

Studi populasi dan model kovariat pada Physiologically Based Pharmacokinetics (PBPK) model untuk Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) = Study of population and covariate model in Physiologically Based Pharmacokinetics (PBPK) model for Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)

Ade Riana, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20508544&lokasi=lokal>

Abstrak

Individual Treatment Planning (ITP) direkomendasikan dalam peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). Namun, metode Fixed Dose Treatment Planning (FDP) telah sering dipilih daripada ITP di klinik karena kompleksitas dan beban kerja yang tinggi dari pengukuran biokinetik yang dibutuhkan dalam ITP. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan studi Population and Covariate Model (POPCOV) untuk menyederhanakan proses ITP dengan menggunakan parameter yang mudah diukur, daripada menggunakan data biokinetik untuk melakukan ITP di PRRT dengan minimal Physiologically Based Pharmacokinetic (mPBPK) Model. Semua sistem biologis yang bersifat penting dalam PRRT seperti ginjal dan darah dikembangkan dalam model mPBPK. Data biokinetik dari 9 pasien dengan meningioma atau tumor neuroendokrin setelah injeksi pra-terapi yaitu ^{111}In -DOTATATE digunakan untuk pengembangan model. Metode POPCOV digunakan untuk memprediksi parameter yang tidak diketahui dari model mPBPK menggunakan masing-masing kovariat. Adapun unknown/fitted parameter yang diestimasi yaitu reseptor densitas di ginjal (R_k) reseptor densitas di organ rest (R_{Rest}) laju degradasi (release) dan laju pengikatan peptida ke albumin dalam darah (konAlb). Selain itu, tujuh parameter kovariat dari pasien yang digunakan untuk analisis, yaitu berat badan, usia, luas permukaan tubuh (BSA), laju filtrasi glomerulus (GFR), volume ginjal, volume limpa, dan volume hati. Metode seleksi bertahap (forward dan backward) digunakan untuk pemilihan kovariat dan penentuan final model POPCOV. Dalam tahap evaluasi dan validasi final model POPCOV diuji dengan membandingkan time integrated activity coefficient (TIACs) dari FDP dan metode ITP konvensional. Berdasarkan analisis metode POPCOV, GFR diidentifikasi sebagai kovariat terbaik untuk R_k untuk variasi data biokinetik yang berbeda dan R_{Rest} untuk 9 data biokinetik. Adapun final model kovariat untuk R_k dengan 11 data biokinetik adalah $[R_k] (10\text{-}15\text{mol/l}) = 6.32 \times 10^6 * (\text{GFR}/0.09)(0.67)$, R_k dengan 10 data biokinetik adalah $[R_k] (10\text{-}15\text{mol/l}) = 6.28 \times 10^6 * (\text{GFR}/0.10)(0.80)$, R_k dengan 9 data biokinetik adalah $[R_k] (10\text{-}15\text{mol/l}) = 6.37 \times 10^6 * (\text{GFR}/0.11)(1.18)$, dan R_{Rest} dengan 9 data biokinetik adalah $[R_{\text{Rest}}] (10\text{-}15\text{mol/l}) = 0.17 \times 10^6 * (\text{GFR}/0.11)(1.01)$. Hasil ini menunjukkan bahwa kinerja POPCOV sekitar 20% lebih baik daripada FDP untuk ginjal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode POPCOV dapat digunakan sebagai metode alternatif dalam PRRT untuk memprediksi TIAC ginjal jika data biokinetik individu tidak tersedia.

<hr>

ABSTRACT

Individual Treatment Planning (ITP) is recommended in Peptide-Receptor Radionuclide Therapy (PRRT). However, Fixed Dose Treatment Planning (FDP) method has been frequently chosen over the ITP in the clinic due to the complexities and high workload of the biokinetic measurements. In this study, a Population and Covariate Model (POPCOV) was implemented to simplify the ITP process by using easy measured

parameters, instead of using the biokinetic data, to perform ITP in PRRT with minimal Physiologically based Pharmacokinetic (mPBPK) model. All important biological systems in PRRT, e.g. kidneys and blood, were modeled using the developed mPBPK model. The biokinetic data of 9 patients with meningioma or neuroendocrine tumors after pre-therapeutic injection of ^{111}In -DOTATATE was used for the model development. POPCOV method was used to predict the unknown parameters of the PBPK model using the individual covariates. The unknown parameters were the receptor density in the kidney (R_k), receptor density in the rest organ (R_{Rest}), degradation rate (release) and binding rate of peptide to the albumin in blood (k_{onAlb}). Seven individual covariates of the investigated patients were used for the analysis, i.e. body weight, age, body surface area (BSA), glomerular filtration rate (GFR), kidneys volume, spleen volume, and liver volume. Stepwise selection procedures (forward selection and backward elimination) were used for the covariate selection and the derivation of the final model. The performance of the final model was tested by comparing the predicted time integrated activity coefficient (TIACs) from the FDP and conventional ITP method. Based on POPCOV analysis, GFR was identified as the best covariate for R_k with variations of different biokinetic data and R_{Rest} for 9 biokinetic data. The final covariate model of R_k with 11 biokinetic data was: $[R_k] \text{ (10-15mol/l)} = 6.32 \times 10^6 \cdot (\text{GFR}/0.09)^{(0.67)}$, R_k with 10 biokinetic data was: $[R_k] \text{ (10-15mol/l)} = 6.28 \times 10^6 \cdot (\text{GFR}/0.10)^{(0.80)}$, R_k with 9 biokinetic data was: $[R_k] \text{ (10-15mol/l)} = 6.37 \times 10^6 \cdot (\text{GFR}/0.11)^{(1.18)}$, and R_{Rest} with 9 biokinetic data was: $[R_{\text{Rest}}] \text{ (10-15mol/l)} = 0.17 \times 10^6 \cdot (\text{GFR}/0.11)^{(1.01)}$. These results indicated that the performance of POPCOV was around 20% better than the FDP for the kidneys. The results showed that the POPCOV method can be used as an alternative method in PRRT to predict kidneys TIACs in case where the individual biokinetic data is unavailable.