MedWiss.Online

Computermodelle reduzieren Nebenwirkungen von Chemotherapien bei Kindern

Mathematiker erproben Behandlungsabläufe bei Leukämie an digitalen Zwillingen

Ein Medikament zur Unterstützung der Blutbildung könnte bei einer bestimmten Leukämietherapie günstiger wirken, wenn es vor statt nach der Chemotherapie gegeben wird. Das zeigen Computersimulationen unter Beteiligung der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Ein Forschungsteam um die Mathematiker Prof. Dr. Sebastian Sager, Dr. Adrian Reimann und Anna Gebhard vom Institut für Mathematische Optimierung verglich dafür 323 Behandlungsabläufe. In einer zweiten Studie entwickelte es einen Ansatz, der starke Schwankungen wichtiger Abwehrzellen bei Kindern mit Leukämie im Modell abmilderte. Beide Ergebnisse könnten helfen, Therapien künftig schonender zu gestalten, müssen aber noch klinisch bestätigt werden.

„Eine Chemotherapie trifft auch gesunde Zellen“, erklärt Prof. Sebastian Sager. „Besonders folgenreich ist das im Knochenmark, wo neue Blutzellen entstehen. Wird ihre Produktion gebremst, können wichtige Abwehrzellen fehlen. Dann können Infektionen lebensbedrohlich werden.“ Die Behandlung müsse deshalb zwei Anforderungen erfüllen: die Leukämie bekämpfen und die gesunde Blutbildung möglichst wenig beeinträchtigen.

Wann braucht die Blutbildung Unterstützung?

Die erste Studie der Mathematiker untersucht eine Behandlungsphase der akuten myeloischen Leukämie, kurz AML, die einen bereits erreichten Therapieerfolg festigen soll. Dabei wird das Krebsmedikament Cytarabin eingesetzt. Zusätzlich kann der Wachstumsfaktor G-CSF die Neubildung bestimmter weißer Blutkörperchen anregen.
Für ihre Berechnungen nutzten die Forschenden bereits vorhandene Behandlungsdaten von 65 Patientinnen und Patienten aus Magdeburg und Ulm. Die Daten wurden so aufbereitet, dass die Personen nicht direkt identifiziert werden können. Die Daten aus Magdeburg stellten die Kooperationspartner Prof. Dimitrios Mougiakakos und Prof. Enrico Schalk von der Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie und Zelltherapie Magdeburg zur Verfügung. Auf dieser Grundlage verglichen die Forschenden 323 unterschiedliche Behandlungsabläufe. Dabei untersuchten sie insbesondere, wann und wie lange G-CSF gegeben werden sollte.
Das überraschende Ergebnis: Im Computermodell schnitten Behandlungsabläufe günstiger ab, bei denen die unterstützende G-CSF-Gabe bereits vor Beginn der Chemotherapie abgeschlossen war. Besonders entscheidend war dabei, dass die Behandlung vor dem Chemotherapiezyklus endete.

„Das war auch für uns überraschend“, so Sebastian Sager. Bislang werde G-CSF, wenn es zum Einsatz komme, üblicherweise nach der Chemotherapie gegeben, um die Erholung der Blutbildung zu unterstützen. Allerdings hatte niemand aus der zugrunde liegenden Patientengruppe die neu untersuchte Vorabbehandlung erhalten. Ihr möglicher Vorteil ist deshalb bislang eine Modellvorhersage, die in klinischen Studien überprüft werden muss.

Ein Probelauf am digitalen Zwilling

Möglich werden solche Vergleiche durch sogenannte digitale Zwillinge. „Man kann sie sich als einen

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

auf einzelne Menschen abgestimmten Probelauf der Blutbildung vorstellen: Blutwerte und Angaben zur Medikamentengabe fließen in mathematische Modelle ein. Diese berechnen, wie sich bestimmte Blutzellen im Verlauf einer Behandlung entwickeln könnten“, erklärt Prof. Sager.

Die Modelle entwickelt das Team bereits seit vielen Jahren. Ein wichtiger Fortschritt liegt darin, dass die Forschenden damit inzwischen virtuelle Studien durchführen und auch solche Behandlungsabläufe untersuchen können, die in den zugrunde liegenden Patientendaten noch nicht vorkommen.

Anders als in klinischen Studien lassen sich am Computer Hunderte Varianten unter identischen Ausgangsbedingungen vergleichen. So können Forschende beispielsweise den Zeitpunkt oder die Dauer einer Medikamentengabe verändern und berechnen, wie sich die Blutbildung daraufhin entwickeln könnte. Das geht erheblich schneller als in einer klinischen Studie und erlaubt auch die Untersuchung von Behandlungsvarianten, die sich aus Sicherheitsgründen nicht unmittelbar am Menschen erproben ließen.

