

Modellbasierte Optimierung der G-CSF-Prophylaxe

Dr. Markus Scholz, Dr. Christoph Engel und Prof. Dr. Markus Löffler,
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig

Vorhersagen zur Prophylaxe bzw. Behandlung einer Neutropenie nach Chemotherapie sind mithilfe eines mathematischen Modells der menschlichen Granulopoese für verschiedene Einsatzmöglichkeiten von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) möglich. So können optimierte Therapieschemata ausgewählt werden, die anschließend in klinischen Studien untersucht werden.

Trotz der Entwicklung neuer spezifischer Therapieansätze wie beispielsweise monoklonale Antikörper ist die zytotoxische Chemotherapie ein Standard in der kurativen und adjuvanten Behandlung vieler Tumorerkrankungen (Mamma-, Ovarial-, Keimzell- und Bronchialtumoren sowie hämatologische maligne Erkrankungen). Infolge der in Studien nachgewiesenen Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden bei einigen Tumorerkrankungen die Therapieschemata intensiviert.

Aufgrund der geringen Gewebsspezifität der eingesetzten zytotoxischen Substanzen kommt es jedoch u.a. verstärkt zu hämatologischen Nebenwirkungen. Grad-3/4-Neutropenien sind dabei besonders problematisch, da diese mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, therapiebedingter Mortalität, Hospitalisierung, Antibiotikagabe, Therapieabbrüchen, -verzögerungen oder -reduktionen assoziiert sind. Deshalb wird zur Prophylaxe bzw. Behandlung der Neutropenie das Zytokin Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) appliziert.

Es gibt jedoch nur wenige Untersuchungen zum optimalen Einsatz von G-CSF während der Chemotherapie. Die Effektivität der G-CSF-Prophylaxe hängt von der angewandten Chemotherapie, dem Beginn und der Dosierung der G-CSF-Gabe, dem G-CSF-Derivat sowie von individuellen Faktoren der Patienten ab. Aufgrund dieser zahlreichen Therapieparameter ist eine Untersuchung der optimalen G-CSF-Prophylaxe allein anhand klinischer Studien nicht mit vertretbarem Zeit- und Kostenaufwand zu realisieren.

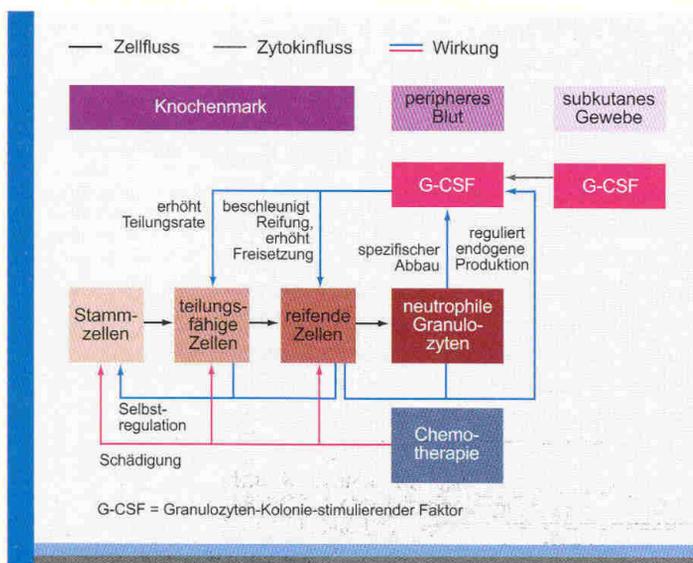


Abbildung 1 ▶ Schematische Darstellung des Modells der Granulopoese (modifiziert nach [1, 2])

Mathematisches Modell

Mit einem mathematischen Modell der menschlichen Granulopoese unter einer Chemotherapie und G-CSF-Einsatz ist es möglich, Therapieschemata zu identifizieren, die bei gleicher Wirksamkeit mit einem möglichst geringen Risiko für eine Neutropenie assoziiert sind (Abbildung 1).

Das Modell beschreibt den zeitlichen Verlauf der Entwicklung reifer neutrophiler Granulozyten aus hämatopoetischen Stammzellen während verschiedener Teilungs- und Reifungsstadien im Knochenmark sowie die körpereigene Regulation dieser Prozesse, die durch unterschiedliche Zytokine, darunter auch endogen produziertes G-CSF, erfolgt. Dabei werden die durch die Applikation von Chemotherapie bzw. G-CSF induzierten Änderungen der Zellzahlen einzelner Entwicklungs-

stufen im Knochenmark und im peripheren Blut quantitativ erfasst. Die durch die Chemotherapie verursachte Reduktion der Knochenmarkszellen ist von der Dosierung und der Art der eingesetzten Substanzen abhängig. Das applizierte G-CSF bewirkt, wie sein körpereigenes Pendant, eine vermehrte Zellteilung, eine schnellere Reifung und eine erhöhte Freisetzung der Zellen aus dem Knochenmark. Messungen der G-CSF-Konzentration im Serum zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Applikation wurden genutzt, um ein pharmakokinetisches Modell zu konstruieren.

