



**Universiteit  
Leiden**

The Netherlands

## **Don't be afraid! Population PK-PD modeling as the basis for individualized dosing in children and critically ill**

Peeters, M.Y.M.

### **Citation**

Peeters, M. Y. M. (2007, November 28). *Don't be afraid! Population PK-PD modeling as the basis for individualized dosing in children and critically ill*. Division of Pharmacology, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Faculty of Science, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12471>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12471>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## **Samenvatting in het Nederlands**



Sedatie vormt een essentieel onderdeel van de zorg van patiënten op de (kinder) intensive care (IC). Sedatie kan angst en agitatie verminderen en eventuele kunstmatige beademing vergemakkelijken. Het standpunt met betrekking tot de ideale diepte van sedatie is in de afgelopen jaren gewijzigd van diepe sedatie in combinatie met spierrelaxantia naar lichte sedatie. De ontwikkeling van nieuwe beademingstechnieken en nieuwe inzichten in de negatieve effecten van oversedatie hebben daarbij een belangrijke rol gespeeld. Inadequate sedatie kan levensbedreigende agitatie veroorzaken met als gevolg bijvoorbeeld auto-extubatie. Aan de andere kant, kan overmatige diepte van sedatie leiden tot een hogere morbiditeit en het voor de patiënt onmogelijk maken om te communiceren. Inmiddels is eenduidig vastgesteld dat oversedatie het verblijf op de IC onnodig kan verlengen. Dagelijks onderbreken van de infusie van sedativa blijkt de duur van mechanische beademing en het verblijf op de ICU te verkorten. Ook het gebruik van geprotocolleerd werken heeft invloed op de duur van mechanische beademing en de lengte van verblijf.

Hoewel er inmiddels richtlijnen zijn ontwikkeld voor sedatie, blijkt dat in de praktijk de sedatie vaak niet optimaal is en dat patiënten in het algemeen nog teveel sedativum krijgen. Een van de redenen is de hoge mate van variabiliteit in benodigde doseringen van sedativa. Het toepassen van de juiste doseringsschema's vereist kennis van de intra- and interindividuele variatie in farmacokinetiek en -dynamiek om doseringen te individualiseren. Een belangrijk hulpmiddel in dit verband zijn zgn. covariaten waarmee de variabiliteit kan worden verklaard.

In dit proefschrift wordt populatie farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) modeling gebruikt om richtlijnen te ontwikkelen voor de geïndividualiseerde dosering van de sedativa propofol en midazolam in de populatie van kinderen en van kritische zieke patiënten. De nadruk ligt op de rol van leeftijd, orgaanfalen en mate van ziekte als oorzaken van intra- en interindividuele variabiliteit.

## Sedatie in kinderen

In de huidige praktijk is midazolam het sedativum van eerste keuze bij kinderen. Echter, in vergelijking met midazolam heeft propofol een aantal voordelen als 1) een korte halfwaardetijd, waardoor de dosering gemakkelijk te titreren is, 2) farmacokinetiek die onafhankelijk is van de lever- en nierfunctie en 3) het feit dat bij stoppen van de toediening de patient snel ontwaakt. Ondanks het feit dat propofol veel en met succes wordt toegepast op de volwassen intensive care, is begin jaren '90 het gebruik van propofol bij sedatie van kinderen op de intensive care ter discussie komen te staan na het verschijnen van een aantal publicaties over gevallen van ernstige bijwerkingen waarvan enkele met fatale afloop. Toch wordt propofol bij jonge kinderen op de ICU regelmatig toegepast als andere middelen niet toereikend zijn. Kinderen worden vaak blootgesteld aan risico's bij gebrek aan gegevens over de juiste dosis, werking en bijwerking in kinderen, waardoor doseringen meestal op een betrekkelijk empirische manier worden geëxtrapoleerd vanuit volwassenen. Hierbij wordt dan geen

---

rekening gehouden met het feit dat de functie van de organen afwijkend kan zijn. Non-linear Mixed Effect Modeling (NONMEM) is met name geschikt voor PK-PD onderzoek bij kinderen, onder meer omdat er relatief weinig waarnemingen per individu nodig zijn om intra- en interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek en farmacodynamiek te beschrijven en te verklaren.

In het Erasmus MC-Sophia worden jaarlijks 50 à 60 kinderen onder de leeftijd van 2 jaar geopereerd vanwege afwijkingen aan de schedel. Door vochtophoping rondom de ogen, het gescheiden worden van de ouders en de stress van het verblijf op de intensive care worden de peuters postoperatief vaak onrustig, waardoor sedatie noodzakelijk is.

