

Populations - Pharmakokinetik für Kinder

Kleine Patienten – große Datenmengen – aufwendige Rechenmodelle

Würthwein, Gudrun^{1,2}; Hempel, Georg²; Gastine, Silke²; Siebel, Christian^{1,2}; Boos, Joachim¹

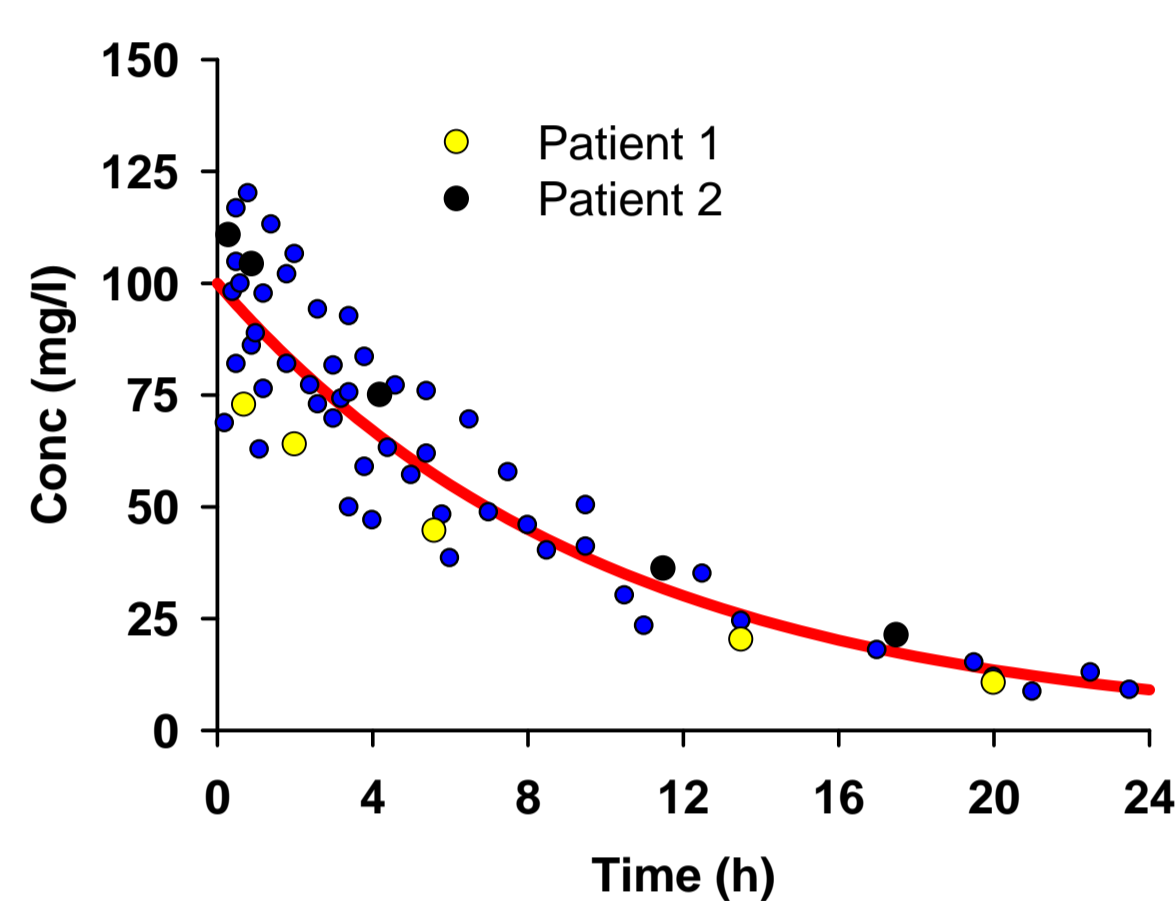
¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie, ² Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie - Klinische Pharmazie

