

# Biomathematisches Modell der menschlichen Thrombopoese

Groß A, Scholz M, Löffler M

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie

GMDS Leipzig 2006

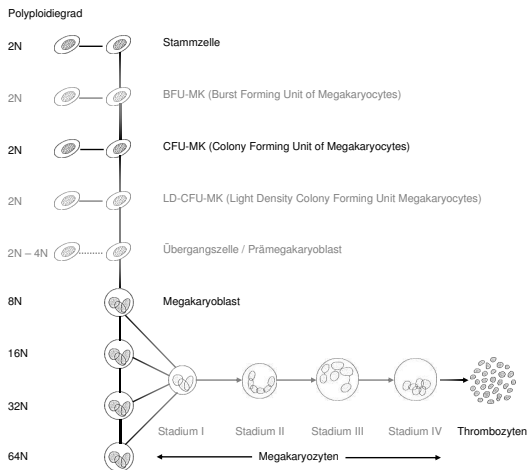
# Klinische Problemstellung

- Thrombopenie
  - häufige Komplikation zytotoxischer Chemotherapien
  - Thrombopeniegrade 3 oder 4  
eskalierter BEACOPP Chemotherapie bei 70% der Patienten,  
CHOP14 bei 50,8% der älteren Patienten
  - häufig dosislimitierend
- Blutplättchen-Transfusion
  - steigender Bedarf  
Vereinigte Staaten: 4 Million Einheiten 1982, 8 Millionen 1992  
übertragen
  - Risiko transfusionsbezogener Nebenwirkungen
  - hohe Kosten, Unannehmlichkeiten
- Gabe von Wachstumsfaktoren riskant  
PEG-rHuMGDF in Vereinigten Staaten 1998 aus klinischen Studien  
wegen Sicherheitsbedenken zurückgezogen

# Motivation

- Verständnis der Dynamik der Thrombopoese nach Störungen
- Vorhersage von Zellzahlverläufen im Vorfeld von Therapien
- Optimierung von Therapien
- Verhindern, Abschwächen von Thrombopenien
- Risiko-, Kostenreduktion

# Biologische Grundlagen



Thrombopoese (modifiziert nach [H. Begemann and J. Rastetter: Klinische Hämatologie])

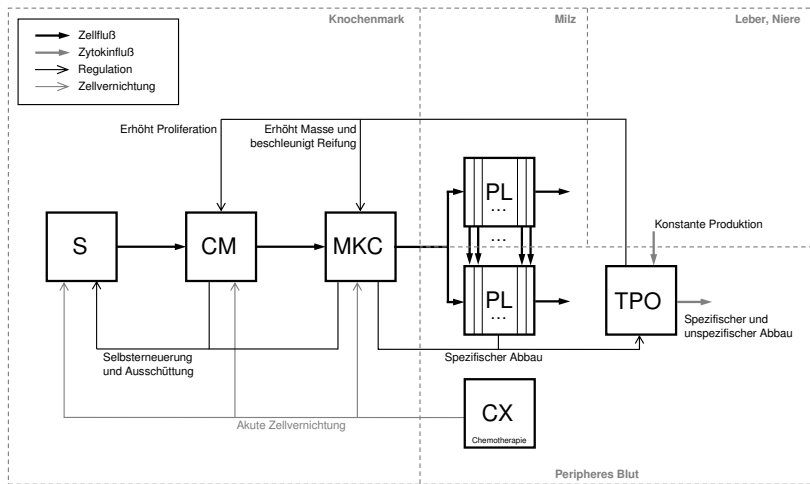
# Modellbildung

- 1 Voraussetzungen
  - Biologisches Wissen
  - Daten: Thrombopoetinspiegel, Thrombozytenkurven nach Störungen
  - ältere Modelle
- 2 Pharmakokinetikmodell (PK-Modell) von Thrombopoetin
- 3 Pharmakokinetik-/Pharmakodynamikmodell (PK/PD-Modell) der Thrombopoese
- 4 Validierung mit Thrombopheresedaten
- 5 Parameteranalyse und Vorhersagen

