



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards a system-based pharmacology approach to predict developmental changes in renal drug clearance in children

Cock, R.F.W. de

Citation

Cock, R. F. W. de. (2014, May 6). *Towards a system-based pharmacology approach to predict developmental changes in renal drug clearance in children*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/25714>

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/1887/25714>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25714> holds various files of this Leiden University dissertation.

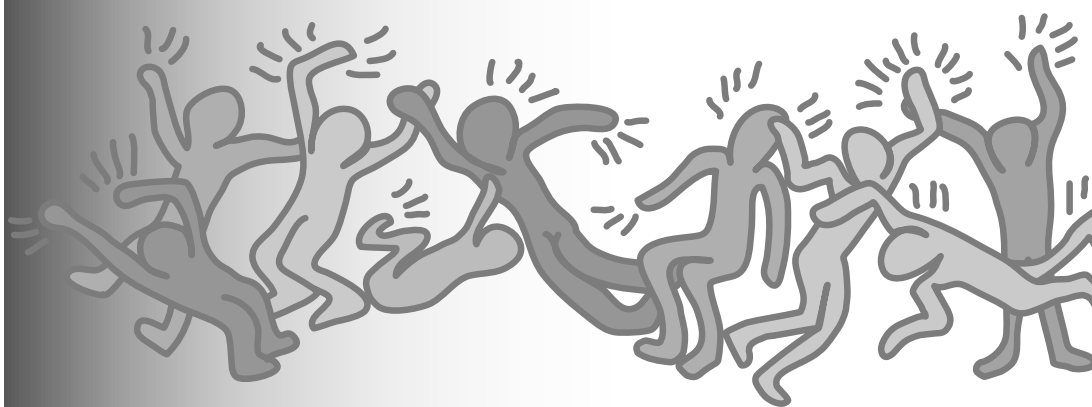
Author: De Cock, Roosmarijn Frieda Wilfried

Title: Towards a system-based pharmacology approach to predict developmental changes in renal drug clearance in children

Issue Date: 2014-05-06

Chapter 11

Nederlandse Samenvatting



11.1. Voorspelling van de verandering in de ontwikkeling van renale klaring in kinderen aan de hand van een systeem farmacologische benadering

Doseervoorschriften bij kinderen worden vaak afgeleid uit doseervoorschriften bij volwassenen op basis van verschillen in lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak. Aangezien kinderen niet beschouwd kunnen worden als kleine volwassenen, leidt dit echter vaak tot over- of onderdosering. Gedurende de ontwikkeling van het kind vinden er vele veranderingen plaats als gevolg van veranderingen in de grootte van het lichaam, veranderingen in de lichaamssamenstelling, en veranderingen in lever en nierfunctie. Dit heeft invloed op twee processen die bepalend zijn voor de werking van geneesmiddelen, de farmacokinetiek en de farmacodynamiek. De farmacokinetiek heeft betrekking op de absorptie, de verdeling en de eliminatie van geneesmiddelen in het lichaam, en bepaalt het verloop van de concentratie van het geneesmiddel als functie van de tijd. De farmacodynamiek heeft betrekking op de processen die ten grondslag liggen aan de werking van het geneesmiddel (de binding aan het doeleiwit, de activatie en de transductie mechanismen) en bepalend zijn voor de intensiteit van het effect als functie van de concentratie. Doseerregimes bij kinderen, die zijn afgeleid zijn uit doseerregimes bij volwassenen gebruik makend van lineaire extrapolaties op basis van lichaamsgewicht, houden geen rekening met deze veranderingen. Het is daarom noodzakelijk om de factoren die bepalend zijn voor de veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen, die gebruikt worden bij kinderen, te karakteriseren. Dit zal uiteindelijk leiden tot wetenschappelijk onderbouwde en geïndividualiseerde doseerregimes. Om onderzoek naar de veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek bij kinderen te stimuleren, is er zowel in Europa als in de Verenigde Staten een nieuwe regelgeving met betrekking tot geneesmiddelonderzoek bij kinderen tot stand gekomen. Deze regelgeving houdt in dat onderzoek in kinderen verplicht is voor nieuwe, op de markt te brengen geneesmiddelen. Ondanks de positieve gevolgen van deze regelgeving voor de dosering van nieuwe geneesmiddelen bij kinderen, is er vooralsnog geen oplossing voor geneesmiddelen die al op de markt zijn, waardoor in de praktijk vele geneesmiddelen nog steeds off-label gebruikt worden bij kinderen.

