendet. Ausgeführt wurde die Methode mit der Software „Pearl speaks NONMEM“ (PsN, Versionen 3.1.0 bis 3.5.3) [125].

Sind pro Individuum nur wenige Daten vorhanden bzw. ist der Informationsgehalt der Messwerte z.B. aufgrund falsch gewählter Beobachtungszeitpunkte gering, ist es in der Regel nicht möglich, eine Variabilität auf entsprechende Parameter mit Hilfe von NONMEM[®] abschätzen zu lassen. Die individuell abgeschätzten Parameter nähern sich dann dem Populationswert des Parameters an, demzufolge nähert sich η Null und die Varianz ω^2 verringert sich entsprechend. Dieser sogenannte η -Shrinkage-Effekt wird mit folgender Gleichung beschrieben (Gl. 4.23):

$$\eta\text{-Shrinkage} = 1 - \frac{SD(\eta)}{\sqrt{\omega^2}} \quad \text{Gl. 4.23}$$

$SD(\eta)$ ist die Standardabweichung der individuellen η -Werte und ω^2 der Parameter für die interindividuelle Variabilität. Auch die Residualvariabilität unterliegt einem solchen Einfluss. Der ε -Shrinkage-Effekt führt dazu, dass sich die individuellen Modellvorhersagen den tatsächlich gemessenen Werten annähern. Berechnet wird dieses Maß der Überanpassung, wie folgt (Gl. 4.24):

$$\varepsilon\text{-Shrinkage} = 1 - SD(IWRES) \quad \text{Gl. 4.24}$$

In der Gleichung ist $SD(IWRES)$ die Standardabweichung der individuellen gewichteten Residuen (IWRES), die sich für ein proportionales Fehlermodell, wie folgt, berechnen lassen (Gl. 4.25):

$$IWRES_{ij} = \frac{(OBS_{ij} - IPRED_{ij})}{IPRED_{ij} \cdot \sigma_{Prop}} \quad \text{Gl. 4.25}$$

OBS_{ij} ist hierbei der i -te tatsächlich gemessene Wert des j -ten Individuums und $IPRED_{ij}$ der entsprechend vorhergesagte Wert des Modells. Gewichtet wird das Residuum durch das Produkt der Vorhersage und σ_{Prop} , der Standardabweichung von ε des proportionalen Fehlermodells.

Das Auftreten von Shrinkage-Effekten kann bereits ab einer Größenordnung von über 0,2 - 0,3 sowohl zur Maskierung als auch zur falschen Identifizierung

von Kovariaten führen [129]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Auftreten von Shrinkage-Effekten als Kriterium für die Bewertung von Parametervariabilität herangezogen und führte gegebenenfalls zum Ausschluss des Variabilitätsparameters aus dem Modell [120].

4.5.2 Visuelle Methoden

Neben der statistischen Datenanalyse gibt es verschiedene Darstellungsweisen der Anpassungsergebnisse, die eine Beurteilung der Modellgüte erlauben und Modellmisspezifikationen aufzeigen können. Die Abbildungstypen, auch Goodness-of-Fit (GOF)-Abbildungen genannt, die im Folgenden beschrieben werden, wurden standardmäßig mit der Software Xpose (Version 4.3.0) [130] zu jedem Modell erstellt und interpretiert. Zum einen wurden die Modellvorhersagen, basierend auf den typischen Parametern (PRED), gegen die Messwerte aufgetragen, zum anderen wurden die individuell abgeschätzten Werte (IPRED), gegen die Messwerte dargestellt. In beiden Fällen gibt die Identitätslinie eine komplette Übereinstimmung wieder, sodass Modelle, bei denen die Datenpunkte gleichmäßig und zufällig um diese streuen, als optimal angesehen werden. Ebenfalls wurden zwei Arten von Residuen, nämlich die individuell gewichteten Residuen (IWRES) und die konditionell gewichteten Residuen (CWRES), in Abhängigkeit von der Zeit bewertet. Der Unterschied zwischen diesen beiden Formen der Residuen ist, dass die IWRES immer über die FO-Approximation, d.h. über eine Linearisierung von Gl. 4.22 um die Populationsmittelwerte, berechnet werden, auch wenn die FOCE-Methode angewendet wird. Im Gegensatz dazu werden zur Berechnung der CWRES-Werte die Approximationen nach der FOCE-Methode verwendet. Seit der NONMEM[®]-Version 7 können die CWRES bei jeder Abschätzung direkt ausgegeben werden. Dadurch wird eine realistischere Darstellung der Residuen ermöglicht, wenn die Abschätzung mit FOCE erfolgt, sodass auch eventuelle Misspezifikationen des Modells besser aufgedeckt werden können. Idealerweise sind die Datenpunkte in einem solchen Residualplot zufällig um Null herum verteilt [131, 132].

Eine weitere Art der analytischen Darstellung der Daten ist neben den GOF-Abbildungen der sogenannte *Visual Predictive Check* (VPC) [133, 134]. Hierzu wurden mindestens 1000 Simulationen des Modells durchgeführt und die erhaltenen Daten als Median sowie als 5 und 95 %-Perzentil, dem 90 %-Prädiktionsintervall (90 %-PI), zusammen mit den real beobachteten Werten dargestellt. Bei einem Modell mit gutem Vorhersagevermögen befinden sich idealerweise 90 % der Werte im Bereich des 90 %-PI. Da das Ausführen von 1000 Simulationen jedoch langwierig sein kann, wurde der VPC nicht standardmäßig in jedem Modellierungsschritt, sondern lediglich zur Evaluierung des finalen Modells erstellt. Wenn möglich, wurden externe Daten aus einem Evaluierungsdatensatz in einem VPC dargestellt, um die Prädiktivität des Modells anhand von unabhängigen Daten zu ermitteln und somit die Aussagekraft der Abbildungen zu erhöhen.

4.6 PK/PD-Modellierung und Simulation für Etoposid

4.6.1 Pharmakokinetische Modellierung für Etoposid

Zur Erstellung eines PK-Modells standen Daten von 141 Patienten zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.1 bis 3.5). Für die Modellierung wurden zwei Drittel der Patienten (94 Patienten) zufällig mittels R[®] [113] ausgewählt und der sogenannten Indexgruppe zugeordnet. Die Modellentwicklung wurde ausschließlich mit den Patienten der Indexgruppe durchgeführt. Das übrige Drittel (47 Patienten), die Evaluierungsgruppe, wurde anschließend für eine externe Modellevaluierung herangezogen.

Zur Erstellung des populationspharmakokinetischen Modells wurden die unter Abschnitt 4.4 beschriebenen Methoden genutzt. Dafür standen verschiedene Körpermaße, wie Körpergewicht (WT), Körpergröße (HT), Körperoberfläche (KOF), fettfreie Masse (FFM) und die magere Körpermasse (LBM) sowie die Kreatinin-Clearance (CL_{KR}), berechnet nach Cockcroft-Gault, das Alter und das Geschlecht für eine Kovariatenanalyse zur Verfügung.

Zur Evaluierung des Modells wurden VPC mit dem Evaluierungsdatensatz durchgeführt. Dabei wurde der Datensatz entsprechend der Dosis pro m^2 KOF stratifiziert, um für jede Dosierungsstufe eine separate Darstellung zu erhalten. Lediglich die Patienten, die eine absolute Dosis von 50 mg Etoposid bekommen hatten, bildeten als Ausnahme eine eigene Gruppe. Die anderen Patienten wurden in sieben weitere Gruppen mit 80, 100, 120, 140, 200, 400 und 600 mg/m^2 mit einer Toleranz von $\pm 10 mg/m^2$ eingeteilt.

4.6.2 Pharmakodynamische Modellierung der Neutrophilenzahl unter einer etoposid- und platinhaltigen Chemotherapie

Da insgesamt lediglich 234 Messwerte der neutrophilen Granulozytenzahl zur Verfügung standen, wurden diese komplett für die Parameterabschätzung herangezogen. Auf eine externe Evaluierung wurde hierbei verzichtet. Alle Patienten, für die Neutrophilenzahlen zur Verfügung standen, wurden nicht mit Etoposid allein, sondern in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin behandelt. Da die beiden Platinkomplexe nicht unerheblich zur Reduktion der Neutrophilen beitragen, ging nicht nur die PK von Etoposid, sondern auch die der beiden Platinkomplexe in Form von bereits publizierten Modellen und typischen Modellparametern in das Neutropeniemodell ein, das von Friberg und Kollegen (Abb. 4.5) übernommen wurde [101].

Zur Beschreibung des Platinkonzentrations-Zeit-Verlaufes nach Gabe von **Cisplatin** wurde ein Zwei-Kompartiment-Modell von Urien et al. verwendet, das durch die Gesamtclearance (CL_{CIS}), das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments ($V1_{CIS}$), die interkompartimentelle Clearance (Q_{CIS}) und das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments ($V2_{CIS}$) parametrisiert ist [135]. In die Berechnung von CL_{CIS} bzw. $V1_{CIS}$ gingen die KOF und CL_{KR} bzw. nur die KOF als Kovariaten ein (Gl. 4.26 und Gl. 4.27):

$$CL_{CIS} = 35,5 \cdot \left(\frac{KOF [m^2]}{1,7} \right)^{0,83} \cdot \left(\frac{CL_{KR} [mL/min]}{81} \right)^{0,36} \quad \text{Gl. 4.26}$$

$$V1_{\text{CIS}} = 23,4 \cdot \left(\frac{\text{KOF} [\text{m}^2]}{1,7} \right)^{2,3} \quad \text{Gl. 4.27}$$

Für die Parameter Q_{CIS} (8,64 L/h) und $V2_{\text{CIS}}$ (12,0 L) wurde kein Kovariateneinfluss beschrieben.

Um den Einfluss von **Carboplatin** in das Modell zu integrieren, wurde das Modell von Lindauer et al. verwendet, das ebenfalls über die Gesamtclearance (CL_{CAR}), das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments ($V1_{\text{CAR}}$), die interkompartimentelle Clearance (Q_{CAR}) und das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments ($V2_{\text{CAR}}$) charakterisiert ist [136]. In diesem Modell wurde das folgende Kovariatenmodell für CL_{CAR} gefunden (Gl. 4.28):

$$CL_{\text{CAR}} = 109,8 \cdot \left(\frac{CL_{\text{Kr}} [\text{mL}/\text{min}]}{103,1} \right)^{0,57} \cdot \left(\frac{\text{HT} [\text{cm}]}{176} \right)^{1,43} \quad \text{Gl. 4.28}$$

Die Verteilungsvolumina $V1_{\text{CAR}}$ und $V2_{\text{CAR}}$ betragen 20,4 bzw. 32,3 L und für Q_{CAR} wurde ein typischer Wert von 13,9 mL/min angegeben. Da im Etoposid-Modell die Volumeneinheit Liter und die Zeiteinheit Stunden verwendet wurde, wurden die Parameter CL_{CAR} und Q_{CAR} in die Einheit L/h umgerechnet. Gemäß dem Studienprotokoll wurde eine mittlere Dosis von 80 mg/m² Cisplatin mit einer Infusionsdauer von einer Stunde simuliert. Carboplatin wurde auf eine Ziel-AUC von 6 mg·min/mL über 30 Minuten dosiert.

Um die Effekte der drei Arzneistoffe auf die Reifung der neutrophilen Granulozyten abzuschätzen, wurden die PK-Modelle der Substanzen mit einem Neutropeniemodell verknüpft [101]. Hierbei handelt es sich um ein sogenanntes Transit-Kompartiment-Modell, bei dem die Reifung der Zellen durch mehrere hintereinander geschaltete Kompartimente beschrieben wird (Abb. 4.5).

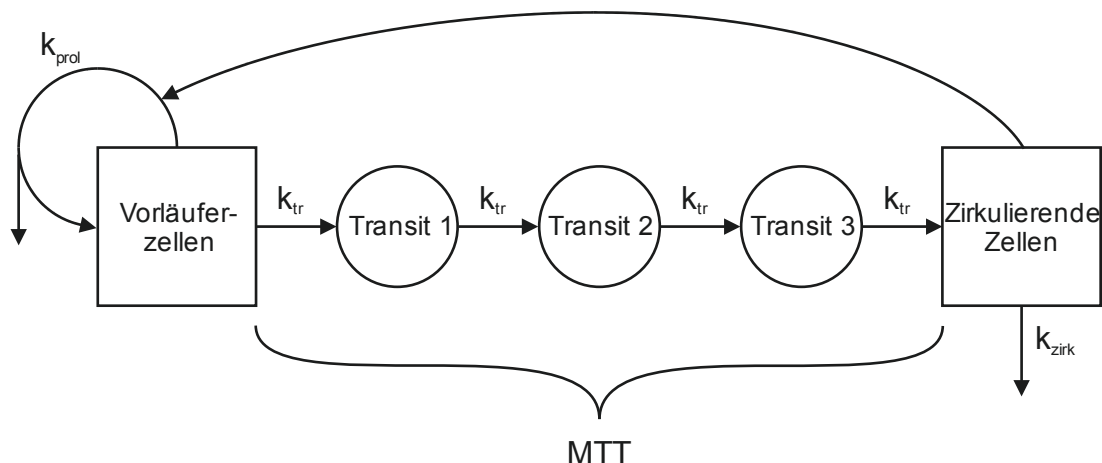


Abb. 4.5: Schematische Darstellung des verwendeten Neutropenie-Modells nach Friberg et al. [101]. MTT: mittlere Transitzeit, k_{tr} : Geschwindigkeitskonstante zwischen den Transit-Kompartimenten, k_{zirk} : Eliminationsgeschwindigkeitskonstante der zirkulierenden Zellen, k_{prol} : Proliferationsgeschwindigkeitskonstante.

Das Modell besteht aus einem Kompartiment, das die Stamm- und Vorläuferzellen darstellt (Proliferations-Kompartiment, Prol), drei Transit-Kompartimenten, die die Reifung darstellen, und einem Kompartiment, das die im Blut zirkulierenden Zellen beinhaltet (Zirk). Die mittlere Transitzeit (MTT), die sich aus der Anzahl der Transit-Kompartimente n und der Geschwindigkeitskonstanten k_{tr} ergibt ($\text{MTT} = (n+1)/k_{\text{tr}}$), bezeichnet die mittlere Zeit, die eine Zelle vom Proliferations-Kompartiment zum Blutkompartiment benötigt. Die Entstehung neuer Vorläuferzellen hängt von der Anzahl ab, die sich schon im Proliferations-Kompartiment befindet, da sich diese durch Mitose vermehren. Die Rate, mit der dies geschieht, ist k_{prol} , die Proliferationsgeschwindigkeitskonstante. Je nachdem, wie viele ausgereifte Zellen sich in der Blutzirkulation befinden, wird k_{prol} durch einen Feedback-Mechanismus, charakterisiert durch γ , beeinflusst. Dies ist nötig, um eine Zunahme der Zellzahl in der Zirkulation über ihren Basiswert (Zirk_0) hinaus zu beschreiben, wie es z.B. bei Patienten nach einer Chemotherapie beobachtet wird. Die Sterberate der zirkulierenden Zellen wird durch die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante k_{zirk} wiedergegeben. Ein Arzneistoffeffekt geht dabei folgendermaßen ins das Modell ein (Gl. 4.29):

$$\frac{d\text{Prol}}{dt} = k_{\text{prol}} \cdot \text{Prol} \cdot (1 - \text{Effekt}) \cdot \left(\frac{\text{Zirk}_0}{\text{Zirk}} \right)^\gamma - k_{\text{tr}} \cdot \text{Prol} \quad \text{Gl. 4.29}$$

Ist der Effekt kleiner als 1, so verlangsamt sich die Proliferation der Vorläuferzellen. Bei einem Effekt größer als 1 wird der Term negativ, wodurch ein Absterben der Zellen simuliert werden kann. Der Einfachheit halber wurde in dieser Arbeit der Effekt als Summe der einzelnen Substanzeffekte auf die Zellproliferation angenommen. Für Etoposid existierten bereits zwei Modelle (Tab. 4.2), wobei das eine die Etoposidkonzentrationen mit dem Effekt in Form eines E_{max} -Modells und das andere in Form eines linearen Modells verbindet.

Tab. 4.2: Parameterwerte der Neutropenie-Modelle für Etoposid aus Friberg et al. [101].

	Lineares Modell		E_{max} -Modell	
	Parameterwert	IIV (% CV)	Parameterwert	IIV (% CV)
Zirk ₀ [10 ⁹ /L]	5,45	42	5,54	42
MTT [h]	135	14	136	14
γ	0,174	–	0,172	–
Steigung [μM ⁻¹]	0,126	40	–	–
E_{max}	–	–	1,57	–
EC ₅₀ [μM]	–	–	5,20	100
Proportionaler Fehler [% CV]	45,3	–	45,0	–
Additiver Fehler [μM]	0,671	–	0,663	–

IIV: Interindividuelle Variabilität, CV: Variationskoeffizient, Zirk₀: Basiswert der zirkulierenden Zellen, MTT: Mittlere Transitzeit, γ: Feedback-Parameter, E_{max} : Maximaler Arzneistoffeffekt, EC₅₀: Halbmaximale Arzneistoffeffektkonzentration

Die Parameter für die Effekte von Cisplatin und Carboplatin wurden im Rahmen dieser Arbeit abgeschätzt. Alle anderen Parameter des Modells wurden fixiert. Dabei wurden sowohl Verknüpfungen über ein E_{\max} - als auch über ein lineares Modell getestet. Zur Modellevaluierung wurden die in Abschnitt 4.5 beschriebenen Methoden angewandt und jeweils ein VPC für die Kombination Etoposid mit Cisplatin und Etoposid mit Carboplatin anhand der Neutropenie-Werte aus der KlinPharmCare-Studie (Abschnitt 3.5) erstellt.

4.6.3 Optimierung der Probennahmezeitpunkte für ein TDM

In den Vergleich verschiedener Etoposiddosierungsstrategien wurde auch ein TDM basierend auf der Bayes-Methode (siehe Abschnitt 1.6.2) einbezogen. Für die erfolgreiche Abschätzung individueller PK-Parameter war die Auswahl der richtigen Entnahmezeitpunkte von entscheidender Bedeutung. Um diese zu finden, wurde eine Simulationsstudie durchgeführt. Hierzu wurden 1000 Patienten simuliert, die 100 mg/m^2 Etoposid an drei aufeinanderfolgenden Tagen als einstündige Kurzinfusion erhielten. Aufgrund praktischer Überlegungen wurden insgesamt 15 verschiedene Entnahmeregime, die sich in der Anzahl der genommenen Proben sowie den Entnahmetagen und -zeitpunkten unterschieden, untersucht. Dabei wurden Entnahmezeiten von 1, 2, 4 und 6 Stunden nach Beendigung der letzten Etoposidinfusion simuliert. Verglichen wurden jeweils die abgeschätzten CL- und AUC-Werte für die verschiedenen Entnahmeprotokolle anhand ihres relativen Bias (mean prediction error, ME) und ihrer relativen Präzision (root mean squared relative prediction error, RMSE), die auf der Berechnung des relativen Vorhersagefehlers (relative prediction error, RPE) beruhen (Gl. 4.30, Gl. 4.31 und Gl. 4.32) [137, 138].

$$\text{RPE [\%]} = \frac{\hat{P}_{i,j} - P_{i,j}}{P_{i,j}} \cdot 100 \quad \text{Gl. 4.30}$$

$$\text{ME [\%]} = n^{-1} \cdot \sum_{i=1}^n \text{RPE}_i \quad \text{Gl. 4.31}$$

$$\text{RSME} [\%] = \sqrt{n^{-1} \cdot \sum_{i=1}^n \text{RPE}_i^2} \quad \text{Gl. 4.32}$$

\hat{P}_{ij} bezeichnet den abgeschätzten und P_{ij} den wahren i -ten Parameter des j -ten Individuums.

Anhand der RMSE- und RPE-Werte für CL und AUC wurde ein optimales Entnahmeschema zur Verwendung im Rahmen eines TDM festgelegt. Die Simulation der Konzentrationen und die Abschätzung der individuellen Parameter erfolgte mit NONMEM[®] [112], die Datensätze dazu wurden mit R[®] [113] erzeugt.

4.6.4 Simulation des Neutropenieverlaufs in Abhängigkeit von der Etoposid-Dosierungsstrategie

Ziel der Simulationen war es, eine Strategie zu entwickeln, die bei einem möglichst geringen Anteil der Patienten eine inakzeptable Toxizität hervorruft und gleichzeitig für möglichst viele eine ausreichende Wirksamkeit gewährleistet. Das kombinierte PK/PD-Modell wurde für Simulationen zur Beschreibung des Neutropenieverlaufs während der Therapie der SCLC-Patienten mit Etoposid entweder in der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin genutzt. Dabei wurden simulierte Nadirwerte von weniger als $0,5 \cdot 10^9/\text{L}$ neutrophilen Granulozyten, die gemäß der CTCAE-Kriterien einem Neutropeniegrad 4 entsprechen, als inakzeptable Toxizität angesehen. Grundlage für die Festlegung der unteren Grenze einer Ziel-AUC von Etoposid (minimal wirksame Exposition) war die Publikation von You et al., in der ein Hazard-Ratio von 2,128 für Lungenkrebspatienten mit einer Etoposid-AUC von $\leq 254,8 \text{ mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ berichtet wurde [139]. Das bedeutet, dass die Patienten, die eine AUC $\leq 254,8 \text{ mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ hatten, mit einer 2,128-fach höheren Chance verstarben als die Patienten mit einer höheren Etoposid-AUC. Ausgehend von dieser Mindestexposition wurden Dosierungsschemata gesucht, die im Vergleich zu einer KOF-bezogenen Dosierung von 100 bzw. 140 mg/m^2 Etoposid zu einem geringeren Anteil eine Grad 4-Neutropenie auslösen, bzw. einen Anteil von 30 % nicht überschreiten. Dafür wurden für die Kombinationen Etoposid/Cisplatin bzw. Etopo-

sid/Carboplatin separat Dosisescalationsstudien simuliert. Beginnend bei 250 mg·h/L wurde die Ziel-AUC stufenweise um 10 mg·h/L erhöht. Für jede Ziel-AUC wurden zehn Studien simuliert. Dazu wiederum wurden, jeweils für die Kombination Etoposid mit Cisplatin und Etoposid mit Carboplatin, pro Studie 100 Patienten aus dem Originaldatensatz mit Zurücklegen gezogen. Anhand ihrer CL_{KR} wurde für jeden Patienten nach Gl. 5.1 eine individuelle CL ermittelt, mit der für die jeweilige Ziel-AUC eine Etoposiddosis berechnet wurde (Gl. 4.33). Die Dosierung der Platinkomplexe wurde dabei nicht angepasst. Zum Vergleich wurden zusätzlich noch Etoposid-Dosierungen nach KOF für die Dosierungen 100 mg/m² und 100 und 140 mg/m² in der Kombination mit Cisplatin bzw. Carboplatin simuliert. Da pro Stufe zehn Studien durchgeführt wurden, konnten für jede Stufe sowohl der mittlere Anteil an Patienten mit Grad 4-Neutropenie als auch deren Konfidenzintervalle ermittelt werden. Ziel war es, die maximale Ziel-AUC zu ermitteln, die in den Simulationen zu weniger Grad 4-Neutropenie führte als die entsprechende KOF-basierter Dosierung. Dabei sollten sich die Konfidenzintervalle nicht überlappen. Die in Bezug auf die Vermeidung von Neutropenie Grad 4 maximal überlegene Ziel-AUC und die AUC nach You et al. bildeten im Folgenden den Zielbereich für die Suche nach einer rationalen Etoposid-Dosierungsstrategie. Der Mittelwert wurde jeweils als Ziel-AUC (AUC_{Ziel}) in den folgenden Simulationen definiert (Gl. 4.33).

$$\text{Dosis}[\text{mg}] = AUC_{Ziel} [\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}] \cdot CL[\text{L}/\text{h}] \quad \text{Gl. 4.33}$$

Hierzu wurden drei verschiedene Dosierungsalgorithmen über drei Therapiezyklen von je drei Wochen simuliert. Als Referenz dienten die Etoposid-Dosierungen, die in der KlinPharmCare-Studie eingesetzt wurden und auf der KOF basieren. Diese deterministischen Simulationen wurden nur mit den Patienten durchgeführt, die auch in der Studie die jeweilige Dosierung erhielten. Verglichen wurden die Anteile an Patienten, die eine Grad 4-Neutropenie erlitten (Überdosierung) bzw. bei denen die Etoposid-AUC weniger als 254,8 mg·h/L betrug (Unterdosierung).

1. Dosierung nach KOF

Wurden bei den Simulationen mit der Dosierung nach KOF Neutrophilenzahlen unter $0,5 \cdot 10^9/L$ beobachtet, so wurde die entsprechende Dosis im nächsten Zyklus um 20 mg/m^2 reduziert.

2. Dosisanpassung nach Gurney et al.

Eine weitere Methode der Dosisanpassung war eine pharmakodynamische Adaption [140, 141], bei der die individuelle Dosierung von Etoposid, je nach Nadir der neutrophilen Granulozyten, angepasst wurde. Hierfür wurde zunächst nur eine absolute Etoposiddosis anhand des jeweiligen mittleren AUC-Zielbereichs und der typischen CL ausgewählt (Gl. 4.33). Für Patienten mit einer CL_{KR} von unter 50 mL/min wurde zusätzlich noch eine um 25 % reduzierte Dosis zugelassen [142]. Ausgehend von diesen beiden Dosen wurden in den folgenden Zyklen noch Steigerungen um 15 % bzw. Reduktionen um 20 % erlaubt, sodass insgesamt sechs Etoposiddosen zur Verfügung standen [27]. Lag die Neutrophilenzahl über $1,5 \cdot 10^9/L$ wurde die Dosis erhöht und bei einem Wert von unter $0,5 \cdot 10^9/L$ erniedrigt, andernfalls wurde die vorangegangene Dosis beibehalten.

3. Therapeutisches Drug Monitoring

Als weiteres Vergleichsschema wurde ein TDM-Regime zur Dosisanpassung von Etoposid simuliert. Zunächst wurden hierzu die typische Clearance und der mittlere AUC-Zielbereich zur Dosisberechnung im ersten Zyklus herangezogen (Gl. 4.33). Anschließend wurden die resultierenden Konzentrationen zu den optimierten Entnahmezeitpunkten (siehe Abschnitt 4.6.3) simuliert, mit denen dann wiederum die individuelle Clearance von NONMEM[®] abgeschätzt werden konnten. Ab dem zweiten Zyklus wurde so die Clearance zur Berechnung der Etoposiddosis herangezogen.

4.7 PK/PD-Modellierung und Simulation für Methotrexat

4.7.1 Pharmakokinetische Modellierung für Methotrexat

Zur Modellierung des PK-Modells von Methotrexat (MTX) wurden zwei Drittel der verfügbaren 494 Patienten (siehe Abschnitt 3.6) dem sogenannten Indexdatensatz (331 Patienten) zugeteilt. Das verbliebene Drittel, der Evaluierungsdatensatz (163 Patienten), wurde im Anschluss an den Modellierungsprozess verwendet, um das finale Modell mit einem unabhängigen Datensatz extern evaluieren zu können. Die Zuordnung der Patienten zu den entsprechenden Datensätzen wurde zufällig mittels R[®] [113] durchgeführt. Es wurde von Beginn an eine Skalierung der PK-Modellparameter auf die Körperoberfläche (KOF) festgelegt, um der breiten Verteilung von Alter bzw. Reifung in der Population (1 bis 18 Jahre) gerechnet zu werden.

Als mögliche Kovariaten wurden die Patientencharakteristika Geschlecht, Serumkreatininkonzentration (C_{KR}) und Alter untersucht. Da die KOF bereits als Deskriptor für die Körpergröße auf alle Modellparameter mit einging, wurde auf den Einschluss von weiteren Körpermaßen verzichtet. Die Auswahl der Kovariaten fand nach dem Vorwärtseinschluss-Rückwärtsausschluss-Verfahren (siehe Abschnitt 4.3.3) statt. Als Marker zur Quantifizierung der Nierenfunktion ging die C_{Kr} in unveränderter Form in das Kovariatenmodell ein. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Kovariaten, wurde für C_{Kr} zur Normalisierung aber nicht der Populationsmedian verwendet, sondern ein im Bezug auf das Alter typischer Wert für ($C_{KR,TYP}$) in mg/dL, der wie folgt berechnet wurde [143] (Gl. 4.34):

$$C_{KR,TYP} = 0,02324 \cdot 0,14545 \cdot \ln(\text{Alter}) + 0,26964 \cdot (\text{Alter})^{0,5} \quad \text{Gl. 4.34}$$

Zur Evaluierung mittels VPC wurden die Patienten gemäß ihrer Risikogruppen-einteilung stratifiziert.

4.7.2 Pharmakodynamische Modellierung der Homocystein-konzentrationen unter einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie

Das PD-Modell zur Beschreibung der Homocysteinkonzentration im Plasma wurde sequentiell basierend auf dem PK-Modell für MTX erstellt, d.h. dass zuerst die individuell abgeschätzten PK-Parameter fixiert und im Anschluss die individuellen PD-Parameter abgeschätzt wurden. Ebenso, wie bei der Entwicklung des PK-Modells gingen auch hier nur die Patienten des Indexdatensatzes mit in die Modellentwicklung ein. Als PD-Modell wurde ein indirektes Response-Modell gewählt [144], in dem abhängig von der MTX-Konzentration eine Hemmung der Homocystein (HCY)-Elimination angenommen wird (Abb. 4.6).

