

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22108> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wang, Chenguang

Title: Novel approach to characterize developmental changes in pharmacokinetics across the human lifespan : application to the prediction of clearance in children

Issue Date: 2013-11-05





Chapter

8



**Nederlandse Samenvatting:
Schaling van de klaring van
geneesmiddelen over de
levensduur van een mens van
pasgeborenen tot volwassenen:
conclusies en perspectieven**

Introductie

Medicamenteuze behandeling is moeilijker bij kinderen dan bij volwassenen. De grote variatie in de verschillende fysiologische processen bij kinderen leidt tot een grote variatie in de respons op de behandeling en dit maakt een geïndividualiseerde benadering van de behandeling met geneesmiddelen in deze kwetsbare groep patiënten noodzakelijk. Het identificeren van de optimale dosis is het belangrijkste onderdeel van een goede behandeling met geneesmiddelen voor kinderen. Momenteel wordt in de klinische praktijk de dosis veelal aangepast op basis van kilogram lichaamsgewicht. Echter, de dosering bij kinderen zou moeten worden aangepast op basis van relevante informatie met betrekking tot de variatie in farmacokinetiek en farmacodynamiek als de belangrijkste factoren die bepalend zijn voor de werking van het geneesmiddel. In dit verband moeten ook ziekte en andere factoren in aanmerking worden genomen.

Interindividuele variatie in farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen in de pediatrische populatie is het resultaat van complexe fysiologische veranderingen tijdens groei en ontwikkeling. Klaring is een van de belangrijkste farmacokinetische parameters waarvan de waarde bekend moet zijn voor rationele dosisaanpassing. Echter, het verzamelen van bloedmonsters voor farmacokinetische studies bij kinderen is niet eenvoudig en de beschikbare informatie over de klaring van specifieke geneesmiddelen bij kinderen is meestal schaars. Daarom is schaling van geneesmiddelklaring met farmacokinetische modelleertechnieken tussen volwassenen en kinderen of binnen de pediatrische populatie van groot belang voor zowel de klinische kinderpraktijk als voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in de kindergeneeskunde. In het algemeen zijn er twee modelmatige benaderingen voor de beschrijving van de farmacokinetiek: populatie farmacokinetische modellering (POPPK) en fysiologisch farmacokinetische modellering (PBPK). POPPK modellering is een data - gedreven benadering gericht op het beschrijven van variatie in de farmacokinetiek, terwijl PBPK modellering gebaseerd is op de fysiologische processen die ten grondslag liggen aan veranderingen in farmacokinetiek.

Tot voor kort werden bij de POPPK benadering voor de schaling van de klaring driemethoden toegepast: i) allometrische schaling op basis van lichaamsgewicht, ii) allometric scaling op basis van lichaamsgewicht met een vaste exponent waarde van 0,75 in combinatie met een leeftijd gebaseerde rijping functie, en iii) de systematische covariaat analyse. Omdat noch allometrische schaling op basis van lichaamsgewicht noch allometrische schaling op basis van lichaamsgewicht plus een op leeftijd gebaseerde rijping functie de ontwikkelingsgerelateerde verandering in klaring goed kan beschrijven met voldoende statistische stabiliteit en voorspellende waarde over het gehele leeftijdsbereik, hebben we in een systematische covariaat analyse de betekenis van nieuwe functies voor het beschrijven van veranderingen in de klaring over de gehele levensduur de mens onderzocht. Aangezien lichaamsgewicht de beste descriptor voor verandering in geneesmiddelklaring over verschillende pediatrische leeftijdsgroepen is gebleken, richt het onderzoek in dit proefschrift zich op de identificatie van nieuwe functies op basis van het lichaamsgewicht, die gebruikt kunnen worden om de veranderingen in geneesmiddelklaring over de hele levenscyclus van de mens zonder bijkomende covariaten te beschrijven. Deze functies kunnen vervolgens gebruikt worden als basis om geïndividualiseerd te kunnen doseren in kinderen.

