

# Biomathematisches Modell der menschlichen Thrombopoese

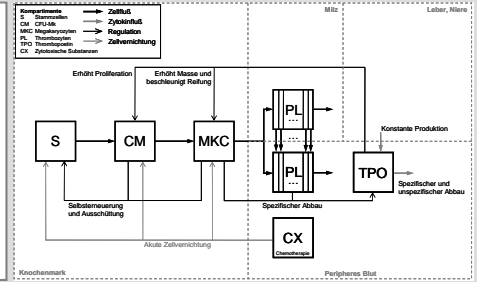
Groß A, Scholz M, Löffler M  
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie

### Klinische Problemstellung

- Thrombopenie
  - häufige Komplikation zytotoxischer Chemotherapien
  - Thrombopeniegrade 3 oder 4 bei eskalierter BEACOPP Chemotherapie bei 70% der Patienten, bei CHOP14 bei 50,8% der älteren Patienten
  - häufig dosislimitierend
- Blutplättchen-Transfusion
  - steigender Bedarf, Vereinigte Staaten: 4 Millionen 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

### Modellbildung

- Voraussetzungen
  - Biologisches Wissen
  - Daten: Thrombopoetinspiegel, Thrombozytenkurven nach Störungen
  - ältere Modelle
- Pharmakokinettikmodell (PK-Modell) von Thrombopoetin
- Pharmakokinettik-/Pharmakodynamikmodell (PK/PD-Modell) der Thrombopoese
- Validierung mit Thrombopheresedaten
- Vorhersagen und Parameteranalyse



### Motivation

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

### Daten

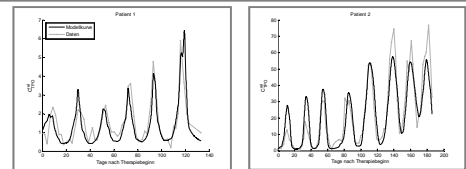
- Konstruktion PK-Modell von Thrombopoetin
- Thrombopoetinspiegel und Thrombozytenkurven von zwei Patienten CHOEP21, BEACOPP21 eskaliert
- Konstruktion vollständiges PK/PD-Modell
- Thrombozytenkurven aus NHL-B Studie (n=1475) der DSHNHL: CHOP14 (362), CHOEP14 (374), CHOP21 (370), CHOEP21 (369)
- Validierung durch Thrombopherese
- Datenpool von Thrombopoetinspiegeln und Thrombozytenkurven aus drei Publikationen (n<sub>1</sub>=23, n<sub>2</sub>=12, n<sub>3</sub>=21)

### Annahmen zur Pharmakokinetik von Thrombopoetin

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

$$\frac{dC_{TPO}^{rel}}{dt} = \alpha - \frac{C_{TPO}^{rel}}{T_{TPO}} - (W_{MKC} C_{MKC}^{rel} + W_{PL} C_{PL}^{rel}) \frac{C_{TPO}^{rel}}{K + C_{TPO}^{rel}}$$

$$\gamma = \frac{W_{MKC} C_{MKC}^{rel,nor} + W_{PL} C_{PL}^{rel,nor}}{\alpha - \frac{1}{T_{TPO}}} - K$$



Abhängigkeit des Thrombopoetin vom Thrombozytenspiegel

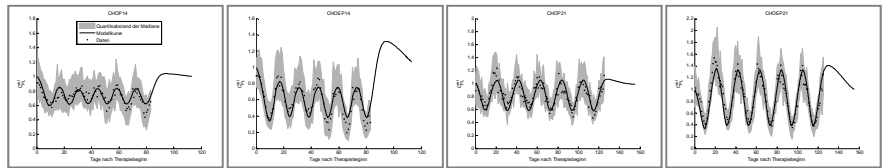
### PK/PD-Modell der Thrombopoese

#### 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

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = C_{i-1}^{out} - \frac{C_i(t)}{T_i} - \left( \sum_{j=1}^n \psi_j^{CX} \Psi_j^{CX}(t) \right) C_i(t)$$

$$\Psi_j^{CX}(t) = \begin{cases} 1 & \text{falls } \exists j: (t > t_j) \wedge (t - t_j \leq 1) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$



