

**Midazolam in Kombination mit Fentanyl zur
Analgesedierung pädiatrischer Intensivpatienten:
eine populationspharmakokinetische Untersuchung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
an der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie

der Universität Hamburg

vorgelegt von

Maria Katharina Schultze-Florey

Hamburg 2018

Gutachter: PD Dr. Claudia Langebrake

Prof. Dr. Sebastian G. Wicha

Datum der Disputation: 7. September 2018

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	IX
Zusammenfassung	1
Abstract.....	3
1 Einleitung	5
1.1 Pharmakokinetik	6
1.1.1 Pharmakokinetische Besonderheiten von Kindern	7
1.2 Midazolam.....	8
1.2.1 Pharmakokinetik von Midazolam.....	9
1.3 Fentanyl.....	10
1.3.1 Pharmakokinetik von Fentanyl.....	10
1.3.2 Pharmakokinetische Interaktion zwischen Midazolam und Fentanyl....	11
1.4 Populationspharmakokinetik	12
2 Zielsetzung	15
3 Methoden	17
3.1 Studiendesign.....	17
3.1.1 Probenentnahmen	17
3.1.2 Datenerhebung	18
3.2 Pharmakokinetische Auswertung.....	21
3.2.1 Basismodell	22
3.2.2 Kovariatenmodell.....	24
3.2.3 Modellevaluierung	29
3.2.4 Auswertung des Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam.....	32
3.2.5 Einbindung des Metaboliten in das Midazolam-Modell	32
4 Ergebnisse	35
4.1 Studienpopulation.....	35
4.1.1 Dosierungen und Serumkonzentrationen	36
4.1.2 Laborparameter	38
4.1.3 Sedierungstiefe	39
4.1.4 Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	40
4.1.5 Beatmung.....	40
4.1.6 Entzugserscheinungen	41
4.2 Midazolam-Modell	41
4.2.1 Basismodell	41
4.2.2 Kovariatenmodell.....	42
4.2.3 Modellevaluierung	48
4.3 1'-Hydroxymidazolam/Midazolam-Verhältnis	52

4.4	Einbindung des Metaboliten im Midazolam-Modell	53
4.4.1	Basismodell.....	53
4.4.2	Kovariatenmodell	53
4.4.3	Modellevaluierung.....	55
4.5	Fentanyl-Modell.....	59
4.5.1	Basismodell.....	59
4.5.2	Kovariatenmodell	59
4.5.3	Modellevaluierung.....	62
5	Diskussion.....	67
5.1	Studiendesign und Studienpopulation	67
5.1.1	Dosierungen und Serumkonzentrationen	68
5.1.2	Sedierungstiefe.....	68
5.1.3	Entzugserscheinungen.....	69
5.2	Populationspharmakokinetische Auswertung.....	70
5.3	Midazolam-Modell.....	72
5.3.1	Basismodell.....	72
5.3.2	Kovariatenmodell	74
5.4	1'-Hydroxymidazolam/Midazolam-Verhältnis.....	81
5.5	Einbindung des Metaboliten im Midazolam-Modell	81
5.6	Fentanyl-Modell.....	83
5.6.1	Basismodell.....	83
5.6.2	Kovariatenmodell	85
6	Ausblick	91
	Literaturverzeichnis.....	93
	Abbildungsverzeichnis.....	103
	Tabellenverzeichnis	105
	Anhang	107
	A Comfort-B-Skala	109
	B Kovariaten.....	110
	C Midazolam-Modell.....	112
	C.1 Basismodell für Midazolam im reduzierten Datensatz.....	112
	C.2 Skalierungsmodelle für Midazolam im reduzierten Datensatz.....	112
	C.3 Kovariatenstatistik im reduzierten Midazolam-Datensatz	113
	C.4 NPDE des Midazolam-Modells mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4- Induktion	114
	C.5 Code des finalen Midazolam-Modells	115
	C.6 Code des finalen Midazolam-Modells mit Einbindung des Metaboliten.....	117

D	Fentanyl-Modell	119
D.1	Patientencharakteristika im Fentanyl-Datensatz	119
D.2	Kovariatenstatistik im Fentanyl-Datensatz.....	120
D.3	Alternative Skalierungsmodelle für Fentanyl	120
D.4	Code des finalen Fentanyl-Modells	121
E	Auflistung der verwendeten Gefahrenstoffe nach GHS	123
	Eidesstattliche Versicherung.....	127

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1OHMDZ	1'-Hydroxymidazolam
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CL	Clearance
Comfort-B-Skala	<i>comfort behaviour</i> -Skala
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
CRP	C-reaktives Protein
CV	<i>coefficient of variation</i> (Variationskoeffizient)
CWRES	<i>conditional weighted residuals</i> (konditionelle, gewichtete Residuen)
CYP	Cytochrom-P450
dOFV	Differenz von zwei OFV (<i>objective function values</i>)
DV	<i>dependent variable</i> (abhängige Variable), in diesem Kontext die gemessene Serumkonzentration
ECV	<i>extracellular volume</i> (extrazelluläres Volumen)
FFM	fettfreie Masse
FM	Fettmasse
FOCE+I	<i>first-order conditional estimation</i> -Methode mit Interaktion
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i> (Gamma-Aminobuttersäure)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HFO	Hochfrequenz-Oszillation
HT	<i>height</i> (Körpergröße)
IIV	interindividuelle Variabilität
INR	<i>international normalised ratio</i>
IOV	<i>inter-occasion-Variabilität</i> (intraindividuelle Variabilität)
IPRED	<i>individual predictions</i> (individuelle Vorhersagen)

LBW	<i>lean body weight</i> (Magermasse)
LC-MS	<i>liquid chromatography-mass spectrometry</i> (Flüssigchromatografie mit Massenspektrometrie-Kopplung)
MDZ	Midazolam
MF	metabolisierte Fraktion
NLME	<i>nonlinear mixed effects</i>
NONMEM	<i>nonlinear mixed effects modelling</i>
NPDE	<i>normalised prediction distribution errors</i>
OFV	<i>objective function value</i>
PD	<i>prediction discrepancies</i>
PDE	<i>prediction distribution errors</i>
PELOD-2-Score	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2-Score</i>
PMA	postmenstruelles Alter
popPK	Populationspharmakokinetik
PRED	<i>population predictions</i> (Populationsvorhersagen)
PsN	<i>Perl-speaks-NONMEM</i>
Q	interkompartimentelle Clearance
Q-Q-Diagramme	Quantil-Quantil-Diagramme
RSE	<i>relative standard error</i> (relativer Standardfehler)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SF	Speicherfett
SIMV	synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
V	Verteilungsvolumen
V1	zentrales Verteilungsvolumen
V2	peripheres Verteilungsvolumen
VPC	<i>visual predictive checks</i>
WAT-1	<i>Withdrawal Assessment Tool-1</i>
WT	<i>weight</i> (Körpergewicht)

ZUSAMMENFASSUNG

Die Analgosedierung ist ein wichtiges Element der intensivmedizinischen Behandlung, um Schmerz- und Angstfreiheit der Patienten zu erzielen. Die Dosierung der Analgetika und Sedativa sollte dabei so hoch wie nötig und so niedrig wie möglich sein, um trotz Erreichens der Therapieziele unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Komplikationen zu vermeiden. Sowohl kritisch kranke Patienten als auch Kinder weisen häufig eine veränderte Pharmakokinetik auf. Trotz des verbreiteten Einsatzes der Arzneistoffe Midazolam und Fentanyl zur Langzeitanalgosedierung pädiatrischer Intensivpatienten ist deren Pharmakokinetik in diesem Patientenkollektiv bisher wenig untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Populationspharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl in Kombination bei pädiatrischen Intensivpatienten zu untersuchen. Im Fokus standen dabei die Identifizierung und Quantifizierung möglicher Einflussfaktoren auf die pharmakokinetischen Parameter, auch im Hinblick auf eine mögliche Interaktion zwischen Midazolam und Fentanyl durch CYP3A4-Hemmung, auf die eine Untersuchung bei erwachsenen Patienten hindeutete.

Zu diesem Zweck wurde eine prospektive Beobachtungsstudie auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die Midazolam und Fentanyl zur Analgosedierung erhielten und voraussichtlich 3 Tage oder länger beatmet wurden. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 21 Patienten im Alter von 0,5 bis 13 Jahren, die hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen und Organinsuffizienzen ein breites Spektrum repräsentierten. Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam und Fentanyl erfolgten einmal täglich und zusätzlich in der Auswaschphase von Midazolam zum Zeitpunkt des Absetzens, 1, 2 und 4 Stunden nach Absetzen sowie vor der Extubation. Die Serumkonzentrationen wurden mittels Flüssigchromatografie mit Massenspektrometrie-Kopplung bestimmt.

Die populationspharmakokinetische Auswertung erfolgte mit nichtlinearen Regressionsmethoden unter Berücksichtigung gemischter Effekte mit Hilfe der Software NONMEM. Getestet wurden Ein- und Zwei-Kompartiment-Modelle sowie verschiedene Skalierungsmodelle, um dem Wachstum und der Entwicklung von Kindern Rechnung zu tragen. Als Kovariaten wurde der Einfluss von Bilirubin, ALAT, ASAT, INR, glomerulärer Filtrationsrate, Albumin, dem Mortalitätsscore PELOD-2 und der Komedikation auf die pharmakokinetischen Parameter untersucht.

Zur Beschreibung der Pharmakokinetik von Midazolam wurde ein Ein-Kompartiment-Modell mit proportionalem und additivem Fehlermodell für die Residualvariabilität und interindividueller Variabilität auf Clearance und Verteilungsvolumen entwickelt. Die allometrische Skalierung erfolgte auf das Körpergewicht; ein Einfluss der Maturation auf die Midazolamclearance zeigte sich in den Daten nicht. Für die

Clearance von Midazolam stellten Bilirubin als Parameter für die Leberfunktion sowie die Komedikation mit Fentanyl weitere signifikante Kovariaten dar ($p < 0,01$). Im finalen Midazolam-Modell verblieben eine große interindividuelle Variabilität und Residualvariabilität. Der aktive Metabolit 1'-Hydroxymidazolam wurde unter Fixierung der Modellparameter für Midazolam in das Modell integriert und dessen Bildungsrate und Verteilungsvolumen aus der Clearance bzw. dem Verteilungsvolumen von Midazolam abgeleitet. Die interindividuelle Variabilität und die Residualvariabilität lagen für den Metaboliten deutlich höher als für Midazolam. Außer dem Körpergewicht konnten keine signifikanten und klinisch plausiblen Kovariaten auf die Clearance des Metaboliten identifiziert werden.

Für Fentanyl wurde ein Zwei-Kompartiment-Modell mit proportionalem Fehlermodell für die Residualvariabilität und interindividueller Variabilität auf die Clearance entwickelt, allerdings war die Abschätzung der pharmakokinetischen Parameter des peripheren Kompartiments mit großer Unsicherheit behaftet. Neben der körperrgewichtbezogenen Skalierung der pharmakokinetischen Parameter wurden der INR-Wert und die glomeruläre Filtrationsrate als signifikante Kovariaten auf die Fentanylclearance in das Modell eingeschlossen ($p < 0,01$). Dadurch konnte die interindividuelle Variabilität reduziert werden, jedoch blieb auch in diesem Modell eine hohe Residualvariabilität bestehen.

Limitierend stellten sich in dieser Untersuchung die geringe Anzahl der Patienten und deren Heterogenität dar, was insbesondere bei der Entwicklung der Kovariatenmodelle zu Verzerrungen geführt haben könnte. Aufgrund der Limitationen sowie der großen verbliebenen Variabilitäten eignen sich die entwickelten Modellen nicht für die Vorhersage von Dosierungen. Hierfür wären Untersuchungen an deutlich größeren Populationen notwendig. Dennoch liefern die Ergebnisse wichtige Hinweise auf den Einfluss von Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl und legen eine mögliche pharmakokinetische Interaktion zwischen diesen Arzneistoffen nahe. Die beschriebenen Einflussfaktoren im Verlauf der Analgosedierung im Zusammenspiel mit pharmakodynamischen Effekten bei der Dosierung zu berücksichtigen, könnte dazu beitragen, einer Kumulation der Arzneistoffe und damit unerwünschten Wirkungen vorzubeugen.

ABSTRACT

Analgesedation represents a central therapeutic element of intensive care treatment to alleviate pain and prevent anxiety. The dose of analgesics and sedatives should be as high as needed to achieve these therapeutic goals, but as low as possible to avoid adverse drug events and complications. Pharmacokinetics are often altered in both critically ill patients and children. Despite the frequent use of midazolam and fentanyl for long-term analgesedation of paediatric intensive care patients, only limited data is available on pharmacokinetics in this population.

This thesis investigated the population pharmacokinetics of midazolam and fentanyl in combination in paediatric intensive care patients, with a particular focus on the identification and quantification of covariates influencing the pharmacokinetic parameters. A potential interaction between midazolam and fentanyl due to CYP3A4 inhibition, as suggested by adult data, was also considered.

For this purpose, a prospective, observational trial was conducted in the paediatric intensive care unit of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf. Patients receiving midazolam and fentanyl who were expected to be mechanically ventilated for at least 3 days were enrolled in the study. The study population comprised 21 patients aged 0.5 to 13 years, presenting a broad spectrum of diseases and organ insufficiencies. Blood samples for the determination of serum concentrations of midazolam, 1'-hydroxymidazolam and fentanyl were collected once daily. Additionally, blood samples were taken during wash-out periods of midazolam at discontinuation of midazolam infusion, 1, 2 and 4 hours post-discontinuation and before extubation. Samples were analysed with liquid chromatography/mass spectrometry.

The pharmacokinetic analysis was performed with nonlinear mixed effects regression methods using the software NONMEM. One- and two-compartment models were tested as well as different scaling models to account for growth and development. Covariate effects of bilirubin, ALAT, ASAT, INR, glomerular filtration rate, albumin, mortality score PELOD-2 and co-medication on pharmacokinetic parameters were tested.

Midazolam pharmacokinetics were best described by a one-compartment model with a proportional and additive residual error model and interindividual variability on clearance and volume of distribution. Allometric scaling of body weight was added, but the data revealed no influence of maturation on midazolam clearance. Further significant covariates on midazolam clearance were bilirubin, as a parameter for liver function, and co-medication with fentanyl ($p < 0.01$). In the final model, substantial interindividual and residual variability remained. The active metabolite 1'-hydroxymidazolam was integrated into the midazolam model by fixing the midazolam model parameters. The rate of metabolite formation and its volume of

distribution were deduced from midazolam clearance and volume of distribution respectively. Interindividual and residual variability of metabolite clearance were considerably higher than for midazolam. Apart from body weight, no further significant and clinically plausible covariates on clearance of the metabolite were identified.

