

20 Mit Mathematik zur individuellen Therapie

Mathematik & Pharmazie? Das ist eine faszinierende Kombination mit spannenden Problemstellungen von großer Relevanz!

Durch digitale mobile Geräte wird es auch im Gesundheitsbereich immer einfacher, Daten zu erheben. Aber Daten alleine reichen nicht aus, um Einsichten und neues Wissen zu generieren. Man muss sie interpretieren, verstehen und aus großen Datenmengen das Wesentliche herausfiltern. Und manchmal hat man auch nur sehr wenige Daten und muss eine Entscheidung treffen, wie zum Beispiel bei der Individualisierung von Therapien in der Onkologie. Dabei spielt die Mathematik eine wichtige Rolle. Sie hilft, aus den Daten vorangegangener Studien und Therapien zu lernen, um die Behandlung für zukünftige Patienten zu verbessern. Ein Bericht aus der (wissenschaftlichen) Praxis von Corinna Maier (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) und Prof. Dr. Wilhelm Huisinga (Mathematische Modellierung & Systembiologie; Institut für Mathematik der Universität Potsdam).

Bevor ein neues Medikament auf den Markt kommt, durchläuft es einen langen Forschungs- und Entwicklungsprozess. Und am Ende prüfen Zulassungsbehörden, ob es den hohen Anforderungen an die Sicherheit und Wirksamkeit genügt. Einen sehr guten Überblick dazu findet man z.B. online im Science Media Center Germany¹⁹. Aber woher weiß man eigentlich, dass ein zugelassenes Medikament bei allen (zukünftigen) Patienten/innen sicher und wirksam ist?

Während der Entwicklungsphase ist es ein wichtiges Ziel, dieser Fragestellung nachzugehen. Dazu werden in klinischen Studien unterschiedliche Daten zu dem Wirkstoff erhoben, beispielsweise wieviel Wirkstoff befindet sich 1, 2, 12, 24 Stunden nach der Verabreichung im Blut. Welche Nebenwirkungen traten auf? Tritt der erwartete Effekt ein? Gibt es dabei Unterschiede zwischen Frauen und Männern? Das sogenannte therapeutische Fenster gibt den Bereich an, in dem der Wirkstoff sicher und wirksam ist (siehe Abb. 27). Aber Menschen sind verschieden, und damit ist auch das therapeutische Fenster individuell unterschiedlich. Eine der vielen Herausforderungen in der Entwicklung neuer Wirkstoff-Therapien ist es, dass man das individuelle therapeutische Fenster nicht kennt. Man weiß aber, welche Wirkung und Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Probanden/innen und Patienten/innen aufgetreten sind. Aus diesen Informationen versucht man sich ein Bild zu machen. Es gibt Medikamente, bei denen die „Schnittmenge“ aller individuellen therapeutischer Fenster hinreichend groß ist (Abb. 27-C). Hier ist es vergleichsweise einfach, eine einzelne therapeutische Dosis für alle Patienten/innen zu finden. Andere Medikamente haben enge individuelle therapeutische Fenster (Abb. 27-D). Dann wird es notwendig, die Dosis für einzelne Gruppen anzupassen oder für jede/n einzelne/n Patientin/en eine individualisierte Dosis zu finden.

¹⁹<https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/fact-sheet/details/news/arzneimittel-von-der-entwicklung-bis-zur-zulassung/>

Die Abb. 27-D deutet noch auf einen anderen wichtigen Aspekt hin, um den es schwerpunktmäßig in diesem Beitrag gehen soll: Auch wenn es gelungen ist, eine Dosis zu finden, die für alle im therapeutischen Fenster liegt, also sicher und wirksam ist, so sieht man deutlich, dass es für die meisten Patienten/innen nicht unbedingt die optimale Dosis sein muss (hellgrüner Punkt in Abb. 27-D). Wie kann man aber das Ziel der Arzneimitteltherapie, sichere und wirksame Dosierungen für die optimalen individuelle Behandlung zu finden, realisieren? Hier nimmt gerade in der Anwendung ein Ansatz „Fahrt auf“, der im Englischen *model-informed precision dosing* heißt und mit Modellunterstützter Dosis-Individualisierung übersetzt werden könnte.