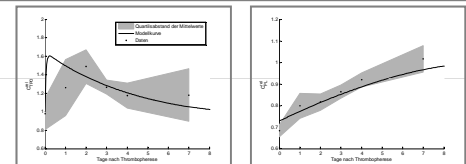
Modellvorhersage der Therapien CHOP14, CHOEP14, CHOP21 und CHOEP21

### Dynamik der Thrombopherese

#### Annahmen zur Thrombopherese

- keine Modelländerung
- Startwert zirkulierender Thrombozyten auf ersten gemessenen Thrombozytenspiegel abgesenkt
- Startwerte aller Subkompartimente besitzen gleichen Startwert

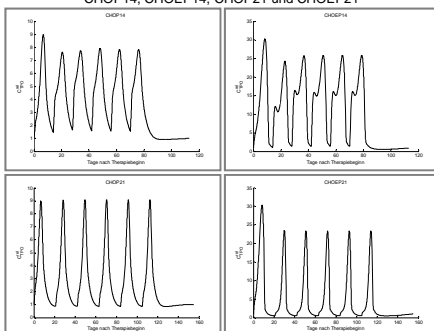
$$C_{PLC,i}(0) = k_{PL} \frac{y_{PL}(t_0)}{y_{PL}} C_{PLC,i}^{nor} \quad \text{für } i = 1, 2, \dots, n$$



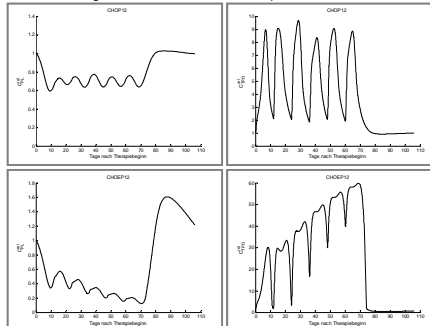
Thrombopheresesimulation

### Vorhersagen und Parameteranalyse

#### Vorhersage der Thrombopoetinspiegel der Therapien CHOP14, CHOEP14, CHOP21 und CHOEP21

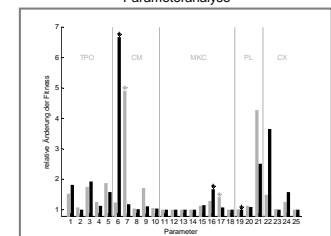


#### Modellvorhersage der zeitintensivierten Therapien CHOP12 und CHOEP12



Das Modellverhalten von CHOP12 ähnelt CHOP14, CHOEP12 hingegen zeigt starke kumulative Toxizität durch Zeitintensivierung und das zusätzlich verabreichte Etoposid

#### Parameteranalyse



- |   |                  |      |    |                                |      |    |                                |         |    |                                |         |    |                                |         |
|---|------------------|------|----|--------------------------------|------|----|--------------------------------|---------|----|--------------------------------|---------|----|--------------------------------|---------|
| 1 | α                | frei | 6  | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei | 11 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | gesetzt | 16 | T <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | gesetzt | 21 | T <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | gesetzt |
| 2 | T <sub>TPO</sub> | frei | 7  | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei | 12 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | gesetzt | 17 | T <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | gesetzt | 22 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei    |
| 3 | K                | frei | 8  | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei | 13 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | gesetzt | 18 | N <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei    | 23 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei    |
| 4 | W <sub>MKC</sub> | frei | 9  | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei | 14 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei    | 19 | n                              | frei    | 24 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei    |
| 5 | W <sub>PL</sub>  | frei | 10 | T <sub>CM</sub>                | frei | 15 | T <sub>CM</sub>                | gesetzt | 20 | n                              | frei    | 25 | A <sub>CM</sub> <sup>rel</sup> | frei    |
- Besonders sensitive Parameter sind die der Thrombopoetindynamik (1,3,5). Amplifikation der CFU-MK (6,7,9), Thrombozytenreifezeit (21) und die Konstanten für die Stammzelltoxizität (22,24)

### 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

Diese Arbeit wurde  
NICHT  
durch die DFG gefördert

### Kontakt

Arnd Groß  
Universität Leipzig  
Institut für Medizinische Informatik,  
Statistik und Epidemiologie  
Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

E-Mail: arnd.gross@imise.uni-leipzig.de  
Telefon: +49 341 97 16191  
Fax: +49 341 97 16109