For fentanyl, a two-compartment model with a proportional error model for residual variability and interindividual variability on clearance was developed. However, the precision of the parameter estimates related to the peripheral compartment was low. Besides allometric scaling of body weight, INR and glomerular filtration rate were included as significant covariates ($p < 0.01$), which reduced interindividual variability – though a large residual variability remained in the final model.

Limiting factors in this investigation included low patient numbers and patient heterogeneity, which might have biased the analysis, especially regarding the development of covariate models. Given these limitations and the large remaining variabilities, the developed models are unsuitable for the prediction of dosing regimens; this would require the pharmacokinetics to be investigated in much larger populations. Nevertheless, the results provide important evidence on the influence of liver and renal function on the pharmacokinetics of midazolam and fentanyl, and of a potential pharmacokinetic interaction between these drugs. Taking into account the outlined factors influencing pharmacokinetics, together with pharmacodynamic effects, could contribute to preventing accumulation and adverse drug events when administering midazolam and fentanyl.

1 EINLEITUNG

Kritisch kranke, also potentiell lebensbedrohlich erkrankte Patienten bedürfen einer Vielzahl diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Die Behandlung von Schmerzen (Analgesie) und die Dämpfung des Bewusstseins (Sedierung) spielen dabei eine wichtige Rolle. Die Analgosedierung zielt darauf ab, den Patienten Schmerzen und Ängste zu nehmen und sie von den Stressoren abzuschirmen, denen sie durch die Grunderkrankung selbst und die intensivmedizinische Behandlung ausgesetzt sind. Für maschinell beatmete Patienten ist die Sedierung zumeist erforderlich, um eine Toleranz der Beatmung zu erreichen. Darüber hinaus ermöglicht sie die Durchführung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Die Dämpfung des Bewusstseins durch die Sedierung und die damit verbundene Amnesie schützen die Patienten vor der Erinnerung an unangenehme Erlebnisse. Weitere Vorteile der Sedierung bestehen in der Reduktion der Stoffwechselrate und des Sauerstoffbedarfs sowie in der Vermeidung einer versehentlichen Extubation durch den Patienten selbst.^{1,2}

Demgegenüber stehen einige problematische Aspekte der Analgosedierung. Arzneistoffe zur Analgosedierung führen nach verlängerter Gabe zur Toleranzentwicklung. Toleranz bezeichnet in diesem Kontext die Abnahme der Wirkung im Laufe der Zeit. Dadurch werden im Verlauf höhere Dosierungen benötigt, um dieselbe Wirkung zu erzielen.³ Die kontinuierliche Gabe von Sedativa kann die Dauer der Beatmung verlängern und damit das Risiko für beatmungsassoziierte Komplikationen wie beispielsweise Pneumonien erhöhen.⁴ Beim Absetzen von Arzneistoffen zur Analgosedierung kommt es häufig zu Entzugserscheinungen, weshalb die Dosierung langsam und schrittweise reduziert werden sollte.^{5,6} Die Symptome des Entzugs sind vielfältig: Sie können unter anderem als gastrointestinale Beschwerden, Tremor, motorische und psychische Unruhe, Nervosität, Ängstlichkeit, Anspannung, Schreckhaftigkeit, Schlaflosigkeit, Schwitzen, Gähnen, Bluthochdruck, gesteigerte Atemfrequenz und erhöhte Körpertemperatur auftreten. Auch das Auftreten von Delirien kann damit verbunden sein.^{3,7} Vor diesem Hintergrund gilt es, die Dosierung der Analgetika und Sedativa für den individuellen Patienten so hoch wie nötig, jedoch so gering wie möglich zu wählen.⁶

Für kritisch kranke Kinder jenseits des Neugeborenenalters werden zur kontinuierlichen Analgosedierung am häufigsten Midazolam und die Opioiden Fentanyl und Morphin eingesetzt und empfohlen.^{6,8} Diese können durch weitere Sedativa wie beispielsweise Chloralhydrat, Ketamin, Clonidin, Dexmedetomidin, Propofol zur kurzfristigen Anwendung und Nicht-Opioidanalgetika ergänzt werden.⁶

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wird gemäß Leitlinien und hausinterner Richtlinien zur Langzeitanalgesedierung von Kindern die Kombination aus Midazolam und Fentanyl als kontinuierliche Infusion eingesetzt.⁶ In der Absetzphase

erfolgt eine schrittweise Reduktion der Dosis. Nach Absetzen von Midazolam wird zur Überbrückung bis zur Extubation gegebenenfalls kurzzeitig Propofol eingesetzt.

1.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik befasst sich mit den Prozessen, denen ein Arzneistoff nach Applikation im Organismus unterliegt. Im Falle einer intravenösen Gabe beinhalten diese die Verteilung, Metabolisierung und Elimination des Arzneistoffs. Wichtige Kenngrößen zur Beschreibung der Konzentrationsverläufe im Organismus sind die Clearance und das Verteilungsvolumen.⁹

Die Clearance (CL) wird in der Einheit Volumen pro Zeiteinheit angegeben und quantifiziert, wie schnell ein Arzneistoff ausgeschieden wird, beispielsweise wie viel Liter Plasma pro Stunde durch die Ausscheidungsorgane vom Arzneistoff befreit werden. Der Blutfluss durch das jeweilige Organ limitiert dessen maximale Clearance.⁹

Das Verteilungsvolumen (V) stellt den proportionalen Zusammenhang zwischen der Arzneistoffmenge im Körper und der Plasmakonzentration her und ist eine Kenngröße für die Gewebeverteilung eines Arzneistoffs. Es entspricht nicht unbedingt einem realen Volumen, wie etwa dem Körpervolumen. Vielmehr handelt es sich dabei um ein fiktives Volumen, welches das Körpervolumen sogar um ein Vielfaches übersteigen kann. Verteilt sich ein Arzneistoff vom Blut stark ins Gewebe, so ist in diesem Fall die Plasmakonzentration sehr niedrig. Das Verteilungsvolumen nimmt dann entsprechend hohe Werte an, um Arzneistoffmenge und Plasmakonzentration miteinander in Bezug zu setzen.⁹

Bei kritisch kranken Patienten führen verschiedene Aspekte zu einer veränderten Pharmakokinetik. Die Verteilung von Arzneistoffen kann in diesem Patientenkollektiv großen Schwankungen unterliegen. Durch Volumenersatztherapie erhöht sich beispielsweise der Körperwasseranteil, was für hydrophile Arzneistoffe zu einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens und niedrigeren Plasmakonzentrationen führt. Die Konzentration des Plasmaproteins Albumin ist bei kritisch kranken Patienten häufig verringert. Ursachen hierfür können sowohl eine verminderte Synthese als auch ein verstärkter Katabolismus sein. Eine weitere mögliche Ursache stellt die erhöhte Permeabilität der Gefäße beim sogenannten Kapillarlecksyndrom dar, bei dem Plasmawasser und Albumin ins Interstitium austreten. Für Arzneistoffe mit hoher Plasmaproteinbindung führt eine niedrige Albuminkonzentration zu einer höheren ungebundenen Fraktion, und damit möglicherweise zu einer höheren Clearance.^{10,11}

Die hepatische Metabolisierung von Arzneistoffen kann bei kritisch kranken Patienten auf verschiedene Weise verändert sein. Die Ursachen hierfür können eine durch die Grunderkrankung bedingte Leberinsuffizienz, eine durch Sepsis oder Schock veränderte Hämodynamik oder auch eine Beeinflussung der hepatischen Clearance auf enzymatischer Ebene sein.¹² Durch die medikamentöse Therapie mit zahlreichen

Arzneistoffen erhöht sich das Potential für pharmakokinetische Wechselwirkungen durch Inhibition oder Induktion metabolisierender Enzyme. Darüber hinaus können entzündliche Prozesse die metabolisierenden Cytochrom-P450-Enzyme herunterregulieren.¹³

Kritisch kranke Patienten sind häufig von akutem Nierenversagen betroffen, infolge dessen vor allem renal eliminierte Arzneistoffe langsamer ausgeschieden werden. Umgekehrt können einige Umstände auch zu einer erhöhten renalen Elimination führen, beispielsweise bei Sepsis, schweren Verbrennungen oder durch den Einsatz von Vasopressoren. Nierenersatzverfahren können sich – je nach Verfahren und Arzneistoffeigenschaften – ebenfalls auf die Pharmakokinetik auswirken.^{10,12}

1.1.1 Pharmakokinetische Besonderheiten von Kindern

Dosierungen von erwachsenen Patienten sind nicht direkt auf Kinder übertragbar. Wachstum und Entwicklung sind keine linearen Prozesse, sodass Kinder ein ganz eigenes, heterogenes Patientenkollektiv darstellen.¹⁴ Eine lineare Extrapolation von Erwachsenen dosierungen anhand des Körpergewichts kann je nach Altersgruppe zu fatalen Unter- oder Überdosierungen führen.¹⁵ Bei Kindern unter zwei Jahren ist aufgrund der noch ausreifenden Organfunktionen die Arzneistoffclearance häufig vermindert. Für ältere Kinder skaliert die Clearance ebenfalls nicht linear mit dem Körpergewicht, sondern allometrisch. Die Allometrie setzt physiologische Körpermaße und Funktionen mit der Körpergröße über eine Potenzfunktion miteinander ins Verhältnis.¹⁶ Aufgrund der Skalierung über einen allometrischen Exponenten können für Kinder im Vergleich zu Erwachsenen gegebenenfalls höhere Dosierungen pro Kilogramm Körpergewicht notwendig sein.¹⁷ Einige pharmakokinetische Besonderheiten von Kindern seien im Folgenden erläutert.

Die Körperzusammensetzung beeinflusst die Verteilung von Arzneistoffen im Körper. Neugeborene haben einen Körperwasseranteil von rund 75 %, der im Laufe der Entwicklung bis auf einen Anteil von rund 55 % sinkt.^{18,19} Für hydrophile Arzneistoffe resultieren bei einem hohen Körperwasseranteil niedrigere Plasmakonzentrationen, da der Verteilungsraum größer ist. Der Fettanteil des Körpergewichts nimmt im ersten Lebensjahr von 10 bis 15 % auf etwa 20 bis 25 % zu, sinkt jedoch in der weiteren Entwicklung wieder.²⁰ Er wirkt sich entsprechend auf die Verteilung lipophiler Arzneistoffe aus.^{19,21} Auch eine niedrigere Plasmaproteinkonzentration und die geringere Bindungsaffinität führen bei Neugeborenen und Säuglingen zu einem größeren Anteil an ungebundenem Arzneistoff.²²

Der Großteil der Metabolisierung von Arzneistoffen erfolgt in der Leber. Durch überwiegend von Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) vermittelte Oxidationsreaktionen entstehen Metaboliten mit höherer Polarität (Phase I), die anschließend mit hydrophilen Molekülen wie beispielsweise Glucuron- oder Schwefelsäure konjugiert werden können (Phase II). Die Entwicklung der beteiligten Enzyme verläuft unter-

schiedlich schnell und nicht linear.^{23,24} Exemplarisch sei an dieser Stelle die Gruppe der CYP3A-Isoformen erwähnt, die an über 50 % der Arzneistoffmetabolisierungen in Phase I beteiligt sind, so auch bei Midazolam und Fentanyl. In der fetalen Leber wird vor allem die Isoform CYP3A7 exprimiert, die in der ersten Lebenswoche rasch abfällt und durch CYP3A4 und CYP3A5 abgelöst wird. Im Alter von einem Monat entspricht die enzymatische Aktivität in etwa 30 % der Aktivität von Erwachsenen; mit über einem Jahr wurden zu Erwachsenen vergleichbare Aktivitäten gemessen.^{25,26}

Die Nierenfunktion ist ebenfalls bei der Geburt noch nicht ausgereift. Der renale Blutfluss und die Filtrationsleistung steigen binnen der ersten Lebenswochen und -monate stark an. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erreicht erst im zweiten Lebensjahr – relativ bezogen auf die Körperoberfläche – Werte von Erwachsenen.²⁷

1.2 Midazolam

Midazolam (MDZ) ist strukturell ein Imidazobenzodiazepin. Die freie Base ist lipophil und schlecht wasserlöslich. In Injektions- und Infusionslösungen liegt der pH-Wert unter 4, da sich in diesem Bereich die Wasserlöslichkeit durch reversible, hydrolytische Öffnung des Benzodiazepinrings verbessert. Nach Applikation schließt sich dieser im physiologischen pH-Bereich wieder.²⁸

Midazolam ist als Injektions- bzw. Infusionslösung bei Kindern in folgenden Indikationen zugelassen: Analgosedierung bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen, Prämedikation vor Narkoseeinleitung und Sedierung auf der Intensivstation.²⁹ Die Wirkungen von Midazolam sind die eines typischen Benzodiazepins. Es wirkt schlafanstoßend, sedierend, anxiolytisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend und amnestisch.³⁰ Diese Wirkungen entfaltet Midazolam durch die Bindung am GABA_A-Rezeptor, der bei der Reizübertragung an den Synapsen zwischen Nervenzellen eine wichtige Rolle spielt. Der GABA_A-Rezeptor ist ein liganden-gesteuerter Chloridkanal. Die Bindung von Midazolam verstärkt die Wirkung des physiologischen Liganden GABA (*gamma-aminobutyric acid*) und erhöht so durch vermehrten Chlorideinstrom in die Nervenzelle den inhibitorischen Effekt von GABA. Die Wirkung tritt im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen rasch ein und ist von kurzer Dauer.³¹ Das Ansprechen auf Midazolam ist sehr variabel.³² Für nicht kritisch kranke Kinder bzw. gesunde Erwachsene besteht eine Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Midazolam und der Sedierungstiefe.^{33,34} Allerdings gilt dies nicht für die Langzeitanalgosedierung kritisch kranker Kinder,^{35–37} was möglicherweise auf die Komedikation mit weiteren Sedativa und die Toleranzentwicklung zurückzuführen ist.^{36,38}