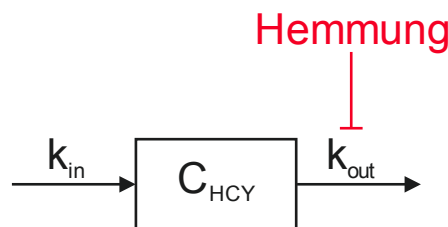


Abb. 4.6: Schematische Darstellung des indirekten Response-Modells zur Beschreibung der Homocysteinkonzentrationen im Plasma.

In Abwesenheit von MTX wurde eine konstante HCY-Ausgangskonzentration (HCY_{BL}) angenommen, sodass das Verhältnis zwischen der HCY-Bildungsrate (k_{in}) und der HCY-Eliminationsrate (k_{out}) unter Gleichgewichtsbedingungen, wie folgt, ausgedrückt werden konnte (Gl. 4.35):

$$k_{in} = HCY_{BL} \cdot k_{out} \quad \text{Gl. 4.35}$$

HCY_{BL} und k_{out} wurden hierbei durch das Modell abgeschätzt. Durch die Hemmung des HCY-Abbaus kommt es zu einem Anstieg der HCY-Konzentration. Für die Kumulation des HCY wurde eine Abhängigkeit zur MTX-Konzentrationen (C_{MTX}) angenommen. Die Verknüpfung zwischen PK und PD wurde über ein inverses E_{max} -Modell hergestellt, das mit zunehmender C_{MTX} ein abnehmendes k_{out} beschreibt, bis ein maximaler Hemmeffekt auf k_{out} erreicht

wird. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf von Homocystein wird daher über folgende Differentialgleichung beschrieben (Gl. 4.36):

$$\frac{dC_{\text{HCY}}}{dt} = k_{\text{in}} - k_{\text{out}} \cdot \left(1 - \frac{E_{\text{max}} \cdot C_{\text{MTX}}}{C_{\text{MTX}} + EC_{50}} \right) \cdot C_{\text{HCY}} \quad \text{Gl. 4.36}$$

E_{max} ist dabei der verbleibende Anteil, auf den k_{out} bei maximalem Effekt von MTX reduziert wird und EC_{50} beschreibt die MTX-Konzentration, bei der 50 % dieses maximalen Effektes erreicht sind.

4.7.3 Simulation des Einflusses der Folinat-Rescue-Therapie auf den durch Methotrexat veränderten Konzentrations-Zeit-Verlauf von Homocystein

Ziel dieser Simulationsstudie war die Untersuchung des Einflusses der Folinat-Rescue-Therapie auf das HCY-Konzentrations-Zeit-Profil. Dazu wurden stochastische Simulationen auf Grundlage des MTX-Dosierungsalgorithmus aus der TOTAL XV-Studie mit R[®] [113] ausgeführt. Zum Generieren der Population für die Simulation wurden analog zur Bootstrapping-Methode zufällig 1000 Patienten mit Zurücklegen aus der ursprünglichen Studienpopulation gezogen. Basierend auf den abgeschätzten Modellparametern wurden individuelle HCY-Konzentrations-Zeit-Profile während einer HDMTX-Therapie mit und ohne eine Folinat-Rescue-Therapie simuliert. Die Folinat-Gabe fand gemäß des Studienprotokolls in der „Window“-Phase 44 Stunden und in der Konsolidierungsphase 42 Stunden nach Infusionsbeginn statt. Unter der Annahme einer vollständigen Aufhebung der MTX-Effekte wurde Gl. 4.36, die den HCY-Konzentrations-Zeit-Verlauf in Abhängigkeit von MTX beschreibt, zu folgender Gleichung vereinfacht (Gl. 4.37):

$$\frac{dC_{\text{HCY}}}{dt} = k_{\text{in}} - k_{\text{out}} \cdot C_{\text{HCY}} \quad \text{Gl. 4.37}$$

Die simulierten Konzentrations-Zeit-Profile wurden zusammengefasst und als Median mit dem entsprechenden 90 %-Prädiktionsintervall dargestellt. Zur

statistischen Auswertung wurde ein Wilcoxon-Rangsummentest herangezogen. Ein p-Wert $< 0,05$ galt hier als statistisch signifikant.

5. Ergebnisse

5.1 PK/PD-Modellierung und Simulation für Etoposid

5.1.1 Pharmakokinetisches Modell

Das Modell zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs von Etoposid wurde mit dem Indexdatensatz entwickelt, die Evaluierung erfolgte anschließend mit dem Evaluierungsdatensatz. Eine Zusammenstellung der Patientencharakteristika für beide Datensätze ist in Anhang 1 zu finden. Das Konzentrations-Zeit-Profil der 94 in den Indexdatensatz aufgenommenen Patienten konnte am besten durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden, das über die Gesamtclearance (CL), die interkompartimentelle Clearance (Q), und das Verteilungsvolumen des zentralen (V_1) bzw. peripheren Kompartiments (V_2) parametrisiert wurde. Die Verwendung von drei Kompartimenten führte zwar zu einer signifikanten Verbesserung des Modells (ΔOFV : 18,8), resultierte jedoch in einer relativ unpräzisen Abschätzung der Clearance (relativer Standardfehler: 78,8 %), sodass die zusätzlichen Parameter wieder verworfen wurden. Lediglich für die Parameter CL und V_1 wurde eine interindividuelle Variabilität (IIV) abgeschätzt, da eine IIV für die anderen Strukturparameter keine signifikante Erniedrigung des OFV zur Folge hatte. Sowohl für CL als auch für V_1 wurde untersucht, ob die Variabilität der Parameter durch eine intraindividuelle Variabilität (IOV) zwischen den Zyklen erklärt werden konnte. Es wurde aber für beide kein zyklusabhängiger Einfluss nachgewiesen. Da die Daten in unterschiedlichen Studienzentren erhoben wurden, wurde für jeden Studienort ein eigener Restfehler abgeschätzt, der mit einem proportionalen Modell beschrieben wurde.

Die Kreatinin-Clearance (CL_{KR}) konnte als Kovariate der CL identifiziert werden, wobei der Zusammenhang zwischen CL_{KR} und dem typischen Wert für CL (TVCL) über ein Power-Modell beschrieben wurde (Gl. 5.1). Dazu wurde der Exponent $\theta_{CL,CL_{KR}}$ in dem Modell abgeschätzt und die CL_{KR} durch den medianen Populationswert von 5,8 L/h normalisiert.

$$CL = \theta_{CL} \cdot \left(\frac{CL_{KR}}{5,8} \right)^{\theta_{CL,CLKR}} \quad \text{Gl. 5.1}$$

Die IIV der CL konnte durch den Einschluss der Kovariate von 23,2 auf 16,9 % reduziert werden (ΔOFV : -30,4, $p < 0,001$). Als weitere Kovariate wurde die magere Körpermasse (LBM) für V1 gefunden und durch ein lineares Modell eingeschlossen. Hierbei kann das typische V1 über ein lineares Kovariatenmodell mit der Steigung $\theta_{V1,LBM}$ bezogen auf die Abweichung von 55 kg, dem Populationsmedian der LBM, berechnet werden (Gl. 5.2).

$$V1 = \theta_{V1} + (LBM - 55) \cdot \theta_{V1,LBM} \quad \text{Gl. 5.2}$$

Je nach individueller LBM ergibt sich daraus für jeden Patienten ein vom Populationswert abweichender typischer Wert für V1. Neben einer Verminderung des OFV um 27,5 ($p < 0,001$) konnte so die IIV_{V1} von 23,3 auf 13,4 % abgesenkt werden.

Die Parameter des PK-Modells und deren entsprechenden 90 %-Bootstrap-Konfidenzintervalle sind in Tab. 5.1 angegeben.

Der η -Shrinkage-Effekt für IIV_{CL} beträgt 0,1 und ist daher akzeptabel. Vor dem Einschluss von LBM als Kovariate auf V1 lag der η -Shrinkage-Effekt von IIV_{V1} bei 0,28 und danach bei 0,48. Somit liegt er über dem Grenzbereich, der zwischen 0,2 und 0,3 angesetzt ist, ab dem Kovariateneinflüsse verschleiert werden können. Da der Einfluss der Kovariate jedoch eine deutliche Minderung des OFV um 27,5 bedeutete, wurde der erhöhte Shrinkage-Wert vernachlässigt. Mit 0,14 ist der Wert für die ε -Shrinkage in einem annehmbaren Bereich.

Die Güte des Modells wurde evaluiert, indem während des Modellierungsprozesses die Unterschiede des OFV zwischen den einzelnen Modellen herangezogen wurden. Zusätzlich wurden visuelle Verfahren (GOF) angewendet, um eventuell Verbesserungen, die durch Veränderungen am Modell entstanden sein könnten, zu beurteilen. Die Ergebnisse und Abbildungen zu ausgewählten Schritten im Modellierungsverfahren sind in Anhang 1 dargestellt.

Tab. 5.1: Pharmakokinetische Parameter des PK-Etoposidmodells.

	Modellschätzwert (KI _{90%})	Interindividuelle Variabilität (KI _{90%}) [%]
θ_{CL} [L/h]	2,10 (2,01 – 2,19)	16,64 (13,71 – 19,00)
θ_{V1} [L]	9,24 (7,26 – 10,96)	13,38 (6,24 – 22,18)
θ_Q [L/h]	2,40 (1,15 – 4,81)	–
θ_{V2} [L]	4,66 (3,40 – 6,19)	–
$\theta_{CL,CLKR}$	0,40 (0,29 – 0,51)	–
$\theta_{V1,LBM}$ [L/kg]	0,18 (0,11 – 0,24)	–
Proportionaler Fehler		
$\sigma_{Köln}$ [% CV]	21,1 (13,9 – 28,3)	–
σ_{Berlin} [% CV]	13,9 (10,1 – 17,7)	–
$\sigma_{Aberdeen}$ [% CV]	24,9 (17,0 – 32,8)	–
$\sigma_{Hamburg}$ [% CV]	23,4 (20,1 – 26,7)	–

KI_{90%} = 90 % Konfidenzintervall, CV: Coefficient of Variation (Variationskoeffizient)

Abschließend wurde das PK-Modell anhand des Evaluierungsdatensatzes auf seine Vorhersagefähigkeit überprüft. Hierzu wurden die Patienten des Evaluierungsdatensatzes in acht Dosisgruppen eingeteilt, um die Daten in einem VPC darzustellen (Abb. 5.1). Das Modell konnte die gemessenen Konzentrationen gut vorhersagen. Lediglich die Konzentrationen der Patienten, die eine absolute Dosis von 50 mg Etoposid erhielten, wurden durch das Modell überschätzt.

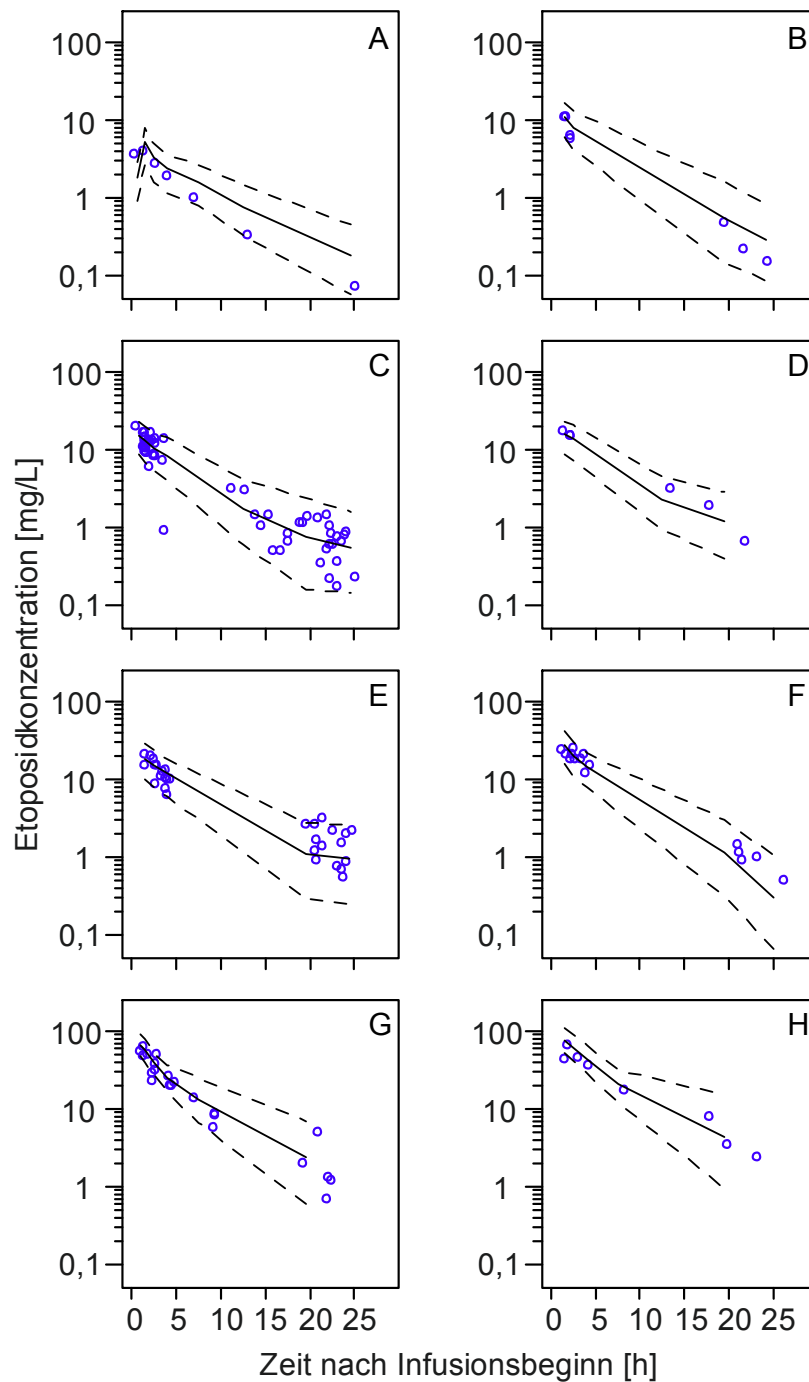


Abb. 5.1: Visual Predictive Check des pharmakokinetischen Modells für Etoposid, nach der Etoposiddosis: (A) 50 mg absolut, (B) $80 \pm 10 \text{ mg/m}^2$, (C) $100 \pm 10 \text{ mg/m}^2$, (D) $120 \pm 10 \text{ mg/m}^2$, (E) $140 \pm 10 \text{ mg/m}^2$, (F) $200 \pm 10 \text{ mg/m}^2$, (G) $400 \pm 10 \text{ mg/m}^2$, (H) $600 \pm 10 \text{ mg/m}^2$.

○ beobachtete Konzentrationen; — Median und - - - 90 % Prädiktionsintervall von 1000 Simulationen.

5.1.2 Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM

Um ein optimales Probenentnahmeschema für ein Etoposid-TDM zu finden, wurden 15 Probenentnahmeschemata simuliert. Dabei zeigte sich erwartungsgemäß, dass der RMSE der Abschätzungen der individuellen CL und AUC mit einer Verringerung der Anzahl an zur Verfügung stehenden Proben in den meisten Fällen zunahm (Abb. 5.2 und Abb. 5.3). Des Weiteren zeigte sich, dass zwar die CL mit bis zu 1,38 % überschätzt und demzufolge die AUC um bis zu 3,04% unterschätzt wurde, jedoch insgesamt der relative Bias der abgeschätzten Parameter sehr gering war. Insbesondere Schemata mit einer Messung 6 Stunden nach Beendigung der Infusion wiesen einen geringeren RMSE, d.h. eine höhere Präzision, auf als diejenigen mit einer vergleichbaren Anzahl an entnommenen Proben (Tab. 5.2).

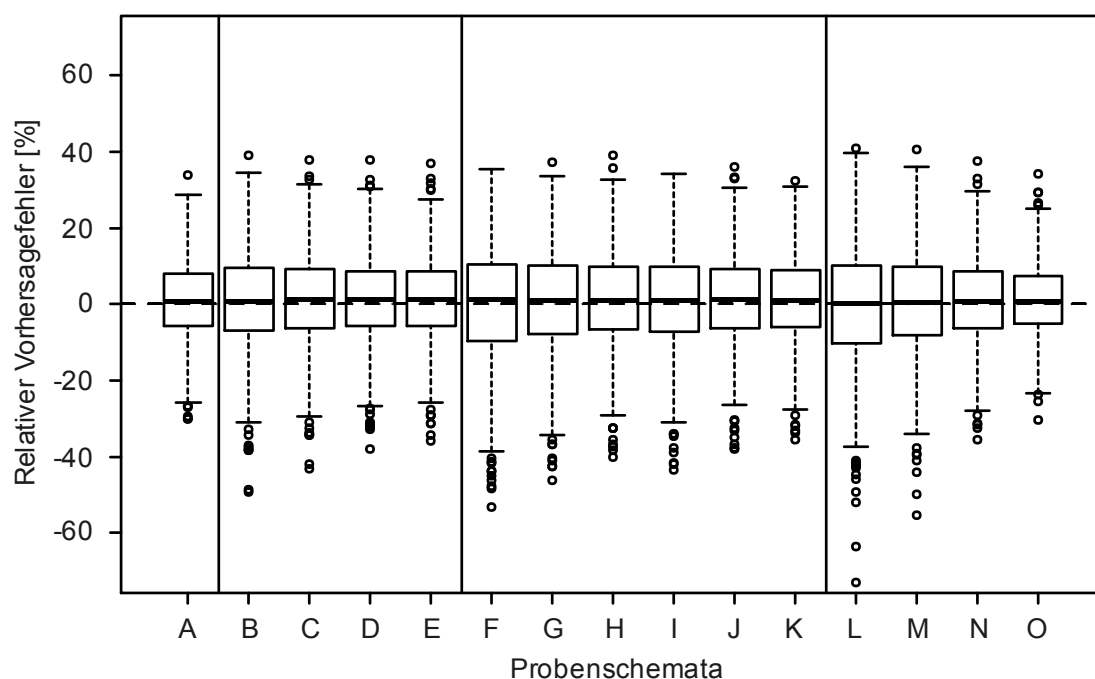


Abb. 5.2: Relativen Vorhersagefehler der mittels Bayes-Methode abgeschätzten individuellen Clearance-Werte mit verschiedenen Probeentnahmeschemata: (A) 1, 2, 4 und 6 h; (B) 1,2 und 4 h; (C) 1, 2 und 6 h; (D) 1, 4 und 6 h; (E) 2, 4 und 6 h; (F) 1 und 2 h; (G) 1 und 4 h; (H) 1 und 6 h; (I) 2 und 4 h; (J) 2 und 6 h; (K) 4 und 6 h nach der letzten Etoposidinfusion, bzw. einer Probensammlung nach jeder der drei Etoposidinfusionen; (L) 1 h; (M) 2 h; (N) 4 h; (O) 6 h.

Sowohl für die Abschätzung der CL als auch die der AUC wurde bei einer Probenentnahme 6 Stunden nach dem Ende jeder Applikation (Schema O) der geringste RMSE festgestellt. Schema A mit insgesamt vier entnommenen Proben im Anschluss an die letzte Infusion nach 1, 2, 4 und 6 Stunden wies einen relativen Bias von 1,13 und -2,38 % für die ermittelte CL bzw. die AUC auf. Der niedrigste relative Bias wurde für die Abschätzung der CL mit Probenentnahmen die 1 und 2 Stunden nach Ende der letzten Infusion (Schema F) und für die AUC mit Messungen eine Stunde nach jeder der drei Etoposidinfusionen (Schema L) ermittelt, jedoch war die Präzision mit 14,71 bzw. 15,49 % vergleichsweise niedrig.

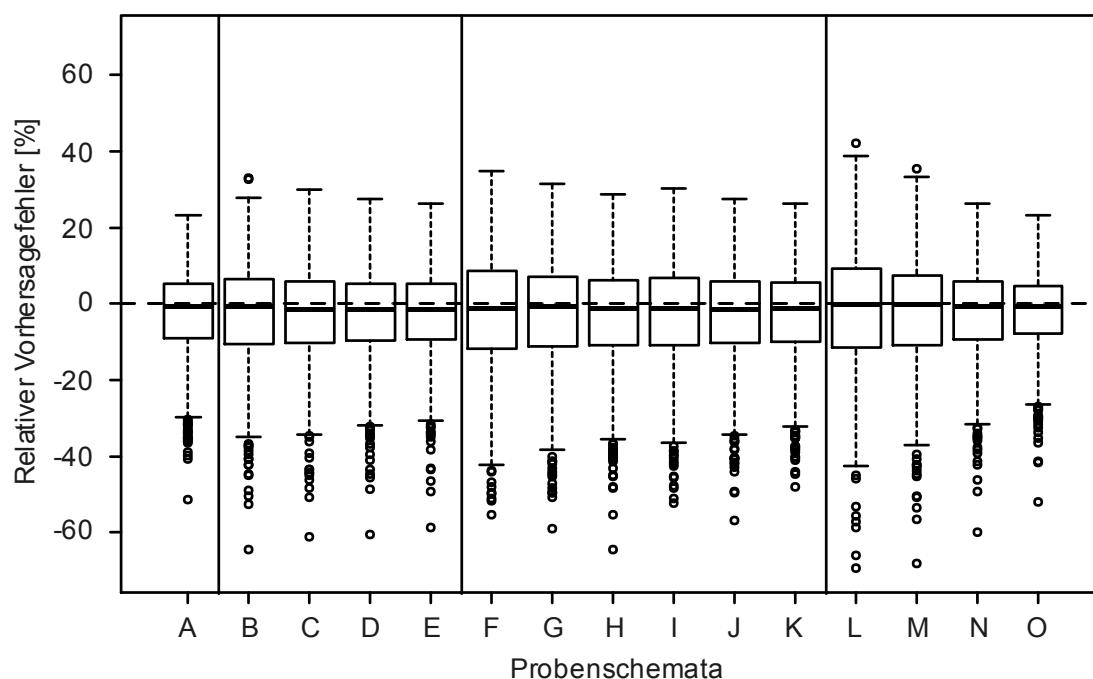


Abb. 5.3: Relative Vorhersagefehler der mittels Bayes-Methode abgeschätzten individuellen AUC-Werte mit verschiedenen Probeentnahmeschemata: (A) 1, 2, 4 und 6 h; (B) 1,2 und 4 h; (C) 1, 2 und 6 h; (D) 1, 4 und 6 h; (E) 2, 4 und 6 h; (F) 1 und 2 h; (G) 1 und 4 h; (H) 1 und 6 h; (I) 2 und 4 h; (J) 2 und 6 h; (K) 4 und 6 h nach der letzten Etoposidinfusion, bzw. einer Probensammlung nach jeder der drei Etoposidinfusion: (L) 1 h; (M) 2 h; (N) 4 h; (O) 6 h.

Tab. 5.2: Relativer Bias und Präzision der Abschätzung von CL und AUC nach unterschiedlichen Entnahmeschemata im Rahmen eines TDM.

		CL		AUC	
	Entnahme- zeiten	ME [%] (95 %-KI)	RMSE [%]	ME [%] (95 %-KI)	RMSE [%]
4 Plasmaproben nach der letzten Etoposidgabe					
A	1, 2, 4, 6 h	1,13 (0,46 – 1,79)	10,83	-2,38 (-3,10 – -1,67)	11,78
3 Plasmaproben nach der letzten Etoposidgabe					
B	1, 2, 4 h	0,82 (0,03 – 1,61)	12,72	-2,51 (-3,35 – -1,68)	13,67
C	1, 2, 6 h	1,18 (0,45 – 1,91)	11,86	-2,68 (-3,47 – -1,90)	12,95
D	1, 4, 6 h	1,36 (0,67 – 2,05)	11,21	-2,71 (-3,45 – -1,97)	12,27
E	2, 4, 6 h	1,29 (0,61 – 1,96)	10,92	-2,56 (-3,29 – -1,84)	11,91
2 Plasmaproben nach der letzten Etoposidgabe					
F	1, 2 h	0,12 (-0,79 – 1,03)	14,71	-2,32 (-3,27 – -1,37)	15,42
G	1, 4 h	0,86 (0,03 – 1,70)	13,43	-2,76 (-3,65 – -1,88)	14,52
H	1, 6 h	1,38 (0,62 – 2,15)	12,41	-3,04 (-3,87 – -2,22)	13,70
I	2, 4 h	0,93 (0,14 – 1,73)	12,86	-2,68 (-3,53 – -1,83)	13,90

Tab. 5.2 (Fortsetzung)

		CL		AUC	
	Entnahme- zeiten	ME [%] (95 %-KI)	RMSE [%]	ME [%] (95 %-KI)	RMSE [%]
J	2, 6 h	1,36 (0,62 – 2,10)	11,97	-2,90 (-3,70 – -2,10)	13,16
K	4, 6 h	1,36 (0,67 – 2,05)	11,21	-2,71 (-3,45 – -1,97)	12,28
Je eine Plasmaprobe nach jeder Etoposidgabe					
L	1 h	0,67 (-1,61 – 0,27)	15,18	-1,60 (-2,56 – -0,64)	15,49
M	2 h	0,24 (-0,59 – 1,06)	13,30	-2,05 (-2,92 – -1,19)	14,04
N	4 h	1,00 (0,33 – 1,67)	10,86	-2,26 (-2,98 – -1,54)	11,80
O	6 h	1,11 (0,53 – 1,69)	9,40	-2,06 (-2,68 – -1,44)	10,23

KI: Konfidenzintervall, ME: relativer Bias (mean prediction error), RMSE: relative Präzision (root mean squared prediction error), CL: Clearance, AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)

Schema O mit drei entnommenen Proben zeigte die höchste Präzision bei der Abschätzung beider Parameter und außerdem einen geringeren relativen Bias als Schema A mit einem zusätzlich Konzentrationsmesspunkt (Tab. 5.2). Ein signifikanter Unterschied zwischen den wahren und den abgeschätzten Parametern CL und AUC konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,08$ und $p = 0,07$). Daher wurde das Entnahmeschema O für die weiteren Simulationen eines Etoposid-TDM verwendet.

5.1.3 Pharmakodynamisches Modell zur Beschreibung des Verlaufs der Neutrophilenzahl

Mit den zusätzlichen Daten zur Neutrophilenzahl bei Bronchialkarzinompatienten konnte der Einfluss von etoposid- und platinhaltiger Chemotherapie auf die neutrophilen Granulozyten beschrieben werden. Hierbei wurden die Effekte der Chemotherapeutika auf die Granulozytenreifung jeweils durch ein lineares Modell dargestellt, deren Summe dann den zytotoxischen Effekt der Therapie bildete. Der in der Gl. 4.29 beschriebene Term $(1 - \text{Effekt})$ wurde wie folgt verwendet (Gl. 5.3):

$$(1 - \text{Effekt}) = 1 - C_{\text{Eto}} \cdot \text{Steigung}_{\text{Eto}} - C_{\text{Cis}} \cdot \text{Steigung}_{\text{Cis}} - C_{\text{Carbo}} \cdot \text{Steigung}_{\text{Carbo}} \quad \text{Gl. 5.3}$$

C_{Eto} , C_{Cis} und C_{Carbo} waren die durch das jeweilige Modell bestimmten Etoposid-, Cisplatin- bzw. Carboplatinkonzentrationen. Da bereits ein Modell publiziert ist, welches den Effekt von Etoposid mittels eines linearen Modells ($\text{Steigung}_{\text{Eto}}$) quantifiziert (siehe Tab. 4.2) [101], wurden nur die Steigungen zur Beschreibung der Effekte von Cisplatin ($\text{Steigung}_{\text{Cis}}$) und Carboplatin ($\text{Steigung}_{\text{Carbo}}$) abgeschätzt. Diese betragen 3,36 bzw. $0,05 \mu\text{M}^{-1}$. Wurde der Etoposideffekt mit einem E_{max} -Modell anstelle des linearen Modells beschrieben, konnte ein um 0,76 kleinerer OFV erreicht werden. Aufgrund der einfacheren Parametrisierung wurde jedoch das lineare Modell bevorzugt. Für die E_{max} -Modelle zur Verknüpfung der Platinkonzentrationen mit dem Effekt konnte keine Konvergenz bei der Parameterabschätzung erzielt werden (Anhang 2).

Zur Modellevaluierung wurde ein VPC durchgeführt. Hierzu wurden aufgrund der geringeren Anzahl an Messungen sämtliche Daten herangezogen. Für die jeweilige Kombination von Etoposid mit Cisplatin oder Carboplatin wurde ein separater VPC erstellt (Abb. 5.4). Für beide Kombinationen konnten die Etoposidkonzentrationen durch das Modell gut vorhergesagt werden, wobei die Neutrophilenwerte nach einer Woche für die Kombination aus Etoposid und Cisplatin durch das Modell etwas unterschätzt wurden. Die Werte nach zwei

Wochen wurden für beide Kombinationen weitestgehend gut vorhergesagt. Lediglich einzelne Werte der neutrophilen Granulozyten lagen bei der Kombination aus Etoposid und Carboplatin außerhalb des 90% Prädiktionsintervalls. Der Median wurde jedoch durch den VPC zufriedenstellend wiedergegeben, sodass insbesondere der Nadir hinreichend gut abgeschätzt werden konnte. Der NONMEM-Code des entsprechenden Modells findet sich im Anhang 5.

