



## Individualisierte Antiinfektive Therapie:

# Pharmakometrische Methoden als Schnittstelle zwischen PK/PD und TDM

Prof. Dr. Oliver Scherf-Clavel

Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie

[O.Scherf-Clavel@lmu.de](mailto:O.Scherf-Clavel@lmu.de)



# Pharmakometrie = Pharmakologie und Mathematik

**Definition:** Einsatz mathematischer Modelle zur Analyse von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und biologischen Systemen.

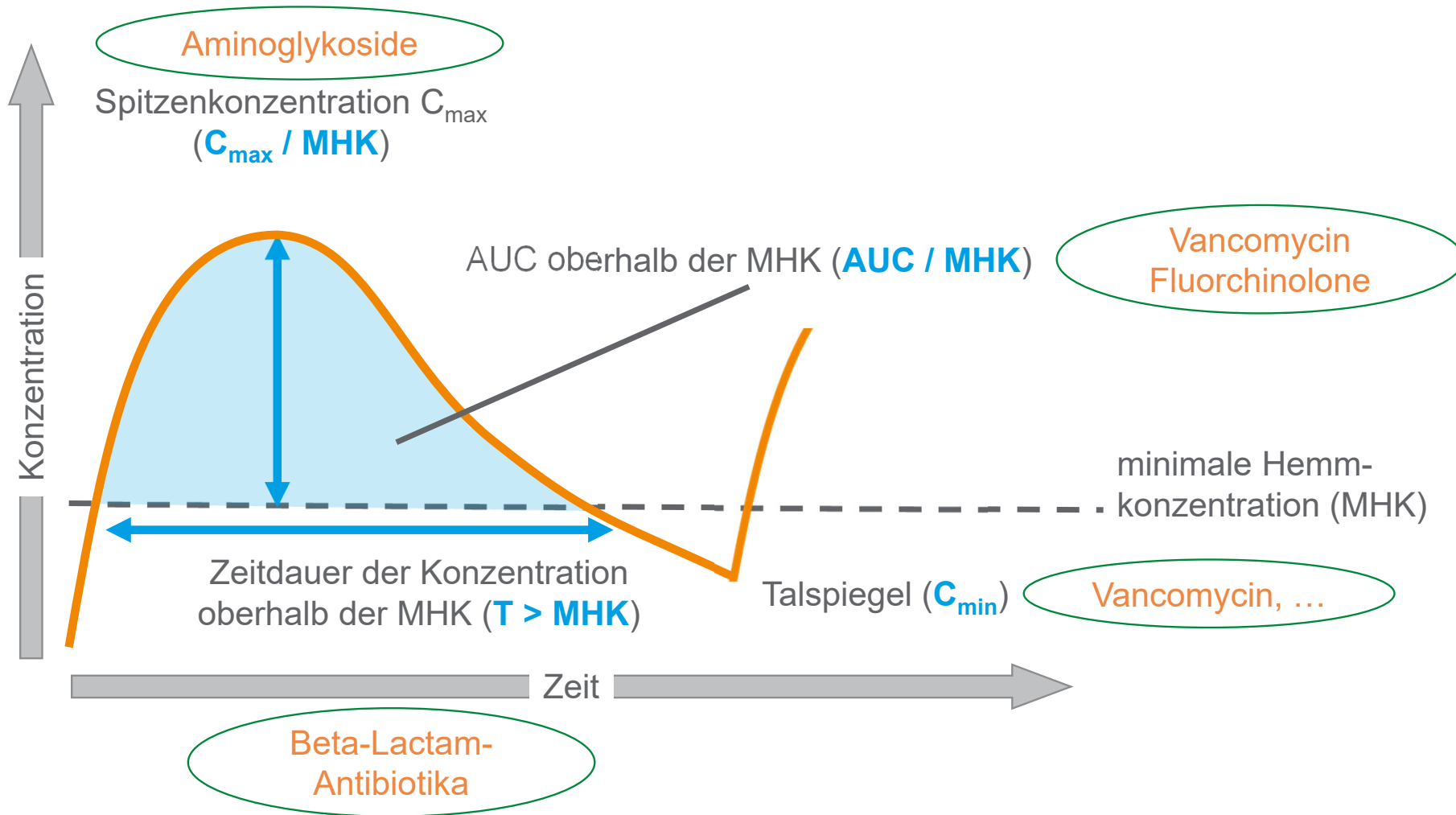
**Ziel:** Optimierung von Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten.

**Anwendungen:** Klinische Studien, Arzneimittelentwicklung, personalisierte Medizin.

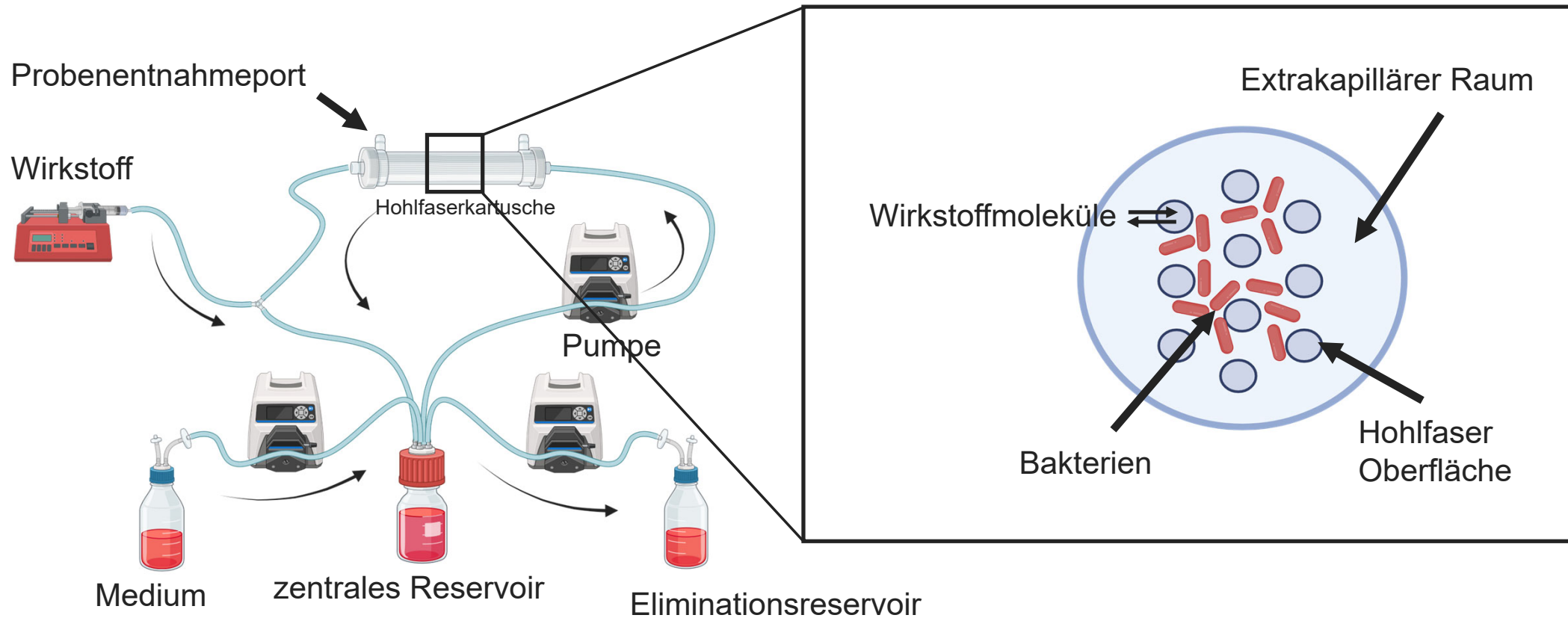
**Methoden:** Pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Modelle.

**Nutzen:** Reduziert Entwicklungszeit und -kosten neuer Medikamente, verbessert Therapieergebnisse.

# Grundsätzliche PK/PD-Ziele in der antiinfektiven Therapie



# PK/PD-Zusammenhänge: Hollow Fiber Infection Model (HFIM)



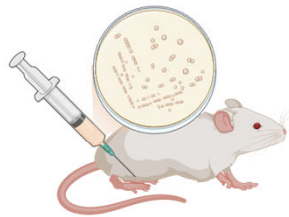
# PK/PD-Zusammenhänge: Infektionsmodelle mit *neutropenic mice*