Om te komen tot rationele doseeradviezen voor veilig gebruik van midazolam en propofol voor de sedatie van niet-beademde kinderen na uitgebreide craniofaciale chirurgie op de intensive care in, is de veiligheid bestudeerd (Hoofdstuk 2) en zijn er populatie PK en PD modellen voor propofol en midazolam opgesteld (Hoofdstukken 3 en 4). In deze studies werden de effecten van beide sedativa gekwantificeerd op basis van COMFORT-behavior schaal (COMFORT-B) en de Bispectral index (BIS). De COMFORT-B bestaat uit 6 items; alertheid, kalmte, huilen of ademhalingsreactie, spierspanning, lichaamsbeweging en gezichtsspanning, en varieert van 6 (geen onrust) tot 30 (ernstige onrust). De BIS is een parameter die is afgeleid van het Electro Encephalo Gram (EEG), maar die (nog) niet is gevalideerd voor kinderen < 1 jaar. De numerieke waarde van de BIS varieert van 0 (geen cerebrale activiteit) tot 100 (volledig wakker). De resultaten in Hoofdstuk 2 laten zien dat er bij een dosering van propofol tot  $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{uur}^{-1}$  gedurende een mediane duur van 11 u, de serum triglyceride concentraties en de creatininekinase activiteit niet zijn gestegen. Ook zijn er geen metabole acidose, temperatuurstijging of andere ongewenste bijwerking geconstateerd. Op basis van de populatie farmacokinetische analyse van het beloop van de propofol concentraties kon worden vastgesteld dat de farmacokinetiek van propofol in deze patiënten het beste kan worden beschreven met behulp van een 2-compartimenten model waarbij lichaamsgewicht een covariaat is voor de klaring (Hoofdstuk 3). De populatie gemiddelden van de waarden van de farmacokinetische parameters zijn  $Cl = 0.70 \cdot (BW/8.9)^{0.61} \text{ l/min}$ ,  $V_1 = 18.8 \text{ l}$ ,  $Q = 0.35 \text{ l/min}$  and  $V_{ss} = 146 \text{ l}$  met een interindividuele variabiliteit van respectievelijk 20% voor  $Cl$  en 145% voor  $V_{ss}$ . De gevonden klaring was 2x zo groot vergeleken met de waarden in de literatuur voor beademde kinderen en volwassenen. Dit verschil kan mogelijk verklaard worden door de verder gezonde conditie van de patiëntjes en het ontbreken van effect van beademing op de leverdoorbloeding. De propofol concentratie bij 50% van het maximale effect ( $EC_{50}$ ) was  $1.76 \text{ mg/l}$  met een interindividuele variabiliteit van 47% op de COMFORT-B schaal en  $3.71 \text{ mg/l}$  met interindividuele variabiliteit van 145% op de BIS schaal. Er kon geen invloed van patientkarakteristieken (covariaten) op de waarden van de PD parameters worden vastgesteld. Omdat de  $EC_{50}$  vergelijkbaar was met de  $EC_{50}$  van volwassenen, lijkt het dat kinderen vooral hogere doses propofol nodig hebben op basis van verschillen in farmacokinetiek en niet door verschillen in farmacodynamiek. Op grond van het populatie model adviseren we een propofol dosering van  $30 \text{ mg/u}$  voor een patiënt van  $10 \text{ kg}$  voor een COMFORT-B van 12-14 en een BIS van 70-75. Grote farmacodynamische variabiliteit benadrukt de noodzaak tot verdere titratie.

De farmacokinetiek van midazolam kon het beste worden beschreven met behulp van een 2-compartimenten model voor midazolam en een 1-compartimenten model voor de metabolieten (Hoofdstuk 4). De onderzochte covariaten verbeterden de voorspelbaarheid van het model niet significant. De populatie gemiddelden van de belangrijkste farmacokinetische parameters van midazolam zijn: een totale klaring van 0.157 l/min,  $V_1 = 3.8$  l,  $V_2 = 30.2$  l,  $Q = 0.30$  l/min,  $V_3 = 6.69$  l,  $CL_2 = 0.21$  l/min,  $V_4 = 1.69$  l,  $CL_3 = 0.047$  l/min met een interindividuele variabiliteit van respectievelijk 54% voor  $CL_1$ , 82 % voor  $V_2$ , 26% voor  $CL_2$ , 135% voor  $V_4$  en 42% voor  $CL_3$ . De  $EC_{50}$  van midazolam was 0.58  $\mu\text{mol/l}$  met een interindividuele variabiliteit van 89% op de COMFORT-B schaal. In 57% van de patiëntjes kon geen effect van midazolam worden geïdentificeerd op de BIS. De  $EC_{50}$  van de patiëntjes waarbij een midazolam effect kon worden aangetoond was 0.63  $\mu\text{mol/l}$  met interindividuele variabiliteit van 66 %. Op basis van het populatie model adviseren we startdosering van 1 mg, gevolgd door een continu infuus van 0.5 mg/u voor een COMFORT-B van 12-14 voor een kind van 1 jaar. Door de grote farmacodynamische variabiliteit zal titratie noodzakelijk zijn.

Op basis van de resultaten in de Hoofdstukken 3 en 4 kan worden geconcludeerd dat op grond van de waargenomen verschillen in interindividuele variabiliteit propofol een beter voorspelbaar effect heeft dan midazolam. Vervolgonderzoek met behulp van populatie PK en PD modeling in kinderen is nodig om variabiliteit in effect verder te verklaren en waar mogelijk de doseringen verder te individualiseren om veilig gebruik in kinderen te garanderen.