Vele wateroplosbare geneesmiddelen en geneesmiddel-metabolieten worden geëlimineerd via de nieren. Renale klaring bestaat uit een samenspel van drie verschillende processen, glomerulaire filtratie, tubulaire secretie en tubulaire reabsorptie. Tijdens de ontwikkeling van het kind treden er belangrijke veranderingen op in elk van deze deelprocessen. Om veranderingen in de renale klaring van

geneesmiddelen in kinderen te karakteriseren, is een grondige kennis vereist van de veranderingen in elk van deze deelprocessen.

Het doel van het onderzoek in dit proefschrift was om de ontwikkelingsveranderingen in de nierfunctie te karakteriseren in verschillende leeftijdsgroepen. Daarbij is toegewerkt naar een systeem farmacologische benadering, waarbij veranderingen in de nierfunctie werden bestudeerd aan de hand van veranderingen in de excretie van modelstoffen. Bij het opstellen van de wiskundige modellen werd een onderscheid gemaakt tussen enerzijds systeem-specifieke en anderzijds geneesmiddel-specifieke eigenschappen.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift, wordt een overzicht gegeven van de voordelen van de zogenaamde “populatie” analyse. Het uitvoeren van klinische studies in kinderen wordt beperkt door ethische, praktische en economische factoren. Bovendien wordt het als onethisch beschouwd om onderzoek uit te voeren bij gezonde kinderen waardoor vrijwel uitsluitend studies kunnen worden uitgevoerd in kinderen die lijden aan een ziekte. Dit heeft tot gevolg dat slechts een beperkt aantal kinderen beschikbaar is voor onderzoek. Bovendien is het bloedvolume bij kinderen beperkt waardoor het aantal en het volume van de bloedmonsters die kunnen worden afgenomen beperkt is. De beste methode om met deze beperkingen om te gaan, is door gebruik te maken van de populatie analyse. Deze methode maakt het mogelijk farmacokinetische en farmacodynamische processen te beschrijven op basis van beperkte en onevenwichtig opgebouwde datasets. Deze methode is daarom bijzonder geschikt voor het uitvoeren van onderzoek in kinderen. Bovendien is het mogelijk om de invloed van verschillende covariabelen zoals lichaamsgewicht, leeftijd en comedicaatie te bestuderen om de variabiliteit tussen verschillende individuen te verklaren. Dat is belangrijk omdat op basis van de gevonden covariabelen de dosering kan worden geïndividualiseerd. Alvorens over te gaan tot toepassing in de praktijk, is het noodzakelijk dat het gevonden populatiemodel wordt geëvalueerd in een prospectieve klinische studie. Het onderzoek in dit proefschrift maakte gebruik van de populatie analyse, waarbij op basis van veranderingen in de renale uitscheiding van verschillende model-geneesmiddelen, de ontwikkelingsveranderingen in renale klaring bij kinderen in kaart werden gebracht.

11.2. Ontwikkelingsveranderingen in glomerulaire filtratie in preterme en a terme neonaten op basis van een farmacokinetische analyse van de renale excretie van antibiotica

