



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Voorspelbare variatie

Knibbe, C.A.J.

Citation

Knibbe, C. A. J. (2010). *Voorspelbare variatie*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19653>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19653>

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

Prof.dr. Catherijne A.J. Knibbe

Voorspelbare variatie



Universiteit Leiden

Voorspelbare variatie

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Catherijne A.J. Knibbe

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van

Grondslagen van Individuele Farmacotherapie

aan de Universiteit Leiden

vanwege de Stichting Sint Antonius Ziekenhuis

op vrijdag 3 december 2010.



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het bestuur van de Stichting Sint Antonius Ziekenhuis, leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel, zeer gewaardeerde toehoorders,

“In de 17^e eeuw gold David Knibbe, predikant in de Marekerk te Leiden, voor een van de uitnemendste predikers van zijn tijd” [citaat Christelijke Encyclopaedie]. Niet alleen was hij een krachtig en zelfs beroemd prediker, ook beheerste hij als geen ander de homiletiek, ofwel de theorie van de bediening van het woord, en schreef hierover diverse boeken voor theologie studenten. Aan huis gaf David Knibbe Leidse studenten lessen in de homiletiek. Hij werd dan ook gerefereerd als: “Van wien de Akademie-Zonen van dien tijd voornamentlijk wegens de Predik Order, groot en nuttig gebruik maakten”. Zelf ontving ik van mijn co-promotor bij mijn eigen promotieplechtigheid, ruim acht jaar geleden, in dit gebouw een exemplaar van een van zijn boeken. Op dit moment bevinden 23 boeken van deze ijverige predikant zich in de bijzondere collectie van deze universiteitsbibliotheek.

Meer dan drie honderd jaar later doceert er wederom een Knibbe aan de Leidse Universiteit. Hoewel een nazaat van genoemde David Knibbe, betreft het hier geen predikant maar een klinisch farmacoloog, geen homiletiek, maar populatie PK-PD modellering, en geen man maar een vrouw. De moderne variant dus. Maar wel weer een Knibbe die het vak in de praktijk (predikant in een kerk *versus* een ziekenhuisapotheker in een topklinisch ziekenhuis) combineert met een aanstelling aan de universiteit. Toen en nu een ‘win-win’ situatie.

Met veel genoegen zal ik u in deze 45 minuten een beeld schetsen van mijn vakgebied en werk in de praktijk en aan de universiteit: ‘Grondslagen van de individuele farmacotherapie’. Aan de orde zullen komen drie bijzondere patiëntengroepen, aan de hand waarvan ik verschillende aspecten van mijn leeropdracht zal belichten. Deze drie groepen, waar ik mij sinds jaren mee bezig houd, zijn kinderen, kritisch zieke patiënten, en patiënten met ernstig overgewicht.

Als eerste bijzondere patiëntengroep wil ik kinderen met u bespreken. Geneesmiddelen keuze en dosering bij kinderen staan momenteel zeer in de belangstelling. En terecht. De keuze voor en dosering van geneesmiddelen bij kinderen zijn niet op dezelfde wijze onderbouwd en tot stand gekomen als bij volwassenen. Als gevolg hiervan kan tot 40% van de geneesmiddelen bij kinderen in de eerstelijns gezondheidszorg niet volgens een officiële bijsluiter worden voorgeschreven. Dit percentage kan oplopen tot 80% op een intensive care voor pasgeborenen. Gelukkig is er veel empirische kennis, die onder leiding van het Nederland Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) in Nederland recentelijk is gebundeld op de website kinderformularium.nl. Deze website bevat meest zo geheten ‘expert opinion’ van ziekenhuisapothekers en kinderartsen en is een ‘consensus-based’ formularium. Hoewel zeer waardevol, kan opgemerkt worden dat er nog niet genoeg kennis is om te komen tot een ‘evidence-based’ formularium. Dit is een formularium waarbij keuzes en doseringen zijn gebaseerd op hetzelfde type kennis als waar geneesmiddelkeuze en -doseringen voor volwassenen op zijn gebaseerd: kennis als gevolg van systematisch onderzoek naar effectiviteit en veiligheid.

Ook zijn we in verlegenheid als wordt gevraagd hoe je moet doseren als het geneesmiddel niet in dit formularium staat. Het ontbreekt namelijk aan informatie over het biologische systeem van kinderen van verschillende leeftijden, waarmee vooraf een inschatting gemaakt zou kunnen worden van de benodigde dosering. Dit kan betrekking hebben op nieuwe geneesmiddelen in een drug-development situatie maar ook op bestaande geneesmiddelen in een speciaal individueel geval in de klinische praktijk. Toevlucht wordt vervolgens gezocht tot extrapolaties uit dierexperimenten, gegevens uit onderzoek in volwassenen of een combinatie van beide, waarbij tevens enkele veiligheidsmarges worden ingebouwd.

Waarom wordt er dan geen systematisch onderzoek gedaan in kinderen zult u zich afvragen. Hiervoor zijn vele redenen aan te geven. Kinderpopulaties zijn klein, en er zijn weinig moge-

lijkheden om bloed af te nemen uit het oogpunt van belasting voor het deelnemende kind. Bovendien was de farmaceutische industrie in het verleden niet verplicht hier specifiek naar te kijken, en was er weinig financiering voor. Daarbij kan het kind tot een zekere leeftijd zelf geen schriftelijke toestemming geven, en is het tot de leeftijd van 18 jaar wilsonbekwaam waardoor de ouders gevraagd worden het toestemmingsformulier voor het kind te tekenen. Als gevolg hiervan is onderzoek bij kinderen aan speciale regels gebonden, wat zorgvuldig is vastgelegd in de Nederlandse wet. Het moge duidelijk zijn dat hierdoor - met reden - systematisch opgezet geneesmiddel onderzoek bij kinderen niet altijd kan plaatsvinden zoals we dit bij volwassenen doen. Veel kennis over geneesmiddelen bij kinderen is dan ook in het verleden, naar eer en geweten, op empirische wijze, maar buiten het gezichtsveld van eisen voor goed onderzoek, bij individuele kinderen vergaard. En dit is een praktijk die we met nieuwe kennis willen voorkomen dan wel verminderen.

