

Variabiliteit in farmacokinetiek van intraveneuze paracetamol bij gezonde ouderen

P.Mian ^{a*}, M.J. van Esdonk ^b, B.C.M. de Winter ^c, I. Spriet ^d, D. Tibboel ^e, M. Petrovic ^f, K. Allegaert ^{g,h} en B.C.P. Koch ^h

a Apotheker-klinisch farmacoloog/promovendus, afdeling kinderchirurgie en intensive care, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

b Promovendus, systems biomedicine and pharmacology, Leiden Academic Centre for Drug Research, Universiteit Leiden.

c Ziekenhuisapotheker, afdeling ziekenhuisfarmacie, Erasmus MC, Rotterdam.

d Ziekenhuisapotheker, afdeling klinisch farmacologie en farmacotheapie, UZ Leuven.

e Hoogleraar research intensive care op kinderleeftijd/kinderarts-intensivist, afdeling kinderchirurgie en intensive care, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

f Hoogleraar geriatrie/klinisch geriater, afdeling geriatrie, UZ Gent.

g Hoogleraar neonatale farmacologie, afdeling ontwikkeling en regeneratie, KU Leuven.

h Kinderarts-neonatoloog-klinisch farmacoloog, afdeling neonatologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

i Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, afdeling ziekenhuisfarmacie, Erasmus MC, Rotterdam.

* Correspondentie: Paola.Mian@mst.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Dit artikel is een ingekorte vertaling van: Mian P, van Esdonk MJ, Olkkola KT, de Winter BCM, Liukas A, Spriet I, et al. Population pharmacokinetic modelling of intravenous paracetamol in fit older people displays extensive unexplained variability. *Br J Clin Pharmacol*. 2018.

Citeer als: Mian P, van Esdonk MJ, de Winter BCM, Spriet I, Tibboel D, Petrovic M, Allegaert K, Koch BCP. Variabiliteit in farmacokinetiek van intraveneuze paracetamol bij gezonde ouderen. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2019;4:a1713.

Kernpunten

- De steady state-doelconcentratie ($C_{ss\text{-mean}}$) van 10 mg/L werd bereikt met toediening van 1000 mg intraveneuze paracetamol om de zes uur (9,2 mg/L), terwijl toediening van 1000 mg om de acht uur resulteerde in een veel lagere $C_{ss\text{-mean}}$ (7,2 mg/L) in de gemiddelde patiënt.
- Vanwege grote – onverklaarbare – interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek van paracetamol haalde een aanzienlijk deel van de gezonde ouderen de $C_{ss\text{-mean}}$ van 10 mg/L niet.

ABSTRACT

Variability in pharmacokinetics of intravenous paracetamol in healthy older people

BACKGROUND and OBJECTIVE

Paracetamol is the most used analgesic in older people. The physiological changes occurring with ageing influence the pharmacokinetics of paracetamol and its variability. A population pharmacokinetic analysis to describe the pharmacokinetics of intravenous paracetamol in fit older people was performed. Thereafter, simulations were conducted to illustrate target attainment and variability of paracetamol exposure following current dosing regimens (1000 mg q6h, q8h) using steady-state concentration ($C_{ss\text{-mean}}$) of 10 mg/L as target for effective analgesia.

DESIGN and METHODS

A population pharmacokinetic-analysis, using NONMEM 7.2, was performed based on 601 concentrations of paracetamol from 30 fit older people (median age = 77.3 years [61.8- 88.5], body weight = 79 kg [60-107]). All had received an intravenous paracetamol dose of 1000 mg – over 15 min – after elective knee surgery.

RESULTS

A two-compartment pharmacokinetic-model best described the data. Volume of distribution of paracetamol increased exponentially with body weight. Clearance was not influenced by any covariate. Simulations of the standardized dosing regimens resulted in a $C_{ss\text{-mean}}$ of 9.2 mg/L (q6h) and 7.2 mg/L (q8h). Variability in paracetamol pharmacokinetics resulted in a $C_{ss\text{-mean}}$ above 5.4 (q6h) and 4.1 mg/L (q8h) in 90%, and above 15.5 (q6h) and 11.7 mg/L (q8h) in 10% of the population.

CONCLUSION

The target concentration was achieved in the average patient with 1000 mg q6h, while q8h resulted in underdosing for the majority of the population. Due to large unexplained inter-individual variability in paracetamol pharmacokinetics a relevant proportion of the fit older people remained either under- or overexposed.