„Der digitale Zwilling bildet dabei ausgewählte Vorgänge ab, keinen ganzen Menschen“, betont Prof. Sager. Was im Computer günstig aussehe, könne deshalb eine klinische Prüfung vorbereiten, aber nicht ersetzen.

Wenn die Blutbildung nachschwingt

Die zweite Studie beschäftigt sich mit der längeren Erhaltungstherapie bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie, kurz ALL. Hier richtet sich der Blick auf sogenannte neutrophile Granulozyten, eine Gruppe weißer Blutkörperchen, die für die Abwehr von Infektionen wichtig ist. Ihre Zahl kann während der Behandlung stark schwanken.

Die Forschenden konnten zeigen, dass solche Schwankungen auch durch natürliche Rückkopplungsmechanismen der Blutbildung entstehen. Bestimmte Behandlungsstrategien können sie zusätzlich verstärken. Besonders problematisch sind Phasen, in denen die Zahl der Abwehrzellen stark absinkt und das Infektionsrisiko steigt.

„Dabei reagiert die Blutbildung mit Verzögerung“, erklärt Sebastian Sager. „Das lässt sich mit einer Dusche vergleichen, deren Temperatur erst einige Zeit nach dem Drehen am Hahn wechselt: Wer immer nur auf das gerade zu heiße oder zu kalte Wasser reagiert, regelt womöglich zu stark nach. Auch bei der Blutbildung können verzögerte Reaktionen und wiederholte Eingriffe Schwankungen verstärken.“ Das Bild erkläre das Problem allerdings nur vereinfacht, so der Wissenschaftler. Die biologischen Abläufe seien deutlich komplexer.
Der neue Therapieansatz STEADY setzt genau an diesem Problem an. Die Abkürzung steht für „Stabilizing Treatment prEdicting Anc DYnamics“. Zugleich spielt der Name auf den englischen Begriff „steady state“ an, der einen Gleichgewichtszustand bezeichnet. Um einen solchen Zustand herum können auch die Blutwerte schwanken.

Während sich bisherige Dosierungsentscheidungen vor allem an aktuellen Blutwerten orientieren, berücksichtigt das Verfahren auch die individuelle Zeit, die neue Blutzellen für ihre Entwicklung benötigen. Es berechnet voraus, ob ihre Zahl in den kommenden zwei bis drei Wochen voraussichtlich steigen oder fallen wird. Auf dieser Grundlage soll die Dosierung so angepasst werden, dass starke Schwankungen möglichst abklingen.

In Simulationen auf Grundlage von 452 Patientenverläufen führte die neue Strategie zu geringeren Schwankungen und seltener zu sehr niedrigen Zellzahlen als die nachgebildeten Vergleichsstrategien. Die dafür verwendeten Behandlungsdaten stammen aus einem Krankenhaus in

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Kopenhagen. Sie wurden so aufbereitet, dass die Patientinnen und Patienten nicht direkt identifiziert werden können. Die Kooperationspartner Prof. Markus Metzler und Dr. Jacob Zierk von der Kinderklinik Erlangen stellten dem Forschungsteam die Daten zur Verfügung. Für die Verbesserungen im Modell waren weder eine höhere Gesamtmedikamentendosis noch häufigere Dosisänderungen nötig.

Zwei Jahre Behandlung prägen den Familienalltag

In Deutschland erkranken nach Angaben des Fachportals Kinderkrebsinfo jährlich etwa 550 bis 600 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren an ALL. Besonders häufig trifft die Erkrankung Kinder zwischen einem und fünf Jahren. Die langfristigen Heilungschancen liegen insgesamt bei etwa 90 Prozent, unterscheiden sich jedoch zwischen den Risikogruppen.

Die Behandlung dauert meist etwa zwei Jahre und begleitet die betroffenen Familien damit über einen erheblichen Teil der frühen Kindheit. Umso wichtiger wäre es, belastende Nebenwirkungen zu verringern, ohne den Behandlungserfolg zu gefährden.

Ob die im Computer berechneten Strategien tatsächlich schwere Infektionen oder Krankenhausaufenthalte verhindern können, haben die beiden Studien allerdings noch nicht gezeigt.

Der nächste entscheidende Schritt wäre deshalb, die vielversprechenden Modellvorhersagen in klinischen Studien zu überprüfen. Bis die Verfahren regulär in Krankenhäusern eingesetzt werden können, müssen außerdem technische und regulatorische Fragen geklärt werden. Die Grundlagen dafür sind bereits vorhanden: Die mathematischen Modelle und die Forschungssoftware ermöglichen es, individuelle Blutwerte auszuwerten und daraus Vorhersagen für unterschiedliche Behandlungsabläufe abzuleiten.

Weitere Informationen:

https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0329242 Studie zu AML
https://www.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.70534/qm-2026-0010 Studie zu ALL
https://mathopt.de Arbeitsgruppe Mathematische Optimierung an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de