Unerwünschte Wirkungen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem, wie beispielsweise Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen und Atemdepression, aber auch gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind beschrieben.^{29,39} Für die verlängerte Anwendung im Rahmen der Sedierung von beatmeten Intensivpatienten

spielen vor allem die Toleranzentwicklung und physische Abhängigkeit eine Rolle, wodurch beim Absetzen Entzugserscheinungen auftreten können.^{3,40}

1.2.1 Pharmakokinetik von Midazolam

Nach intravenöser Gabe verteilt sich Midazolam rasch und ist mit 96–98 % an Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden.^{29,39} Die Metabolisierung von Midazolam erfolgt hauptsächlich in der Leber. CYP3A-Enzyme (überwiegend CYP3A4, aber auch CYP3A5) bilden die Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam (1OHMDZ), 4-Hydroxymidazolam und 1',4-Dihydroxymidazolam, wobei die beiden letzteren nur einen sehr geringen Anteil ausmachen.^{41,42}

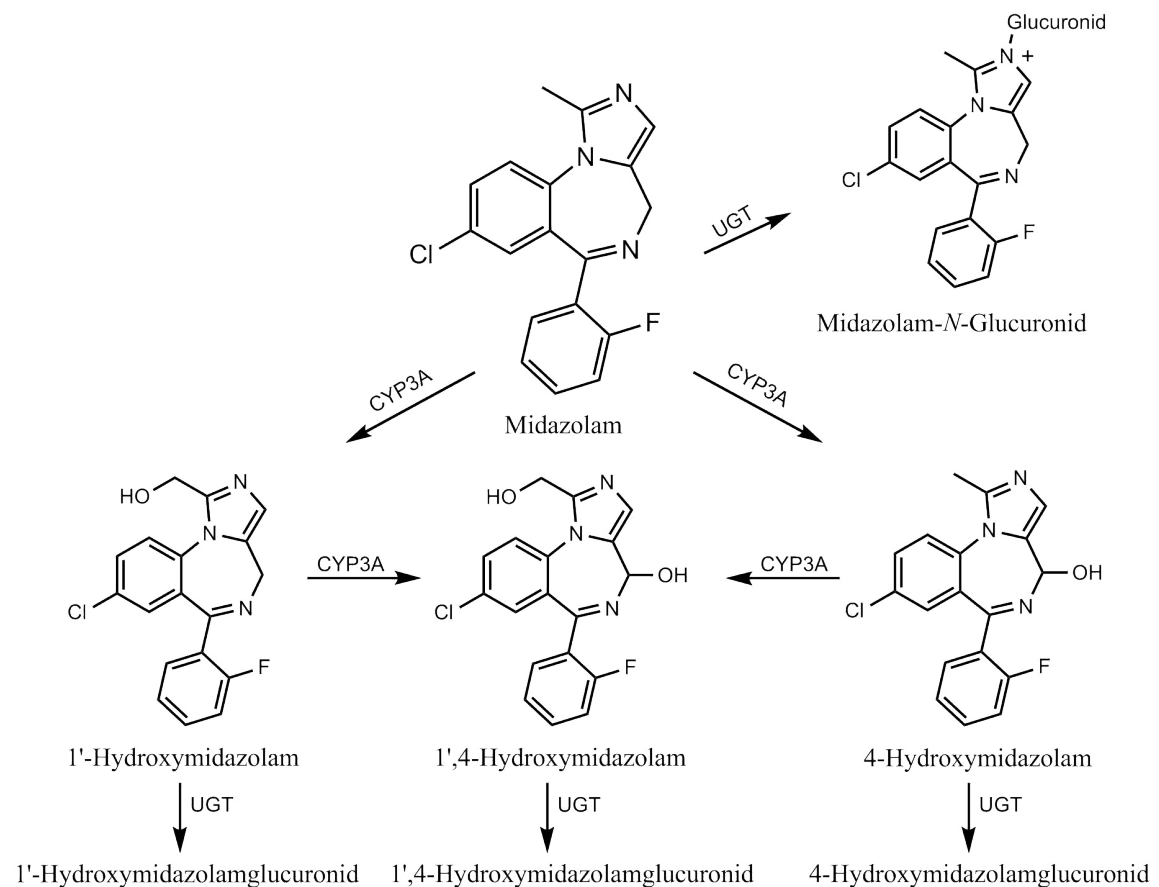


Abbildung 1: Midazolam und Metabolisierungswege, modifiziert nach Swart et al. 2012³² und Seo et al. 2010⁴³

Midazolam und seine Metaboliten werden darüber hinaus durch die UDP-Glucuronyltransferase glucuronidiert, die Elimination erfolgt anschließend renal (Abbildung 1).⁴¹ Für die hepatische Clearance wird Midazolam als *intermediate extraction ratio drug* eingestuft, d. h. das Verhältnis zwischen der hepatischen Clearance und dem hepatischen Blutfluss liegt im Bereich von 0,3 bis 0,7.⁴⁴ Während bei *high extraction ratio drugs* die Metabolisierung vornehmlich vom Blutfluss abhängt, sind bei *low extraction ratio drugs* die ungebundene Fraktion und die enzymatische Stoffwechsellkapazität entscheidend.⁴⁵

Von den Metaboliten hat grundsätzlich nur 1'-Hydroxymidazolam eine pharmakologische Aktivität. Diese wird – je nach Untersuchung – im Vergleich zu Midazolam als ähnlich stark bis deutlich schwächer eingestuft.^{29,33,46,47} Bei Niereninsuffizienz kann das 1'-Hydroxymidazolamglucuronid kumulieren, sodass es trotz der rund zehnmal geringeren Affinität zum GABA_A-Rezeptor durch hohe Konzentrationen zu einer sedierenden Wirkung kommen kann.⁴⁸

Die Pharmakokinetik von Midazolam wurde in unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht. Für Intensivpatienten ist mit einer vielfach verlängerten Halbwertszeit zu rechnen, die durch ein höheres Verteilungsvolumen und eine langsamere Clearance erklärt wird.^{29,49–52} Für beatmete pädiatrische Patienten liegen nur wenige Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Midazolam vor, doch auch hier bestätigte sich die veränderte Pharmakokinetik im Vergleich zu gesunden Patienten. Noch dazu war diese mit einer sehr großen Variabilität behaftet.^{35,37,53,54} De Wildt et al. beobachteten in einer Untersuchung bei pädiatrischen Intensivpatienten, dass einige Patienten stark von der Population abweichende pharmakokinetische Parameter aufwiesen und schlossen diese daher von der Entwicklung des pharmakokinetischen Modells aus. Die Autoren vermuteten als Ursache Leber- bzw. Niereninsuffizienz sowie eine CYP3A4-Inhibition durch die Komedikation mit Erythromycin und Fentanyl.^{53,55–57} Während der Datenauswertung für die vorliegende Arbeit wurde eine weitere Untersuchung zur Pharmakokinetik von Midazolam bei 83 pädiatrischen Intensivpatienten publiziert, in der sich ebenfalls ein Einfluss von Organinsuffizienzen auf die Pharmakokinetik zeigte. Auch eine Erhöhung des Entzündungsmarkers CRP (C-reaktives Protein) war mit einer reduzierten Midazolamclearance assoziiert. Dieser Effekt wurde auf eine verminderte Expression von CYP3A durch die an entzündlichen Prozessen beteiligten Interleukine zurückgeführt.⁵⁸

1.3 Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioidanalgetikum. Es kommt als Infusions- bzw. Injektionslösung in der Prämedikation, zur Anästhesie sowie zur Analgesie in der Intensivmedizin zum Einsatz. Es wirkt analgetisch und sedierend, die Wirkung entsteht durch einen Agonismus am μ -Opioidrezeptor.⁵⁹ Als unerwünschte Wirkungen kann Fentanyl u. a. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Atemdepression auslösen. Auch bei Fentanyl kommt es nach längerer Anwendung zu Toleranzentwicklung und Entzugerscheinungen beim Absetzen.^{60,61}

1.3.1 Pharmakokinetik von Fentanyl

Fentanyl ist eine sehr lipophile Substanz und zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden.⁶² Die Metabolisierung erfolgt hepatisch durch CYP3A4/5 überwiegend zum inaktiven Metaboliten Norfentanyl (Abbildung 2).^{63–65} Die Clearance liegt im Bereich des hepatischen Blutflusses, weshalb Fentanyl als *high extraction ratio drug* eingestuft

wird.⁶⁶ Die Elimination erfolgt überwiegend renal in Form von Norfentanyl, weniger als 8 % werden unverändert ausgeschieden.⁶² Die Halbwertszeit von Fentanyl ist mit 30 bis 60 Minuten nach einmaliger Bolusinjektion recht kurz, aber die kontext-sensitive Halbwertszeit steigt nach längerer Infusion oder Mehrfachgabe auf ein Vielfaches an. Fentanyl verteilt sich nach Applikation in periphere und tiefe Kompartimente, aus denen nach Infusionsende eine Rückverteilung ins zentrale Kompartiment erfolgt, sodass die Plasmakonzentrationen nur langsam absinken.^{67,68}

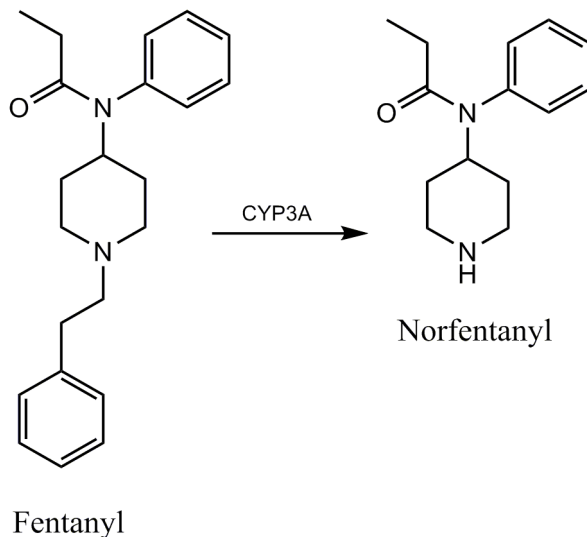


Abbildung 2: Fentanyl und Metabolisierung zum Hauptmetaboliten Norfentanyl, modifiziert nach Feiermann 1996⁶³

Trotz des verbreiteten Einsatzes ist die Pharmakokinetik von Fentanyl bei Kindern bislang nur wenig untersucht. Dies gilt insbesondere für Kinder jenseits des Neugeborenenalters.⁶⁹ Für die Langzeitanalgesedierung bei Kindern konnten nur zwei pharmakokinetische Untersuchungen identifiziert werden, die beide eine große Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beschrieben. Beide Untersuchungen zeigten, dass die pharmakokinetischen Parameter vom Alter bzw. Körpergewicht abhängig sind.^{70,71} Eine Arbeit von van Driest et al. untersuchte die Populationspharmakokinetik von Fentanyl bei analgosedierten Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen.⁷¹ Auch in der Studienpopulation von Katz et al. dominierten kardiologische und pulmonologische Grunderkrankungen.⁷⁰ Der Einfluss von Leber- und Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Fentanyl konnte in diesen Untersuchungen, bedingt durch das Patientenkollektiv, nicht untersucht werden. Auch bei erwachsenen Intensivpatienten wurde die Pharmakokinetik von Fentanyl erst kürzlich in einer großen Studie untersucht. In dieser konnten neben dem Körpergewicht auch Leber- und Herzinsuffizienz als wichtige Einflussfaktoren identifiziert werden.⁷²

1.3.2 Pharmakokinetische Interaktion zwischen Midazolam und Fentanyl

Obgleich es sich bei Fentanyl nicht um einen typischen Vertreter eines CYP3A4-Inhibitors handelt und kaum derartige Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen

bekannt sind, beinhaltet die Fachinformation den Hinweis, dass die gleichzeitige Gabe von Fentanyl die Clearance von Midazolam senkt.⁵⁹ Dieser Hinweis basiert auf den Ergebnissen einer Doppelblindstudie mit 30 erwachsenen Patienten, die im Rahmen eines orthopädischen Eingriffs zur Narkoseeinleitung entweder Midazolam und Fentanyl oder Midazolam und ein Placebo erhielten. In der Fentanyl-Gruppe reduzierte sich gegenüber der Placebo-Gruppe die Midazolamclearance um 30%.⁷³ Weiterführende *in-vitro*-Versuche identifizierten eine kompetitive CYP3A4-Inhibition durch Fentanyl als Ursache.⁷⁴ Obwohl Midazolam und Fentanyl eine der häufigsten Arzneistoffkombinationen zur Analgosedierung in der pädiatrischen Intensivmedizin darstellt, wurde der Einfluss von Fentanyl auf die Midazolamclearance bei längerer Infusion in diesem Patientenkollektiv bislang nicht untersucht. Publierte Modelle zur Pharmakokinetik von Midazolam in dieser Population wurden an Patientenkollektiven entwickelt, bei denen überwiegend Morphin oder Sufentanil zur Analgesie eingesetzt wurden.^{53,54,58}

1.4 Populationspharmakokinetik

Studien mit Kindern bergen besondere Herausforderungen. Für eine sichere und wirksame Arzneimitteltherapie sollten Kinder aus ethischer Sicht nicht aus der Forschung ausgeschlossen werden. Zum Schutz dieser vulnerablen Patientengruppe gilt ganz besonders, die Belastungen und möglichen Risiken einer Studienteilnahme so gering wie möglich zu halten.⁷⁵ In Studien mit kritisch kranken Kindern sind die Fallzahlen häufig niedrig und die Anzahl möglicher Probenentnahmen ist durch das geringe Blutvolumen der Patienten begrenzt.¹⁵ Mit Hilfe geeigneter populationspharmakokinetischer Auswertemethoden kann die Kinetik von Arzneistoffen auch in datenarmen und variablen Studiendesigns untersucht werden.⁷⁶⁻⁷⁸ Im Folgenden werden einige Grundbegriffe der Populationspharmakokinetik erläutert.

