

Einfluss verzögerter Effekte in „Exposure-Response“-Analysen klinischer QTc-Studien

Patricia Glomb
Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach
patricia.glomb@boehringer-
ingelheim.com

Arne Ring
Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach
arne.ring@boehringer-
ingelheim.com

Zusammenfassung

Ein Bestandteil der klinischen Arzneimittelentwicklung ist die Untersuchung, ob sich nach Einnahme der Prüfsubstanz das frequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc) im EKG verlängert. Neben der von der ICH E14 Richtlinie hierfür empfohlenen „Thorough-QT“-Studie ist die sog. „Exposure-Response“-Analyse in jüngster Vergangenheit verstärkt ins Zentrum der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit gerückt [1-4]. Diese besitzt eine alternative Sichtweise auf die Daten und ergänzt damit die E14-Standard-Analyse. Wesentliche Voraussetzung ist jedoch ein direkter Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration der Substanz und der Verlängerung des QTc-Intervalls. Bleiben zeitliche Verzögerungen des QTc-Effekts (sog. Hysteresen) unberücksichtigt, so kann dies zu relevanten Unterschätzungen der QTc-Verlängerung führen. Bislang ungeklärt ist, wie groß der Einfluss von Hysteresen auf die Schätzung des QTc-Effekts ist. Weiterhin stellt sich die Frage, wie relevante Verzögerungen identifiziert werden können. Basierend auf simulierten Verzögerungsszenarien wird die erste Frage über die Beziehung zwischen dem Verzögerungsparameter und dem geschätzten QTc-Effekt untersucht. Die Identifikation relevanter Verzögerungen erfolgt mit Hilfe der sog. Hysterese-Schleife. Sie bildet die Basis für die Entwicklung einer Maßzahl H, mit deren Hilfe die Relevanz eines verspäteten Effekt-Eintritts qualifiziert werden kann.

Schlüsselwörter: QTc Verlängerung, ICH E14, Exposure-Response Analyse, Hysterese

1 E14-Analyse

Die Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) im EKG kann ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von potentiell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen sein. Im Mittelpunkt der von der ICH E14 Richtlinie empfohlenen Thorough-QT-Studie (TQT Studie) steht daher der Nachweis, dass die Prüfsubstanz keine klinisch relevante Zunahme der QTc-Intervalldauer vermittelt. Eine TQT Studie wird als negativ deklariert, wenn „...the upper bound of the 95% one-sided confidence interval for the largest time-matched mean effect of the drug on the QTc interval excludes 10ms“ (ICH E14, 2.2.4). Der “largest time-matched mean“-Effekt wird dabei als das Maximum von $\Delta\Delta\text{QTc} = [\Delta\text{QTc}^{\text{Drug}}(t_k) - \Delta\text{QTc}^{\text{Pbo}}(t_k)]$ über alle Messzeitpunkte t_k

interpretiert, wobei ΔQTc die Änderung der QTc-Zeit zur Baseline unter Behandlung mit Prüfsubstanz (Drug) bzw. Placebo (Pbo) bezeichnet [5] (Abbildung 1).

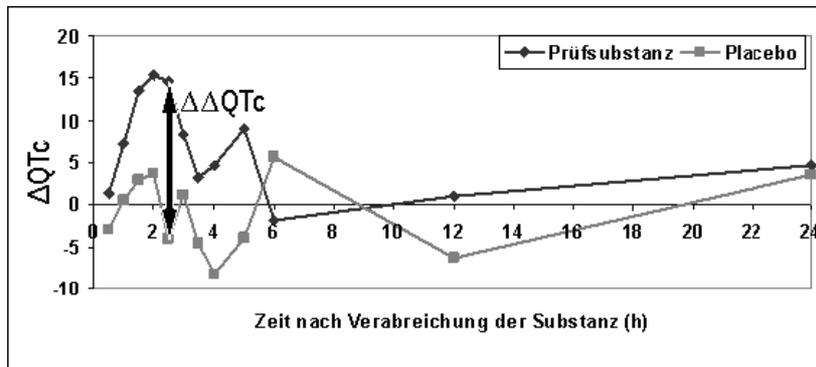


Abbildung 1: Bestimmung des QTc-Effekts als maximale („time-matched“) Differenz zwischen der QTc-Zeit unter Behandlung mit Prüfsubstanz und Placebo (jeweils Baseline-adjustiert).

2 Exposure-Response-Analyse

Im Gegensatz zu der E14-Analyse, die allein auf EKG-Daten beruht, untersucht die Exposure-Response-Analyse die Beziehung zwischen der Konzentration der Prüfsubstanz im Blutplasma und der Änderung des QTc-Intervalls. Man unterstellt, dass diese Beziehung linear ist und modelliert sie mit Hilfe linearer gemischter Modelle. Der maximale QTc-Effekt wird bei maximaler Plasmakonzentration geschätzt und die obere Grenze des zugehörigen Konfidenzintervalls mit 10ms verglichen (Abbildung 2).

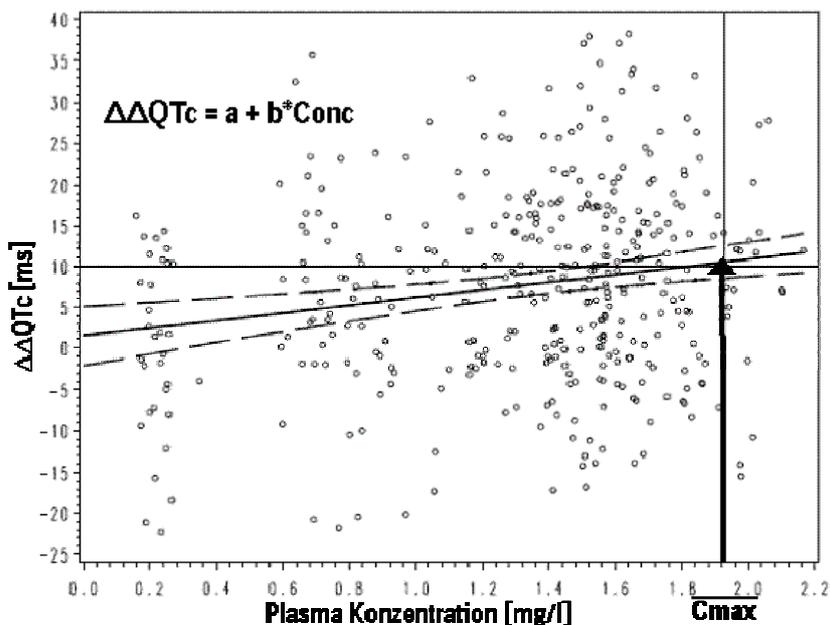


Abbildung 2: Schätzung des maximalen QTc-Effekts bei maximaler Plasmakonzentration (simulierte Daten).