Inleiding

Wereldwijd is het aantal ouderen (leeftijd > 65 jaar) tussen 2000 en 2015 toegenomen met 48% [1]. De verwachting is dat het aantal van 962 miljoen ouderen in 2017, verder zal blijven toenemen naar respectievelijk 2,1 en 3,1 miljard in 2050 en 2100 [1]. Dit heeft tot gevolg

dat de prevalentie van ziektes en symptomen geassocieerd met een gevorderde leeftijd, waaronder pijn, zal toenemen.

Tot op heden wordt pijn bij ouderen vaak nog suboptimaal behandeld [2]. De meest gebruikte pijnstiller bij ouderen is paracetamol (*acetaminophen*) [3]. Een mogelijke reden voor het potentiële suboptimale effect van paracetamol bij ouderen is beïnvloeding van de farmacokinetiek van paracetamol door specifieke fysiologische factoren gerelateerd aan het ouder worden. Voorbeelden hiervan zijn toename van lichaamsvet en afname van nierfunctie, waardoor het verdelingsvolume en de klaring van paracetamol zouden kunnen afnemen [4].

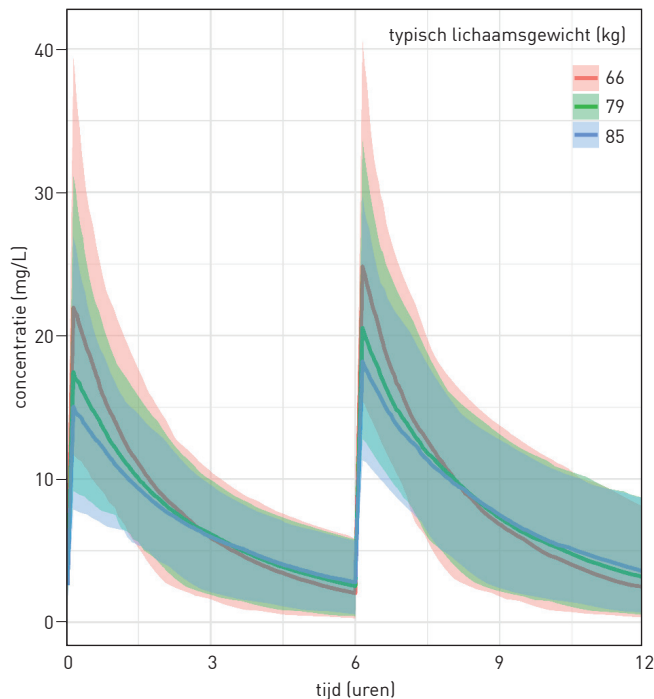
In geneesmiddelenonderzoek worden meestal geen ouderen geïncludeerd. Daarom zijn geneesmiddel-doseringen voor deze speciale populatie meestal gebaseerd op de ervaring van klinici, de mening van experts of de extrapolatie van resultaten van onderzoek uitgevoerd bij jongere, gezonde volwassenen. Dit heeft tot gevolg dat doseringen bij ouderen onvoldoende zijn onderzocht.

Intraveneuze paracetamol is op dit moment geregistreerd voor korte termijn pijnbehandeling met een dosis van 1000 mg om de zes uur (maximale dagdosering van 4000 mg) in volwassenen met een lichaamsgewicht van > 50 kg en een dosis van 15 mg/kg (maximale dagdosering van 60 mg/kg of 3000 mg) in volwassenen met een lichaamsgewicht ≤ 50 kg [5]. Omdat hoge leeftijd op zichzelf als een mogelijke risicofactor voor paracetamoltoxiciteit wordt gezien, wordt voorgesteld om de maximale dagdosering te beperken tot 3000 mg wanneer paracetamol langer dan 48 uur wordt gebruikt [6]. Hoewel ondersteunend bewijs voor deze doseringsbeperking in ouderen ontbreekt, wordt deze toch vaak toegepast in de klinische praktijk. In plaats van empirisch doseren zou er op een systematische manier inzicht verkregen moeten worden in de farmacokinetiek – en farmacodynamiek – in ouderen. Dit inzicht kan als basis dienen voor *evidence based* doseren.