Die Populationspharmakokinetik (popPK) untersucht die typische Pharmakokinetik eines Arzneistoffs und deren Variabilität in einer Population. Innerhalb einer Population unterscheiden sich die Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe nach Applikation der gleichen Dosis von Patient zu Patient. Demografische und (patho-)physiologische Eigenschaften, wie beispielsweise Alter, Gewicht oder Nierenfunktion, tragen dazu bei, dass jeder Patient einen individuellen Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf aufweist.⁹

Mit nichtlinearen Regressionsmethoden unter Berücksichtigung gemischter Effekte (*nonlinear mixed effects*, NLME) können die typischen Populationsparameter und deren Variabilität geschätzt werden. Die Modelle beschreiben den Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration eines Arzneistoffs und unabhängigen Größen wie Zeit, Dosis und Variabilitäten der Modellparameter. Ein weiteres Ziel ist es, Kovariaten, also patientenspezifische Eigenschaften, zu identifizieren, die die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter partiell erklären. Populationspharmakokinetische Modelle erlauben auch die Schätzung der individuellen pharmakokinetischen Para-

meter und damit die Vorhersage individueller Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe.⁷⁹ Als Standard hat sich die von Sheiner und Beal entwickelte Software NONMEM (*nonlinear mixed effects modelling*) etabliert.^{80,81}

Alternative populationspharmakokinetische Auswertemethoden wie das *naïve data pooling* oder die Zwei-Stufen-Methode (*two-stage approach*) haben den Nachteil, dass individuelle Informationen bzw. Informationen über die Art der Variabilitäten verloren gehen und die Ergebnisse dadurch möglicherweise verfälscht werden. Bei der Auswertung mit Hilfe des *naïve data pooling* werden die Beobachtungen verschiedener Individuen so ausgewertet, als stammten diese von einem einzigen Individuum. Mit der Zwei-Stufen-Methode werden zunächst separat für jedes Individuum aus den Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen die individuellen pharmakokinetischen Parameter bestimmt. Anschließend wird deren statistische Verteilung ermittelt. Dieses Vorgehen erfordert für jedes Individuum ein vollständiges Plasmakonzentrations-Zeit-Profil und ist daher nur für datenreiche Situationen geeignet. Zudem übersteigt die Varianz der pharmakokinetischen Parameter häufig die interindividuelle Variabilität, da in die Varianz bei der Zwei-Stufen-Methode auch die Residualvariabilität eingeht, jedoch vom Modell nicht differenziert wird.^{9,82}

Die Auswertung mit NLME-Methoden eignet sich auch für datenarme Situationen. Zudem werden die pharmakokinetischen Parameter sowie deren Variabilitäten in einem Schritt geschätzt und die individuellen Informationen bleiben erhalten. Ein entsprechendes Modell besteht üblicherweise aus den in Abbildung 3 dargestellten Untermodellen. Strukturmodell und stochastisches Modell bilden zusammen das Basismodell. Das Kovariatenmodell ist grundsätzlich optional.^{79,83}

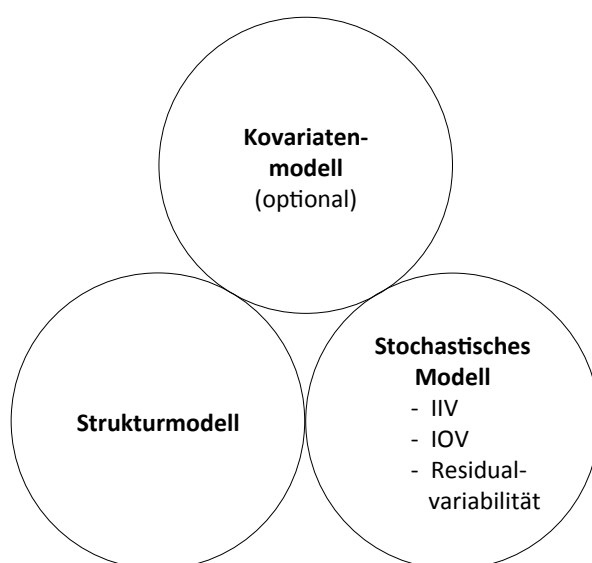


Abbildung 3: Aufbau eines populationspharmakokinetischen Modells (IIV = interindividuelle Variabilität, IOV = intraindividuelle Variabilität (inter-occasion-Variabilität))

Strukturmodell

Das Strukturmodell beschreibt den für die Population typischen, also mittleren Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf durch die feststehenden Effekte, beispielsweise durch eine typische Clearance und ein typisches Verteilungsvolumen.⁷⁹

Stochastisches Modell

Das stochastische Modell repräsentiert die zufälligen Effekte. Die interindividuelle Variabilität (IIV) beschreibt die Abweichung der individuellen pharmakokinetischen Parameter vom Populationsmittel. Eine weitere Quelle für zufällige Effekte stellt gegebenenfalls die intraindividuelle Variabilität dar, also die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter eines Individuums zu verschiedenen Gelegenheiten, die als *inter-occasion*-Variabilität (IOV) quantifiziert werden kann. Die Variabilität von pharmakokinetischen Parametern ist üblicherweise log-normalverteilt. Die verbleibende Abweichung zwischen den Modellvorhersagen und den Beobachtungen ist die nicht erklärte Residualvariabilität. Für diese wird eine Normalverteilung angenommen. In die Residualvariabilität gehen beispielsweise der Fehler der Analysemethoden oder Ungenauigkeiten bei der Erfassung von Dosierungen oder Beobachtungszeitpunkten ein.⁸⁴

Kovariatenmodell

Patientenmerkmale, die die pharmakokinetischen Parameter potentiell beeinflussen, können in kontinuierliche Kovariaten (z. B. Gewicht, glomeruläre Filtrationsrate) und kategoriale Kovariaten (z. B. Geschlecht, Komedikation) unterteilt werden. Kovariaten werden mit dem Ziel ins Modell eingebunden, die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter zu erklären und damit zu reduzieren.⁹

Schätzmethoden

Für die Abschätzung der Modellparameter und deren Variabilitäten werden von NONMEM Maximum-Likelihood-Methoden verwendet. Dabei gilt es, die Modellparameter mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der beobachteten Arzneistoffkonzentrationen zu finden. Statt des Maximums der Likelihood-Funktion wird üblicherweise aufgrund der einfacheren Berechnung das Minimum des zweifach negativen Logarithmus der Likelihood-Funktion verwendet. Zielparаметer ist in NONMEM die Minimierung der *extended least squares objective function* als Maß für die Abweichung zwischen der Modellvorhersage und den Beobachtungen. Da für diese Funktion aufgrund der Abhängigkeiten der zufälligen Effekte keine analytische Lösung existiert, erfolgt die Berechnung mit Hilfe von Approximationsverfahren.⁸⁴

2 ZIELSETZUNG

Die pharmakokinetischen Besonderheiten kritisch kranker Kinder und damit verbundenen möglichen Variabilitäten bergen das Risiko für Über- bzw. Unterdosierungen. Bislang wurde die Kombination von Midazolam und Fentanyl zur Analgosedierung beatmeter Kinder nur wenig untersucht. Das Wissen um die Arzneistoffkinetik in dieser speziellen Population kann einen Beitrag zur sicheren und wirksamen Arzneimitteltherapie leisten.

Um die Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl zu untersuchen, sollte eine entsprechende Studie bei maschinell beatmeten pädiatrischen Intensivpatienten konzipiert und durchgeführt werden. Folgende Fragestellungen standen bei dieser Arbeit im Fokus:

Wie lässt sich die Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl in diesem Patientenkollektiv beschreiben? In welcher Relation stehen die pharmakokinetischen Parameter verglichen mit anderen Untersuchungen in ähnlichen Studienpopulationen?

Durch welche Einflussfaktoren können Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern in diesem Patientenkollektiv erklärt und möglicherweise reduziert werden? Welche Rolle spielen insbesondere Leber- und Niereninsuffizienz sowie die Komedikation? Lässt sich deren Einfluss im pharmakokinetischen Modell quantifizieren, sodass die Kumulation von Wirkstoff oder Metabolit durch entsprechende Dosisanpassungen vermieden werden könnte?

Inwieweit kommt die pharmakokinetische Interaktion zwischen Midazolam und Fentanyl zum Tragen? Bestehen Unterschiede in der Midazolam-clearance bei gleichzeitiger Fentanylinfusion, sowohl innerhalb als auch im Vergleich mit anderen Untersuchungen?

Die Erkenntnisse aus dieser Arbeit sollten Hinweise liefern, welche individuellen Faktoren die Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl bei beatmeten pädiatrischen Patienten vorrangig beeinflussen und gegebenenfalls bei der Dosierung zu berücksichtigen sind. Die pharmakokinetischen Veränderungen im Behandlungsverlauf zu antizipieren und entsprechend bei der Dosierung zu berücksichtigen könnte dazu beitragen, das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu reduzieren.

3 METHODEN

3.1 Studiendesign

Für die zu Grunde liegende Untersuchung dieser Arbeit wurde eine einarmige, prospektive, Beobachtungsstudie geplant und auf der Kinderintensivstation des UKE durchgeführt (Morpheus-Studie). Der Einschluss der Patienten erfolgte konsekutiv von Oktober 2014 bis Februar 2016 mit einer angestrebten Fallzahl von 30 Patienten. Die Teilnahme an der Studie beeinflusste nicht die Diagnostik und Therapie der Patienten.

Folgende Kriterien galten für den Einschluss in die Studie:

- Alter zwischen 28 Tagen und 17 Jahren
- Maschinelle Beatmung im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung über voraussichtlich 3 Tage oder länger
- Analgosedierung mit Midazolam und Fentanyl als Dauerinfusion
- Vorliegen der schriftlichen Einwilligung beider Sorgeberechtigter

Ausschlusskriterien waren die fehlende Einwilligungserklärung der Sorgeberechtigten oder deren Widerruf. Patienten, die während der Studienteilnahme verstarben, verblieben mit den vorhandenen Proben und erhobenen Daten in der Auswertung. Ein Wechsel von Fentanyl auf ein anderes Opioidanalgetikum wie beispielsweise Sufentanil im Verlauf führte nicht zu einem Abbruch der Studienteilnahme.

Das Forschungsvorhaben der Morpheus-Studie wurde vor Beginn bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg beantragt und am 6.5.2014 genehmigt (Nr. PV4546). Die eingereichten Unterlagen enthielten das Prüfprotokoll, einen Fragenkatalog zu inhaltlichen und organisatorischen Aspekten der Studie sowie die Informationen, Zustimmungs- und Einwilligungserklärungen für die Studienteilnehmer bzw. deren Sorgeberechtigte.

3.1.1 Probenentnahmen

Bei den Studienteilnehmern sollte einmal täglich 1,5 ml Blut für die Bestimmung der Serumkonzentrationen abgenommen werden, solange die Patienten eine kontinuierliche Midazolaminfusion erhielten. Außerdem wurden in der Auswaschphase von Midazolam zum Zeitpunkt des Absetzens von Midazolam, 1, 2 und 4 Stunden nach Absetzen sowie vor der Extubation weitere Blutproben entnommen. Im Falle eines gescheiterten Extubationsversuches sollten die täglichen Blutentnahmen bis zur erfolgreichen Extubation fortgesetzt werden. Abbildung 4 zeigt den Studienablauf für den individuellen Patienten.

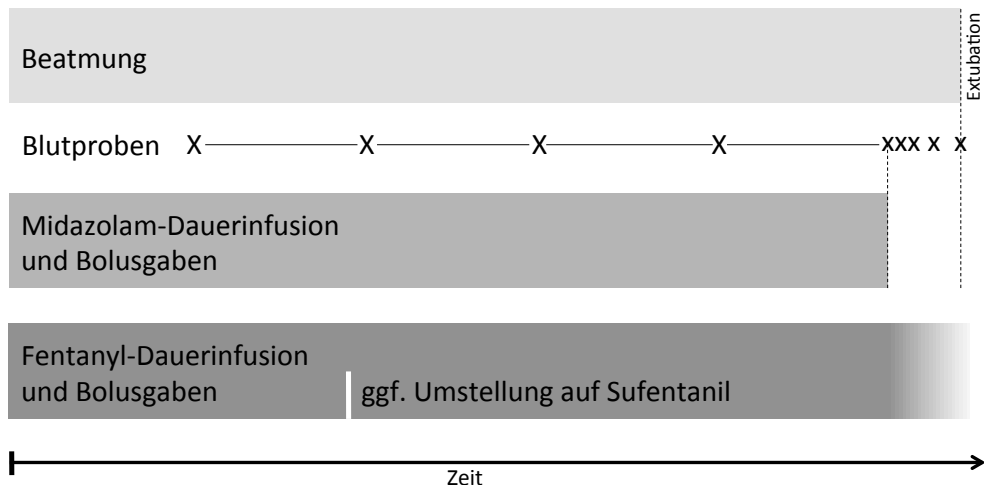


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufs, X = tägliche Probenentnahmen und Bestimmung des Comfort-B-Werts, x = Probenentnahmen in der Auswaschphase von Midazolam zum Zeitpunkt des Absetzens, 1, 2 und 4 Stunden nach Absetzen sowie vor der Extubation; Umstellung auf Sufentanil nicht studienbedingt, sondern allein aufgrund klinischer Erfordernisse

Alle Blutentnahmen erfolgten über bereits vorhandene periphere Verweilkanülen oder zentrale Venenkatheter. Wenn möglich wurden die Blutentnahmen für die Studie mit den Blutentnahmen für die klinische Routinediagnostik zeitlich koordiniert, um unnötige Manipulationen am venösen Zugang zu vermeiden.

Das Serum wurde innerhalb von 60 Minuten nach der Blutentnahme abzentrifugiert (Eppendorf Centrifuge 5415c, relative Zentrifugalbeschleunigung 10000 g, 5 min bei Raumtemperatur) und bei -70°C bis zur Analyse gelagert.

Für die Quantifizierung von Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam und Fentanyl im Serum wurden die Blutproben auf Trockeneis gelagert in das Medizinische Labor Bremen versandt. Midazolam und 1'-Hydroxymidazolam wurden flüssig-flüssig extrahiert, Fentanyl nach einer Proteinfällung direkt quantifiziert. Alle Substanzen wurden mittels LC-MS (*liquid chromatography-mass spectrometry*) quantifiziert. Die Bestimmungsgrenzen lagen für Midazolam und 1'-Hydroxymidazolam bei $10\ \mu\text{g/L}$ und für Fentanyl bei $0,2\ \mu\text{g/L}$.

3.1.2 Datenerhebung

Die Daten wurden aus der Papierkurve, aus der elektronischen Patientenakte (Soarian, Cerner) und aus Arztbriefen erhoben und in einer Datenbank (Microsoft Access) zusammengetragen. Die Patientencharakteristika umfassten Alter, Geschlecht, Hauptdiagnosen bzw. Aufnahmegründe auf die Intensivstation, Dauer des stationären Aufenthalts im UKE und auf der Intensivstation sowie Größe und Gewicht.