# Daten

- Konstruktion PK-Modell von Thrombopoetin  
Thrombopoetinspiegel und Thrombozytenkurven von zwei Patienten  
CHOEP21, BEACOPP21 eskaliert
- Konstruktion vollständiges PK/PD-Modell  
Thrombozytenkurven aus NHL-B Studie ( $n=1475$ ) der DSHNHL  
CHOP14 (362), CHOEP14 (374), CHOP21 (370), CHOEP21 (369)
- Validierung durch Thrombopherese  
Datenpool von Thrombopoetinspiegeln und Thrombozytenkurven aus  
drei Publikationen ( $n_1 = 23$ ,  $n_2 = 12$ ,  $n_3 = 21$ )

# Modellstruktur



# Annahmen zur Pharmakokinetik von Thrombopoetin

- konstante Produktionsrate
- unspezifischer Abbau
- spezifischer Abbau durch c-mpl Rezeptoren auf Megakaryozyten und Thrombozyten

Gleichung

$$\frac{dC_{\text{TPO}}^{\text{rel}}}{dt} = \alpha - \frac{C_{\text{TPO}}^{\text{rel}}}{T_{\text{TPO}}} - (w_{\text{MKC}} C_{\text{MKC}}^{\text{rel}} + w_{\text{PL}} C_{\text{PL}}^{\text{rel}}) \frac{C_{\text{TPO}}^{\text{rel}}}{K + \gamma C_{\text{TPO}}^{\text{rel}}}$$
$$\gamma = \frac{w_{\text{MKC}} C_{\text{MKC}}^{\text{rel,nor}} + w_{\text{PL}} C_{\text{PL}}^{\text{rel,nor}}}{\alpha - \frac{1}{T_{\text{TPO}}}} - K$$



# Annahmen zur Chemotherapie

- sofortiger Abfall der Zellzahlen im betroffenen Kompartiment
- Abfall zur Zellzahl im Kompartiment proportional
- Zellverlust auf 1 Tag beschränkt und konstant
- kein verlängerter oder irreversibler Schaden
- Effekte unterschiedlicher Substanzen unabhängig und additiv
- Substanzen von CHOP14, CHOEP14, CHOP21, CHOEP21 beeinflussen Stammzellen, CFU-Mk, Megakaryozyten

Gleichung

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = C_{i-1}^{\text{out}} - \frac{C_i(t)}{T_i} - \left( \sum_{l=1}^n k_{il}^{\text{CX}} \psi_{il}^{\text{CX}} \right) C_i(t)$$
$$\psi_i^{\text{CX}}(t) = \begin{cases} 1 & \text{falls } \exists j : (t > t_j) \wedge (t - t_j \leq 1) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

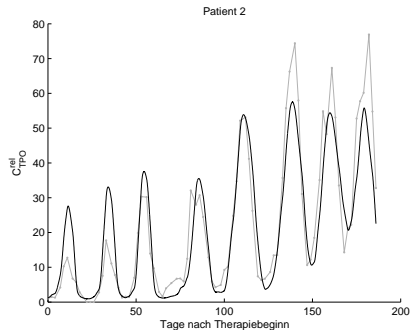
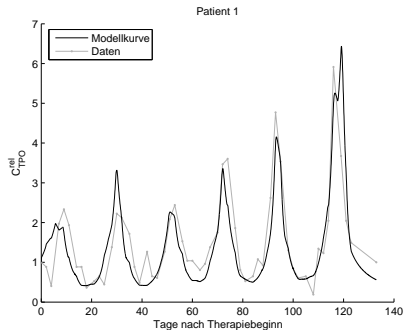
# Annahmen zur Thrombopherese