Eerder onderzoek liet zien dat de farmacokinetische parameters verdelingsvolume en klaring respectievelijk 22,9 en 45,7% lager zijn in gezonde ouderen vergeleken met jongvolwassenen [4]. Aangezien dit onderzoek hoge variabiliteit liet zien in farmacokinetiek tussen fitte ouderen onderling, ontstaat de vraag op welke manier dit de blootstelling aan – en daardoor de efficiëntie van – paracetamol beïnvloedt en of er een reden is om de paracetamoldoseringen aan te passen.

Het doel van dit onderzoek was het bestuderen van de farmacokinetiek en de bijbehorende variabiliteit van intraveneuze paracetamol in gezonde ouderen. Simulaties werden vervolgens uitgevoerd met de doseervoorschriften die op dit moment worden toegepast in de klinische praktijk (1000 mg om de zes en acht uur) om, met 10 mg/L als *steady state*-doelconcentratie ($C_{ss\text{-mean}}$) voor pijnbestrijding, het bereiken van de $C_{ss\text{-mean}}$ en de variabiliteit van paracetamol in gezonde ouderen te illustreren.

Figuur 1 Concentratie-tijdprofiel van 1000 mg intraveneus toegediende paracetamol om de zes uur



* De profielen zijn bepaald voor een typisch individu met een lichaamsgewicht van 66 kg (rood), 79 kg (groen) en 85 kg (blauw) met het bijbehorende 95%-voorspellingsinterval.

Methoden

Patiënten

Voor deze farmacokinetische analyse werden paracetamol-concentraties van een reeds eerder gepubliceerde observationele studie gebruikt [7]. Het onderzoek was goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Turku Universiteitsziekenhuis, Turku, Finland. Alle patiënten gaven *informed consent*.

In dit onderzoek werden 30 gezonde ouderen geïncludeerd (mediane leeftijd = 77,3 jaar met spreiding = 61,8-88,5, gewicht = 79 kg [60-107]), die een electieve knieprothese-operatie ondergingen. Als onderdeel van het postoperatieve pijnprotocol werd een eenmalige dosering van 1000 mg intraveneuze paracetamol toegediend gedurende 15 minuten. Voor de bepaling van paracetamolconcentraties werden er gemiddeld 22 veneuze bloedmonsters per patiënt afgenomen.

Farmacokinetisch model

De farmacokinetische analyse werd uitgevoerd met behulp van de *non-linear mixed effect modelling*-software NONMEM 7.2. De invloed van de volgende patiënt-karakteristieken (covariaten) op de farmacokinetische

parameters werd onderzocht: lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht, creatinineconcentratie en creatinineklaring (uitgedrukt als *modification of diet in renal disease*, MDRD). Het farmacokinetisch model werd gevalideerd met een niet-parametrische *bootstrap*-analyse en *visual predictive checks* (VPC).

Simulaties

De twee doseringsvoorschriften (1000 mg om de zes en acht uur) werden gesimuleerd gedurende een periode van 48 uur. Voor elk gesimuleerd concentratie-tijdprofiel werd de $C_{ss\text{-mean}}$ berekend op basis van de laatst gesimuleerde *area under the curve* gedeeld door het doseerinterval. Daarnaast werd voor elk concentratie-tijdprofiel het 10^e, 25^e, 50^e, 75^e en 90^e C_{ss} -percentiel berekend.

Resultaten

Farmacokinetisch model

De concentratie-tijdprofielen van paracetamol bij ouderen werden het best beschreven met behulp van een twee-compartimentenmodel. Het centrale verdelingsvolume van paracetamol bleek sterk gecorreleerd te zijn