Konditionierung der Mäuse



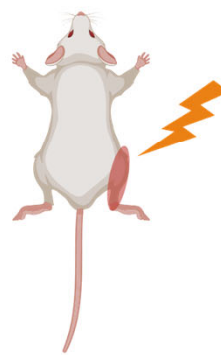
z.B. Cyclophosphamid

Infektion der neutropenen Mäuse

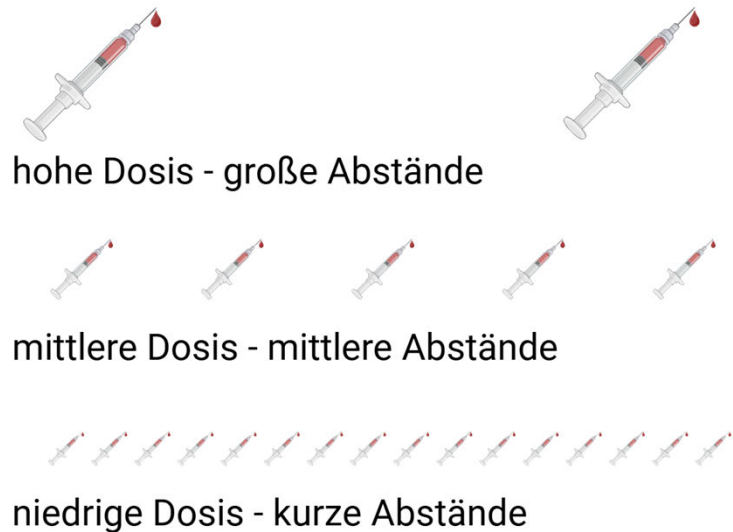


Infektion durch gezielte Injektion definierter Erregerkonzentration

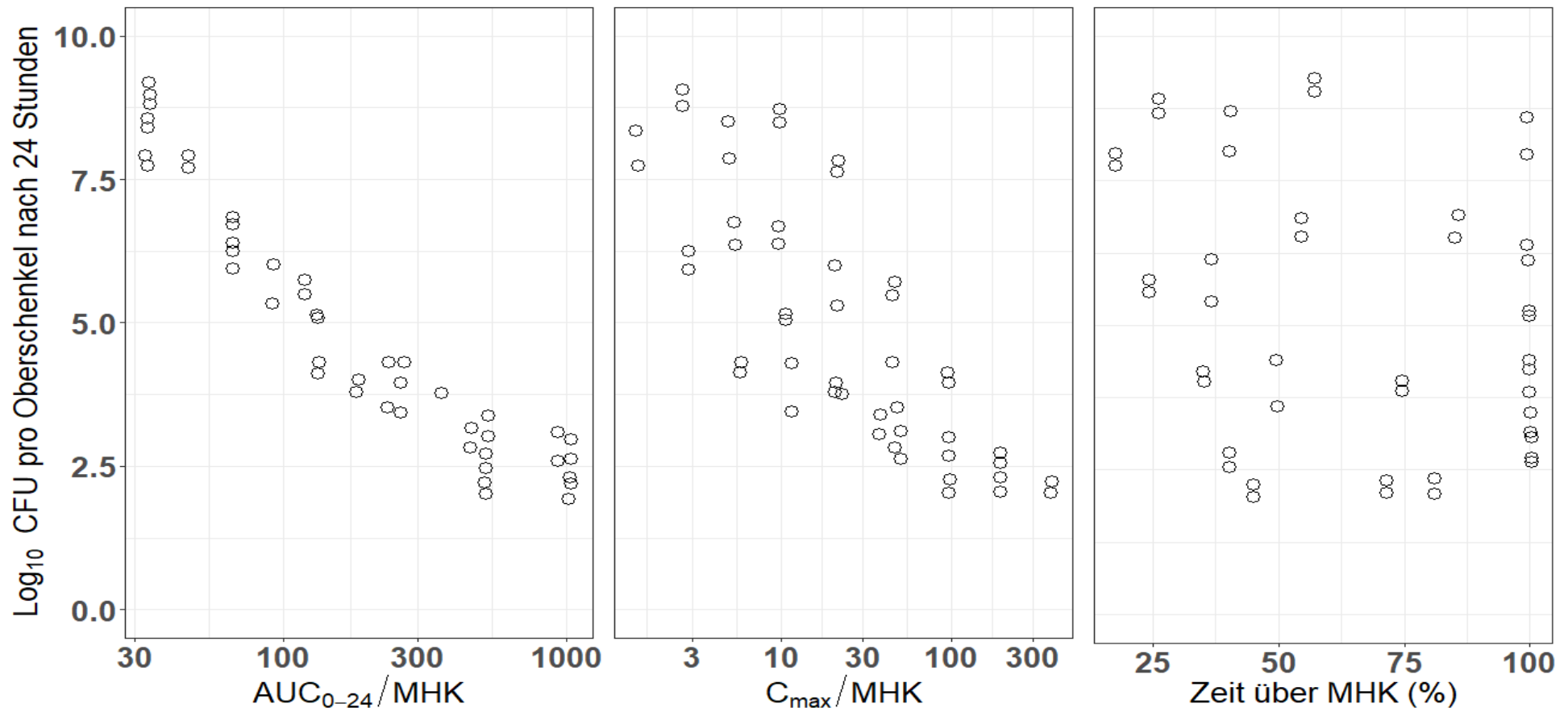
antibiotische Behandlung



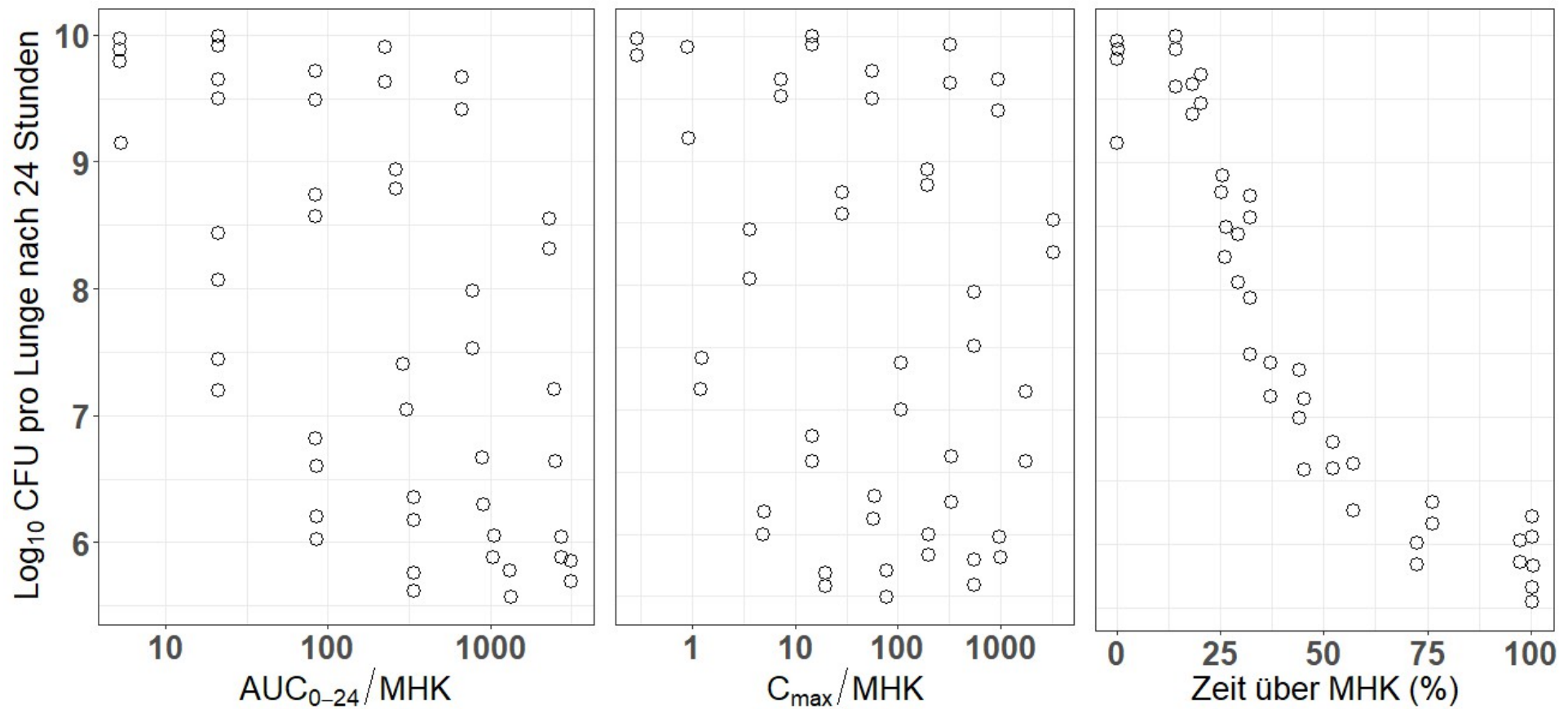
Dosisfraktionierungsstudien



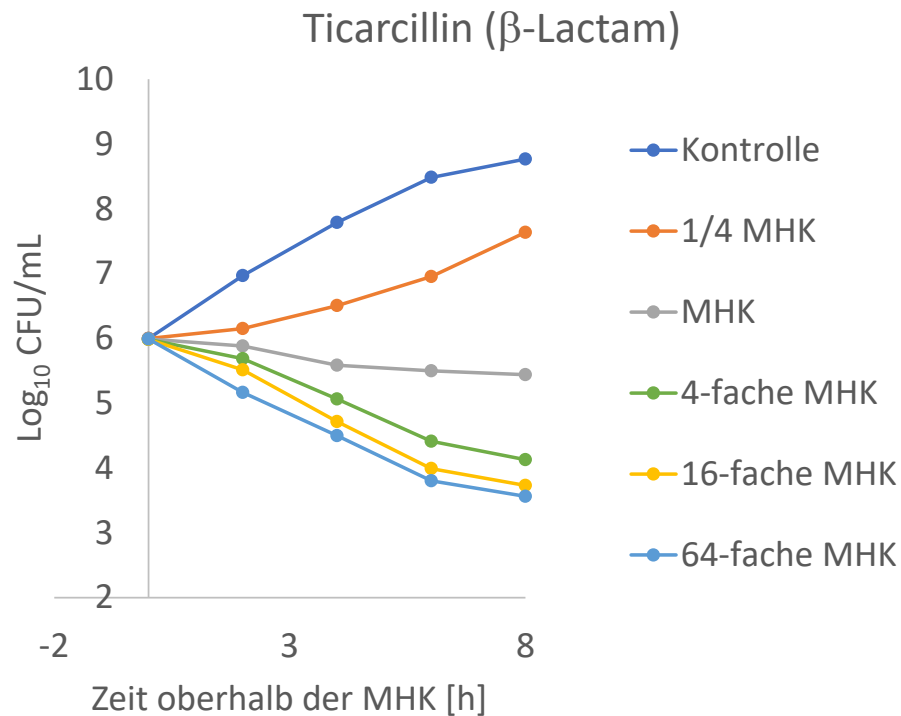
# PK/PD-Zusammenhänge: konzentrationsabhängige Wirkung



## PK/PD-Zusammenhänge: zeitabhängige Wirkung

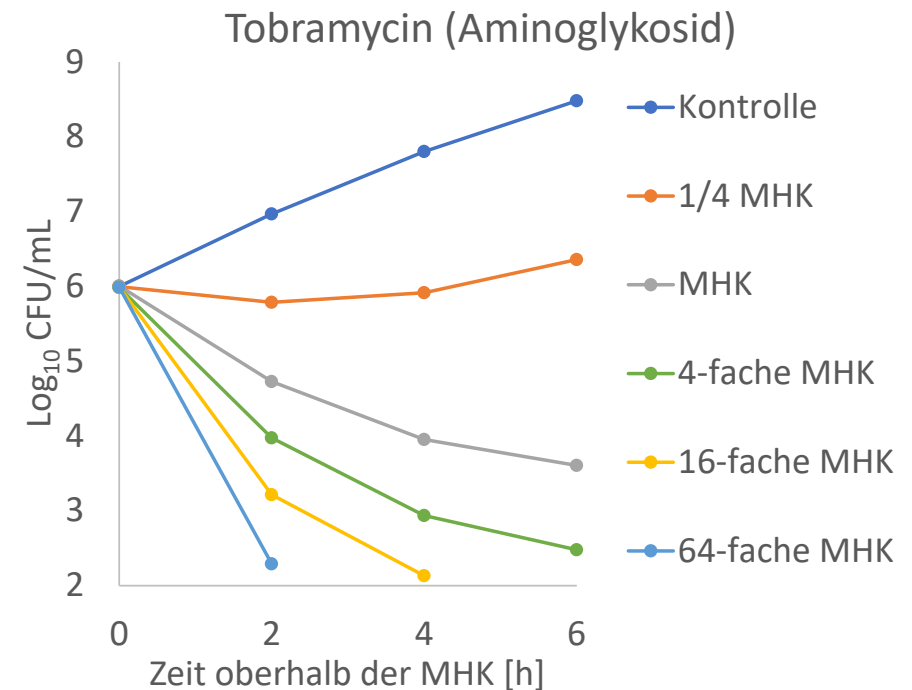


# PK/PD-Zusammenhänge: zeitabhängige vs. konzentrationsabhängige Wirkung



Reduktion der Keimzahl ist abhängig von der Zeit oberhalb der MHK

Antibiotikum sollte so appliziert werden, dass seine Konzentration während der gesamten Anwendungsdauer die MHK überschreitet

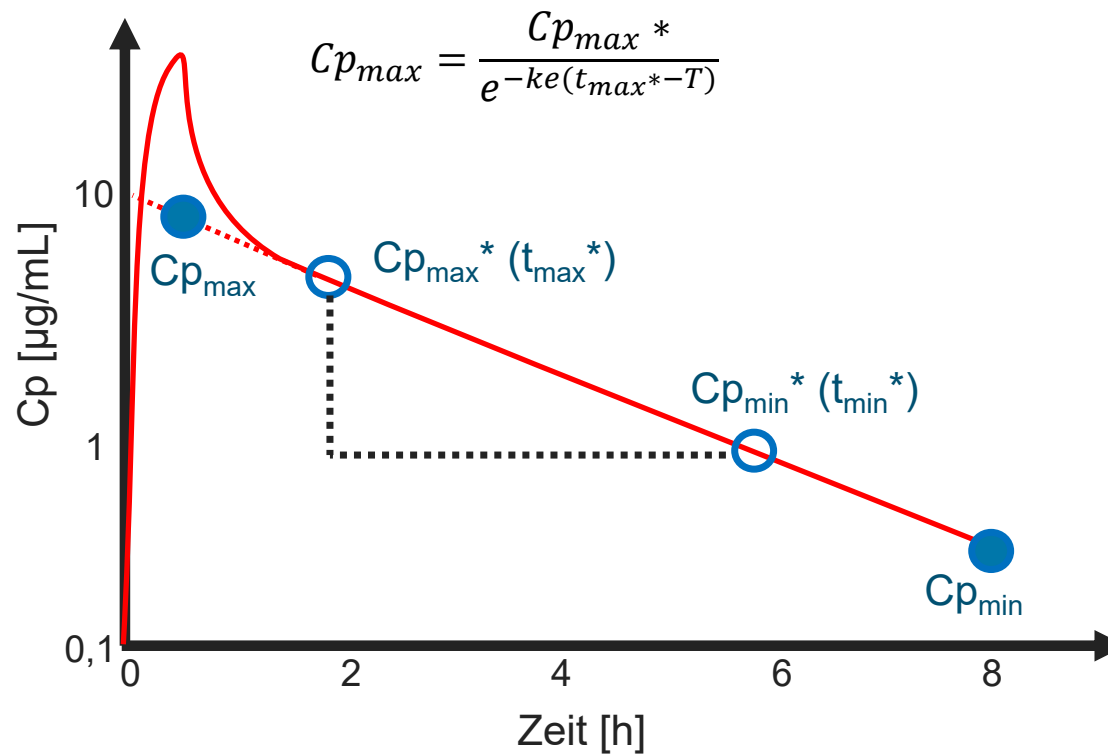


Reduktion der Keimzahl hängt von der erzielten Konzentration im Vergleich zur MHK ab