Ten aanzien van Nederlandse wetgeving omtrent wetenschappelijk onderzoek waar het deelnemende kind geen baat bij kan hebben, heeft een staatscommissie onder leiding van Jaap Doek zich gebogen. Geleerd heb ik in deze commissie dat er, vooral oudere kinderen, zijn, die als gevolg van hun, al dan niet chronische, ziekte de belasting van ingrepen voor wetenschappelijk onderzoek, anders wegen dan gezonde kinderen of dan hun behandelaars. Ook is mij gebleken dat, in elk geval een deel van deze kinderen, bereid is een bijdrage te leveren zonder dat zij daarvan zelf een direct voordeel ervaren, zogeheten altruïsme, en dat daarmee ook hun motieven voor deelname aan onderzoek anders kunnen zijn. Zo werd gerapporteerd dat gezonde kinderen te motiveren zijn met geld, terwijl dit bij kinderen met een ziekte veel minder een rol speelt. Hoewel een ziek kind en diens familie te allen tijde bescherming verdient, kan hij of zij onder bepaalde omstandigheden goed in staat zijn om aan te geven of het mee wil doen aan onderzoek waar andere zieke kinderen wellicht in de toekomst van kunnen profiteren. Dit alles pleit ervoor om individuen jonger dan 18 jaar te zien als object in plaats van subject. Hierbij is verder onderzoek noodzakelijk vanuit het perspectief van het kind naar ervaring

van belasting van ingrepen en naar motieven voor deelname aan onderzoek. De commissie Doek adviseert om deze reden om het “nee, tenzij”-uitgangspunt voor kinderen in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) om te zetten in een “ja, mits”-uitgangspunt, ongeacht of het gaat om therapeutisch of niet-therapeutisch onderzoek. Een al dan niet speciale medisch ethische commissie zal vervolgens de taak krijgen om - net zoals bij volwassenen onderzoek - te toetsen of de (wetenschappelijke) opbrengst van het onderzoek in verhouding is met de belasting en risico's voor de kinderen. Nog meer dan bij volwassenen onderzoek, zal deze commissie per patiëntengroep en per studieprotocol moeten wegen welke elementen gerekend kunnen worden tot baten, risico's en belasting voor de deelnemende proefpersoon. Dit alles zoveel mogelijk geredeneerd vanuit het perspectief van het deelnemende kind alsmede de betreffende groep waartoe het kind behoort. Daarbij dient betrokken te worden de noodzaak voor of urgentie van een nieuwe therapie voor de ziekte waaraan het kind lijdt, waarbij de ernst van de ziekte een enorme rol speelt. Terwijl ik me realiseer dat dit een ander licht werpt op het toetsingsproces, evenals dat nieuwe kennis vanuit het perspectief van het kind noodzakelijk is, kijk ik uit naar het moment waarop de nieuwe regering dit onderwerp weer op de agenda zal plaatsen.

Terwijl de wet aan herbezinning toe is, zijn de technieken om gegevens uit studies in kinderen te analyseren, flink verbeterd. De Leidse vakgroep Farmacologie is al sinds jaar en dag befaamd om expertise op het gebied van populatie farmacokinetiek- en farmacodynamiekmodellen ofwel populatie PK-PD modelleren. Bij kinderen maken deze zeer geavanceerde statistische technieken meer mogelijk. Immers hiermee kan met een beperkt aantal bloedafnames toch kennis vergaard worden over de verdeling en afbraak van een geneesmiddel in kinderen of pasgeborenen. Dit komt onder andere omdat vooraf wordt uitgerekend wat de optimale tijdstippen zijn voor bloedafnames, zodat alle meetpunten bij elkaar het hoogst haalbare aan informatie opleveren. Maar ook kunnen met deze technieken alle meetpunten die over dat geneesmiddel in kinderen al

beschikbaar zijn worden benut. Zo kunnen analyses worden gedaan op basis van gegevens uit verschillende studies tegelijk. Bijvoorbeeld gegevens uit de praktijk van een groot aantal kinderen, met per kind slechts een enkele bloedafname op een tijdstip waarop het kind voor de reguliere zorg toch geprikt moest worden, met resultaten van een kleinere studie waarbij per kind wel meer bloedafnames beschikbaar waren, bijvoorbeeld omdat deze kinderen om andere redenen al een lijn *in situ* hadden.

Het zo optimaal mogelijk benutten van kinderdata die beschikbaar zijn bij onderzoekers of bij de industrie is belangrijk. Want dat er verschillen tussen kinderen en volwassenen zijn is zeker. De relatie tussen lichaamsgewicht en parameters die de afbraak van geneesmiddelen vertegenwoordigen is daarbij echter zelden lineair, zeker als een grote range in lichaamsgewicht wordt bestudeerd. Om deze reden kunnen kinderen niet beschouwd worden als kleine volwassenen. Dit betekent dat je een kind van 10 kilo niet gelijk kunt stellen aan 1/7 van een volwassene. Dit zie je gedeeltelijk terug in het kinderformulair waar voor veel geneesmiddelen, verschillende doseringen in mg/kg worden aangegeven per leeftijdsgroep. Als voorbeeld noem ik het antibioticum vancomycine, waarvan de dosering in pasgeborenen jonger dan een week 20 mg/kg/dag in 2 doses is, en in kinderen van een maand tot anderhalf jaar 40 mg/kg/dag in 3 doses. Het is hierbij de vraag of tussen de leeftijd van een maand tot anderhalf jaar de verdeling en afbraak echt lineair is zoals hierbij wordt aangenomen.

Om rekening te houden met de precieze veranderingen in de kinderleeftijd moeten doseringen bij kinderen niet *a priori* op lichaamsgewicht maar op de zogeheten farmacokinetiek- en farmacodynamiek-relatie worden gebaseerd. Dat betekent dat in kaart wordt gebracht hoe het kinderlichaam omgaat met een geneesmiddel in termen van verdeling en afbraak (farmacokinetiek), maar ook hoe het lichaam reageert op een geneesmiddel, dus het effect (farmacodynamiek). Wanneer de precieze invloed van groei en ontwikkeling op deze processen is

gekaracteriseerd, is er meteen een basis voor een onderbouwd doseeradvies voor ieder kind. De eerder genoemde techniek, namelijk populatie PK-PD modellering, is hiervoor onontbeerlijk omdat ze de belasting voor de kinderen laag houdt, terwijl toch volledige analyses kunnen worden gedaan.