Pharmakokinetik (PK): Auswertung von Konzentrations-Zeit-Verläufen

Pharmakokinetische Modellierung

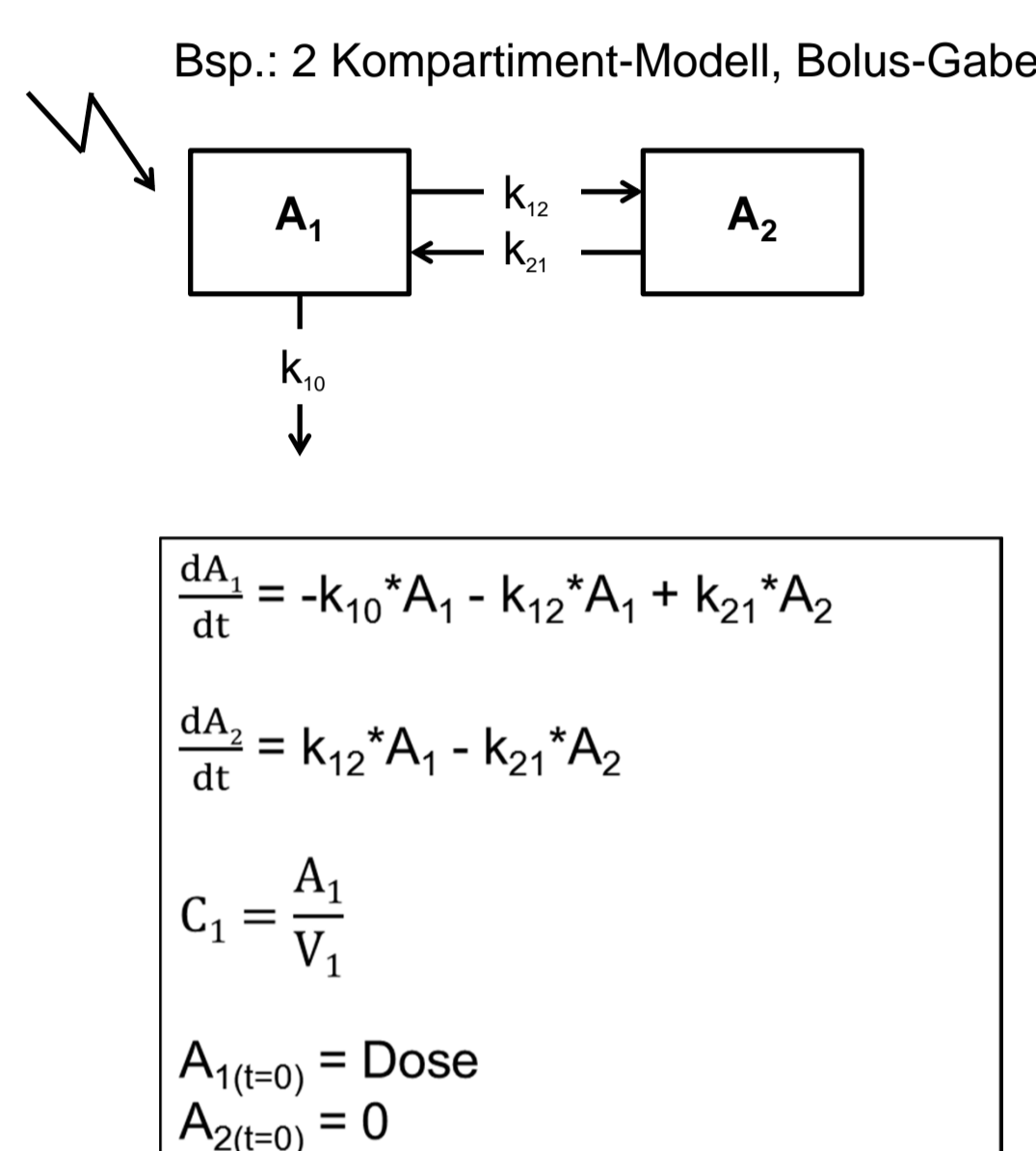
1) Daten

Daten aller Patienten werden gemeinsam ausgewertet (auch wenige Werte pro Patient möglich)