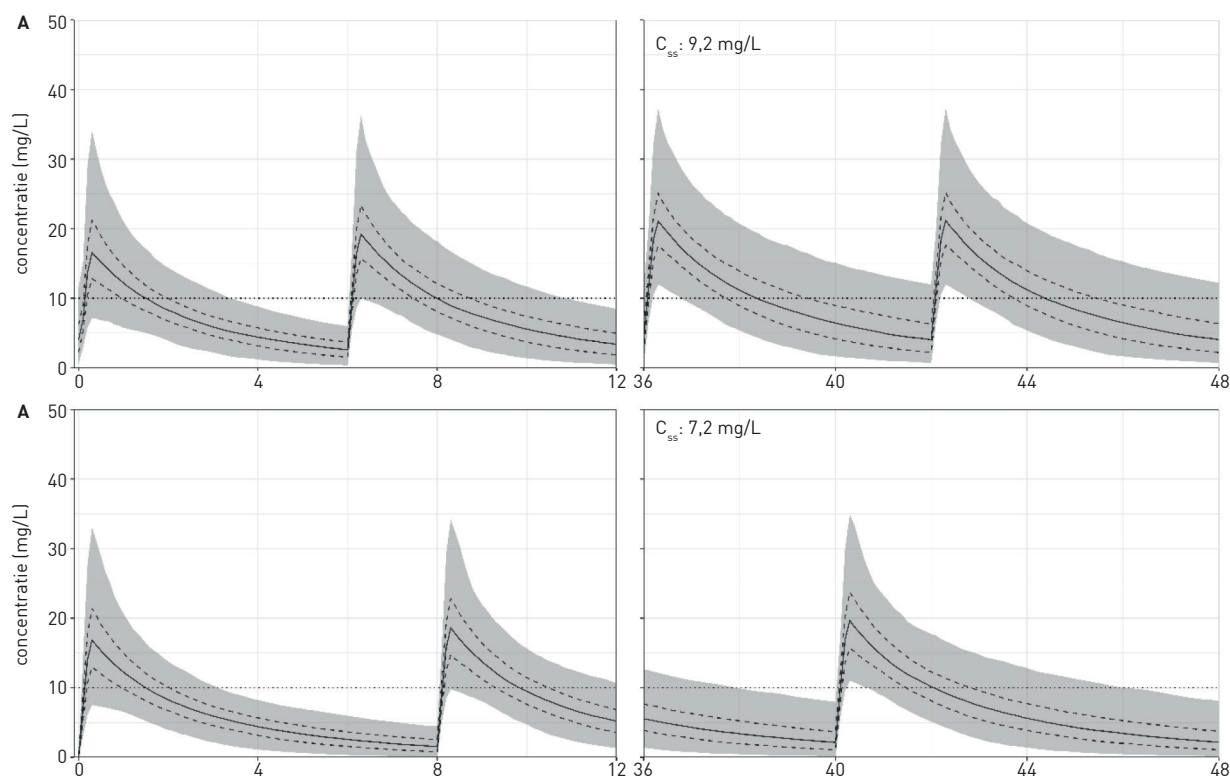
aan lichaamsgewicht. Deze relatie was niet lineair en kon het best worden beschreven met een allometrische vergelijking waarin het lichaamsgewicht is genormaliseerd naar 79 kg (het mediane gewicht in de studiepopulatie; verdelingsvolume_{centraal} (L) = $(5,15 * ((BW/79) ** 34,9) + 30,3)$). Dit betekent dat het centraal verdelingsvolume varieerde van 44,9 L voor een patiënt van 69 kg tot 64 L voor een patiënt van 85 kg.

Voor de overige farmacokinetische parameters werd geen significante invloed van een van de patiënt-karakteristieken gevonden. De resultaten van het uiteindelijke farmacokinetisch model staan weergegeven in tabel 1. De *bootstrap*-analyse en VPC bevestigden de stabiliteit en accuraatheid van het model (gegevens niet weergegeven).

Simulaties

Zoals hierboven beschreven, was lichaamsgewicht het meest voorspellend voor het centrale verdelingsvolume van paracetamol. Vanwege de resterende grote overlap in interindividuele variabiliteit tussen patiënten met een lichaamsgewicht van 66 tot 85 kg bleek stratificatie in de simulatie op lichaamsgewicht niet relevant (figuur 1).

Figuur 2 Concentratie-tijdprofielen na een dosering van 1000 mg om de zes uur (A) en om de acht uur (B)



Links en rechts staan respectievelijk de eerste en laatste twaalf uur van de doseringsperiode op basis van het farmacokinetisch model.

De zwarte lijn is de mediaan bereikte concentratie, de zwarte stippellijn is het 25-75%-voorspellingsinterval, de grijze gebieden representeren het 95%-voorspellingsinterval van de simulaties. De zwarte stippellijn is de doelconcentratie voor pijnstilling van 10 mg/L.

C_{ss}: *steady state*-concentratie.