Antibiotikum sollte so appliziert werden, dass möglichst hohe Konzentrationen erreicht werden



# Nicht-kompartimentelle Analyse (NCA) von PK-Daten für das Precision dosing: Beispiel Aminoglykoside

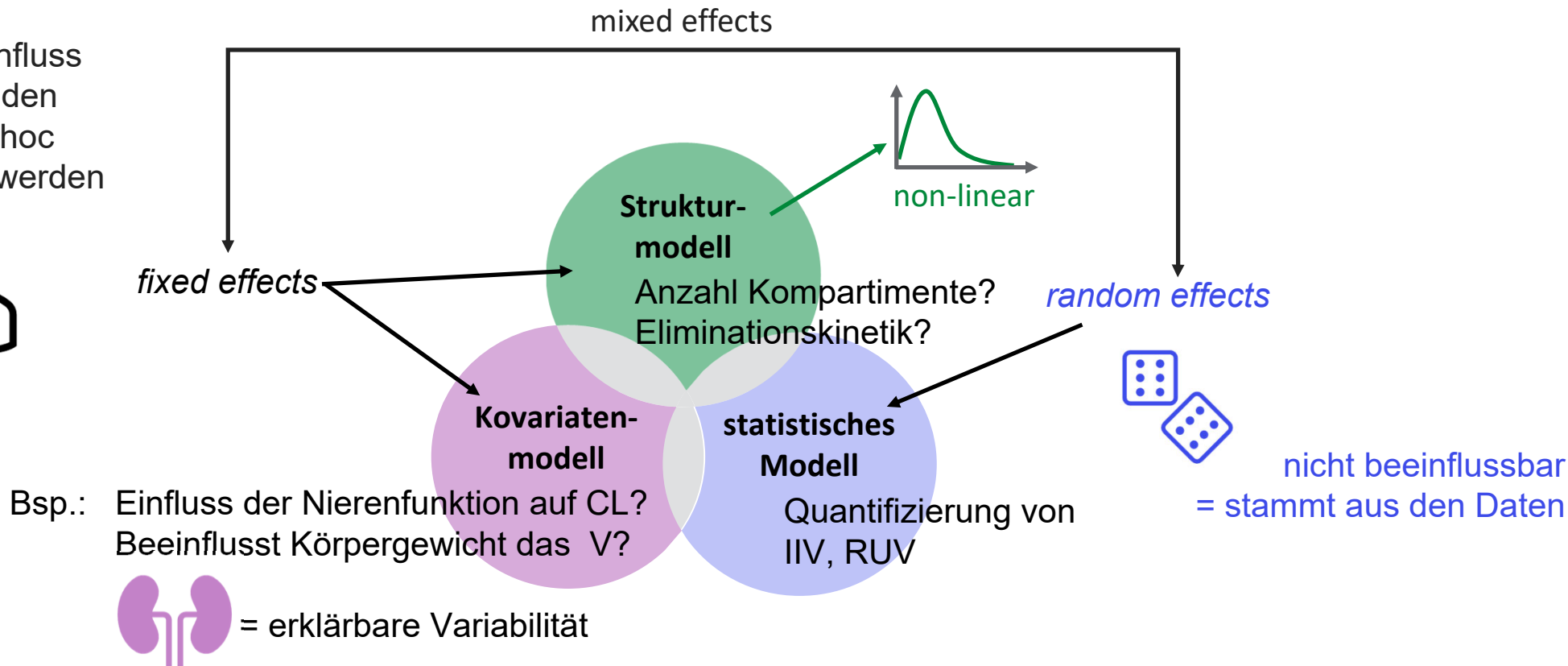


$$ke = \frac{\ln\left(\frac{Cp_{max}^*}{Cp_{min}^*}\right)}{t_{min}^* - t_{max}^*}$$

$$Cp_{min} = Cp_{min}^* \cdot e^{-ke(\tau - t_{min}^*)}$$

# Populations-PK-Modelle sind in den meisten Fällen parametrische non-linear mixed effects (NLME) Modelle

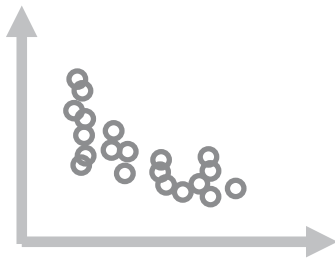
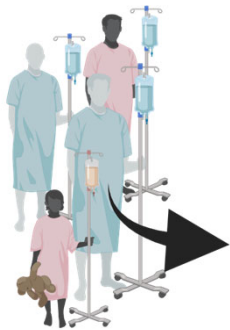
unter dem Einfluss der Forschenden  
= kann post-hoc verändert werden



IIV = Inter-Individuelle Variabilität  
RUV = residuelle unerklärte Variabilität

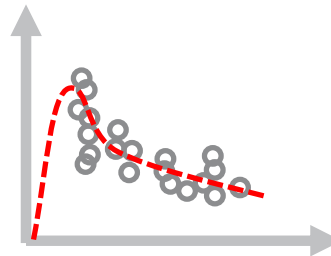
# Wie entsteht ein popPK Modell?

Konzentrationsmessungen in bestimmten Patientenkollektiv (Population)



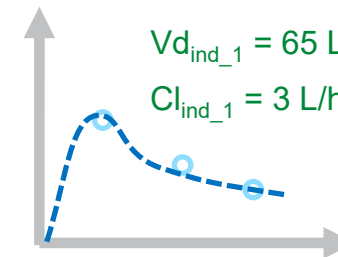
Rohe Konzentrationsmesswert  
sparse vs. dense sampling

Model-Fit (Population)  
Typische PK Parameter

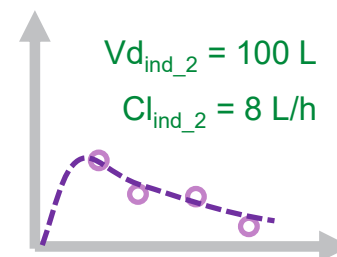


$Vd_{pop} = 60 \text{ L}$   
 $CL_{pop} = 5 \text{ L/h}$

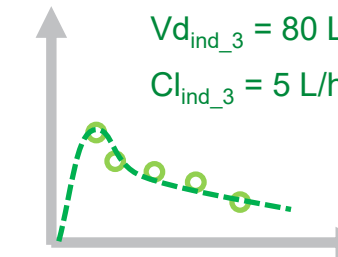
Model-Fit (Individuell)  
Individuelle PK Parameter



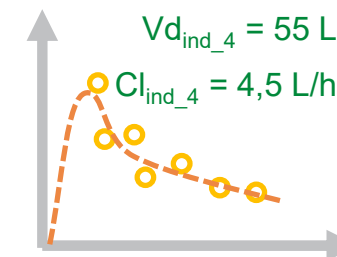
$Vd_{ind\_1} = 65 \text{ L}$   
 $Cl_{ind\_1} = 3 \text{ L/h}$



$Vd_{ind\_2} = 100 \text{ L}$   
 $Cl_{ind\_2} = 8 \text{ L/h}$



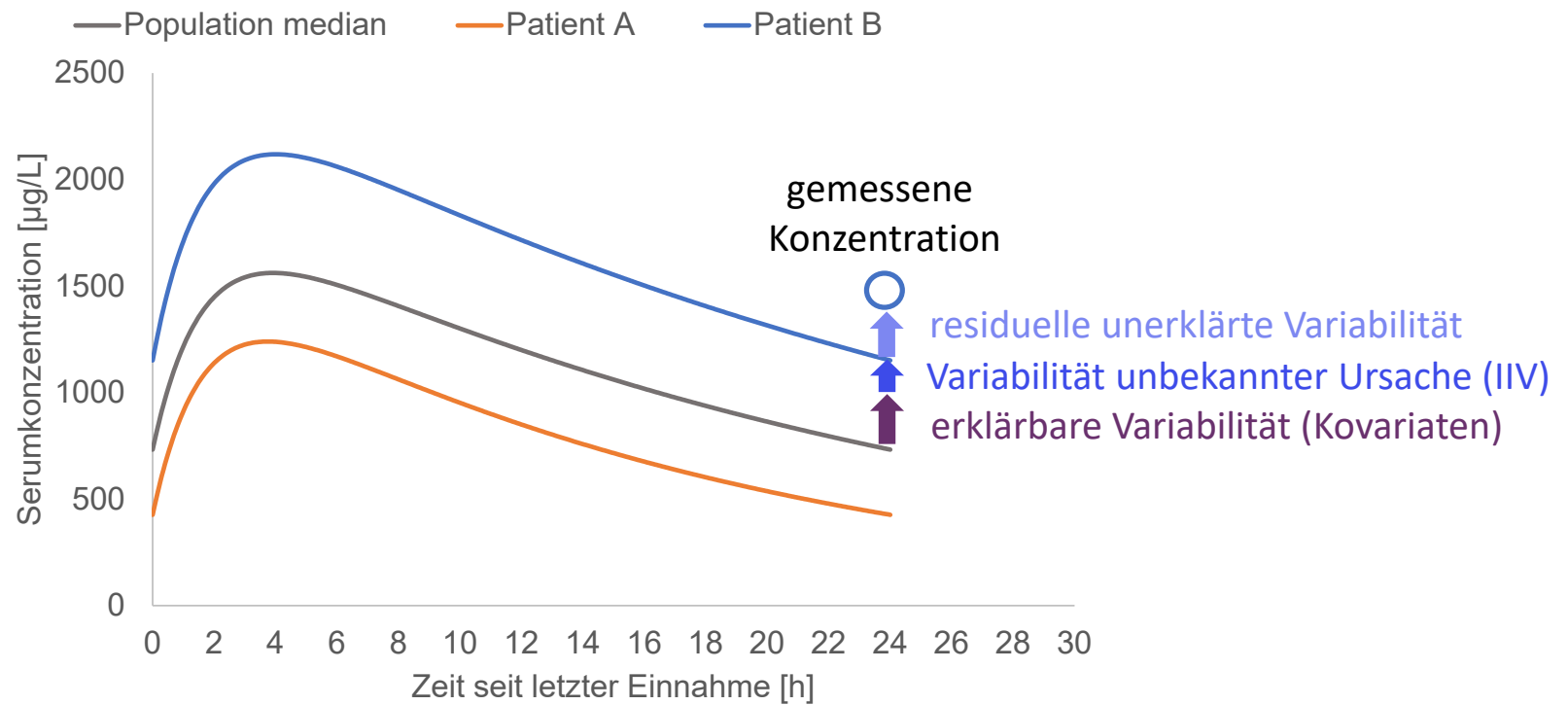
$Vd_{ind\_3} = 80 \text{ L}$   
 $Cl_{ind\_3} = 5 \text{ L/h}$