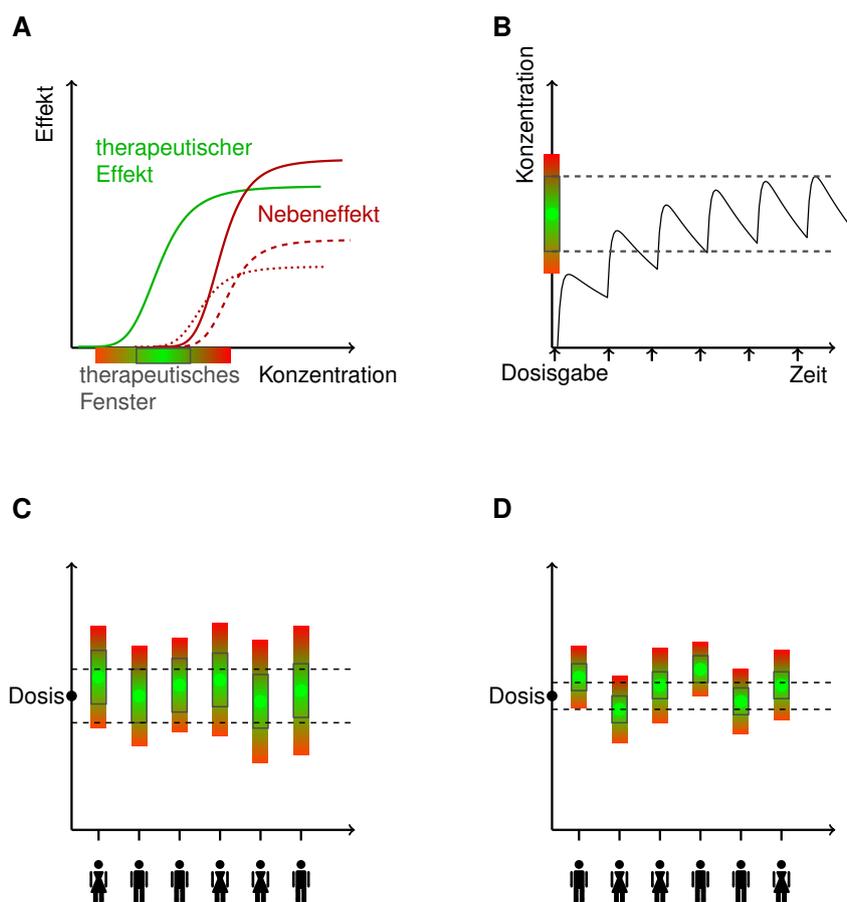


Abbildung 27: **Das therapeutische Fenster.** (A) Auftreten des therapeutischen Effekts sowie der Nebeneffekte in Abhängigkeit der Wirkstoffkonzentration. (B) Wirkstoffkonzentration als Funktion der Zeit bei einer Mehrfachdosierung; in dem Beispiel bleiben die Konzentrationen ab der vierten Dosis im therapeutischen Fensters. Individuelle therapeutische Fenster mit großer (C) und kleiner (D) Schnittmenge in der Patienten/innen-Population.