2.1 Lineares Modell der Exposure-Response-Beziehung

Wird zwischen der Plasmakonzentration der Substanz und der Verlängerung des QTc-Intervalls eine lineare Beziehung angenommen, so kann das Modell wie folgt angegeben werden [6]:

$$\Delta\Delta\text{QTc} = a + b \cdot \text{Conc} + \varepsilon, \quad (1)$$

dabei sind $\Delta\Delta\text{QTc}$ die baseline-adjustierte QTc-Differenz zwischen Prüfsubstanz und Placebo, Conc die Konzentration der Prüfsubstanz, $a \sim N(\alpha, \sigma_a^2)$ der zufällige y-Achsenabschnitt und $b \sim N(\beta, \sigma_b^2)$ die zufällige Steigung. Mit $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ wird in üblicher Weise die Residuenvariabilität bezeichnet. Die typische Form eines linearen gemischten Modells ergibt sich, wenn (1) als ein Multi-Level-Modell betrachtet wird:

$$\text{Level-1 Modell: } \Delta\Delta\text{QTc} = a + b \cdot \text{Conc} + \varepsilon, \quad \varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$$

$$\text{Level-2 Modell: } \begin{aligned} a &= \alpha + a_0, & a_0 &\sim N(0, \sigma_a^2) \\ b &= \beta + b_0, & b_0 &\sim N(0, \sigma_b^2), \text{Cov}(a_0, b_0) = \sigma_{\alpha\beta}^2 \end{aligned}$$

Fasst man die beiden Level zusammen und schreibt die fixen und die zufälligen Komponenten getrennt voneinander auf, so ergibt sich:

$$\Delta\Delta\text{QTc} = [\alpha + \beta \cdot \text{Conc}] + [a + b \cdot \text{Conc} + \varepsilon]. \quad (2)$$

Das Modell (2) kann in PROC MIXED implementiert werden (vergleiche [3]):

```
PROC MIXED DATA= data METHOD=ML;
  CLASS patid;
  MODEL ddtc=conc / SOLUTION CL ALPHA=0.1 DDFM=KR OUTPREDM=pred;
  RANDOM INT conc /TYPE=UN SUBJECT=patid;
  ODS OUTPUT SOLUTIONF=koef;
  ID conc;
RUN;
```

2.2 Hysterese

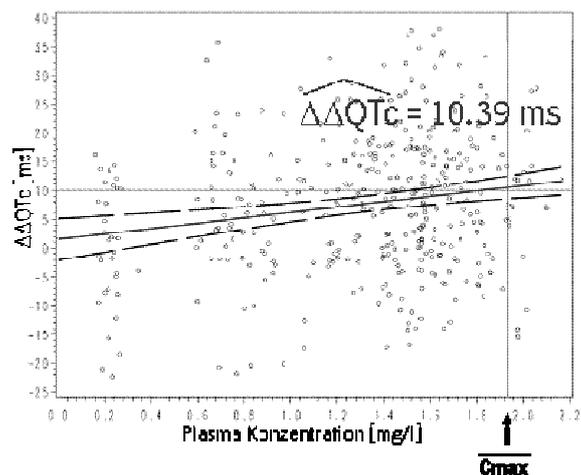
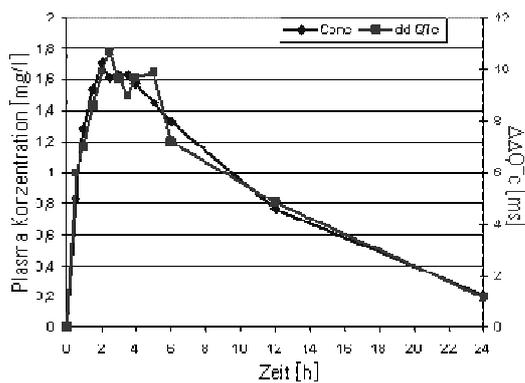
Eine wesentliche Voraussetzung der Exposure-Response-Analyse ist der direkte Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und QTc-Effekt. Es wird angenommen, dass die maximale QTc-Verlängerung und der Höchststand der Plasmakonzentration zeitlich zusammenfallen. Infolge verzögerter Distribution kann es jedoch zu sog. Hysteresen kommen: Der maximale QTc-Effekt tritt erst nach dem pharmakokinetischen t_{\max} auf. Bleiben solche Effekt-Verzögerungen bei der Exposure-Response-Analyse unberücksichtigt, so kann dies zu einer wesentlichen Unterschätzung des maximalen QTc-Effekts führen. Abbildung 3 stellt exemplarisch zwei simulierte Szenarien dar: ohne eine zeitliche Verzögerung des Effekts und mit einem Verzug von 3 Stunden.

Während bei einer direkten Konzentrations-Effekt-Beziehung der wahre QTc-Effekt von 10ms erkannt wird, kommt es bei einem Verzug von 3 Stunden zu einer deutlichen Unterschätzung des Effekts. Es stellt sich damit die Frage, wie relevante Verzögerungen des QTc-Effekts aufgedeckt werden können. Hierzu sind zwei Teilfragen untersucht worden:

1. In welcher Größenordnung befindet sich der Einfluss, den zeitliche Effekt-Verzögerungen auf die Schätzung des QTc-Effekts haben?
2. Kann das Ausmaß der Verzögerung auch ohne eine direkte Modellierung qualifiziert werden?

Basierend auf simulierten Verzögerungsszenarien in typischen QT-Studien ist zunächst die erste Frage untersucht worden. Darauf aufbauend wurde eine Maßzahl entwickelt, mit der das Ausmaß der Verzögerung bewertet werden kann.