Hoewel de nierfunctie goed gekarakteriseerd is in volwassenen, zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over ontwikkeling van de nierfunctie bij kinderen. Gedurende de eerste levensmaand wordt een snelle stijging gezien in de glomerulaire filtratie waarbij, rekening houdend met lichaamsoppervlak, volwassen waarden worden bereikt op een leeftijd van 6 maand tot 1 jaar. Tubulaire processen, daarentegen, lijken zich veel langzamer te ontwikkelen, waarbij volwassenen waarden worden bereikt bij een leeftijd tussen de 1-5 jaar. Omdat glomerulaire filtratie een belangrijke component is van de renale klaring van de meeste geneesmiddelen, was het primaire doel van ons onderzoek het karakteriseren van de ontwikkelingsveranderingen in glomerulaire filtratie. Om de glomerulaire filtratie te schatten, kunnen verschillende methoden worden toegepast waarbij de klaring van endogene (creatinine) of exogene (inuline, radio-isotopen) componenten wordt bepaald. Aan elk van deze methoden zijn verschillende nadelen verbonden, wat de routinematige toepassing bij kinderen en zeker bij neonaten moeilijk maakt.

Bijgevolg in het onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift werd een methode gehanteerd, waarbij de glomerulaire filtratie geschat werd door bepaling van de klaring van een geneesmiddel dat volledig via glomerulaire filtratie wordt geëlimineerd. Het beschrijven van glomerulaire filtratie aan de hand van de klaring van een geneesmiddel heeft bovendien als voordeel dat de nodige informatie kan worden verkregen in de klinische praktijk zonder dat de patiënten hiervoor extra belast moeten worden. Het onderzoek dat wordt beschreven in **hoofdstuk 3**, heeft betrekking op de farmacokinetiek van amikacine in 874 preterme en a terme neonaten (geboortegewicht 385-4650g, postnatale leeftijd 1-30 dagen, zwangerschapsduur 23-43 weken). Amikacine werd gebruikt als model-geneesmiddel om de maturatie in glomerulaire filtratie weer te geven aangezien het bijna volledig geëlimineerd wordt door glomerulaire filtratie. Op basis van een systematische covariaatanalyse kon worden vastgesteld dat postmenstruele leeftijd de meest significante covariaat was voor de variatie in klaring. De combinatie van geboortegewicht en postnatale leeftijd, die respectievelijk de prenatale en postnatale maturatie reflecteren, bleek echter superieur te zijn over postmenstruele leeftijd. Op basis van deze bevindingen werd geconcludeerd dat in de onderzochte leeftijdsgroep, de veranderingen in

klaring van amikacine best beschreven werden met een exponentiële functie op basis van geboortegewicht met een exponent van 1.34 en een lineaire functie met een richtingscoëfficiënt van 0.2 op basis van postnatale leeftijd. Tenslotte werd vastgesteld dat de klaring van amikacine 16% lager was wanneer ibuprofen ook werd toegediend aan deze neonaten. Het huidige lichaamsgewicht werd gevonden als belangrijkste covariabele op verdelingsvolume. Om vast te stellen of het model kan worden gebruikt om concentraties te voorspellen, werd het model uitvoerig gevalideerd. Daarbij werd zowel een interne als een externe validatie verricht. Voor de externe validatie werden twee externe datasets gebruikt. Externe datasets worden gedefinieerd als datasets die afkomstig zijn van patiënten, die geen onderdeel vormden van de groep patiënten waarvan de data werden gebruikt om het model te ontwikkelen. Met behulp van verschillende analyses werd vastgesteld dat op basis van het model dat werd ontwikkeld in hoofdstuk 3, de concentraties van de patiënten in de externe datasets kunnen worden voorspeld op basis geboortegewicht, postnatale leeftijd, toediening van ibuprofen en huidig lichaamsgewicht. Nadat was gebleken dat op basis van het model goede voorspellingen kunnen worden gemaakt, werden simulaties uitgevoerd om de blootstelling aan amikacine in preterm en a term neonaten te voorspellen op basis van de huidige in de praktijk toegepaste doseerregimes. Op basis van deze simulaties kon worden vastgesteld dat de huidige doseerrichtlijnen moeten worden herzien omdat deze naast gebrek aan effect ook aanleiding kunnen geven tot een verhoogd risico op toxiciteit omdat de gewenste dalconcentraties tussen 1.5-3 mg/L vaak niet werden bereikt. Op grond hiervan werd een nieuw doseerregime ontwikkeld op basis van de gevonden covariabelen in het finale model van amikacine (huidig lichaamsgewicht, postnatale leeftijd en gelijktijdige toediening van ibuprofen) voor preterm en a term neonaten met een leeftijd tussen 1 en 30 dagen. Tot slot werd geopperd dat dit model eventueel ook kan gebruikt worden om de farmacokinetiek van andere renaal geklaarde geneesmiddelen te beschrijven, omdat het ontwikkelde model in hoofdstuk 3 de glomerulaire filtratie reflecteert.