$Vd_{ind\_4} = 55 \text{ L}$   
 $Cl_{ind\_4} = 4,5 \text{ L/h}$

Standardabweichung  $Vd = 17 \text{ L}$   
Standardabweichung  $CL = 1,8 \text{ L/h}$

## Populationspharmakokinetische Modelle können zusätzliche Erkenntnisse über die individuelle PK liefern: **verschiedene Ebenen der Variabilität**



IIV = Inter-Individuelle Variabilität

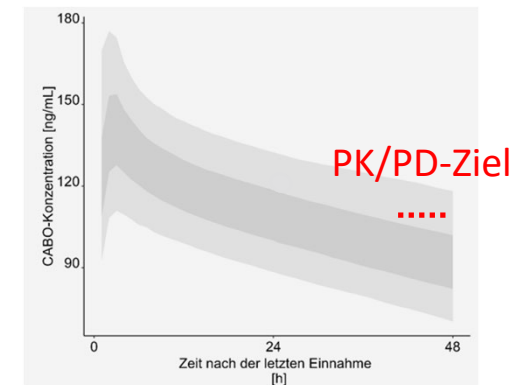
RUV = residuelle unerklärte Variabilität

Mit diesen Modellen lässt sich die **Wahrscheinlichkeit vorhersagen**, mit der ein Patient ein bestimmtes Ziel erreichen wird

Wir können mit **Kovariaten** und **Variabilität** durch Simulation eine Vorhersage treffen (**a priori**)

→ gefährdete Patienten identifizieren

→ Dosierungsempfehlung vor Beginn der Therapie geben

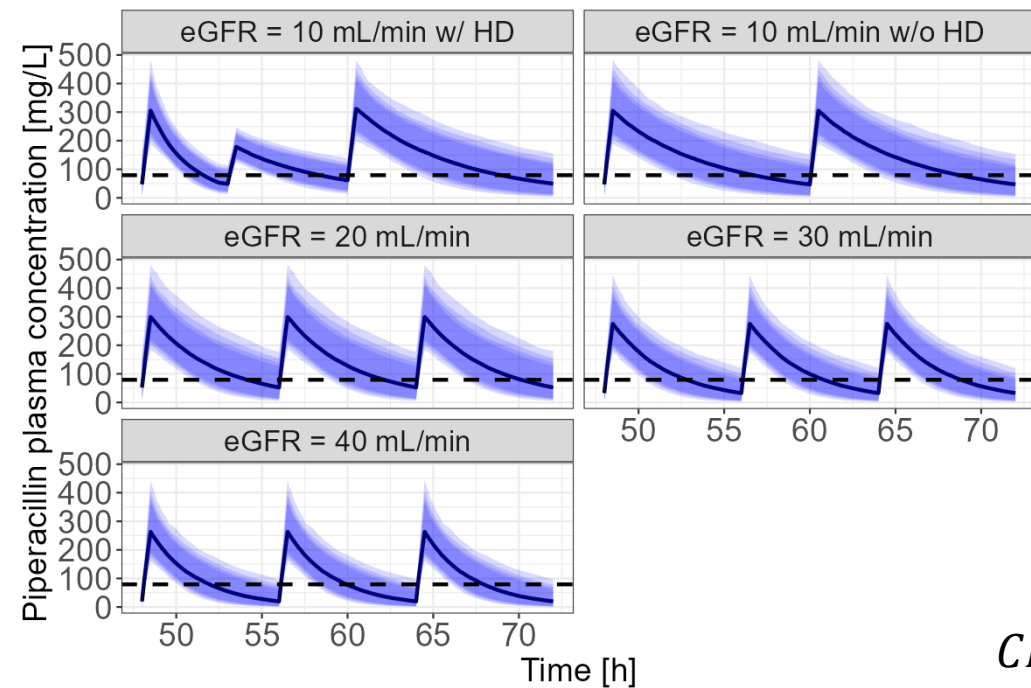


Durchführung einer *in silico* Studie welche Dosierung für welche Patienten geeignet ist ein gewisses PK/PD Ziel zu erreichen

**Individualisierung auf Populationsebene!**

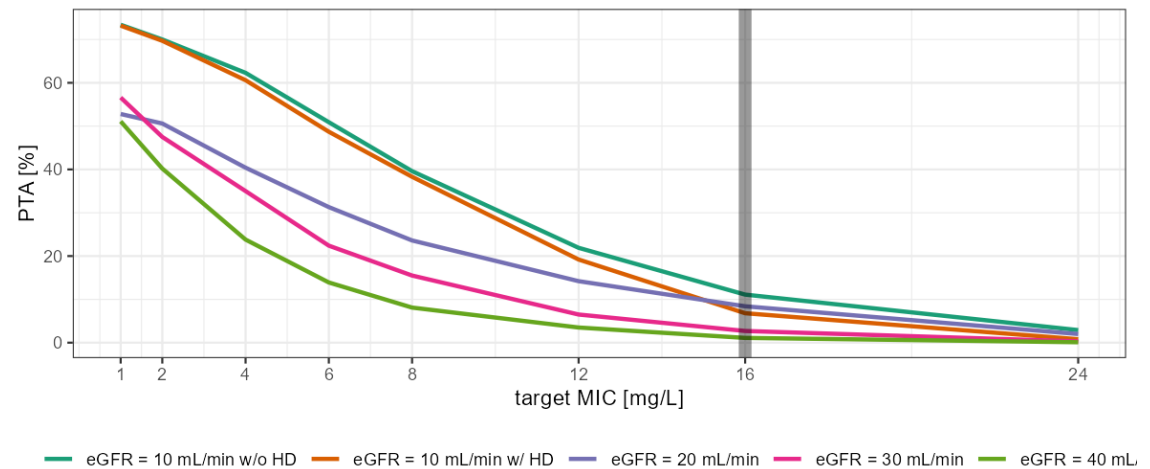
# Mit diesen Modellen lässt sich die **Wahrscheinlichkeit vorhersagen**, mit der ein Patient ein bestimmtes Ziel erreichen wird

Plasma concentration distribution in steady state dosing according to SmPC



Dosing according to SmPC

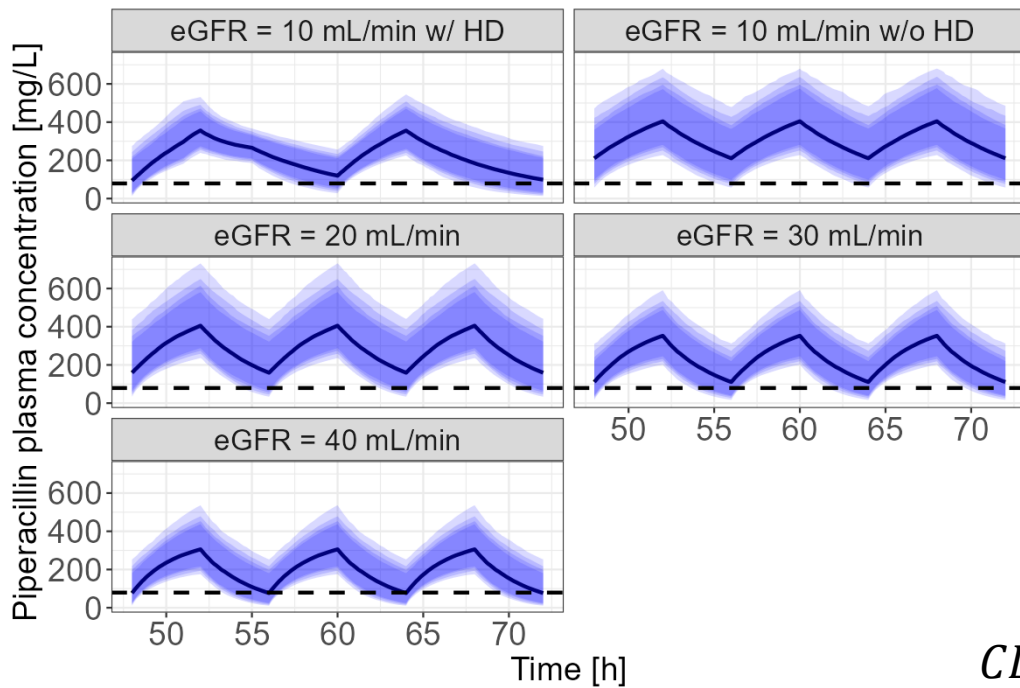
Probability of Target Attainment: achieving 100%T > 4 x MIC



$$CL_{ind} = CL_{pop} \cdot \left( \frac{eGFR}{21.8 \text{ mL/min}} \right)^{\beta_{eGFR}} \cdot e^{\eta_{CL}} + (CL_{HD} \cdot \theta_{HD})$$

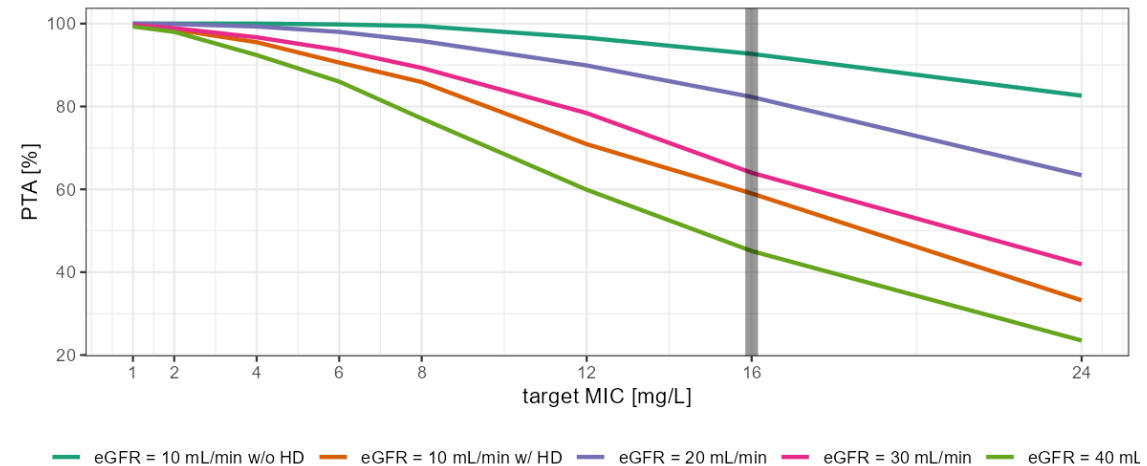
# Mit diesen Modellen lässt sich die **Wahrscheinlichkeit vorhersagen**, mit der ein Patient ein bestimmtes Ziel erreichen wird

Plasma concentration distribution in steady state stratified prolonged infusion over 4h



stratified prolonged infusion over 4h

Probability of Target Attainment: achieving 100%FT > 4 x MIC



$$CL_{ind} = CL_{pop} \cdot \left( \frac{eGFR}{21.8 \text{ mL/min}} \right)^{\beta_{eGFR}} \cdot e^{\eta_{CL}} + (CL_{HD} \cdot \theta_{HD})$$

## Modelle ermöglichen die **Extrapolation** von gemessenen Konzentrationen

zeitabhängiges PK/PD Ziel

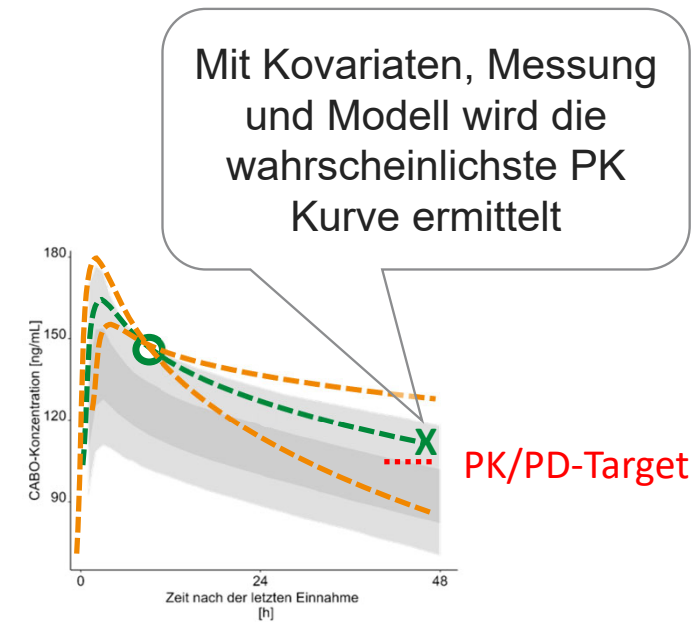
z.B. 60 %fT > MHK / Dosierung q8h

Messung nach 4 Stunden 48 min  
(60% des Dosierintervalls)

