Universiteit
Leiden
The Netherlands

Virtual patient populations for quantitative pharmacology with its application in antibiotic treatment optimization

Guo, Y.

Citation
Guo, Y. (2026, September 11). *Virtual patient populations for quantitative pharmacology with its application in antibiotic treatment optimization*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4309451

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/1887/4309451

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

Chapter 8

Nederlandse samenvatting

Het gebruik van modelling en simulation (M&S) binnen de kwantitatieve farmacologie speelt een cruciale rol bij de geneesmiddelontwikkeling en het optimaliseren van behandelstrategieën. Binnen deze context vormt het kwantificeren van interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) een essentieel onderdeel. Interindividuele variabiliteit kan samenhangen met patiëntgebonden kenmerken (covariaten) waarvan de invloed met behulp van PK/PD-modellen kan worden gekwantificeerd. Daarnaast kunnen mechanistische modellen inzicht bieden in andere oorzaken van interindividuele variabiliteit in PK en PD. In dit proefschrift hebben wij systematische benaderingen ontwikkeld en toegepast voor het genereren van realistische virtuele patiëntenpopulaties (**Section I**). Daarnaast hebben wij onderzocht hoe mechanistische modellen kunnen worden gebruikt om fysiologische en microbiologische oorzaken van variabiliteit in PK en PD te ontrafelen, met als doel antibioticabehandelingen te optimaliseren (**Section II**).

Sectie I

Virtuele populaties die de verdeling en samenhang van patiëntcovariaten beschrijven worden steeds vaker toegepast in de kwantitatieve farmacologie. Recent is aangetoond dat copulamodellen een geschikte methode zijn voor het genereren van dergelijke populaties. Hierdoor ontstond de behoefte aan een gestandaardiseerd evaluatiekader om de ontwikkeling van copulas te stroomlijnen, de toepassing ervan te structureren, en de kwaliteit van copulamodellen te beoordelen. In Sectie I introduceren wij de theorie en implementatie van copulamodellen voor het genereren van virtuele populaties en evalueren wij hun effectiviteit bij het genereren van covariaatverdelingen.

In **Hoofdstuk 2** beschrijven wij een praktische leidraad voor de ontwikkeling van copulamodellen, met inbegrip van een nieuw ontwikkeld modelonafhankelijk validatiekader waarmee kan worden beoordeeld of virtuele populaties de werkelijke populatie adequaat weerspiegelen. Daartoe behandelen wij de theoretische basis van copulamodellen en ontwikkelen wij een gestandaardiseerde workflow voor de ontwikkeling, evaluatie en toepassing van deze modellen bij covariaatsimulaties. Daarnaast introduceren wij een nieuwe simulatiegebaseerde strategie om te beoordelen in hoeverre copulamodellen de marginale verdelingen en afhankelijkheidsstructuren van geobserveerde en gesimuleerde patiëntpopulaties adequaat kunnen karakteriseren. De ontwikkelde workflow omvat zowel visuele als kwantitatieve evaluatiemethoden op basis van dichtheidscurven en -contouren, marginale en afhankelijkheidsmaten, en visual predictive checks (VPC's), waaronder de donutVPC, waarvan de bijbehorende methoden in een openbaar beschikbaar R-pakket voor eindgebruikers zijn opgenomen. Tot slot bespreken wij belangrijke uitdagingen, zoals de toepassing van copulamoellen bij gemengde datatypen en datasets van beperkte omvang.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven wij de ontwikkeling van een copulagebaseerd virtueel populatiemodel op basis van gegevens uit de NHANES database voor volwassenen. Dit hoofdstuk illustreert een concrete praktische toepassing van copula's, van model-

ontwikkeling tot het delen van gegevens. De NHANES-dataset bevat zowel continue, binaire, en nominale covariaten. Deze gemengde data vormen een uitdaging, aangezien continue en discrete variabelen fundamenteel verschillen in de definitie van kansen en afhankelijk- heden. Het ontwikkelde copulamodel hebben wij beschikbaar gesteld via een webapplicatie waarmee nieuwe virtuele patiëntcohorten kunnen worden gegenereerd.