In **hoofdstuk 4** werd het nieuwe doseerregime voor amikacine, zoals dat werd ontwikkeld in hoofdstuk 3, geëvalueerd in de klinische praktijk. In deze prospectieve studie werden 579 preterm en term neonaten geïncludeerd (geboortegewicht 420-4850g, postnatale leeftijd 1-30 dagen, zwangerschapsduur 24-41 weken). In een eerste analyse werden de waargenomen amikacine piek- en dalconcentraties vergeleken met de concentraties die werden voorspeld op basis van het finale model uit hoofdstuk 3. Deze analyse toonde aan dat over het gehele neonatale leeftijdsbereik de waargenomen amikacine concentraties nauwkeurig werden voorspeld zonder bias. Bovendien werd de juistheid bevestigd door het uitvoeren van de NPDE. Om de blootstelling aan amikacine te evalueren in preterm en term neonaten werden tot slot ook Monte Carlo simulaties uitgevoerd. Op basis hiervan, werd

aangetoond dat piekconcentraties boven de gewenste waarde van 24 mg/L bereikt werden in bijna alle patiënten met verschillend lichaamsgewicht, postnatale leeftijd en gebruik van ibuprofen. Dalconcentraties onder 3 mg/L werden bereikt bij 78-100% van de neonaten wanneer ibuprofen werd toegediend en 45-96% van de neonaten wanneer geen ibuprofen werd toegediend. Op basis van deze prospectieve studie, kan er besloten worden dat het nieuwe doseerregime voor amikacin, dat gebaseerd werd op het farmacokinetisch model, ontwikkeld in hoofdstuk 3, vaker leidt tot de gewenste piek- en dalspiegels voor amikacine bij preterm en a terme neonaten met een verschillend lichaamsgewicht, geboortegewicht, postnatale leeftijd en gebruik van ibuprofen. Deze benadering, zoals toegepast in hoofdstuk 3 en 4 voor amikacine in preterm en a terme neonaten, vormt de basis voor een verdere individualisatie van doseerregimes bij neonaten.

Zoals beschreven in hoofdstuk 3 en 4, kunnen rationele, wetenschappelijk onderbouwde en geïndividualiseerde doseerschema's worden ontwikkeld op basis van gevalideerde farmacokinetische en/of farmacodynamische modellen. Dit is echter een heel tijdsrovend en intensief proces, wat het onmogelijk maakt dit uit te voeren voor elk geneesmiddel en in elke leeftijdscategorie. Om die reden werd in **hoofdstuk 5** een systeem farmacologische benadering gebruikt, waarbij systeem-specifieke informatie die is verkregen op basis van de analyse van een geneesmiddel, wordt geëxtrapoleerd naar andere geneesmiddelen die via dezelfde weg geëlimineerd worden. Met andere woorden, werd in hoofdstuk 5 nagegaan of het covariaten model van amikacine, wat de ontwikkelingsveranderingen beschrijft in glomerulaire filtratie, kan worden geëxtrapoleerd naar andere geneesmiddelen die voornamelijk via glomerulaire filtratie worden uitgescheiden. Om deze analyse uit te voeren, werden vijf verschillende datasets gebruikt die betrekking hebben op de renale excretie van netilmicine, tobramycine, vancomycine en gentamycine in kinderen. Het uitgangspunt bij deze analyse was als volgt: het covariaten model, op basis van geboortegewicht, postnatale leeftijd en toediening van ibuprofen, werd beschouwd als een systeem-specifieke beschrijving van de leeftijdsafhankelijke veranderingen in glomerulaire filtratie. De populatiewaarden klaring en verdelingsvolume worden daarentegen beschouwd als geneesmiddel-specifieke parameters. Dat betekent dat de waarden van deze parameters moeten worden geschat in de populatie analyse.