Een voorbeeld van een geneesmiddel waarbij de farmacokinetiek relatie in kinderen is gekarakteriseerd ten behoeve van de onderbouwing van de dosering, is morfine. In nauwe en uniek vriendschappelijke samenwerking met professor Dick Tibboel van het Sophia Kinderziekenhuis, hebben we de afbraaksnelheid van morfine bestudeerd in een groep van 250 te vroeg geboren baby's tot kinderen van ongeveer 3 jaar. Met behulp van de populatie benadering konden analyses worden gedaan met slechts 1-4 bloedafnames per kind, ondanks de vele wisselingen in infusiesnelheid. Hieruit bleek dat de afbraaksnelheid ofwel glucuronideringssnelheid van morfine enorm varieerde met leeftijd en gewicht. Als functie bleek een allometrische vergelijking op basis van lichaamsgewicht met een exponent van 1.5, deze veranderingen het beste te beschrijven. Deze functie betekent in dit geval, ten opzichte van een lineaire functie, dat pasgeborenen morfine langzamer afbreken dan verwacht bij hun lichaamsgewicht. Oudere kinderen daarentegen, breken morfine juist sneller af dan verwacht op basis van een lineaire functie. Daarbij viel op dat pasgeborenen jonger dan 10 dagen, ongeacht hun geboortegewicht of zwangerschapsduur, tot een factor twee minder goed morfine konden afbreken. En dat is opvallend omdat het geboortegewicht in de studie varieerde van 600 g tot 4 kg en de zwangerschapsduur van 25 weken tot 42 weken.

Wat betekenen deze bevindingen concreet voor de dosering van morfine die traditioneel in mg/kg wordt gedoseerd voor postoperatieve pijn op de intensive care? Allereerst moet voorop gesteld worden dat de farmacodynamiek relatie voor al deze leeftijdsgroepen nog niet in kaart is gebracht. Ervan uitgaande dat deze vergelijkbaar is tussen de leeftijdsgroepen, kun je bedenken dat pasgeboren baby's wellicht teveel en

oudere kinderen juist te weinig morfine krijgen bij het mg/kg doseerregime. En is dit ook zo? Inderdaad blijkt in de praktijk dat er bij pasgeborenen maar weinig noodzaak is tot het geven van extra morfine als gevolg van onvoldoende effect bij deze dosering, terwijl dit bij oudere kinderen wel het geval is.

Een ander voorbeeld. Eveneens in samenwerking met het Sophia Kinderziekenhuis zijn farmacokinetiek-datasets bestudeerd van kinderen die midazolam, een veel gebruikt slaap- of kalmeringsmiddel, kregen. Datasets van te vroeg geboren baby's tot volwassenen, met veel of weinig bloedafnames en na variërende doseerregimes waren beschikbaar. De voorlopige resultaten laten zien dat er tussen de leeftijd van ongeveer een halfjaar tot adolescenten geen verschil zit in de absolute omzettingssnelheid of oxidatiesnelheid van midazolam. Daarnaast werd gevonden dat relatief gezonde kinderen die midazolam voor een procedure kregen, een veel hogere afbraaksnelheid hadden dan zieke kinderen die op een intensive care werden opgenomen. Dit zou dan betekenen dat de dosering van dit middel niet op lichaamsgewicht maar juist op ziekte moet worden gedoseerd. Hoewel er tot op de dag van vandaag binnen onze onderzoeksgroep wordt gediscussieerd over zowel de verklaring voor deze bevinding als de betekenis voor de praktijk, moge het duidelijk zijn dat de resultaten voor midazolam totaal verschillend zijn van die van morfine bij deze systematische populatie PK-analyses.

Een derde voorbeeld. Veel antibiotica worden door de nier uitgescheiden en om deze reden is kwantificering van de nierfunctie in de kinderleeftijd van groot belang. Met het universiteitsziekenhuis Leuven en het Sophia Kinderziekenhuis is dan ook een onderzoekslijn gestart naar de uitscheidingsnelheid door de nier van antibiotica. Resultaten van pasgeborenen in de eerste levensmaand tonen aan dat er twee voorspellers voor nierfunctie zijn: geboortegewicht als voorspeller voor de ontwikkeling van de nierfunctie vóór de geboorte en leeftijd in dagen als maat voor de verdere ontwikkeling van de nier na de geboorte. Dit onderzoek was mogelijk omdat tegelijkertijd te

vroeg geboren en op tijd geboren baby's konden worden bestudeerd, waardoor nu een voorspelling gedaan kan worden over de niercapaciteit van iedere pasgeborene. Zo is nu gekwantificeerd wat de toename is in nierfunctie in de eerste 4 levensweken van een pasgeborene na 25-weken zwangerschapsduur alsmede van een pasgeborene na 40 weken zwangerschapsduur. En hoewel het u niet zal verbazen dat de nierfunctie van de 25-weker veel langzamer volgt dan de nierfunctie van de 40-weker, betekent dit dat we nu informatie hebben die we wellicht ook kunnen gebruiken voor andere stoffen die via de nier worden uitgescheiden.