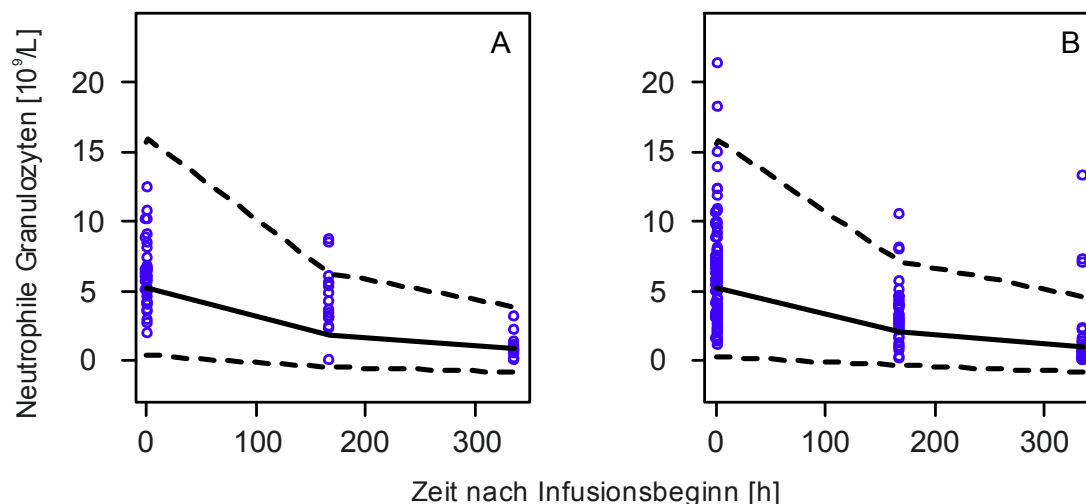


Abb. 5.4: Visual Predictive Check des pharmakodynamischen Modells. Kombinationstherapie aus (A) Etoposid und Cisplatin und (B) Etoposid und Carboplatin.

○ beobachtete Konzentrationen; — Median und - - - 90 % Prädiktionsintervall von 1000 Simulationen.

5.1.4 Simulationen für Etoposid und Cisplatin zur Dosierungsoptimierung

Festlegung der maximalen Ziel-AUC

Die Kombination des Etoposid-PK-Modells mit dem Neutropenie-Modell [101] und den Cisplatin- und Carboplatin-PK-Modellen [135, 136] ermöglichte die Simulation der chemotherapieassoziierten Toxizität bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit Etoposid und Cis- oder Carboplatin behandelt wurden. Zunächst wurde mit einer simulierten Dosisescalationsstudie die Ziel-AUC von Etoposid ermittelt, bei der der Anteil an Patienten mit einer Grad

4-Neutropenie niedriger war als bei den entsprechenden Referenzdosierungen nach KOF. In der Kombination mit Cisplatin konnte maximal eine Etoposid-Ziel-AUC von 260 mg·h/L eingesetzt werden, ohne dass dabei der Anteil an unerwünschter Toxizität größer wurde als nach Gabe von 100 mg/m² Etoposid in der gleichen Kombination (Abb. 5.5).

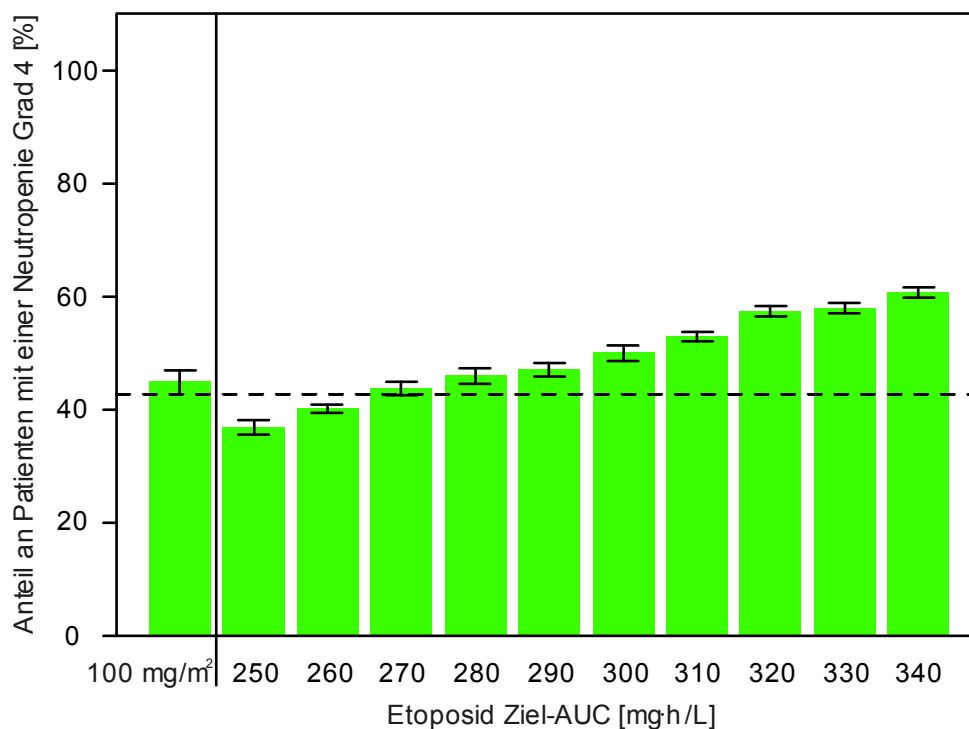


Abb. 5.5: Anteil an Patienten mit Grad 4-Neutropenie nach Applikation von Etoposid in Kombination mit 80 mg/m² Cisplatin. Verglichen wurde eine Dosierung von 100 mg/m² Etoposid mit verschiedenen Dosierungen nach Ziel-AUC. Dargestellt werden die Mittelwerte aus 10 simulierten Studien mit je 100 Patienten und deren 95 % Konfidenzintervalle. Die gestrichelte Linie zeigt die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die Referenzdosierung an.

Zusammen mit Carboplatin wird Etoposid sowohl in einer Dosierung von 100 als auch von 140 mg/m² eingesetzt. Im Vergleich zur Dosierung von 100 mg/m² war eine Steigerung der Etoposid-Ziel-AUC auf bis zu 270 mg·h/L möglich, ohne einen größeren Anteil an Grad 4-Neutropenie bei den simulierten Patienten zu sehen. Mit der Etoposiddosis von 140 mg/m² als Referenz war sogar

eine Erhöhung der Ziel-AUC auf 380 mg·h/L möglich, ohne dass mehr Patienten unter einer Grad 4-Neutropenie litten (Abb. 5.6).

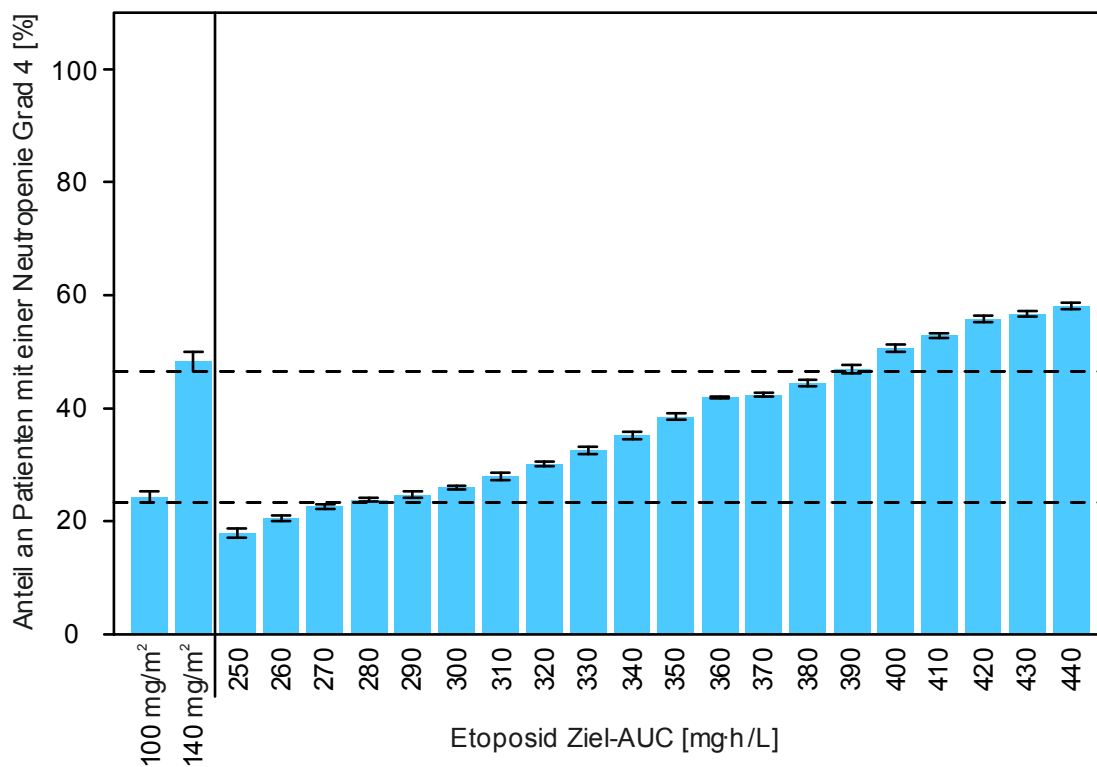


Abb. 5.6: Anteil an Patienten mit Grad 4-Neutropenie nach Applikation von Etoposid in Kombination mit Carboplatin (Ziel-AUC 6 mg·min/mL). Verglichen wurden Dosierungen von 100 und 140 mg/m² Etoposid mit verschiedenen Dosierungen nach Ziel-AUC. Dargestellt werden die Mittelwerte aus 10 simulierten Studien mit je 100 Patienten und deren 95 % Konfidenzintervalle. Die gestrichelten Linien zeigen jeweils die unteren Grenzen der Konfidenzintervalle für die beiden Referenzdosierungen an.

Eine Zusammenfassung der ermittelten Ziel-AUC-Bereiche für die untersuchten Kombinationen aus Etoposid und den Platinkomplexen Cis- und Carboplatin findet sich in Tab. 5.3.

Tab. 5.3: Maximale Etoposid Ziel-AUC bei einem geringeren Anteil an Patienten mit einer Grad 4-Neutropenie als die entsprechende Dosierung nach Körperoberfläche unter Beibehaltung Cis- bzw. Carboplatindosierung.

	Etoposid	
	100 mg/m ²	140 mg/m ²
Cisplatin (80 mg/m ²)*	260 mg·h/L	—
Carboplatin (6 mg·min/mL)**	270 mg·h/L	380 mg·h/L

* Dosis pro Körperoberfläche in einer einstündigen Infusion, ** Dosierung auf eine Ziel-AUC in einer halbstündigen Infusion

Vergleich von drei Dosierungsschemata mit drei unterschiedlichen Etoposidkombinationstherapien

100 mg/m² Etoposid in Kombination mit Cisplatin

In der KlinPharmCare-Studie wurden insgesamt 29 Patienten mit einer Kombination aus Etoposid und Cisplatin behandelt. Bei der Simulation dieses Regimes mit einer Etoposiddosis von 100 mg/m² ergab sich im ersten Zyklus für 44,8 % der Patienten eine Grad 4-Neutropenie und bei 27,6 % bestand keine ausreichende Etoposidexposition von mindestens 254,8 mg·h/L (Tab. 5.4). Wie in Abb. 5.7 zu erkennen ist, erreichten ab Zyklus 2 bereits weniger als 50 % aller Patienten eine AUC über 254,8 mg·h/L, wenn eine Dosisreduktion aufgrund von Neutropenie zugelassen wurde (A2 und A3). Zwar konnte der Anteil an Patienten mit weniger als $0,5 \cdot 10^9/L$ neutrophiler Granulozyten durch diese Art der Dosierung im dritten Zyklus auf 17,2 % gesenkt werden, der Anteil der Patienten mit zu geringer Etoposid-AUC stieg dann jedoch auf 62,1 %.

Entsprechend des Dosierungsalgorithmus nach Gurney et al. [140, 141] wurde zunächst nur eine absolute Anfangsdosis von 180 mg Etoposid an jedem der drei Tage pro Zyklus kalkuliert (siehe Gl. 4.33). Ein Patient mit einer CL_{KR} von unter 50 mL/min erhielt eine reduzierte Dosis von 140 mg Etoposid. Die Simulationen zeigten hier bereits im ersten Zyklus einen Patientenanteil von 44,8 %

mit einer schweren Neutropenie. Gleichzeitig wiesen 41,4 % der Patienten keine ausreichende Etoposidexposition auf (Abb. 5.7). Im zweiten Zyklus konnte die Etoposid-Dosis nach Gurney et al., anhand des Nadir-Wertes, weiter auf 210 mg erhöht oder auf 110 mg erniedrigt werden. Entsprechend kamen im dritten Zyklus noch die Dosisstufen 90 und 240 mg hinzu. Dieses Dosierungsregime führte dann nach dem dritten Zyklus zu 69,0 % unterdosierten Patienten (siehe Abb. 5.7, B1-3). Eine Übersicht über die in der simulierten Dosisanpassung nach Gurney et al. [140, 141] verwendeten Etoposiddosierungen findet sich in Anhang 2.

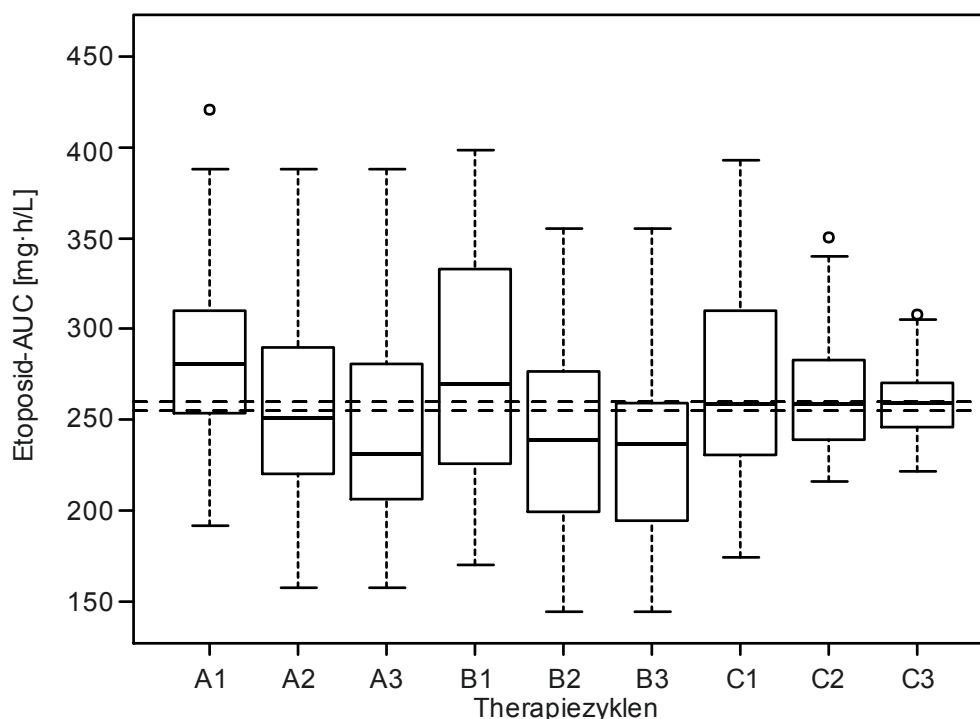


Abb. 5.7: AUC von Etoposid nach unterschiedlichen Dosierungsregimen in Kombination mit Cisplatin über je drei Therapiezyklen ($n = 29$). A1-3: Dosierung nach KOF mit 100 mg/m^2 und möglicher Dosisreduktion. B1-3: Dosierungsalgorithmus nach Gurney et al. [140, 141]. C1-3: Therapeutisches Drug Monitoring. Die gestrichelten Linien geben den Zielbereich von $254,8 - 260 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ wieder.

Die Simulation eines TDM zeigte zwar nach drei Zyklen mit 37,9 % den geringsten Anteil an Patienten mit einer AUC unter $254,8 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$, dennoch erlitt dabei

auch mehr als ein Drittel der Patienten eine inakzeptabel ausgeprägte Neutropenie (siehe Abb. 5.7, C1-3 und Tab. 5.4).

Aufgrund des sehr engen Bereiches von 254,8 bis 260 mg·h/L konnte keiner der Dosierungsalgorithmen in der Simulation eine ausreichende Etoposidexposition mit einem Anteil von unter 30 % an Patienten mit einer Grad 4-Neutropenie gewährleisten.

100 mg/m² Etoposid in Kombination mit Carboplatin

Für die Kombination von Etoposid mit Carboplatin wurde ebenfalls zunächst eine Studie über drei Zyklen simuliert, bei der Etoposid mit einer Dosis von 100 mg/m² eingesetzt wurde. Hierzu wurden die 17 Patienten herangezogen, die auch in der KlinPharmCare-Studie mit diesem Regime behandelt wurden. Durch die sukzessive Reduktion der Dosis beim Auftreten von schwerer Neutropenie steigerte sich der Anteil an unterdosierten Patienten im dritten Zyklus auf 52,9 %. Diese Erhöhung wurde als zu stark angesehen, auch wenn in der Simulation nur noch 5,9 % der Patienten eine Neutropenie Grad 4 hatten (Tab. 5.4).

Wie in Abb. 5.8 dargestellt, zeigt sich deutlich, dass zwar rund 50 % der Patienten in der Simulation des Gurney-Schemas eine AUC über 270 mg·h/L hatten, jedoch analog zur Dosierung nach KOF im dritten Zyklus nur 5,9 % der Patienten eine schwerwiegende Neutropenie aufwiesen. Eine Reduktion des Anteils der Patienten mit einer AUC von unter 254,8 mg·h/L auf 35,3 % stellte zwar eine Verbesserung dar, bedeutete aber auch, dass mehr als ein Drittel der simulierten Patienten nicht von der Behandlung mit Etoposid profitieren würden. Eine Übersicht über die in der simulierten Dosisanpassung nach Gurney et al. [140, 141] verwendeten Etoposiddosierungen findet sich in Anhang 2.

Die Simulation eines TDM für diese Patienten führte nach drei Behandlungszyklen für 41,2 % der berechneten Individuen zu einer zu niedrigen AUC und in immerhin noch 23,5 % der Fälle zu einem Nadir der neutrophilen Granulozyten von weniger als $0,5 \cdot 10^9/L$.

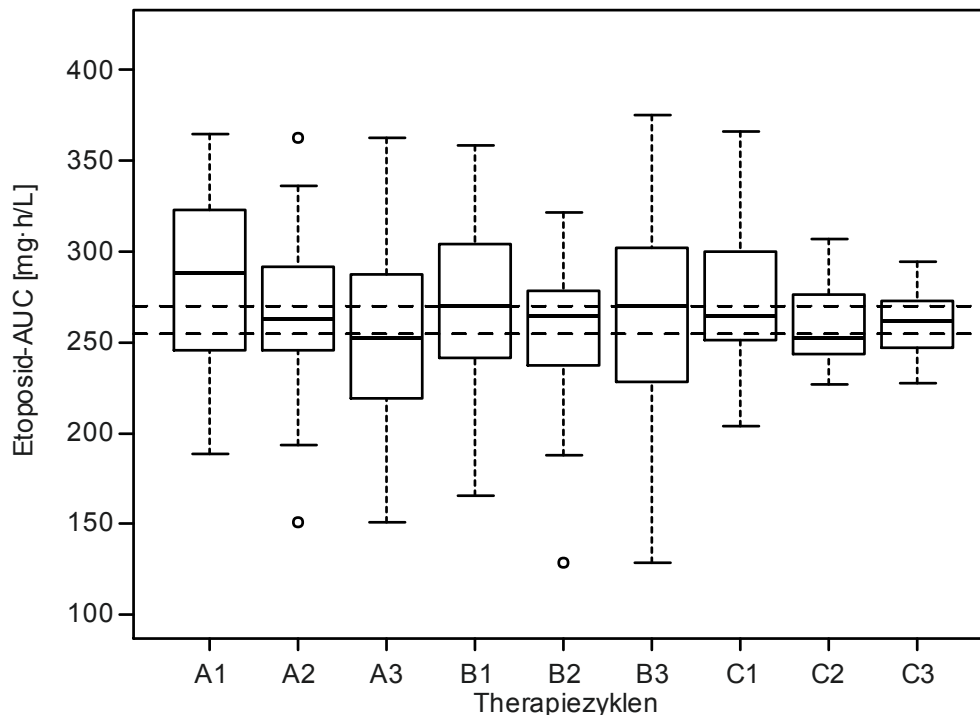


Abb. 5.8: AUC von Etoposid nach unterschiedlichen Dosierungsregimen in Kombination mit Carboplatin über je drei Therapiezyklen ($n = 17$). A1-3: Dosierung nach KOF mit 100 mg/m^2 und möglicher Dosisreduktion. B1-3: Dosierungsalgorithmus nach Gurney et al. [140, 141]. C1-3: Therapeutisches Drug Monitoring. Die gestrichelten Linien geben den Zielbereich von $254,8 - 270 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ wieder.

Keine der mit Bezug auf eine Etoposiddosis von 100 mg/m^2 in Kombination mit Carboplatin untersuchten Dosierungsstrategien konnte die geforderten Kriterien bezüglich Mindestexposition und Vermeidung von Grad 4-Neutropenie erfüllen (Tab. 5.4).

140 mg/m² Etoposid in Kombination mit Carboplatin

Da bei einer Dosierung von 140 mg/m^2 Etoposid ein höherer Anteil an Patienten mit Neutropenie Grad 4 akzeptiert wird, konnte der AUC-Zielbereich hier breiter gewählt werden. Um die verschiedenen Dosierungsstrategien zu simulieren, wurden in diesem Fall 32 Patienten herangezogen, die mit dem CEV-Schema behandelt wurden (Abb. 5.9). Bei der Simulation der Dosierung nach KOF war

im ersten Zyklus kein Patient unterdosiert. Da jedoch der Anteil der Patienten, die eine Grad 4-Neutropenie erlitten, mit 40,6 % höher war als die geforderten 30 %, wurden in den beiden folgenden Zyklen wiederum die Dosen bei entsprechend schwerwiegender Neutropenie um 20 mg/m^2 reduziert. Damit verringerte sich der Anteil an Patienten mit inakzeptabler Toxizität auf 15,6 %, jedoch kam es infolgedessen wiederum dazu, dass einige Patienten zu gering dosiert wurden (siehe Tab. 5.4).

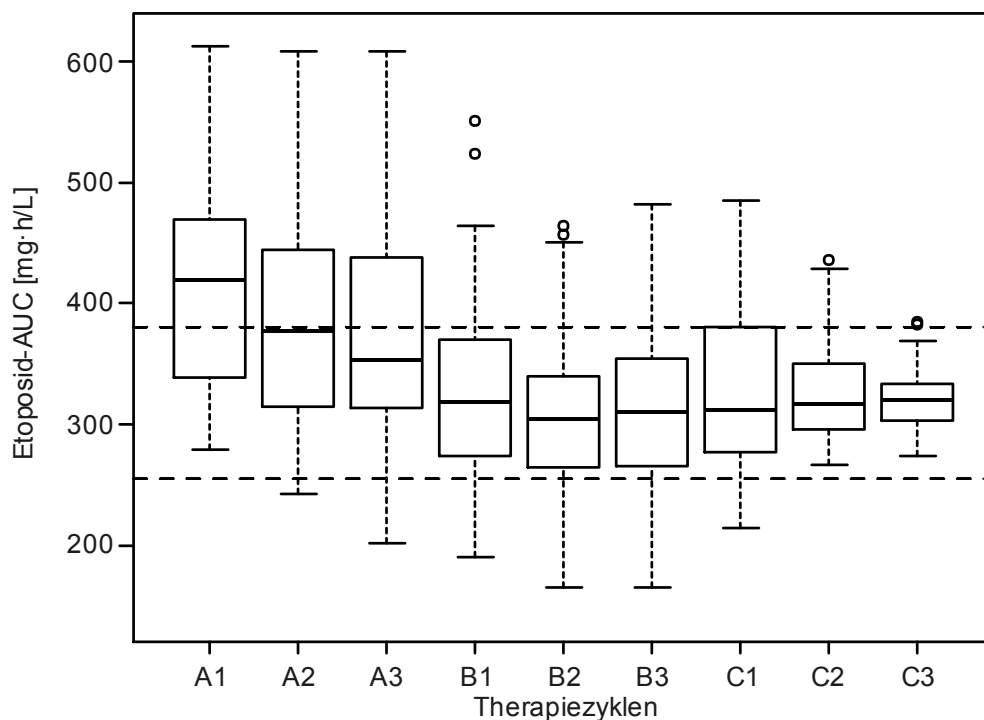


Abb. 5.9: Verteilung der AUC von Etoposid nach unterschiedlichen Dosierungsregimen in Kombination mit Carboplatin über je drei Therapiezyklen ($n = 32$). A1-3: Dosierung nach KOF mit 140 mg/m^2 und möglicher Dosisreduktion. B1-3: Dosierungsalgorithmus nach Gurney et al. [140, 141]. C1-3: Therapeutisches Drug Monitoring. Die gestrichelten Linien geben den Zielbereich von 254,8 – 380 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ wieder.

Tab. 5.4: Übersicht über die Anteile an über- und unterdosierten Patienten nach Anwendung verschiedener Dosierungsstrategien.

Zyklus	Etoposiddosierung nach KOF			Etoposiddosierung nach Gurney et al.			Etoposiddosierung mit TDM		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Etoposid (100 mg/m²) und Cisplatin (n = 29)									
Anteil an Grad 4-Neutropenie [%]	44,8	20,7	17,2	44,8	17,2	10,3	41,4	37,9	41,4
Anteil Etoposid- AUC < 254,8 mg·h/L [%]	27,6	55,2	62,1	41,4	62,1	69,0	44,8	41,4	37,9
Etoposid (100 mg/m²) und Carboplatin (n = 17)									
Anteil an Grad 4-Neutropenie [%]	35,3	11,8	5,9	41,2	5,9	5,9	35,3	17,6	23,5
Anteil Etoposid- AUC < 254,8 mg·h/L [%]	35,3	41,2	52,9	41,2	35,3	35,3	35,3	52,9	41,2
Etoposid (140 mg/m²) und Carboplatin (n = 32)									
Anteil an Grad 4-Neutropenie [%]	40,6	34,4	15,6	31,2	9,4	3,1	34,4	28,1	28,1
Anteil Etoposid- AUC < 254,8 mg·h/L [%]	0,0	3,1	6,2	12,5	21,9	21,9	12,5	0,0	0,0

KOF: Körperoberfläche, TDM: Therapeutisches Drug Monitoring, AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)

Um eine Dosierung nach Gurney et al. [140, 141] zu simulieren, wurde zunächst anhand der typischen CL und der Ziel-AUC von 314,4 mg·h/L eine absolute Etoposiddosis berechnet (siehe Gl. 4.33). Demnach erhielten Patien-

ten im ersten Zyklus der Simulation eine Etoposiddosis von 220 mg bzw. bei einer CL_{KR} von unter 50 mL/min nur 170 mg. Im zweiten Zyklus konnte die Dosis dann noch einmal entweder auf 250 mg erhöht oder aber, wenn nötig, auf 140 mg verringert werden. Im dritten Zyklus kamen dann noch die möglichen Dosisstufen von 290 und 110 mg Etoposid hinzu. Insgesamt führte dieser Algorithmus trotz einer fast vollständigen Vermeidung von schweren Neutropenien zu einem Anteil von 21,9 % an unterdosierten Patienten. Eine Übersicht über die in der simulierten Dosisanpassung nach Gurney et al. [140, 141] verwendeten Etoposiddosierungen findet sich in Anhang 2.

Bei der Simulation eines TDM-Regimes mit je einer Probenentnahme sechs Stunden nach Beendigung der Etoposidinfusion gelang es jedoch bereits nach zwei Zyklen für alle Patienten eine AUC über 254,8 mg·h/L zu erzielen. Der Anteil der Patienten mit einer Grad 4-Neutropenie von 28,1 % veränderte sich ab dem zweiten Zyklus nicht mehr.

5.2 PK/PD-Modellierung und Simulation für Methotrexat

5.2.1 Pharmakokinetisches Modell

Die verfügbaren Methotrexat (MTX)-Plasmakonzentrationen wurden in einen Index- und einen Evaluierungsdatensatz aufgeteilt. Sowohl die Erstellung des PK- als auch die des PD-Modells wurden mit den Daten des Indexdatensatzes durchgeführt. In Anhang 3 sind die Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach ihrer Gruppeneinteilung dargestellt. Die MTX-Konzentrations-Zeit-Messungen aus dem Indexdatensatz konnten erfolgreich durch ein pharmakokinetisches Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden, das durch die Gesamtclearance (CL), die interkompartimentelle Clearance (Q), das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_1) und des peripheren Kompartiments (V_2) parametrisiert wurde. Alle Parameter wurden anhand der Körperoberfläche (KOF) der Patienten skaliert, um den unterschiedlichen Reifegraden und Wachstumsstadien der Patienten (1 bis 18 Jahre) Rechnung zu tragen. Außer für V_2 konnte für alle Parameter eine interindividuelle Variabilität (IIV) abgeschätzt werden. Für das PK-Modell wurden sowohl die interindividuelle Variabi-

lität als auch der Restfehler mit einem exponentiellen Modell beschrieben. Unterschiede in der CL zwischen den MTX-Applikationen in der „Window“-Phase und den einzelnen Applikationen von MTX in der Hochdosis-Phase wurden im Modell durch eine intraindividuelle Variabilität (IOV) berücksichtigt, die den objektiven Funktionswert (OFV) um 250,58 senken konnte.