## Sedatie in kritisch zieke patiënten

Bij ernstig zieke patiënten is er sprake van een hoge variabiliteit in de benodigde doseringen van sedativa, zowel tussen patiënten onderling als binnen een en dezelfde patiënt als gevolg van o.a. verschillen in hemodynamiek en orgaanfunctie. Volgens de richtlijnen van de Society of Critical Care Medicine is propofol 2<sup>e</sup> keuze sedativum vanwege de mogelijkheid tot het optreden van hypertriglyceridemie bij langdurig gebruik van Propofol 1%. In dit verband is van belang dat ook bij volwassenen gevallen zijn gemeld van het propofol infusie syndroom bij gebruik van hoge doseringen propofol.

In de studies die gericht waren op het ontwikkelen van doseeradviezen voor veilig en effectief gebruik van propofol bij langdurige toediening is er gebruik is gemaakt van een sedatieprotocol. Het gebruik van een sedatieprotocol wordt aangeraden in de richtlijnen om de duur van mechanische ventilatie en de lengte van verblijf te verkorten.

In hoofdstuk 5 wordt de effectiviteit van het gebruik van een sedatieprotocol geëvalueerd. De diepte van de sedatie werd daarbij bepaald op basis van de Ramsay sedatie score (een 6-puntsschaal). De resultaten van dit onderzoek laten zien dat verpleegkundigen geneigd zijn dieper sederen dan is aangegeven door de intensivist-anesthesist ( $P < 0.001$ ). Slechts 28% van de bestudeerde patiënten was correct getitreerd en 33% van de patiënten werd overgedoseerd. Opvallend was dat verpleegkundigen vooral geneigd zijn de eenmaal gekozen

---

doseringen te handhaven, ook bij oversedatie. Het voordeel van een sedatieprotocol zal hierdoor mogelijk niet worden bereikt. Als secundair doel is in deze studie ook ook gekeken naar de waarde van het sedatieinstrument de BIS in vergelijking met de Ramsay score. De Ramsay en de BIS waren matig gecorreleerd. De gemiddelde BIS waarden waren 93, 75, 55 voor de groepen agitatie, lichte sedatie (Ramsay 2-4) en diepe sedatie (Ramsay 5-6).

In hoofdstuk 6 wordt het onderzoek beschreven naar de interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol in kritisch zieke patienten. De propofol PK data konden adequaat beschreven worden met een 2-compartimenten model, waarbij gecompliceerde harten een 38% lagere klaring hebben (1.28 vs. 2.05 L/min). De mate van ziekte, beschreven door de Sequential Organ Function Assessment (SOFA) score, waarbij punten worden toegekend bij orgaansystemen die falen, was geassocieerd met het verdelingsvolume van propofol ( $V_2 = 1140-55.4$  [SOFA-9]), hetgeen echter klinisch van relatief weinig waarde is. De PD data, gekarakteriseerd op de Ramsay schaal werden beschreven met behulp van een proportional odds model en de BIS schaal met behulp van een  $E_{max}$  model. De mate van ziekte bleek een belangrijke covariaat te zijn voor de diepte van sedatie op zowel de Ramsay als BIS schaal, waarbij zekere patiënten minder propofol nodig hebben. Uit de modellen blijkt dat veranderingen in mate van ziekte continue titratie vereist, waarbij bijbehorende dosisadviezen worden gegeven. In hoofdstuk 7 is in een pilot onderzoek de invloed van de cardiac output en de leverdoorbloeding bestudeerd op de farmacokinetiek van propofol. De leverdoorbloeding, gemeten met behulp van de sorbitol concentratie bleek een significante covariaat voor de klaring van propofol ( $CL = 1.35 + 1.19 \cdot (LBF-1.32)$  L/min). De cardiac output (gemeten met de Swan-Ganz) was niet van invloed op de PK. Deze bevindingen suggereren dat de leverdoorbloeding een betere voorspeller zou zijn van de PK van propofol dan de cardiac output, en mogelijk ook voor andere geneesmiddelen met een hoge extractie ratio. In het hoofdstuk perspectives is de voorspellende waarde van gepubliceerde ontwikkelde modellen onderzocht in de groep van neonaten. Een leeftijdsgroep waar weinig informatie over bekend is en die uitermate kwetsbaar is. De modellen voorspelden systematisch te lage spiegels in neonaten onder de leeftijd van 11 dagen, waardoor oversedatie een risico vormt en vervolgonderzoek nodig is bij deze groep.

## Conclusie

In dit proefschrift werden doseringen geïndividualiseerd van propofol en midazolam voor kinderen en kritisch zieke patienten op basis van PK-PD modeling door variabiliteit te verklaren met de covariaten lichaamsgewicht, mate van ziekte, hartfalen en leverdoorbloeding om kwaliteit van sedatie te optimaliseren in de dagelijkse praktijk.