Direkte Konzentrations-Effekt-Beziehung (QTc-Effekt: 10ms)



Effekt-Verzögerung von 3 Stunden (QTc-Effekt: 10ms)

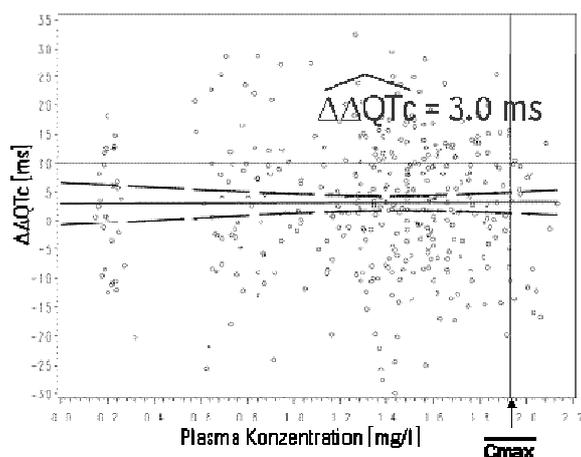
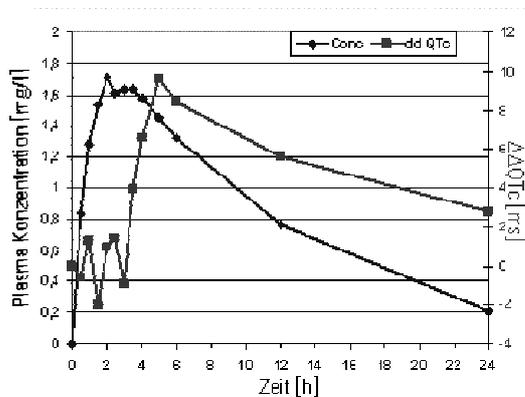


Abbildung 3: Zeitprofile von Plasmakonzentration und QTc-Effekt (links) mit zugehöriger Exposure-Response-Analyse (rechts) bei einer direkten Konzentrations-Effekt-Beziehung (oben) und einer Effekt-Verzögerung von 3 Stunden (unten);simulierte Daten.

3 Methoden

3.1 PK/PD-Modell der QTc-Verlängerung

Grundlage der Datensimulation bildete ein einfaches PK/PD-Modell, bestehend aus einem Ein-Kompartiment-Modell (Bateman-Modell) und einer linearen Konzentrations-Effekt-Beziehung (Abbildung 4). Das Bateman-Modell beschreibt die pharmakokinetischen Abläufe im Körper und besteht aus einem Absorptions- und einem Eliminationsystem, die beide auf monoexponentiellen Transitzeiten basieren. Die Plasmakonzentration wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$\text{Conc}(t) = F \text{ ka } D [V (ka - ke)]^{-1} [\exp(-ke t) - \exp(-ka t)]. \quad (3)$$

Die Parameter des Modells sind F , der Anteil der oral verabreichten Dosis D , der den Blutkreislauf erreicht (Bioverfügbarkeit), ka^{-1} die mittlere Absorptionszeit, ke^{-1} die mittlere Eliminationszeit und V das Verteilungsvolumen der Substanz. Die Effektgröße, d.h. hier die Veränderung des QTc-Intervalls (ΔQTc), wird über eine lineare Funktion von der Plasmakonzentration des Pharmakons determiniert:

$$E(\text{Conc}(t)) = \Delta\text{QTc}(t) = a * \text{Conc}(t). \quad (4)$$

Dabei ist a ein Proportionalitätsfaktor und $\Delta\text{QTc}(t)$ die Änderung des QTc-Intervalls zur Zeit t verglichen mit Baseline.

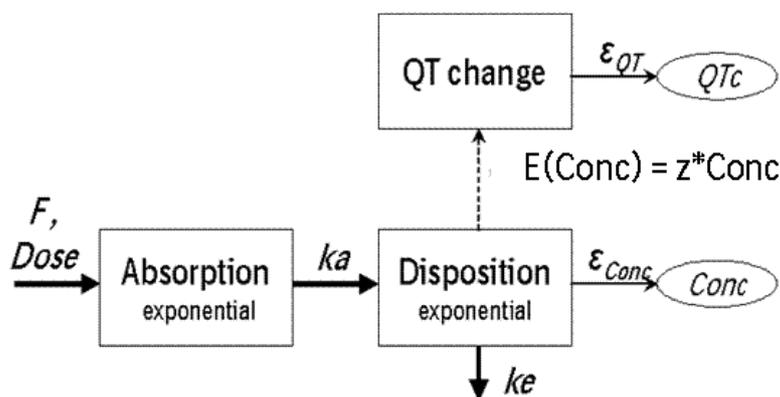


Abbildung 4: PK/PD-Modell der Exposure-Response-Analyse. Plasmakonzentrationen (Conc) und QTc-Änderungen werden mit Fehlern (ϵ_{conc} , ϵ_{QT}) gemessen.

3.2 Simulationen

Die Daten typischer QT-Studien wurden gemäß den Gleichungen (3) und (4) mit folgenden (inter-individuellen) Parametern erzeugt: $ka=1\text{h}^{-1}$, $ke \in \{0.05, 0.08, 0.1, 0.125, 0.2 \text{ h}^{-1}\}$, $F=0.7$, $V=48\text{l}$ und $D=150\text{mg}$. Es wurde angenommen, dass ka und ke jeweils einer Normalverteilung folgen und F gleichverteilt ist auf dem Intervall $[0.6, 0.8]$. Werte der Plasmakonzentration resultierten damit aus Gleichung (3) mit einem log-normal-

verteilten Messfehler $\varepsilon_{\text{conc}}$. Basierend auf den erzeugten Plasmakonzentrationen wurden über den inter-individuellen Proportionalitätsfaktor a in Gleichung (4) drei verschiedene maximale QTc-Verlängerungen simuliert: 5, 10 und 20ms. Dem Modell wurden 22 Verzögerungszeiten τ im Bereich von 0 bis 5h hinzugefügt ($\tau=0, 6, 12, \dots, 60, 72, 84, \dots, 120, 150, \dots, 300\text{min}$):

$$\begin{aligned}\Delta\text{QTc}(t) &= a * \text{Conc}(t - \tau) + \varepsilon_{\text{QT}} \quad \text{falls } t > \tau, \\ \Delta\text{QTc}(t) &= \varepsilon_{\text{QT}} \quad \text{falls } t \leq \tau.\end{aligned}$$