Die Serumkreatininkonzentration (C_{KR}) wurde im Vorwärts-Einschlussverfahren als Kovariate auf CL identifiziert. Deren Einfluss auf CL konnte anschließend durch das Rückwärts-Ausschlussverfahren bestätigt werden ($p < 0,001$). C_{KR} wurde dabei auf eine typische, dem Alter der Patienten entsprechende Serumkreatininkonzentration ($C_{KR,TYP}$) bezogen [143]. In Gl. 5.4 ist der Kovariateneinfluss auf CL dargestellt:

$$CL = \theta_{CL} \cdot BSA \cdot \left(\frac{C_{KR,TYP}}{C_{KR}} \right)^{\theta_{KR}} \quad \text{Gl. 5.4}$$

Für einen individuellen C_{KR} -Wert unterhalb des typischen Werts ($C_{KR,TYP}$) wurde der Faktor größer als 1, ein erhöhter C_{KR} -Wert führte entsprechend zu einem Faktor, der kleiner als 1 ist.

Die Parameter des PK-Modells und deren entsprechenden 90 %-Bootstrap-Konfidenzintervalle sind in Tab. 5.5 angegeben.

Die η -Shrinkage-Effekte der IIV-Parameter lagen bei 0,19 für IIV_{CL} und 0,27 bzw. 0,24 für IIV_{V_1} und IIV_Q . Damit liegen beide Werte bereits im Grenzbereich zwischen 0,2 und 0,3, ab dem Kovariateneinflüsse maskiert werden könnten. Gleiches galt auch für den ε -Shrinkage-Effekt, der mit 0,21 ebenfalls in diesen Bereich fiel.

Um die Güte des Modells zu evaluieren, wurden während des Modellierungsprozesses die Unterschiede des OFV zwischen den einzelnen Modellen herangezogen. Zusätzlich wurden visuelle Verfahren (GOF) angewendet, um eventuelle Verbesserungen durch Veränderungen am Modell zu beurteilen. Die Ergebnisse und Abbildungen zu ausgewählten Schritten im Modellierungsverfahren

ren finden sich in Anhang 3. Der entsprechende NONMEM-Code zu dem Modell ist in Anhang 5 dargestellt.

Tab. 5.5: Pharmakokinetische Parameter des PK-Methotrexatmodells.

	Modellschätzwert (KI ₉₀ %)	Interindividuelle Variabilität (KI ₉₀ %) [%]	Intraindividuelle Variabilität (KI ₉₀ %) [%]
θ_{CL} [L/h/m ²]	6,68 (6,56 – 6,82)	14,53 (12,77 – 15,81)	17,15 (15,81 – 18,44)
θ_{V1} [L/m ²]	18,6 (17,69 – 19,57)	18,03 (14,97 – 22,58)	–
θ_Q [L/h/m ²]	0,161 (0,147 – 0,177)	36,61 (28,50 – 39,62)	–
θ_{V2} [L/m ²]	3,09 (2,81 – 3,53)	–	–
θ_{KR}	0,314 (0,251 – 0,375)	–	–
Exponentieller Fehler	0,235 (0,220 – 0,257)	–	–

KI₉₀ %: 90 % Konfidenzintervall, CL: Gesamtclearance, V1: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments, Q: interkompartimentelle Clearance, V2: Verteilungsvolumen des peripherem Kompartiments, KR: Kreatinin

Abschließend wurde das PK-Modell anhand des Evaluierungsdatensatzes auf seine Vorhersagefähigkeit überprüft. Dazu wurde jeweils für die Patienten aus der „Low-risk“ (LR)- und „Standard-“ und „High-risk“ (SHR)-Gruppe ein VPC erstellt und begutachtet (Abb. 5.10). Bis auf eine Überschätzung der Konzentrationen am Ende der Infusion in der LR-Gruppe (Abb. 5.10 A), konnten die Konzentrationen durch das Modell gut vorhergesagt werden.

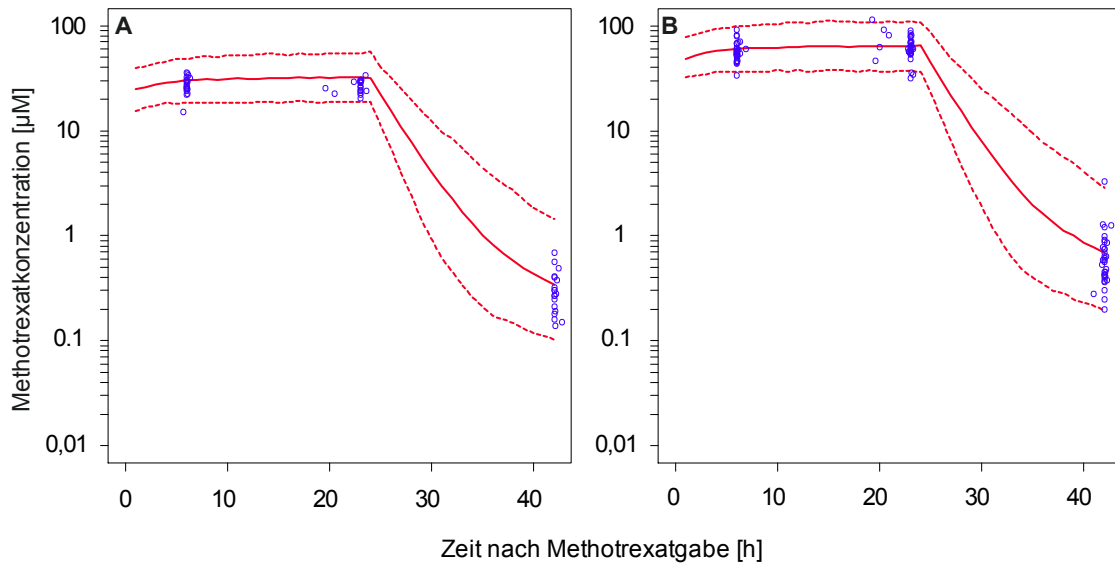


Abb. 5.10: Visual Predictive Check des pharmakokinetischen Modells. A: Low-risk-Gruppe; B: Standard/High-risk-Gruppe; \circ beobachtete Konzentrationen; — Median und \cdots 90 % Prädiktionsintervall von 10000 Simulationen.

5.2.2 Pharmakodynamisches Modell zur Beschreibung des Verlaufs der Homocysteinkonzentrationen

Die Homocystein (HCY)-Konzentrationen im Plasma konnten mit einem indirekten Response-Modell beschrieben werden. Dazu wurde die HCY-Ausgangskonzentration (HCY baseline concentration, HCY_{BL}) und die Eliminationsgeschwindigkeit von HCY (k_{out}) abgeschätzt. HCY_{BL} ist das resultierende Gleichgewicht aus k_{out} und der Bildungsrate von HCY (k_{in}), wie in Gl. 4.35 beschrieben (Abb. 5.11).

Das PK- und das PD-Modell wurden mit einem E_{max} -Modell miteinander verknüpft. In Gl. 4.36 ist die Differentialgleichung dargestellt, mit der das Modell den HCY-Konzentrations-Zeit-Verlauf beschreibt.

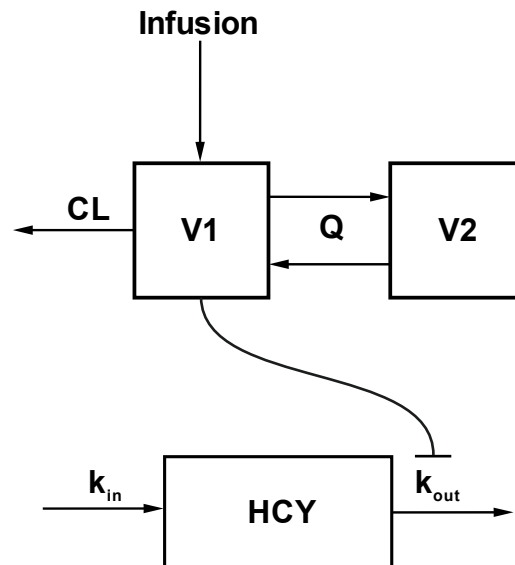


Abb. 5.11: Schematische Darstellung des PK/PD-Modells von Methotrexat mit Homocystein (HCY) als Biomarker. CL: Gesamtclearance, V1: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments, Q: interkompartimentelle Clearance, V2: Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments, k_{in} : Bildungsgeschwindigkeitskonstante, k_{out} : Eliminationsgeschwindigkeitskonstante.

E_{max} konnte vom Modell nicht abgeschätzt werden und wurde folglich auf einen Wert von 1 fixiert. Für die Parameter HCY_{BL} , k_{out} und E_{max} konnte jeweils eine interindividuelle Variabilität (IIV) bestimmt werden, die mittels Exponentialfunktion in das Modell integriert wurde. Zusätzlich wurde das Modell durch eine intraindividuelle Variabilität (IOV) auf HCY_{BL} signifikant verbessert, da neben dem objektiven Funktionswert (OFV), der um 200,9 Einheiten ($p < 0,001$) reduziert werden konnte, auch die Variabilität der HCY_{BL} von 25,5 auf 21,9 % abnahm. Die Restvariabilität wurde am besten mit einem kombinierten Restfehlermodell, bestehend aus einem additiven Fehler von 0,911 μM und einem exponentiellen Fehler von 0,165 beschrieben. Das Alter der Patienten konnte als einzige signifikante Kovariate ($p < 0,001$) auf HCY_{BL} in das Modell integriert werden. Mit zunehmendem Alter stieg der Basiswert an (Tab. 5.6).

Tab. 5.6: Pharmakodynamische Parameter des PD-Methotrexatmodells.

	Modellschätzwert (KI _{90 %})	Interindividuelle Variabilität (KI _{90 %}) [%]	Intraindividuelle Variabilität (KI _{90 %}) [%]
θ_{BL} [μM]	4,88 (4,74 – 5,02)	18,95 (15,52 – 22,00)	23,83 (20,69 – 27,15)
$\theta_{k_{out}}$ [h^{-1}]	0,027 (0,026 – 0,030)	33,23 (23,96 – 37,47)	–
$\theta_{E_{max}}$	1 (fixiert)	–	–
$\theta_{EC_{50}}$ [μM]	0,648 (0,483 – 0,965)	53,63 (13,08 – 142,43)	–
$\theta_{BL,Alter}$ [$\mu\text{M}/\text{Jahr}$]	0,116 (0,091 – 0,150)	–	–
Exponentieller Fehler	0,165 (0,146 – 0,177)	–	–
Additiver Fehler [μM]	0,911 (0,783 – 1,046)	–	–

KI_{90%}: 90 % Konfidenzintervall, BL: Homocysteinausgangskonzentration, k_{out} : Eliminationsgeschwindigkeitskonstante von Homocystein

Die Prädiktivität des Modells wurde anhand des Evaluierungsdatensatzes mittels VPC evaluiert, wobei die HCY-Werte nicht absolut, sondern relativ zum individuellen HCY_{BL}-Wert dargestellt wurden (Abb. 5.12).

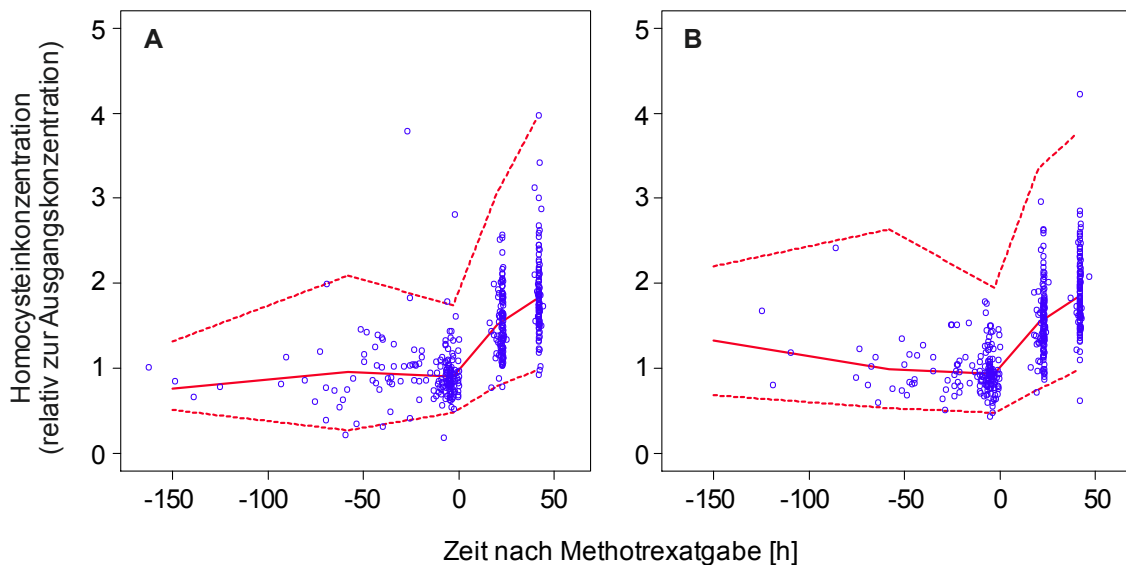


Abb. 5.12: Visual Predictive Check des pharmakodynamischen Modells. A: Low-risk-Gruppe; B: Standard/High-risk-Gruppe; \circ beobachtete Konzentrationen; — Median und - - - 90 % Prädiktionsintervall von 1000 Simulationen.

Um die Güte des Modells zu evaluieren, wurden während des Modellierungsprozesses die Unterschiede des OFV zwischen den einzelnen Modellen herangezogen. Zusätzlich wurden visuelle Verfahren (GOF) angewendet, um eventuelle Verbesserungen durch Veränderungen am Modell zu beurteilen. Die Ergebnisse und Abbildungen zu ausgewählten Schritten im Modellierungsverfahren finden sich in Anhang 4. Der NONMEM-Code zu dem Modells ist im Anhang 5 dargestellt.

5.2.3 Simulation des Effektes der Folinat-Rescue-Therapie auf den Homocysteinkonzentrations-Zeit-Verlauf

Das Ziel der Studiensimulation war es, den Einfluss der Folinat-Rescue-Therapie auf das HCY-Konzentrations-Zeit-Profil zu untersuchen. Dazu wurden 1000 stochastische Simulationen von Behandlungen, gemäß dem im Studienprotokoll beschriebenen Vorgaben bezüglich des Algorithmus der Dosisanpassung und der Dosierungszeitpunkte, durchgeführt. Für die LR- und SHR-Subgruppe wurde jeweils mittels Bootstrapping der zeitliche Verlauf der HCY-Konzentrationen mit und ohne Folinat-Gabe simuliert. In Abb. 5.13 ist der Anstieg der HCY-Konzentration nach der ersten HDMTX-Gabe der Konsolidie-

ungstherapie im medianen Verlauf und als 90 %-Prädiktionsintervall aller Simulationen zu sehen.

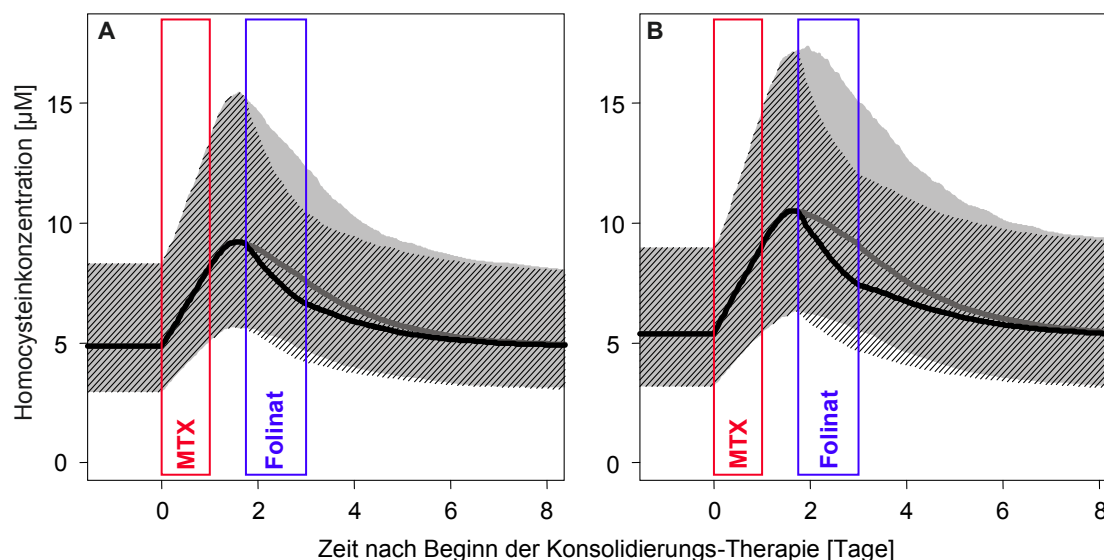


Abb. 5.13: Simulationen des Homocysteinkonzentrations-Zeit-Verlaufes. A: Low-risk-Gruppe; B: Standard/High-risk-Gruppe; Simulation mit Folinat (— Median und /// 90 % Prädiktionsintervall) und ohne Folinat (— Median und ■ 90 % Prädiktionsintervall).

Die Simulationen zeigen, dass die HCY-Konzentrationen auch nach dem Ende der 24-stündigen MTX-Dauerinfusion mit und ohne Folinatgabe für beide Subgruppen weiter ansteigen. Das Konzentrationsmaximum von HCY wurde im Median in der simulierten LR-Gruppe 15 Stunden nach Ende der MTX-Infusion und drei Stunden vor dem Einsetzen der Folinat-Rescue-Therapie erreicht. In der simulierten SHR-Gruppe wurde t_{\max} im Median 18 Stunden nach Ende der Infusion erreicht, wenn eine Folinatgabe simuliert wurde, und nach 19,3 Stunden, wenn kein Folateinfluss in die Analyse einging. Die HCY-Konzentrationen sanken in Gegenwart von Folinat schneller, da sowohl für die simulierte LR- als auch für die SHR-Gruppe nach Beendigung der Folinatbehandlung die medianen HCY-Konzentrationen signifikant ($p < 0,001$) niedriger lagen, als wenn keine Rescuetherapie simuliert wurde (siehe Abb. 5.13). Für die LR-Subgruppe ergab sich eine mediane C_{\max} von 9,37 µM (90 % PI: 5,73 – 15,77 µM) bzw. von 9,33 µM (90 % PI: 5,69 – 15,77 µM) ohne

und mit Folinat. Der Unterschied zwischen den C_{\max} -Werten war nicht signifikant ($p > 0,05$). Gleichzeitig nahm die AUC_{HCY} über dem Basislinienwert um 15,9 % von $1615 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (90 % PI: 951 - 2765 μM) auf $1358 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (90 % PI: 843 - 2180 μM) ab, wenn Folinat verabreicht wurde ($p < 0,001$). In der SHR-Subpopulation wurde ohne Folinat ein medianes C_{\max} von $10,70 \mu\text{M}$ (90 % PI: 6,37 – 17,84 μM) und mit Folinat von $10,56 \mu\text{M}$ (90 % PI: 6,31 – 17,41 μM) simuliert, sodass auch in der SHR-Gruppe keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,34$) in Bezug auf C_{\max} gezeigt werden konnten. Wie in der LR-Gruppe war auch in der SHR-Gruppe eine Verringerung der AUC über dem HCY-Basiswert zu beobachten, der um 21,5 % von $2107 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (90 % PI: 1207 - 3510 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) auf $1653 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (90 % PI: 994 - 2593 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) durch die Wirkung von Folinat abnahm ($p < 0,001$). Im Vergleich zur SHR-Gruppe lagen die simulierten AUC_{HCY} über den Basiswerten der LR-Gruppe mit und ohne Folinatbehandlung jeweils signifikant niedriger ($p < 0,001$).

6. Diskussion

6.1 Etoposid

6.1.1 Pharmakokinetisches Modell

Wie in vielen anderen Populations-PK-Studien wurden die vorhandenen Etoposidkonzentrations-Zeit-Daten am besten mit einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben [103, 139, 145–148]. Ein Teil der hier untersuchten Daten wurde bereits im Rahmen der Dissertation von Stefanie Reif [103] untersucht, jedoch wurden noch 81 weitere Patienten der KlinPharmCare-Studie dem Datensatz hinzugefügt, um eine höhere Anzahl an Individuen auszuwerten und einen breiteren Bereich an verabreichten Etoposiddosierungen berücksichtigen zu können. Ein Großteil der in der Literatur erwähnten Modelle wurden ebenfalls mit NONMEM[®] erstellt [139, 146–148]. Die in dieser Arbeit abgeschätzten PK-Parameter decken sich weitestgehend mit denen aus der angeführten Literatur (siehe Tab. 6.1). Für die CL werden dort Werte von 2,99, 2,75 bzw. 2,16 L/h angegeben [139, 146, 148]. Lediglich die CL aus der Untersuchung von Freyer et al. wich mit 3,34 L/h etwas ab [147]. Wie in dieser Arbeit, zeigten auch die anderen Modelle einen Einfluss der Nierenfunktion auf CL. Ein Zusammenhang der CL mit der Komedikation wie bei You et al. oder gewisser pathologischer Zustände wie bei Nguyen et al. konnte für dieses Modell mangels ausreichender Daten nicht gezeigt werden. Verglichen mit publizierten Daten [149] zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Etoposid-CL und CL_{KR} (Abb. 6.1).

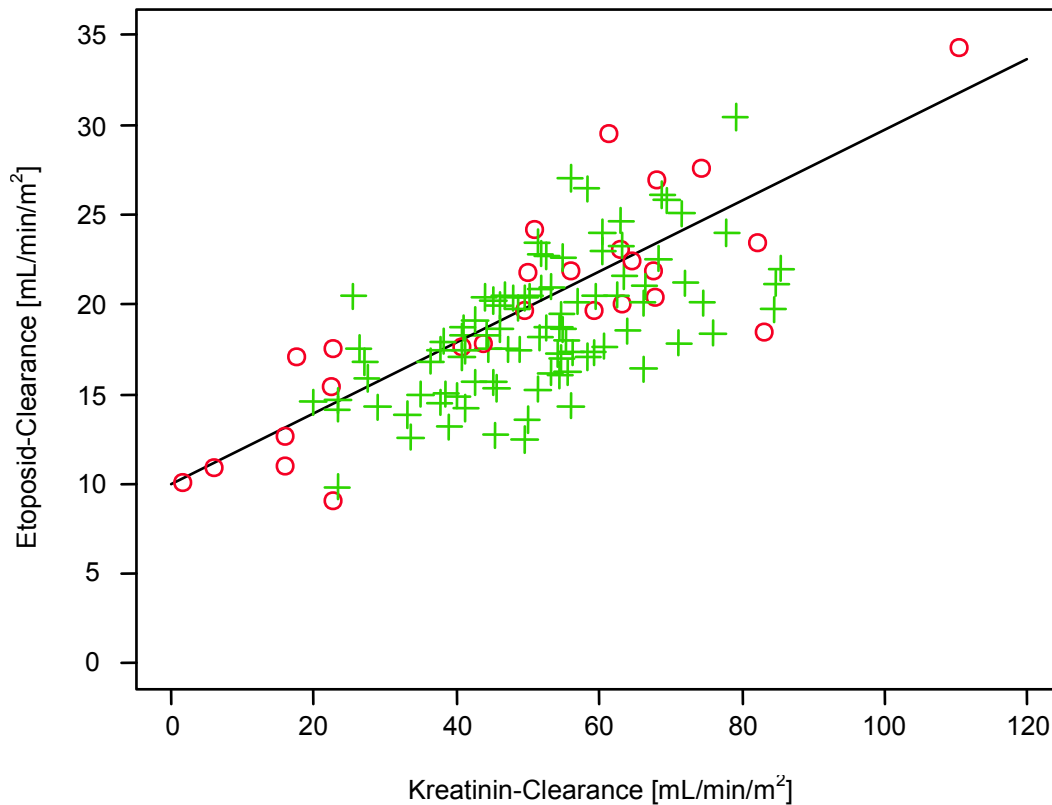


Abb. 6.1: Beziehung zwischen der Körperoberflächen (KOF)-normalisierten Etoposid-Clearance und der KOF-normalisierten Kreatinin-Clearance (CL_{KR}). Die Regressionsgerade und einige der Datenpunkte (○) stammen aus der Arbeit von D'Incalci et al. [149], die anderen Datenpunkte (+) stammen aus dieser Arbeit.

Obwohl mehrere Untersuchungen belegen, dass die KOF keinen Einfluss auf die PK von Etoposid hat, ist eine Dosierung nach KOF derzeit immer noch die gängige Methode zur Individualisierung der Etoposiddosierung [140, 150]. Die KOF konnte im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls nicht als Kovariate identifiziert werden. Die Abschätzungen für V_1 in der Literatur reichen von 5,5 bis 9,13 L (Tab. 6.1). Mit 9,24 L liegt der durch dieses Modell ermittelte Wert in der gleichen Größenordnung. Nur Krogh-Madsen et al. haben mit dem Geschlecht eine Kovariate für V_1 gefunden. Hinter dem Geschlecht verbirgt sich in der Regel eine ungleiche Verteilung der Körpergröße, sodass möglicherweise, analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit, auch Unterschiede in der Körpergröße der

Patienten die interindividuelle Variabilität im Verteilungsvolumen erklären könnten.

Tab. 6.1: Übersicht über ausgewählte Etoposid-PK-Modelle und deren Parameter.

Autoren	Anzahl der Kompartimente	Dosis	CL [L/h]	V1 [L]	Kovariateneinflüsse
Diese Arbeit	2	50 mg bis 600 mg/m ²	2,10	9,24	CL _{KR} auf CL und LBM auf V1
Freyer et al. [147]	2	120 mg/m ²	3,34	6,38	C _{KR} auf CL
Nguyen et al. [146]	2	20 bis 360 mg/m ²	2,99	5,50	C _{KR} und Gewicht, Albumin- und Proteinämie sowie Metastasen auf CL und KOF zur Skalierung der Verteilungsvolumina
You et al. [139]	2	120 mg/m ²	2,75	6,83	Ifosfamid und C _{KR} auf CL
Krogh-Madsen et al. [148]	2	100 mg/m ²	2,16	9,13	Leukozytenzahl und CL _{KR} auf CL und Geschlecht auf V1

C_{KR}: Kreatininkonzentration, CL_{KR}: Kreatinin-Clearance, LBM: Lean Body Mass (Magere Körpermasse), CL: Gesamtclearance, V1: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments

Ein möglicher Grund für die Unterschiede, insbesondere in Bezug auf die CL, könnten Arzneimittelinteraktionen durch nicht dokumentierte Arzneimittel sein, die während der Behandlung mit Etoposid verabreicht wurden und damit dessen PK beeinflussten. Auch die unterschiedlichen Zusammensetzungen der

Patientenkollektive, die sich hinsichtlich der malignen Erkrankung unterscheiden, könnten eine Erklärung für die abweichenden Werte liefern. Wie auch bei Freyer et al. und Nguyen et al. wurde für die Parameter CL und V1 jeweils eine intraindividuelle Variabilität (IIV) abgeschätzt. Die LBM wurde als Kovariate auf V1 identifiziert und scheint als Körpergrößendeskriptor plausibel zu sein. Zumindest im Modell von Nguyen et al. werden die Verteilungsvolumina über die KOF als einem Parameter für die Körpergröße skaliert [146]. Die η -Shrinkage-Werte für IIV_{CL} und IIV_{V1} betragen 0,28 bzw. 0,48. Damit überschreitet der Wert für die Variabilität von V1 die Marke von 0,3 [129]. Größere Shrinkage-Effekte können ein Hinweis auf mangelnde Informationen in den Daten bezüglich des Parameters oder auch falsche Kovariatenbeziehungen sein. In diesem Fall wurden die Variabilität und die Kovariate beibehalten, da durch deren Einschluss jeweils hochsignifikante Verbesserungen ($p \leq 0,001$) der Modellgüte in Bezug auf den objektiven Funktionswert (OFV) beobachtet werden konnten. Das mit dem Indexdatensatz erstellte PK-Modell ließ sich durch den Evaluierungsdatensatz bestätigen (siehe Abb. 5.1). Speziell die für die weiteren Untersuchungen wichtigen Dosierungsstufen von 100 und 140 mg/m² zeigten im Visual Predictive Check (VPC) eine gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und simulierten Daten, sodass hier von einer hinreichenden Prädiktivität des Modells ausgegangen werden kann.

Mit dem verwendeten Restfehlermodell konnten die Residuen gut beschrieben werden, jedoch ist die Übertragbarkeit des Modells auf andere Daten eingeschränkt, da der Restfehler spezifisch für die Studienorte der untersuchten Daten abgeschätzt werden musste. Ursache hierfür war möglicherweise die besonders hohe Qualität der durch Reif et. al. in Berlin erhobenen Daten, die sich in einem Restfehler von 13,9 % CV widerspiegelt. Die Restfehler der Anderen Studienorte lagen im Bereich von 21,1 - 24,9 % CV.