De waarneming van verschillende waarden voor de allometrische exponent

Het doel van het in hoofdstuk 3 beschreven onderzoek was om de variatie in de waarde van de allometrische exponent voor kinderen in verschillende leeftijdsgroepen te bepalen in een systematische covariaat analyse. Hiertoe is een grote databasis met relevante informatie over de farmacokinetiek van propofol over het menselijke leeftijdsbereik opgezet. Gegevens uit 7 propofol studies die betrekking hebben op 6 verschillende leeftijdsgroepen werden in de analyse betrokken: pasgeborenen, zuigelingen, peuters, kinderen, adolescenten, en volwassenen. Op een systematische manier werden twee van de zes studie populaties willekeurig gecombineerd wat resulteerde in 15 gecombineerde datasets. Bovendien zijn de gegevens van de zeven studies gegroepeerd in vijf leeftijdsgroepen volgens FDA Guidance 1998, waaruit vervolgens vier gecombineerde datasets werden gemaakt bestaande uit de volwassengroep en

een van de vier pediatrie leeftijdsgroepen. In elk van deze 19 gecombineerde datasets, werd de allometrische exponent voor de klaring van propofol geschat met behulp van populatie farmacokinetisch modellering (NONMEM 7.2).

De resultaten van deze studie laten een grote variatie zien in de waarde van de exponent voor allometrische schaling met waarden variërend van 0,2 tot 2,01 wanneer gecombineerde datasets van twee pediatrie populaties worden bestudeerd. De laagste waarde van de exponent van 0,2 werd vastgesteld bij de combinatie van gegevens in baby's met zuigelingen tot 2 jaar, terwijl de hoogste waarde van de exponent van 2,01 werd gevonden bij de combinatie van gegevens in pasgeborenen met zuigelingen tot 2 jaar. Deze bevindingen laten zien dat er niet een enkele unieke waarde van de allometrische exponent is waarmee de variatie in de klaring over het menselijk leeftijdsbereik kan worden beschreven. Dit betekent dat de in kinderen op grote schaal toegepaste $\frac{3}{4}$ allometrische functie niet kan worden gebruikt voor het voorspellen van de klaring bij (premature) pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen tot 2-4 jaar. Omdat er aanwijzingen zijn dat de resultaten zoals gevonden voor propofol in dit hoofdstuk, ook gelden voor andere geneesmiddelen, wordt geconcludeerd dat bij de schaling van de klaring tussen twee pediatrie populaties, de waarde van de allometrische exponent moet worden geschat om rekening te houden met verschillen in rijpingssnelheid tussen verschillende leeftijdsgroepen. Echter, er werd ook gevonden dat met toenemende leeftijd de waarde van de allometrische exponent zich steeds meer in de richting van de waarde van 0,75 beweegt (hoofdstuk 3, figuur 3B tot 3E). Het lijkt er daarom op dat de $\frac{3}{4}$ allometrische scaling functie van waarde kan zijn bij oudere kinderen (> 4 jaar) en volwassenen.

Een nieuw beschrijvend model voor de schaling van de klaring van propofol

Het onderzoek in hoofdstuk 4 heeft betrekking op de vergelijking van vier verschillende, op allometrie gebaseerde vergelijkingen, voor de beschrijving van de veranderingen in de klaring van propofol in de volledige dataset van hoofdstuk 3 met gegevens over het volledige leeftijdsbereik van prematuren tot volwassenen. De vier verschillende modellen waren: model I – $\frac{3}{4}$ allometrische