$$CL_i = CL_p \cdot \left(\frac{bBW}{bBW_{Median}} \right)^{1.34} \cdot \left(1 + \left(0.213 \cdot \frac{PNA}{PNA_{Median}} \right) \right) \cdot 0.838_{ibuprofen}$$

Geneesmiddel specifieke eigenschap Amikacin covariaten model = Systeem specifieke eigenschap
 (Vergelijking 1)

Om de beschrijvende en voorspellende waarde van het systeem farmacologisch model, dat is ontwikkeld op basis van amikacine te evalueren, werden de modellen vergeleken met zogenaamde referentie modellen die ontwikkeld werden op basis van een systematische covariaatanalyse voor elke stof afzonderlijk. Op basis van deze vergelijking, kon worden vastgesteld dat de modellen ontwikkeld met het covariaten model van amikacine de data even goed beschreef als de onafhankelijke referentie modellen. Bovendien werden bij de referentie modellen dezelfde covariabelen, geboortegewicht en postnatale leeftijd, geïdentificeerd als meest belangrijke covariabelen op klaring. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat pediatrische covariaten modellen systeem-specifieke informatie bevatten die onderliggende fysiologische processen beschrijven. Deze benadering, waarbij informatie van het ene geneesmiddel geëxtrapoleerd wordt naar het andere dat geëlimineerd wordt via dezelfde route, zal leiden tot optimalisatie van het studie opzet en zal de ontwikkeling van geïndividualiseerde en wetenschappelijk onderbouwde doseerschema's bevorderen.

11.3. Ontwikkelingsveranderingen in de glomerulaire filtratie en tubulaire secretie in preterme en a terme neonaten op basis van een farmacokinetische analyse van de renale excretie van cefazoline

Zoals hierboven beschreven, bestaat renale klaring niet alleen uit glomerulaire filtratie maar ook uit tubulaire processen: tubulaire secretie en reabsorptie. Cefazoline is een geneesmiddel dat zowel via glomerulaire filtratie als via actieve tubulaire secretie wordt geëlimineerd. **Hoofdstuk 6** van dit proefschrift heeft betrekking op de farmacokinetiek van cefazoline in preterme en a terme neonaten. Op basis van zowel totale als vrije cefazoline concentraties in 36 neonaten (geboortegewicht 540-4200g, postnatale 1-30 dagen, zwangerschapsduur 24-40 weken) werd een één compartimenten farmacokinetisch model ontwikkeld waarbij samenhang tussen totale en vrije concentraties werd beschreven door het schatten van parameters die de mate van de eiwitbinding ($B_{\max} = 136 \text{ mg/L}$) en de dissociatieconstante ($K_D = 46.5 \text{ mg/L}$) beschrijven. In het ontwikkelde model waren geboortegewicht en postnatale leeftijd de belangrijkste covariabelen voor klaring van cefazoline. De verandering in cefazoline klaring werd best beschreven met een exponentiële functie op basis van geboortegewicht en een lineaire functie voor postnatale leeftijd. Bovendien werd een lineaire relatie gevonden tussen de albumine concentratie en de $B_{\max}$ voor de plasma eiwitbinding. Op basis van dit finale model, werden Monte Carlo simulaties

uitgevoerd om de blootstelling aan cefazoline te voorspellen wanneer de huidige doseerregimes worden opgevolgd. Op basis van de resultaten, wordt voorgesteld om het doseerregime zoals beschreven in het Nederlands Kinderformularium, enigszins aan te passen opdat gedurende 60% van het doseerinterval de waarden van de vrije concentraties boven 8 mg/L zijn. Deze 8 mg/L komt overeen met de minimaal inhiberende concentratie voor de vatbaarheid van Staphylococci volgens het “Clinical and Laboratory Standards Institute”. Met deze kleine aanpassing van het Nederlandse doseerregime, nl. toevoeging van één extra doseergroep, kon een vergelijkbare blootstelling in alle patiënten worden verzekerd.