De hierboven gepresenteerde voorbeelden tonen aan dat *a priori* doseren in mg/kg niet alleen niet onderbouwd, maar ook een hachelijke zaak is. Uit de drie voorbeelden komt namelijk steeds een andere covariaat naar voren die de afbraak van het geneesmiddel in kinderen bepaalt. Voor morfine is het lichaamsgewicht in een niet-lineaire functie, voor midazolam geen determinant als leeftijd of gewicht, en voor renaal geklaarde antibiotica in pasgeborenen is het de combinatie van geboortegewicht en leeftijd in dagen, wat gebruikt zal dienen te worden voor het bepalen van de juiste dosis in elk kind. Uit deze voorbeelden blijkt ook dat een groep van kinderartsen, neonatologen en klinisch farmacologen gezamenlijk noodzakelijk is om dergelijk onderzoek te doen. De specialistische kennis van ieder van dezen speelt een rol, en de interactie en goede samenwerking bepaalt het succes. Verder is voor degene die de data probeert te beschrijven in een populatie farmacokinetische analyse, met name een open houding cruciaal. Vooringenomenheid over de invloed van lichaamsgewicht, lineair of allometrisch, brengt dit soort onderzoek niet verder. De data moeten spreken, en niet de modelleur. Dit vergroot ook het vertrouwen in de uitkomst van de modellen, in het bijzonder bij de klinici. Echter, ook van de kinderartsen vereisen dit soort onderzoeken een open geest, immers er komen ook wel eens zaken naar voren die wellicht niet eerder zijn opgevallen. In die zin is de samenwerking tussen Leiden en het Erasmus MC/Sophia, en meer recentelijk ook Leuven en het UMCU/WKZ, zeer uniek gebleken.

Op dit moment kan de vraag worden gesteld of klinisch farmacologen hun kennis van deze manier van het analyseren van kinderdata, de populatie benadering, voldoende uitdragen zodat deze zo breed mogelijk kan worden ingezet. Ik denk hierbij aan het bevorderen van deze analysetechniek bij geneesmiddelenstudies in kinderen. Hierbij zou dan bijvoorbeeld de wetenschapscommissie onderzoekers adviseren om de belasting voor de kinderen te beperken door toepassing van deze analysetechniek. Een medisch-ethische commissie kan dit daarna toetsen. Dit betekent natuurlijk meteen dat klinisch farmacologen zich moeten inzetten om voldoende te publiceren over dit onderwerp. Aan de andere kant zet de klinisch farmacoloog zich met deze kennis in het zonnetje aangezien de belasting voor kinderen tot een minimum kan worden beperkt, terwijl de kennis omtrent geneesmiddelenafbraak in kinderen wel kan worden verdiept. Het is van groot belang dat klinisch farmacologen hierin het voortouw nemen.

Een essentieel aspect van ontwikkelde populatie modellen zoals die voor morfine of midazolam, is de mate waarin ze daadwerkelijk voorspellend zijn. De literatuur is volgeschreven met modellen die beschrijvend van aard zijn, maar waarvan onduidelijk is of deze in de praktijk ook daadwerkelijk van waarde zijn voor het kind dat morgen behandeld moet worden. In dit verband zijn we binnen onze groep Leiden/Rotterdam bezig om de bevindingen uit de modellen prospectief toe te passen. Voor morfine betekent dit dat er een geïndividualiseerde doseertabel is ontwikkeld waarmee kinderen allometrisch kunnen worden gedoseerd op basis van lichaamsgewicht. Bij pasgeborenen wordt ook nog rekening gehouden met leeftijd jonger of ouder dan 10 dagen. In de praktijk betekent deze geïndividualiseerde dosering dat te vroeg geboren tot 75% minder morfine als startdosis krijgen, terwijl oudere kinderen juist meer krijgen dan voorheen. De resultaten van deze prospectieve studie worden op dit moment bewerkt, maar het lijkt erop dat dit doseeradvies niet heeft geleid tot extra behoefte aan morfine in een van de gewichtsgroepen. In het licht van het voorkómen van bijwerkingen van morfine bij pasgebore-

nen maar ook het voorkómen van pijn bij oudere kinderen, is dit een mooi resultaat. Recentelijk zijn ook in Leuven en in het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht prospectieve studies gestart naar geïndividualiseerde doseeradviezen die volgden uit gezamenlijk onderzoek van onze groep, onder andere naar respectievelijk amikacine en busulfan. Het getuigt in deze centra van inzicht en visie dat de betreffende studies op deze wijze worden uitgevoerd, waarbij het bereiken van een effectieve en veilige therapie voor kinderen voorop staat.

Bij de uitvoer van deze prospectieve studies met nieuwe doseeradviezen is een aanzienlijke rol weggelegd voor de ziekenhuisapotheker van de betreffende kliniek, immers deze specialist is de deskundige voor de veilige toepassing van geneesmiddelen in het ziekenhuis. De ziekenhuisapotheker is dan ook bij uitstek geschikt om het voorschrijven met behulp van doseertabellen in de al dan niet elektronische voorschrijfmodules in goede banen te leiden. Daarbij is de ziekenhuisapotheker in staat om studiemedicatie te leveren volgens wettelijke richtlijnen, waardoor de steun van de ziekenhuisapotheek bij dit soort studies onontbeerlijk is.

Een heikel punt is het vermogen van een ontwikkeld model om te voorspellen buiten de populatie die is gebruikt voor het bouwen van het model. Bijvoorbeeld voorspellen naar oudere of jongere kinderen, naar dikkere of dunner kinderen of van volwassenen naar kinderen. Het moge duidelijk zijn dat een goed gevalideerd model meer kans heeft goed te voorspellen dan een niet gevalideerd model. Een goed gevalideerd model beschrijft niet alleen de mediane patiënt in de populatie adequaat maar ook de jongste en de oudste patiënt. Om deze reden is door onze groep een set van 6 validatiemethoden ontwikkeld die voor kindermodellen getest dient te worden. In het algemeen kan echter gesteld worden dat geen enkel model of benadering zich op dit moment heeft bewezen in juiste voorspellingen naar andere leeftijdsgroepen dan die zijn gebruikt om het model te bouwen. Met name voorspellingen naar kinderen jonger dan twee jaar en in het bijzonder naar pasgeborenen,

vallen eigenlijk altijd verkeerd uit. Hier moet nog veel meer onderzoek naar gedaan worden voordat dit veilig kan worden gedaan en een ieder die zich in deze materie begeeft, dient zich dit dan ook te realiseren.