schaling-model; model II - gemengd allometrisch schalingsmodel van twee subgroepen; model III - lichaamsgewicht-gescheiden allometrisch schalingsmodel van twee subgroepen en model IV - lichaamsgewicht-afhankelijk exponent model. We vonden dat de beschrijving van de data van het allometrisch schalingsmodel met een vaste waarde van de exponent van 0,75 (de $\frac{3}{4}$ allometrische model; model I) weliswaar een goede beschrijving gaf van de variatie in de klaring bij volwassenen, adolescenten, kinderen en peuters, maar dat de klaring werd onderschat in jonge kinderen tussen de 1 en 2 jaar en werd overschat in prematuren en a terme pasgeborenen. De resultaten van het gemengd model met twee subgroepen (model II) en het lichaamsgewicht-gescheiden model van twee subgroepen (model III) toonden aan dat een waarde van de allometrische exponent anders dan 0,75 meer geschikt is voor pasgeborenen en zuigelingen. Met een waarde van de allometrische exponent die groter is dan 1 voor de subpopulatie die voornamelijk bestaat uit pasgeborenen en zuigelingen, geven beide modellen een sterk verbeterde beschrijving van de klaring bij deze jongste patiënten met het laagste lichaamsgewicht. Dit is in overeenstemming met de waarnemingen voor morfine, waar bij kinderen jonger dan 3 jaar, een waarde van de allometrische exponent van 1,44 werd gevonden voor de beschrijving van de verandering in de klaring. Mahmood meldde ook dat bij kinderen jonger dan 1 jaar de voorspelling van de klaring van een scala van verbindingen verbetert wanneer een waarde van de allometrische exponent van 1 wordt gebruikt in vergelijking met 0.75.

Hoewel de voorspelling van de klaring door de leeftijd heen aanzienlijk verbetert, door het gebruik van twee verschillende allometrische exponenten voor twee verschillende leeftijdsgroepen in de populatie (modellen II en III), kennen ook deze modellen beperkingen. Een belangrijke beperking heeft betrekking op de schatting van de klaring in individuen met een leeftijd in het grensgebied van de twee subpopulaties. In deze individuen levert de extrapolatie op basis van de twee modellen, twee verschillende waarden van de klaring op. Daarom is in dit hoofdstuk, een nieuwe benadering voor de beschrijving van de verschillen in klaring over de gehele levensduur voorgesteld, die is gebaseerd op een allometrische vergelijking met een exponent die varieert met het lichaamsgewicht (model IV). Dit zgn. "lichaamsgewicht afhankelijke exponent (BDE) model" bevat een continue sigmoïdale functie om de verandering in

de waarde van de allometrische exponent van lichaamsgewicht beschrijven. Er wordt aangetoond dat deze functie de beste beschrijving geeft van de veranderingen in de klaring van propofol over de gehele leeftijdsbereik van de mens. Voor de klaring van propofol werd gevonden dat met een toenemend lichaamsgewicht, de waarde van de allometrische exponent op een sigmoïdale wijze afneemt van 1,34-0,55, waarbij de helft van de daling werd bereikt bij een lichaamsgewicht van 3,78 kg. Ook werd aangetoond dat de BDE functie een flexibele functie is waarmee heel verschillende vormen van de relatie tussen klaring en lichaamsgewicht kunnen worden beschreven.

Het toepassen van het nieuwe BDE-model op morfine klaring

In hoofdstuk 5 werd het lichaamsgewicht-afhankelijke exponent model (BDE model) toegepast om leeftijdsafhankelijke veranderingen in morfine klaring over het gehele pediatrie leeftijdsgebied te karakteriseren. Daartoe werden morfine en morfine-3-glucuronide (M3G) concentraties in 358 prematuren, pasgeborenen, zuigelingen, kinderen en volwassenen, en morfine concentraties in 117 adolescenten geanalyseerd met NONMEM 7.2. Op basis van deze gegevens, werden twee modellen ontwikkeld: i) een model op basis van uitsluitend morfine concentraties (model 1) en ii) een model op basis van zowel morfine en M3G concentraties (model 2). In model 1 werd de verandering in de morfine klaring zeer goed beschreven met een op lichaamsgewicht gebaseerde exponentiële functie waarbij de waarde van de allometrische exponent op een sigmoïdale wijze afneemt met lichaamsgewicht (BDE-model) van 1,47 tot 0,88. Hierbij wordt de helft van de daling in de waarde van de exponent bereikt bij een gewicht van 4,01 kg. In model 2 werd gevonden dat de waarde van de exponent voor de vorming en eliminatieklaring van M3G afneemt van 1,56 tot 0,89 en van 1,06 tot 0,61, waarbij de helft van de afname werd bereikt bij een lichaamsgewicht van 3,89 en 4,87 kg, respectievelijk. Met het BDE model was er geen noodzaak om extra covariaten gebruiken om de waargenomen variabiliteit in de klaring te beschrijven. Deze studie resultaten bevestigen niet alleen de reeds bekende modelresultaten in kinderen jonger dan 3 jaar waarin een exponent van 1,44 werd vastgesteld, maar vormen ook een basis voor extrapolatie naar