11.4. Renale en hepatische eliminatie van propyleen glycol in pretermen en a term neonaten

Geneesmiddelen bevatten vaak hulpstoffen om de stabiliteit of de oplosbaarheid van de actieve componenten te vergroten. Propyleen glycol is één van de veel gebruikte hulpstoffen. Hoewel hulpstoffen als inactief en veilig zouden moeten kunnen worden beschouwd, werden toch bijwerkingen en toxische effecten gerapporteerd zoals bradycardie, depressie van het centraal zenuwstelsel, lactatacidose, lever- en nierlijden na toediening van hoge en/or langdurige doses propyleen glycol bij volwassenen, kinderen en neonaten. Hoewel er richtlijnen bestaan, opgesteld door zowel de “Food and Drug Administration” (FDA) als de “European Medicine Agency” (EMA) die betrekking hebben op de maximale dagdosis van propyleen glycol, zijn er grote verschillen in deze richtlijnen van beide instanties. De maximale dagdosis voor propyleen glycol volgens de FDA is 25 mg/kg lichaamsgewicht terwijl de EMA een maximale dagdosis van 400 mg/kg in volwassenen en 200 mg/kg in kinderen voorstelt. Deze verschillen tussen beide richtlijnen is een gevolg van het gebrek aan klinische informatie voor het veilig gebruik van propyleen glycol in volwassenen en kinderen. Bij volwassenen zou ongeveer 45% van propyleen glycol geëlimineerd worden via de nieren en 55% gemetaboliseerd worden door de lever door het enzym alcoholdehydrogenase waarbij het wordt omgezet naar lactaat en pyruvaat. Tot op heden zijn er echter geen gegevens uit farmacokinetische studies bij kinderen beschikbaar omtrent propyleen glycol. Er is enkel een beperkt aantal meldingen beschikbaar in de literatuur waarbij de toxische effecten na toediening van propyleen glycol worden gerapporteerd. Doordat de nieren nog niet volledig ontwikkeld zijn en de renale rijping niet noodzakelijk simultaan verloopt met de hepatische rijping, is de verwachting dat de renale klaring bij kinderen en zeker bij neonaten laag is in vergelijking met volwassenen. Om die reden was het doel in Sectie III van dit proefschrift om de renale en hepatische eliminatie van propyleen glycol te beschrijven in pretermen en a term neonaten.

Hoofdstuk 7 heeft betrekking op de farmacokinetiek van propyleen glycol, wanneer toegediend in combinatie met paracetamol of fenobarbital, in 62 pretermen en a terme neonaten (geboortegewicht 630-3680g, postnatale leeftijd 1-30 dagen, zwangerschapsduur 24-41 weken). Op basis van de data werd een één compartimenten model ontwikkeld met zowel geboortegewicht en postnatale leeftijd als de belangrijkste covariabelen op klaring. De meest belangrijke covariabele op het verdelingsvolume bleek huidig lichaamsgewicht te zijn. Bovendien werd vastgesteld dat het verdelingsvolume 1.77 keer hoger was voor propyleen glycol wanneer dit werd toegediend met fenobarbital in vergelijking met paracetamol. Om de blootstelling aan propyleen glycol in neonaten te evalueren wanneer toegediend in combinatie met paracetamol of fenobarbital werden simulaties uitgevoerd. Op basis van de simulaties werd vastgesteld dat afhankelijk van geboortegewicht en postnatale leeftijd van de neonaten, de propyleen glycol concentraties varieerden tussen 33-144 en 28-218 mg/L (piekconcentraties) en 19-109 en 6-112 mg/L (dalconcentraties) wanneer toegediend met respectievelijk paracetamol en fenobarbital.