Dabei bezeichnet ε_{QT} einen normalverteilten Messfehler. Die Aufzeichnung der PK und EKG Messungen erfolgte zu 12 Zeitpunkten t : 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 12 und 24 Stunden nach Einnahme der Prüfsubstanz. Für jede Kombination von k_e , QTc-Effekt und Verzögerung τ wurden 100 Crossover-Studien (ohne Perioden- und Sequenz-Effekt) mit Einzeldosen von Prüfsubstanz bzw. Placebo in jeweils 32 Probanden simuliert.

4 Einfluss von Verzögerungen auf die Effekt-Schätzung

Um die Frage nach der Größenordnung des Einflusses von Effekt-Verzögerungen auf die QTc-Schätzung zu beantworten, ist für die simulierten Daten eine Exposure-Response-Analyse durchgeführt worden. Die Verzögerungen des Effekts sind dabei in den Daten enthalten gewesen, wurden bei der Analyse jedoch nicht berücksichtigt. Abbildungen 5 und 6 veranschaulichen die Ergebnisse: Kleine Effekt-Verzögerungen von weniger als 40-60min (je nach Kinetik der Substanz) haben keinen relevanten Einfluss auf die Schätzung der QTc-Verlängerung. Der Schätzwert liegt immer noch über dem tatsächlichen Effekt der Substanz. Verzögerungen von ca. 2h dagegen führen zu einer Unterschätzung von etwa 30-40% (Abbildung 5). Tritt der Effekt mit einer großen Verzögerung von 3.5-5h ein, so kann die Exposure-Response-Analyse unter der Annahme einer direkten Konzentrations-Effekt-Beziehung keinen klinisch relevanten QTc-Effekt aufdecken (Abbildung 6). Der Einfluss der Verzögerung auf die $\Delta\Delta\text{QTc}$ -Schätzung ist ferner abhängig von der Eliminationsrate. Je schneller die Substanz aus dem Körper ausgeschieden wird, desto größere Auswirkungen hat eine bei der Analyse unbeachtet gebliebene Effekt-Verzögerung.

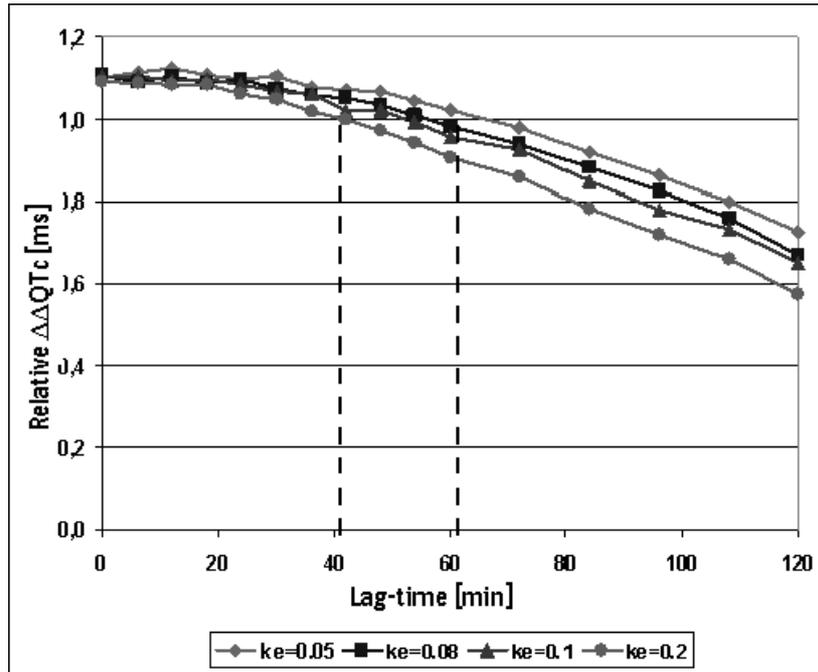


Abbildung 5: Einfluss von Effekt-Verzögerungen auf die Exposure-Response-Schätzung von $\Delta\Delta QTc$ (simulierte Daten). Die Schätzung wird relativ zum tatsächlichen QTc-Effekt dargestellt ($\text{relative } \Delta\Delta QTc = \Delta\Delta QTc_{\text{estimated}} / \Delta\Delta QTc_{\text{true}}$).

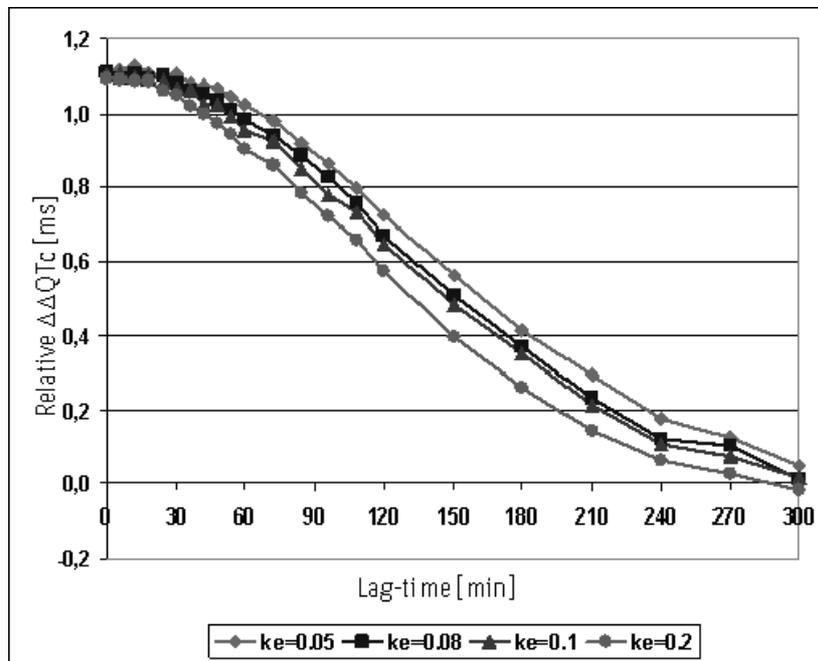


Abbildung 6: Einfluss von Effekt-Verzögerungen auf die Exposure-Response-Schätzung von $\Delta\Delta QTc$ ($\text{relative } \Delta\Delta QTc = \Delta\Delta QTc_{\text{estimated}} / \Delta\Delta QTc_{\text{true}}$) (simulierte Daten).