oudere leeftijd. Bovendien blijkt dat toepassing van een allometrische functie waarin de exponent kan variëren met lichaamsgewicht leidt tot een optimale beschrijving van de uiteenlopende rijping van de glucuronidering klaring van morfine in alle leeftijdsgroepen zonder dat extra leeftijdsgebaseerde covariaten (PNA < 10 dagen) nodig zijn.

Toepassing van het nieuwe BDE-model op paracetamolklaring

In hoofdstuk 6 hebben we het BDE-model toegepast voor het beschrijven van variatie in de klaring van paracetamol over het gehele pediatrische leeftijdsbereik. Plasma concentraties in 220 patiënten uit acht eerder gepubliceerde studies over de farmacokinetiek van paracetamol werden opgenomen in de analyse, met inbegrip van (premature) pasgeborenen, zuigelingen, (jonge) kinderen en volwassenen. Populatie farmacokinetische modellering werd uitgevoerd met behulp van NONMEM 7.2. In de covariaat analyse voor de klaring werden lineaire functies, power functies en een power-functie met een lichaamsgewicht-afhankelijke exponent (BDE model) getest. Er werd aangetoond dat het BDE model de leeftijd gerelateerde veranderingen in de klaring van paracetamol in het menselijke leeftijdsbereik goed beschrijft en dat het niet nodig is om aanvullende leeftijd variabelen als covariaat mee te nemen. Voor klaring werd gevonden dat met toenemend lichaamsgewicht de waarde van de allometrische exponent op een sigmoïdale wijze afneemt van 1,2-0,75, waarbij de helft van de daling werd bereikt bij een lichaamsgewicht van 12,2 kg. Op basis van het uiteindelijke model werden simulaties uitgevoerd voor het opstellen van geoptimaliseerde doseringsrichtlijnen voor paracetamol over het gehele pediatrische leeftijdsbereik. In dit verband werd met behulp van het model een intraveneuze paracetamol dosis berekend voor kinderen van alle leeftijden waarbij naar ongeveer gelijke paracetamol blootstelling werd gestreefd. Dit is met name van belang omdat er nog geen informatie is over de intraveneuze dosering paracetamol bij premature neonaten (Europa) of bij kinderen jonger dan 2 jaar (VS).

Conclusie

In dit proefschrift stellen we het lichaamsgewicht afhankelijke exponent (BDE) model voor als nieuwe benadering voor het beschrijven van veranderingen in geneesmiddelklaring over het gehele pediatrische leeftijdsbereik. Dit geeft een alternatieve benadering voor de schatting van de klaring met betere statistische eigenschappen. Het model heeft als voordeel dat betere ramingen van de klaring van geneesmiddelen kunnen worden verkregen, waardoor de voorspelling van de juiste individuele dosering bij kinderen, in het bijzonder bij pasgeborenen, kan worden geoptimaliseerd. Bovendien kan het model een basis zijn voor fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellen, met name daar waar *in vitro* of andere data ontbreken. Hiermee kunnen mogelijk in de toekomst ontwikkelingsveranderingen in klaring van nieuwe geneesmiddelen worden voorspeld. Deze voorspellingen vormen de wetenschappelijke basis voor geoptimaliseerde trial designs voor studies in kinderen.