Medikation

Für Midazolam und Fentanyl wurden die Laufraten der kontinuierlichen Infusionen und die Bolusgaben aus der Papierkurve erfasst. Für die übrige Medikation – einschließlich der Vormedikation bis zu sieben Tage vor Beginn der Analgosedierung – wurden die Arzneistoffe tageweise erfasst sowie deren Inhibitions- bzw. Induktionseffekt auf CYP3A4 dokumentiert. Die Einteilung erfolgte in die Kategorien schwach, moderat und stark gemäß den Angaben des medizinischen Informationsportals UpToDate (Wolters Kluwer). Inhibitoren gelten als schwach, moderat oder stark, wenn sie die Clearance eines Substrats um 20–50 %, 50–80 % bzw. mehr als 80 % reduzieren. Entsprechend gilt für schwache, moderate und starke Induktoren, dass diese die Clearance eines Substrats um das 1,25- bis 2-fache, 2- bis 5-fache bzw. mehr als das 5-fache erhöhen.⁸⁵ Nach Absetzen eines starken CYP3A4-Induktors wurde am ersten darauffolgenden Tag die Komedikation wie ein moderater Induktor, am zweiten wie ein schwacher Induktor bewertet.

Laborparameter und Nierenfunktion

Folgende Laborparameter wurden täglich während des Studienzeitraums aus der elektronischen Patientenakte erhoben: Serumkreatinin, Albumin, Bilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und die *international normalised ratio* (INR). Die Parameter wurden im Rahmen der Routinediagnostik bestimmt.

Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurde für die pharmakokinetische Auswertung die GFR für jeden Patienten mit zwei verschiedenen Formeln berechnet. Zum einen fand die Formel nach Schwartz (Gl. 1) zur Berechnung aus enzymatisch bestimmtem Serumkreatinin und Körpergröße (HT) Anwendung.⁸⁶

$$GFR_{\text{Schwartz}} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 0,413 \cdot \frac{HT \text{ (cm)}}{Kreatinin_{\text{enzym.}} \text{ (mg/dl)}} \quad \text{Gl. 1}$$

Zum anderen wurde die GFR auch nach der von Léger et al. entwickelten Formel aus Gewicht (WT), Körpergröße (HT) und Serumkreatinin berechnet (Gl. 2).⁸⁷ Für die Formel nach Léger empfehlen die Autoren, das Serumkreatinin nach Jaffé-Methode bestimmt zu verwenden. Da das Labor des UKE eine enzymatische Bestimmungsmethode nutzt, wurden die Werte gemäß Gl. 3 umgerechnet.⁸⁸

$$GFR_{\text{Léger}} \text{ (ml/min)} = \frac{56,7 \cdot WT \text{ (kg)} + (0,142 \cdot HT \text{ (cm)}^2)}{Kreatinin_{\text{Jaffé}} \text{ (}\mu\text{mol/L)}} \quad \text{Gl. 2}$$

$$Kreatinin_{\text{Jaffé}} \text{ (}\mu\text{mol/L)} = 1,08 \cdot Kreatinin_{\text{enzym.}} \text{ (}\mu\text{mol/L)} + 1,6 \quad \text{Gl. 3}$$

Sedierungstiefe

Zeitgleich mit den Blutentnahmen wurde die Sedierungstiefe mit der Comfort-B-Skala (*comfort behaviour*-Skala) bestimmt (Anhang A).⁸⁹ Ausgenommen davon waren die Probenentnahmen nach Absetzen von Midazolam, wenn in dieser Phase Propofol als Dauerinfusion für eine kontrollierte Steuerung der Aufwachphase appliziert wurde.

Die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“⁶ empfiehlt die Comfort-B-Skala zur Fremdbeurteilung der Sedierungstiefe von Säuglingen und Kindern. Ursprünglich umfasste die von Ambuel et al. entwickelte und validierte Comfort-Skala acht Parameter. Obwohl die beiden physiologischen Parameter – Herzfrequenz und Blutdruck – die einzigen objektiv messbaren Kriterien darstellten, wiesen sie die niedrigste Interrater-Reliabilität auf, womöglich bedingt durch höhere Schwankungen und die medikamentöse Herz-Kreislauf-Unterstützung.⁹⁰ Als Weiterentwicklung entstand daraufhin die Comfort-B-Skala, die nur sechs Verhaltensparameter umfasst: Wachheit/Aufmerksamkeit, Agitation, Atmung, Körperbewegung, Muskeltonus und Mimik werden in jeweils fünf Abstufungen bewertet. Summiert ergibt sich ein Wertebereich von 6 (tief sediert) bis 30 (untersediert).⁸⁹

Erkrankungsschwere (PELOD-2-Score)

Um das Patientenkollektiv hinsichtlich der Erkrankungsschwere zu charakterisieren, wurde der Mortalitätsscore PELOD-2-Score (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score*) erhoben. Dieser setzt sich aus neurologischen, kardiovaskulären, renalen, respiratorischen und hämatologischen Faktoren zusammen, die – teilweise altersabhängig – nach Schweregrad bewertet werden.⁹¹ Stehen pro Tag mehrere Werte eines Faktors zur Verfügung, wird der jeweils schlechteste Wert gewählt. Die einzelnen Faktoren werden summiert, sodass sich für den PELOD-2-Score Werte zwischen 0 und 33 ergeben.

Angelehnt an das von Leteurtre et al. validierte Schema erfolgte die Erhebung des PELOD-2-Scores an den Tagen 1, 2, 5, 8, 12, 16, 18 des Intensivaufenthaltes, bei längeren Aufenthalten anschließend jeden dritten Tag und am Verlegungstag.⁹¹

Beatmungsart

Während der Beatmung wurden die Beatmungszeiten und Verfahren dokumentiert. Die SIMV (synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation) ermöglicht im Rahmen vorgegebener Beatmungsparameter auch eigene Atemzüge des Patienten. Die mandatorischen Atemzüge werden dabei mit der Eigenatmung synchronisiert. Bei der CPAP-Beatmung (*continuous positive airway pressure*) atmet der Patient spontan und bekommt die Atemluft kontinuierlich mit Überdruck zugeführt, was die Inspiration erleichtert. Diese Beatmungsform wird u. a. in der Entwöhnung von der Beatmung eingesetzt. Bei der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFO) erfolgt der Gasaustausch nicht durch konventionelle Atemzüge, sondern die zugeführte Atemluft wird

durch einen Oszillator in hochfrequente Schwingungen versetzt. Diese führen mit kontinuierlichem Überdruck zu einer permanenten Durchmischung der Atemluft.⁹²

Entzugserscheinungen

Traten bei den Patienten in der Absetzphase folgende Symptome eines möglichen Entzugs auf, wurden diese qualitativ erfasst: gastrointestinale Beschwerden, Tremor, motorische und psychische Unruhe, Nervosität, Ängstlichkeit, Anspannung, Schreckhaftigkeit, Schlaflosigkeit, Schwitzen, Gähnen, Bluthochdruck, gesteigerte Atemfrequenz oder erhöhte Körpertemperatur.^{3,7} Auch die direkte Einschätzung des Patienten als entzückt durch Ärzte und Pfleger in der Papierkurve wurde dokumentiert.

3.2 Pharmakokinetische Auswertung

Für die pharmakokinetische Modellierung wurde die Software NONMEM Version 7.4.1 (ICON plc., USA) mit PsN Version 4.7.0 (*Perl-speaks-NONMEM*) ausgeführt. Als Nutzeroberfläche wurde Pirana Version 2.9.6 verwendet. Die Plots wurden in R 3.4 erstellt. Einige Teilauswertungen wurden in Microsoft Excel 2011 aufbereitet.

Datensatz

Die während der Studie erhobenen Daten und Serumkonzentrationen wurden im Datensatz zusammengetragen, der für die Auswertung mit NONMEM benötigt wird. Fand an einem Studientag weder eine Dosisänderung noch eine Blutentnahme für die Studie statt, wurde im Datensatz eine Zeile an diesem Tag um 7 Uhr ergänzt, die die Laborwerte, Komedikation und Scores beinhaltet.

Wenn Laborparameter vereinzelt fehlten, wurden die Werte im Datensatz linear interpoliert bzw. mit dem ersten oder letzten verfügbaren Wert vervollständigt. Laborparameter, die an weniger als 80 % der Studientage oder bei einzelnen Patienten gar nicht verfügbar waren, wurden in der pharmakokinetischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Um eine hohe Datenkonsistenz sicherzustellen, wurde der fertige Datensatz validiert. Bereichsintegrität der kontinuierlichen Parameter und die Zuordnung von kategorialen Schlüsseln und sowie logische Verknüpfungen wurden systematisch überprüft. Zusätzlich wurden die Daten stichprobenartig mit den Originalquellen abgeglichen.

Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze

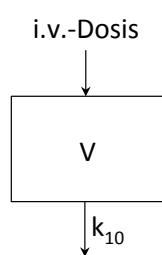
Grundsätzlich gibt es verschiedene Möglichkeiten für den Umgang mit Werten unterhalb der Bestimmungsgrenze bei der pharmakokinetischen Auswertung. Eine sehr einfache Variante besteht darin, diese ganz von der Auswertung auszuschließen. Ein alternativer Ansatz ist das Ersetzen durch Null oder durch die halbe Bestimmungsgrenze oder eine Kombination davon, indem der erste Wert der halben Bestimmungsgrenze

grenze gleichgesetzt wird und alle folgenden Werte gestrichen.⁹³ Diese Methoden haben den Nachteil, dass dadurch ein Bias beim Schätzen der pharmakokinetischen Parameter entstehen kann.⁹⁴ Bei einer weiteren, der sogenannten M3-Methode, werden die Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze als kontinuierliche Daten behandelt, diejenigen unterhalb als kategoriale Daten. Für Letztere wird vom Modell nicht – wie üblich – eine Konzentration vorhergesagt, sondern die Wahrscheinlichkeit dafür geschätzt, dass diese Beobachtung unterhalb der Bestimmungsgrenze liegt. Die M3-Methode wurde in dieser Untersuchung für die Entwicklung des Midazolam- und 1'-Hydroxymidazolam-Modells genutzt.

3.2.1 Basismodell

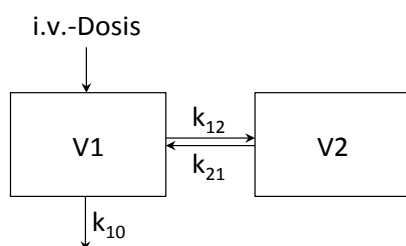
Strukturmodell

Im ersten Schritt der Analyse wurde das Strukturmodell ausgewählt. Für Midazolam und Fentanyl wurden zwei Modelle verglichen: ein Ein-Kompartiment-Modell mit den Parametern CL und V und ein Zwei-Kompartiment-Modell mit den Parametern CL, V1, Q für die interkompartimentelle Clearance und V2 für das periphere Verteilungsvolumen. Kompartimente unterteilen den Organismus in Räume, zwischen denen der Stoffaustausch stattfindet. Diese Kompartimente haben nicht unbedingt eine physiologische Entsprechung im Sinne konkreter Räume im Organismus, sondern dienen der mathematischen Beschreibung der Pharmakokinetik. Die Konzentrationsänderung in den Kompartimenten wird mit Differentialgleichungen beschrieben. Der Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der Konzentrationsänderung und der Arzneistoffmenge im Kompartiment wird durch eine Geschwindigkeitskonstante k beschrieben.⁹



Beim Ein-Kompartiment-Modell wird der Körper als ein einziges Kompartiment betrachtet. Zwischen den verschiedenen Flüssigkeiten und Geweben besteht ein Fließgleichgewicht. Das Verteilungsvolumen entspricht dem Volumen des einzigen Kompartiments. Die Elimination des Arzneistoffs wird durch die Geschwindigkeitskonstante k_{10} beschrieben (Abbildung 5).

Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Ein-Kompartiment-Modells



Im Zwei-Kompartiment-Modell unterscheiden sich die Konzentrationsverläufe in den verschiedenen Kompartimenten. Nach Applikation oder Absorption eines Arzneistoffs ins zentrale Kompartiment (V1) erfolgt neben der Elimination auch eine Umverteilung ins zweite, periphere Kompartiment (V2).

Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartiment-Modells

Der Stoffaustausch zwischen zentralem und peripherem Kompartiment wird für lineare Modelle durch die Geschwindigkeitskonstanten k_{12} bzw. k_{21} für die Rückverteilung beschrieben (Abbildung 6). Im Steady State befinden sich beide Kompartimente miteinander im Gleichgewicht.⁹

Stochastisches Modell

Das Basismodell besteht neben dem Strukturmodell auch aus dem stochastischen Modell, das die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beschreibt. Die getesteten Modelle beinhalteten zunächst eine interindividuelle Variabilität (IIV) auf die Clearance und auf das (zentrale) Verteilungsvolumen. Die interindividuelle Variabilität wurde aufgrund der Log-Normalverteilung der pharmakokinetischen Parameter exponentiell ins Modell eingebunden (Gl. 4).⁷⁹

$$P_i = \theta_p \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 4}$$

P_i beschreibt dabei den individuellen pharmakokinetischen Parameter, θ_p den Schätzwert des typischen Parameters in der Population und η_i die Differenz zwischen den natürlichen Logarithmen von θ_p und P_i . Die Varianz ω^2 der η_i quantifiziert die interindividuelle Variabilität des pharmakokinetischen Parameters in der Population.