Mithilfe des Modells lassen sich Vorhersagen zu Änderungen der Zellzahlen und der G-CSF-Konzentration im Blut nach Applikation zytotoxischer Substanzen und G-CSF treffen. Zur Überprüfung der Gültigkeit des Modells wurden die erstellten Vorhersagen mit Daten aus klinischen Studien von mehr als 3.000 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen, die unterschiedliche Chemotherapieeregime erhalten hatten, verglichen. Es konnten gute Übereinstimmungen beobachtet werden (**Abbildung 2**) [z.B. 1].

Das Modell kann dazu verwendet werden, Vorhersagen zu noch nicht klinisch untersuchten Therapievarianten zu treffen. Dazu ist es jedoch notwendig, die toxische Wirkung der Chemotherapie zuvor anhand verfügbarer Daten von Patienten unter dieser Therapie zu schätzen. Gut geeignet sind die Ergebnisse großer multizentrischer Studien mit einer möglichst engmaschigen Erfassung des Blutbildes der Patienten unter der Therapie. Die Daten der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) wurden beispielsweise für die meisten Modellprojekte verwendet. Auf Basis dieser Studienergebnisse können unterschiedliche, von der bisherigen Standardtherapie abweichende Zeitpunkte oder Dosierungen von G-CSF simuliert und die optimale Neutropenieprophylaxe abgeschätzt werden, die dann in nachfolgenden Studien klinisch geprüft werden kann.

Risikoadaptierte G-CSF-Applikation

Eine weitere Einsatzmöglichkeit des Modells ist die Entwicklung risikoadaptierter G-CSF-Applikationspläne. Mehrere Risikofaktoren für die Entstehung einer Neutropenie sind bekannt. Dazu gehören beispielsweise Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand des Patienten. Mithilfe des Modells sind Vorhersagen möglich, wieviel G-CSF bei Patienten mit einem bestimmten Risiko benötigt wird und wann mit der Applikation begonnen werden sollte. Zudem

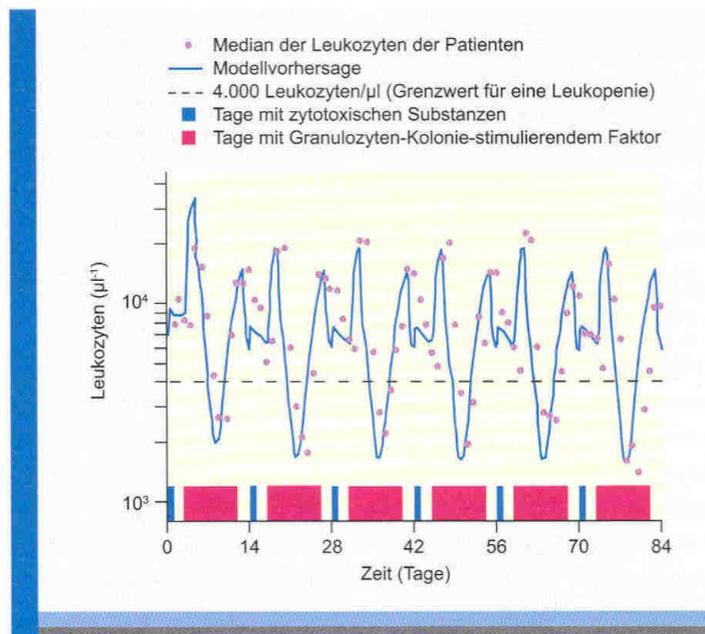


Abbildung 2 ▶ Vergleich der Modellvorhersagen mit klinischen Daten am Beispiel einer Therapie mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (CHOP)-14 bei älteren Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (modifiziert nach [1])

können unter Verwendung geschätzter Dosis-Toxizitätsbeziehungen Aussagen über mögliche weitere Intensivierungen der Therapie bei Patienten mit niedrigem Toxizitätsrisiko getroffen werden. Dies könnte zukünftig zu einer Individualisierung sowohl der Chemotherapie als auch der G-CSF-Prophylaxe führen [2]. Dazu sind jedoch zunächst klinische Studien erforderlich.

Ziel zukünftiger Modellarbeiten ist die Analyse weiterer Chemotherapien und neuer G-CSF-Derivate. Des Weiteren werden Modelle zu anderen Blutzelllinien entwickelt, um die gesamte Hämato-toxizität einer Therapie vorhersagen zu können. ■

Literatur

- [1] Engel C et al. (2004) Blood 104: 2323–2331
- [2] Scholz M et al. (2006) Br J Haematol 132: 723–735