➔ ermöglicht nur **ja oder nein** Einschätzung

➔ muss exakt zur richtigen Uhrzeit genommen werden

**Extrapolation ermöglicht flexible Probennahme!**





Wir können auch die im Rahmen von TDM gemessenen Konzentrationen einbeziehen, um ein individuelles Modell zu erstellen

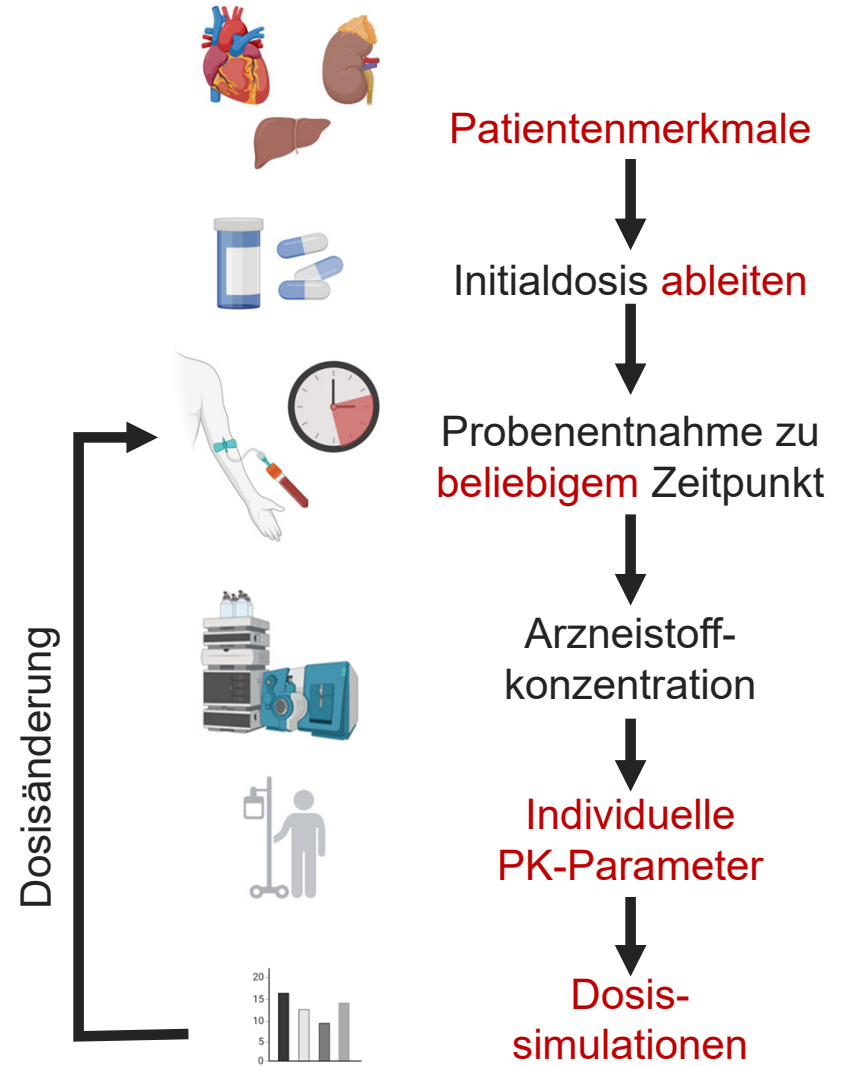
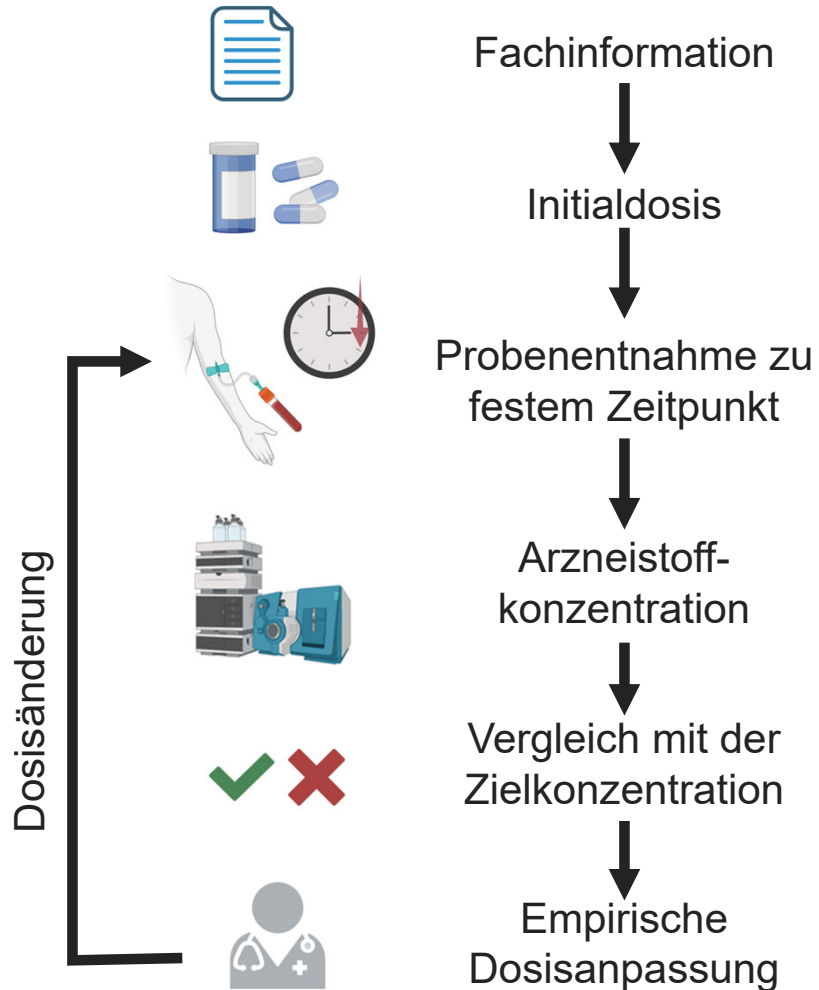
## Bayesian Forecasting

- Kombination von PK-Parametern aus Modell UND den gemessenen Daten zu individuellem Modell
  - Planung und Vorhersage individueller Serumspiegel
  - je mehr Daten, desto besser (ABER: Qualität vor Quantität)
  - eine **a posteriori-Vorhersage** machen  
(bekannte Daten = Modell *und* neue Information = TDM)
- individuelle Dosierungsempfehlung aus TDM und Modell = model-informed precision dosing (MIPD)

## „klassisches TDM“

vs.

## MIPD



# Ein weiteres Beispiel für eine **modellgestützte Vorhersage**: mein Weg zur Arbeit

Modell-Vorhersage

35 min (28,4 km)

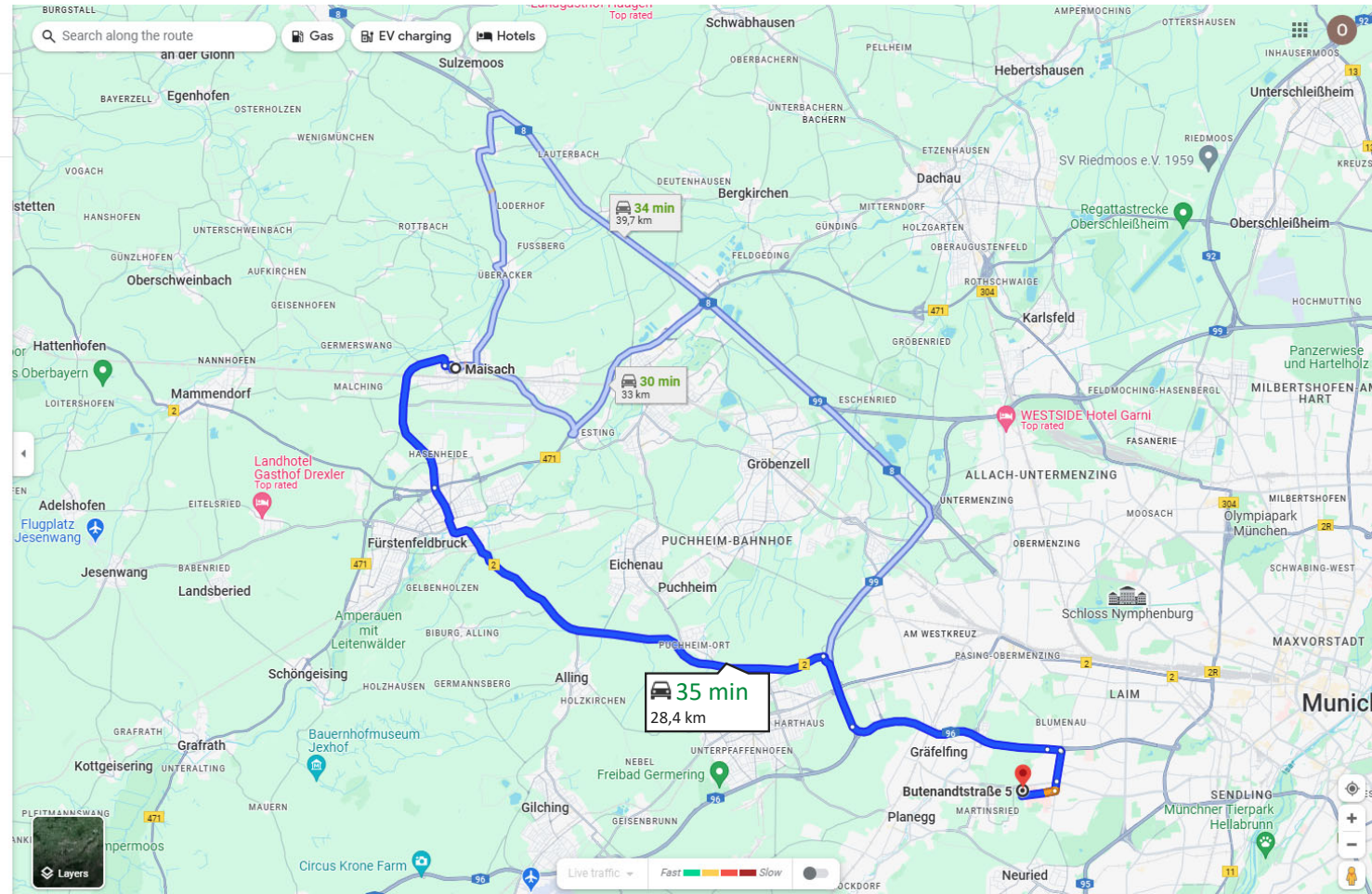
- basierend auf
- Entfernung
  - Durchschnittsgeschwindigkeit

← from Maisach, 82216  
to Butenandtstraße 5, 81377 München  
via B2

**Maisach**  
82216

- > Follow Aufkirchner Str. to Augsburg Str./B2 in Fürstenfeldbruck  
7 min (5.2 km)
- > Continue on B2. Take A96 to Waldwiesenstraße in Hadern, München. Take the exit toward München-Blumenau/München-Großhadern from A96  
21 min (21.1 km)
- > Continue on Waldwiesenstraße. Take Marchioninstraße to Feodor-Lynen-Straße  
5 min (2.1 km)