Für Zwei-Kompartiment-Modelle wurde eine Erweiterung der interindividuellen Variabilität auf Q und V_2 untersucht. Im Falle mehrerer IIV wurde auch überprüft, ob eine Modellierung der Kovarianz zwischen den Varianz-Termen ω^2 das Modell verbesserte. Die Angabe der Ergebnisse für die IIV erfolgte als Variationskoeffizient (*CV, coefficient of variation*) in Prozent, um sie auf der gleichen Skala wie die pharmakokinetischen Parameter θ_p darzustellen (Gl. 5).

$$CV\% = \sqrt{e^{\omega^2} - 1} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 5}$$

Für die Residualvariabilität, also die Abweichung zwischen der vorhergesagten und beobachteten Arzneistoffkonzentrationen, wurde zunächst ein proportionales Modell für den Residualfehler verwendet und mit alternativen Modellen verglichen. Beim proportionalen Fehlermodell hängt die absolute Größe des Fehlers von der Höhe der Konzentration ab (Gl. 6). Auf größere Werte wirkt sich der Fehler stärker aus als auf kleinere, sodass dieses Modell sich für Beobachtungen in einem größeren Konzentrationsbereich eignet.

$$Y_{ij} = \hat{Y}_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_{ij}) \quad \text{Gl. 6}$$

Y_{ij} bezeichnet die gemessene Plasmakonzentration j eines Individuums i , während \hat{Y}_{ij} die vom Modell vorhergesagte Konzentration ist. Der Unterschied zwischen Y_{ij} und \hat{Y}_{ij} wird durch ε_{ij} beschrieben. Für jede Konzentration jedes Patienten liegt ein Wert für

ε vor, deren Verteilung ergibt die Residualvariabilität. Diese ist mit der Varianz σ^2 um den Mittelwert von Null normalverteilt.

Beim additiven Fehlermodell wird der Fehler zur Modellvorhersage hinzuaddiert (Gl. 7) – eine Methode, die sich grundsätzlich vor allem für Beobachtungen in einem engen Wertebereich eignet.

$$Y_{ij} = \hat{Y}_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad \text{Gl. 7}$$

Das kombinierte Fehlermodell vereint den proportionalen und additiven Residualfehler, sodass für niedrige Konzentrationen der additive Fehler überwiegt, während sich auf hohe Konzentration vor allem der proportionale Fehler auswirkt (Gl. 8).⁷⁹

$$Y_{ij} = \hat{Y}_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_{1ij}) + \varepsilon_{2ij} \quad \text{Gl. 8}$$

Die Varianz der Residualvariabilität σ^2 wurde in den Ergebnissen analog der interindividuellen Variabilität als Variationskoeffizient in Prozent (Gl. 9) bzw. für den additiven Residualfehler als Standardabweichung (SD, *standard deviation*) in der Einheit der gemessenen Konzentration angegeben.⁸¹

$$CV\% = \sqrt{\sigma_1^2} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 9}$$

Für die Entwicklung der Modelle für Midazolam und Fentanyl wurden die in der NONMEM-Bibliothek vordefinierten Subroutinen *ADVAN1 TRANS2* und *ADVAN3 TRANS4* verwendet, die die entsprechenden Gleichungen für das Ein- bzw. Zwei-Kompartiment-Modell mit der oben beschriebenen Parametrisierung enthalten.⁸¹ Als Schätzmethoden für den OFV wurde die *first-order conditional estimation*-Methode mit Interaktion (FOCE+) verwendet bzw. für Midazolam der für die M3-Methode erforderliche *Laplace*-Algorithmus.⁹⁵ Alle Läufe wurden mindestens fünf Mal mit jeweils veränderten Startwerten für die Schätzparameter wiederholt, um die Wahrscheinlichkeit für lokale Minima zu reduzieren.

3.2.2 Kovariatenmodell

Eine Vorauswahl an möglichen Kovariaten wurde aufgrund physiologischer Überlegungen und Literaturdaten getroffen. Die untersuchten Kovariaten sind in Tabelle 1 dargestellt und gruppiert. Die GFR wurde auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² normiert, um die Vergleichbarkeit der Nierenfunktion innerhalb der Population zu gewährleisten. Für die nach Léger geschätzte GFR erfolgte eine entsprechende Umrechnung. Die Körperoberfläche wurde nach Mosteller berechnet.⁹⁶

Für die Einbindung der Kovariaten ins Modell wurden verschiedene Funktionen verwendet, die in den folgenden Gl. 10 bis Gl. 16 dargestellt sind.⁹⁷ Dabei stellt $P_{i,cov}$ einen individuellen pharmakokinetischen Parameter unter Berücksichtigung der Kovariate dar, θ_p den typischen Wert des Parameters in der Population, θ_{cov} den Para-

Tabelle 1: Ausprägung und Gruppierung der untersuchten Kovariaten

Kovariate	Ausprägung	Kovariatengruppe
<u>Kovariaten auf CL</u>		
Körpergewicht	Kontinuierlich	-
Bilirubin	Kontinuierlich	Leberfunktion
ALAT	Kontinuierlich	Leberfunktion
ASAT	Kontinuierlich	Leberfunktion
INR	Kontinuierlich	Leberfunktion
GFR Schwartz	Kontinuierlich	Nierenfunktion
GFR Léger	Kontinuierlich	Nierenfunktion
PELOD-2-Score	Kontinuierlich	-
Komedikation mit Fentanyl	Kategorial	-
Komedikation mit CYP3A4-Induktor	Kategorial	-
Komedikation mit CYP3A4-Inhibitor	Kategorial	-
<u>Kovariaten auf V</u>		
Körpergewicht	Kontinuierlich	-
Albumin	Kontinuierlich	-
PELOD-2-Score	Kontinuierlich	-

meterschätzer für den Kovariateneinfluss, COV_i den individuellen Kovariatenwert und COV_{median} den Median der Kovariate in der Population. Wie üblich erfolgte für die Kovariaten eine Zentrierung um den Median, was zu höherer numerischer Stabilität führt.⁸⁴ Der Ausdruck e^{η_i} beschreibt wie bereits in vorangegangenen Gleichungen die interindividuelle Variabilität, welche nicht durch die Kovariatenbeziehung erklärt wird.

Für eine kategoriale, dichotome Kovariate wurden die Kategorien mit Wenn-Dann-Bedingungen unterschieden. Für die jeweils häufigste Kategorie gilt Gl. 10, für die seltenere Kategorie Gl. 11.

$$COV_i = 0 \rightarrow P_{i,cov} = \theta_p \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 10}$$

$$COV_i = 1 \rightarrow P_{i,cov} = \theta_p \cdot \theta_{cov} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 11}$$

Modelle für lineare und exponentielle Kovariatenbeziehungen wurden durch Gl. 12 und Gl. 13 beschrieben. Für lineare Kovariatenbeziehungen wurden für θ_{cov} Grenzwerte vorgegeben, um zu verhindern, dass $P_{i,cov}$ einen negativen Wert annahm. Gl. 14 beschreibt eine Kovariatenbeziehung als Power-Funktion.

$$P_{i,cov} = \theta_p \cdot (1 + \theta_{cov} \cdot (COV_i - COV_{median})) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 12}$$

$$P_{i,cov} = \theta_p \cdot e^{\theta_{cov} \cdot (COV_i - COV_{median})} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 13}$$

$$P_{i,cov} = \theta_p \cdot \left(\frac{COV_i}{COV_{median}} \right)^{\theta_{cov}} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 14}$$

Die sogenannte Hockey-Stick-Funktion (Gl. 15 und Gl. 16) ist eine Sonderform der linearen Skalierung kontinuierlicher Kovariaten. Hierbei wurden für Kovariatenwerte unter- und oberhalb des Medians unterschiedliche Werte für θ_{cov} geschätzt.

$$COV_i < COV_{median} \rightarrow P_{i,cov} = \theta_p \cdot (1 + \theta_{cov1} \cdot (COV_i - COV_{median})) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 15}$$

$$COV_i > COV_{median} \rightarrow P_{i,cov} = \theta_p \cdot (1 + \theta_{cov2} \cdot (COV_i - COV_{median})) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 16}$$

Skalierung

Da ein Teil der interindividuellen Variabilität bei Kindern typischerweise dem Wachstum und der Entwicklung entspringt, wurde vor allen anderen Kovariaten eine entsprechende Skalierung ins Modell integriert. Für die Skalierung gibt es verschiedene Ansätze. Üblicherweise werden allometrische Skalierungsmodelle nach folgender Power-Funktion verwendet, wie in Gl. 17 am Beispiel der Clearance dargestellt.⁹⁸

$$CL_i = \theta_{CL} \cdot \left(\frac{WT}{WT_{median}} \right)^{\theta_{WT}} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 17}$$

CL_i steht für die individuelle Clearance, θ_{CL} für den Populationsmittelwert der Clearance, der anschließende Term skaliert die Clearance auf das Körpergewicht (WT) zentriert um den Median in einer Power-Funktion. Der Faktor e^{η_i} beschreibt die interindividuelle Variabilität der Clearance. Sowohl theoretische Überlegungen als auch empirische Untersuchungen zeigten, dass sich für den Exponenten θ_{WT} in Gl. 17 für die Skalierung von Clearance und Verteilungsvolumen ein Wert von 0,75 bzw. 1,0 eignet.⁹⁹ Für die Entwicklung des Midazolam- und Fentanyl-Modells wurden sowohl dieses allometrische Standardmodell als auch Skalierungsmodelle mit geschätzten Exponenten sowie Kombinationen getestet.

Da Fentanyl sich aufgrund seiner Lipophilie im Fettgewebe anreichert, wurde neben der klassischen körperrgewichtbezogenen Skalierung als Verfeinerung überprüft, ob stattdessen eine Skalierung des peripheren Kompartiments auf die Fettmasse sowie der Clearance auf die fettfreie Masse geeigneter ist. Für die Berechnung der Fettmasse wurde in zwei verschiedenen Ansätzen auf Schätzformeln zurückgegriffen.

Peters et al. publizierten eine Berechnung der Magermasse bei Kindern, dem so genannten *lean body weight* (LBW).¹⁰⁰ Grundlage hierfür war eine Schätzformel für das

extrazelluläre Volumen (ECV, *extracellular volume*) von Kindern, die auf dem Körpergewicht (WT) in kg und der Körpergröße (HT) in cm basiert (Gl. 18).¹⁰¹

$$ECV = 0,0215 \cdot WT^{0,6469} \cdot HT^{0,7236} \quad \text{Gl. 18}$$

Peters et al. überprüften und übertrugen den proportionalen Zusammenhang zwischen ECV und LBW bei Erwachsenen (Gl. 19) auf eine pädiatrische Population im Alter von 0,5 bis 13 Jahren, was in etwa der Altersspanne der Studienpatienten der vorliegenden Untersuchungen entsprach.

$$LBW = 3,7 \cdot ECV \quad \text{Gl. 19}$$

Mit dem so geschätzten LBW wurde für die Studienpatienten nach Gl. 20 aus dem Körpergewicht die Masse des Speicherfetts (SF) errechnet:

$$SF = WT - LBW \quad \text{Gl. 20}$$

Das geschätzte Speicherfett wurde als Kovariate auf V2 und das LBW auf die Clearance getestet, beide jeweils in einer Power-Funktion, zentriert um den Median mit geschätztem Exponenten. Bei dem auf diese Art berechneten Gewicht handelt es sich allerdings nicht um die gesamte im Körper vorhandene Fettmasse. Um jegliches Fett im Körper zu berücksichtigen, wurde als alternativer Ansatz ein von Al-Sallami et al. publiziertes Modell verwendet (Gl. 21 und Gl. 22). Dieses Modell schätzte die fettfreie Masse (FFM) von Kindern in Abhängigkeit vom Alter in Jahren, Gewicht (WT), Body-Mass-Index (BMI) und Geschlecht:¹⁰²

$$FFM_{\text{weiblich}} = \left[1,11 + \frac{1 - 1,11}{1 + \left(\frac{\text{Alter}}{7,1} \right)^{-1,1}} \right] \cdot \left[\frac{9270 \cdot WT}{8780 + (244 \cdot BMI)} \right] \quad \text{Gl. 21}$$

$$FFM_{\text{männlich}} = \left[0,88 + \frac{1 - 0,88}{1 + \left(\frac{\text{Alter}}{13,4} \right)^{-12,7}} \right] \cdot \left[\frac{9270 \cdot WT}{6680 + (216 \cdot BMI)} \right] \quad \text{Gl. 22}$$

Analog zum vorherigen Ansatz wurde die FFM als Kovariate auf die Clearance und die Fettmasse (FM) auf das periphere Verteilungsvolumen getestet.

Neben dem Körpergewicht hat auch das Alter einen Einfluss auf die Clearance, der besonders bei Neugeborenen und Säuglingen ins Gewicht fällt. Die Eliminationsleistung ist sowohl auf renaler als auch auf hepatischer Ebene bei der Geburt noch nicht ausgereift. So werden beispielsweise metabolisierende Enzyme teilweise erst nach Geburt verstärkt exprimiert. Die hepatische CYP3A4-Aktivität nimmt ab der

Geburt stark zu und erreicht im Alter von einem Monat etwa 30 % der Aktivität bei Erwachsenen.²⁵ Um den Effekt der Maturation im Modell zu testen, wurde eine gängige Methode gewählt, die das postmenstruelle Alter (PMA) in einer Hill-Funktion skaliert (Gl. 23 und Gl. 24).⁹⁹

$$CL_i = \theta_{CL} \cdot \left(\frac{WT}{WT_{median}} \right)^{\theta_{WT}} \cdot F_{Maturation} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 23}$$

$$F_{Maturation} = \frac{PMA^{Hill}}{PMA^{Hill} + TM_{50}^{Hill}} \quad \text{Gl. 24}$$

In den Faktor $F_{Maturation}$ geht das PMA in Wochen ein, die TM_{50} ist die Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Clearance in Wochen und der Hill-Koeffizient bestimmt den Anstieg der Kurve. Das PMA, das die Summe aus Gestationsalter und postnatalem Alter darstellt,¹⁰³ war für die Studienpopulation nicht bekannt. Als Näherung wurde das postnatale Alter in Wochen umgerechnet und eine angenommene Schwangerschaftsdauer von vierzig Wochen hinzuaddiert.