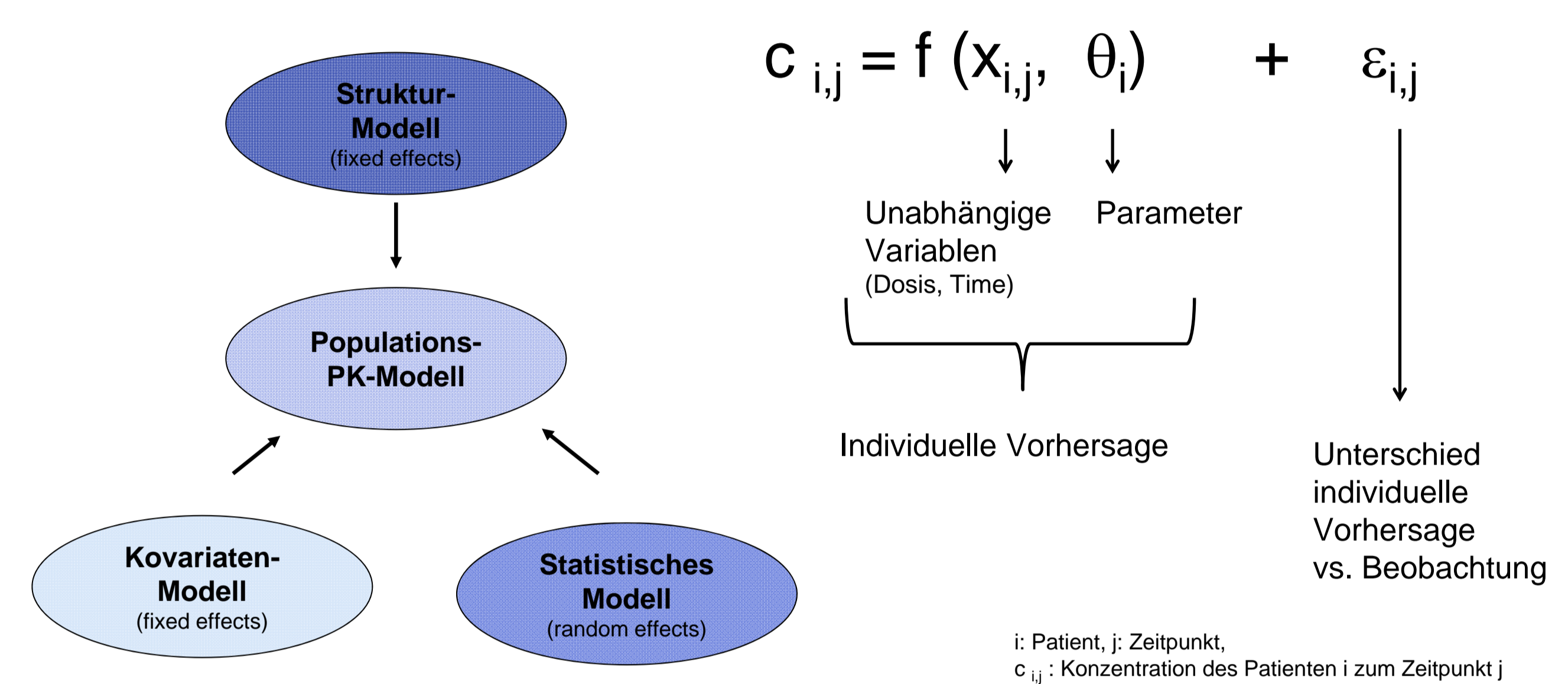
2) Aufbau eines Struktur-Modells

Kompartiment-Modelle mit linearer oder nicht-linearer Verteilung / Elimination



3) Nonlinear Mixed Effect Models

PK-Auswertung zur Bestimmung des Struktur-, Kovariaten- und statistischen Modells