Wellicht kunnen deze voorspellingen beter worden gedaan via een ander soort extrapolatie van een model. Te weten die van het model voor het ene geneesmiddel naar het andere geneesmiddel, de zogeheten cross-validatie. Het behoeft geen betoog dat het ondoenlijk is om onderzoek te doen naar alle geneesmiddelen die in gebruik zijn in alle leeftijdsgroepen inclusief pasgeborenen. De hierboven genoemde voorbeelden, morfine, midazolam, en amikacine zijn niet toevallig gekozen. Morfine wordt afgebroken door middel van een fase II metabolisme in de lever, zogeheten glucuronidering, terwijl midazolam wordt afgebroken door fase I metabolisme in de lever, zogeheten CYP3A4-gemedieerde oxygenatie. Laatstgenoemde afbraakroute is onder andere verantwoordelijk voor de afbraak van zeker 30% van alle geneesmiddelen die op de markt zijn. Amikacine wordt volledig door de nier uitgescheiden en van een vierde stof propofol wordt de afbraak door de flow door de lever bepaald. De idee is dat dit 4 modelstoffen zijn, waarvan de farmacokinetiekmodellen gebruikt kunnen worden voor andere stoffen die via dezelfde route worden gemetaboliseerd. Dit geldt dan niet voor de absolute waarde van de afbraaksnelheid, maar wel voor de verandering in de afbraaksnelheid als gevolg van een verschil in lichaamsgewicht of leeftijd. We nemen hierbij dan aan dat deze verandering in afbraaksnelheid als gevolg van lichaamsgewicht of leeftijd, informatie is die specifiek is voor het biologische systeem. Voor wat betreft de absolute waarden van de afbraaksnelheden zal deze afhankelijk zijn van de eigenschappen van het geneesmiddel. In de ontwikkelde modellen kan dus tegelijkertijd geneesmiddelspecifieke en biologisch systeemspecifieke informatie gegenereerd worden.

Voor twee van deze modelstoffen zijn er voorlopige resultaten die erop wijzen dat er inderdaad systeemspecifieke informatie is vergaard. De verandering in afbraaksnelheid als gevolg van

lichaamsgewicht van kinderen in de leeftijd van pasgeboren tot 3 jaar blijkt zeer vergelijkbaar te zijn bij morfine-glucuronidering, propofol-glucuronidering, midazolam-glucuronidering en zidovudine-glucuronidering. Toepassing van de systeemspecifieke informatie uit het morfinemodel in het model voor de andere stoffen bleek niet alleen tot dezelfde of betere resultaten te leiden, de analyses konden bovendien veel sneller worden uitgevoerd. Behalve de aanwijzing dat er inderdaad informatie over maturatie van het glucuronideringssysteem op de kinderleeftijd is verkregen is het ook zeker winst dat analyses sneller verlopen. Dit kan verklaard worden doordat het model van morfine is verkregen op basis van grote patiëntenaantallen, waardoor het model relatief zeker is, terwijl een initiële analyse in een nieuwe dataset bemoeilijkt kan worden door kleine aantallen patiënten en/of een ongebalanceerd aantal gegevens per patiënt. Ook voor het nierfunctieproject lijkt het model voor maturatie van amikacine uitscheiding door de nier voorspellend te zijn voor de maturatie van de uitscheiding van andere renaal geklaarde antibiotica.

Wat kunnen we nu met deze informatie? Zowel voor de clinicus als voor de farmaceutische industrie is deze informatie cruciaal. De clinicus kan het in een individueel geval gebruiken voor een doseeraanpassing van een geneesmiddel dat niet in het kinderformularium staat, en de farmaceutische industrie kan het gebruiken voor een 'first-in-kids dose' van een nieuw geneesmiddel. Immers volgens de meest recente Europese wetgeving moet de industrie alle nieuwe geneesmiddelen ook bij kinderen onderzoeken, en levert het hiervoor een onderzoeksplan in. Financiering van een deel van de eerder besproken projecten vindt dan ook plaats binnen de kindergroep van het zogeheten 'Mechanism-based population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling platform' van het Top Institute Pharma. Dit is een publiekprivaat samenwerkingsverband waarbij de Leidse Universiteit, het Erasmus MC, het UMCU en het UMCG samenwerken met 6 internationale farmaceutische bedrijven. Het platform staat toe dat er geanonimiseerde datasets worden gedeeld tussen de partners.

Met name voor kinder-datasets is dit zeer relevant. Namelijk vanuit ethisch oogpunt moet je iedere bloedafname die ooit bij een kind is gedaan benutten, zeker als daarmee een nieuwe bloedafname bij een volgend kind kan worden voorkomen. Over het delen van data ontstaat echter nog al eens discussie, wat te voorkomen is door het maken van duidelijke afspraken. Binnen het platform is hierin voorzien en ik kan iedereen uitnodigen om hiervan kennis te nemen om zo het delen van kinderdata te bevorderen. De resultaten van de studies naar morfine, midazolam en amikacine zijn allemaal gebaseerd op bestaande en veelal separaat reeds gepubliceerde datasets, die zijn gepouled en gezamenlijk geanalyseerd. Uiteindelijk komen er dan tegelijkertijd doseeradviezen voor specifieke geneesmiddelen en systeemspecifieke informatie uit, terwijl er geen kind extra voor is geprikt. Dat is maximale winst. En dan bedoel ik niet alleen ethische winst, maar ook financiële winst, omdat studies kunnen worden voorkomen, kunnen worden verkleind, of met veiliger doses kunnen worden gestart. En dat laatste speelt wederom een rol bij het medisch ethische toetsingsproces, aangezien wellicht niet alleen met een veiliger dosis maar bovendien met een dosis gestart kan worden waarvan een effect niet kan worden uitgesloten. En dat vergemakkelijkt het toetsingsproces bij wilsonbekwamen, waardoor op een deel van de studies het rapport van de commissie Doek niet meer van toepassing is, doordat het onderzoek niet meer als niet-therapeutisch hoeft te worden gekwalificeerd.

