

Simulationsstudien zum Einfluss ausgewählter Kovariaten auf die Pharmakokinetik des HER2-Tyrosinkinaseinhibitors Neratinib

Julian Ermtraud¹, Olga Tepytska¹, Ulrich Jaehde¹

Hintergrund

Nicht-übertragbare Krankheiten gelten in der heutigen Zeit als zunehmende Bedrohung aufgrund gestiegener Lebenserwartung und verändertem Lebensstil. Dazu gehören auch Tumorerkrankungen, von denen das Mammarkarzinom bei Frauen die häufigste Entität und eine der häufigsten Todesursachen allgemein ist [1]. Die Inzidenz ist in der industrialisierten Welt höher als in Entwicklungs- und Schwellenländern (19,4 pro 100 000 Einwohner in Ostafrika bis 89,7 pro 100 000 Einwohner in Westeuropa) [1]. Zu den Ursachen zählen frühe Menarche und späte Menopause, hormonelle Verhütung, Kinderlosigkeit, Übergewicht, Hormonersatztherapie nach der Menopause, geringe körperliche Aktivität und Alkoholkonsum. Im Gegensatz dazu zählen die Geburt von Kindern und das anschließende Stillen zu den protektiven Faktoren [1]. Eine besonders aggressive Form des Brustkrebses mit schlechterer Prognose liegt bei einer Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorzep-tors 2 (HER2) vor [3]. Nach der mittlerweile nahezu standardmäßigen brusterhaltenden Operation und gegebenenfalls anschließender Strahlentherapie wird die Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie direkt gegen den HER2 fortgeführt. Dazu werden zunächst monoklonale Antikörper, zum Beispiel Trastuzumab oder Pertuzumab, eingesetzt. Im Anschluss daran kommen oralverfügbare HER2-Tyrosinkinaseinhibitoren (Neratinib, Tucatinib, Pyrotinib, usw.) zur Senkung der Rezidivrate zum Einsatz [4].

Bei der medikamentösen Behandlung von Tumorerkrankungen treten häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf. Damit ein therapeutischer Effekt ohne UAW, die über ein vertretbares Maß hinausgehen, erzielt wird, ist in der Regel ein enges therapeutisches Fenster einzuhalten. Bei den klassischen Zytostatika, wie zum Beispiel Fluorouracil, ist eine individuelle Dosierung seit Jahren der Therapiestandard und es wurden immer geeignete Methoden zur individuellen Dosierung entwickelt. Auch bei der Behandlung mit oralen Tumortherapeutika leiden die Patientinnen und Patienten häufig unter UAW, sodass auch für diese Substanzen eine pharmakokinetische Dosisanpassung diskutiert wird [2]. Im Falle von Neratinib ist die häufigste unerwünschte

Arzneimittelwirkung die Diarrhoe, welche in klinischen Studien eine Dosisabhängigkeit gezeigt hat [5]. Um das Auftreten dieser UAW zu vermeiden beziehungsweise deren Schweregrad zu senken, sollte in Simulationsstudien herausgefunden werden, welche Patientencharakteristika die Arzneistoffexposition, ausgedrückt als Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC), und die maximale Arzneistoffkonzentration im Plasma am stärksten beeinflussen. Basierend auf diesem Wissen könnte eine individuelle Dosierungsstrategie für Neratinib entwickelt werden.

Material und Methoden

Grundlage für die Simulationen waren die im FDA-Zulassungsdossier veröffentlichten Daten zur Pharmakokinetik von Neratinib [5]. Nach peroraler Gabe verteilt sich Neratinib modellhaft in zwei Kompartimente und wird nach einer Kinetik erster Ordnung eliminiert (Abbildung 1). Das pharmakokinetische Modell wurde mithilfe einer veröffentlichten Phase-1-Studie [6] validiert. Dazu wurden Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe von Patienten, die denen aus der Studie hinsichtlich Alter, Gewicht, Laborwerten und Komedikation entsprachen, mit den Programmen NONMEM[®] und PKPDsim simuliert und die Werte der Arzneistoffexposition (dargestellt als AUC) sowie der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) mit denen aus der Studie verglichen.