Da die Parameter von Gl. 24 eventuell nicht aus den Daten geschätzt werden können, wurde auch ein von Anderson et al. publiziertes Maturationsmodell für Midazolam mit fixierten Parametern getestet (TM_{50} 73,6 Wochen; Hill-Koeffizient 3,0).¹⁰⁴

Weitere Kovariaten

Nach der Skalierung wurden die weiteren Kovariaten aus Tabelle 1 schrittweise getestet, dem Prinzip des Vorwärtseinschluss-Rückwärtsausschluss-Verfahrens folgend (*forward inclusion backward elimination*). Ausgehend vom Basismodell mit Skalierung wurden dabei alle weiteren Kovariaten einzeln in den oben beschriebenen Funktionen (Gl. 10–Gl. 16) getestet und die Verbesserung des OFV gegenüber dem Ausgangsmodell verglichen. Das Kovariatenmodell mit der größten (signifikanten) Verbesserung wurde beibehalten. Anschließend wurde auf das Kovariatenmodell aus dem ersten Schritt dasselbe Verfahren mit den verbliebenen Kovariaten angewendet. Der Vorwärtseinschluss von Kovariaten endete, wenn keine Kovariate mehr zu einer signifikanten Verbesserung beitrug. Anschließend folgte das Rückwärtsausschluss-Verfahren. Aus dem vollständigen Kovariatenmodell wurde jeweils eine Kovariate einzeln entfernt und die reduzierten Modelle mit dem vollständigen Modell verglichen. Das reduzierte Modell mit der geringsten Verschlechterung wurde verworfen und der Prozess mit den verbliebenen Modellen so lange wiederholt, bis das Modell nur noch Kovariaten beinhaltete, deren Entfernung zu einer signifikanten Verschlechterung geführt hätte.^{97,105}

Für die Entwicklung der Kovariatenmodelle von Midazolam und Fentanyl wurde das beschriebene Vorwärtseinschluss-Rückwärtsausschluss-Verfahren hinsichtlich korrelierender Kovariaten modifiziert. Es wurde festgelegt, dass nach Einschluss einer Kovariate ins Modell alle weiteren Kovariaten derselben Gruppe (Leberfunktion bzw. Nierenfunktion, s. Tabelle 1) nicht mehr für die Folgeschritte berücksichtigt werden. So sollte von vornherein ausgeschlossen werden, dass das Modell stark miteinander korrelierende Kovariaten enthält. In der Kovariatengruppe für die Nierenfunktion war eine sehr hohe Korrelation zwischen den mit unterschiedlichen Formeln berechneten GFR-Werten zu erwarten. Auch zwischen den Kovariaten für die Leberfunktion bestehen im Allgemeinen Korrelationen. Ein Beispiel hierfür wären Bilirubin und INR, für die bei Patienten mit Leberinsuffizienz ein Korrelationskoeffizient von 0,63 gezeigt wurde.¹⁰⁶ Darüber hinaus wurde in jedem Schritt überprüft, ob das Ausmaß und Vorzeichen des Effekts der einzuschließenden Kovariate auf den pharmakokinetischen Parameter in einem (physiologisch) plausiblen Rahmen lag.

Bei der Entwicklung des Kovariatenmodells wurde für die praktische Durchführung die SCM-Funktion von PsN genutzt.⁹⁷ Für den Vorwärtseinschluss galt als Signifikanzkriterium ein p-Wert von $< 0,05$ und für den Rückwärtsausschluss ein strengeres Kriterium von $< 0,01$.¹⁰⁵

3.2.3 Modellevaluierung

Zum Vergleich hierarchischer Modelle wurde der Likelihood-Ratio-Test herangezogen. Mit diesem kann die statistische Signifikanz eines Modellparameters bei ineinander verschachtelten Modellen (*nested models*) beurteilt werden, indem die Differenz der OFV (dOFV) gebildet wird. Dabei gilt, dass dOFV einer Chi-Quadrat-Verteilung folgt. Die Mindestdifferenz des OFV für eine statistisch signifikante Verbesserung ist abhängig vom Signifikanzniveau α und der Anzahl der Freiheitsgrade f (Anzahl der Parameter). Beträgt beispielsweise der Unterschied der OFV zweier Modelle, die sich in nur einem zusätzlichen Parameter unterscheiden, mehr als 3,84, so gilt dieser Parameter mit $p < 0,05$ als signifikant für das Modell (Tabelle 2). Bei mehreren Freiheitsgraden enthält der Likelihood-Ratio-Test keine Information darüber, welcher der Parameter signifikant ist. Der absolute Wert des OFV ist für den Likelihood-Ratio-Test nicht von Bedeutung.⁷⁹

Tabelle 2: Quantile der Chi-Quadrat-Verteilung für verschiedene Signifikanzniveaus

f	α			
	0,01	0,05	0,01	0,001
1	2,71	3,84	6,63	10,83
2	4,61	5,99	9,21	13,82

Als Maß für die Präzision der Parameterschätzung von θ_p kann der relative Standardfehler (RSE, *relative standard error*) herangezogen werden (Gl. 25).

$$RSE \% = \frac{SE(\theta_p)}{\theta_p} \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 25}$$

Allgemein gelten RSE bis zu 30 % für feststehende Effekte und 40–50 % für zufällige Effekte als akzeptable Präzision.⁷⁹

Für die Schätzung der interindividuellen Variabilität wurde die so genannte *Shrinkage* betrachtet. Stehen für ein Individuum wenig Daten für die Schätzung eines Parameters zur Verfügung, tendieren die individuellen Parameter zum Populationsmittel und deren Variabilität geht gegen Null, was als η -*Shrinkage* bezeichnet wird (Gl. 26). Die ε -*Shrinkage* kann in datenarmen Studiendesigns auftreten, wenn die individuellen Konzentrationsvorhersagen zu den beobachteten Konzentrationen tendieren (Gl. 27). In diesem Fall geht die Verteilung der individuellen gewichteten Residuen (IWRES) gegen Null. IWRES sind definiert als die Abweichung zwischen beobachteter und vorhergesagter individueller Konzentration, normiert auf die Standardabweichung (SD) der Residualvariabilität. Die Höhe der *Shrinkages* sollte 20–30 % nicht übersteigen.¹⁰⁷

$$\eta\text{-Shrinkage \%} = \left(1 - \frac{SD(\eta)}{\sqrt{\omega^2}} \right) \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 26}$$

$$\varepsilon\text{-Shrinkage \%} = (1 - (SD(IWRES))) \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 27}$$

Goodness-of-Fit-Plots

Goodness-of-Fit-Plots stellen die Anpassungsgüte eines Modells grafisch dar. Hierfür werden in Streudiagrammen Populationsvorhersagen und individuelle Vorhersagen (PRED, *population predictions* bzw. IPRED, *individual predictions*) gegen die beobachtete Konzentration (DV, *dependent variable*) aufgetragen. Die Punkte sollten im Idealfall symmetrisch und möglichst nah um die Winkelhalbierende verteilt sein. Bei der Betrachtung von IPRED wird im Gegensatz zur PRED auch die interindividuelle Variabilität in die Vorhersage mit einbezogen.⁷⁹ Bei einer hohen ε -*Shrinkage* sind Goodness-of-Fit-Plots, die auf individuellen Vorhersagen basieren, jedoch nicht aussagekräftig, da die sich in diesem Fall die IPRED an die beobachteten Konzentrationen annähern.¹⁰⁸ Darüber hinaus erfolgte die Evaluierung auch mit Diagrammen in denen die CWRES (*conditional weighted residuals*) gegen PRED sowie gegen die Zeit aufgetragen wurde. In einem Modell ohne Missspezifikation ist hierbei kein Trend zu beobachten; die Datenpunkte sollten sich gleichmäßig um die Nulllinie verteilen.¹⁰⁹

Bootstrap

Der Bootstrap ist eine interne Validierungsmethode und liefert Informationen über die Robustheit eines Modells. Aus dem vorhandenen Datensatz wird für den Bootstrap eine große Anzahl neuer Datensätze kreiert. Die Individuen für jeden Datensatz

werden dabei zufällig mit Zurücklegen ausgewählt. Jeder dieser Datensätze enthält in Summe die gleiche Anzahl Individuen wie der ursprüngliche Datensatz. Ein Individuum kann durch das Ziehen mit Zurücklegen in einem Datensatz mehrfach, in einem anderen hingegen gar nicht vorkommen. Für jeden der Datensätze werden die Parameter des finalen Modells geschätzt.⁷⁹ Die Anzahl der Bootstrap-Datensätze wurde für die Modellevaluierung auf 1000 festgelegt.⁸⁴ Median und 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) der geschätzten Parameter der Bootstrap-Ergebnisse wurden mit den Parametern des Ausgangsmodells verglichen.

NPDE

Die Evaluierung von Modellen mittels NPDE (*normalised prediction distribution errors*) ist eine simulationsbasierte Methode. Bei der Simulation wird jede Beobachtung jedes Patienten auf Grundlage des Modells mehrfach simuliert. Hierbei werden die feststehenden Effekte, also die Strukturparameter wie Clearance und Verteilungsvolumen und die Kovariatenbeziehungen des zu evaluierenden Modells fixiert. Für die Simulation werden aus der η - und ε -Verteilung, deren Varianz durch ω^2 bzw. σ^2 gegeben ist, für jedes Individuum und jede beobachtete Konzentration Werte der Verteilung entsprechend zugeordnet. Auf diese Weise werden für jede beobachtete Konzentration mehrere simulierte Konzentrationen generiert.^{81,110}

Die NPDE entwickelten sich aus den PD (prediction discrepancies). Für die PD wird aus den simulierten Werten die kumulative Verteilungsfunktion berechnet. Die PD ist das Perzentil einer Beobachtung in dieser Verteilung. Bei dieser Methode wird jedoch nicht berücksichtigt, dass beim Vorhandensein mehrerer Beobachtungen pro Patient eine Korrelation innerhalb des Patienten besteht. Daher werden die simulierten Werte zunächst dekorreliert und anschließend analog dem für die PD beschriebenen Verfahren die sogenannten PDE (*prediction distribution errors*) ermittelt. Durch Verwendung der inversen kumulativen Verteilungsfunktion erhält man die normalisierte und dekorrelierte Form der PD, die so genannten NPDE. Für ein Modell, das die Daten adäquat beschreibt, sind die NPDE normalverteilt um den Median 0 mit einer Varianz von 1. Ob dies zutrifft, wird mit verschiedenen statistischen Tests ermittelt: Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test prüft, ob der Mittelwert der NPDE-Verteilung signifikant vom Erwartungswert 0 abweicht, der Fisher-Test prüft ob die Varianz signifikant von 1 abweicht und der Shapiro-Wilk-Test prüft die Normalverteilung der NPDE. Aus diesen drei Tests wird zudem ein kombinierter globaler p-Wert nach Bonferroni-Korrektur ermittelt.

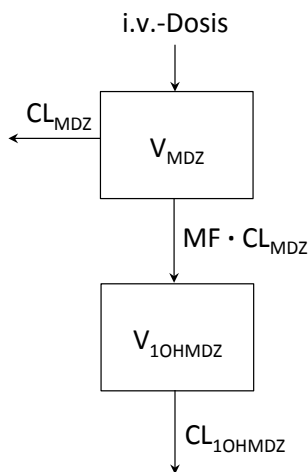
Für die statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Zur grafischen Auswertung der NPDE wurden verschiedene Diagramme genutzt: Histogramme, die der Normalverteilung entsprechen sollten, sowie Q-Q-Diagramme (Quantil-Quantil-Diagramme), in denen die NPDE-Quantile gegen die Quantile einer erwarteten Normalverteilung aufgetragen sind. Für ein ideales Modell ergäbe das Q-Q-Diagramm eine

Gerade mit der Funktion $y = x$. Darüber hinaus wurden die NPDE gegen die Zeit und gegen die vorhergesagten Konzentration PRED als Mittelwert der Simulationen aufgetragen. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Modellevaluierung das NPDE-Package in R verwendet.¹¹¹ Die simulierten Daten stammten aus einer Simulation mit 1000 Wiederholungen.

3.2.4 Auswertung des Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam

Für die Auswertung der Konzentrationen von 1'-Hydroxymidazolam wurden diese, korrigiert um das Molekulargewicht, mit den Midazolamkonzentrationen ins Verhältnis gesetzt und explorativ analysiert. Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden hierbei nicht berücksichtigt.

3.2.5 Einbindung des Metaboliten in das Midazolam-Modell



Für die Modellierung des Metaboliten wurden alle Parameter des finalen Midazolam-Modells fixiert. Abbildung 7 stellt den Aufbau des Strukturmodells unter Einbindung des Metaboliten schematisch dar. Für das Metabolitenmodell wurde die Subroutine ADVAN6 TRANS1 verwendet und die Konzentrationsänderungen in den Kompartimenten mit folgenden Differentialgleichungen Gl. 28 und Gl. 29 beschrieben. $A(1)$ steht für die Arzneistoffmenge im Midazolam-Kompartiment und $A(2)$ für die Menge des Metaboliten in dessen Kompartiment.

Abbildung 7: Schematische Darstellung der Einbindung des Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam in das Midazolam-Modell

Die Bildungsrate des Metaboliten wurde als metabolisierte Fraktion (MF) der Midazolamclearance abgebildet. Sind die Bildungsrate und das Verteilungsvolumen des Metaboliten beide unbekannt, hat das Modell keine eindeutige Lösung. Daher musste auf Vorwissen zurückgegriffen werden.⁷⁹ Der Anteil der Midazolamclearance, der auf die Metabolisierung zu 1'-Hydroxymidazolam entfällt, wurde im Metabolitenmodell auf 90 % fixiert.

$$\frac{dA(1)}{dt} = -\frac{CL_{MDZ}}{V_{MDZ}} \cdot A(1) \quad \text{Gl. 28}$$

$$\frac{dA(2)}{dt} = MF \cdot \frac{CL_{MDZ}}{V_{MDZ}} \cdot A(1) - \frac{CL_{1OHMDZ}}{V_{1OHMDZ}} \cdot A(2) \quad \text{Gl. 29}$$

Darüber hinaus wurden auch Modelle getestet, in denen zusätzlich das Verteilungsvolumen des Metaboliten auf 90 % des individuellen Verteilungsvolumens von Midazolam fixiert wurde. Dieses Verhältnis entstammte einer Untersuchung von Mandema et al., in der die Verteilungsvolumina von Midazolam und 1'-Hydroxymidazolam nach intravenöser Gabe verglichen wurden.³³

Das stochastische Modell wurde für den Metaboliten entsprechend der Vorgehensweise für das Midazolam-Modell entwickelt. Die interindividuelle Variabilität wurde auf die Clearance und das Verteilungsvolumen geschätzt, sofern Letzteres nicht fixiert war. Das Kovariatenmodell wurde analog entwickelt, indem zunächst die Skalierung ins Modell integriert und anschließend weitere Kovariaten getestet wurden. Dabei wurden die kategorialen Kovariaten für die Komedikation mit Fentanyl und mit CYP3A4-Induktoren und –Inhibitoren nicht berücksichtigt. Die Evaluierung der Modelle erfolgte wie im Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

4 ERGEBNISSE

4.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 25 Patienten über einen Zeitraum von 17 Monaten eingeschlossen. Von diesen mussten 4 Patienten aufgrund fehlender Dokumentation von der Auswertung ausgeschlossen werden. Die Charakteristika der für die pharmakokinetische Auswertung verbliebenen 21 Patienten sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpatienten

Merkmal	Anzahl	%	
Geschlecht	männlich	10	48
	weiblich	11	52
Altersgruppe	< 2 Jahre	9	43
	2–11 Jahre	10	48
	> 11 Jahre	2	10
Patienten mit Blutproben nach Absetzen von Midazolam	15	71	
Patienten mit Umstellung von Fentanyl auf Sufentanil	11	52	
Studienabbruch aufgrund Verlegung	2	10	
Verstorbene Patienten	4	19	
	Median	Range	
Alter (Jahre)	2,7	0,5–13,2	
Gewicht (kg)	13,5	3,9–53,0	
Größe (cm)	100	57–170	
BMI (kg/m ²)	15,3	11,1–20,9	
Zeitpunkt der Umstellung von Fentanyl auf Sufentanil nach Therapiebeginn (in Tagen)	3,1	0,6–15,5	
Intensivstation Aufenthaltsdauer (Tage)	13	4–107	
Stationäre Aufenthaltsdauer UKE (Tage)	19	5–107	
PELOD-2-Score	Tag 1 (n = 21)	11	1–15
	Tag 5 (n = 21)	12	1–21
	bei Verlegung (n = 17)	1	0–6

Die Altersspanne umfasste 0,5 bis 13 Jahre. Mit nur 2 Patienten war die Gruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren in der Studienpopulation unterrepräsentiert. Bei gut der Hälfte der Patienten wurde das Opioid im Verlauf der Behandlung von Fentanyl auf Sufentanil umgestellt.

