



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of glomerular filtration and active tubular secretion in predicting renal clearance of drugs in children using population pharmacokinetic and physiology-based pharmacokinetic modeling approaches: unspinning the yarn

Cristea, S.

Citation

Cristea, S. (2021, June 16). *The role of glomerular filtration and active tubular secretion in predicting renal clearance of drugs in children using population pharmacokinetic and physiology-based pharmacokinetic modeling approaches: unspinning the yarn*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3188573>

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/1887/3188573>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3188573> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Cristea, S.

Title: The role of glomerular filtration and active tubular secretion in predicting renal clearance of drugs in children using population pharmacokinetic and physiology-based pharmacokinetic modeling approaches: unspinning the yarn

Issue Date: 2021-06-16

Hoofdstuk 8

Nederlandse samenvatting

8.1 Beknopte samenvatting

Zoals reeds kort geïntroduceerd in Sectie I werden in deze thesis populatie farmacokinetisch (popPK) en fysiologisch-gebaseerde farmacokinetische (PBPK) benaderingen toegepast om de invloed van glomerulaire filtratie (GF) en actieve tubulaire secretie (ATS) op renale klaring (CLR) in kinderen te onderzoeken. Voor dit onderzoek werden de bijdragen van passieve (bijv. GF) en actieve (bijv. ATS) processen op CLR bekeken. Beide processen dragen bij aan pediatrisch CLR en worden naar verwachting beïnvloed door ontwikkelings-veranderingen.

Dus, de mate waarin deze ontwikkelingsveranderingen de impact van CLR veranderen wordt onderzocht in pediatrische populaties door gebruik te maken van klinische data van bestaande geneesmiddelen, en met behulp van een PBPK-gebaseerd framework voor hypothetische geneesmiddelen met een reeks van verschillende eigenschappen uitgescheiden door hetzij GF of zowel GF en ATS. De projecten werden uitgevoerd teneinde de onderstaande onderzoeksdelen te bereiken:

1. Verdere ontwikkeling van populatie farmacokinetische modellen door de rijping in CLR voor antibiotica (bijv. amikacine, vancomycine) uitgescheiden door GF in (pre)term neonaten en het kwantificeren van de invloed van ziekte en co-therapie op CLR. deze modellen worden vervolgens gebruikt om doseringsaanbevelingen voor te stellen voor antibiotica voorgeschreven aan deze special populaties (sectie II).
2. Het vaststellen van een algemene schalingsmethode voor CLR van volwassenen tot kinderen voor geneesmiddelen die geëlimineerd worden door GF en systematisch onderzoeken hoe rijping van plasma eiwitconcentraties de ongebonden fractie van geneesmiddelen beïnvloeden, en vervolgens het schalen van pediatrische CLR en geneesmiddeldoseringen (sectie III).
3. Het gebruik van een pediatrisch PBPK-gebaseerd model voor CLR om systematisch de invloed van ontogenie transporter op de bijdrage van ATS op CLR te onderzoeken en om te illustreren hoe een gecombineerde populatie PBPK benadering zou kunnen worden gebruikt om in vivo ontogenie functie voor renale transporters betrokken in ATS af te leiden (sectie IV).

In Sectie II werden datasets van bestaande popPK modellen uitgebreid met nieuwe data en gebruikt voor het optimaliseren van doseringsvoorschriften voor voornamelijk door GF geklaarde antibiotica. In Hoofdstuk 2, werd de invloed van perinatale asfyxie met therapeutische hypothermie (TH) gekwantificeerd op amikacine CLR en gebruikt om doseringsvoorschriften te ontwikkelen voor (pre) term neonaten. Amikacine CLR bleek met 40% te zijn verminderd in neonaten met perinatale asfyxie met TH, zonder veranderingen in distributievolume. Modelsimulaties toonden dat toename van de doseringsinterval met 12 uur resulteerde in een geoptimaliseerde blootstelling voor neonaten met perinatale asfyxie met TH, in vergelijking met behandeling met amikacine te worden met amikacine volgens het niet-aangepaste doseringsvoorschrift. In hoofdstuk 3 werd de invloed van co-administraties van indometacine of ibuprofen om de sluiting van de patent ductus arteriosus (PDA) te induceren gekwantificeerd op vancomycine CLR, en dit werd gebruikt om een doseeradvies te ontwikkelen in deze neonatale populatie. Co-administratie van indometacine verminderde de vancomycine klaring met 55% terwijl ibuprofen de CLR met slechts 16% verminderde. Simulaties lieten zien dat een verlaging van de initiële en de onderhoudsdosis van vancomycine met respectievelijk 20% en 60% in vergelijking met het originele doseerschema vereist was om de vancomycine blootstelling in neonaten met PDA te optimaliseren. Samenvattend: Populatie PK modellen konden in sectie II accuraat de netto maturatie van de CLR beschrijven als resultaat van veranderingen in de onderliggende fysiologische processen. Het gekwantificeerde effect van de combinatie van ziekte en co-medicatie op de CLR werd gebruikt om doseerschema's aan te passen voor (pre)terme neonaten met PATH of PDA onder behandeling met NSAIDs.

