



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Personalised pharmacotherapy in paediatric epilepsy : the path to rational drug and dose selection

Dijkman, S.C. van

Citation

Dijkman, S. C. van. (2017, November 29). *Personalised pharmacotherapy in paediatric epilepsy : the path to rational drug and dose selection*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/59470>

Version: 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/1887/59470>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/59470>

Author: Dijkman, S.C. van

Title: Personalised pharmacotherapy in paediatric epilepsy : the path to rational drug and dose selection

Issue Date: 2017-11-29

Nederlandse samenvatting

1. Introductie

Epilepsie is een episodische aandoening met een significante invloed op de kwaliteit van leven [1]. De prevalentie van epilepsie wereldwijd wordt geschat op circa 70 miljoen [2], waarvan circa 25% kind is [3]. Ondanks de beschikbaarheid van ongeveer 20 anti-epileptica (anti-epileptic drugs; AED's) leidt behandeling, met soms wel tot vier verschillende AED's, in slechts twee-derde (60-70%) van de patiënten tot complete aanvalsvrijheid, ook in kinderen [4,5]. Toch, bij patiënten die onvoldoende respons op het geneesmiddel behaalden, bleek in 10-20% van die gevallen nog verbetering van de behandeling door het optimaliseren van de dosering mogelijk [6]. In de gevallen waarbij aanvalsvrijheid wel bereikt wordt is het vaak onduidelijk hoe lang de behandeling met het geneesmiddel voortgezet moet worden omdat de aanvallen vaak terug komen bij het staken van behandeling.

Epilepsie werd reeds in de oudheid beschreven en Hippocratische schrijvers probeerden destijds al mythe van rationele factoren te scheiden [7,8]. Ondanks voortschrijdend inzicht in de farmacologie van de afgelopen decennia blijft de behandeling van epilepsie gebaseerd op empirische methoden die ontstaan zijn uit een gebrek aan farmacologische kennis en simplificatie van het onderliggende probleem [9]. In essentie is de praktijk van farmacotherapie van epilepsie gebaseerd op het behandelen van de symptomen in plaats van het aanpakken van een onderliggende ziekte. Het bepalen van de optimale behandelingskeuze en doseringsregime is nog altijd een proces van *trial-and-error* waarin gestart wordt met een AED zonder

daarbij rekening te houden met het specifieke ziekteproces van de patiënt. Dit AED wordt vervolgens gegeven in lage dosering en deze wordt geleidelijk verhoogd totdat voldoende effect is verkregen of teveel bijwerkingen optreden. Daarbij wordt veelal geen gebruik gemaakt van plasmaconcentratie metingen; er wordt meestal geen initiële doelstelling gesteld in termen van blootstelling (bijvoorbeeld gemiddelde concentraties), ondanks dat dit door sommigen wel aangeraden wordt [10]. Alleen in geval van uitzondering, onder andere wanneer er wordt getwijfeld aan de therapietrouw, wordt de concentratie van het geneesmiddel in het bloed van de individuele patiënt bepaald om te controleren dat de blootstelling in die patiënt binnen een eerder bepaalde therapeutische gebied ligt [11,12]. Dat wil zeggen dat de concentratie hoger is dan de minimaal effectieve concentratie voor een gemiddelde patiënt, maar lager is dan de concentratie waarboven in het algemeen bijwerkingen optreden. Daarbij moet worden opgemerkt dat er voor de meeste AED's weinig bekend is over de variatie in de correlatie tussen effectiviteit, bijwerkingen en concentratie [13]. Door dit empirische proces kan het lang duren voor het juiste AED en de juiste dosering gevonden wordt in de individuele patiënt.

