

Kompartimentmodell der menschlichen Granulopoese zur Analyse der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Filgrastim und Pegfilgrastim

Wetzler M, Engel C, Scholz M, Löffler M

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig

Einleitung und Fragestellung: Der Therapieerfolg multizyklischer Chemotherapieprotokolle ist bei bestimmten Tumorerkrankungen, insbesondere bei schnellwachsenden Lymphomen, von der Aufrechterhaltung der geplanten Dosisdichte abhängig. Eine klinisch schwerwiegende Nebenwirkung der Chemotherapie, die häufig eine Dosisreduzierung erzwingt, ist die Neutropenie. Zur Abschwächung der zytostatikainduzierten Neutropenie steht seit 15 Jahren der rekombinant hergestellte granulopoetische Wachstumsfaktor G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) zur klinischen Verfügung, z.B. in Form des Wirkstoffs Filgrastim. Seit 2002 ist mit dem Wirkstoff Pegfilgrastim ein chemisch modifiziertes G-CSF-Derivat zugelassen, welches eine deutlich längere Serumverweildauer als Filgrastim besitzt. Pegfilgrastim wird im Gegensatz zu Filgrastim überwiegend selbstterminierend durch einen spezifischen, granulozyten-vermittelten Prozeß abgebaut. Dieser spezifische Abbauprozess führt zu einer komplexen dynamischen Interaktion zwischen Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD).

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe eines physiologischen PK-PD-Modells der menschlichen Granulopoese die wesentlichen Mechanismen der Wirkung von Filgrastim und Pegfilgrastim sowie die wechselseitigen Beziehungen zwischen PK und PD quantitativ umfassend zu verstehen. Ein weiteres Ziel lag in der modellbasierten Entwicklung von optimalen Verabreichungsschemata für Pegfilgrastim in Bezug auf Dosis und Applikationszeitpunkt, unter denen die Neutropeniedauer und -intensität am wenigsten stark ausgeprägt sind.

Material und Methoden: Experimentelle Daten zum Zeitverlauf von Wirkstoffspiegeln (PK-Daten) und Granulozytenkonzentrationen im peripheren Blut (PD-Daten) mit und ohne Gabe von Zytostatika wurden der Literatur entnommen. Daten zum Leukozytenverlauf unter Polychemotherapie (CHOP-Therapie) und Filgrastim-Anwendung stammen aus klinischen Studien der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. Das PK-Modell besteht aus vier Kompartimenten, zwischen denen ein Stoffaustausch stattfindet. Aus dem zentralen Kompartiment wird G-CSF sowohl unspezifisch (granulozytenunabhängig) als auch spezifisch (granulozytenabhängig) eliminiert. Das PD-Modell der Granulopoese ist ein physiologisches Kompartimentmodell, dessen Kompartimente die verschiedenen Entwicklungsstadien der Granulopoese in Knochenmark und Blut repräsentieren. Wesentliche Determinanten der Proliferationsdynamik sind die Transitzeit und Amplifikation in den einzelnen Kompartimenten. Diese Parameter sind Funktionen des Systemzustandes, wodurch eine Regulation des Systems ermöglicht wird. Das PK-PD-Modell wird insgesamt durch gekoppelte gewöhnliche Differentialgleichungen repräsentiert. Die Wirkung der Chemotherapie wird durch entsprechende Verlustterme modelliert. Die stimulatorische Wirkung von G-CSF wird durch einen dosisabhängigen Einfluß auf Transitzeiten und Amplifikation beschrieben.

Ergebnisse: Das PK-Modell zeigt für beide G-CSF-Derivate in unterschiedlichen Dosierungen eine gute Übereinstimmung mit den experimentell gemessenen Wirkstoffserumkonzentrationen. Für beide Zytokinderivate konnte jeweils ein konsistenter Parametersatz identifiziert werden. Wesentliche Annahme ist die Existenz einer dosisabhängigen Bioverfügbarkeit. Für die unspezifische Elimination kann eine Kinetik 1. Ordnung angenommen werden. Die spezifische Elimination folgt einer Michaelis-Menten-Kinetik. Ein Vergleich der spezifischen und unspezifischen Eliminationsraten von Filgrastim und Pegfilgrastim zeigt, daß Filgrastim hauptsächlich unspezifisch eliminiert wird, während zum Abbau von Pegfilgrastim vor allem der granulozytenabhängige spezifische Mechanismus beiträgt. Auf der Basis des PK-PD-Modells wurde exemplarisch ein Vorschlag zur Optimierung der supportiven Pegfilgrastimtherapie bei CHOP-14-Chemotherapie erarbeitet. Durch Verschiebung des Zeitpunktes der Pegfilgrastiminjektion von üblicherweise Tag 1 auf Tag 5 nach Gabe der Chemotherapie wird durch das Modell eine kürzere Neutropeniedauer und eine geringere Intensität der Neutropenie vorhergesagt.

Diskussion: Das hier vorgestellte Modell erlaubt eine quantitative Beschreibung der unterschiedlichen Eliminierungswege von Filgrastim und Pegfilgrastim. Die im Modell gefundenen Unterschiede sind konsistent mit der in der Literatur für Pegfilgrastim beschriebenen Ausschaltung der renalen Elimination durch Erhöhung der Molekülgröße sowie einer spezifischen granulozytenvermittelten Elimination. Ein wesentlicher klinischer Neuheitswert des Modells liegt vor allem in der Möglichkeit, die Hämatotoxizität von zytostatischen Chemotherapieprotokollen unter Zytokineinfluß zu simulieren und somit geeignete neue Therapieschemata schon im Vorfeld klinischer Studien zu identifizieren.