Terwijl sectie II gericht was op het gebruik van popPK benaderingen om de dosering te informeren gebaseerd op beschikbare klinische data, de volgende secties (secties III en IV) presenteerden algemene

methodes om pediatrische dosering te informeren door het schalen van CLR van volwassenen naar kinderen voor de situatie waar PK data beschikbaar is. In deze situatie worden vaak empirische schalingsmethodes gebaseerd op lichaamsgewicht gebruikt. Echter, de opkomst van PBPK methodes hebben geleid tot het succesvol voorspellen van pediatrische PK parameters² en een systematische analyse van bestaande empirische schalingsmethodes.

In sectie III (hoofdstuk 4) werd er een schalingsmethode voor CLR voor geneesmiddelen die geëlimineerd worden door GF voorgesteld die accuraat is voor het gehele pediatrische leeftijdsbereik. De functie van Salem et al. werd gebruikt voor GFR-gebaseerde schaling, nadat was aangetoond dat deze accuraat was voor de voorspelling van GFR over het hele pediatrische leeftijdsbereik. CLR door GF is afhankelijk van de GFR en de ongebonden fractie (f_u) van het geneesmiddel. Door het gebruik van hypothetische geneesmiddelen die enkel geklaard worden door GF en die enkel verschillen in hun f_u en type bindingseiwit in plasma (humaan serum albumine, alpha-1-zuur glycoproteïne) kon een systematische benadering gebruikt worden om te onderzoeken hoe de maturatie van plasma eiwit de schaling van CLR over het pediatrische leeftijdsbereik beïnvloedt. Aangezien het verschil tussen CLR waarden uit pediatrische PBPK modellen en uit GFR-gebaseerde schaling direct gerelateerd is aan de maturatie van f_u impliceren deze resultaten dat maturatie-gedreven veranderingen in plasma eiwit concentraties een minimale impact hebben op CLR schaling van geneesmiddelen uitgescheiden door GF. Dit betekent dat een betrouwbare meting van de ongebonden fractie in volwassenen voldoende is om GFR-gebaseerde schaling uit te voeren van volwassen naar kinderen voor CLR en de dosis. GFR-gebaseerde schaling was uiteindelijk accurater dan lineaire of allometrische, lichaamsgewicht-gebaseerde schaling met een exponent van 0.75.

Naast de impact van GF op de eliminatie van geneesmiddelen hebben we in sectie IV de impact van ATS op de CLR in een pediatrische populatie onderzocht. Dit onderzoek was hoognodig aangezien weinig onderzoek is gedaan naar de ontwikkeling van de CLR in deze leeftijdscategorie. Daarom hebben we, in hoofdstuk 5, een systematische analyse gedaan om de invloed van de ontwikkelingsfysiologie van transporters op de GF en ATS in kaart te brengen. Voor deze analyse is een pediatrisch PBPK model gebruikt dat geschikt was voor het maken van een schatting van de GF en ATS voor een groot aantal hypothetische geneesmiddelen met een breed scala aan eigenschappen, waaronder verschillen in transported-mediated intrinsic clearance ($CL_{int,T}$). Deze geneesmiddelen werden zo gekozen dat ze een substraat waren voor verschillende transporters, wat resulteerde in de identificatie van een bijdrage van ATS op de CLR tussen de 41% en de 90% in kinderen, afhankelijk van de f_u en $CL_{int,T}$ waardes. Wanneer er geen correctie voor de maturatie van ATS in het model aanwezig was en als de ontwikkeling van renale transporters minder was dan 20% van het niveau in de volwassenen waarde kon de CLR van de meerderheid van de geneesmiddelen niet goed voorspeld worden. Wanneer de ontwikkelingsfysiologie van secretie transporters niet meegenomen werd kon het niet op voorhand bepaald worden of de geschatte CLR waardes een accurate weergave gaven in kinderen jonger dan 2 jaar voor de onderzochte hypothetische geneesmiddelen.