Een tweede bijzondere patiëntengroep die ik met u wil bespreken is de groep van patiënten die opgenomen is op een intensive care, zogeheten kritisch zieke patiënten. Patiënten kunnen kritisch ziek zijn door ernstige acute infecties of grote operaties met of zonder complicaties, en zijn nogal eens op leeftijd. Orgaanfuncties als die van het brein, het hart, de lever en de nieren kunnen verminderd zijn. Daarbij kan de verhouding eiwit en lichaamswater sterk veranderd zijn, dat wil zeggen meer lichaamswater en minder eiwit. Het moge duidelijk zijn dat geneesmiddelen zich in deze patiënten anders kunnen gedragen in termen van verdeling over en uitscheiding door het lichaam.

Vaak wordt bij deze patiënten gefocust op doseerverlagingen van geneesmiddelen omdat de afbraak van geneesmiddelen is verminderd als gevolg van bijvoorbeeld nierfunctiestoornissen. Het moet echter niet vergeten worden dat de verdeling van geneesmiddelen enorm kan zijn toegenomen, onder andere door de toename in lichaamswater, wat kan betekenen dat er juist hoger in plaats van lager gedoseerd moet worden. Vooral hydrofiele antibiotica zijn hier een goed voorbeeld van.

Behalve de farmacokinetiek verdient ook de farmacodynamiek ofwel de gevoeligheid voor geneesmiddelen bij deze kwetsbare patiënten aandacht, zoals ik zal laten zien in mijn voorbeeld. In de klinische praktijk maar ook in de literatuur is voor het narcosemiddel propofol vaak gesignaleerd dat er bij langdurig gebruik bij patiënten op de intensive care tolerantie optreedt. In zeer nauwe samenwerking met de afdeling Anesthesiologie en Intensive Care van het Sint Antonius Ziekenhuis is onderzoek gedaan naar de farmacodynamiek relatie van propofol in kritisch zieke patiënten. Hieruit bleek dat kritisch zieke patiënten bij een relatief lage propofol concentratie al diep in slaap waren, terwijl minder zieke patiënten tot een twee keer zo hoge propofol concentratie nodig hadden voor hetzelfde effect. Onderscheid in mate van ziek zijn in patiënten werd vastgesteld door middel van de SOFA score, een objectieve maat voor de ernst van de orgaanuitval en dus een maat voor kritische ziekte. Hiermee was er dus een verklaring voor de klinische observaties. Bij langer verblijf van een kritisch zieke patiënt op de intensive care wordt de patiënt niet tolerant voor het middel, maar is er een hogere concentratie nodig om dezelfde slaapdiepte te krijgen vanwege de verbeterde toestand. Dit kon vastgesteld worden omdat de verschillen in gevoeligheid voor propofol niet tijdsgelateerd maar SOFA score gerelateerd waren. De reden dus voor dosisverhoging tijdens het opknappen van de patiënt. Inmiddels weten we overigens dat een herstellende kritisch zieke patiënt zo min mogelijk propofol moet hebben. De reden hiervoor is dat wakkerder patiënten meer bewegen en beter ophoesten, waardoor de kans op een vlot herstel groter is.

Het meten van het effect of de bijwerking van een geneesmiddel bij kritisch zieke patiënten is een punt van aandacht. Met name in de acute fase bevindt de patiënt zich in een schemertoestand die zowel door de mate van ziek-zijn als door geneesmiddelen kan worden veroorzaakt. Zelfrapportage van bijvoorbeeld pijn is dan maar matig mogelijk. Pijnscores zijn echter wel een door de inspectie aangewezen kwaliteitsindicator voor een ziekenhuis. Dit betekent dat iedere intensive care op lokaal niveau hier aandacht aan moet besteden. In het Sint Antonius ziekenhuis wordt sinds jaren gewerkt aan optimale pijnbestrijding door het team van intensive care verpleegkundigen en specialisten. De combinatie van het ontwikkelen van gevalideerde pijnmeetinstrumenten, trainen van de gehele intensive care staf en gerandomiseerde studies heeft inmiddels geleid tot een indrukwekkend effect. Pijnscores van patiënten in rust en tijdens onvermijdelijke pijnlijke interventies zijn flink gereduceerd. Opvallend hierbij is dat de laagste pijnscores in rust werden gemeten tijdens een gerandomiseerde studie naar pijn tijdens interventies, in dit geval het verwijderen van thoraxdrains. Wetenschappelijk gezien heel vervelend, want statistische significantie is nu eenmaal lastig aan te tonen als twee groepen richting de nul gaan, maar fantastisch voor onze patiënten, eigenlijk een gunstige bijwerking van deelname aan het onderzoek! Na de studie bleken de pijnscores in rust ook weer iets hoger te zijn, wat betekent dat het doen van studies zeker niet alleen hobby's zijn van mensen met teveel ideeën maar dat het wel degelijk leidt tot direct meetbare kwaliteitsverbetering en optimale patiëntenzorg. Uit deze resultaten blijkt verder dat het hooghouden van optimale patiëntenzorg continue aandacht verdient.

De hierboven beschreven opgedane kennis voor wat betreft sedatie en pijnbestrijding bij kritisch zieke patiënten is verkregen op de Intensive Care van Sint Antonius Ziekenhuis, waar de infrastructuur en het klimaat zeer gunstig zijn voor dit soort klinisch toegepast onderzoek. Structurele samenwerking met een universiteit was en is hierbij echter onontbeerlijk omdat fundamenteel onderzoek en verdieping van kennis vooral plaatsvindt aan de universiteit. In dit geval met het Pijnken-

niscentrum in het Erasmus MC, en de afdeling Anesthesiologie van het LUMC. Terwijl het pijnkenniscentrum ondersteuning bood bij het meten van pijn bij kritisch zieken, zorgt de inzet van de hoogleraren Dahan en Aarts ervoor dat gevonden resultaten uit de klinische praktijk vergeleken kunnen worden met meer experimenteel verkregen gegevens bij onder andere vrijwilligers. Deze vorm van samenwerken leidt tot nieuwe kennis, onder andere translationele kennis, die uiteindelijk voordelen zal bieden voor de patiënt van morgen. Op vergelijkbare wijze is er samenwerking met het Centre for Human Drug Research in Leiden, dat gespecialiseerd is in onderzoek bij vrijwilligers en beschikt over een grote en zeer goed opgezette en beheerde database met studiegegevens. Ziekenhuizen die wetenschappelijk onderzoek bij patiënten doen, kunnen een voorbeeld nemen aan de wijze van opslag en het beheer van gegevens van deelnemers zoals dit bij het CHDR is geoperationaliseerd.