Anschließend wurden verschiedene nach Alter und Komedikation stratifizierte Patientenkollektive simuliert und miteinander verglichen. Außerdem wurden die Ergebnisse der Programme NONMEM[®], dem Goldstandard auf dem Gebiet der Pharmakometrie, und PKPDsim, einem kostenfreien Paket im Statistikprogramm R (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) gegenübergestellt, um zu überprüfen, ob die Simulationen mit PKPDsim für die Programmierung einer Dosisfindungs-App verwendet werden können. Diese App soll den Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf für indi-

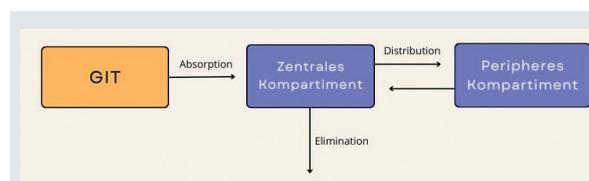


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartiment-Modells mit peroraler Arzneimittelgabe

¹ Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Der Autor war im Rahmen seines Studiums der Arzneimittelforschung Masterand am Pharmazeutischen Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

viduelle Patientinnen vorhersagen und potenzielle Über- oder Unterdosierungen detektieren. Dazu wurde die gleiche Patientin 100-mal simuliert und der mittlere Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf sowie das zugehörige 90 %-Konfidenzintervall berechnet.

Ergebnisse

Beim Vergleich der simulierten Daten mit denen aus der klinischen Studie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich AUC und C_{max} festgestellt werden. In der Gegenüberstellung der Altersgruppen zeigten die Simulationen mit NONMEM®, dass ältere Patientinnen (älter als 65 Jahre) eine höhere AUC, jedoch eine niedrigere maximale Plasmakonzentration im Vergleich zu den jüngeren (unter 35 Jahren) und mittelalten (35 bis 65 Jahre) Patientinnen aufwiesen. Mögliche Ursachen sind die mit dem Alter sinkende Arzneistoffclearance und ein erhöhtes Verteilungsvolumen.

Da Neratinib zum Teil über CYP3A metabolisiert wird, wurde der Einfluss starker Inhibitoren dieses Enzyms auf die Pharmakokinetik untersucht. Als klassische Modellsubstanz für die Inhibition wird Ketoconazol eingesetzt. Aufgrund der auf circa ein Sechstel verminderten Clearance stiegen AUC und C_{max} umgekehrt proportional. Mit einer von 240 mg auf 40 mg verminderten Tagesdosis Neratinib konnten Plasmakonzentrationswerte erreicht werden, die denen ohne CYP3A4-Inhibition entsprachen. Allerdings wurde der Steady-State aufgrund der verlängerten Halbwertszeit erst zu einem späteren Zeitpunkt erreicht.

Neratinib wird oft mit anderen Tumortherapeutika kombiniert, um die Wirksamkeit der Therapie zu verstärken. Die gängigsten Kombinationspartner sind dabei Trastuzumab und Capecitabin. Einzig die gleichzeitige Kome-

dikation mit beiden Arzneistoffen zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Arzneistoffexposition, jedoch ist dessen klinische Relevanz unklar. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentration von Neratinib konnte kein Unterschied in den verschiedenen Komedikationsgruppen festgestellt werden.

Die Programme NONMEM® und PKPDsim lieferten für die allgemeine Population und die Stratifizierung nach Komedikation übereinstimmende Ergebnisse. Jedoch unterschieden sich Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe in Abhängigkeit vom Alter. In NONMEM® hatten die jüngeren Patientinnen die höchsten, in PKPDsim jedoch die niedrigsten Maximalkonzentrationen.

Basierend auf dem Simulationscode von PKPDsim konnte eine Shiny-App programmiert werden. Shiny ist ein R-Paket, mit welchem man mathematische Operationen in eine HTML-Benutzeroberfläche umwandeln kann. Diese bringt gegenüber NONMEM® den Vorteil mit sich, dass nicht vor jeder Simulation ein Rohdatensatz und ein Simulationsskript erstellt werden müssen. Auch die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt direkt in der App. Zunächst müssen die kontinuierlichen Kovariaten mittels Schieberegler angegeben und die Komedikation mit Hilfe von Radiobuttons ausgewählt werden. Für die Dosis steht ein Auswahlfeld mit 40 mg-Neratinib-Schritten zur Verfügung, da dies die Dosierung einer einzelnen Tablette ist. Die Simulation wird mit Klicken auf das „Simulate“-Feld gestartet und das Ergebnis als Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf inklusive 90 %-Konfidenzintervall dargestellt. Der Zielbereich der maximalen Plasmakonzentration wird als grüner Balken abgebildet, der der durchschnittlichen Plasmakonzentration aus den Zulassungsstudien $\pm 20\%$ entspricht. Über den „Download“-Button kann der Plot als PDF-Datei gespeichert werden und wird, sofern im entsprechenden Feld angegeben,