De behandeling van epilepsie in kinderen is des te meer gebaseerd op *trial-and-error*, doordat de meeste farmacologische kennis en ervaring opgedaan wordt in volwassenen en de benodigde kennis in kinderen veelal ontbreekt. Ondanks dat er beweerd wordt dat de effectiviteit van AED's direct vertaalbaar is tussen volwassenen en kinderen [14], moet hierbij gewezen worden naar de vaak grote verschillen in farmacokinetiek [15], waardoor de juiste dosering nog altijd niet zeker is. Daarnaast is het absoluut nog niet bewezen dat bij een vergelijkbare effectiviteit op populatieniveau ook de farmacodynamiek direct vertaalbaar is tussen volwassenen en kinderen, vooral ook met betrekking tot kinderen in de jongere

leeftijdsgroepen waarbij zeer verschillende ziekteprocessen tot hetzelfde fenotype aanval kunnen leiden.

In de afgelopen jaren is een groot aantal farmacokinetische en farmacodynamische modellen voor een verscheidenheid van AED's beschreven in de literatuur. Daarbij is vastgesteld dat een groot aantal factoren zoals gewicht, leeftijd en type aanvallen bepalend kan zijn voor variatie in de blootstelling en effect. Als alternatief voor de empirische benadering wordt in dit proefschrift voorgesteld de behandeling met AED's te optimaliseren op basis van farmacokinetische en farmacodynamische modellen in combinatie met data van de individuele patiënt. Daarbij wordt speciale aandacht besteed aan het optimaliseren van de dosering in kinderen. Het belang van een modelmatige aanpak bij de behandeling met AED's werd vastgesteld in **hoofdstuk 1**. Het onderzoek in sectie 2 van dit proefschrift heeft betrekking op het integreren van kennis over de farmacokinetiek en farmacodynamiek van AED's. Sectie 3 heeft vervolgens betrekking op de vraag hoe deze kennis kan worden benut bij het optimaliseren van de dosering. In sectie 4 wordt ingegaan op de vraag hoe het klinisch onderzoek naar variatie in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van AED's kan worden geoptimaliseerd. In sectie 5 worden tenslotte de belangrijkste conclusies geformuleerd en worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek.

2. Resultaten

Sectie 2 – Integratie van kennis

Farmacologische modellen maken het mogelijk bestaande en nieuwe kennis te integreren. Daardoor is het mogelijk om nieuwe inzichten te verwerven en nieuwe data binnen de reeds bekende context te plaatsen middels een coherente methodologie. Het onderzoek dat is

beschreven in **hoofdstuk 3** heeft betrekking op de beschikbaarheid van (populatie) farmacokinetische en farmacodynamische modellen die variatie in de concentraties en de effecten van AED's beschrijven. Daartoe hebben we systematisch alle publicaties over farmacokinetische en farmacodynamische modellen voor 11 van de belangrijkste AED's verzameld. Op basis van de gevonden artikelen hebben we per AED een paragraaf geschreven waarin de bekende factoren die leiden tot verschillen in farmacokinetiek en farmacodynamiek worden samengevat. Voor de meeste AED's en patiëntengroepen (volwassenen, kinderen) waren er farmacokinetische modellen beschikbaar. Er bleek echter voornamelijk een groot tekort te zijn aan farmacokinetische modellen voor zeer jonge kinderen. Verder was er een algemeen gebrek aan farmacodynamische modellen. Deze lacunes zijn mede een gevolg van het feit dat studies naar AED's vaak alleen in volwassenen uitgevoerd worden en dat, in de weinige studies in kinderen, de verzameling van data beperkt is. Verder is het gebrek aan farmacodynamische modellen voor AED's ook een gevolg van de complexiteit van de meting van de werking van AED's en de modellering van de effecten in de mens, gebaseerd op de analyse van aantallen aanvallen over tijd.

Sectie 3 – Dosering op basis van modellen

Zoals in hoofdstuk 3 van sectie 2 beschreven wordt zijn er vele populatie farmacokinetische modellen beschikbaar voor volwassenen en kinderen (ouder dan vier jaar). In theorie vormen deze modellen, in het bijzonder de informatie over de interindividuele variabiliteit, een basis voor het aanpassen van de dosering, Ondanks de beschikbaarheid worden deze modellen in de praktijk niet gebruikt voor het optimaliseren van de dosering van AED's.