- keine Modelländerung
- Startwert zirkulierender Thrombozyten auf ersten gemessenen Thrombozytenspiegel abgesenkt

Gleichung

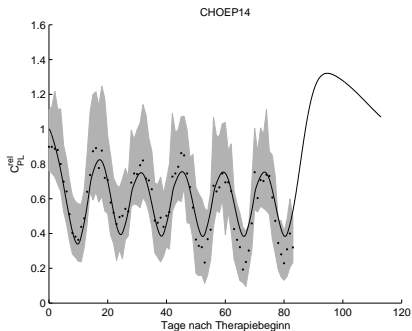
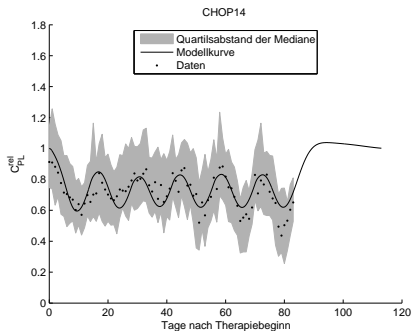
$$C_{\text{PLC}_i}(0) = k_0 \frac{y_{\text{PL}}(t_0)}{y_{\text{PL}}^{\text{nor}}} C_{\text{PLC}_i}^{\text{nor}} \quad \text{für } i = 1, 2, \dots, n$$

# Pharmakokinetik von Thrombopoetin

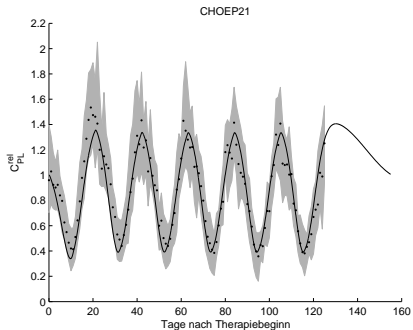
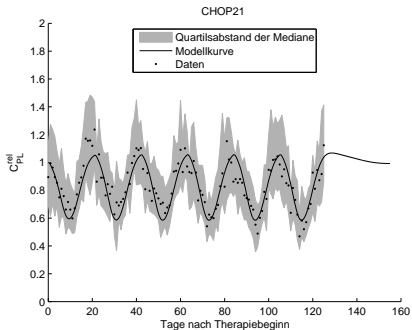


Abhängigkeit des Thrombopoetin vom Thrombozytenspiegel

# Dynamik der Thrombopoese unter Chemotherapie

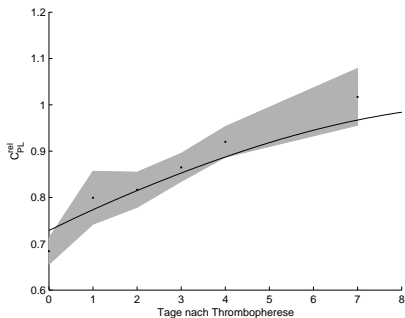
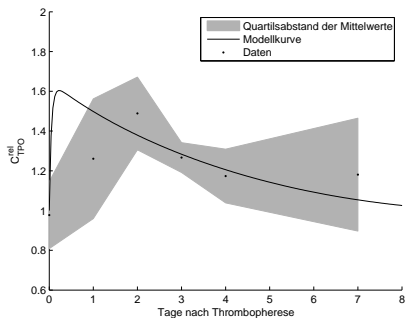


Modellvorhersage der Therapien CHOP14 und CHOEP14



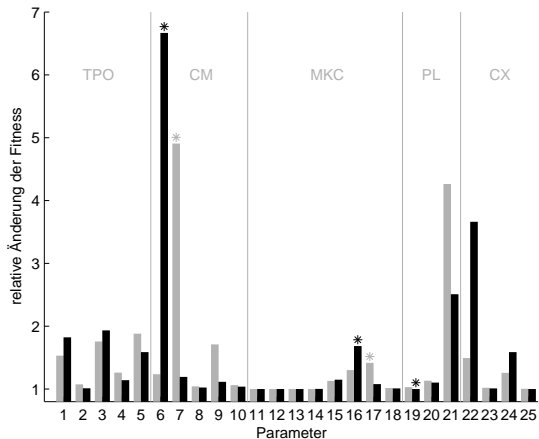
## Modellvorhersage der Therapien CHOP21 und CHOEP21