5 Maßzahl zur Identifikation relevanter Hysterese

Aufgrund der Ergebnisse des vorangegangenen Abschnitts bestand die zweite Aufgabe darin, Effekt-Verzögerungen von 40-60min aufzudecken, bzw. ein Kriterium zu finden, mit dem entschieden werden kann, ob der QTc-Effekt durch die Verzögerung relevant unterschätzt wird oder nicht. Das Ausmaß der Verzögerung sollte aus folgendem Grund ohne eine direkte Modellierung qualifiziert werden können: In klinischen Studien werden die Methoden und Voraussetzungen für die Datenauswertung in einem Analyseplan umfassend spezifiziert, wodurch eine effiziente Implementierung der Analyse möglich ist. Gemachte Annahmen werden im Verlauf der Auswertung überprüft und zusätzliche Analysen nur durchgeführt, wenn die gemachten Voraussetzungen nicht erfüllt werden. Im Fall der Exposure-Response-Analyse ist es in diesem Zusammenhang durchaus sinnvoll, eine direkte Konzentrations-Effekt-Beziehung anzunehmen. Sie trifft in den meisten Fällen zu und ermöglicht eine einfache und schnelle Analyse. Eine komplette Modellierung der Verzögerungszeit sollte folglich nur durchgeführt werden, wenn ein relevanter Verzug des Effekts tatsächlich vorliegt.

5.1 Hysterese-Schleife

Für die Aufdeckung relevanter Effekt-Verzögerungen bestand die Idee in der Entwicklung einer Metrik. Basis sollte die von der sog. Hysterese-Schleife eingeschlossene Fläche sein. Wird in einem Plot der QTc-Effekt gegen die Plasmakonzentration in chronologischer Reihenfolge aufgetragen, so ergibt sich im Fall eines verspäteten Effekts typischerweise eine Schleife gegen den Uhrzeigersinn (Abbildung 7).

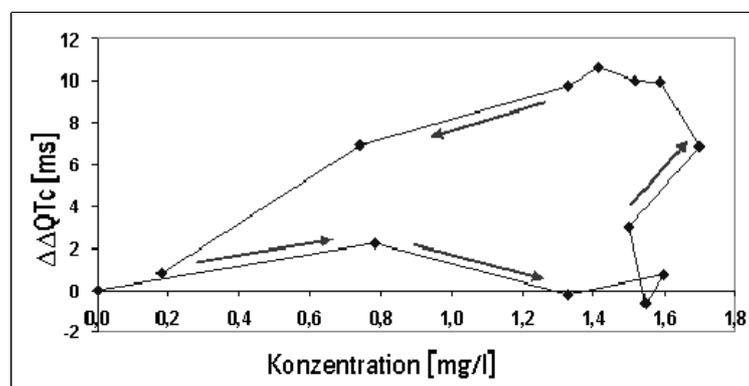
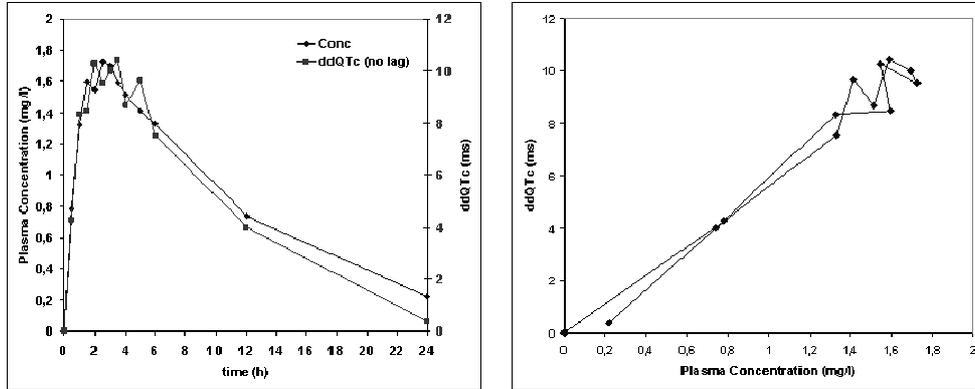


Abbildung 7: Die Hysterese-Schleife als typische Beobachtung bei Effekt-Verzögerungen.

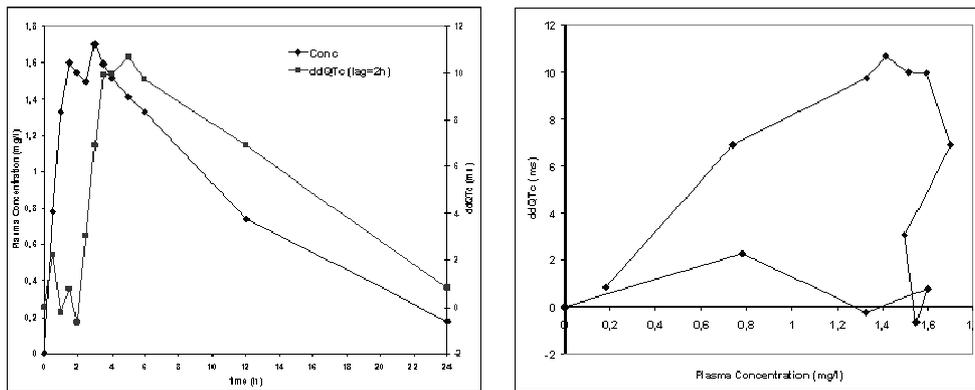
Die Fläche innerhalb dieser Schleife kann Auskunft über das Ausmaß der zugrunde liegenden Verzögerung geben: Tritt der maximale QTc-Effekt zeitgleich mit der maximalen Plasmakonzentration ein, so führt dies – bei einer linearen Beziehung zwischen Konzentration und Effekt – im Hysterese-Plot zu einer Geraden. Die Hysterese-Fläche ist klein (Abbildung 8A). Bei einem um 2 Stunden verzögerten Effekt ergibt sich eine typische Hysterese-Schleife mit größerem Flächeninhalt (Abbildung 8B). Ein langer Verzug von beispielsweise 5 Stunden resultiert jedoch in einer entarteten Hysterese-

Schleife, bei der die eingeschlossene Fläche keinen Hinweis auf die Größe der Verzögerung gibt (Abbildung 8C).