**Butenandtstraße 5**  
81377 München



# Ein weiteres Beispiel für eine modellgestützte Vorhersage: mein Weg zur Arbeit bei Stau

wahrscheinlichste  
Ankunftszeit  
basierend auf  
Modell und  
neuen Daten (Stau)

← from Maisach, 82216  
to Butenandtstraße 5, 81377 München  
via B2

**75 min (28,4 km)**

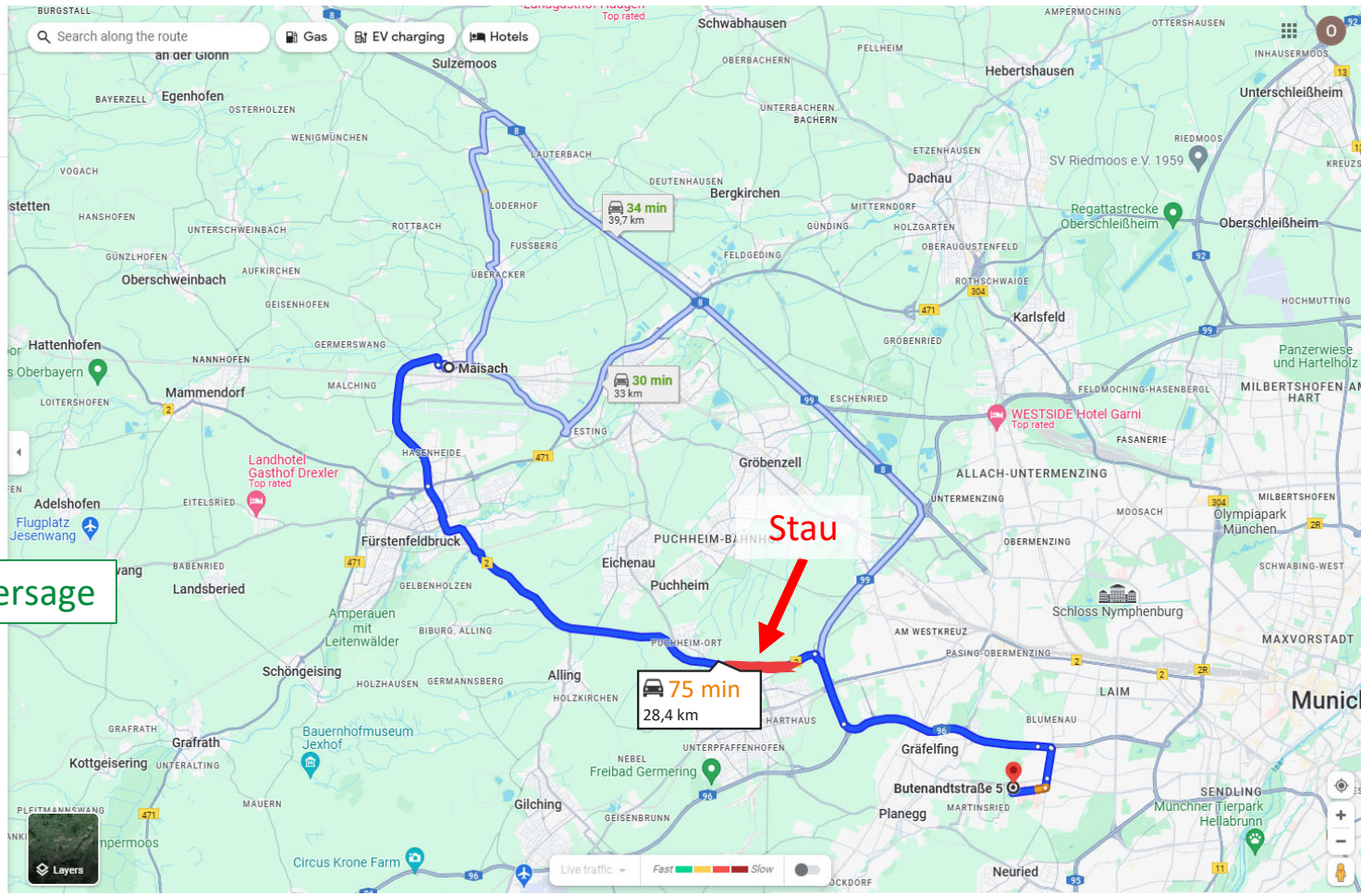
Maisach  
82216

- > Follow Aufkirchner Str. to Augsburg Str./B2 in Fürstenfeldbruck  
7 min (5.2 km)
- > Continue on B2. Take A96 to Waldwiesenstraße in Hadern, München. Take the exit toward München-Blumenau/München-Großhadern from A96  
21 min (21.1 km)
- > Continue on Waldwiesenstraße. Take Marchioninstraße to Feodor-Lynen-Straße  
5 min (2.1 km)

Butenandtstraße 5  
81377 München

Model-informed Vorhersage

basiert auf Daten,  
wie lange andere  
Autofahrer im  
Schnitt durch den  
Stau brauchen



## Der Satz von Bayes: Lernen aus Erfahrung



Thomas Bayes 1701-1761

### Bayes-Verfahren (Bayesian-Forecasting)

MAP (maximum-a-posteriori) Verfahren = häufigste Variante

= mathematisches Verfahren, die wahrscheinlichste individuelle PK-Kurve zu finden

→ Minimierung einer „objektiven Funktion“

$$P(M|D, I) = \frac{P(D|M, I) \cdot P(M|I)}{P(D|I)}$$

$M$  = Modellparameter

$I$  = Vorwissen

$D$  = Messdaten

## Objektive Funktion dient dem Algorithmus dazu den wahrscheinlichsten individuellen PK-Parameter zu ermitteln

Minimierung des OFV (objective function value)

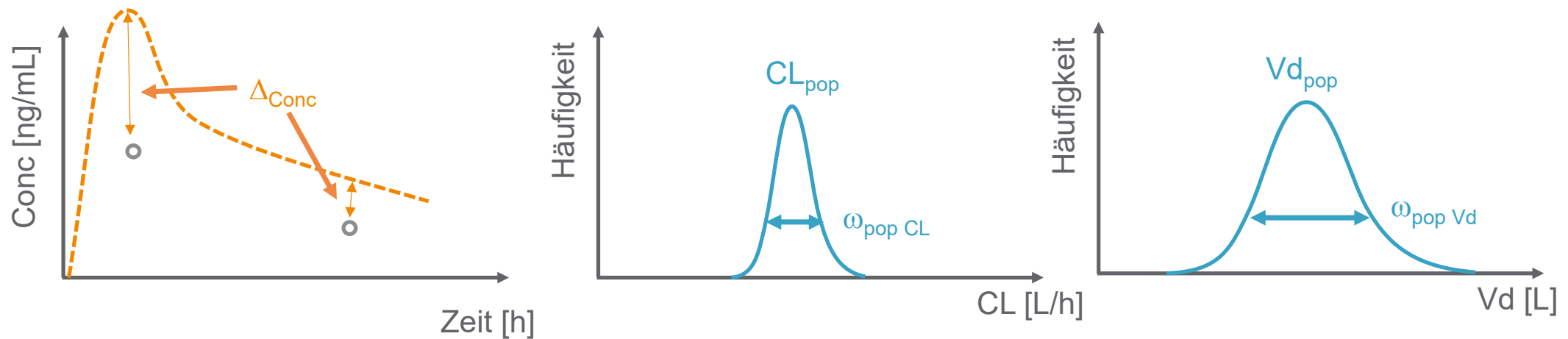
$$OFV = \sum_{j=1}^n \frac{(c_{obs,j} - \hat{c}_j)^2}{\sigma_j^2} + \sum_{k=1}^m \frac{(\theta_k - \theta_{k,pop})^2}{\omega_{k,pop}^2}$$

Diagram illustrating the Objective Function Value (OFV) formula with annotations:

- gemessene Konzentration** (measured concentration) points to  $c_{obs,j}$ .
- simulierte Konzentration** (simulated concentration) points to  $\hat{c}_j$ .
- individuelle PK-Parameter** (individual PK parameters) points to  $\theta_k$ .
- typischer PK-Parameter** (typical PK parameter) points to  $\theta_{k,pop}$ .
- zur Verfügung stehende Messwerte** (available measured values) points to the summation index  $n$ .
- Messfehler** (measurement error) points to  $\sigma_j^2$ .
- zu schätzende PK-Parameter** (parameters to be estimated) points to the summation index  $m$ .
- Variabilität dieses PK-Parameters im Modell** (variability of this PK parameter in the model) points to  $\omega_{k,pop}^2$ .

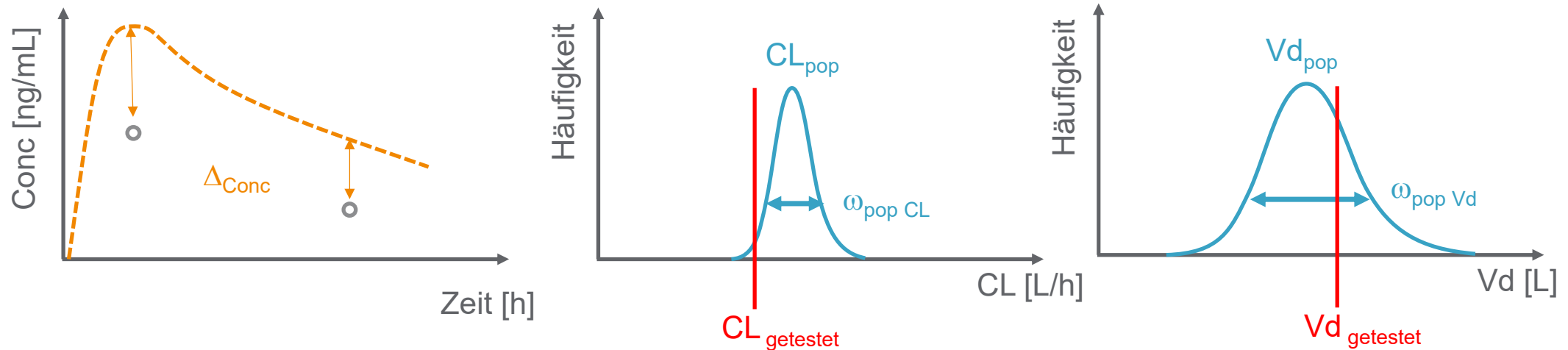
## Objektive Funktion dient dem Algorithmus wahrscheinlichsten individuellen PK-Parameter zu ermitteln

Minimierung des OFV (objective function value)



## Objektive Funktion dient dem Algorithmus wahrscheinlichsten individuellen PK-Parameter zu ermitteln

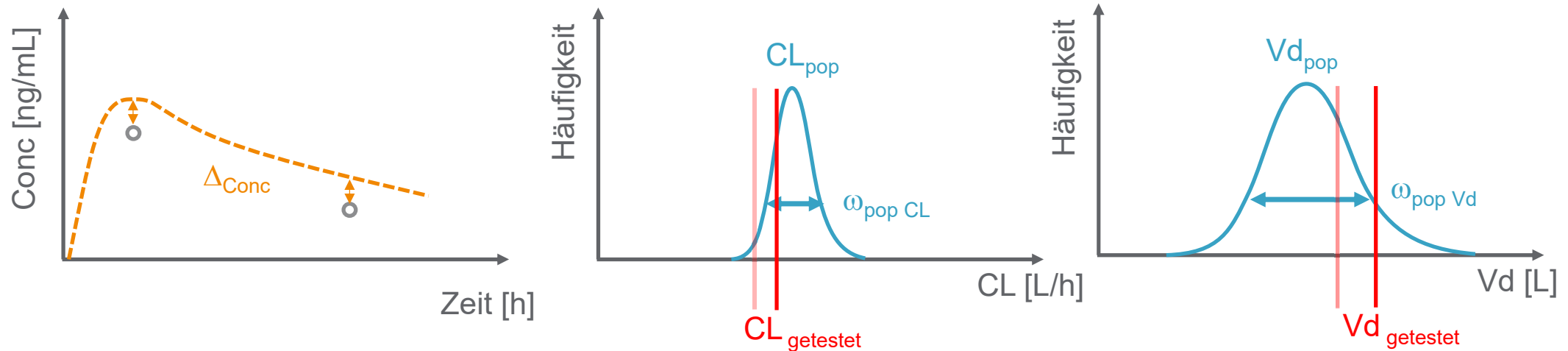
Minimierung des OFV (objective function value)