Ein Beispiel aus der Onkologie

Paclitaxel ist ein Wirkstoff, der zur Behandlung einer Lungenkrebsart eingesetzt wird, indem er die Zellteilung von Krebszellen hemmt. Als unerwünschte Nebenwirkung hemmt er auch die Zellteilung gesunder Körperzellen. Dies kann zu schweren Nebenwirkungen führen und dazu, dass die Dosis reduziert werden muss. Eine dosis-limitierende Nebenwirkung ist die Neutropenie, eine drastische Reduzierung der Neutrophilen (Zellen des Immunsystems) mit potentiell lebensbedrohlichen Konsequenzen. Um diese (Neben)Effekte in der Therapieplanung zu berücksichtigen, nutzt man Modelle, d.h. vereinfachte Abbilder der Wirklichkeit, welche die für die Fragestellung wesentlichen Aspekte nach aktuellem Wissensstand abbilden. Abb. 28 zeigt eine schematische Darstellung eines Modells für eine Nebenwirkung von Paclitaxel auf das Immunsystem. Der linke Teil der Graphik beschreibt (sehr vereinfacht) die Prozesse, denen Paclitaxel im Körper des Patienten unterliegt: die Aufnahme per Infusion, die Verteilung im Körper sowie die Elimination. Der rechte Teil der Graphik beschreibt (ebenfalls sehr vereinfacht) die Reifungsprozesse von Blutzellen im Knochenmark. Die Nebenwirkung von Paclitaxel, der hemmende Effekt auf die Teilung der Stammzellen und Vorläuferzellen, ist durch rote Pfeile dargestellt. Da es eine gewisse Zeit (die sog. Maturationszeit) dauert, bis sich aus den Vorläuferzellen im Knochenmark reife Neutrophilzellen entwickeln, die im Blut zirkulieren, manifestiert sich der Nebeneffekt erst mit Verzögerung, d.h. Tage nach der Gabe des Wirkstoffs, im Blut.

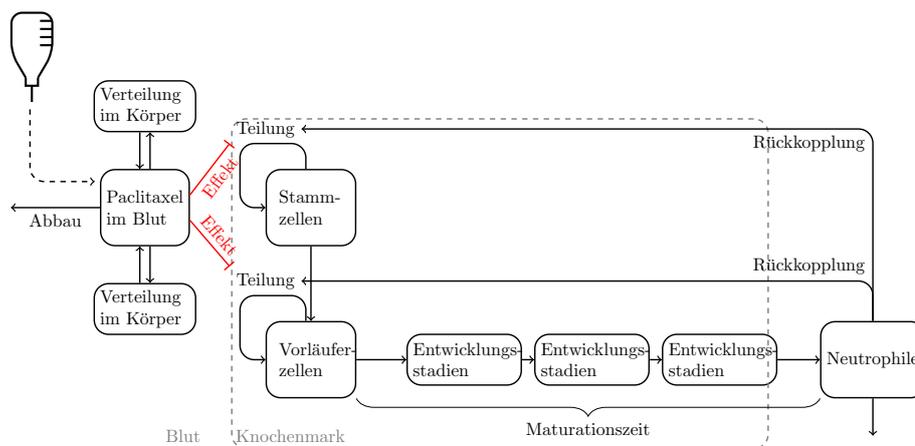


Abbildung 28: **Pharmakologisches Modell** für die Aufnahme, Verteilung & Elimination (Teil links von den roten Pfeilen) sowie den Effekt des Wirkstoffes (Teil rechts von den roten Pfeilen). So ein Modell kann man in mathematische Gleichungen übersetzen: jeder Kasten entspricht einer Variablen, jeder Pfeil einem Term in den zugrundeliegenden mathematischen Gleichungen. Die graphische Darstellung erlaubt Pharmazeuten/innen und Mathematiker/innen, auf einer gemeinsamen Grundlage über das Modell zu sprechen.

Der Brückenschlag zur Mathematik

Mathematisch kann man solche Darstellungen in Funktionsgleichungen übersetzen. Diese hängen von dem Zustand des Patienten ab, z.B. der Konzentration der Stammzellen und Vorläuferzellen im Knochenmark sowie der Neutrophilzellen im Blut. Und von gewissen Parametern, nennen wir sie ϑ (ein kleines griech. Theta), wie z.B. der Maturationszeit oder wie effektiv der Wirkstoff das Zellwachstum hemmt. Nehmen wir für einen Augenblick an, wir hätten all diese Informationen, dann könnten wir das Modell nutzen, um basierend auf dem aktuellen Patientenzustand x_0 zum Zeitpunkt t_0 (Zeitpunkt der Dosierung) und den individuellen Parametern ϑ den Zustand $x(t_0 + h)$ des Patienten nach h Tagen voraussichtlich sinken wird:

