Ein mathematisches Modell der menschlichen Granulopoese unter G-CSF-gestützter 2-wöchiger CHOP Chemotherapie: Identifizierung eines ökonomischen G-CSF-Applikationszeitplans

C. Engel [1], P. Stumpp [1], H. Franke †[1], S. Schmitz [2], M. Pfreundschuh [3], M. Löffler [1]

[1] Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
[2] Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln
[3] in Kooperation mit der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

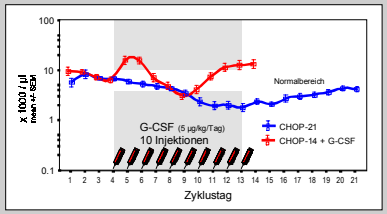
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie
Jena 3.-6.Oktober 1999

Diese Arbeit wurde gefördert* durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG
* Lo 342/8-1 (M. Löffler), Schm. 1191/1-1 (S. Schmitz)

Hintergrund

G-CSF erlaubt eine zeitliche Intensivierung konventioneller Chemotherapiezyklen durch Abschwächung chemotherapieinduzierter Neutropenien.

Beispiel: Leukozytenverlauf bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen unter 3-wöchiger CHOP-Therapie ohne G-CSF ("**CHOP-21**") versus 2-wöchiger CHOP-Therapie mit G-CSF ("**CHOP-14**"). Klinische Daten von ca. 250 Patienten aus der NHL-B Studie der DSHNHL.



Problem

G-CSF stellt einen maßgeblichen **Kostenfaktor** in intensivierten Chemotherapieprotokollen dar.

Das Gebot eines kosten-effizienten G-CSF-Einsatzes führt zu einem **Optimierungsproblem** zwischen möglichst kurzer Anwendungsdauer (**Kosten**) bei gleichzeitiger Sicherstellung einer ausreichend schnellen granulopoetischen Erholung und damit der zeitlichen Therapieintensivierbarkeit (**Effizienz**).

Die Optimierung der G-CSF-Anwendung durch systematische klinische Testung (z.B. verschiedener Applikationszeitpläne) ist nur unter hohem Aufwand möglich.

Methode

Ein **computerbasiertes mathematisches Modell der menschlichen Granulopoese** simuliert die Dynamik der Leukozytenzahl im peripheren Blut unter Chemotherapie und G-CSF-Gabe.

Vorhersage des Leukozytenverlaufs unter 2-wöchiger CHOP-Therapie für verschiedene G-CSF-Applikationszeitpläne (Variation von Beginn und Anzahl der Injektionen).

Ziel

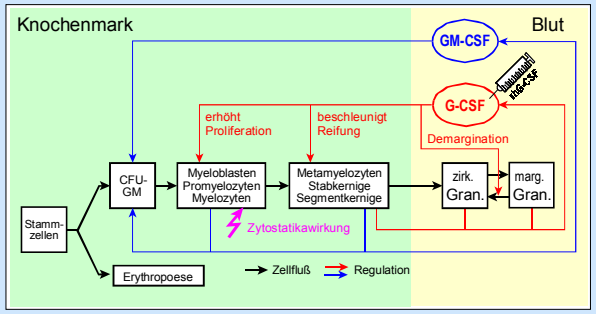
Identifikation des kürzest möglichen G-CSF-Applikationszeitplans für 2-wöchige CHOP-Chemotherapie zur gezielten nachfolgenden prospektiv-klinischen Evaluation.

Kontakt:

Dr. med. C. Engel
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)
Universität Leipzig
Liebigstrasse 27
04103 Leipzig

email: engel@imise.uni-leipzig.de
Tel.: 0341 / 97-16124
Fax: 0341 / 97-16109

Modell der menschlichen Granulopoese



Modelleigenschaften und Annahmen

Darstellung der menschlichen Granulopoese als System aus gekoppelten Kompartimenten (durch Zellflußraten verbunden)

Beschreibung der Populationsdynamik der verschiedenen Zellstufen auf der Basis von Ein- und Ausstromraten und spezifischer zellkinetischer Parameter (Teilungsraten, Aufenthaltsdauern)

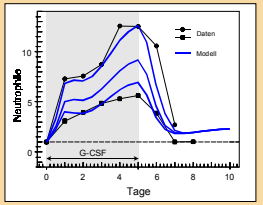
Zytokinvermittelte (G-CSF, GM-CSF) Bedarfsregulation der Zellproduktion

G-CSF-Wirkung: Dosisabhängige Proliferationssteigerung mitotischer Präkursoren, Reifungsbeschleunigung post-mitotischer Präkursoren, Demargination gefäßrandständiger Granulozyten.

Zytostatikawirkung: Akuter Zellverlust und temporäre Reduktion der G-CSF-Empfindlichkeit mitotischer Präkursoren.

