

Interview

Schnittstelle von Pharmazie und Mathematik

Von Sven Siebenand, Berlin / Die Pharmakometrie, die sich mit der Modellierung von Arzneimittelwirkungen und Krankheitsverläufen beschäftigt, gewinnt immer mehr an Bedeutung. In Deutschland beschäftigen sich bisher nur wenige Forscher damit. Ein Grund mehr für die PZ, sich bei Experten aus der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Charlotte Kloft von der Uni Halle-Wittenberg über diesen Wissenschaftszweig zu informieren.

PZ: Was genau ist Pharmakometrie?

Nock: Pharmakometrische Methoden haben das Ziel, die Wechselwirkungen zwischen Patient und Arzneimittel mithilfe von mathematischen Modellen zu beschreiben und vorherzusagen. Dazu betrachten wir den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen (Pharmakokinetik), von erwünschten und unerwünschten Effekte der Arzneistoffe (Pharmakodynamik) sowie die zugrunde liegenden Arzneistoff- und Pati-

schungsbereich handelt. Die pharmazeutische Expertise liegt dabei ganz klar auf der Anwendung von neuen Methoden und Verfahren zur Datenauswertung, die zum Beispiel Hand in Hand mit Mathematikern entwickelt werden. Daher ist neben fundierten Kenntnissen im Bereich der Anatomie/Physiologie, Pharmakologie und Pharmakotherapie ein gewisses Interesse und Verständnis für Mathematik wichtig.



Foto: Keunecke

„Irgendwann könnte man durch prädiktive Modelle dahin kommen, Arzneistoffe für bestimmte Personengruppen zielgerichtet zuzulassen.“

Anne Drescher

enteneigenschaften und den Krankheitsverlauf. Wir untersuchen den Einfluss von zum Beispiel Patienteneigenschaften, Krankheitsstatus und Arzneimittelcharakteristika auf die pharmakokinetischen und -dynamischen Effekte. Ziel ist es, die Zusammenhänge zwischen Patient, Arzneimittelgabe und Therapieergebnis besser zu verstehen und somit rationale und individuelle Dosierungsempfehlungen zu entwickeln.

Drescher: Ganz charakteristisch für die Pharmakometrie ist, dass es sich um einen interdisziplinär aufgestellten For-

PZ: Wo liegt der Unterschied zu einer rein pharmakokinetischen Betrachtungsweise?

Drescher: Zum einen ist die Pharmakokinetik nur ein Teil der ganzen Wechselwirkungen und eben »nur« ein Bindeglied zwischen applizierter Dosis und Wirkung. Zum anderen lässt sich die Auswertung von Daten aus dem klinischen Alltag oder in den späten Phasen der klinischen Entwicklung mit den traditionellen pharmakokinetischen Betrachtungen, wie sie die meisten noch aus dem Studium kennen dürften, kaum realisieren.

Der sogenannte Populationsansatz der Pharmakometrie ermöglicht auch bei geringer Anzahl an Daten pro Studienteilnehmer, die Pharmakokinetik und Wirkungen zu bestimmen und die interindividuelle Variabilität besser abzuschätzen, also wie stark sich Patienten zum Beispiel in ihrem Ansprechen unterscheiden. Darüber hinaus können durch diesen Ansatz vor allem die Ursachen im Patienten für die unterschiedlichen Therapieergebnisse aufgespürt werden.

In Fach- und Gebrauchsinformationen finden sich bislang hierzu nur wenige Angaben. Abgesehen von Nieren- oder Leberinsuffizienten werden häufig alle Patienten gleich behandelt. Und das obwohl bekannt ist, dass viele Faktoren, etwa Körpergewicht, Alter, Geschlecht und genetische Ausstattung sowie das Rauchen die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können.

PZ: Was sind die Ziele der Populationsanalyse?

Nock: Ziel der mathematischen Datenanalyse ist es, den zeitlichen Verlauf von (un-)erwünschten Therapieereignissen einzelner Patienten und Patientengruppen zu untersuchen. Wir suchen nach Antworten auf Fragen wie: »Wie ist der typische Verlauf innerhalb einer Population?«, »Wie stark unterscheiden sich die einzelnen Patienten voneinander?« und »Gibt es besondere Charakteristika, die dafür verantwortlich sein könnten, etwa Körpergewicht, Lebensgewohnheiten (Rauchen), Enzymausstattung?«

PZ: Gibt es Beispiele, die den Nutzen solcher Methoden belegen?

Drescher: Ja. Das sogenannte Model-based Drug Development, die Modell-basierte Wirkstoffentwicklung, hat schon in einigen Fällen wichtige und wertvolle Hinweise liefern können. Diese können sich auf Wirksamkeit der Therapie, aber auch auf deren Sicherheit beziehen. Bei der Entwicklung und dem Labeling von Gabapentin/Pregabalin (Dosierung); Mycophenolatmofetil (Nierenfunktionseinschränkung) konnten dieser Ansatz realisiert werden.