$$x(t_0 + h) = f(h, x_0; \vartheta, D) + \epsilon_k.$$

Hierbei ist f die Modellvorhersage-Funktion und D die Wirkstoff-Dosis, die verabreicht wurde. Wichtig ist auch der Term ϵ_k ; er drückt Ungenauigkeiten unseres Modells, z.B. durch Modellfehler oder Messungenauigkeiten etc, aus. Durch ϵ_k können wir also keine genauen Vorhersagen machen, sondern müssen mit einer gewissen unsicheren Vorhersage leben. So, wie man es auch erwarten würde bei der Komplexität des Problems. Der vorhergesagte Patientenzustand $x(t_0 + h)$ beinhaltet alle Aspekte des Modells und kann genutzt werden, um weitere Informationen zu berechnen, z.B. wie tief die Neutrophilkonzentration N_{12} nach $h = 12$ Tagen im Blut gesunken ist:

$$N_{12} = g(x(t_0 + 12)); \quad t_0 \hat{=} \text{Zeitpunkt der letzten Dosierung}$$

Hierbei nutzt man eine weitere Funktion g zur Informationsextraktion. Damit können wir also bis auf eine gewisse Restunsicherheit vorhersagen, wie tief die Konzentration der Neutrophilen im Blut fällt, wenn man die Wirkstoff-Dosis D verabreicht. Natürlich wird man gleichzeitig auch den Effekt auf das Tumorwachstum modellieren und berücksichtigen. Dieser Aspekt ist im obigen Modell zwecks Vereinfachung nicht dargestellt. Die Schwierigkeit besteht nun darin, die richtige Dosis zu finden, um einerseits die Krebszellen an der Vermehrung zu hindern und andererseits dafür zu sorgen, dass die Neutrophilen nicht zu sehr reduziert werden, damit der Patient noch ausreichend vor Infektionen geschützt ist.

Die bisherige Geschichte hat nur einen kleinen Haken: In der klinischen Realität kennen wir den Patientenzustand x_0 und seine individuellen Parameter ϑ nicht. Auch hier kann die Mathematik, genauer die Statistik, wieder weiterhelfen. Wir wissen zwar noch nicht, wie das Medikament bei unserem Patienten wirkt, aber wir wissen, wie es bei vielen anderen Patienten/innen gewirkt hat. Wir können diese Information aus vorherigen klinischen Studien nutzen, um damit eine Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(x_0, \vartheta)$ auf den Zuständen und Parameterwerten zu schätzen. Diese gibt an, wie häufig ein gewisser Zustand bzw. Parameterwert bisher beobachtet wurde. Zu Therapiebeginn t_0 nehmen wir an, dass die einzelnen Zustände und Parameterwerte genauso wahrscheinlich den Zustand unseres Patienten beschreiben, wie $p(x_0, \vartheta)$ es angibt. Man kann auch sagen: $p(x_0, \vartheta)$ drückt unser Wissen/Unwissen über den anfänglichen Patientenzustand

x_0 und die individuellen Parameter ϑ aus. Dies erlaubt zu Therapiebeginn bereits Modellvorhersagen, welchen Verlauf der Neutrophilkonzentration wir aufgrund bestimmten Patienten-Charakteristika (z.B. Alter, Gewicht) erwarten. Im Laufe der Therapie erhobene individuelle Patienten-Daten, z.B. die Neutrophilkonzentration durch Blutproben, werden dann genutzt, um den Zustand unseres Patienten immer besser und genauer beurteilen zu können.

Modell-unterstützte Dosis-Individualisierung

Wie kann nun die Ärztin eine informierte Dosisentscheidung auf Basis dieser zwei unterschiedlichen Quellen (a-priori Modellvorhersage, individuelle Patienten-Daten) treffen? Hier kommt nun wieder die Mathematik ins Spiel: In der Bayes'schen Statistik nutzt man dazu folgende Formel:

$$\underbrace{p(\vartheta, x_0|y)}_{\text{Wissensupdate}} = \frac{\overbrace{p(y|x_0, \vartheta)}^{\text{indiv. Daten}} \cdot \overbrace{p(x_0, \vartheta)}^{\text{Vorwissen}}}{\underbrace{p(y)}_{\text{Normalisierung}}},$$