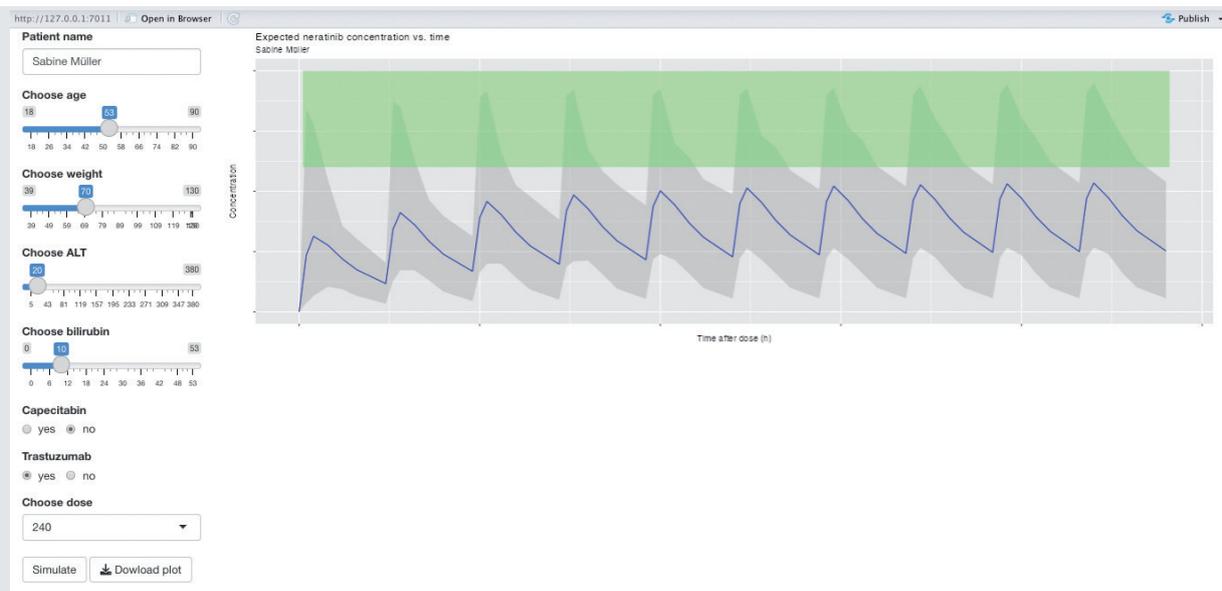


Abb. 2: Bildschirmaufnahme der Shiny-App zum Plasmakonzentrationszeitverlauf von Neratinib nach Eingabe der Daten einer fiktiven Patientin

automatisch nach dem Patientennamen benannt. Dieser ist ebenfalls die Überschrift innerhalb des Diagramms. Neben der lokalen Installation über das R-Skript besteht auch die Möglichkeit, die Shiny-App über den eigenen PC als Server im Internet über eine Webadresse zur Verfügung zu stellen, sodass die App für jedes internetfähige Gerät abrufbar ist.

Diskussion

Die Validierung des Modells mit Hilfe der Durchschnittswerte des Datensatzes war zwar erfolgreich, damit dieses jedoch endgültig für den klinischen Gebrauch verwendbar ist, muss diese mit dem vollen Datensatz wiederholt werden.

Die Simulationen der Patientengruppen nach Alter und Komedikation zeigten Trends bezüglich Clearance, Verteilungsvolumen und Absorptionsgeschwindigkeitskonstante, jedoch wurden bei Betrachtung der einzelnen Kovariaten in der statistischen Auswertung mittels t-Test beziehungsweise Varianzanalyse (ANOVA) keine signifikanten Unterschiede in der AUC und C_{max} festgestellt. In der Kombination der Kovariaten können jedoch signifikante und klinisch relevante Unterschiede entstehen, die zu Über- oder Unterdosierungen führen können.