Tabel 1 Farmacokinetische parameters van paracetamol bij gezonde ouderen

Populatie parameters	Parameterwaarden (RSE%) [<i>shrinkage</i> %]
$V_{\text{centraal}} = (\theta 1 * ((BW/79)** \theta 2) + \theta 3)$	
• $\theta 1$ (L/79 kg)	20 (11,2)
• $\theta 2$ (L/79 kg)	5,15 (8,9)
• $\theta 3$ (L/79 kg)	34,9 (9,9)
V_{perifeer} (L)	30,3 (35)
Q (L/uur)	3,54 (28,2)
CL (L/uur)	17 (6,4)
Interindividuele variabiliteit ($\omega 2$)	
• $\omega 2 V_{\text{centraal}}$	0,0976 (31,5) [0]
• $\omega 2 V_{\text{perifeer}}$	1,38 (49,8) [1]
• $\omega 2 Q$	2,01 (39,3) [29]
• $\omega 2 CL$	0,113 (24) [12]
Intra-individuele variabiliteit ($\sigma 2$)	
• $\sigma 2$ proportionele fout bloedmonsters genomen tijdens infusie	0,165 (37,3) [2]
• $\sigma 2$ proportionele fout bloedmonsters genomen na infusie	0,0068 (16,7) [10]
RSE: residuele standaardfout, $V_{\text{centraal/perifeer}}$: centraal of perifeer verdelingsvolume van paracetamol, θ : theta, BW: lichaamsgewicht, Q: intercompartimentele klaring tussen V_{centraal} en V_{perifeer} CL: klaring van paracetamol.	

Bij simulaties met de huidige klinische doseer-voorschriften (1000 mg om de zes en acht uur; figuur 2) werd na toediening een $C_{\text{ss-mean}}$ van 9,2 en 7,2 mg/L bereikt. Tabel 2 toont de bereikte $C_{\text{ss-mean}}$ voor 10, 25, 50, 75 en 90% van de populatie. Variabiliteit binnen de populatie resulteerde erin dat respectievelijk 90% van de populaties boven 5,4 mg/L en 4,1 mg/L en 10% boven 15,5 mg/L en 11,7 mg/L vielen. Wanneer naar het behalen van de $C_{\text{ss-mean}}$ met de huidige doseer-voorschriften werd gekeken, resulteerde toediening van 1000 mg om de zes uur in het bereiken van de $C_{\text{ss-mean}}$ van 10 mg/L voor de

gemiddelde patiënt, terwijl toediening van 1000 mg om de acht uur resulteerde in een $C_{\text{ss-mean}}$ ver beneden deze doelconcentratie.

Beschouwing en conclusie

In deze studie werd de farmacokinetiek en de bijbehorende variabiliteit van intraveneuze paracetamol bij gezonde ouderen bestudeerd. Lichaamsgewicht bleek het meest voorspellend voor het centrale verdelingsvolume van paracetamol. Een groot deel van de interindividuele variabiliteit bleef echter onverklaard. Simulaties met de huidige doseer-voorschriften (1000 mg om de zes en 1000 mg om de acht uur) resulteerden in een $C_{\text{ss-mean}}$ van respectievelijk 9,2 mg/L en 7,2 mg/L. Gesteld kan worden dat met 1000 mg om de zes uur de doelconcentratie voor de gemiddelde patiënt werd bereikt, terwijl met 1000 mg elke acht uur de doelconcentratie niet werd bereikt. Vanwege een grote (onverklaarbare) interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek, bereikte een groot deel van de gezonde ouderen de gewenste doelconcentratie niet.

Het beschreven farmacokinetisch model toonde grote variabiliteit. Behalve het effect van lichaamsgewicht op het centraal verdelingsvolume kon de variabiliteit in deze analyse niet worden verklaard door andere patiëntkenmerken (covariaten). Het identificeren van additionele covariaten, indien aanwezig, is nodig om de individuele dosis van paracetamol in deze zeer heterogene populatie te optimaliseren. Het gebrek aan covariaten in dit onderzoek zou te wijten kunnen zijn aan de exclusiecriteria

Tabel 2 Steady state-concentraties bereikt voor intraveneuze paracetamol in gezonde ouderen na dosering van 1000 mg om de zes en acht uur

	C_{ss} (mg/L)				
	(personen boven gemiddelde concentratie)				
	10%	25%	50%	75%	90%
1000 mg om de 6 uur	15,5	12,4	9,2	7,4	5,4
1000 mg om de 8 uur	11,7	9,4	7,2	5,4	4,1

De concentratie-tijdprofielen van bovenstaande doseringen in gezonde ouderen zijn weergegeven in figuur 2.