A Keine Effekt-Verzögerung (kleine Hysterese-Fläche)



B Effekt-Verzögerung: 2h (größere Hysterese-Fläche)



C Effekt-Verzögerung: 5h (degenerierte Hysterese-Schleife)

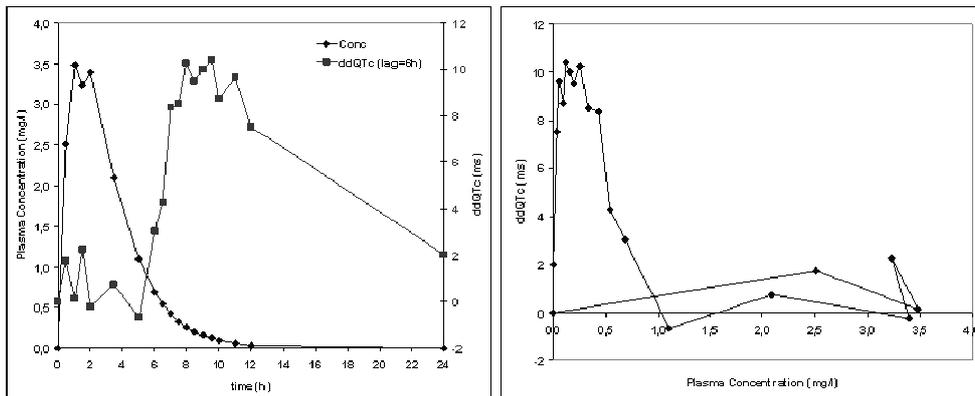


Abbildung 8. Konzentrations- und Effekt-Zeitprofile von Wirkstoffen unterschiedlicher Kinetik-Typen mit entsprechenden Hysterese-Plots (mittlere Eliminationszeit der Substanzen: $k_e=0.1$; simulierte Daten).

Als zweiter Ansatz ist die konvexe Hülle der Hysterese-Punkte gewählt worden (Abbildung 9). Sie hat den Vorteil, dass die von ihr eingeschlossene Fläche auch im Fall degenerierter Hysterese-Schleifen bei großen Effekt-Verzögerungen groß bleibt und damit

dem zugrunde liegenden Verzug des Effekts entspricht. Die konvexe Hülle gegebener Hysterese-Punkte (Konzentration, QTc-Effekt) kann in SAS mit Hilfe von PROC IML und Funktion CVEXHULL bestimmt werden:

```
PROC IML;
  points = {0.85 0.67, 1.31 0.06, 1.63 5.18, 1.72 5.07,
            1.85 7.57, 1.8 10.42, 1.92 9.84, 1.82 7.88,
            1.79 8.5, 1.72 10.76, 1.25 8.25, 0.7 3.4};
  indices = cvexhull( points );
  hullIndices = indices[loc(indices>0)];
  convexHull = points[hullIndices, ];
  print convexHull;
QUIT;
```

Abbildung 10 vergleicht das Verhalten beider Hysterese-Flächen für verschiedene Verzögerungszeiten. Während bei großen Verzögerungen die einfache Hysterese-Fläche vor allem bei einer schnellen Eliminationsrate stark abnimmt, bleibt die konvexe Hysterese-Fläche konstant. Für die Identifikation relevanter Effekt-Verzögerungen ist letztere folglich geeigneter.

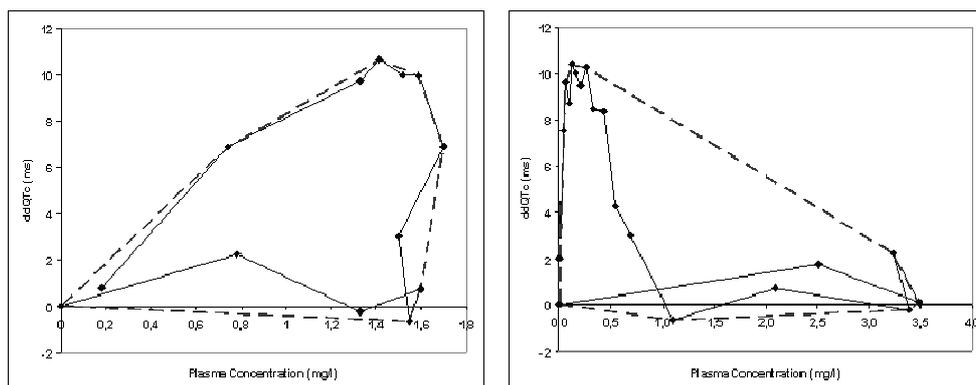


Abbildung 9: Die konvexe Hülle der Hysterese-Schleife (gestrichelt dargestellt).

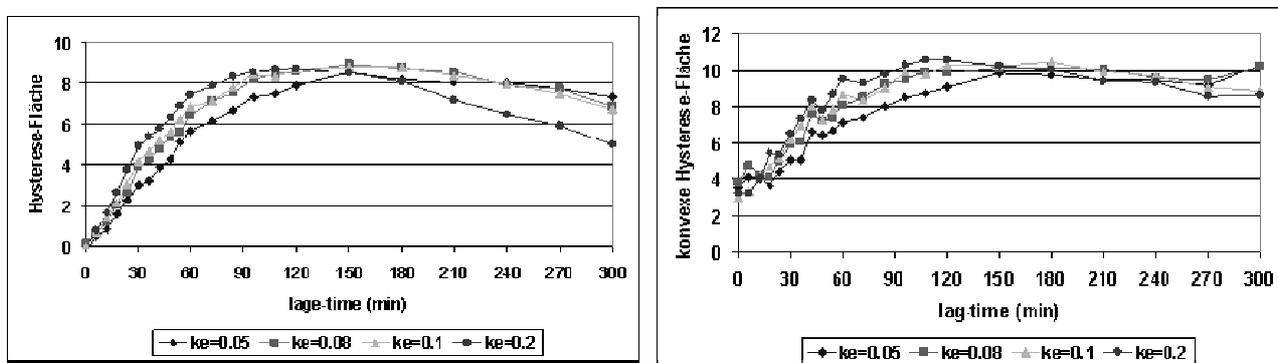


Abbildung 10: Vergleich der einfachen und der konvexen Hysterese-Fläche.