In **hoofdstuk 4** gebruiken we een selectie van farmacokinetische modellen voor het optimaliseren van de dosering door het beloop van de concentraties van AED's voor verscheidene scenario's te simuleren. Gemiddelde concentraties werden daarbij vergeleken met de in de literatuur vastgestelde therapeutische concentratiegebieden [12]. De simulaties laten zien dat van de verscheidenheid van factoren, vooral geneesmiddel interacties, gewicht en leeftijd, bepalend zijn voor variatie in het beloop van de concentraties en derhalve voor het doseren van AED's. Vele mensen met epilepsie gebruiken meer dan één AED [16]. Wanneer een extra AED toegevoegd wordt aan de behandeling blijkt dat de blootstelling aan het initiële middel in veel gevallen zeer sterk verandert. Vaak resulteert dat, als gevolg van enzym inductie, tot veel lagere concentraties waardoor het effect vermindert. Omgekeerd kan enzym inhibitie leiden tot zeer hoge concentraties met daaraan gekoppeld bijwerkingen. Door middel van doseringsalgoritmen op basis van populatie farmacokinetische modellen zou men hiermee rekening kunnen houden en dus stabielere blootstelling kunnen behouden [17].

In **hoofdstuk 5** gebruiken we dezelfde selectie aan farmacokinetische modellen om op basis van covariaat modellen te bepalen in welke mate oorzaken van variabiliteit zoals gewicht en leeftijd van invloed zijn op de blootstelling. Ondanks het corrigeren voor deze factoren zal in de praktijk altijd nog een flink percentage aan variabiliteit overblijven. De mogelijkheid een nauwkeuriger schatting van de klaring van AED's te bereiken op basis van gemeten AED concentraties in het bloed werd onderzocht aan de hand van gesimuleerde scenario's. Hieruit bleek dat *a-priori* bepaalde factoren slechts in beperkte mate ervoor kunnen zorgen dat een doel concentratie bereikt wordt. Zelfs bij gebruik van 1, 2 of zelfs 3 concentratie bepalingen zal nog enige spreiding in de behaalde concentraties binnen de populatie blijven [18].

Sectie 4 – Optimalisatie van synthese en analyse van wetenschappelijk onderzoek

Farmacokinetische en farmacodynamische modellen stellen onderzoekers in staat tot analyse van complexe data, mede door integratie van eerdere bronnen van informatie. In sectie 4 gebruikten we data van klinische studies naar de farmacokinetiek en effectiviteit van het AED lamotrigine om het belang van een modelmatige analyse als essentieel paradigma binnen de pediatrie klinische farmacologie aan te tonen. In **hoofdstuk 6** gebruikten we bestaande kennis ten aanzien van allometrie, de correlatie tussen gewicht en farmacokinetische parameters, om een farmacokinetisch model voor lamotrigine op te stellen. Lamotrigine concentraties bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot en met 91 jaar werden beschreven. Hierbij bleek dat de verandering in de klaring samenhangt met zowel de leeftijd als het lichaamsgewicht volgens niet-lineaire relaties. Daarnaast werden interacties met carbamazepine, fenytoïne en valproïnezuur gekwantificeerd. Het model vormt een basis voor personalisering van de dosis leidend tot een concentratie in een vooraf gedefinieerd concentratie gebied. Hiermee is dit het eerste model dat een rationele farmacokinetische benadering toelaat voor de dosering van jonge kinderen onder de 4 jaar.

Onderzoek naar de effectiviteit van AED's in kinderen is een complex multifactorieel probleem. Ten eerste is inclusie van voldoende patiënten in een studie beperkt door eisen aan studieopzet onder andere met betrekking tot tijdsduur en mate van blootstelling aan het te onderzoeken middel. Door deze beperkingen is effectiviteit vaak moeilijk aan te tonen door een gebrek aan data. Ten tweede wordt de mogelijkheid tot aantonen van een relatie tussen blootstelling en effectiviteit beperkt door de meest prevalentie methodologie van analyse, waarbij data van aanvallen over tijd vaak

gereduceerd wordt tot een simpele binaire variabele, te weten wel of geen respons op het geneesmiddel. Vervolgens wordt de informatie in deze variabele verder gereduceerd door het gemiddelde binnen de studie-arm te nemen. Het gevolg van deze simplificaties is dat veel informatie in de data verloren gaat en dat de relatie tussen AED concentratie en effect vaak niet gekwantificeerd kan worden. In tegenstelling tot deze aanpak is het mogelijk de ruwe aanvalsdata direct te analyseren op basis van maximale waarschijnlijkheidsschatting (maximum likelihood estimation; MLE) en de Poisson distributie, daarbij maximaal gebruik makende van de beschikbare informatie in de data [19–21].