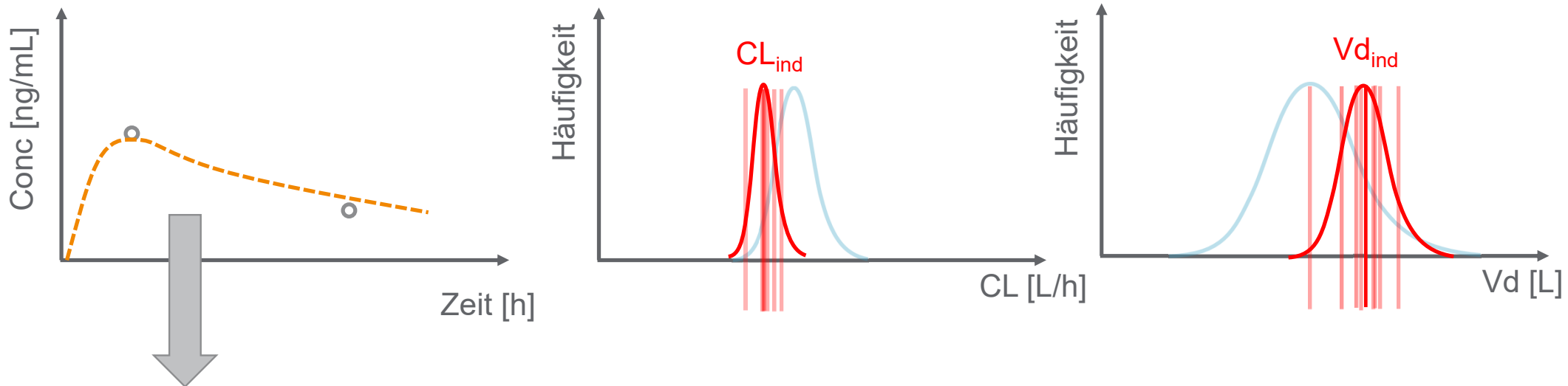
## Objektive Funktion dient dem Algorithmus wahrscheinlichsten individuellen PK-Parameter zu ermitteln

Minimierung des OFV (objective function value)



## Objektive Funktion dient dem Algorithmus wahrscheinlichsten individuellen PK-Parameter zu ermitteln

Minimierung des OFV (objective function value)



Beachte: **nicht perfekte** Anpassung der Messwerte (Messfehler!)

## Limitationen und Herausforderungen des Bayes-Verfahren

**Anpassung nicht möglich bzw. irreführend, wenn dem verwendeten Modell andere Population zugrunde liegt**

→ Individueller Patient sollte aus der gleichen Population stammen

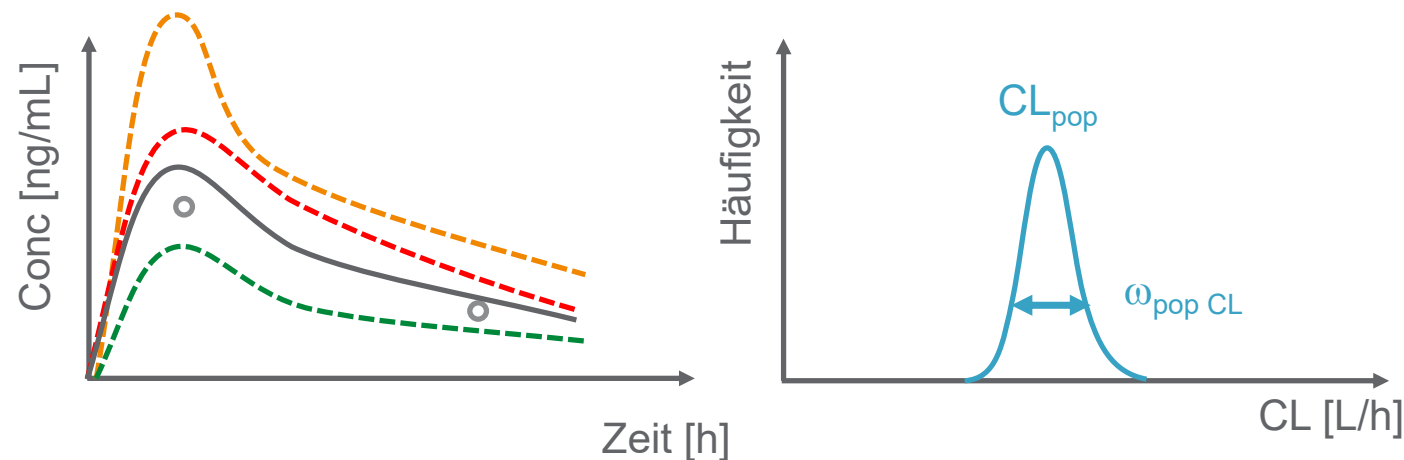
### Beispiel:

übergewichtiger Patient kann nicht mit popPK Modell interpretiert werden, dem keine Übergewichtigen zugrunde liegen

Lösungsansätze:

Model averaging

Flattened priors



## Limitationen und Herausforderungen des Bayes-Verfahren

Anpassung nicht möglich bzw. irreführend, wenn dem verwendeten Modell andere Population zugrunde liegt

→ Individueller Patient sollte aus der gleichen Population stammen

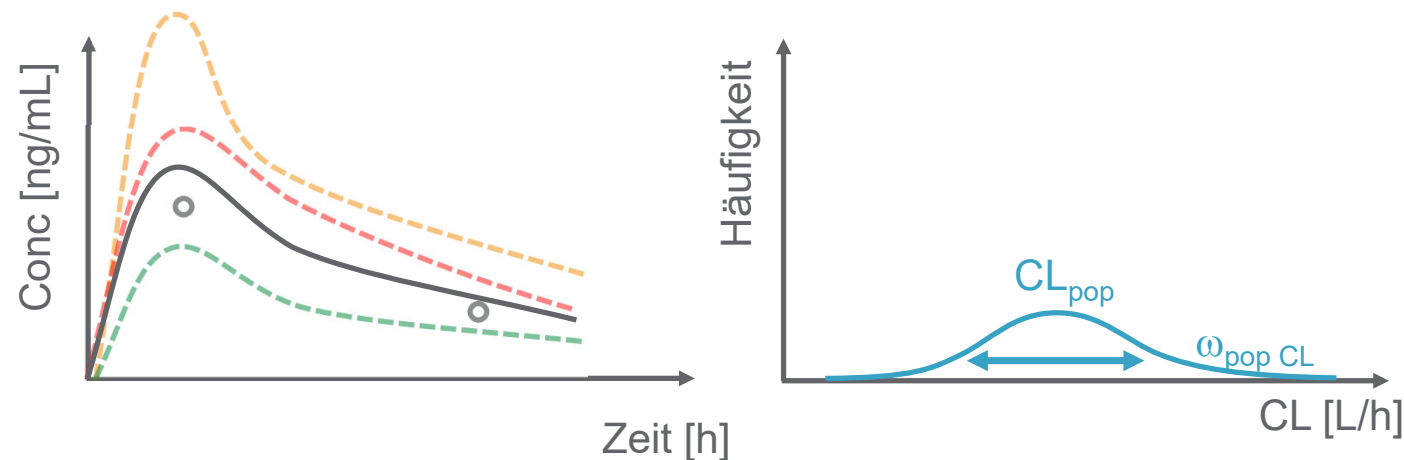
### Beispiel:

übergewichtiger Patient kann nicht mit popPK Modell interpretiert werden, dem keine Übergewichtigen zugrunde liegen

Lösungsansätze:

Model averaging

Flattened priors

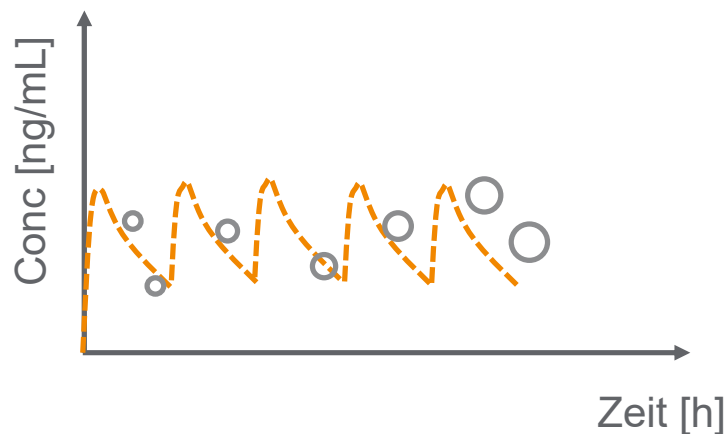


## Limitationen und Herausforderungen des Bayes-Verfahren

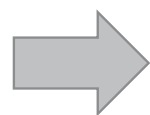
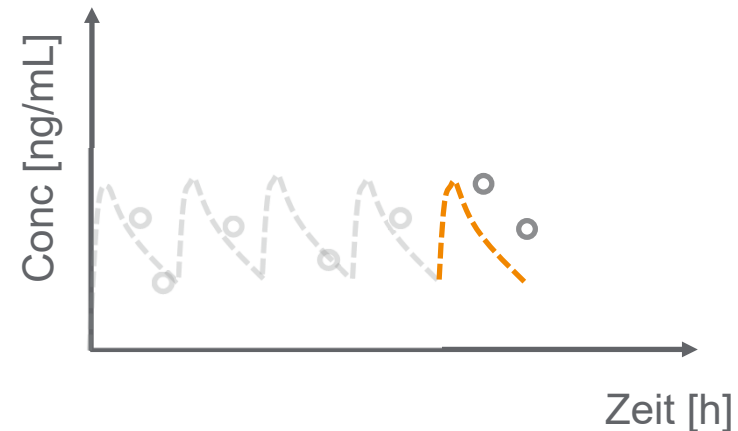
**Instabile Patienten** = instabile/veränderliche PK-Parameter

**Lösungsansätze:**

Gewichtung der Messwerte



Verwendung der letzten n-Messwerte



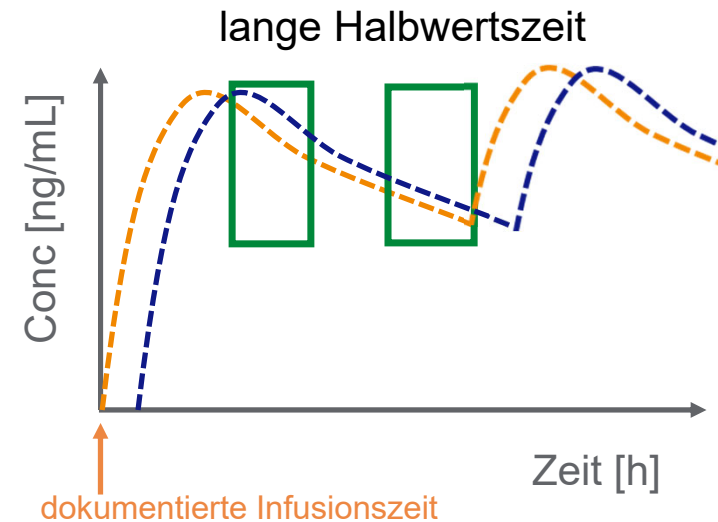
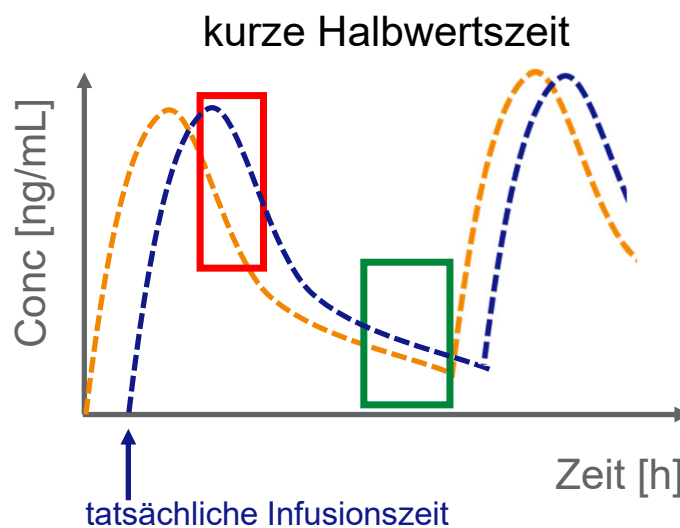
Gewichte?  
Welche Messwerte behalten?