# Dynamik der Thrombopoese unter Thrombopherese



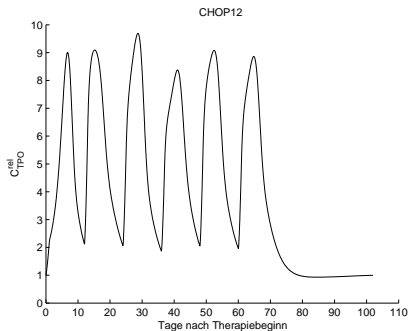
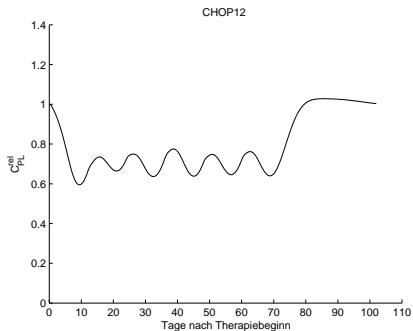
## Thrombopheresesimulation

# Parameteranalyse



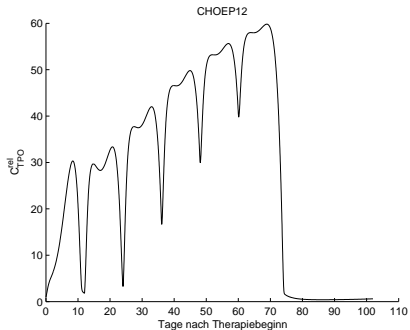
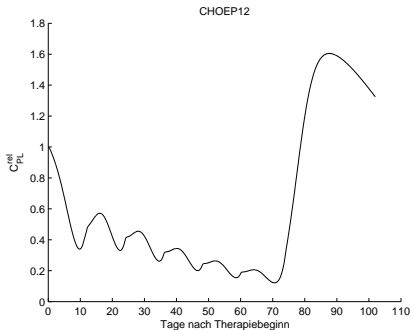
1	$\alpha$	frei	6	$A_{CM}^{min}$	frei	11	$A_{MKC}^{min}$	gesetzt	16	$T_{MKC}^{nor}$	gesetzt	21	$T_{PL}$	gesetzt
2	$T_{TPO}$	frei	7	$A_{CM}^{nor}$	frei	12	$A_{MKC}^{nor}$	gesetzt	17	$T_{MKC}^{max}$	gesetzt	22	$k_{S}^{CHO}$	frei
3	$K$	frei	8	$A_{CM}^{max}$	frei	13	$A_{MKC}^{max}$	gesetzt	18	$b_{MKC}^{\uparrow}$	frei	23	$k_{MKC}^{CHO}$	frei
4	$w_{MKC}$	frei	9	$b_{CM}^A$	frei	14	$b_{MKC}^A$	frei	19	$in$	frei	24	$k_{S}^E$	frei
5	$w_{PL}$	frei	10	$T_{CM}$	frei	15	$T_{MKC}^{min}$	gesetzt	20	$n$	frei	25	$k_{MKC}^E$	frei

# Vorhersagen



## Vorhersage der Therapie CHOP12





## Vorhersage der Therapie CHOEP12

# Ausblick

- Simulation weiterer konventioneller oder hochdosierter Chemotherapien
- Vorhersage für noch nicht etablierte Chemotherapien
- Vergleich Thrombo-, Granulo-, Leukotoxizität einer Therapie
- Simulation verschiedener Therapien unterteilt nach Risikogruppen