6.1.2 Optimale Entnahmezeitpunkte für ein TDM

Der Auswahl der möglichen Entnahmezeitpunkte für ein Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) mit Etoposid lag der Annahme zugrunde, dass die Patienten hospitalisiert sind und somit noch einige Zeit nach Ende der Infusion für Unter-

suchungen zur Verfügung stehen. Um die Durchführbarkeit der Untersuchung für das Pflegepersonal zu vereinfachen, wurden keine Schemata getestet, die unterschiedliche Entnahmezeiten an den drei aufeinanderfolgenden Behandlungstagen beinhalteten. Da die Belastung der Patienten möglichst gering gehalten werden sollte, wurden in der Simulation nicht mehr als vier Proben von einem Patienten zur Parameterabschätzung verwendet. Alle simulierten Etoposidkonzentrationen wurden zwischen einer und sechs Stunden nach Ende der Infusion gemessen. Unmittelbar nach Ende der Infusion wurden keine Messungen vorgenommen, weil dies aufgrund der noch ablaufenden Verteilungsvorgänge zu einer geringeren Präzision der abgeschätzten Parametern geführt hätte. In einem zeitlichen Abstand sollte sich zwischen den Kompartimenten ein Pseudo-Gleichgewichtszustand eingestellt haben, so dass ab einer Stunde nach Infusionsende Probenentnahmen simuliert werden konnten.

Die grundlegenden Voraussetzungen für die Durchführung eines TDM sind beim Etoposid gegeben, d.h. zum einen konnte in der pharmakokinetischen Analyse keine intraindividuelle Variabilität (IOV) zwischen den Zyklen festgestellt werden und zum anderen besteht ein Bedarf wegen der hohen Variabilität der CL und dem Auftreten von Neutropenien bei therapeutischen Dosen. Die Simulationen für 1000 Patienten eines Behandlungszyklus mit drei aufeinanderfolgenden Etoposiddosen von 100 mg/m^2 wurden jeweils für die 15 unterschiedlichen TDM-Entnahmeschemata durchgeführt. Für jedes Schema konnten der Bias und die Präzision für die individuell abgeschätzte CL und der damit verbundenen AUC bestimmt werden. Der relative Bias war bei keinem der Parameter größer als 5 %, jedoch fielen eine systematische positive Abweichung der CL und eine negative Abweichung der AUC auf. Die Abweichung trat bei allen Schemata auf und kann somit nicht auf Vorhersagefehler während bestimmter Verteilungsphasen zurückgeführt werden. Modellmissspezifikationen sowie ein Bias im Restfehlermodell scheiden ebenfalls als Ursache aus, da das Modell sowohl zur Abschätzung als auch zur Simulation der Daten verwendet wurde. Für die weitere Auswertung fiel dieser Fehler allerdings nicht ins Gewicht, da kein signifikanter Unterschied zwischen den wahren und den abgeschätzten Parametern gefunden wurde. Das ausgewählte Schema mit je einer Plasma-

probe sechs Stunden nach Infusionsende zeigte bei einem akzeptablen Bias von unter 5 % die höchste Präzision unter den 15 Varianten. Eine einmal tägliche Probenentnahme ließe sich, im Gegensatz zur mehrmaligen Abnahme, auch besser in den klinischen Alltag integrieren, da es mit einem geringeren Aufwand verbunden ist und der Patient nur einmal pro Behandlungstag zur Blutentnahme aufgesucht werden muss.

6.1.3 Pharmakodynamisches Modell

Die Behandlung der Bronchialkarzinompatienten in der KlinPharmCare-Studie erfolgte mit Etoposid in Kombination mit Cis- bzw. Carboplatin. Die drei Substanzen üben einen myelosuppressiven Effekt aus und können somit zu einer Neutropenie führen [101, 150, 151]. Der Verlauf dieser Toxizität konnte durch das Modell von Friberg et al. bereits für Etoposid und andere Chemotherapeutika beschrieben werden [101]. Der Effekt einer Kombinationstherapie von Etoposid mit Cis- oder Carboplatin wurde bisher noch nicht untersucht. In dieser Arbeit wurden die zytotoxischen Effekte, die durch Cis- bzw. Carboplatin verursacht wurden, jeweils zu dem von Etoposid addiert. Die Konzentrationen gingen für alle drei Substanzen linear in das Modell ein. Hier zeigte sich, dass die Zytotoxizität von Cisplatin mit $3,36 \mu\text{M}^{-1}$ wesentlich ausgeprägter ist im Vergleich zu Carboplatin, dessen zusätzlicher Einfluss bei $0,05 \mu\text{M}^{-1}$ lag (zum Vergleich: der Wert für Etoposid war mit $0,126 \mu\text{M}^{-1}$ angegeben). Diese Abstufung der myelosuppressiven Wirkung der Platinkomplexe spiegelt die höhere Reaktivität des Cisplatin wieder [151]. Die Prädiktivität des Modells wurde mittels VPC überprüft. Hierzu standen allerdings keine externen Daten aus einem Evaluierungsdatensatz zur Verfügung, sodass mit den selben Daten, die zur Modellierung verwendet wurden, auch die Evaluierung durchgeführt wurde. Der VPC zeigte, dass die Vorhersagefähigkeit insbesondere für den Nadir, gegeben war. Bei der Kombination von Etoposid mit Cisplatin wurde die Neutrophilenzahl nach einer Woche durch das Modell unterschätzt. In der Kombination von Etoposid mit Carboplatin gab es nach zwei Wochen einige gemessene Neutrophilenzahlen, die nicht im Bereich des 90% Prädiktionsintervalls lagen. Möglicherweise lässt sich diese Abweichung

wie auch die hohe Variabilität in den Daten durch zusätzliche medikamentöse Therapien erklären. Dazu zählt zum Beispiel die Gabe des Granulozyten-Kolonestimulierenden Faktors (G-CSF), über dessen mögliche Anwendung keine Informationen zur Verfügung standen. Insgesamt ermöglicht das Modell die Vorhersage des Verlaufs der neutrophilen Granulozytenzahl in Abhängigkeit von der Dosierung von Etoposid und Cis- oder Carboplatin.

6.1.4 Vergleich verschiedener Dosierungsstrategien

Die toxizitätsbasierten Simulationsstudien konnten zwar keine individualisierte Dosierungsstrategie identifizieren, die der KOF-basierten Dosierung von Etoposid in Bezug auf die Vermeidung von Grad 4-Neutropenie überlegen war, jedoch wurden in den Simulationen Regime identifiziert, die bei einem etwa vergleichbaren Ausmaß an Toxizität den Anteil an Unterdosierung verminderten, bzw. Unterdosierungen gänzlich vermieden. Wird die Ziel-AUC von Etoposid auf 254,8 mg·h/L festgelegt [139], ist weiterhin mit einem bestimmten Anteil an Patienten zu rechnen, die eine schwere Neutropenie erleiden. Im Vergleich zu 100 mg/m² Etoposid mit Cis- bzw. Carboplatin konnte die Ziel-AUC jeweils nur geringfügig über die AUC von 254,8 mg·h/L hinaus erhöht werden. Durch den etwas stärkeren zytotoxischen Effekt von Cisplatin fiel die Steigerung der Ziel-AUC in dieser Kombination noch etwas geringer aus. Daher zeigten sich in den Simulationen dieser Regime und der mit ihnen verglichenen Dosierungsschemata besonders viele unterdosierte Patienten. Da in der Gegenüberstellung mit dem CEV-Schema ein höherer Anteil an schwerer Neutropenie akzeptiert wurde, konnten in den vergleichenden Simulationen auch wiederum höhere Dosen eingesetzt werden, was weniger Patienten mit einer subtherapeutischen Exposition zur Folge hatte.

Die Berücksichtigung des Auftretens von Neutropenien in den simulierten Studien führte sowohl bei der Dosierung nach KOF als auch bei der Adaption nach Gurney et al. häufiger zu einer Dosisreduktion. Dies zeigte sich vor allem in wesentlich häufiger auftretenden Unterdosierungen im Vergleich zum TDM. Bei einem TDM ist wiederum ein höherer Anteil an Patienten mit einer Grad 4 Neutropenie zu beobachten. Da die KOF keinen Bezug zu den

pharmakokinetischen Parametern von Etoposid wie CL und AUC hatte, konnte mit einer pharmakokinetischen Dosierungsstrategie eine geringere Variabilität der Etoposidexposition erreicht werden. Dies ermöglichte letztlich die Einstellung auf eine Dosis, bei der sich in der Simulation keine Patienten mehr mit einer zu geringen AUC zeigten. Die Vermeidung einer Unterdosierung war das eigentliche Ziel der Dosisoptimierung, weil dadurch vermieden werden kann, dass ein Patient mit einer potentiell toxischen Dosis behandelt wird, ohne aber davon zu profitieren. In der Simulation wurde ein Anteil von bis zu 30 % an Patienten mit Grad 4 Neutropenie akzeptiert, da diese Wirkung mit der antitumoralen Wirksamkeit des Etoposids einhergeht und das Auftreten von chemotherapieassoziiierter Neutropenie als ein Indikator für ein Ansprechen der Therapie gesehen werden kann [150].

Wie in den Simulationen gezeigt wurde, ließ sich die Streuung der Arzneistoffexposition durch eine PK-basierte Dosisadaption einschränken, da die Exposition im Gegensatz zur KOF mit der CL korreliert [152]. Zudem besteht zwischen der AUC von Etoposid und dessen Wirkung ein Zusammenhang [28, 29, 38]. Eine präzisere Dosisberechnung anhand der individuellen CL wäre daher in der Lage, bei vielen Patienten Unterdosierungen von Etoposid zu vermeiden [153].

6.2 Methotrexat

6.2.1 Pharmakokinetisches Modell

Wie bereits bei früher publizierten MTX-Populations-PK-Modellen [154–157] wurde ein Zwei-Kompartiment-Modell verwendet, um die MTX-Konzentrationen zu beschreiben. Berücksichtigt man die Normalisierung der Parameter auf die KOF, liegen die PK-Parameter aus dieser Arbeit im Bereich der in der Literatur berichteten Werte (Tab. 6.2). Für die Parameter CL, V1 und Q konnte eine interindividuelle Variabilität (IIV) abgeschätzt werden. Die η -Shrinkage-Werte lagen dabei unter 0,3. Die Serumkreatininkonzentration (C_{KR}) bzw. die daraus abgeleitete Nierenfunktion, wurde als signifikante Kovariate der Gesamtclearance (CL) identifiziert. Dies bestätigen mehrere wissenschaftliche Veröffentlichungen [154, 155, 158]. Das anhand des Indexdatensatzes erstellte

PK-Modell konnte durch den Evaluierungsdatensatz validiert werden (siehe Abb. 5.10).

Tab. 6.2: Übersicht über ausgewählte Methotrexat PK-Modelle und deren Parameter.

Autoren	Anzahl der Kompartimente	Dosis [g/m ²]	CL [L/h]	V1 [L]	Kovariatoreinflüsse
Diese Arbeit	2	1 – 5	6,7*	18,6*	C _{KR} auf CL
Falatos et al. [154]	2	1 – 8	7,1	25,1	Alter und C _{KR} auf CL
Min et al. [155]	2	1,5 – 9**	7,45	25,9	C _{KR} auf CL und Gewicht auf V1
Dupuis et al. [158]	3	18 – 20**	5,7 bis 6,7***	21,35 bis 22,63***	ALT und CL _{KR} auf CL und Größe, KOF und HB auf V1
Aumente et al. [156]	2	3	5,29	13,8	Alter und Gewicht auf CL und V1
Piard et al. [157]	2	5	8,79	24,2	Gewicht auf V1

C_{KR}: Kreatininkonzentration, CL_{KR}: Kreatinin-Clearance, ALT: Alanin-Aminotransferase, KOF: Körperoberfläche, HB: Hämoglobin, CL: Gesamtclearance, V1: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments, * pro m² KOF, ** Absolute Dosis in g, *** in Abhängigkeit von den Kovariaten

6.2.2 Pharmakodynamisches Modell

In der Literatur finden sich mehrere Hinweise darauf, dass die HCY-Exposition durch eine HDMTX-Therapie beeinflusst wird. Patienten, die mit MTX behandelt wurden, wiesen, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, signifikant erhöhte HCY-Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) auf [74]. Auch im Plasma konnten erhöhte HCY-Konzentrationen nachgewiesen werden [71, 159]. Zwi-

schen den MTX-Plasmakonzentrationen und den HCY-Konzentrationen, die jeweils 23 bzw. 44 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion abgenommen wurden, zeigte sich eine schwache positive Korrelation [76]. Um dieses Phänomen besser zu beschreiben und um HCY-Konzentrations-Zeit-Verläufe simulieren zu können, wurde eine Populations-PK/PD-Analyse durchgeführt, die unter Annahme eines indirekten Response-Modells die MTX- und HCY-Plasmakonzentrationen miteinander kombinierte.

In diesem Modell wurden die enzymatische Bildung von HCY und dessen Methylierung über die Methioninsynthase (MS) zu Methionin durch die HCY-Bildungs- (k_{in}) bzw. die HCY-Eliminationsgeschwindigkeitskonstante (k_{out}) beschrieben. Da nur HCY-Konzentrationen vor MTX-Infusionsbeginn bzw. 23 und 42 Stunden nach Infusionsbeginn verfügbar waren, gab es keine Daten, die den HCY-Konzentrationsabfall beschrieben. Aus diesem Grund musste ein Modellparameter fixiert werden. Hierzu wurde E_{max} ausgewählt, da alle abgeschätzten Werte für diesen Parameter gegen 1 tendierten. Die Fixierung von E_{max} auf 1 zeigte keine signifikante Verschlechterung des Modells in Bezug auf den OFV.

Die konstante Bildung und Elimination von HCY führte zu einem Basiswert (HCY_{BL}), der individuell abgeschätzt wurde. Ähnlich wie in anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen HCY_{BL} und dem Patientenalter gezeigt werden [160, 161]. Ein zirkadianer Rhythmus für HCY [162] wurde im Modell nicht berücksichtigt, jedoch wurde eine intraindividuelle Variabilität (IOV) auf HCY_{BL} abgeschätzt. Die Verarmung an reduzierten Folaten aufgrund der reversiblen Inhibition der DHFR durch MTX und dessen intrazellulär gebildeten Polyglutamate [163] führt zu einer Kumulation von HCY. Der Vorgang wurde im Modell durch die Inhibition der Elimination von HCY (k_{out}) beschrieben. In den Gruppen der „Low-risk“ (LR)- und „Standard/High-risk“ (SHR)-Patienten wurde die HCY-Eliminationsrate (k_{out}) MTX-dosisabhängig jeweils auf 1,93 bzw. 0,99 % des k_{out} Ausgangswertes reduziert. Somit wurde die Umwandlung von HCY in Methionin für beide Gruppen fast komplett gehemmt. Daher konnten keine Unterschiede zwischen diesen Subpopulationen in Bezug auf die maxi-

male HCY-Plasmakonzentration gezeigt werden. Ein weiteres Ansteigen der HCY-Konzentrationen wurde anschließend durch die antagonisierende Wirkung der Folinat-Rescue-Therapie auf die Hemmung des HCY-Abbaus aufgehoben. Dies deckt sich mit früheren Forschungsergebnissen, die beschrieben, dass erhöhte HCY-Konzentrationen nach Beginn einer MTX-Behandlung bis zum Einsetzen der Folinat-Rescue-Therapie beobachtet wurden [71, 159].

6.2.3 Simulation des Folinat-Einflusses

Das PK/PD-Modell wurde dazu genutzt, je 1000 HCY-Konzentrations-Zeit-Profile für die LR- und SHR-Patienten während der HDMTX-Therapie zu simulieren. Dabei beschrieb das Modell aufgrund des verbleibenden systemischen MTX einen kontinuierlichen Anstieg der HCY-Konzentrationen nach Beendigung der MTX-Infusion. Der steilere Abfall der HCY-Konzentrationen bei den Simulationen mit Folinat-Rescue-Therapie ist plausibel, da sich der Speicher an reduzierten Folaten durch das exogen zugegebene Folinat wieder füllt und somit das Enzym MS wieder mehr HCY zu Methionin umsetzen kann. Als Folge daraus ist die simulierte AUC über dem HCY-Basiswert in der Gruppe mit Folinat-Rescue-Therapie gegenüber der Gruppe ohne Folinat signifikant reduziert. In den simulierten Studien endete die MTX-Applikation, wie im Protokoll vorgesehen, exakt 24 Stunden nach Beginn der Infusion und die Folinat-Rescue-Therapie wurde 18 Stunden später begonnen. Da in der LR-Gruppe das t_{\max} von HCY bereits vor dem Einsatz des Folinats erreicht wurde, konnte zwischen den simulierten t_{\max} -Werten mit und ohne Folinat kein Unterschied festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurde die t_{\max} des HCY in der SHR-Gruppe ohne Folinat nach dem Zeitpunkt der ersten Folinatgabe erreicht. Dementsprechend kam es in der Gruppe mit Folateinfluss zu einer früheren t_{\max} . Trotzdem wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den HCY C_{\max} -Werten mit und ohne Folinat-Rescue-Therapie festgestellt.

6.3 Rolle der Biomarker in PK/PD-Modellen

Die in dieser Arbeit untersuchten Biomarker ermöglichten die Simulation verschiedener klinischer Situationen. Die Darstellung der Neutrophilenzahl als

Biomarker nach einer Behandlung mit etoposidhaltiger Chemotherapie konnte mittels CTCAE-Kriterien direkt mit einer klinischen Ausprägung von Toxizität verknüpft werden [44]. Das dazugehörige Neutropenie-Modell wurde von Friberg et al. publiziert und war bereits Gegenstand ausführlicher Untersuchungen. Dabei konnte belegt werden, dass das Modell den Verlauf der neutrophilen Granulozytenzahl nach der Behandlung mit unterschiedlichen zytotoxischen Substanzen in ausreichender Genauigkeit beschreiben kann [96, 101, 164–166]. In Abschnitt 5.1.3 wurde gezeigt, dass eine Vorhersage des zeitlichen Verlaufs der Neutrophilenzahl auch nach der Behandlung von Bronchialkarzinompatienten mit Etoposid und Cis- oder Carboplatin möglich war. Das Biomarker-Modell stellte in diesem Fall ein Surrogat zur Quantifizierung der Toxizität nach der Simulation unterschiedlicher Regime dar. Durch die Einbeziehung weiterer Daten, z.B. Mortalität nach neutropeniebedingter Sepsis, könnte eine Verbindung des Biomarkers mit einem klinisch relevanten Endpunkt geschaffen werden.

Durch die Modellierung des Anstiegs der HCY-Konzentrationen in Folge der Inhibition der DHFR mit einem indirekten Response-Modell konnte zum ersten Mal ein quantitativer Zusammenhang zwischen der MTX-Dosis und der HCY-Exposition hergestellt werden (siehe Abschnitt 5.2.2). Damit erfüllt HCY per Definition die Anforderung an einen Biomarker, indem es ein objektiv messbares pharmakologisches Ansprechen auf eine therapeutische Intervention abbildet [87]. Im Gegensatz zur Neutropenie lässt sich über die Auswirkungen einer erhöhten HCY-Konzentration wenig aussagen, da bisher zwischen HCY und neurotoxischen Symptomen eine Beziehung vermutet wurde, aber ein quantitativer Zusammenhang zwischen HCY und dem Schweregrad der auftretenden Neurotoxizität trotz vieler Hinweise auf eine kausale Verbindung noch nicht gezeigt werden konnte [74–78]. Im Falle eines validierten quantitativen Zusammenhangs zwischen HCY und der Neurotoxizität, der es erlaubt, HCY als Surrogatendpunkt zu etablieren, könnte die durch die MTX-Therapie hervorgerufene Neurotoxizität mit Hilfe von HCY als Biomarker beschrieben und vorhergesagt werden.

In Zukunft könnten die Biomarker beider Modelle für die Vorhersage klinisch relevanter Ereignisse genutzt werden, um z.B. das Auftreten von neutropeniebedingter Sepsis oder die HCY-assoziierte Neurotoxizität zu verringern. Ein großer Vorteil der Einbeziehung von Biomarkern in PK/PD-Modelle ist, dass auch Informationen aus anderen Untersuchungen genutzt werden können, die eine Verbindung zwischen dem Biomarker und dem klinischen Endpunkt herstellen. Zunächst ließe sich die Beziehung zwischen Biomarker und klinischem Effekt unabhängig von der Arzneimitteltherapie betrachten. Der so festgestellte Zusammenhang könnte daraufhin möglicherweise in verschiedene PK/PD-Modelle integriert werden. So lassen sich durch den Einsatz von Biomarkermodellen Informationen aus verschiedenen Studien gemeinsam nutzen und durch Simulationen Toxizität oder weitere Arzneimittelwirkungen besser vorhersagen.

6.4 Anwendung und Limitation der Modelle

Wie bereits einleitend deutlich gemacht wurde, können PK/PD-Modelle zur Optimierung der Arzneimitteltherapie sowie zur Studienplanung eingesetzt werden. Die in dieser Arbeit entwickelten Modelle wurden zur Simulation unterschiedlicher klinischer Fragestellungen verwendet. Zum einen wurden für Etoposid unterschiedliche Dosierungsstrategien untersucht und zum anderen konnte der Einfluss von Folinat auf den HCY-Konzentrations-Zeit-Verlauf nach MTX-Therapie gezeigt werden. Hierbei wurden zum Teil vereinfachende Annahmen getroffen, die die Aussagekraft der Modelle limitieren. Für die Wirksamkeit von Etoposid sollte eine AUC von mindestens 254,8 mg·h/L erreicht werden, da dieser Wert, basierend auf den Untersuchungen von You et al., bei SCLC-Patienten mit einem verminderten Risiko bezüglich der Mortalität in Zusammenhang steht [139]. Durch diese eindimensionale Betrachtung werden jedoch weitere Aspekte der Etoposid-Pharmakodynamik vernachlässigt. Es ist bekannt, dass die Wirkung stark vom gewählten Applikationsschema abhängt. Bei einer Aufteilung auf mehrere Dosen an aufeinander folgenden Tagen wurde ein verbessertes Ansprechen beobachtet [28, 29, 38, 39, 42]. Dies könnte durch eine mechanistische Erweiterung des Modells unter Berücksichtigung der

einzelnen Mitosephasen besser adressiert werden. Darüber hinaus bleibt die Anwendung des Modells auf SCLC-Patienten beschränkt, da die Beziehung zwischen Etoposid-Exposition und klinischem Ansprechen für andere maligne Erkrankungen nicht bekannt ist. Mit solchen Daten ließe sich das Anwendungsspektrum des Etoposid-PK-Modells über die Indikation des Bronchialkarzinoms hinaus erweitern. Am besten geeignet für eine solche Auswertung wären klinische Endpunkte, aber auch Surrogatendpunkte bzw. potentielle Biomarker, wie beispielsweise die Tumorgrößenreduktion, können zur Charakterisierung der Expositions-Outcome-Beziehung von Etoposid herangezogen werden. Je nachdem, welche Daten verfügbar sind, könnten dann Überlebenszeit- oder Tumorwachstumsmodelle entwickelt werden, die abhängig von der Etoposid-PK Aussagen treffen könnten, welche Dosis bzw. Ziel-AUC für ein erwünschtes Ansprechen auf die Etoposid-Therapie nötig wäre. Des Weiteren können solche Modelle dazu dienen, frühzeitig Responder von potentiellen Non-Respondern zu unterscheiden. Erschwert werden solche Analysen durch die Anwendung von Etoposid in Kombination mit anderen Chemotherapeutika, die in Bezug auf den Endpunkt zu synergistischen Effekten führen könnten. Aussagen zur Wirksamkeit können daher nur auf die entsprechende Kombinationstherapie bezogen werden.

Durch die Anwendung des Modells zur Simulation des Toxizitätsverlaufs können maximal tolerierbare Dosen ermittelt werden. In diesem Modell wurde die Grad 4-Neutropenie als dosislimitierend angenommen. Es ist jedoch bekannt, dass gerade in einer Etoposid-Hochdosistherapie mit gleichzeitiger Stammzellretransfusion nicht mehr die Myelosuppression, sondern die Mukositis eine weitere Erhöhung der Dosis verhindert [39]. Um der klinischen Situation besser gerecht zu werden, müssten weitere unerwünschte Wirkungen in das Modell integriert werden. Auch die Auswirkungen auf das Überleben der Patienten sollte berücksichtigt werden. Ein möglicher Ansatz wäre, die Neutropenie als Biomarker für das Auftreten einer Sepsis zu verwenden. Ein solches integriertes PK/PD-Modell könnte daher neben der alleinigen Vorhersage des Nadirs weitere Auswirkungen einer Etoposid-Behandlung abschätzen.

Durch den spezifischen Wirkmechanismus von MTX in Bezug auf HCY sind in diesem Fall keine Wechselwirkungen mit anderen Chemotherapeutika zu erwarten. Aussagen bezüglich des Anstiegs der HCY-Konzentrationen sind damit für MTX auch in Kombination mit anderen Substanzen möglich. Genetische Deskriptoren, bzw. Informationen zum Phänotyp des Patienten bezüglich des HCY-Stoffwechsels, könnten weiter zur Verbesserung des Modells beitragen. In seiner derzeitigen Form kann das Modell nur den Konzentrationsanstieg des Biomarkers HCY in Abhängigkeit der MTX-Konzentrationen beschreiben. Gelänge es, eine quantitative Verbindung zwischen dem MTX-Biomarker-Modell und der HCY-assoziierten Neurotoxizität herzustellen, ließen sich im Rahmen der HDMTX-Therapie die beschriebenen unerwünschten Effekte sowohl über die Individualisierung der MTX- als auch der Folinatdosis reduzieren. Dabei sollte der erwünschte Effekt jedoch nicht außer Acht gelassen werden und eine entsprechende Erweiterung in das Modell integriert werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Hier könnte ebenfalls ein Überlebenszeitmodell verwendet werden, mit dem z.B. die progressionsfreie Überlebenszeit als Funktion des Konzentrations-Zeit-Verlaufs von MTX während der Chemotherapie in das Modell integriert werden könnte.

Bereits jetzt wird im Rahmen einer HDMTX-Therapie ein TDM durchgeführt, wobei lediglich die Clearance der Patienten anhand von Konzentrationsmessungen zum Ende der Infusion bestimmt wird. Überlegungen, das hier vorgestellte PK-Modell im Rahmen einer Bayes-Auswertung zur Dosisanpassung zu verwenden, wurden aufgrund der Tatsache verworfen, dass die intraindividuelle Variabilität (IOV) die interindividuelle Variabilität (IIV) übersteigt. Ein großer Teil der Parametervariabilität wird sich also über ein TDM nicht klären lassen [122]. Aus diesem Grund kann die Anwendung eines TDM bei MTX grundsätzlich hinterfragt werden.

Der Einsatz eines TDM während einer Etoposid-Therapie kann anhand der gewonnenen Erfahrung aus dieser Arbeit jedoch grundsätzlich als sinnvoll angesehen werden. Ein Nachteil für die breite Verwendung dieses Etoposid-PK-Modells ist allerdings das Restfehlermodell, das zur Zeit studienspezifisch

ist. Hierdurch beschränkt sich die Anwendung des Modells vorerst auf Simulationen ohne Einbeziehung des Restfehlers. Für Bayes-Abschätzungen, wie bei einem TDM, müsste das Fehlermodell allgemeingültig sein, da es sich sonst nur für die Analyse von Daten eignet, die unter den gleichen Bedingungen generiert wurden wie in dieser Untersuchung.

Das Etoposid-PK-Modell hat sich in der Vorhersage von Konzentrationen für einen breiten Dosierungsbereich bewährt und wurde für unterschiedliche Patientenpopulationen entwickelt. Da keine der untersuchten Populationen Kinder oder junge Erwachsenen enthielt, wurde diese Altersgruppe nicht im Modell berücksichtigt. In der Literatur wird zwar berichtet, dass sich die PK von Etoposid zwischen Kindern und Erwachsenen kaum unterscheidet, jedoch gilt dies nur, wenn die Parameter entsprechend der KOF normalisiert wurden [46, 167]. Außerdem wurde die CL_{KR} , die als Kovariate in die Berechnung der Clearance mit eingeht, nach der Formel von Cockcroft und Gault berechnet, die wiederum nur für Erwachsene Gültigkeit besitzt [115]. Für eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen müsste das Modell daher entsprechend erweitert werden. Geeignet hierfür wäre z.B. die Gleichung zur Berechnung der Nierenfunktion für Kinder nach Schwartz et al. [168].

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Etoposid und Methotrexat (MTX) sind Chemotherapeutika, die zur Behandlung unterschiedlicher maligner Erkrankungen eingesetzt werden [23, 29, 38, 39, 65]. Bei beiden tritt teilweise schon bei therapeutischen Dosierungen schwere Toxizität auf. Eine genauere Erforschung der Ursachen und der Dosis-Effekt-Beziehungen, die zum Auftreten von unerwünschten Wirkungen führen, sind daher von großer Bedeutung. In dieser Arbeit wurden PK/PD-Modelle etabliert, die prinzipiell für die Untersuchung dieser Fragestellungen geeignet sind.

