

Gastine, S.¹; Hempel, G.¹ und Groll, A.H.²

¹ Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Klinische Pharmazie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

² Klinik für Kinder und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster

Modellierung und Simulation von Antimykotika bei besonderen Patientengruppen

Einleitung

Opportunistische invasive Pilzinfektionen tragen wesentlich zur hohen Mortalität und Morbidität kritisch Kranker sowie pädiatrisch hämato-onkologischer Patienten bei. Gerade in diesen Patientengruppen kommen das Azol-Antimykotikum Voriconazol und die Echinocandine Caspofungin und Micafungin häufig zum Einsatz. Durch ein Therapeutisches Drug Monitoring kann dabei eine medikamentöse Prophylaxe oder eine Therapie überprüft werden. Ziel ist es, so die Wirkstoffexposition der verwendeten Antimykotika im therapeutischen Bereich zu halten. Im Gegensatz zu Gesunden gibt es bei besonderen Patientengruppen, wie kritisch Kranken oder pädiatrisch hämato-onkologischen Patienten, Abweichungen in der Pharmakokinetik der verschiedenen Antimykotika.

Patienten und Methoden

Mit Hilfe der pharmakokinetischen Programme NONMEM und PKSim wurden Populations pharmakokinetische, respektive Physiologie-basierte pharmakokinetische Modelle für das Azol-Antimykotikum Voriconazol und die beiden Echinocandine Caspofungin und Micafungin erstellt.

NONMEM7

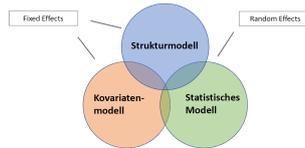


Abbildung 1 Einzelne Komponenten des Parameteransatzes der Populationspharmakokinetik

PK-Sim

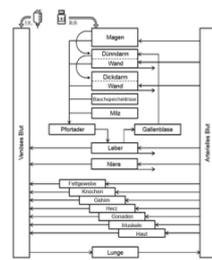


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Physiologie-basierter Ansatzes

Einflussfaktoren auf die pharmakokinetischen Parameter, sogenannte Kovariaten, konnten mit Hilfe der Modellierung identifiziert und in das Modell integriert werden. Anschließend wurden durch Simulationen neue Dosierungsregime im virtuellen Patientenkollektiv getestet.

Ergebnisse - Modellierung

Sowohl die Verteilung des Azol-Antimykotikums Voriconazol, als auch der Echinocandine Caspofungin und Micafungin konnten mit Hilfe eines Zwei-Kompartimentmodells dargestellt werden. Als Clearanceprozesse konnte für Voriconazol eine nicht-lineare Eliminationskinetik und für die Echinocandine eine lineare Elimination dargestellt werden. Wichtige Kovariaten waren für Voriconazol und Caspofungin das Körpergewicht, einbezogen als allometrische Skalierung und für Micafungin der kritische Zustand der Patienten, wiedergespiegelt durch den SOFA Score und die Bilirubin Serumkonzentration.

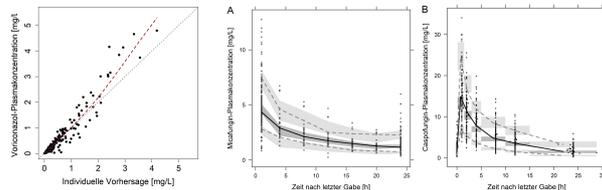
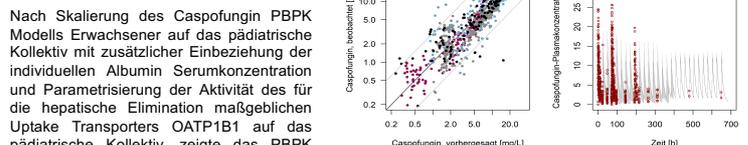


Abbildung 3 Goodness-of-Fit Plots für individuelle Vorhersagen: schwarze Punkte, beobachtete Werte; abgeschätzte Werte; gestrichelte Linie, Ursprungsgerade; rote Linie, Loess-Fit der aufgetragenen Werte

Abbildung 4 Visual Predictive Check des finalen Micafungin (A) und Caspofungin (B) Modells: Schwarze Punkte, beobachtete Werte, hellgraue Flächen, begrenzt das 90% Konfidenzintervall der Vorhersagen der beiden Perzentilen, Linien 5. und 95. Perzentil sowie Median der beobachteten Werte; graue Flächen, 90% Konfidenzintervall des Medians der Vorhersagen



Nach Skalierung des Caspofungin PBPK Modells Erwachsener auf das pädiatrische Kollektiv mit zusätzlicher Einbeziehung der individuellen Albumin Serumkonzentration und Parametrisierung der Aktivität des für die hepatische Elimination maßgeblichen Uptake Transporters OATP1B1 auf das pädiatrische Kollektiv, zeigte das PBPK Modell des Antimykotikums Caspofungin eine adäquate Prädiktivität.