Klinische studie data was beschikbaar voor patiënten met epileptische aanvallen van het tonisch-clonische type (volwassenen) en patiënten met aanvallen van het focale type (volwassenen en kinderen met leeftijd 1-24 maanden). Het in hoofdstuk 6 beschreven farmacokinetische model werd gebruikt om voor de individuele patiënten in deze klinische studies dagelijkse piek-, gemiddelde en dal-concentraties te bepalen. In **hoofdstuk 7** werd een farmacodynamisch model gebouwd gebaseerd op de Poisson statistische distributie. Dit model werd verder aangevuld met Markov eigenschappen (verschil in aanvalsfrequentie tussen opeenvolgende dagen) en een adaptatie voor overdispersie (verschil tussen gemiddelde en variantie van aanvalsfrequentie) van de Poisson distributie [19–21]. Door de data op deze manier te beschrijven werd het mogelijk om het aantal epileptische aanvallen over tijd te beschrijven en in zekere mate te voorspellen. Geneesmiddeleffect en dagelijkse concentratie van lamotrigine bleken aan elkaar gecorreleerd volgens de typische sigmoïde Emax formule [22]. Significante verschillen in de gevoeligheid van de patiënten werden gevonden tussen patiënten met primair focale aanvallen vergeleken met patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Het gebruik van stochastische differentiaal vergelijkingen

om veranderingen van aanvalsfrequentie over tijd in kaart te brengen liet zien dat in de tijdsspanne van circa twee jaar van de klinische trials geen sprake is van significante ziekteprogressie [23].

In **hoofdstuk 8** werd hetzelfde model toegepast op data in kinderen variërend in leeftijd tussen 1-24 maanden oud met focale aanvallen. Patiënten in deze populatie bleken vooral een hogere basislijn aanvalsfrequentie te hebben, maar ook gevoeliger te zijn voor lamotrigine vergeleken met volwassenen met focale aanvallen. Op basis van dit model werden simulaties uitgevoerd ter evaluatie van de benodigde data om effectiviteit van lamotrigine binnen deze populatie aan te tonen, gebaseerd op de originele methodologie van analyse. Hieruit bleek dat de originele studie slechts een fractie van de patiënten bevatte welke nodig was om tot een positief resultaat te komen. De bevindingen uit deze analyse laten zien dat een modelmatige methodologie gevoeliger is voor het schatten van geneesmiddeleffect bij dit type data en dat een nieuwe evaluatie van de effectiviteit van lamotrigine in deze populatie op zijn plek is.

3. Conclusie

In hoofdstuk 1 schreven we dat de huidige aanpak van anti-epileptische farmacotherapie gebaseerd is op empirische methoden. In het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift hebben we verscheidene stappen ondernomen om een pad te banen richting meer rationele farmacotherapie van AED's. We hebben een bibliotheek en overzicht gecreëerd van farmacokinetische en farmacodynamische modellen voor AED's, wat snelle en effectieve integratie en synthese van kennis op basis van bestaande modellen mogelijk maakt. Gebruik makende van bestaande modellen lieten we zien dat personalisatie van dosering aan de hand van farmacokinetische modellen en plasma concentraties niet alleen mogelijk, maar ook nodig is om te corrigeren voor zowel voorspelbare evenals onvoorspelbare bronnen van variabiliteit. Verder hebben we farmacodynamische modellen opgesteld waarmee, in tegenstelling tot wat vaak beweerd wordt, het mogelijk is de relatie tussen concentratie en effectiviteit van AED's te beschrijven. Met deze modellen wordt het mogelijk om individuele parameters zoals klaring en gevoeligheid voor de AED in de patiënt te bepalen en meer rationele keuzes te maken wat betreft het geneesmiddel en de dosering. Tevens is het mogelijk om nieuwe klinische studies te optimaliseren aan de hand van *optimal design* principes en klinische studie simulaties [24–28]. Onze bevindingen zullen verbeteringen kunnen geven zowel in het opzetten van nieuwe klinische studies als in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van patiënten.