## Limitationen und Herausforderungen des Bayes-Verfahren

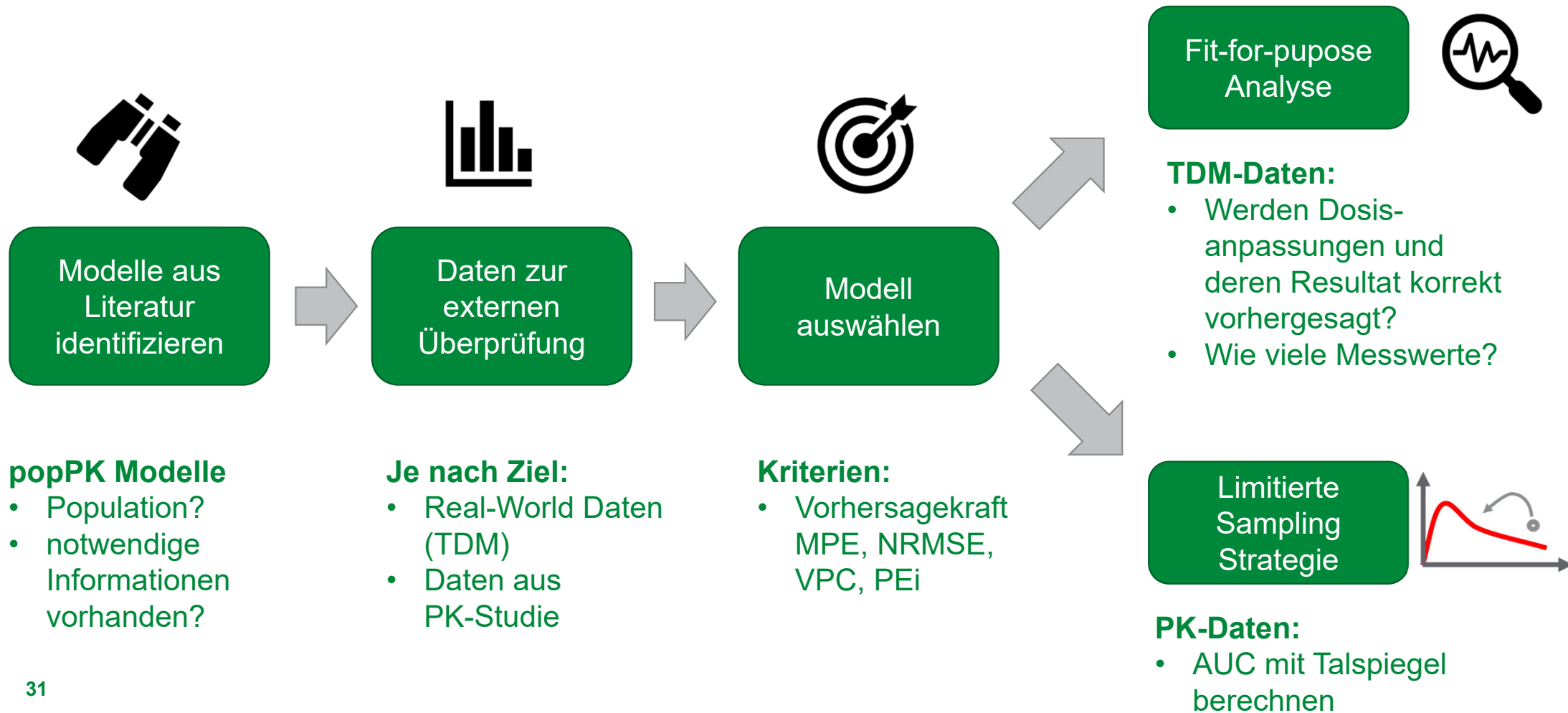
**Entnahmezeitpunkt der TDM-Proben: exakte Dokumentation nötig!**

**Klassische Talspiegel:** wenig Einfluss wenn Probe nicht exakt im Tal

**Bayesian-Forecasting:** wenn frühe Spiegel genommen werden ist exakte Abnahmezeit und Infusionszeit **absolut entscheidend** für korrekte Interpretation



## Woher kommen die notwendigen Modelle und welche sind geeignet?



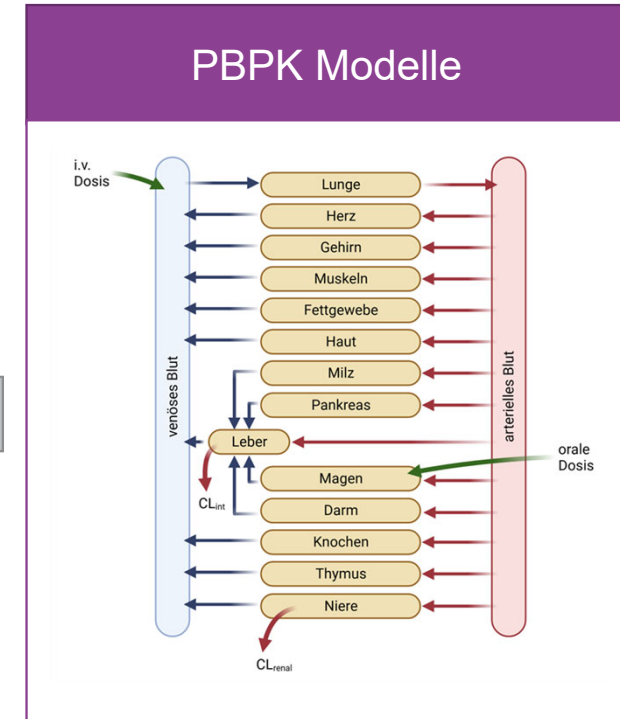
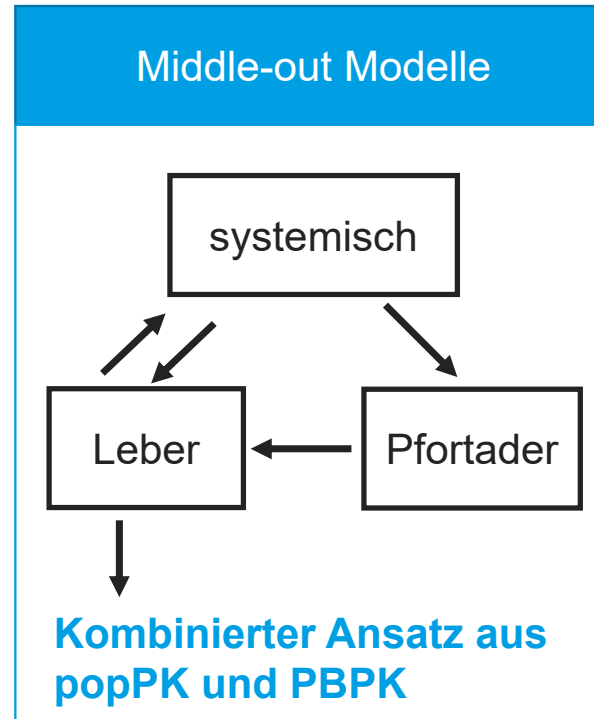
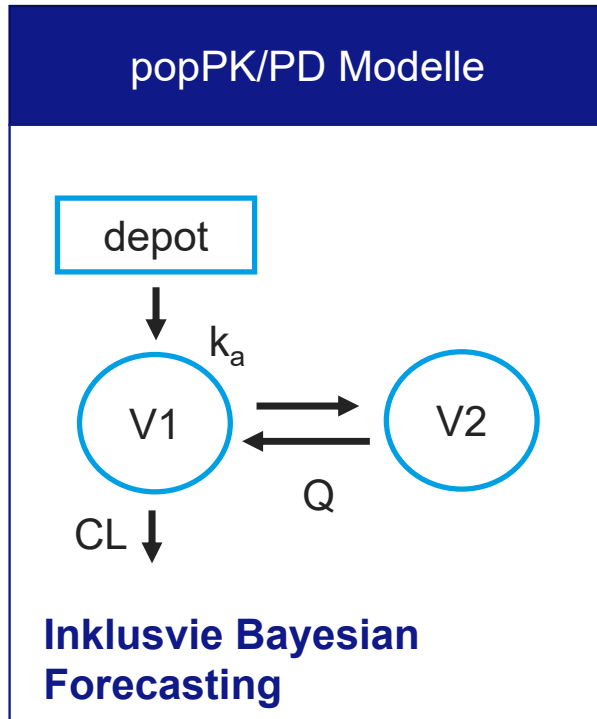
Software für das MIPD von Antiinfektiva gibt es viele ...



Del Valle-Moreno P et al. *Pharmaceutics*. 2023; 15(7):1859.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071859>



## Quo vadis: MIPD ?



Bedarf an klinischen Daten  
Erfassung inter-individueller Variabilität  
relativ einfache Entwicklung und Implementierung

Daten- und Ressourcenbedarf  
Physiologische Bewertung  
Fähigkeit zur Extrapolierung  
Komplexität

## Machine Learning und AI in der individualisierten Dosierung: Ausblick und Möglichkeiten

### **Aufgaben, die Machine Learning Algorithmen übernehmen können**

Unterstützung beim Erstellen des popPK Modells

Vorhersage von AUC aus gemessenen Konzentrationen

Vorhersage von Talspiegeln aus Patientendaten und Dosierung

In Kombination mit Bayesian Forecasting:

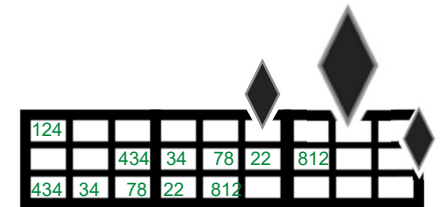
Wann sollten flattened priors eingesetzt werden?

Welches Modell sollte wann benutzt werden?

# Machine Learning und AI in der individualisierten Dosierung: Ausblick und Möglichkeiten

## Limitation von Machine Learning Algorithmen

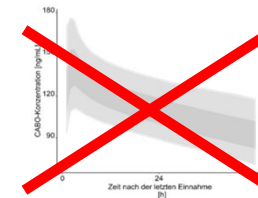
Große Mengen an qualitativ hochwertigen Daten nötig



Transfer dieser Daten für die klinische Anwendung herausfordernd



Keine stochastischen Simulationen möglich



mitunter „black Box“-Charakter

- Interpretierbarkeit?
- Bias?





LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

# Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Prof. Dr. Oliver Scherf-Clavel  
Butenandtstraße 5-13 – 81377 München – Tel. +49 89 2180 77092  
O.Scherf-Clavel@lmu.de – <https://scherf-clavel.cup.uni-muenchen.de>