um das allgemeine Vorwissen von vielen vorangegangenen Patienten mit individuellen Patientendaten y zu verknüpfen und das Wissen über unseren Patienten zu aktualisieren. Den Teilbereich der Mathematik, der sich mit der Verknüpfung von Modellen und Daten beschäftigt, nennt man Datenassimilation. Entwickelt wurden Datenassimilationstechniken in der Meteorologie (Wettervorhersage) sowie der Geologie. Ähnlich kann zur individuellen Therapieplanung die Modellvorhersage mit jeder gemessenen Neutrophilkonzentration des Patienten verbessert werden und verschiedenen Szenarien für mögliche zukünftige Dosisgaben generiert werden. In Abb. 29-A sieht man die gemessenen Neutrophilkonzentrationen (Kreuze). Der grüne Bereich zeigt die Simulation (inkl. verbleibender Unsicherheit) basierend auf dem aktualisierten Wissen. Die kleinen schwarzen Pfeile geben an, wann der Wirkstoff dosiert wurde: der rechte Teil ohne Kreuze ist also eine Vorhersage in die Zukunft (basierend auf der bisherigen Dosis). Die roten Bereiche geben den Grad der Nebenwirkung an; je dunkler das Rot, desto schwerer der Grad. Der Grad der Nebenwirkung bezieht sich dabei auf die niedrigste Neutrophilkonzentration nach der Wirkstoffgabe. Wie bereits erwähnt, sind alle Vorhersagen mit Unsicherheit behaftet. In Abb. 29-C ist u.a. die Wahrscheinlichkeit dargestellt, mit der man Nebenwirkungen vom Grad 0-4 erwartet (also z.B. mit 60 % Grad 3). Man kann auch vorhersagen, wann der Patient sich wieder von den Nebenwirkungen erholt hat, d.h. wann die Neutrophilkonzentration wieder nahe am Ausgangslevel ist. Das ist für die Therapieplanung in einem Krankenhaus von großem Interesse, denn die nächste Dosis kann erst verabreicht werden, wenn die Level wieder hoch genug sind.

Die Ärztin muss bei der Therapieplanung viele unterschiedliche Aspekte berücksichtigen (Allgemeinzustand des Patienten, Veränderung der Tumorgroße, andere Nebenwirkungen, etc). Bezüglich der Neutropenie würde sie die Dosis so wählen, dass weder

Grad 4 auftritt (da lebensbedrohlich), noch Grad 0 (da dann der Wirkstoff zu gering dosiert wäre, um das Tumorstadium hinreichend zu hemmen). In Abb. 29-B wurde das Modell genutzt, um für vier verschiedene Dosen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Grad 0 und Grad 4 (hell- und dunkelrot) sowie Grad 1-3 (grün und gelb) vorherzusagen. Die beiden horizontalen, gestrichelten schwarzen Linien sollen einen Zielbereich angeben: Grad 0 mit weniger als 10% und Grad 4 mit weniger als 5% Wahrscheinlichkeit. Unter den Vorhersagen der vier gezeigten Dosen würde man nach diesen Kriterien also die zweite von links auswählen, d.h. die bisherige Dosis um 15% reduzieren. Derartige Vorhersagen stellen eine evidenzbasierte Entscheidungsunterstützung für die Ärztin dar, da sie Informationen aus den unterschiedlichen Quellen (klinische Studien, Patientendaten, Literatur) integrieren.