Die im klinischen Alltag etablierte Verwendung der Körperoberfläche (KOF) zur Individualisierung der Dosis von Etoposid, die bereits in anderen Untersuchungen in Frage gestellt wurde, wird auch durch diese Arbeit nicht unterstützt [152]. Aus diesem Grund bestand die Herausforderung darin, durch verschiedene Simulationsstudien nach Alternativstrategien zu suchen. Die Simulationen der verschiedenen Dosierungsalgorithmen haben gezeigt, dass sich eine effektive Doseinstellung zur Vermeidung einer zu geringen Etoposidexposition nur durch ein TDM erreichen lässt. Dabei muss jedoch bei einem Anteil von 30 % der Patienten eine Grad 4-Neutropenie in Kauf genommen werden. Ein Vorteil in Bezug auf die Reduzierung des Anteils an unerwünschten Neutropenien gegenüber der KOF-bezogenen Dosierung lässt sich daher nicht zeigen.

Das hierzu entwickelte PK/PD-Modell zur Beschreibung der chemotherapie-assoziierten Neutropenie basierte nur auf den Daten von Bronchialkarzinompatienten, die mit einer Kombination aus Etoposid und Cis- bzw. Carboplatin behandelt wurden. Daher können anhand dieses Modells keine Aussagen über andere Patientenkollektive getroffen werden. Hierzu müssten weitere Studien in anderen Indikationsbereichen durchgeführt werden, um die Vorhersagefähigkeit des Biomarkermodells zu erweitern. Wesentlich verbessern ließe sich das Modell durch die Verknüpfung der Neutropenie als Biomarker mit dem Auftreten eines klinischen Endpunkts wie der Sepsis. Um den Nutzen dieser Modelle zu überprüfen, müssten prospektive randomisierte Studien durchgeführt werden, bei denen die Dosierungen nach KOF und TDM in ähnlicher Weise wie in dieser Arbeit verglichen werden. Hierzu wäre das optimierte Probenentnahmeschema

mit insgesamt drei Plasmaproben an den Behandlungstagen jeweils sechs Stunden nach Beendigung der Etoposidinfusion prinzipiell geeignet. In seiner jetzigen Form lässt sich das Etoposid-PK-Modell allerdings nicht auf andere Daten anwenden, da sich das Restfehlermodell, aufgrund von besonders guten Daten eines Studienzentrums, aus mehreren, separat abgeschätzten Restfehlern zusammensetzt. Um dieses Modell allgemein anwendbar zu machen, müsste das Restfehlermodell vereinheitlicht werden.

Weiter konnte in dieser Arbeit mit einem PK/PD-Modell ein quantitativer Zusammenhang zwischen dem Anstieg von Homocystein (HCY)-Konzentrationen und einer Hochdosis-MTX-Behandlung beschrieben werden. Da für die Erstellung des indirekten Response-Modells nur HCY-Konzentrationen in der ansteigenden Phase zur Verfügung standen, ließen sich nicht alle erforderlichen Parameter abschätzen, sodass für das Modell vereinfachende Annahmen getroffen werden mussten. Durch Untersuchungen, die auch sinkende HCY-Konzentrationen berücksichtigen, könnte das Modell verbessert werden. Die durchgeführten Simulationen zeigten vor allem eine Beeinflussung der Homocysteinexposition nach Folinatgabe. Das Ergebnis beruht jedoch wiederum auf dem mangels Informationen vereinfachten Modell und sollte mit weiteren Daten zur Homocystein-Elimination bestätigt werden. Zusätzlich könnte das Modell durch den Einschluss von genetischen Deskriptoren der MTX- und HCY-Konzentrations-Zeit-Profile erweitert werden. Da anzunehmen ist, dass HCY eine Rolle in der HDMTX-induzierten Neurotoxizität spielt, könnte das Modell zudem dabei helfen, die MTX- und HCY-Konzentrationen mit der klinischen Neurotoxizität zu verknüpfen, z.B. indem der Schweregrad der Neurotoxizität auf Grundlage der individuellen HCY-Exposition und/oder pharmakodynamischen Parametern wie der Homocysteinausgangskonzentration vorhergesagt wird. Andererseits sollte auch der Einfluss des MTX auf die progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten mit einbezogen werden, um neben der Vermeidung von Neurotoxizität gleichsam mögliche Unterdosierungen zu vermeiden.

Durch die Modellierung von Biomarkern der chemotherapieassoziierten Toxizität für Etoposid und MTX war es möglich, klinische Studien zu simulieren und mögliche Anwendungen aufzuzeigen. Durch vereinfachende Annahmen aufgrund von fehlenden Informationen sind die Aussagen der Modelle in ihrer jetzigen Form limitiert, können jedoch zur Generierung von Arbeitshypothesen für zukünftige Untersuchungen genutzt werden. Denkbar wären die weitere Erforschung von Dosis-Effektbeziehungen oder die Entwicklung neuer Dosierungsstrategien für diese Arzneistoffe.

8. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Modellierung und Simulation des Verlaufs der therapeutischen Toxizität von Chemotherapeutika anhand von Biomarkern mit Hilfe von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellen.

Als erstes Chemotherapeutikum wurde Etoposid untersucht, unter dessen Therapie es häufig zu einer Neutropenie kommt. Für dieses Projekt standen Daten von insgesamt 141 Patienten mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen und verschiedenen Therapieregimen aus vier Studienzentren zur Verfügung, die mit Hilfe eines Populationsansatzes (NONMEM[®]) ausgewertet wurden. Zur Beschreibung der Pharmakokinetik von Etoposid eignete sich ein Zwei-Kompartiment-Modell am besten. Jeder Studienort wurde mit einem eigenen Restfehler berücksichtigt. Bei 81 der untersuchten Patienten wurde Etoposid zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms eingesetzt. Für diese Patienten lagen zusätzlich Informationen zum zeitlichen Verlauf ihrer Neutrophilenzahl vor. Durch Integration eines Neutropenie-Modells konnte der Verlauf der absoluten Neutrophilenzahl und damit die Hämatotoxizität von Etoposid in Kombination mit Cis- bzw. Carboplatin beschrieben werden. Dieses kombinierte Modell wurde anschließend dazu verwendet, anhand von Simulationen der Neutrophilenzahl als Biomarker für die Etoposid-assoziierte Toxizität und einer minimalen Etoposid-AUC von 254,8 mg·h/L einen in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit optimierten Dosierungsalgorithmus zu entwickeln. Dabei wurden die Körperoberflächen-basierte und eine Neutropenie-basierte Dosierung mit einem TDM verglichen. Für das TDM wurden zuvor mit Hilfe einer Simulationsstudie optimale Probenentnahmezeitpunkte ermittelt. Bei einem simulierten TDM mit einer Kombination aus Etoposid und Carboplatin zeigte sich, dass die Vermeidung von subtherapeutischen Dosen am ehesten gewährleistet war.

In einem zweiten Projekt wurde der Anstieg der Homocysteinkonzentrationen in Folge einer Chemotherapie mit Methotrexat untersucht. Erhöhte Homocysteinkonzentrationen werden mit einer Methotrexat-assoziierten Neurotoxizität in Verbindung gebracht. Basierend auf den Plasmakonzentrationen von

Methotrexat und Homocystein von 494 Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die im Rahmen der TOTAL XV-Studie mit hoch dosiertem Methotrexat behandelt worden waren, wurde mit NONMEM[®] ein pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Modell entwickelt. Dafür wurden verschiedene Kompartiment- und indirekte Response-Modelle untersucht. Die Pharmakokinetik von Methotrexat konnte am besten mit einem Zwei-Kompartiment-Modell, die Homocysteinkonzentrationen mit Hilfe eines indirekten Response-Modells beschrieben werden. Die Hemmwirkung von Methotrexat auf die Elimination von Homocystein wurde mit einem E_{max} -Modell integriert. Für die Homocysteinausgangskonzentration wurde eine Altersabhängigkeit festgestellt. Simulationen deuten darauf hin, dass durch eine Folinatgabe die Maximalkonzentrationen von Homocystein nicht beeinflusst werden kann, sich jedoch die Homocysteinexposition verringern lässt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PK/PD-Modelle von Etoposid und Methotrexat erfolgreich eingesetzt werden konnten, um die Veränderung entsprechender Biomarker (Neutrophilenzahl bzw. Homocysteinkonzentration) quantitativ zu beschreiben. Weiter konnten für beide Chemotherapeutika Simulationen der mit ihnen assoziierten Toxizität durchgeführt werden, mit denen Hinweise auf optimierte Dosierungsstrategien erhalten wurden und die als Grundlage für weitere Untersuchungen zur Dosis-Konzentrations-Effektbeziehung von Etoposid und Methotrexat dienen können.

9. Literaturverzeichnis

- [1] Ruddon RW. Cancer biology. 4. Auflage. New York, Oxford: Oxford University Press; 2007.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57–70.
- [3] Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893–917.
- [4] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69–90.
- [5] Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10–30.
- [6] Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010; 64:e1.
- [7] Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:149S.
- [8] Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005; 117:294–9.
- [9] van Meerbeeck JP, Fennell DA, Ruyscher DKM de. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378:1741–55.
- [10] Cooper S, Spiro SG. Small cell lung cancer: treatment review. *Respirology* 2006; 11:241–8.

- [11] Schwab M (Hrsg.). *Encyclopedia of cancer*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008.
- [12] Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res* 1984; 44:5940–58.
- [13] Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer* 2012; 48:1299–311.
- [14] Sugimura H, Yang P. Long-term survivorship in lung cancer: a review. *Chest* 2006; 129:1088–97.
- [15] Lee N, Park H, Won J, Hong D, Uh S, Lee S et al. Randomized, multi-center phase II trial of docetaxel plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res Treat* 2005; 37:332–8.
- [16] Chu Q, Vincent M, Logan D, Mackay JA, Evans WK. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005; 50:355–74.
- [17] Lam K, Mok TS. Targeted therapy: an evolving world of lung cancer. *Respirology* 2011; 16:13–21.
- [18] Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past, present, and future. *Curr Oncol Rep* 2010; 12:327–34.
- [19] Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Current Chemoradiotherapy Treatment Paradigms. *Oncologist* 2010; 15:187–95.
- [20] Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83:8–15.

-
- [21] Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30:23–36.
- [22] Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339:605–15.
- [23] Pui C, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354:166–78.
- [24] Finley RS. Overview of targeted therapies for cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:S4-10.
- [25] Kim JA. Targeted therapies for the treatment of cancer. *Am J Surg* 2003; 186:264–8.
- [26] Goodsell DS. The molecular perspective: methotrexate. *Stem Cells* 1999; 17:314–5.
- [27] Figg WD, McLeod HL. *Handbook of anticancer pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Oxford: Blackwell; 2004.
- [28] Slevin ML. The clinical pharmacology of etoposide. *Cancer* 1991; 67:319–29.
- [29] Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer* 1998; 34:1514–21.
- [30] Keller-Juslén C, Kuhn M, Stähelin H, Wartburg A von. Synthesis and antimitotic activity of glycosidic lignan derivatives related to podophyllotoxin. *J Med Chem* 1971; 14:936–40.
- [31] Arnold AM. Podophyllotoxin derivative VP 16-213. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 3:71–80.

- [32] Kalwinsky DK, Look AT, Ducore J, Fridland A. Effects of the epipodophyllotoxin VP-16-213 on cell cycle traverse, DNA synthesis, and DNA strand size in cultures of human leukemic lymphoblasts. *Cancer Res* 1983; 43:1592–7.
- [33] Long BH, Musial ST, Brattain MG. Comparison of cytotoxicity and DNA breakage activity of congeners of podophyllotoxin including VP16-213 and VM26: a quantitative structure-activity relationship. *Biochemistry* 1984; 23:1183–8.
- [34] Sinha BK, Haim N, Dusre L, Kerrigan D, Pommier Y. DNA strand breaks produced by etoposide (VP-16,213) in sensitive and resistant human breast tumor cells: implications for the mechanism of action. *Cancer Res* 1988; 48:5096–100.
- [35] Ross W, Rowe T, Glisson B, Yalowich J, Liu L. Role of topoisomerase II in mediating epipodophyllotoxin-induced DNA cleavage. *Cancer Res* 1984; 44:5857–60.
- [36] Osheroff N. Topoisomerase Poisons: Harnessing the Dark Side of Enzyme Mechanism. *J Biol Chem* 1995; 270:21429–32.
- [37] Walker PR, Smith C, Youdale T, Leblanc J, Whitfield JF, Sikorska M. Topoisomerase II-reactive chemotherapeutic drugs induce apoptosis in thymocytes. *Cancer Res* 1991; 51:1078–85.
- [38] Hainsworth JD, Greco FA. Etoposide: twenty years later. *Ann Oncol* 1995; 6:325–41.
- [39] Hande KR. Topoisomerase II inhibitors. *Update Cancer Ther* 2008; 3:13–26.
- [40] Loehrer PJ. Etoposide therapy for testicular cancer. *Cancer* 1991; 67:220–4.

- [41] Fleischhack G, Reif S, Hasan C, Jaehde U, Hettmer S, Bode U. Feasibility of intraventricular administration of etoposide in patients with metastatic brain tumours. *Br J Cancer* 2001; 84:1453–9.
- [42] Liu WM, Joel SP. The schedule-dependent effects of etoposide in leukaemic cell lines: a function of concentration and duration. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51:291–6.
- [43] Slevin ML, Clark PI, Joel SP, Malik S, Osborne RJ, Gregory WM et al. A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of etoposide in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1333–40.
- [44] Seeber S (Hrsg.). *Therapiekonzepte Onkologie*. 4. Auflage. Berlin: Springer; 2003.
- [45] Sandoval C, Pui CH, Bowman LC, Heaton D, Hurwitz CA, Raimondi SC et al. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol* 1993; 11:1039–45.
- [46] Groninger E, Proost J, Graaf S de. Pharmacokinetic studies in children with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 52:173–97.
- [47] Liu B, Earl HM, Poole CJ, Dunn J, Kerr DJ. Etoposide protein binding in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36:506–12.
- [48] Wen Z, Tallman MN, Ali SY, Smith PC. UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 is the principal enzyme responsible for etoposide glucuronidation in human liver and intestinal microsomes: structural characterization of phenolic and alcoholic glucuronides of etoposide and estimation of enzyme kinetics. *Drug Metab Dispos* 2006; 35:371–80.
- [49] Relling MV, Nemeč J, Schuetz EG, Schuetz JD, Gonzalez FJ, Korzekwa KR. O-demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4. *Mol Pharmacol* 1994; 45:352–8.

[50] Zheng N. Plasma etoposide catechol increases in pediatric patients undergoing multiple-day chemotherapy with etoposide. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2977–85.

[51] Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948; 238:787–93.

[52] Miller DR. A tribute to Sidney Farber-- the father of modern chemotherapy. *Br J Haematol* 2006; 134:20–6.

[53] Johns DG, Lannotti AT, Sartorelli AC, Bertino JR. The relative toxicities of methotrexate and aminopterin. *Biochem Pharmacol* 1966; 15:555–61.

[54] Lefkowitz E, Papac RJ, Bertino JR. Head and neck cancer. 3. Toxicity of 24-hour infusions of methotrexate (NSC-740) and protection by leucovorin (NSC-3590) in patients with epidermoid carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1967; 51:305–11.

[55] Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C, Tan M, Meyer WH, Panetta JC et al. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100:1724–33.

[56] Takata R, Katagiri T, Kanehira M, Tsunoda T, Shuin T, Miki T et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. *Clin. Cancer Res* 2005; 11:2625–36.

[57] Graham ML, Shuster JJ, Kamen BA, Land VJ, Borowitz MJ, Camitta B et al. Changes in red blood cell methotrexate pharmacology and their impact on outcome when cytarabine is infused with methotrexate in the treatment of acute lymphocytic leukemia in children: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res* 1996; 2:331–7.

- [58] Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin. Cancer Res* 2004; 10:5643–6.
- [59] Rau T, Erney B, Göres R, Eschenhagen T, Beck J, Langer T. High-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia: impact of ABCC2 polymorphisms on plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:468–76.
- [60] Whitehead VM, Vuchich MJ, Cooley L, Lauer SJ, Mahoney DH, Shuster JJ et al. Translocations involving chromosome 12p11-13, methotrexate metabolism, and outcome in childhood B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 1998; 4:183–8.
- [61] Crom WR, Glynn AM, Abromowitch M, Pui C, Dodge R, Evans WE. Use of the automatic interaction detector method to identify patient characteristics related to methotrexate clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39:592–7.
- [62] Burton ME (Hrsg.). *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics*. 4. Auflage. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- [63] Hendel J, Nyfors A. Nonlinear renal elimination kinetics of methotrexate due to saturation of renal tubular reabsorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26:121–4.
- [64] Valerino D, Johns D, Zaharko D, Oliverio V. Studies of the metabolism of methotrexate by intestinal flora—I. *Biochem Pharmacol* 1972; 21:821–31.
- [65] Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen IJ, Aviner S, Steinmetz A et al. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol* 2000; 15:573–80.
- [66] Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy* 2003; 49:92–104.

[67] Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12:1176–81.

[68] Jaffe N, Takaue Y, Anzai T, Robertson R. Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment. *Cancer* 1985; 56:1356–60.

[69] Matsubayashi J, Tsuchiya K, Matsunaga T, Mukai K. Methotrexate-related leukoencephalopathy without radiation therapy: distribution of brain lesions and pathological heterogeneity on two autopsy cases. *Neuropathology* 2009; 29:105–15.

[70] Refsum H, Ueland PM, Kvinnsland S. Acute and long-term effects of high-dose methotrexate treatment on homocysteine in plasma and urine. *Cancer Res* 1986; 46:5385–91.

[71] Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 1991; 51:828–35.

[72] Becker A, Vezmar S, Linnebank M, Pels H, Bode U, Schlegel U et al. Marked elevation in homocysteine and homocysteine sulfinic acid in the cerebrospinal fluid of lymphoma patients receiving intensive treatment with methotrexate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45:504–15.

[73] Vezmar S, Schüsseler P, Becker A, Bode U, Jaehde U. Methotrexate-associated alterations of the folate and methyl-transfer pathway in the CSF of ALL patients with and without symptoms of neurotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:26–32.

[74] Quinn CT, Griener JC, Bottiglieri T, Hyland K, Farrow A, Kamen BA. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2800–6.

- [75] Surtees R, Clelland J, Hann I. Demyelination and single-carbon transfer pathway metabolites during the treatment of acute lymphoblastic leukemia: CSF studies. *J Clin Oncol* 1998; 16:1505–11.
- [76] Kishi S, Griener J, Cheng C, Das S, Cook EH, Pei D et al. Homocysteine, pharmacogenetics, and neurotoxicity in children with leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21:3084–91.
- [77] Stanger O, Fowler B, Piertz K, Huemer M, Haschke-Becher E, Semmler A et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:1393–412.
- [78] Bisschops RHC, van der Graaf Y, Mali WPTM, van der Grond J. Elevated levels of plasma homocysteine are associated with neurotoxicity. *Atherosclerosis* 2004; 174:87–92.
- [79] Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16:1712–22.
- [80] Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res* 2012; 4:413–22.
- [81] Braybrooke JP, Levitt NC, Joel S, Davis T, Madhusudan S, Turley H et al. Pharmacokinetic study of cisplatin and infusional etoposide phosphate in advanced breast cancer with correlation of response to topoisomerase IIalpha expression. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4682–8.
- [82] Schiel X, Hebart H, Kern WV, Kiehl MG, Sölch JP, Wilhelm S et al. Sepsis in neutropenia. *Ann Hematol* 2003; 82:S158–S166.

[83] Holford NH, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol Ther* 1982; 16:143–66.

[84] Derendorf H, Gramatté T, Schäfer G, Staab A. *Pharmakokinetik kompakt*. 3. Auflage. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2011.

[85] Cawello W (Hrsg.). *Parameter zur modellunabhängigen Pharmakokinetik: Standardisierung von Planung, Auswertung und Berichterstattung*. Aachen: Shaker; 1998.

[86] Jaehde U, Radziwill R, Kloft C (Hrsg.). *Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung*. 3. Auflage. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2010.

[87] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89–95.

[88] Schmitz G, Endres S, Götte D (Hrsg.). *Biomarker: Bedeutung für medizinischen Fortschritt und Nutzenbewertung*. Stuttgart, New York, NY: Schattauer; 2008.

[89] Jackson RC. Pharmacodynamic modelling of biomarker data in oncology. *ISRN Pharmacol* 2012; 2012:590626.

[90] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8:431–40.

[91] Carter BL. Blood pressure as a surrogate end point for hypertension. *Ann Pharmacother* 2002; 36:87–92.

[92] Peck CC, Barr WH, Benet LZ, Collins J, Desjardins RE, Furst DE et al. Opportunities for integration of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicokinetics in rational drug development. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:465–73.

[93] U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products; 2004 Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>.

[94] Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:275–91.

[95] Keizer RJ, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Pharmacodynamic biomarkers in model-based drug development in oncology. *Curr Clin Pharmacol* 2011; 6:30–40.

[96] Keizer RJ. Pharmacometrics in early clinical drug development. Wageningen: Ponsen & Looijen; 2010.

[97] Lalonde RL, Kowalski KG, Hutmacher MM, Ewy W, Nichols DJ, Milligan PA et al. Model-based Drug Development. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:21–32.

[98] Jubb AM, Oates AJ, Holden S, Koeppen H. Predicting benefit from anti-angiogenic agents in malignancy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:626–35.

[99] Holt D, Tett S, Wong SH (Hrsg.). Therapeutic Drug Monitoring: Clinical Guide. 3. Auflage. Abbott Laboratories; 2010.

[100] Bayes M, Price M. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. By the Late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. Communicated by Mr. Price, in a Letter to John Canton, A. M. F. R. S. *Philos Trans R Soc Lond* 1763; 53:370–418.

[101] Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol* 2002; 20:4713–21.

[102] Pui C, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360:2730–41.

[103] Reif S. Ansätze zur Optimierung der Chemotherapie mit Etoposid auf der Grundlage pharmakokinetischer Untersuchungen. Dissertation, Freie Universität Berlin. Aachen: Shaker; 2002.

[104] Höckel M. Dissertation in Vorbereitung, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

[105] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7:1748–56.

[106] Farina P, Marzillo G, D'Incalci M. High-performance liquid chromatography determination of 4'-demethyl-epipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethylidene beta-D-glucopyranoside) (VP 16-213) in human plasma. *J Chromatogr* 1981; 222:141–5.

[107] Stremetzne S, Jaehde U, Schunack W. Determination of the cytotoxic catechol metabolite of etoposide (3'O-demethyletoposide) in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 703:209–15.

[108] Reif S, Kingreen D, Kloft C, Grimm J, Siegert W, Schunack W et al. Bioequivalence investigation of high-dose etoposide and etoposide phosphate in lymphoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48:134–40.

[109] Masson E, Relling MV, Synold TW, Liu Q, Schuetz JD, Sandlund JT et al. Accumulation of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts is a determinant of antileukemic effects in vivo. A rationale for high-dose methotrexate. *J Clin Invest* 1996; 97:73–80.

-
- [110] Albertioni F, Rask C, Eksborg S, Poulsen JH, Pettersson B, Beck O et al. Evaluation of clinical assays for measuring high-dose methotrexate in plasma. *Clin Chem* 1996; 42:39–44.
- [111] Synold TW, Relling MV, Boyett JM, Rivera GK, Sandlund JT, Mahmoud H et al. Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 1994; 94:1996–2001.
- [112] Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ. NONMEM User's Guide (1989 - 2009). Ellicott City, MD, USA: Icon Development Solutions; 2009.
- [113] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2010. Available from: URL:<http://www.R-project.org/>.
- [114] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17:863–71.
- [115] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41.
- [116] Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64:115–22.
- [117] Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1980; 8:553–71.
- [118] Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J Pharm Sci* 1982; 71:1344–8.
- [119] Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1702–6.

[120] Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. 2. Auflage. Boston: Springer Science+Business Media LLC; 2011.

[121] Beal SL. Computation of CV's from OMEGA; 1997 Verfügbar unter: <http://www.cognigencorp.com/nonmem/nm/98sep261997.html>.

[122] Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. J Pharmacokinet Biopharm 1993; 21:735–50.

[123] Karlsson MO, Beal SL, Sheiner LB. Three new residual error models for population PK/PD analyses. J Pharmacokinet Biopharm 1995; 23:651–72.

[124] Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. Pharm Res 1998; 15:1463–8.

[125] Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN, Jonsson N. PsN-Toolkit--a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. Comput Methods Programs Biomed 2005; 79:241–57.

[126] Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 1999; 36:255–64.

[127] Wang Y. Derivation of various NONMEM estimation methods. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007; 34:575–93.

[128] Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. Ann Statist 1979; 7:1–26.

[129] Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. AAPS J 2009; 11:558–69.

[130] Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. Comput Methods Programs Biomed 1999; 58:51–64.

- [131] Hooker AC, Staatz CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm. Res.* 2007; 24:2187–97.
- [132] Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:17–20.
- [133] Holford N. The Visual Predictive Check - Superiority to Standard Diagnostic (Rorschach) Plots; Abstract 738. Pamplona, Spain; 2005. Verfügbar unter: <http://www.page-meeting.org/?abstract=738>.
- [134] Karlsson MO, Holford N. A Tutorial on Visual Predictive Checks; Abstract 1434. Marseille, France; 2008. Verfügbar unter: <http://www.page-meeting.org/?abstract=1434>.
- [135] Urien S, Lokiec F. Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:756–63.
- [136] Lindauer A, Eickhoff C, Kloft C, Jaehde U. Population pharmacokinetics of high-dose carboplatin in children and adults. *Ther Drug Monit* 2010; 32:159–68.
- [137] Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9:503–12.
- [138] Zandvliet AS. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation of the investigational anticancer agent indisulam. Wageningen: Ponsen & Looijen BV; 2007.
- [139] You B, Tranchand B, Girard P, Falandry C, Ribba B, Chabaud S et al. Etoposide pharmacokinetics and survival in patients with small cell lung cancer: a multicentre study. *Lung Cancer* 2008; 62:261–72.
- [140] Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996; 14:2590–611.

[141] Gao B, Klumpen H, Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4:1307–19.

[142] Fachinformation Eto-GRY; 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>.

[143] Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem* 2008; 54:559–66.

[144] Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21:457–78.

[145] Ciccolini J, Monjanel-Mouterde S, Bun S, Blanc C, Duffaud F, Favre R et al. Population pharmacokinetics of etoposide: application to therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2002; 24:709–14.

[146] Nguyen L, Chatelut E, Chevreau C, Tranchand B, Lochon I, Bachaud JM et al. Population pharmacokinetics of total and unbound etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41:125–32.

[147] Freyer G, Tranchand B, Ligneau B, Ardiet C, Souquet PJ, Court-Fortune I et al. Population pharmacokinetics of doxorubicin, etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer patients: results of a multicentre study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:315–24.

[148] Krogh-Madsen M, Bender B, Jensen MK, Nielsen OJ, Friberg LE, Honoré PH. Population pharmacokinetics of cytarabine, etoposide, and daunorubicin in the treatment for acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69:1155–63.

[149] D'Incalci M, Rossi C, Zucchetti M, Urso R, Cavalli F, Mangioni C et al. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res* 1986; 46:2566–71.

- [150] Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Shepherd F, Piantedosi FV, Cigolari S et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol* 2005; 6:669–77.
- [151] O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs. *Drugs* 2000; 59 Suppl 4:19–27.
- [152] Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002; 38:1677–84.
- [153] Joel SP, Shah R, Slevin ML. Etoposide dosage and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34:S69-75.
- [154] Faltaos DW, Hulot JS, Urien S, Morel V, Kaloshi G, Fernandez C et al. Population pharmacokinetic study of methotrexate in patients with lymphoid malignancy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58:626–33.
- [155] Min Y, Qiang F, Peng L, Zhu Z. High dose methotrexate population pharmacokinetics and Bayesian estimation in patients with lymphoid malignancy. *Biopharm Drug Dispos* 2009; 30:437–47.
- [156] Aumente D, Buelga DS, Lukas JC, Gomez P, Torres A, García MJ. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45:1227–38.
- [157] Piard C, Bressolle F, Fakhoury M, Zhang D, Yacouben K, Rieutord A et al. A limited sampling strategy to estimate individual pharmacokinetic parameters of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60:609–20.
- [158] Dupuis C, Mercier C, Yang C, Monjanel-Mouterde S, Ciccolini J, Fanciullino R et al. High-dose methotrexate in adults with osteosarcoma: a population pharmacokinetics study and validation of a new limited sampling strategy. *Anticancer Drugs* 2008; 19:267–73.

[159] Broxson EH, Stork LC, Allen RH, Stabler SP, Kolhouse JF. Changes in plasma methionine and total homocysteine levels in patients receiving methotrexate infusions. *Cancer Res.* 1989; 49:5879–83.

[160] Frick B, Schroecksnadel K, Neurauder G, Leblhuber F, Fuchs D. Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clin Biochem* 2004; 37:684–7.

[161] Semmler A, Moskau S, Stoffel-Wagner B, Weller M, Linnebank M. The effect of MTHFR c.677CT on plasma homocysteine levels depends on health, age and smoking. *Clin Invest Med* 2009; 32:E310.

[162] Bremner WF, Holmes EW, Kanabrocki EL, Hermida RC, Ayala D, Garbincius J et al. Circadian rhythm of serum total homocysteine in men. *Am J Cardiol* 2000; 86:1153-6, A9-10.

[163] Fry DW, Yalowich JC, Goldman ID. Rapid formation of poly-gamma-glutamyl derivatives of methotrexate and their association with dihydrofolate reductase as assessed by high pressure liquid chromatography in the Ehrlich ascites tumor cell in vitro. *J Biol Chem* 1982; 257:1890–6.