De derde en laatste patiëntengroep die ik met u zal bespreken zijn patiënten met overgewicht. Het is genoegzaam bekend dat we met zijn allen steeds dikker worden. Omdat overgewicht sterk gecorreleerd is met kanker, diabetes, en hart- en vaatziekten, en een slechte kwaliteit van leven, wordt in ernstige gevallen een maagverkleinende of bariatrische operatie verricht. Inmiddels is aangetoond dat deze ingrepen effectief zijn in het bereiken van gewichtsverlies, kwaliteit van leven en overleving. In het bijzonder het direct genezen van diabetes type II na de operatie heeft de bariatrische chirurgie sterk in de belangstelling gebracht. Immers nog voordat de patiënt na de operatie is afgevallen, moeten de middelen voor suikerziekte al drastisch worden verminderd of worden gestaakt.

Deze in aantal sterk stijgende groep van zwaarlijvige patiënten wordt in het Antonius Bariatrisch Centrum multidisciplinair gescreend, geopereerd en levenslang gevolgd op de polikliniek. Uiterst gemotiveerde obesitasverpleegkundigen werken nauw samen met alle betrokken medisch specialismen wat dit centrum tot een unieke omgeving maakt voor zowel optimale patiëntenzorg als wetenschappelijk onderzoek. Analoog aan

de studies bij kinderen, leidt het klinisch farmacologisch onderzoek bij deze patiëntengroep niet alleen tot doseeradviezen voor specifieke geneesmiddelen, maar ook tot kennis omtrent fysiologische of, zo u wilt, pathofysiologische veranderingen, die bij deze patiënten optreden.

Een studie naar propofol-kinetiek en -effecten in patiënten met ernstig overgewicht laat bijvoorbeeld zien dat de afbraaksnelheid van propofol allometrisch toeneemt met lichaamsgewicht, met een exponent kleiner dan 1. Dit betekent een minder dan lineaire relatie met lichaamsgewicht. Waarschijnlijk wordt de toename in propofol-afbraak veroorzaakt door toename in cardiac output (of hart-minuut-volume) als gevolg van de toename in lichaamsgewicht. Hierdoor neemt ook de flow door de lever en dus de afbraaksnelheid van propofol toe. Dat betekent voor propofol dat de onderhoudsdosis allometrisch op lichaamsgewicht gedoseerd moet worden. Omdat de farmacodynamiek relatie bij zwaarlijvige ten opzichte niet-zwaarlijvige patiënten niet verschillend werd bevonden, wordt op dit moment het doseeradvies dat is afgeleid van de verschillen in farmacokinetiek in het Sint Antonius ziekenhuis onderzocht op voorspellend vermogen. Hiermee kan optimale anesthesie diepte worden verkregen tijdens de operatie van deze bijzondere patiëntengroep.

Ten aanzien van benodigde spierverslappers tijdens de operatie laten studies van onze groep zien dat deze middelen bij patiënten met ernstig overgewicht niet op totaal lichaamsgewicht hoeven te worden gedoseerd. Op zich is dit te verklaren doordat de spiermassa niet *per se* toeneemt, maar in de literatuur is hier onenigheid over. In bovengenoemde studie werd gerandomiseerd naar dosering op ideaal lichaamsgewicht *versus* totaal lichaamsgewicht. Hieruit bleek dat de tijd tot uitwerking van de spierverslapper, zoals gemeten met de train-of-four, gelijk was in alle lichaamsgewichten tot 250 kilo als op ideaal lichaamsgewicht werd gedoseerd. En deze voorspelbaarheid van de uitwerktijd van spierverslappers is relevant, immers de patiënt moet na de operatie weer sterk genoeg zijn om zelf te ademen en geen last hebben van restverslapping.

We weten door deze studies dus iets over veranderingen in spiermassa en in hart-minuut volume in patiënten met overgewicht, maar hoe zit het met nierfunctie? In dezelfde studie zijn ook concentraties in bloed bepaald van het antibioticum cefazoline dat standaard wordt gegeven tijdens de operatie teneinde wondinfecties te voorkomen. Hieruit bleek dat overgewicht geen bepalende factor was voor lagere blootstelling aan dit middel. Opvallend was wel dat jongere patiënten lagere spiegels hadden dan oudere patiënten. Omdat cefazoline door de nier wordt uitgescheiden, kan dit mogelijk verklaard worden doordat de flow door de nieren bij jongere patiënten hoger is. Echter, ondanks dat er adequate concentraties in bloed werden bereikt in alle patiënten, hebben zich toch wondinfecties voorgedaan. Terwijl bekend is dat de etiologie van wondinfecties divers is, is dit de reden voor vervolgonderzoek naar het meten van antibiotica concentraties in de huid. Hoewel dit niet een echt hard eindpunt of farmacodynamiek-eindpunt is, zijn we hiermee toch een stapje dichterbij het bestuderen van de farmacodynamiek van antibiotica in patiënten met overgewicht gekomen.

Tot slot de functie van de lever in patiënten met overgewicht. Zoals eerder aangegeven zijn er fase I en fase II afbraakroutes in de lever, die een rol spelen bij geneesmiddel afbraak in het menselijk lichaam. Er zijn aanwijzingen dat in het bijzonder fase I afbraakroutes gevoelig zijn voor kritische ziekte, zoals in het voorbeeld van midazolam bij kinderen al aan bod kwam. Tevens is bekend dat ernstig overgewicht leidt tot symptomen van chronische ontsteking, waarbij overtollig vet als een inflammatoir orgaan gezien kan worden. Het is dan ook de vraag in hoeverre de chronische staat van inflammatie waarin deze patiënten zich bevinden, de capaciteit van met name fase I metabolisme in de lever beïnvloedt. Verder onderzoek van onze groep naar midazolam afbraaksnelheid in deze patiënten zal hier meer informatie over vergaren. Het bovenstaande geldt eveneens voor fase II metabolisme in de lever waarvoor morfine als modelstof is gekozen. Voor beide stoffen zal eveneens naar de farmacodynamiek relatie gekeken worden omdat er aanwijzingen zijn dat deze patiëntengroep een andere pijnbele-

ving, alsmede een andere gevoeligheid voor sedativa heeft. Zo is bijvoorbeeld bekend dat patiënten met overgewicht meer endorphines, lichaamseigen morfine, aanmaken, net zoals hardlopers. De precieze relevantie hiervan in de context van pijnbestrijding is nog onduidelijk en verdient nader onderzoek.