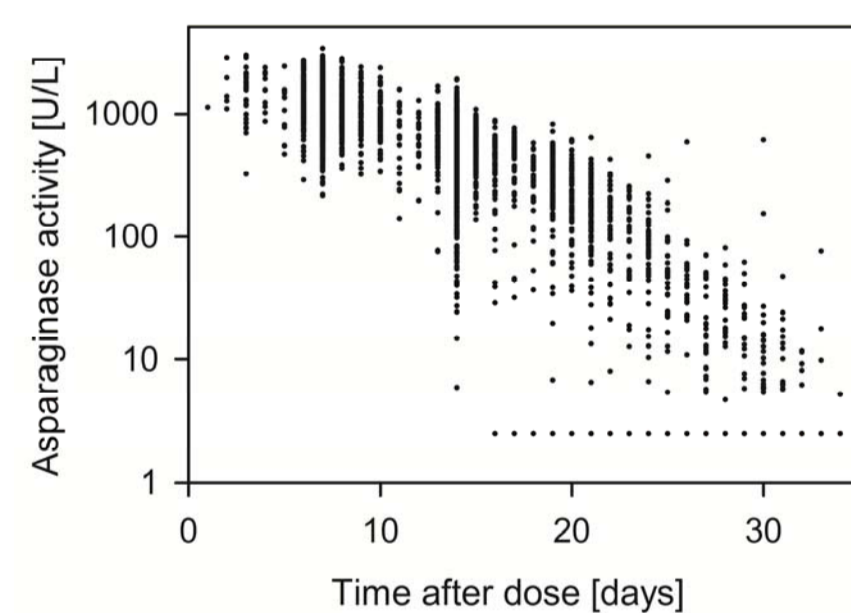
Software: NONMEM®, Icon; PSN, <https://uopharmacometrics.github.io/PsN>; PopED, <http://poped.sourceforge.net>
Schätzungsmethode: Parametrische Maximum-Likelihood-Methode: Minimierung der Extended Least Squares Objective Function
 Objective Function Value (OFV) = - 2 * ln(likelihood)
Linearisierung nicht-linearen Modelle: Taylor-Reihen

Kovariaten / individuelle Vorhersagen in der pädiatrischen Onkologie

AIEOP-BFM ALL 2009 Studie

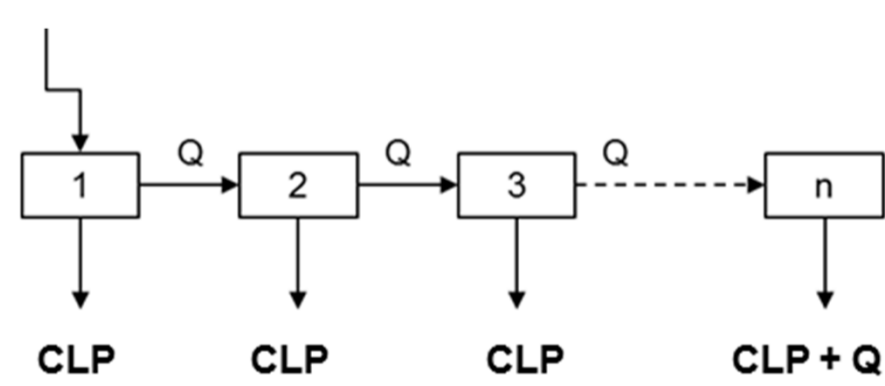
- pädiatrischer Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie
- 3 Gaben pegylierter Asparaginase

Daten:
2670 Patienten
11702 Proben



PK-Modell:

Transit-Modell:



Modell-Validierung:

- Bootstrap
- Visual Predictive Check

Einfluß der Kovariaten Geschlecht / Alter:

→ Mädchen und ältere Kinder haben niedrigere Arzneistoffspiegel

Individuelle Vorhersagen:

- Gesamt-Exposition
- Dauer der Arzneistoffspiegel über der minimal wirksamen Konzentration von 100 U/L

→ Korrelation mit Ansprechen auf Therapie / Toxizität für alle Patienten möglich

Simulation neuer Dosierungsregime zur Prophylaxe von Pilzinfektionen

Open-label Studie

- pädiatrisch-onkologische Patienten
- prophylaktische Gabe des Antimykotikums Voriconazol

Daten:
24 Patienten, 2 mal tägliche orale oder iv Gabe

PK-Modell:

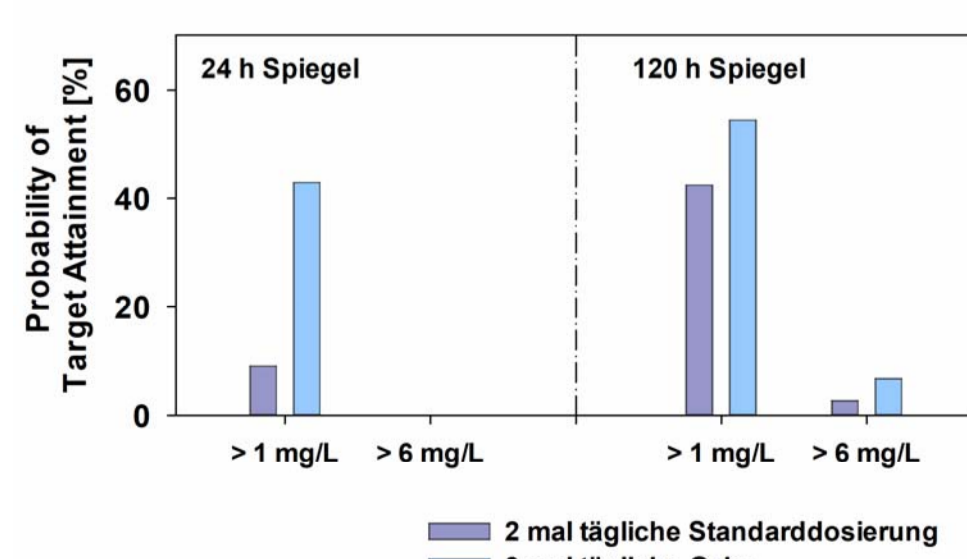
2-Kompartiment-Modell mit Absorption 1. Ordnung und nicht-linearer Elimination

Monte-Carlo-Simulationen:

Vergleich:
... 2 mal tägliche Standarddosierung vs.
... 3 mal tägliche Gabe

Pharmakodynamische Evaluierung:

Probability of Target Attainment:
> 1 mg/L (antimykotische Wirksamkeit)
< 6 mg/L (Vermeidung von Toxizität)



→ Bei 3 mal täglicher Gabe erreichen mehr Patienten adäquate Talspiegel nach 24 h

Studienplanung: Optimale Entnahmezeitpunkte

EPOC-MS-001-Doxo-Studie

- pädiatrisch-onkologische Patienten
- Gabe des Chemotherapeutikums Doxorubicin

Daten:
94 Patienten

PK-Modell:

3-Kompartiment-Modell mit linearer Elimination

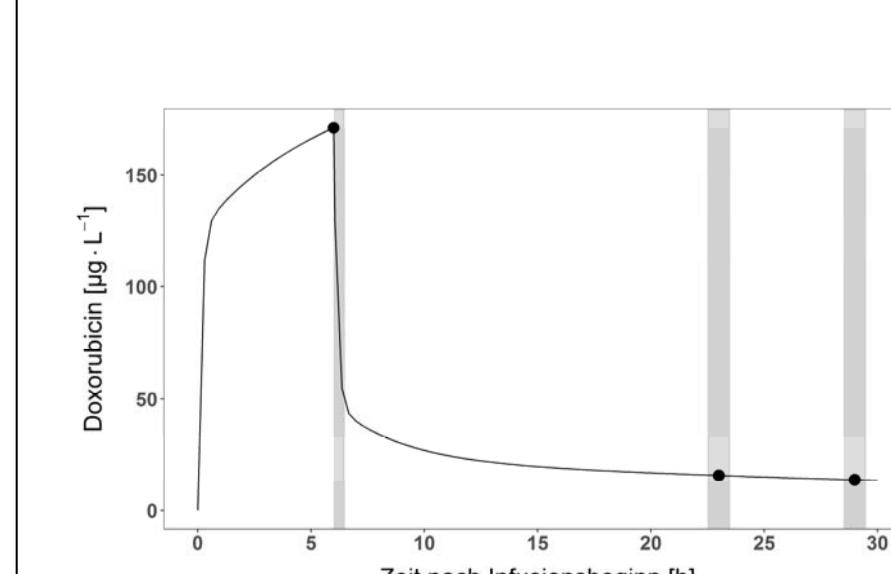
Optimales Design:

Optimierung der Zeitpunkte / Anzahl der Blutentnahmen einer zukünftigen klinischen Studie

Ziel:

möglichst präzise Abschätzung der PK-Parameter, Berechnung der Fisher-Informationsmatrix:

$$FIM(q, \theta) = -E_y \left[\frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln(L(\theta|y)) \right]$$



→ Entnahme von 3 Blutproben nach 6h, 23h und 29h zur Abschätzung der Clearance eines Wilms-Tumor Patienten