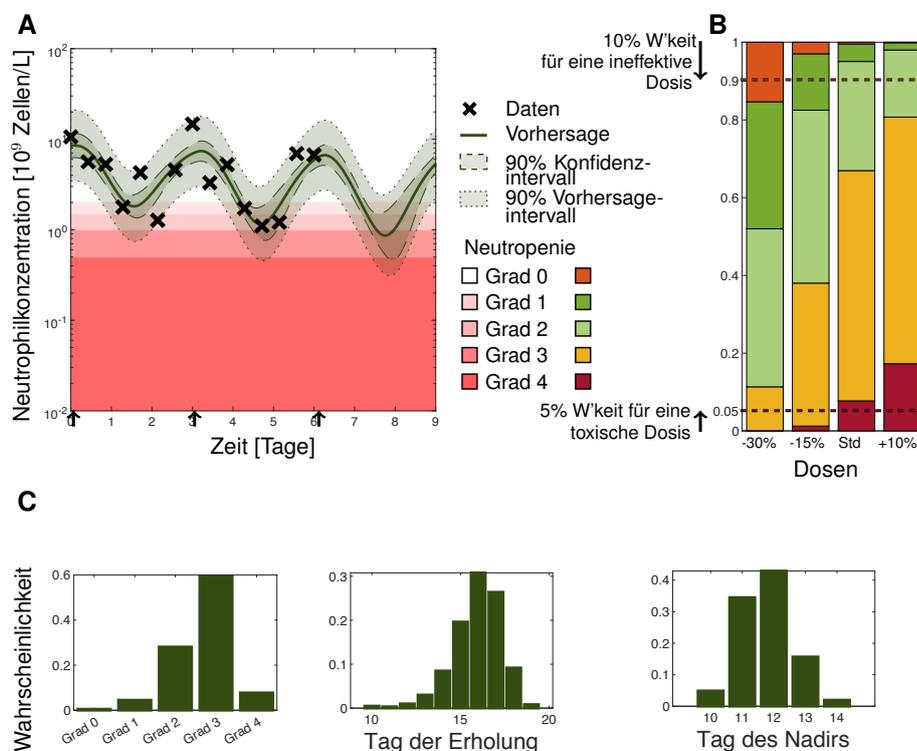


Abbildung 29: **Unterstützung bei der Entscheidungsfindung für die optimale individuelle Dosis.** (A) Individuelle Daten (Kreuze) und Modellvorhersage als Funktion der Zeit. (B) Vorhersage der Neutropeniegrade für die bisherige Dosis und Alternativen (2x reduzierte Dosis, 1x erhöhte Dosis). (C) Mit dem Modell vorhergesagte Wahrscheinlichkeit der Neutropeniegrade, des Tages der Erholung sowie des Tages mit der niedrigsten Neutrophilkonzentration (siehe auch Gl. mit N_{12} weiter vorne im Text).²⁰

Und es gibt noch viele weitere, spannende & wichtige Probleme zu lösen: Wie kann man allgemeine Dosierungsempfehlungen aus der Gesamtheit der individuellen Dosierungen ableiten? Wie kann man Wissen aus der Therapieindividualisierung vorangegangener Patienten/innen nutzen, um die Therapie in Zukunft noch besser & schneller individualisieren zu können, ohne dabei die personenbezogenen Patientendaten teilen zu müssen? An derartigen Forschungsfragen wird z.B. im Rahmen des Promotionsprogramms PharMetriX: Pharmacometrics & Computational Disease Modelling Berlin/Potsdam²¹ sowie des DFG-Sonderforschungsbereiches zum Thema Datenassimilation²² an der Universität Potsdam geforscht. In der pharmazeutischen Industrie beschäftigen sich spezielle Pharmakometrie-Abteilungen mit der Analyse der Daten aus klinischen Studien, um die Entscheidungsfindung im Entwicklungsprozess eines Medikaments zu unterstützen.

Wer an der Mathematik mit Anwendung Pharmazie Interesse hat, sollte ein grundständiges Mathematik-Studium wählen, z.B. mit Nebenfach in Richtung Biologie, oder falls möglich Pharmazie. Wichtig ist eine solide Grundausbildung; spezialisieren kann man sich später. Am wichtigsten aber ist die Motivation und Begeisterung für die Mathematik und ein echtes Interesse an der Anwendung.

²⁰Abbildung basiert auf Artikel von C. Maier et al., *Bayesian Data Assimilation to Support Informed Decision Making in Individualized Chemotherapy* (CPT:PSP), 2020.

²¹<http://www.phametrx.de>

²²<http://www.sfb1294.de>