In **hoofdstuk 8** van deze thesis kon zowel de hepatische als renale klaring van propyleen glycol gekwantificeerd worden in 69 neonaten (geboortegewicht 630-3980g, postnatale leeftijd 1-30 dagen, zwangerschapsduur 24-41 weken) gebruik makend van propyleen glycol concentraties in zowel plasma als urine. Geboortegewicht en postnatale leeftijd werden gevonden als belangrijkste covariabelen op hepatische klaring. Omdat een tijdsafhankelijkheid werd gezien werd in de renale excretie van propyleen glycol, werden verschillende modellen getest om deze verandering te kunnen beschrijven, waaronder: modellen gebaseerd op tijd na eerste dosis, op urine volume of op de hoeveelheid creatinine in de urine. Uiteindelijk bleek dat de renale klaring 15% was van de totale klaring na de eerste dosis maar dat deze steeg tot 25% 24 uur na de eerste dosis. Deze stijging werd best beschreven door middel van een hyperbolische functie op basis van tijd na de eerste dosis. Hoewel dit onderzoek laat zien de renale klaring van propyleen glycol in neonaten toeneemt met tijd na de eerste dosis, is de renale klaring substantieel lager in neonaten in vergelijking met volwassenen, waar de renale klaring van propyleen glycol 45% van de totale klaring bedraagt. Omdat bij neonaten de hepatische eliminatie van propyleen glycol het belangrijkste is, heeft dit tot gevolg dat geneesmiddelinteracties ter hoogte van het alcoholdehydrogenase enzym belangrijker zijn in neonaten in vergelijking met volwassenen. Om vast te stellen of deze stijging in renale klaring een auto-geïnduceerde stijging is in renale secretie of falen of tubulaire reabsorptie is, moeten meer studies worden uitgevoerd.

11.5. Ontwikkelingsveranderingen in glomerulaire filtratie van neonaten tot volwassenen op basis van een farmacokinetische analyse van de renale excretie van antibiotica

Hoewel glomerulaire filtratie goed gedefinieerd is in volwassenen en geschat wordt op ongeveer 120 ml/min, is er slechts een beperkte kennis van de maturatie van glomerulaire filtratie over de verschillende leeftijdscategorieën. Glomerulaire filtratie wordt verondersteld volwassenen waarden (uitgedrukt per lichaamsoppervlak) te bereiken op een leeftijd tussen 6 maand tot 1 jaar, maar een exacte kwantificatie ontbreekt. Dit lijkt te worden bevestigd in hoofdstuk 3 waar de veranderingen in glomerulaire filtratie in preterme en a terme neonaten werden beschreven. Echter in deze studie wordt geen rechtstreekse vergelijking met volwassenen gemaakt. Het doel van het onderzoek in hoofdstuk 9 is de ontwikkeling van een systeem-specifiek model voor de maturatie in de glomerulaire filtratie in de leeftijdsgroep van neonaten tot volwassenen (N = 1760). Dit model werd ontwikkeld op basis van een analyse van de farmacokinetiek van drie renaal geëlimineerde geneesmiddelen, m.n. tobramycine, gentamycine en vancomycine. Door opnieuw een onderscheid te maken tussen systeem-specifieke en geneesmiddel-specifieke eigenschappen, konden de data van deze drie geneesmiddelen gezamenlijk worden geanalyseerd in één analyse. Daartoe werd een uniek covariaten model toegepast voor de beschrijving van de variatie in renale klaring. De populatie waarden werden op hun beurt weer beschouwd als geneesmiddel-specifieke eigenschappen en geschat voor elk geneesmiddel apart. Op basis van deze analyse in 1760 individuen (lichaamsgewicht 415 g - 85 kg, leeftijd 1 dag - 18 jaar) werd lichaamsgewicht gevonden als meest significante covariabele op zowel de klaring als het verdelingsvolume. Het effect van lichaamsgewicht op klaring werd best beschreven door gebruik te maken van een allometrische functie waarbij de exponent varieerde met lichaamsgewicht van 1.4 in neonaten tot 1.0 bij volwassenen. Dit is in overeenstemming met andere studies waarbij de waarde van de exponent bij neonaten en jonge kinderen hoger was dan bij oudere kinderen en volwassenen. Dit wijst erop dat de grootste stijging in de glomerulaire filtratie, optreedt gedurende de eerste levensweken. Deze maturatie functie, ontwikkeld in hoofdstuk 9, kan mogelijk gebruikt worden om wetenschappelijk onderbouwde en geïndividualiseerde doseerschema's te ontwikkelen voor renaal geëlimineerde geneesmiddelen over het volledige leeftijdsbereik van neonaten tot volwassenen.