PZ: Wie bekannt ist dieses Forschungsgebiet in der pharmazeutischen Industrie?

Nock: Alle großen Pharmaunternehmen sind auf diesem Sektor aktiv. Die Vorteile der Modell-basierten Wirkstoffentwicklung liegen klar auf der Hand. Idealerweise begleitet die Modellierung alle Stadien der Entwicklung eines Arzneistoffes und integriert Daten aus den verschiedensten Ab-

Anzeige



Foto: Nock

„
 Idealerweise begleitet die Modellierung von Arzneimittelwirkungen alle Stadien der Entwicklung einer neuen Substanz.“

Valerie Nock



teilungen, sodass auch bei Entscheidungsfindungen und auch in der Planung der klinischen Studien unterstützt werden kann. Nichts wäre schlimmer für die Hersteller, als dass ein Arzneistoff in der späten Phase der klinischen Entwicklung scheitert. Ein prädiktives pharmakometrisches Modell kann dieses Risiko deutlich reduzieren.

Drescher: Mittlerweile fordern auch die Zulassungsbehörden Modellierungsarbeiten. Für die meisten neu zugelassenen Arzneistoffe werden solche durchgeführt. Die europäische und die amerikanische Arzneimittelagentur, EMA und FDA, fordern für die Zulassung mindestens zwei große Studien, in denen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen sind. Kommen pharmakometrische Methoden zum Einsatz, ist unter Umständen eine Studie davon sogar verzichtbar. Da können die Unternehmen viel Zeit und Geld sparen.

PZ: Wie gehen Sie vor, nachdem Sie festgelegt haben, welchen Aspekt Sie mit einem Modell untersuchen wollen?

Nock: Die Daten stammen aus klinischen Studien oder In-vitro-Versuchen, die von uns teilweise selbst durchgeführt werden. Im ersten Schritt gilt es, ein geeignetes Struktur-Modell zur Beschreibung des typischen zeitlichen Verlaufs sowohl von Arzneistoffkonzentrationen als auch des Effekts in der Studienpopulation zu finden. Danach wird das Modell erweitert, um die Variabilität zwischen den Individuen zu quantifizieren. Abschließend prüfen wir, ob sich die beobachtete Variabilität anhand der Einflussgrößen erklären lässt.

Drescher: Wichtig ist natürlich auch, das Modell zu evaluieren, denn während der Modellentwicklung werden verschiedene Annahmen gemacht, die stets kritisch hinterfragt werden müssen. Ein Modell ist nie statisch und bleibt immer ein Modell, das bisherige Beobachtungen beschreibt und neue Hypothesen generiert. Durch eben eine ausführliche Evaluation und weitere Daten lässt sich die Aussagekraft verbessern. Irgendwann könnte man dahin kommen, durch prädiktive Modelle nur noch wenige Studien für neue Arzneimittel durchführen zu müssen und Arzneistoffe für bestimmte Personengruppen zielgerichtet zuzulassen beziehungsweise die bestmögliche Dosierung für jeden Einzelnen zu finden. /

Hintergrund

Die Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg und die Freie Universität Berlin bieten seit 2008 ein strukturiertes Forschungsausbildungsprogramm für Doktoranden auf dem Gebiet der Pharmakometrie an. Das Projekt mit dem Namen »Pharmacometrics & Computational Disease Modelling« läuft in Kooperation mit sechs großen Pharmaunternehmen.

Apothekerin und Diplom-Pharmazeutin Anne Drescher arbeitet als PostDoc im Arbeitskreis Klinische Pharmazie von Professor Dr. Charlotte Kloft an der MLU Halle-Wittenberg. Apothekerin Valerie Nock ist dort als Doktorandin im Rahmen des obengenannten Graduiertenprogramms beschäftigt.

NEUE APOTHEKEN ILLUSTRIERTE

Juli 2010

Der Abverkauf folgender Produkte* wird bei Ihren Kunden auch durch eine Anzeigenschaltung unterstützt

- ▶ Accu Chek / Aviva (Roche Diagnostics)
- ▶ Allpresan (Neubourg Skincare)
- ▶ Almased Vitalkost (Almased)
- ▶ Antistax extra Venentabletten (Boehringer Ingelheim)
- ▶ Biolectra Magnesium (Hermes Arzneimittel)
- ▶ Buscogast (Boehringer Ingelheim)
- ▶ Buscopan plus (Boehringer Ingelheim)
- ▶ Ciclopoli (Taurus Pharma)
- ▶ Dulcolax Dragees (Boehringer Ingelheim)
- ▶ Eubos Urea Hydro Lotion (Dr. Hobein)
- ▶ Haenal (Strathmann)
- ▶ Interdental-Bürsten (TePe Mundhygieneprodukte)
- ▶ Lactrase (Pro Natura)
- ▶ Mobiforte (Astrid Twardy)
- ▶ Neurapas Balance (Pascoe)
- ▶ Neurexan (Heel)
- ▶ Optovit fortissimum (Hermes Arzneimittel)

* alphabetisch sortiert