Referenties

1. Sajobi TT, Wang M, Ferro MA, Brobbey A, Goodwin S, Speechley KN, et al. Multivariate trajectories across multiple domains of health-related quality of life in children with new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;75:72–8.
2. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):883–90.
3. Cardarelli WJ, Smith BJ. The Burden of Epilepsy to Patients and Payers. *Am J Manag Care.* 2010;16(12):331–6.
4. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain.* 2006 Mar;129(3):617–24.
5. Schmidt D, Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol.* 2012 Apr;25(2):159–63.
6. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure.* 2000 Oct;9(7):464–8.
7. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy : Epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2009;17(1):103–8.
8. Todman D. Epilepsy in the Graeco-Roman World: Hippocratic Medicine and Asklepien Temple Medicine Compared. *J Hist Neurosci.* 2008;17(4):435–41.
9. van Dijkman SC, Alvarez-Jimenez R, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection – a long way to go. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(10):1143–56.
10. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs.* 2001;15(8):609–21.
11. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpé SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med.* 2004 Jan;42(11):1228–55.
12. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser T a, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008 Jul;49(7):1239–76.
13. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser T a., Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008 Jul;49(7):1239–76.
14. Pellock JM, Carman WJ, Thyagarajan V, Daniels T, Morris DL, D’Cruz O. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review. *Neurology.* 2012 Oct 2;79(14):1482–9.

15. Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Aug;52(8):627–45.
16. Meyer J, Fardo D, Fleming ST, Hopenhayn C, Gokun Y, Ryan M. Generic antiepileptic drug prescribing: a cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2013 Jan;26(1):1–6.
17. van Dijkman SC, Rauwé WM, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacokinetic interactions and dosing rationale for antiepileptic drugs in adults and children. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;In press.
18. Dijkman SC Van, Wicha SG, Danhof M, Pasqua OE Della. Individualized Dosing Algorithms and Therapeutic Monitoring for Antiepileptic Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;(June).
19. Plan E, Maloney A, Trocóniz IF, Karlsson MO. Maximum likelihood estimation methods: performance in count response model's population parameters. Page 2009. 2009;(1).
20. Trocóniz IF, Plan EL, Miller R, Karlsson MO. Modelling overdispersion and Markovian features in count data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2009 Oct;36(5):461–77.
21. Plan EL. Modeling and simulation of count data. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(August 13):e129.
22. Danhof M, de Lange ECM, Della Pasqua OE, Ploeger B a, Voskuyl R a. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling in translational drug research. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Apr;29(4):186–91.
23. Deng C, Plan EL, Karlsson MO. Approaches for modeling within subject variability in pharmacometric count data analysis: dynamic inter-occasion variability and stochastic differential equations. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2016;43(3):305–14.
24. Roberts JK, Stockmann C, Balch A, Yu T, Ward RM, Spigarelli MG, et al. Optimal design in pediatric pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical studies. *Pediatr Anesth*. 2015;25(3):222–30.
25. Jadhav PR, Kern SE. The Need for Modeling and Simulation to Design Clinical Investigations in Children. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(9):121S–129S.
26. Holford N, Ma SC, Ploeger BA. Clinical trial simulation: a review. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Aug;88(2):166–82.
27. De Cock RFW, Piana C, Krekels EHJ, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CAJ. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(SUPPL. 1).
28. Chain ASY, Dieleman JP, van Noord C, Hofman A, Stricker BHC, Danhof M, et al. Not-in-trial simulation I: Bridging cardiovascular risk from clinical trials to real-life conditions. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;76(6):964–72.