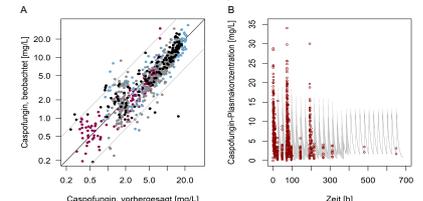


Abbildung 5 Goodness of Fit Plots für Micafungin: blaue Punkte, beobachtete Vorhersage-Werte; rote Punkte, beobachtete Plasmakonzentrationen; schwarze Linien, Median, 5. und 95. Perzentile.

Methoden - Simulationen

Für die Monte-Carlo basierten Simulationen verschiedener Dosierungsregime für Caspofungin und Voriconazol wurde jeweils ein Datensatz einer Beispielpopulation erstellt.

	Initialdosis		Erhaltungsdosis	
	Dosis [mg/kg]	Intervall [h]	Dauer [Tage]	Dosis [mg/kg]
Letztlinie BID	9	12	1	8
TID 1	6	8	1	5,34
TID 2	7	8	1	6
TID 3	8	8	1	6
TID 4	8	8	1	7
TID 5	8	8	1	7
TID 6	9	8	1	6
TID 7	9	8	1	5
TID 8	9	8	1	8
TID 9	9	8	1	8
TID 10	9	8	1	8
TID 11	9	8	1	8
TID 12	9	8	1	8
TID 13	9	8	1	8

Tabelle 1 Dosierungsschemata zur dreimal täglichen Dosierung von Voriconazol, BID, zweimal täglich, TID, dreimal täglich. Zuerst wurden sieben verschiedene TID Regime (Initi- und Erhaltungsdosis) simuliert. Anschließend wurden drei kombinierte TID (Initi- und Erhaltungsdosis) Regime simuliert. Die derzeit zugelassene BID Therapie dient als Referenz.

Dosierungsschema	Dosis [mg/m ²]	Intervall [h]
Standard	70	72/96
Standard x 1,5	105	72/96
Standard x 2	140	72/96
Standard x 2,5	175	72/96
Standard x 3	210	72/96

Tabelle 2 Dosierungsschemata für Simulationen zur Dosierung von Caspofungin zweimal pro Woche. Standard ist dabei das zugelassene Dosierungsregime.

Ergebnisse - Simulationen

Voriconazol – Simulationen TID Schemata

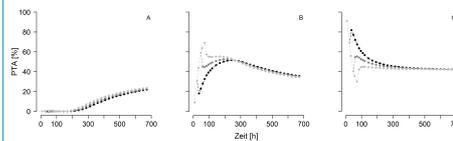


Abbildung 6 Probability of target attainment (PTA) der simulierten kombinierten IUI/BID Regime für eine Voriconazol-Therapie bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 12 Jahren. (A) PTA für Talspiegelkonzentrationen >= 6 mg/L, (B) PTA für Talspiegelkonzentrationen >= 1 mg/L, (C) PTA für subtherapeutische Talspiegelkonzentrationen <= 1 mg/L. TID/BID 1, 8 mg/kg TID für 24 h gefolgt von 8 mg/kg BID als Erhaltungstherapie; TID/BID 2, 9 mg/kg TID für 48 h gefolgt von 8 mg/kg BID als Erhaltungstherapie; TID/BID 3, 9 mg/kg TID für 72 h gefolgt von 8 mg/kg BID als Erhaltungstherapie

Caspofungin – Simulationen zweimal wöchentliche Schemata

	Zeit [h] bis zum Unterschreiten der MHK - NONMEM®		
	P5	Median	P95
Standard	34	55	163
Standard x 1,5	37	61	→
Standard x 2	40	66	→
Standard x 2,5	42	68	→
Standard x 3	43	71	→

Tabelle 3 Errechnete Zeit bis zum Unterschreiten der MHK für die simulierten Plasmakonzentrationen der Modelle in NONMEM® und PK-Sim®. P5, 5. Perzentile; P95, 95. Perzentile. MHK-C. albicans, 0,25 mg/L.

Micafungin – fixe 100 mg Dosierung bei kritisch Kranken

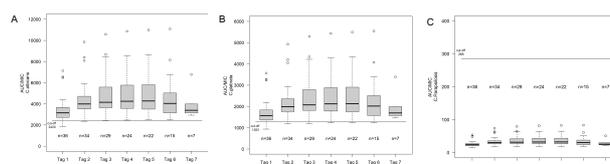


Abbildung 7 Auswertung des pharmakodynamischen Targets AUC/MHK für Micafungin, schwarze Linie, Call-off für (A) C. albicans, (B) C. glabrata, (C) C. parapsilosis analog zur EUCAST Guideline.

Fazit

Die Applikation von Voriconazol als initiales TID Schema mit 9 mg/kg an Tag 1 und ein anschließender Wechsel zur BID Erhaltungsdosis von 8 mg/kg erzielt ein schnelles Erreichen adäquater Talspiegelkonzentrationen ohne eine Verstärkung der Akkumulation hin zum toxischen Grenzbereich.

Simulationen eines zweimal wöchentlich applizierten Caspofungin Schemas deuten auf eine benötigte dreifach erhöhte Dosierung hin.

Eine fixe Dosierung von 100 mg Micafungin ist für alle kritisch kranke Erwachsenen zur Therapie der häufigsten Candida species *C. albicans* und *C. glabrata* ausreichend.