In **Hoofdstuk 4** richten wij ons op het modelleren van verdelingskenmerken van geneesmiddelmetaboliserende enzymen en transporters (DMET's). Wij vergelijken de multivariate normale verdeling (MVN) met twee alternatieven: een MVN-model met transformatie van de marginale verdelingen (transMVN) en copulamodellen. Wij tonen aan dat hepatische DMET-genexpressieprofielen uit de GTEx-database significant afwijken van modellen gebaseerd op een MVN, terwijl transMVN en copulamodellen deze profielen nauwkeuriger beschrijven. De integratie van deze modellen met PBPK workflows, en de impact van modelmisspecificatie worden geïllustreerd aan de hand van een casestudy voor selegiline. De voorspelde mediane klaring en AUC op basis van transMVN- en copulagebaseerde simulaties liggen dichter bij de waargenomen waarden dan de overeenkomstige voorspellingen van het MVN-model. Dit onderstreept het belang van flexibele alternatieven voor populatievoorspellingen met PBPK- en QSP-modellen.

Sectie II

Antibioticatherapie wordt in toenemende mate bemoeilijkt door antimicrobiële resistentie. In Sectie II richten wij ons op M&S gebaseerde strategieën voor de optimalisatie van antibioticatherapie bij bacteriële longinfecties en op het karakteriseren van factoren die de variabiliteit in PK en PD beïnvloeden.

In **Hoofdstuk 5** karakteriseren wij PD-relaties voor colistine en imipenem bij biofilm-geassocieerde P. aeruginosa-infecties. De ontwikkelde PD modellen beschrijven verminderde antibiotica-diffusie, tragere groei en een lagere gevoeligheid van resistente subpopulaties binnen biofilms. Wij koppelen deze PD-modellen aan gesimuleerde humane PK-profielen en laten zien dat er significante verschillen in behandeluitkomsten tussen planktonische en biofilm-geassocieerde bacteriën te verwachten zijn. Deze bevindingen benadrukken dat de bacteriële fenotype een cruciale determinant is voor de effectiviteit van antibioticatherapie, terwijl behandelingen in de klinische praktijk doorgaans zijn geoptimaliseerd voor bacteriën in de planktonische toestand.

Het bereiken van voldoende blootstelling op de infectielocatie is essentieel voor effectieve eradicatie. Dit is in het bijzonder relevant voor patiënten met cystische fibrose (CF) en bronchiëctasieën, bij wie een dikke mucuslaag in de luchtwegen de effectiviteit van behandelingen kan verminderen. In **Hoofdstuk 6** beschrijven wij een ruimtelijk PK/PD-model waarmee temporele en ruimtelijke concentratieprofielen in deze mucuslaag kunnen worden voorspeld. Wij vonden dat bij intraveneuze toediening de molecuulgrootte van een medicament een bepalende rol speelt. Kleine moleculen (straal < 1 nm) diffunderen vrij, terwijl grotere moleculen een verminderde

diffusie vertonen. Interacties tussen geneesmiddel mucine, een eiwit dat in mucus aanwezig is, hebben een beperktere invloed te hebben dan voorheen werd aangenomen. Door koppeling van dit ruimtelijke PK model aan een PD-model tonen wij aan dat de initiële bacteriële verdeling in de mucus de uitkomst van de behandeling beïnvloedt. Deze studie biedt een kwantitatief en mechanistisch inzicht in geneesmiddeldiffusie in de mucus van de luchtwegen en benadrukt het belang van ruimtelijke heterogeniteit in PK/PD relaties.

Concluderend heeft dit proefschrift nieuwe benaderingen ontwikkeld voor het genereren van realistische virtuele populaties en voor het gebruik van mechanistische M&S-strategieën om bronnen van variabiliteit in de behandeling met geneesmiddelen, en in het bijzonder antibiotica, te karakteriseren. De ontwikkelde methoden bieden een raamwerk dat kan worden uitgebreid naar andere patiëntpopulaties, therapeutische domeinen en modaliteiten binnen de geneesmiddelontwikkeling en de klinische zorg.