[164] Léger F, Loos W, Bugat R, MATHIJSEN R, GOFFINET M, Verweij J et al. Mechanism-based models for topotecan-induced neutropenia. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:567–78.

[165] Trocóniz IF, Garrido MJ, Segura C, Cendrós J, Principe P, Peraire C et al. Phase I dose-finding study and a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the neutropenic response of intravenous diflomotecan in patients with advanced malignant tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57:727–35.

[166] Puisset F, Alexandre J, Treluyer J, Raoul V, Roché H, Goldwasser F et al. Clinical pharmacodynamic factors in docetaxel toxicity. *Br J Cancer* 2007; 97:290–6.

[167] Palle J, Frost B, Britt-Marie F, Gustafsson G, Göran G, Hellebostad M et al. Etoposide pharmacokinetics in children treated for acute myeloid leukemia. *Anticancer Drugs* 2006; 17:1087–94.

[168] Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259–63.

Anhang

Anhang 1

Pharmakokinetik von Etoposid

Patientencharakteristika für den Index- und Evaluierungsdatensatz.

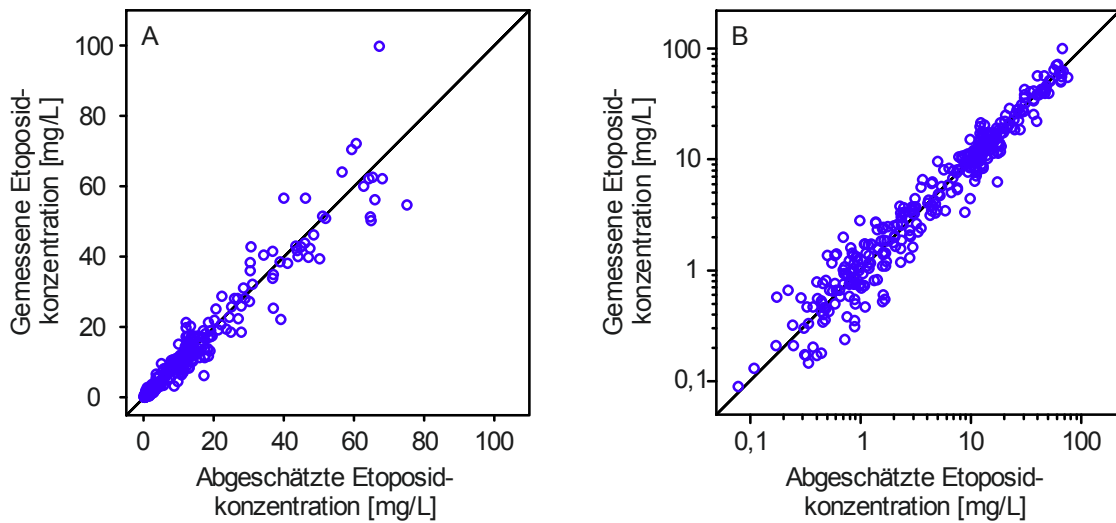
	Indexdatensatz (94 Patienten)		Evaluierungsdatensatz (47 Patienten)	
	Median	Bandbreite	Median	Bandbreite
Dosis [mg]	212,5	50,0 – 1320,0	216,0	50,0 – 1450,0
Dosis pro KOF [mg/m ²]	109,7	20,8 – 600,0	109,6	31,3 – 594,1
Körpergewicht [kg]	72,9	53,0 – 125,0	75,5	49,0 – 112,0
LBM [kg]	55,0	38,4 – 75,1	59,3	39,8 – 81,4
FFM [kg]	56,2	38,1 – 74,4	59,5	42,4 – 78,4
Körpergröße [cm]	173	148 – 195	176	159 – 196
BMI [kg/m ²]	25,1	17,5 – 42,8	24,4	17,3 – 34,4
KOF [m ²]	1,9	1,5 – 2,4	1,9	1,5 – 2,5
CL _{KR} [L/h]	5,8	2,0 – 10,5	6,3	2,7 – 10,9
Alter [Jahre]	59,3	20,0 – 82,8	58,0	23,5 – 76,0
Geschlecht (männlich / weiblich)	64 (68,1%) / 30 (31,9%)		39 (83,0%) / 8 (17,0%)	

KOF: Körperoberfläche, LBM: Lean body mass (Magere Körpermasse), KOF: Körperoberfläche, BMI: Body Mass Index, CL_{KR}: Kreatinin-Clearance

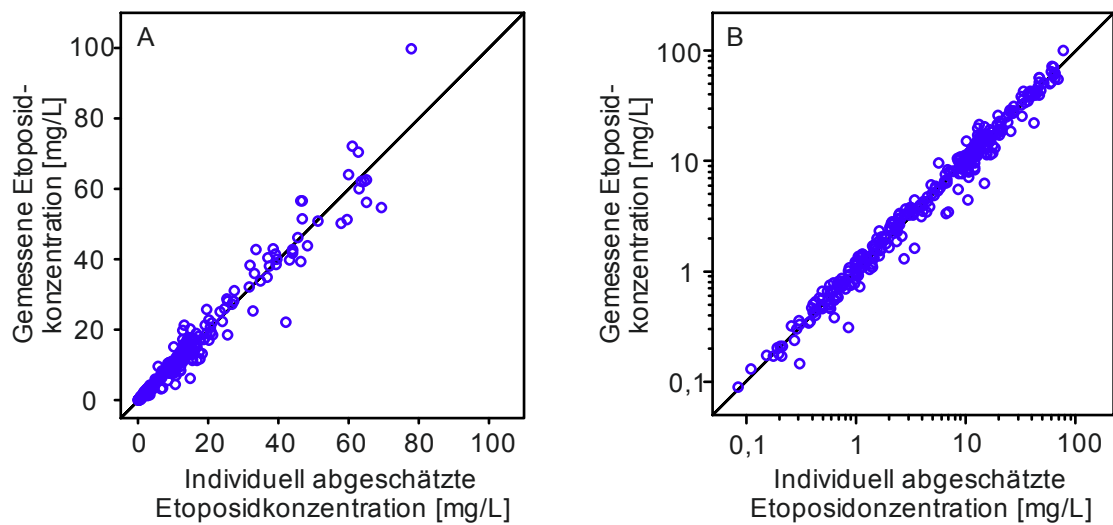
Entwicklung des PK-Modells von Etoposid.

Modell	IIV	Restfehler	Kovariaten	Parameter (f/z)	OFV
Strukturmodell					
1-KMP	—	Proportional	—	2/1	929,198
2-KMP	—	Proportional	—	4/1	850,394
3-KMP	—	Proportional	—	6/1	831,612
Statistikmodell					
2-KMP	CL	Proportional	—	4/2	607,725
2-KMP	V1	Proportional	—	4/2	761,543
2-KMP	Q	Proportional	—	4/2	850,399
2-KMP	V2	Proportional	—	4/2	833,912
2-KMP	CL, V1	Proportional	—	4/3	581,094
2-KMP	CL, Q	Proportional	—	4/3	587,839
2-KMP	CL, V2	Proportional	—	4/3	595,373
2-KMP	CL, V1, Q	Proportional	—	4/4	579,408
2-KMP	CL, V1, V2	Proportional	—	4/4	580,160
Restfehlermodell					
2-KMP	CL, V1	Proportional	—	4/3	581,094
2-KMP	CL, V1	Proportional ⁺	—	4/6	563,978
Kovariatenmodell					
2-KMP	CL, V1	Proportional ⁺	CL _{KR}	5/6	533,621
2-KMP	CL, V1	Proportional ⁺	CL _{KR} , LBM	6/6	506,124

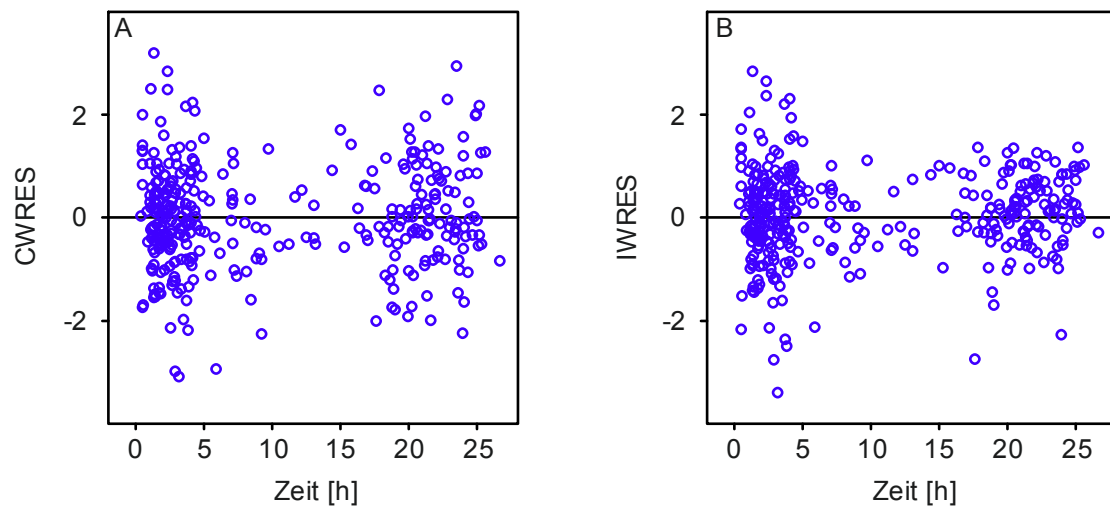
KMP: Kompartiment-Modell, IIV: Intraindividuelle Variabilität, f/z: feste und zufällige Effekte, OFV: objektiver Funktionswert (objective function value), CL: Gesamtclearance, Q: interkompartimentelle Clearance, V1: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments, V2: Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments, CL_{KR}: Kreatinin-Clearance, LBM: Lean Body Mass (Magere Körpermasse), +: proportionaler Fehler für jedes Studienzentrum

Darstellungen zur Güte des pharmakokinetischen Modells für Etoposid

Gemessene gegen abgeschätzten Etoposidkonzentrationen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.



Gemessene Konzentrationen gegen die individuell abgeschätzten Etoposidkonzentrationen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.



Konditional gewichtete Residuen (CWRES) gegen die Zeit nach Infusionsbeginn (A) und individuell gewichtete Residuen (IWRES) gegen die Zeit (B).

Anhang 2

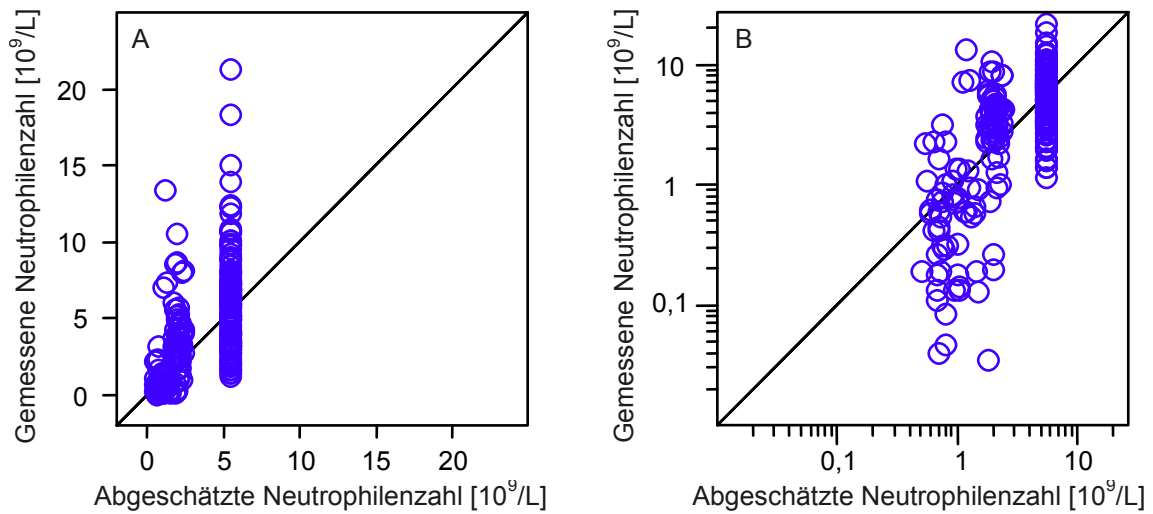
Pharmakodynamik von Etoposid

Entwicklung des PD-Modells von Etoposid.

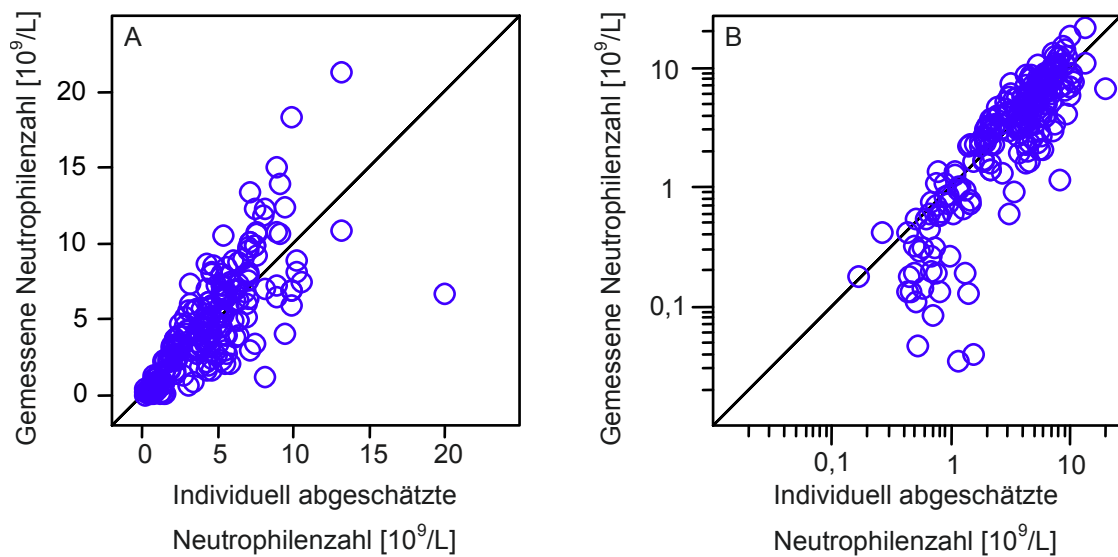
Effektverknüpfung	IIV	Restfehler	Parameter (f/z)	OFV
Alle linear	—	Kombiniert (proportional/additiv)	(2/0)	956,001
Etoposid $E_{max,i}$; Cisplatin und Carboplatin linear	—	Kombiniert (proportional/additiv)	(2/0)	955,238
Cisplatin $E_{max,i}$; Etoposid und Carboplatin linear	—	Kombiniert (proportional/additiv)	(3/0)	n.k.
Carboplatin $E_{max,i}$; Etoposid und Cisplatin linear	—	Kombiniert (proportional/additiv)	(3/0)	n.k.

IIV: Intraindividuelle Variabilität, f/z: feste und zufällige Effekte, OFV: objektiver Funktionswert (objective function value), n.k.: nicht kalkulierbar, da keine Konvergenz erreicht werden konnte

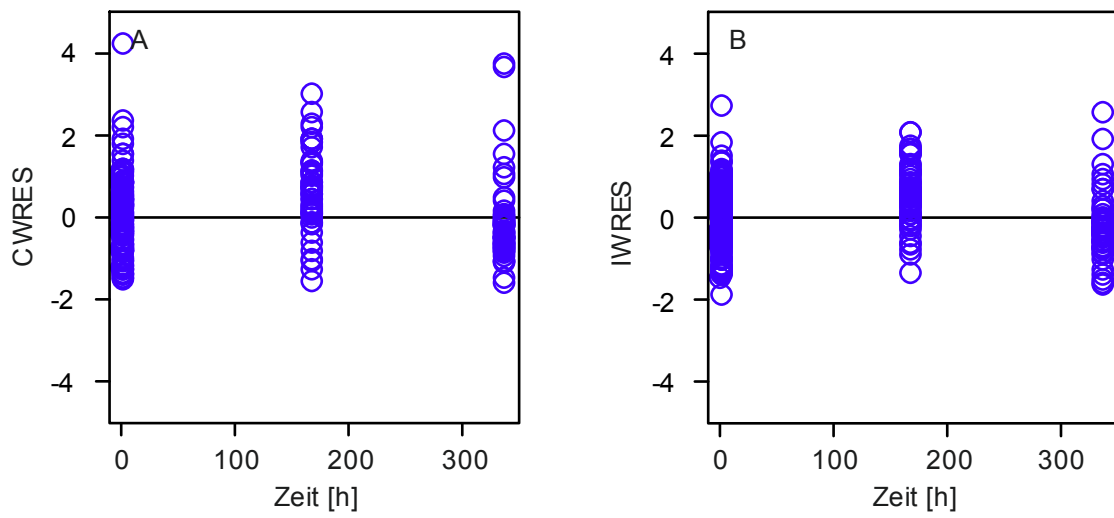
Darstellung zur Güte des pharmakodynamischen Modells für Etoposid



Gemessene gegen abgeschätzte Neutrophilenzahlen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.



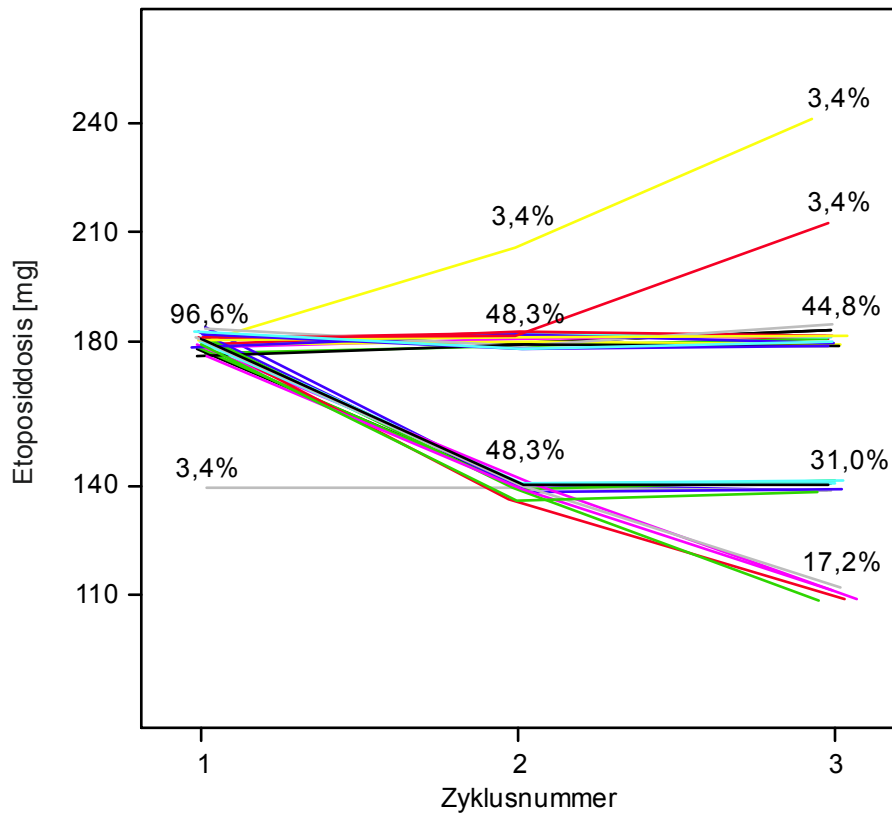
Gemessene gegen individuell abgeschätzte Neutrophilenzahlen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.

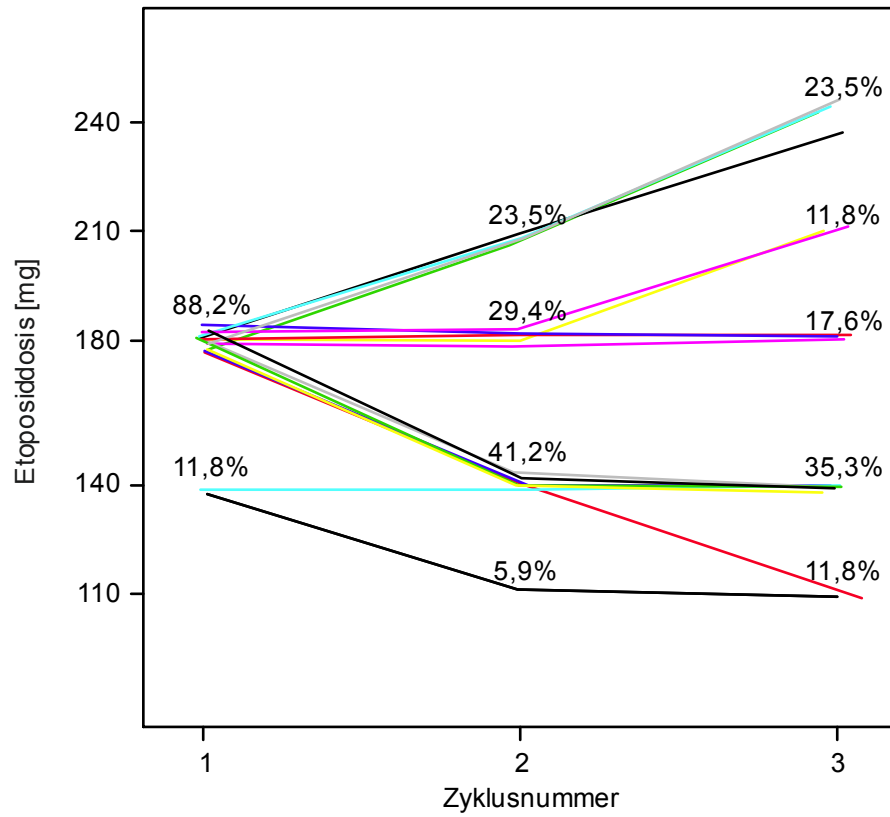


Konditional gewichtete Residuen (CWRES) gegen die Zeit nach Infusionsbeginn (A) und individuell gewichtete Residuen (IWRES) gegen die Zeit (B).

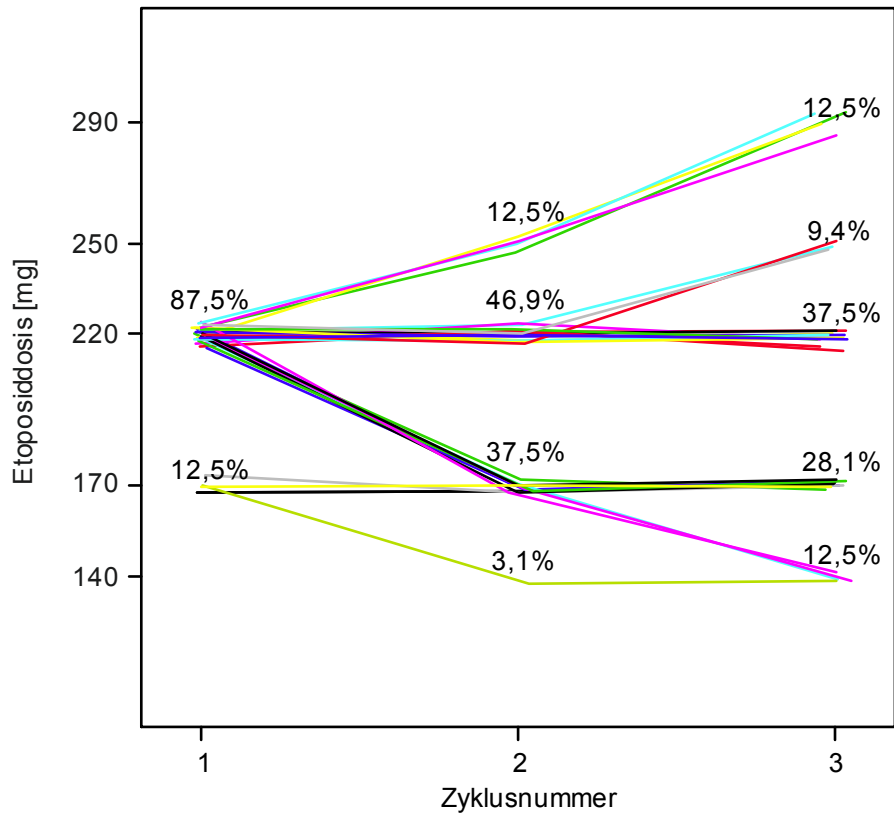
Übersicht über die in der simulierten Dosisanpassung nach Gurney et al. [140, 141] verwendeten Etoposiddosierungen. Jeder der simulierten Patienten wird durch eine farbige Linie repräsentiert. Die Prozentzahlen geben den Anteil an Patienten in der Dosierungsstufe des jeweiligen Zyklus wieder.

100 mg/m² Etoposid in Kombination mit Cisplatin



100 mg/m² Etoposid in Kombination mit Carboplatin

140 mg/m² Etoposid in Kombination mit Carboplatin



Anhang 3**Pharmakokinetik von Methotrexat***Patientencharakteristika für den Index- und Evaluierungsdatensatz.*

		Indexdatensatz (331 Patienten)		Evaluierungsdatensatz (163 Patienten)	
		Median	Bandbreite	Median	Bandbreite
	WIN	800	398 – 2983	785	444 – 2126
MTX- Dosis [mg]	CONS (LR)	2049	274 – 7187	1999	240 – 6293
	CONS (SHR)	4924	412 – 15524	4594	1261 – 14521
MTX- Dosis pro KOF [mg/m ²]	WIN	1000	847 – 1096	1003	946 – 1160
	CONS (LR)	2653	492 – 4610	2635	491 – 5626
	CONS (SHR)	4654	496 – 8580	4688	1797 – 8094
Serumkreatinin- konzentration [mg/dL]		0,4	0,1 – 1,2	0,4	0,1 – 1,1
KOF [m ²]		0,83	0,40 – 2,97	0,80	0,43 – 2,21
Körpergröße [cm]		114,1	68,1 – 192,6	109,2	72,5 – 198,9
Gewicht [kg]		22,0	7,8 – 160,1	19,6	8,8 – 95,7
Alter [Jahre]		5,42	1,03 – 18,85	4,95	1,02 – 18,73
Geschlecht (männlich / weiblich)		189 (57,1 %) / 142 (42,9 %)		87 (54,0 %) / 74 (46,0 %)	
Risikogruppe (LR / SHR)		175 (52,9 %) / 156 (47,1 %)		88 (54,0 %) / 75 (46,0 %)	

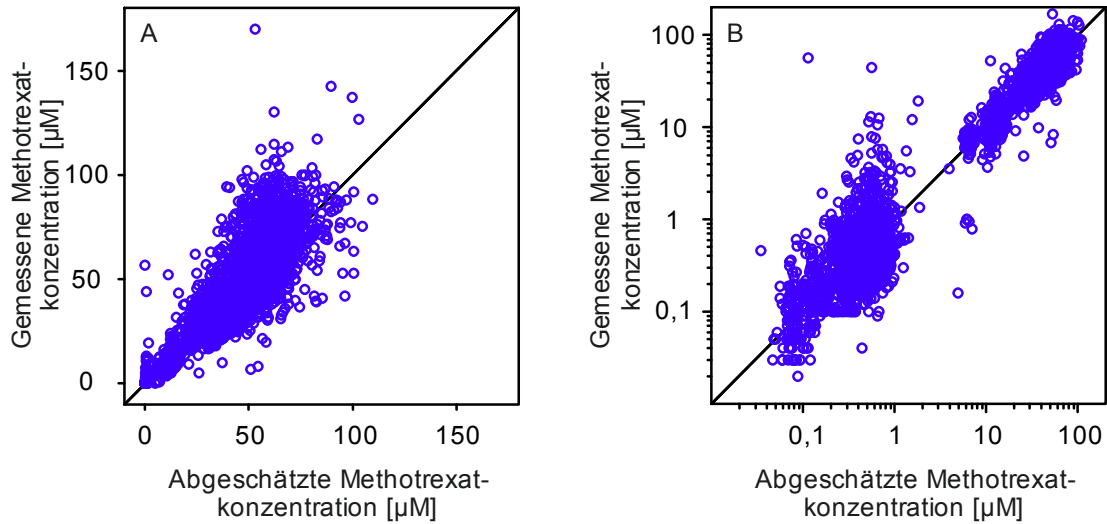
MTX: Methotrexat, KOF: Körperoberfläche, WIN: „Window“-Phase, CONS: Konsolidierungsphase, LR: Low-risk, SHR: Standard/High-risk

Entwicklung des PK-Modells von Methotrexat.