11.6. Conclusie

Gedurende de groei en ontwikkeling vinden veel veranderingen plaats in het lichaam. Aangezien de geneesmiddelblootstelling door deze veranderingen in groei en ontwikkeling wordt beïnvloed, moeten deze worden gekarakteriseerd. In dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar de ontwikkelingsveranderingen in glomerulaire filtratie van neonaten tot volwassenen, op basis van een analyse van de veranderingen in farmacokinetiek van (model)-geneesmiddelen die bijna uitsluitend via glomerulaire filtratie worden geëlimineerd. In eerste instantie hebben we ons hierbij gericht op karakteriseren van glomerulaire filtratie in preterme en a terme neonaten, aangezien in deze groep grote veranderingen worden gezien. Op basis van het ontwikkelde farmacokinetisch model, werd vervolgens na een uitgebreide interne en externe validatie, een nieuw doseerregime opgesteld voor amikacine in preterme en a terme neonaten. Vervolgens werd in een klinische studie het nieuwe doseerregime, afgeleid uit de farmacokinetische analyse, geëvalueerd.

Om te vermijden dat voor elk geneesmiddel een tijdsrovende systematische farmacokinetische en/of farmacodynamische analyse moet worden uitgevoerd, werd vervolgens een nieuwe benadering toegepast, de zogenaamde systeemfarmacologische benadering. Dit betekende dat informatie van het ene geneesmiddel geëxtrapoleerd werd naar het andere geneesmiddel, door een onderscheid te maken tussen systeem-specifieke eigenschappen en geneesmiddel-specifieke eigenschappen. Tot slot werden de ontwikkelingsveranderingen in glomerulaire filtratie gekarakteriseerd van neonaten tot volwassen, waarbij tevens deze systeemfarmacologische benadering werd gebruikt. Dit had tot gevolg dat 3 verschillende geneesmiddelen, tobramycine, gentamycine en vancomycine konden gecombineerd worden in één analyse. In bovenstaande analyses is het echter wel belangrijk om op te merken dat deze systeemfarmacologische benadering werd toegepast op de renale excretie van geneesmiddelen met vergelijkbare fysicochemische eigenschappen. Om de exacte invloed van verschillen in fysicochemische en farmacokinetische eigenschappen te evalueren, is het belangrijk meer studies uit te voeren om na te gaan in hoeverre deze nieuwe benadering kan worden toegepast. Deze analyse wordt best uitgevoerd door gebruik te maken van “fysiologische gebaseerde farmacokinetische modeling” omdat met deze benadering het mogelijk is simulaties uit te voeren met geneesmiddelen met verschillende fysiologische en farmacokinetische eigenschappen. Tot slot is het ook belangrijk de ontwikkelingsveranderingen te beschrijven over de verschillende leeftijdscategorieën in de andere subprocessen die bijdragen tot renale klaring namelijk tubulaire secretie en reabsorptie. Hierbij kunnen de modellen, beschreven

in dit proefschrift, die de ontwikkelingsveranderingen beschrijven in glomerulaire filtratie gebruikt worden als basis.

De transitie naar een systeem farmacologische benadering en de combinatie van verschillende strategieën (extrapolatie naar andere geneesmiddelen, gebruik van data uit volwassenen of niet klinische data) zal uiteindelijk leiden tot benaderingen die zich meer focussen op het functioneren van onderliggende systemen dan op geneesmiddelen. Dit zal uiteindelijk de ontwikkeling van farmacokinetische modellen en wetenschappelijk onderbouwde doseerregimes in de pediatrische populatie vereenvoudigen.