Da das Alter Einflüsse auf die Absorptionsgeschwindigkeitskonstante, das Verteilungsvolumen und die Clearance ausübt, die sich unterschiedlich auf die Plasmakonzentrationen auswirken, kann ohne reale Patientendaten nicht mit Sicherheit gesagt werden, welches Programm den Einfluss des Alters korrekt berechnet, da dies nicht aus den Veröffentlichungen zu den klinischen Studien hervorgeht. Die simulierten Plasmakonzentrationen sind folglich mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe der reduzierten Neratinibdosis (40 mg) in Kombination mit Ketoconazol unterschieden sich nicht signifikant von denen der Normaldosis ohne CYP3A4-Inhibition. Da die relative Standardabweichung bei 43,8 % liegt, sollte nach Möglichkeit an Stelle der Dosisanpassung der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt werden. So ist eine präzisere Dosierung möglich. Sobald die Shiny-App anhand echter Patientendaten validiert wurde, bietet sie gegenüber NONMEM® in der Simulation einzelner Patienten wesentliche Vorteile. Der Größte ist wahrscheinlich die intuitive Benutzung ohne die Notwendigkeit von Vorkenntnissen auf dem Gebiet der Pharmakometrie. Außerdem sind sowohl R als auch die darin enthaltenen Pakete kostenlos verfügbar. Ebenfalls bietet die App gegenüber NONMEM® einen Zeitvorteil, da das Erstellen der Rohdatensätze und die Auswertung quasi mit einem Klick erfolgen. Für NONMEM® spricht jedoch die jahrzehntelange Etablierung als Goldstandard auf dem Gebiet der Pharmakometrie und der professionelle Support der Arbeitsoberfläche Pirana (Certara, Princeton, USA).

Relevanz für die Bundeswehr

Der größte Nutzen für die Bundeswehr wäre wohl die Nutzung der App (nach deren Validierung) auf den onkologischen Stationen in den Bundeswehrkrankenhäusern, da den Ärztinnen und Ärzten die Dosisfindung für die individuelle Patientin erleichtert wird. Ebenso befinden sich unter den Soldatinnen potenziell an Brustkrebs erkrankte Patientinnen, die durch die Nutzung der App eventuell vor Über- oder Unterdosierungen bewahrt werden können und so wirkungsvoller beziehungsweise nebenwirkungsärmer behandelt werden können.

Weiterhin kann das Prinzip der Plasmakonzentrationsrechner auf andere Arzneistoffe und Therapiefelder übertragen werden und so eine sicherere medikamentöse Therapie fördern.

Ausblick

Die Simulationen haben neue Hypothesen zur Pharmakokinetik und Therapiesicherheit von Neratinib geliefert, die nun mit Hilfe von realen Patientendaten validiert werden sollten. Danach könnte der Plasmakonzentrationsrechner im klinischen Alltag eingesetzt werden. Zudem könnten weitere Daten zu Konzentrations-(Neben-)wirkungsbeziehungen erhoben werden, um diesen Zusammenhang mathematisch besser zu beschreiben.

Auch wäre es interessant, die Funktionen der App zu erweitern, sodass diese beispielsweise die Wahrscheinlichkeit angibt, mit welcher die Patientin im therapeutischen Bereich liegt.

Literaturverzeichnis

1. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU: Awareness and current knowledge of breast. *Cancer Biol Res* 2017; 50: 33.
2. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Huisinga W et al: Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 441–464
3. Slamon DJ, Clark GM, Levin W et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
4. U.S. Food and Drug Administration: Multi-disciplinary review and evaluation NDA 208051 NERLYNX (Neratinib). 2017.
5. Wöckel A, Albert US, Janni W et al: The screening, diagnosis, treatment, and follow-up of breast cancer. *Dtsch Arzteblatt Int* 2018; 115: 316–323.
6. Wong KK, Bukowski RM, Fracasso PM et al: A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2552–2558.

Für die Verfasser:

Lt (SanOA) Julian Ermtraud
Stellinger Steindamm 10a, 22527 Hamburg
E-Mail: julian.ermtraud@gmx.de