C_{ss} : steady state-concentratie.

binnen deze studieopzet of het beperkt aantal patiënten (n = 30). Toekomstige onderzoeken zouden daarom naast meer patiënten ook een meer heterogene populatie – hogere leeftijd, comedicatie, comorbiditeiten – moeten includeren.

Wat betreft de simulaties met de huidige doseervoorschriften werd een *steady state*-concentratie van 10 mg/L gebruikt als doelconcentratie voor pijnbestrijding. Er moet echter opgemerkt worden dat, hoewel dit een adequaat doel is bij kinderen [8], deze niet gevalideerd is in ouderen. De afgelopen jaren is veel ervaring opgedaan met de doseervoorschriften van 1000 mg die om de zes of acht uur worden toegediend. Deze doseringen lijken in de huidige klinische praktijk goed te worden getolereerd. Deze studie toont aan dat met 1000 mg om de zes uur de doelconcentratie voor de gemiddelde patiënt werd bereikt, terwijl deze met 1000 mg om de acht uur ver onder de doelconcentratie bleef. Vanwege een grote (onverklaarbare) variabiliteit in farmacokinetiek bereikt een groot deel van de gezonde ouderen de gewenste doelconcentratie niet. In het algemeen zouden we willen stellen dat de toediening van een hogere dagelijkse dosis zou kunnen resulteren in een betere pijnbestrijding. Dit duidelijk dosisafhankelijke centraal antinociceptieve effect van paracetamol wordt in de literatuur ondersteund in jongvolwassenen [9]. Bovendien heeft het bereiken van de optimale doelconcentratie met de exacte dosis paracetamol als extra voordeel dat het additionele opioïdengebruik mogelijk kan worden verminderd.

Naast het feit dat bij het doseren van paracetamol de juiste doelconcentratie bereikt moet worden, moet de veiligheid ook in acht worden genomen. Vanwege zorgen rondom de veiligheid van paracetamol wordt een dosering van 1000 mg om de acht uur toegepast in ouderen in de klinische praktijk. Hepatotoxiciteit kan een groot probleem zijn bij paracetamolgebruik, aangezien een van de routes betrokken bij paracetamol metabolisme – cytochroom

P-450 (CYP)2E1-gemedieerd – resulteert in de (mogelijk) toxische metaboliet N-aceyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) [10,11]. Wanneer 1000 mg om de zes uur wordt toegediend in plaats van om de acht uur, zal de blootstelling aan NAPQI bijgevolg hoger zijn. In de huidige literatuur wordt echter gerapporteerd dat de fractie van de metabolieten gevormd via de CYP2E1-gemedieerde route onveranderd lijkt te zijn in ouderen in vergelijking met jongvolwassenen [12]. Vanwege de grote resterende onverklaarbare variabiliteit kan dit echter voor een bepaald deel van de ouderen nog steeds een probleem zijn. Met de huidige analyse kan deze patiëntengroep niet geïdentificeerd worden, omdat er geen informatie beschikbaar was over de fractie van paracetamol omgezet naar al haar metabolieten en ook geen informatie over onveranderde leverparameters. Aangezien hepatotoxiciteit ook gerapporteerd is bij normale doseringen van paracetamol in jongvolwassenen, zou toekomstig onderzoek gericht moeten zijn op het gelijktijdig onderzoeken van zowel farmacokinetiek als veiligheid. Er moet echter opgemerkt worden dat tot op heden geen normaalwaarden beschikbaar zijn van de metabolieten van paracetamol, wat het doen van uitspraken over eventueel verhoogde waarden bemoeilijkt.

We concluderen dat met de toediening van 1000 mg om de zes uur de doelconcentratie voor de gemiddelde patiënt werd bereikt, terwijl de concentratie met 1000 mg iedere acht uur ver onder het doel bleef. Vanwege een grote (onverklaarbare) variabiliteit in farmacokinetiek bereikt een groot deel van de gezonde ouderen de gewenste doelconcentratie niet. Verder onderzoek naar de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid is nodig voor de aanbeveling of aanscherping van doseringsvoorschriften bij deze leeftijdsgroep. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.