5.2 Metrik

Die Form der Hysterese-Schleife und damit die Größe der von ihr eingeschlossenen (konvexen) Fläche sind von verschiedenen Parametern abhängig. Substanzspezifischer QTc-Effekt, Eliminationsrate (ke^{-1}), Exposition (C_{max} , AUC) und die Variabilität einzelner Parameter sowie Messfehler beeinflussen die visuellen Eigenschaften der Hysterese-Schleife. Da die Korrelation zwischen der Hysterese-Fläche und diesen Parametern – vor allem der maximalen Plasmakonzentration und dem maximalen QTc-Effekt – berücksichtigt werden sollte, wird für die Identifikation von Effekt-Verzögerungen die folgende Metrik H vorgeschlagen:

$$H = A_{conv} / [C_{max} * (\Delta\Delta QTc_{max} - \Delta\Delta QTc_{min})].$$

A_{conv} bezeichnet dabei die konvexe Fläche der Hysterese-Schleife, basierend auf den zeitpunktspezifischen Mittelwerten der Gesamtpopulation basiert. C_{max} ist das Maximum der zu jedem Messzeitpunkt bestimmten (geometrischen) Mittelwerte der individuellen Plasmakonzentrationen und ΔQTc_{max} entsprechend der größte/kleinste (arithmetische) Populationsmittelwert der QTc-Effekte. Die Maßzahl H gibt damit den prozentualen Anteil der konvexen Hysterese-Fläche im Rechteck $C_{max} * (\Delta\Delta QTc_{max} - \Delta\Delta QTc_{min})$ an (Abbildung 11).

Abbildung 12 stellt das Verhalten der Metrik für verschiedene Verzögerungszeiten dar. Mit ansteigender Effekt-Verzögerung steigt zunächst auch der Wert der Metrik kontinuierlich an. Erst ab einer Verzögerung von 2h stagniert die Metrik, bleibt jedoch auch für größere Verzögerungszeiten konstant und sinkt nicht unter den Wert, der Verzögerungen von etwa 60min entspricht. Die Identifikation relevanter Effekt-Verzögerungen ist folglich möglich. Da der Verzug des Effekts als relevant angesehen wird, wenn er größer oder gleich 40-60min ist, liegt die eine mögliche Diskriminanz-Schwelle für diese Metrik zwischen 30-48%.

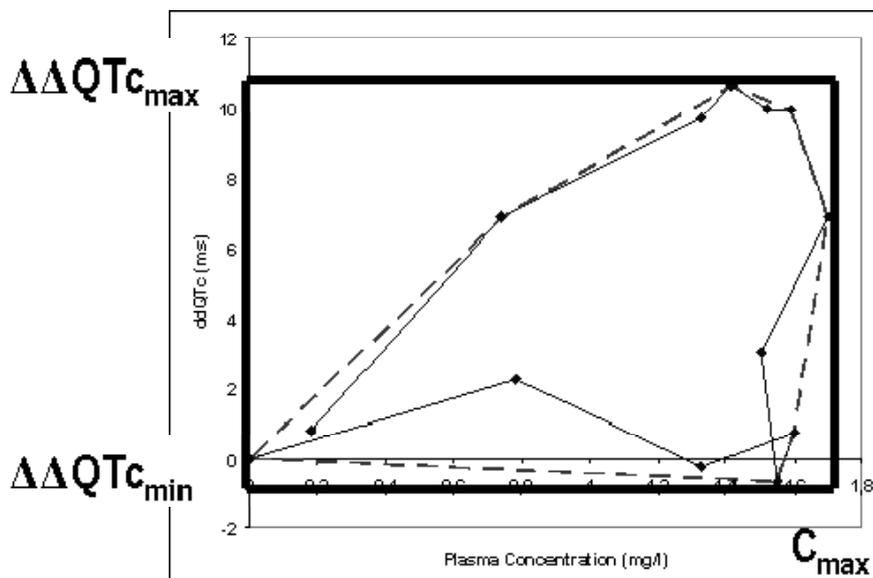


Abbildung 11: Die konvexe Hysterese-Fläche als Teilfläche des Rechtecks $C_{\max} * (\Delta\Delta QTc_{\max} - \Delta\Delta QTc_{\min})$.

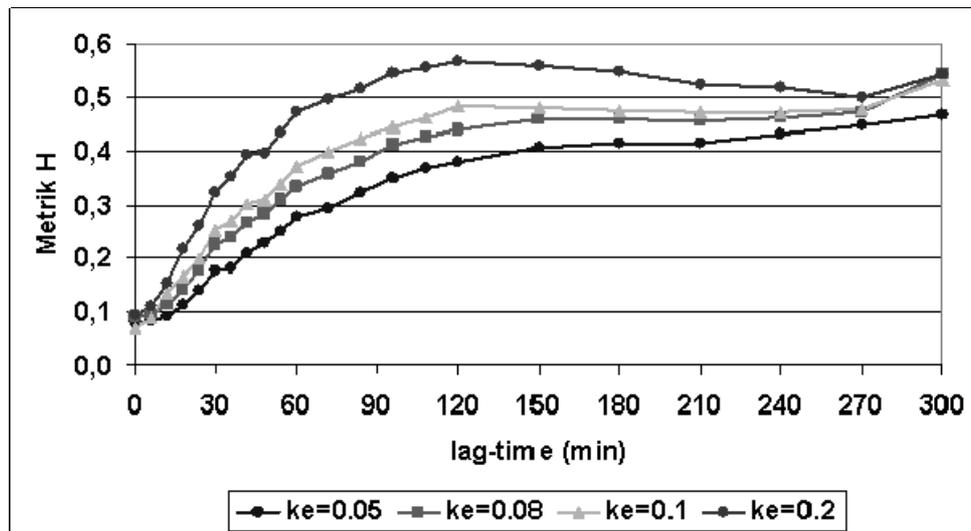


Abbildung 12: Verhalten der Metrik H in Abhängigkeit von der Verzögerungszeit des Effekts.