Recentelijk heeft Cheung et al.² de wiskundige functies voor de ontwikkelingsfysiologie voor 8 renale transporters gerapporteerd, door middel van directe metingen van de eiwit expressie, specifiek voor elke transporter. Echter is het niet bekend in welke mate deze eiwit expressie overeenkomt met de ontwikkelingsfysiologie in vivo. De systematische analyse in hoofdstuk 5 kan helpen om deze vraag te beantwoorden door te bekijken bij welke geneesmiddelen de CLR voorspelling afhankelijk was van de ontwikkeling van een transporter. Deze geneesmiddelen kunnen dan gebruikt worden als een in vivo modelstof om de ontwikkelingsfysiologie beter te bestuderen. De meest geschikte modelstoffen zouden een $CL_{int,T}$ van 5–50 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ eiwit en middel tot hoge f_u moeten hebben in volwassenen ($f_u = 0.55–0.95$). Geneesmiddelen die voornamelijk door GF worden uitgescheiden of waarbij de $CL_{int,T}$ zo hoog is dat de renale bloedstroom de limitatie is zouden juist minder geschikt zijn in onderzoek naar de ontwikkelingsfysiologie.

In hoofdstuk 6 werd een gecombineerde populatie en fysiologisch-gebaseerde PK-modelaanpak (popPBPK) voorgesteld met als doel de ontogenie van transporters in vivo te bepalen op basis van concentratie-tijd data verzameld in kinderen. Om te differentiëren tussen GF en ATS werden PK-data gebruikt van twee modelmedicijnen die simultaan werden toegediend aan elke patient. Clavulaanzuur, voornamelijk geklaard door GF, en amoxicilline, voornamelijk geklaard door een combinatie van GF en ATS door OAT3. Door deze methode werd de in vivo OAT3 ontogeniefunctie bepaald. De ontogenie van OAT3 tussen 1 maand en 15 jaar bevond zich tussen 0.1 en 1 van de volwassen waarde, en bereikte de volwassen waarde bij 15 jaar. OAT3 levels bereikten de helft van de volwassen waarde rond de leeftijd van 7 maanden, zoals gekwantificeerd met een sigmoïdale functie gebaseerd op PNA (in weken), hetgeen in lijn was met eerdere bevindingen². Daarnaast werd de ontwikkelde ontogeniefunctie voor OAT3 toegevoegd aan een pediatrisch PBPK-model voor CLR en gebruikt om de CLR van andere OAT3 substraten (i.e. cefazoline, piperacilline) te schalen. Met de in vivo OAT3 ontogeniefunctie leverde het PBPK-gebaseerde model accurate CLR-voorspellingen voor cefazoline en piperacilline (percentuele vierkantswortel van de gemiddelde kwadratische fout van 21% en 12%). Dit type analyse kan gebruikt worden om de in vivo transporterontogenie van andere renale transporters te bepalen.

8.2 Conclusie

Het blijft uitdagend om PK in kinderen te voorspellen, in het bijzonder voor kinderen jonger dan 2 jaar. In dit proefschrift werden verschillende modelleer- en simuleertechnieken gebruikt om pediatrische dosering te ondersteunen wanneer klinische data beschikbaar zijn (populatie PK-modellen) of wanneer deze data niet beschikbaar zijn (PBPK-methoden). Gebaseerd op klinische data kunnen populatie PK-methoden doseeraanpassingen ondersteunen in kwetsbare pediatrische subpopulaties (i.e. neonaten die hypothermische behandeling ondergaan, of met PDA) op basis van de bepaalde CLR-waarden. In het geval dat PK-data schaars of afwezig zijn, kunnen pediatrische doses bepaald worden op basis van CLR-waarden die zijn verkregen met empirische methoden of met meer actuele PBPK-methoden, zoals geïllustreerd voor medicijnen die alleen worden geëlimineerd door GF. Huidige PBPK-modellen voor CLR bevatten zowel GF als ATS. Door een gevoeligheidsanalyse uit te voeren op dit gevestigde model, konden we de invloed van ontogenie van renale transporters op actieve tubulaire secretie kwantificeren voor een brede selectie van medicijnen met verschillende eigenschappen. Tot slot werd de informatie in het PBPK-model voor CLR verder uitgebreid door het te integreren met relevante klinische data (popPBPK). Met deze aanpak werden voorheen slecht gekarakteriseerde parameters en/of ontogenie-/maturatiefuncties bepaald op basis van in vivo verzamelde data. De resultaten in dit proefschrift kunnen de basis vormen voor vergelijkbare verkenningen om de overgebleven relevante processen voor CLR te ontrafelen en de relevante bevindingen te vertalen naar richtlijnen voor veilige en effectieve pediatrische medicijndosering.