Simulation G-CSF-Gabe

Bestimmung der G-CSF-spezifischen Wirkungsparameter durch Anpassung der Modellkurve an klinische Daten (Leukozytenverlauf unter 5-tägiger Dauergabe von G-CSF).



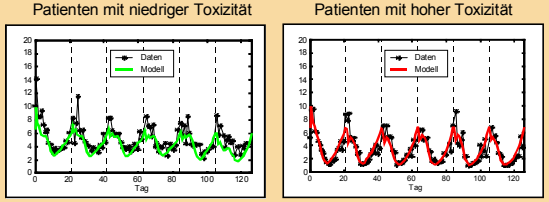
(Schmitz *et al*, Exp Hematol, 1993)

Simulation der Granulopoese unter Chemotherapie

1. Schritt: Simulation von CHOP-21 (ohne G-CSF)

Bestimmung des "CHOP"-spezifischen Wirkungsmusters (Parameter der Zytostatikawirkung) durch Anpassung der Modellkurven an die klinischen Daten aus der NHL-B Studie.

Patienten mit niedriger Toxizität | Patienten mit hoher Toxizität

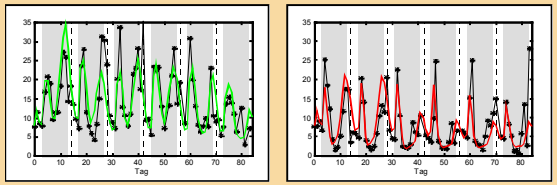


Um die Heterogenität der Hämatotoxizität in der Patientenpopulation zu berücksichtigen, wurden auf der Basis einer retrospektiven Toxizitätsbewertung zwei Patientenkollektive mit unterschiedlichem Hämatotoxizitätsgrad gebildet und getrennt untersucht.

2. Schritt: Simulation von CHOP-14 (mit G-CSF)

Beibehaltung des in Schritt 1 ermittelten CHOP-spezifischen Wirkungsmusters. Änderung gegenüber Schritt 1: Zusätzlich Simulation einer 10-tägigen G-CSF Gabe (Tag 4-13) und Verkürzung der Zyklusdauer von 21 auf 14 Tage.

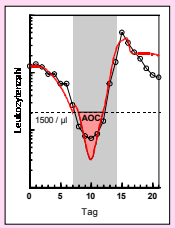
Patienten mit niedriger Toxizität | Patienten mit hoher Toxizität



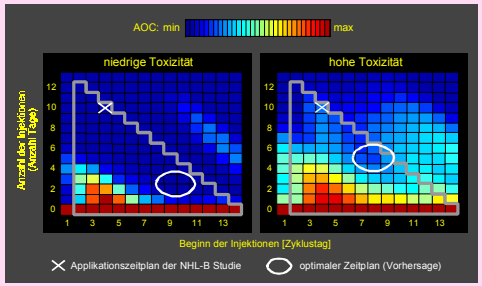
Ergebnis: Gute Kongruenz von Modellvorhersage und tatsächlich beobachtetem Verlauf in der NHL-B Studie.

Simulation verschiedener G-CSF-Applikationszeitpläne für CHOP-14

Auf der Basis der ermittelten Parameter für die G-CSF- und Chemotherapiewirkung wird der Effekt verschiedener G-CSF-Applikationszeitpläne auf die Neutropenie simuliert (variierender Zeitpunkt des Injektionsbeginns und variierende Anzahl der Injektionen von G-CSF).



Die Quantifizierungs des Schweregrads der Neutropenie erfolgt über die Definition einer "AOC" (Fläche über der Simulationskurve, unterhalb einer klinisch relevanten Leukozytenzahl).



Modellvorhersage für einen G-CSF-Applikationszeitplan, dessen "AOC" nicht größer ist als unter dem 10-tägigen Schema der NHL-B Studie, jedoch weniger Injektionen benötigt:

G-CSF-Gabe: Tag 8-12 (= 5 Injektionen)

Schlußfolgerung

Auf der Basis dieser Modellvorhersage wurde eine erste klinische Evaluation eines verkürzten G-CSF-Applikationszeitplanes durchgeführt:

siehe Poster #0597

L. Mantovani, C. Engel, A. Liebmann, T. Lehmann, M. Loeffler, D. Niederwieser

"Verkürzung der G-CSF-Unterstützung während 2-wöchiger CHOP Chemotherapie bei hochmalignem NHL: Erste klinische Prüfung eines 5-tägigen Zeitplans"

Limitationen des Modells

Beschränkung auf populationsbezogene Vorhersagen, keine Individualvorhersage (bisher keine Berücksichtigung individueller prognostischer Faktoren für Hämatotoxizität)

Pharmakokinetische Eigenschaften von G-CSF bislang nicht berücksichtigt