Um die Performance der Metrik bezüglich der Aufdeckung relevanter Effekt-Verzögerungen zu beurteilen und einen optimalen Cut-Off-Wert zu definieren, ist eine ROC-Analyse durchgeführt worden. Hierzu sind 1000 neue QT-Studien simuliert worden. Die zugrunde gelegten Annahmen entsprachen im Wesentlichen denen in Abschnitt 3.2. Lediglich die Eliminationskonstante k_e und der maximale QTc-Effekt sind für jede Studie zufällig aus 16 verschiedenen Werten ausgewählt worden ($k_e \in \{0.05, 0.06, 0.07 \dots, 0.2 \text{ h}^{-1}\}$, $\Delta\Delta QTc \in \{5, 6, 7, \dots, 20\text{ms}\}$). Als relevant ist eine Unterschätzung des Effekts von mehr als 5% definiert worden.

Trägt man für die verschiedenen Werte der Metrik die Sensitivität gegen die Falsch-Positiv-Rate auf, so erhält man eine ROC-Kurve mit $AUC=81\%$, wodurch die Treffsicherheit der Metrik als relativ gut beurteilt werden kann.

Bei der Wahl eines geeigneten Cut-Off-Werts sollte berücksichtigt werden, dass möglichst keine Situation verpasst werden sollte, in der eine Effekt-Verzögerung zu einer relevanten Unterschätzung des QTc-Effekts führt. Die Falsch-Negativ-Rate sollte möglichst klein sein. Für $H=40\%$ ergibt sich eine Sensitivität von 96% und damit eine wünschenswerte Falsch-Negativ-Rate von 4%. In Kauf nehmen muss man dabei allerdings eine Falsch-Positiv-Rate von 40% (Abbildung 13).

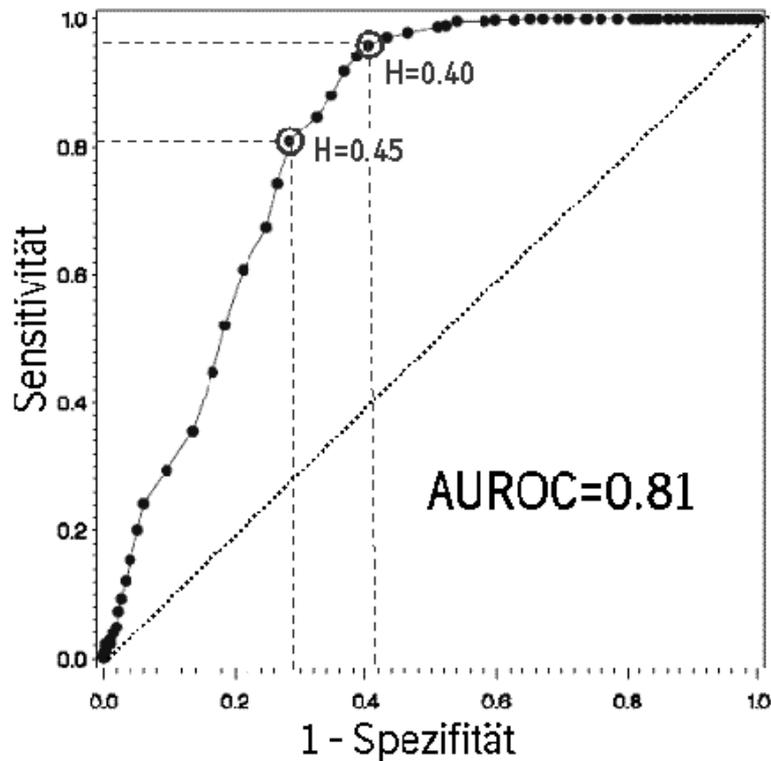


Abbildung 13: ROC-Kurve für Metrik H.

6 Fazit

Hysteresen können bei der Exposure-Response-Analyse zu einer wesentlichen Unterschätzung des QTc-Effekts führen. Mit Hilfe der entwickelten Metrik können relevante Effekt-Verzögerungen jedoch ohne eine direkte Modellierung der Verzögerungszeit aufgedeckt werden.

Literatur

- [1] ICH Harmonized Tripartite Guideline. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. ICH E14, 2005.
- [2] Piotrovski V. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in the data analysis and interpretation of drug-induced QT/QTc prolongation. AAPS Journal 2005; 7(3): Article 63.
- [3] Garnett CE, Beasley N, Bhattaram VA, Jadhav PR, Madabushi R, Stockbridge N, Tornøe CW, Wang Y, Zhu H, Gobburu JV. Concentration-QT relationships play a key role in the evaluation of proarrhythmic risk during regulatory review. Journal of Clinical Pharmacology 2008; 48(1): 13-18.

- [4] Ring A, Grasmaeder K, Ring C. Comparison of the E14 analysis and a PK-QT modelling approach – case studies and simulations. DIA Cardiac Safety Conference. Washington 2007.
- [5] Patterson S, Agin M, Anziano R, Burgess T, Chuang-Stein C, Dmitrienko A, Ferber G, Geraldes M, Ghosh K, Menton R, Natarajan J, Offen W, Saoud J, Smith B, Suresh R, Zariffa N. Investigating drug-induced QT and QTc prolongation in the clinic: A review of statistical design and analysis considerations. Report from the pharmaceutical research and manufacturers of America QT statistics expert team. *Drug Information Journal* 2005; 39: 243-266.
- [6] Tsong Y, Shen M, Zhong J, Zhang J. Statistical issues of QT prolongation assessment based on linear concentration modeling. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2008; 18: 564-584.