Dames en heren, ik kom aan het einde van mijn oratie. Ik hoop in deze rede de rol van populatie farmacokinetiek- en farmacodynamiekmodellering in de ontwikkeling van doseeradviezen voor geneesmiddelen in speciale patiëntengroepen te hebben uiteengezet. Daarbij heb ik laten zien dat deze studies behalve concrete doseeradviezen ook iets kunnen vertellen over het specifieke biologische systeem, dat wordt bestudeerd, zoals van kinderen, kritisch zieke patiënten of patiënten met overgewicht. Deze biologische systeem informatie is vervolgens niet alleen van waarde voor het bestudeerde geneesmiddel maar wellicht ook voor de voorspelling van een ander geneesmiddel dat via dezelfde afbraakroute wordt verwijderd uit het lichaam. Dat laatste is specifiek van groot belang voor onderzoek bij kinderen om voor hen de belasting van deelname aan wetenschappelijk onderzoek tot een minimum te beperken. Bij kinderonderzoek is het cruciaal dat de populatie benadering als statistische methode optimaal wordt ingezet, voor, tijdens en na afloop van het onderzoek. De klinisch farmacoloog speelt hierin een essentiële rol, waarbij wordt opgemerkt dat dit soort onderzoek zeker niet alleen voorbehouden aan academische centra of juist aan topklinische ziekenhuizen. Topklinische ziekenhuizen zijn gericht op topzorg aan grote patiëntenstromen, terwijl academische centra zich kunnen verdiepen in specialistische terreinen. Zoals eerder vermeld, de kracht ligt in de samenwerking tussen deze instituten, tussen disciplines en tussen mensen. Uiteindelijk leidt dit tot een onderbouwde behandeling en dosering voor iedereen, groot en klein, op het individu toegesneden.

Gekomen aan het slot van mijn rede, wil ik nog enkele woorden van dank uitspreken. De Raad van Bestuur van Sint Antonius Ziekenhuis dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Dank ook aan de leden van het Curatorium die deze leerstoel ondersteunen.

Ik ben mij zeer bewust dat velen hebben bijgedragen aan mijn ontwikkeling. Aan allen dank, waarbij ik Loraine Lie-A-Huen, Meindert Danhof en Mathieu Tjoeng bij naam wil noemen.

Collega's van het Sint Antonius ziekenhuis, het LACDR, en alle ziekenhuizen waar we mee samenwerken dank ik voor de zeer inspirerende en goede samenwerking.

Studenten hoop ik enthousiast te hebben gemaakt voor het vak farmacologie, en voor populatie PK-PD modelleringstechnieken ter optimalisatie van de farmacotherapie.

Mijn ouders dank ik voor hun grenzeloze energie, interesse en support, wat heb ik veel van jullie geleerd. Mijn schoonouders wil ik bedanken voor hun altijd warme interesse.

De meeste dank ben ik verschuldigd aan mijn grootste fans, Rogier, Reinder en Aimée. Ik ben ook heel erg trots op jullie drie. Reinder en Aimée, het saaiste stuk van mamma's profes-sorfeest is nu bijna voorbij, ik beloof en weet dat ik nooit weer 45 minuten achter elkaar zal spreken zonder onderbreking.

Dames en heren, in deze rede heb ik geprobeerd mijn passie voor het vakgebied voor u uit een te zetten. Hoewel deze rede waarschijnlijk niet aan de homiletiek-eisen van mijn voorvader David Knibbe heeft voldaan, is het enthousiasme voor het eigen vak bij ons beiden naar alle waarschijnlijkheid even groot.

Ik heb gezegd.

PROF.DR. CATHERIJNE A.J. KNIBBE (TUNIS, 1969)



- 1994 Doctoraal Farmacie, Universiteit Utrecht
- 1996 Apothekersexamen, Universiteit Utrecht
- 1996-2001 Opleiding Ziekenhuisfarmacie en promotieonderzoek, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein en Universiteit Leiden
- 2001-2002 Opleiding Klinische Farmacologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- 2002 Promotie, Universiteit Leiden. Proefschrift getiteld "Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of different propofol formulations. Comparative pharmacology in rats, surgical patients, intensive care patients and children".
- 2010 Bijzonder hoogleraar 'Grondslagen van de Individuele Farmacotherapie', Universiteit Leiden, Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen.

Catherijne Knibbe is ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog en staflid van zowel de afdeling Klinische Farmacie van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein als de vakgroep Farmacologie van het Leiden/Amsterdam Centre for Drug Research aan de Universiteit Leiden. Aandachtsgebieden zijn anesthesiologie en intensive care, klinisch geneesmiddelenonderzoek en opleiding klinische farmacologie. Met haar onderzoek richt ze zich binnen een multidisciplinaire en multicenter groep op het ontwikkelen van rationele doseeradviezen voor kinderen. Hierbij maakt ze gebruik van geavanceerde statistische technieken (populatie PK-PD modelleren) waardoor de belasting voor het deelnemende kind zo beperkt mogelijk kan worden gehouden. Het in kaart brengen van de rijping van relevante afbraak- en eliminatieroutes in het menselijk lichaam staat centraal zodat voorspellingen gedaan kunnen worden naar nieuwe of andere geneesmiddelen. Meer recentelijk is de onderzoekslijn uitgebreid naar andere patiëntengroepen die traditioneel geëxcludeerd worden bij klinisch geneesmiddel onderzoek zoals volwassenen met (ernstig) overgewicht, dikke kinderen, en kritisch zieke en oudere patiënten. Zij is lid geweest van de Commissie Doek, bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie en lid van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek.



Universiteit Leiden