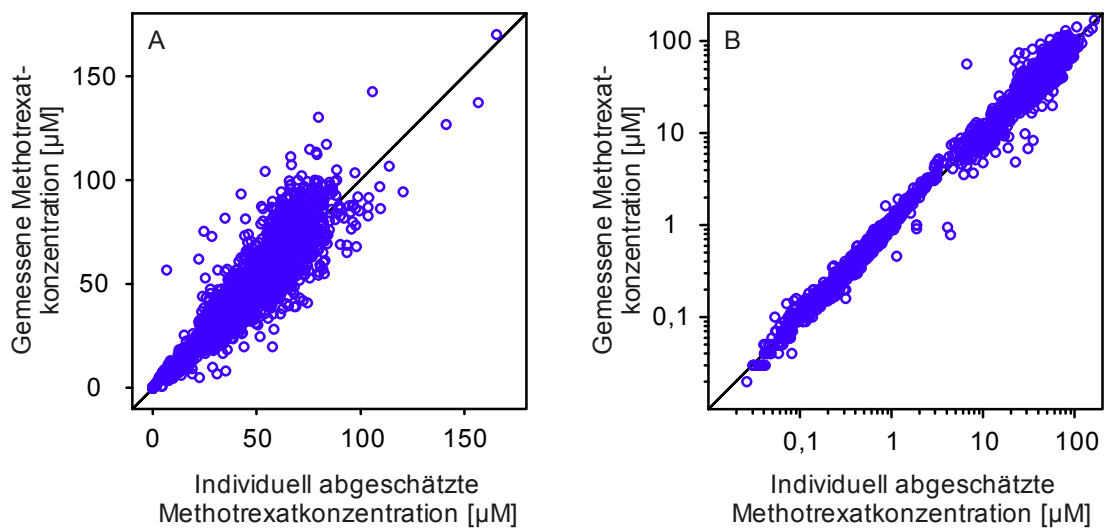
Modell	IIV	IOV	Restfehler	Kovariaten	Parameter (f/z)	OFV
Strukturmodell						
1-KMP	CL, V1		Exponentiell	—	2/3	75,655
2-KMP	—		Exponentiell	—	4/1	-1522,525
Statistikmodell						
2-KMP	—		Kombiniert	—	4/2	-2818,510
2-KMP	CL		Kombiniert	—	4/3	-3672,961
2-KMP	V1		Kombiniert	—	4/3	-2880,237
2-KMP	Q		Kombiniert	—	4/3	-3016,218
2-KMP	V2		Kombiniert	—	4/3	-3042,372
2-KMP	CL, V1		Kombiniert	—	4/4	-3697,625
2-KMP	CL, Q		Kombiniert	—	4/4	-3895,412
2-KMP	CL, V2		Kombiniert	—	4/4	-3939,577
2-KMP	CL, V1, V2		Kombiniert	—	4/5	-3958,218
2-KMP	CL, Q, V2		Kombiniert	—	4/5	-3928,323
2-KMP	CL, V1, Q		Kombiniert	—	4/5	-3997,568
2-KMP	alle		Kombiniert	—	4/6	-3958,216
2-KMP	CL, V1, Q	CL	Kombiniert	—	4/6	-4248,148
Kovariatenmodell						
2-KMP	CL, V1, Q	CL	Kombiniert	C _{KR}	5/6	-4517,019
2-KMP	CL, V1, Q	CL	Exponentiell	C _{KR}	5/5	-4560,310

IIV: interindividuelle Variabilität, IOV: intraindividuelle Variabilität, f/z: feste und zufällige Effekte, KMP: Kompartiment-Modell, CL: Gesamtklearance, Q: interkompartimentelle Clearance, V1: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments, V2: Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments, C_{KR}: Serumkreatininkonzentration, Kombiniert: Restfehler setzt sich zusammen aus einem exponentiellen und einem additiven Teil.

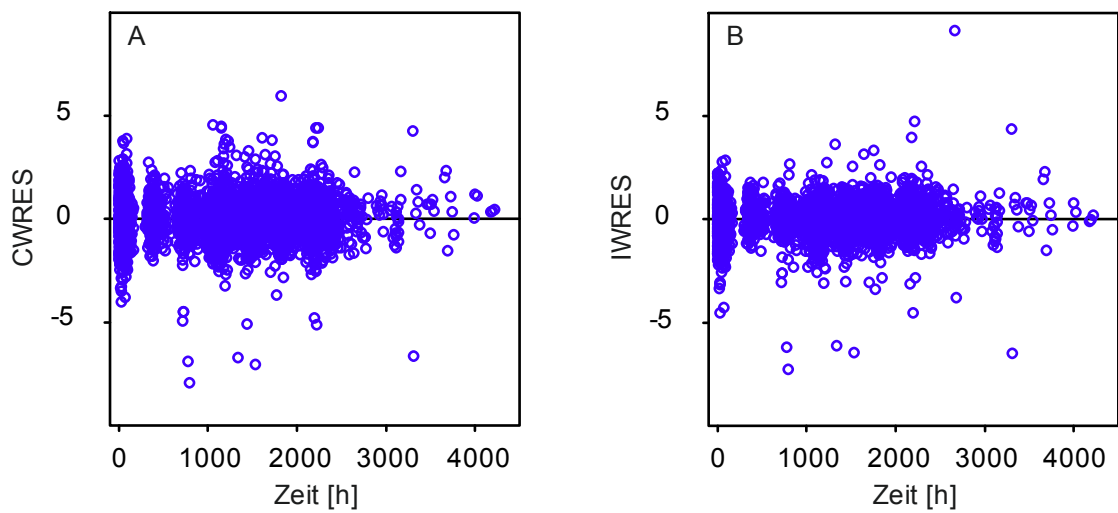
Darstellungen zur Güte des pharmakokinetischen Modells von Methotrexat



Gemessene gegen abgeschätzte Methotrexatkonzentrationen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.



Gemessene gegen individuell abgeschätzte Methotrexatkonzentrationen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.



Konditional gewichtete Residuen (CWRES) gegen die Zeit nach Infusionsbeginn (A) und individuell gewichtete Residuen (IWRES) gegen die Zeit (B).

Anhang 4

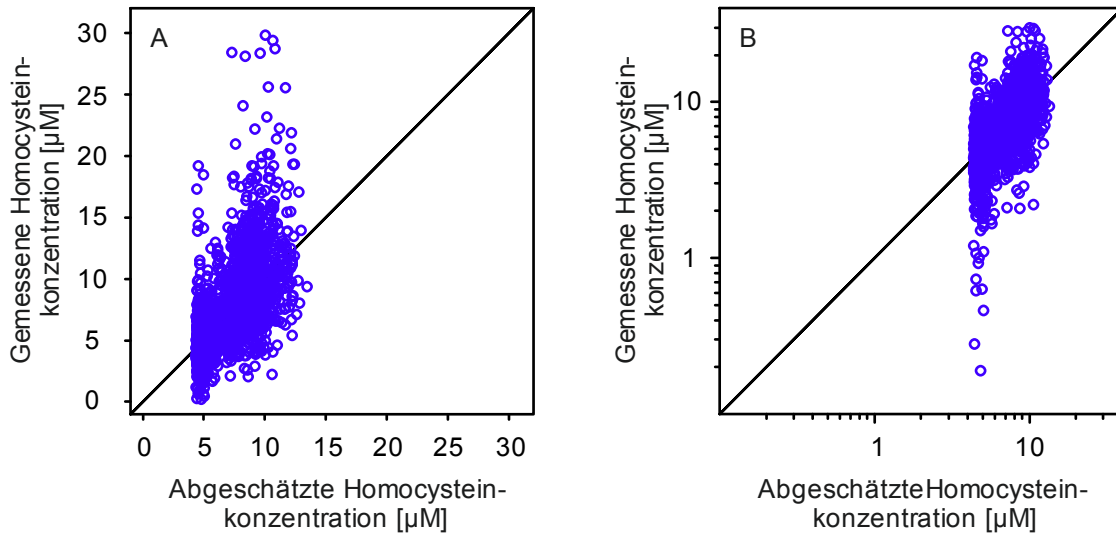
Pharmakodynamik von Methotrexat

Entwicklung des PD-Modells von Methotrexat.

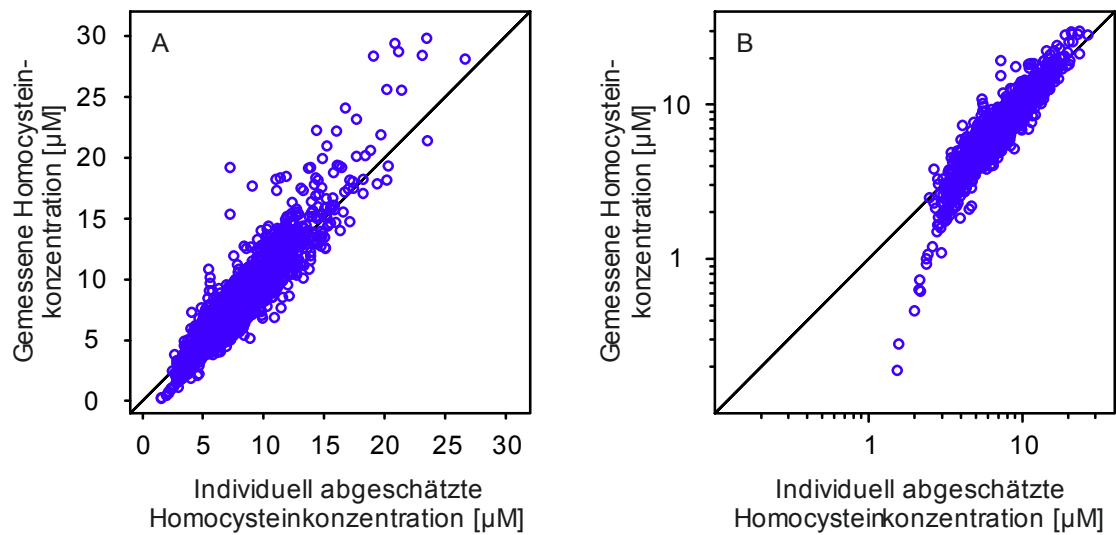
Modell	IIV	IOV	Restfehler	Kovariaten	Parameter (f/z)	OFV
Statistisches Modell						
IRM	–		Exponentiell	–	4/1	-1389,895
IRM	–		Kombiniert	–	4/2	-1433,564
IRM	HCY _{BL}		Kombiniert	–	4/3	-2007,217
IRM	k _{out}		Kombiniert	–	4/3	-1723,319
IRM	EC ₅₀		Kombiniert	–	4/3	-1540,205
IRM	E _{max}		Kombiniert	–	4/3	-1704,529
IRM	HCY _{BL} , k _{out}		Kombiniert	–	4/4	-2027,017
IRM	HCY _{BL} , EC ₅₀		Kombiniert	–	4/4	-2007,218
IRM	HCY _{BL} , E _{max}		Kombiniert	–	4/4	-2013,552
IRM	HCY _{BL} , k _{out} , EC ₅₀		Kombiniert	–	4/5	-2027,046
IRM, E _{max} fixiert	HCY _{BL} , k _{out} , EC ₅₀		Kombiniert	–	3/5	-2027,046
IRM, E _{max} fixiert	HCY _{BL} , k _{out} , EC ₅₀	HCY _{BL}	Kombiniert	–	3/6	-2227,919
Kovariatenmodell						
IRM, E _{max} fixiert	HCY _{BL} , k _{out} , EC ₅₀	HCY _{BL}	Kombiniert	Alter	4/6	-2270,140

IRM: indirektes Response-Modell, IIV: Interindividuelle Variabilität, IOV: intraindividuelle Variabilität, f/z: feste und zufällige Effekte, HCY_{BL}: Homocysteinausgangskonzentration, k_{out}: Homocysteineliminationsrate, EC₅₀, Kombiniert: Restfehler setzt sich zusammen aus einem exponentiellen und einem additiven Teil.

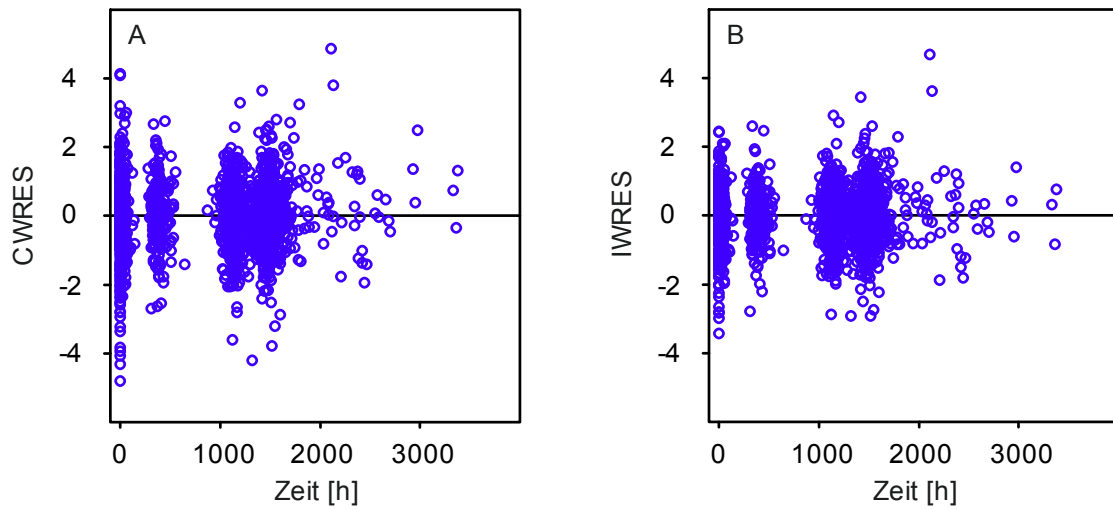
Darstellungen zur Güte des pharmakodynamischen Modells von Methotrexat mit Homocystein als Biomarker



Gemessene gegen abgeschätzte HCY-Konzentrationen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.



Gemessene gegen individuell abgeschätzte HCY-Konzentrationen in normaler (A) und logarithmischer (B) Skalierung.



Konditional gewichtete Residuen (CWRES) gegen die Zeit nach Infusionsbeginn (A) und individuell gewichtete Residuen (IWRES) gegen die Zeit (B).

Anhang 5

NONMEM-Codes

Etoposid PK/PD-Modell

\$PROBLEM Kombiniertes Etoposid PK/PD-Modell

```
; +-----+
; | DOSE [MG], TIME [H], CONC. [MG/L], |
; | BW [KG], HGT [CM], BSA [M^2], |
; | CREA [MG/DL], CLKR [L/H], |
; | MDRD [L/H], AGE [Y] |
; | Leukos [1000/uL] = [10^9/L] |
; | | |
; +-----+
```

\$INPUT ID REG SEX ZKO DOM2 DOSE AMT EVID DUR TIME TAD RATE CONC=DV BW
IBW FFM LBM HGT BSA CLKR AGE MAT CMT CIS

\$DATA Etoposid-PKPD.csv

ACCEPT (MAT.EQ.0,MAT.EQ.1,MAT.EQ.3,MAT.EQ.5,MAT.EQ.4)

```
;; MAT CMT NAME
;; 0 1 ETO-DOSE
;; 1 1 ETO-DV
;; 2 11 LEUKO
;; 3 11 NEUTRO
;; 4 5 CIS
;; 5 3 CARBO
```

\$ABBREVIATED COMRES=1

\$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=3

\$MODEL COMP (ETO1)
COMP (ETO2)
COMP (CARBO1)
COMP (CARBO2)
COMP (CIS1)
COMP (CIS2)
COMP (PROL)
COMP (TRANS1)
COMP (TRANS2)
COMP (TRANS3)
COMP (CIRC)
COMP (ETOAUC)
COMP (NADIR)

\$PK

;; ETO-RUEHS

COVCL= (CLKR/5.8)**THETA (5)

LBMV1= (LBM-55)*THETA (6)

COVV1= LBMV1

TVCL = THETA (1) *COVCL

TVV1 = THETA (2) +COVV1

TVQ = THETA (3)

TVV2 = THETA (4)

CL = TVCL *EXP (ETA (1))

V1 = TVV1 *EXP (ETA (2))

```

Q = TVQ *EXP(ETA(3))
V2 = TVV2 *EXP(ETA(4))

K10 = CL/V1
K12 = Q/V1
K21 = Q/V2

;; CARBO-LINDAUER UF_Pt
CLCAR =
(109.8*((CLKR*(1000/60))/103.1)**0.57*(HGT/176)**1.43)/(1000/60)
V1CAR = 20.4
QCAR = 13.9/(1000/60)
V2CAR = 32.3

K30 = CLCAR/V1CAR
K34 = QCAR/V1CAR
K43 = QCAR/V2CAR

;; CIS-URIEN UF_Pt
CLCIS = 35.5*((BSA/1.7)**0.83)*(((CLKR*(1000/60))/81)**0.36)
V1CIS = 23.4*(BSA/1.7)**2.3
QCIS = 8.64
V2CIS = 12

K50 = CLCIS/V1CIS
K56 = QCIS/V1CIS
K65 = QCIS/V2CIS

;; FRIBERG population dynamics
CIRC= THETA(11)*EXP(ETA(5)) ;10^9/L CIRC0
MTT = THETA(12)*EXP(ETA(6))

KTR = 4/MTT
KPRO= KTR
KCIR= KTR

GAM = THETA(13)*EXP(ETA(7))
SLOPE1 = THETA(14)*EXP(ETA(8))
SLOPE2 = THETA(15)*EXP(ETA(9))
SLOPE3 = THETA(16)*EXP(ETA(10))

A_INITIAL(1) =0 ;Etoposid (zentral)
A_INITIAL(2) =0 ;Etoposid (peripher)
A_INITIAL(3) =0 ;Carboplatin (zentral)
A_INITIAL(4) =0 ;Carboplatin (peripher)
A_INITIAL(5) =0 ;Cisplatin (zentral)
A_INITIAL(6) =0 ;Cisplatin (peripher)
A_INITIAL(7) =CIRC ;Proliferationskompartiment
A_INITIAL(8) =CIRC ;Transitkompartiment 1
A_INITIAL(9) =CIRC ;Transitkompartiment 2
A_INITIAL(10) =CIRC ;Transitkompartiment 3
A_INITIAL(11) =CIRC ;Zirkulationskompartiment
A_INITIAL(12) =0 ;Etoposid_AUC
A_INITIAL(13) =CIRC ;NADIR_Neutrophile

$DES ;Define differential equations
DADT(1) = A(2)*K21-A(1)*K12-A(1)*K10
DADT(2) = A(1)*K12-A(2)*K21
DADT(3) = A(4)*K43-A(3)*K34-A(3)*K30

```

```

DADT(4) = A(3)*K34-A(4)*K43
DADT(5) = -A(5)*K50 - A(5)*K56 +A(6)*K65
DADT(6) = -K65*A(6)+A(5)*K56

CZ1 = ((A(1)/V1)/588.57)*1000      ;Etoposid Umrechnung in uM
CZ2 = ((A(3)/V1CAR)/195.1)*1000   ;Platin Umrechnung in uM
CZ3 = ((A(5)/V1CIS)/195.1)*1000   ;Platin Umrechnung in uM

EFF1 = SLOPE1*CZ1
EFF2 = SLOPE2*CZ2
EFF3 = SLOPE3*CZ3

DADT(7) = KPRO*A(7)*(1-EFF1-EFF2-EFF3)*(CIRC/A(11))**GAM-KTR*A(7)
;PROLIFERATION
DADT(8) = KTR*A(7)-KTR*A(8)      ;TRANS1
DADT(9) = KTR*A(8)-KTR*A(9)      ;TRANS2
DADT(10)= KTR*A(9)-KTR*A(10)     ;TRANS3
DADT(11)= KTR*A(10)-KCIR*A(11)   ;Zirkulierende Zellen
DADT(12)= (A(1)/V1)

X1 = KTR*A(10)-KCIR*A(11) ; Steigung von All
COM(1)=0

IF(X1.LT.0) COM(1) = 1 ;All decreasing
IF(X1.EQ.0) COM(1) = 2 ;All minimum
IF(X1.GT.0) COM(1) = 3 ;All increasing

IF(COM(1).LT.3) THEN ;Minimum All
  DADT(13) = X1
ELSE
  DADT(13) = 0
ENDIF

$ERROR ;RESULTS
;; BEACOPP- AND CEIAP-SCHEME AT THE UNIVERSITY OF COLOGNE
IF (MAT.EQ.1.AND.REG.EQ.11) THEN
  IPRE = A(1)/V1
  ERR1 = THETA(7)
  W    = IPRE*ERR1
  Y    = IPRE+W*EPS(1)
ENDIF
;; CET-SCHEME AT CHARIETé VIRCHOW KLINIKUM BERLIN
IF (MAT.EQ.1.AND.REG.EQ.12.OR.REG.EQ.13) THEN
  IPRE = A(1)/V1
  ERR1 = THETA(8)
  W    = IPRE*ERR1
  Y    = IPRE+W*EPS(1)
ENDIF
;; ETP AT THE INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES IN ABERDEEN
IF (MAT.EQ.1.AND.REG.EQ.14) THEN
  IPRE = A(1)/V1
  ERR1 = THETA(9)
  W    = IPRE*ERR1
  Y    = IPRE+W*EPS(1)
ENDIF
;; CISPLATIN AND ETP, CARBOPLATIN AND ETP
;; AT THORAXZENTRUM HAMBURG AND ALLGEMEINES KRANKENHAUS HARBURG
IF (MAT.EQ.1.AND.REG.GE.21) THEN
  IPRE = A(1)/V1

```

```

      ERR1 = THETA(10)
      W    = IPRE*ERR1
      Y    = IPRE+W*EPS(1)
ENDIF
IF (MAT.EQ.3) THEN
      IPRE = A(11)
      W    = SQRT(THETA(18)**2+THETA(17)**2*IPRE**2)
      Y    = IPRE+W*EPS(2)
ENDIF

```

```

      IRES = DV - IPRE
      DEL  = 0
      IF(W.EQ.0) DEL = 1
      IWRE = IRES/(W+DEL)
      ETAUC = A(12)
      NADIR = A(13)

```

\$THETA

```

;; PK-PARAMETER
(0,2.1) ;1 THCL Clearance
(0,9.24) ;2 THV1 Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments
(0,2.4) ;3 THQ Interkompartimentelle Clearance
(0,4.66) ;4 THV2 Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments
(0,0.396) ;5 CLCOV
(0,0.181) ;6 VICOV
(0,0.211) ;7 Proportionaler Fehler für Studienzentrum Köln
(0,0.139) ;8 Proportionaler Fehler für Studienzentrum Berlin
(0,0.245) ;9 Proportionaler Fehler für Studienzentrum Aberdeen
(0,0.231) ;10 Proportionaler Fehler für Studienzentrum Hamburg
;; PD-PARAMETER
5.45 FIX ;11 TH_CIRC
135 FIX ;12 TH_MTT
0.174 FIX ;13 TH_GAM
0.126 FIX ;14 TH_SLOPE1
(0,0.0523) ;15 TH_SLOPE2
(0,3.36) ;16 TH_SLOPE3
0.453 FIX ;17 TH_PROP_NEU
0.671 FIX ;18 TH_ADD_NEU

```

\$OMEGA

```

0.0277 ;1 ETA1
0.0179 ;2 ETA2
0 FIX ;3 ETA3
0 FIX ;4 ETA4

0.1764 FIX ;5 OMCIRC
0.0196 FIX ;6 OMMTT
0 FIX ;7 OMGAM
0.16 FIX ;8 OMSLOPE1
0 FIX ;9 OMSLOPE2
0 FIX ;10 OM_SLOPE3

```

\$SIGMA

```

1 FIX ;EPS1
1 FIX ;EPS2

```

```

$ESTIMATION SIG=3 PRINT=1 METHOD=1 INTER MAXEVAL=9999 NOABORT
$COVARIANCE

```

Methotrexat PK-Modell

\$PROBLEM Methotrexat PK-Modell

;TIME [h]
;DOSE [mg]
;CONC [MMol]

\$INPUT ID M1H2 TIME TAD SHIFT CTYP CNUM DUR DOSE DOSESQ DOSEKG INF_DUR
AMT MDV PDMV RATE LNDV=DV HOMO LNHCY REBL BL HOTY RISK M1F2 KREA BSA
HT WT AGE MONGO RF

\$DATA MTX-PK-DATA-LOG.csv

\$SUBROUTINE ADVAN3

\$PK

```
;;;----- IOV-----
IOV = 0
IF (CTYP.EQ.0.AND.CNUM.EQ.1) THEN
  IOV = ETA(5)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.1) THEN
  IOV = ETA(6)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.2) THEN
  IOV = ETA(7)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.3) THEN
  IOV = ETA(8)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.4) THEN
  IOV = ETA(9)
ENDIF
```

;;;-----COVARIATES-----

```
STJH = 1
IF (ID.GT.26949) STJH=0
  RENAL = 1
  R_FUN = RF
IF (RF.LT.0) THEN
  RENAL = 0
  R_FUN = 1
ENDIF
COV1 = R_FUN
```

```
TVCL = (THETA(1)*BSA) * (COV1**THETA(6))
TVV1 = (THETA(2)*BSA)
TVQ = THETA(3)*BSA
TVV2 = THETA(4)*BSA
CL = TVCL* EXP(ETA(1)+IOV)
V1 = TVV1* EXP(ETA(2))
Q = TVQ* EXP(ETA(3))
V2 = TVV2 * EXP(ETA(4))
```

```
S1 = V1
S2 = V2
K = CL/V1
K12 = Q/V1
K21 = Q/V2
```

\$ERROR

```
CMTX = F*2.200511 ;Umrechnung in molare Menge
IPRE = 0
IF(CMTX.GT.0) IPRE = LOG(CMTX)
W = THETA(5) ;EXPONENTIELLER RESTFEHLER
Y = IPRE+W*EPS(1)
IRES = DV - IPRE
DEL = 0
IF(W.EQ.0) DEL = 1
IWRE = IRES/(W+DEL)
```

\$THETA

```
(0,6.68) ;THCL
(0,18.6) ;THV1
(0,0.161) ;THQ
(0,3.09) ;THV2
(0,0.235) ;EXP1
(-1,0.314) ;COV1
```

\$OMEGA

```
0.021 ;OM_CL
0.033 ;OM_V1
0.134 ;OM_Q
0 FIX ;OM_V2
```

```
$OMEGA BLOCK (1) 0.029 ;IOV_CL
$OMEGA BLOCK (1) SAME ;IOV_CL
$OMEGA BLOCK (1) SAME ;IOV_CL
$OMEGA BLOCK (1) SAME ;IOV_CL
$OMEGA BLOCK (1) SAME ;IOV_CL
```

\$SIGMA

```
1 FIX ;EPS1
```

```
$ESTIMATION METHOD=1 PRINT=1 MAX=9999 NOABORT SIG=3 INTER
$COVARIANCE
```

Methotrexat PD-Modell

\$PROBLEM Methotrexat PD-Modell

;TIME [H]
;DOSE [MG]
;CONC [uM]

\$INPUT ID TIME TAD AMT M1H2 RATE MDV LNDV=DV REBL BL HOTY CL V1 Q V2
KREA BSA HT WT AGE DOSE DOSESQ DOSEKG RISK M1F2 CTYP CNUM INF_DUR

\$DATA PDTAB

\$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=6

\$MODEL COMP (CENTRAL,DEFDOSE)
COMP (PERIPHER)
COMP (EFFECT)
COMP (AUC)

\$PK

"FIRST
" COMMON /PRCOMG/ IDUM1, IDUM2, IMAX, IDUM4, IDUM5
" INTEGER IDUM1, IDUM2, IMAX, IDUM4, IDUM5
" IMAX=99999999
;;;----- IOV-----
IOV=0
IF (CTYP.EQ.0.AND.CNUM.EQ.1) THEN
IOV = ETA (5)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.1) THEN
IOV = ETA (6)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.2) THEN
IOV = ETA (7)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.3) THEN
IOV = ETA (8)
ENDIF
IF (CTYP.EQ.1.AND.CNUM.EQ.4) THEN
IOV = ETA (9)
ENDIF
;;;-----

BASE_AGE = (AGE-5.55)*THETA (7)

BASE_COV = BASE_AGE

K10 = CL/V1

K12 = Q/V1

K21 = Q/V2

TVBASE = THETA (1)+BASE_COV

TVEC50 = THETA (2)

TVKOUT = THETA (3)

TVEMAX = THETA (4)

BASE = TVBASE*EXP (ETA (1)+IOV)

EC50 = TVEC50*EXP (ETA (2))

KOUT = TVKOUT*EXP (ETA (3))

EMAX = TVEMAX*EXP (ETA (4))

KIN = BASE*KOUT

A_INITIAL(1) = 0
A_INITIAL(2) = 0
A_INITIAL(3) = BASE

\$DES

DADT(1) = A(2)*K21-A(1)*K12-A(1)*K10
DADT(2) = A(1)*K12-A(2)*K21
C1 = (A(1)*2.200511)/V1 ;Umrechnung von mg/L in uMol
INH = 1-((C1)*EMAX)/(EC50+(C1))
DADT(3) = KIN-KOUT*INH*A(3)
DADT(4) = A(3)

\$ERROR

IPRE = 0
IF(A(3).GT.0) IPRE=LOG(A(3))
IRES = DV-IPRE
W = SQRT(THETA(5)**2+THETA(6)**2/A(3)**2) ;
Y = IPRE+W*EPS(1)
DEL = 0
IF(W.EQ.0) DEL = 1
IWRE = IRES/(W+DEL)

\$THETA

(0,4.88) ;HCY-BASELINE
(0,0.648) ;EC50
(0,0.027) ;KOUT
1 **FIX** ;EMAX
(0,0.165) ;ERR1
(0,0.911) ;ERR2
(-1,0.116) ;HCY-BL_AGE

\$OMEGA

0.0359 ;OM_BASE
0.288 ;OM_IC50
0.110 ;OM_KOUT
0 **FIX** ;OM_EMAX

\$OMEGA BLOCK(1) 0.0568 ;IOV_BASE
\$OMEGA BLOCK(1) SAME ;IOV_BASE
\$OMEGA BLOCK(1) SAME ;IOV_BASE
\$OMEGA BLOCK(1) SAME ;IOV_BASE
\$OMEGA BLOCK(1) SAME ;IOV_BASE

\$SIGMA

1 **FIX** ;EPS1

\$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION **PRINT**=1 MAX=9999 **NOABORT** **SIG**=3
\$COVARIANCE