Vier Patienten wurden bereits sediert und beatmet in das UKE verlegt. Ihre Vor-medikation konnte weitgehend aus den Verlegungsbriefen rekonstruiert werden. Bei diesen Patienten lag zwischen der Aufnahme und der ersten Blutentnahme mindestens ein Tag, sodass für den unmittelbaren Zeitraum vor der ersten Blutentnahme

die Angaben zu Laufraten und Bolusgaben von Midazolam und Fentanyl sowie zur Komedikation vorlagen.

Unter den Hauptdiagnosen bzw. Aufnahmegründen auf die Intensivstation waren einige mehrfach vertreten, darunter Pneumonie, Schädel-Hirn-Trauma und Leber-(transplantat)versagen. Die Hauptdiagnosen aller Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Hauptdiagnosen/Aufnahmegründe auf die Intensivstation

Patient	Hauptdiagnose/Aufnahmegrund
1	Intrakranielle Blutung
2	Steven-Johnson-Syndrom, Sepsis
3	Pneumonie
7	Akutes Leberversagen
8	Schädel-Hirn-Trauma
9	Meningitis, Sepsis
10	Schädel-Hirn-Trauma
11	Pneumonie
12	Enzephalopathie, akute lymphatische Leukämie
13	Chronisches Lebertransplantatversagen, Re- und Re-Re-Lebertransplantation
14	Schädel-Hirn-Trauma
16	Schädel-Hirn-Trauma
17	Akutes Leberversagen, Lebertransplantation
18	Schädel-Hirn-Trauma
19	Lebertransplantatversagen, Sepsis
20	Pneumonie
21	Schädel-Hirn-Trauma
22	Akutes Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom
23	Sepsis
24	Pneumonie, akute myeloische Leukämie
25	Pneumonie, hämolytisch-urämisches Syndrom

4.1.1 Dosierungen und Serumkonzentrationen

Die Laufraten, Infusionsdauern und Kumulativedosen für Midazolam und Fentanyl sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Durch die häufige Umstellung von Fentanyl auf Sufentanil war die Infusionsdauer von Fentanyl deutlich kürzer als die von Midazolam.

Die Midazolam- und Fentanylinfusionen wurden bei fünf Patienten zwischenzeitlich pausiert. Gründe hierfür waren beispielsweise Sedierungspausen oder Operationen. Zwei Patienten mussten einige Tage nach erfolgreicher Extubation erneut sediert und beatmet werden, sodass Midazolam und Fentanyl im Verlauf wieder angesetzt wurden.

Tabelle 5: Infusionsdauern, Laufraten und Kumulativdosen für Midazolam und Fentanyl

	Midazolam (n = 21)	Fentanyl (n = 21)	Fentanyl Patienten ohne Umstellung auf Sufentanil (n = 10)	Fentanyl Patienten mit Umstellung auf Sufentanil (n = 11)
Mittlere Laufrate (Range)	0,4 mg/kg/h (0,02–1,7 mg/kg/h)	7,2 µg/kg/h (0,2–33,3 µg/kg/h)	7,1 µg/kg/h (0,2–20,8 µg/kg/h)	7,4 µg/kg/h (1,4–33,3 µg/kg/h)
Median Infusions- dauer (Range)	8,8 Tage (2,2–98,6 Tage)	4,2 Tage (0,6–29,5 Tage)	6,7 Tage (2,3–29,5 Tage)	3,1 Tage (0,6–15,5 Tage)
Median Kumulativ- dosis (Range)	77 mg/kg (14–1069 mg/kg)	902 µg/kg (119–5023 µg/kg)	1050 µg/kg (349–5023 µg/kg)	403 µg/kg (119–3448 µg/kg)

Blutproben und Serumkonzentrationen

Es wurden insgesamt 187 Blutproben für die Studie gesammelt und analysiert, der Median lag bei 7 Proben (Range 1–39) pro Patient. Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurde bei einem Studienpatienten zweimal die sofortige Bestimmung der Midazolamkonzentration im Labor des UKE angefordert. Diese Werte gingen in die pharmakokinetische Auswertung mit ein.

Eine Probe musste aufgrund mangelnder Plausibilität von der pharmakokinetischen Auswertung ausgeschlossen werden, da offenbar eine Patientenverwechslung bei der Beschriftung vorlag. Die Midazolamkonzentration lag bei einem sehr hohen Wert von 12350 µg/L, nachdem bei dem betroffenen Patienten nach mehrtägiger Pause die Midazolaminfusion erst kurz vor der Probenentnahme in niedriger Dosierung wieder aufgenommen wurde. Die gemessene Konzentration wäre für einen anderen, gleichzeitig an der Studie teilnehmenden Patienten aufgrund der Dosierung, Infusionsdauer und schweren Leberinsuffizienz plausibler gewesen. Da zum Zeitpunkt der Auswertung nicht mehr mit Sicherheit zu bestimmen war, welchem Patienten die fragliche Probe tatsächlich zuzuordnen war, wurde sie aus der Auswertung entfernt.

Die Anzahl der Proben und Serumkonzentrationen sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Konzentrationen umfassten besonders für Midazolam und dessen Metaboliten einen sehr großen Konzentrationsbereich.

Über alle Patienten betrachtet lagen an 47 % der Tage im Studienzeitraum Proben vor. Für Midazolam und 1'-Hydroxymidazolam lagen mehrere Serumkonzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze der analytischen Methode. Insgesamt traf dies auf 14 Midazolam- und 27 Metabolitkonzentrationen zu. Für Fentanyl wurden bedingt

Tabelle 6: Probenanzahl und Serumkonzentrationen

Wirkstoff bzw. Metabolit	Anzahl Proben	Serumkonzentration	
		Median	Range
Midazolam	189	505	< 10–14382 µg/L
1'-Hydroxymidazolam	187	118	< 10–7361 µg/L
Fentanyl	75	4,88	0,20–35,20 µg/L

durch das Studiendesign und den häufigen Wechsel des Opioidanalgetikums auf Sufentanil nur 75 Serumkonzentrationen bestimmt. Der typische Verlauf der Analgosedierung mit zahlreichen Laufratenänderungen und mehreren Bolusgaben von Midazolam und Fentanyl ist zusammen mit den Serumkonzentrationen exemplarisch für Patient 1 und 2 in Abbildung 8 dargestellt.

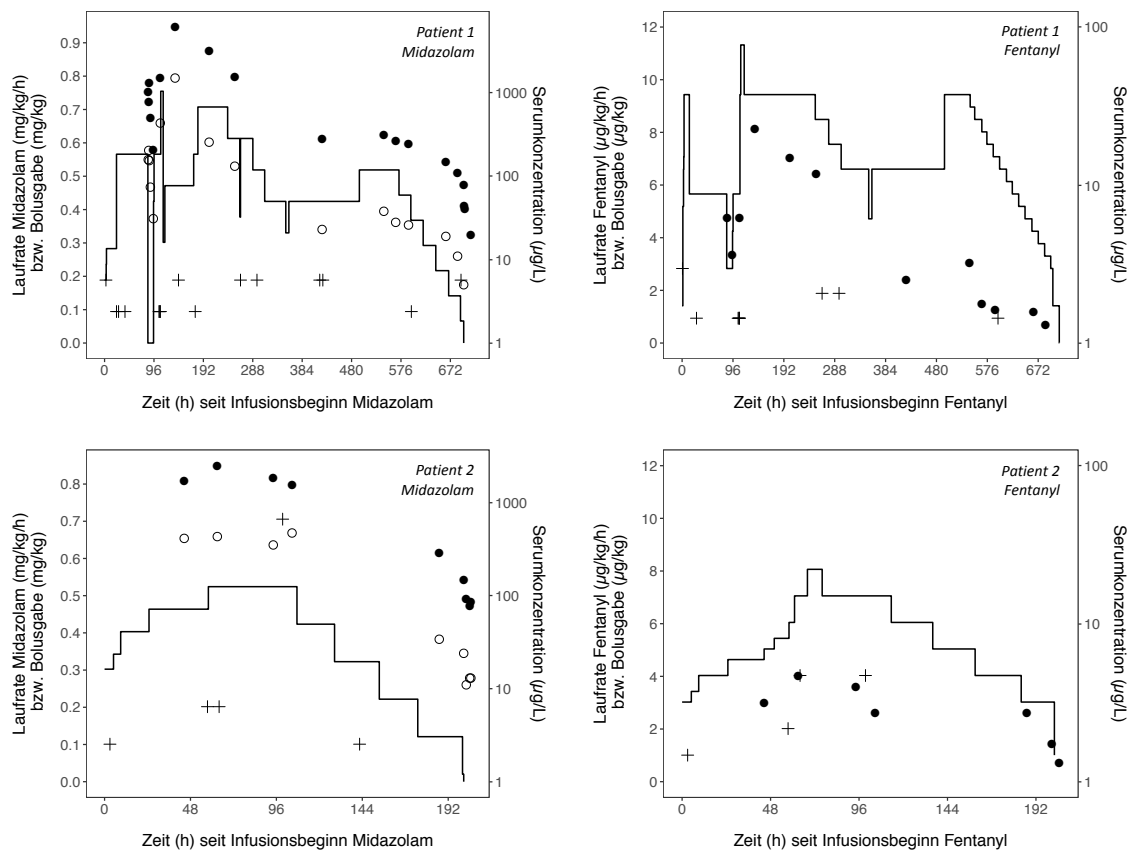


Abbildung 8: Darstellung der Laufraten (—), Bolusgaben (+) und Serumkonzentrationen von Midazolam und Fentanyl (●) sowie 1'-Hydroxymidazolam (○) für Patient 1 und 2

4.1.2 Laborparameter

Eine Übersicht über die Laborparameter und der berechneten GFR zeigt Tabelle 7. In den Ergebnissen spiegelte sich die Heterogenität des Patientenkollektivs wider. Sowohl die Nieren- als auch die Leberfunktionsparameter deckten eine große Spannweite ab. Die Mediane für Serumkreatinin, GFR und Bilirubin lagen in den altersentsprechenden

Normbereichen. Die Transaminasen lagen im Median teilweise oberhalb der altersentsprechenden Normbereiche, wobei GGT und alkalische Phosphatase nur an weniger als der Hälfte der Studientage bestimmt wurden und daher nicht repräsentativ für das gesamte Patientenkollektiv sind. Der Median der Albuminkonzentration war mit 24 g/L deutlich erniedrigt.¹¹²

Tabelle 7: Laborparameter und GFR

Laborparameter	Median	Min	Max	Vollständigkeit im Studienzeitraum
Bilirubin (mg/dl)	0,5	< 0,2	48,5	93 %
ALAT (U/L)	41	6	5787	97 %
ASAT (U/L)	58	14	9383	97 %
GGT (U/L)	279	9	1418	46 %
AP (U/L)	564	98	1569	42 %
INR	1,11	0,88	4,49	88 %
Kreatinin (mg/dl)	0,49	< 0,2	7,83	97 %
GFR, Schwartz (ml/min/1,73 m ²)	88	6	306	97 %
GFR, Léger (ml/min/1,73 m ²)	132	9	348	97 %
Albumin (g/L)	24	14	39	96 %

Bei einem Patienten wurden während des Studienzeitraums Nierenersatzverfahren notwendig. Vier Blutproben von diesem Patienten wurden an Tagen abgenommen, an denen der Patient mit Hämofiltration bzw. kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration dialysiert wurde. Die Serumkreatininwerte waren dennoch so hoch, dass die GFR nach Schwartz-Formel berechnet nicht über 10 ml/min/1,73 m² betrug. Daher wurde für diesen Patienten im Hinblick auf den Datensatz für die pharmakokinetische Auswertung die GFR analog zu den anderen Patienten berechnet.

4.1.3 Sedierungstiefe

Die Sedierungstiefe, bestimmt mit der Comfort-B-Skala zum Zeitpunkt der täglichen Probenentnahme, lag im Median bei 8 Punkten (Range 6–24). Abbildung 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Comfort-B-Werte. Bei über drei Viertel der Probenzeitpunkte lag der Comfort-B unterhalb von 12, am häufigsten wurde ein Wert von nur 6 Punkten bestimmt, welcher einer sehr tiefen Sedierung entspricht. Bei über 80 % der Probenentnahmen wurden zusätzlich zu den untersuchten Arzneistoffen Midazolam und Fentanyl noch weitere Sedativa, z. B. Ketamin, Clonidin, Thiopental sowie kurzzeitig Propofol appliziert. Acht Patienten erhielten kontinuierliche Infusionen mit Muskelrelaxanzien. Vor diesem Hintergrund konnte keine Aussage über die Korrelation der gemessenen Serumkonzentrationen und der Sedierungstiefe getroffen werden, da die Comfort-B-Skala die gesamte sedative Wirkung verschiedener Arzneistoffe erfasste.

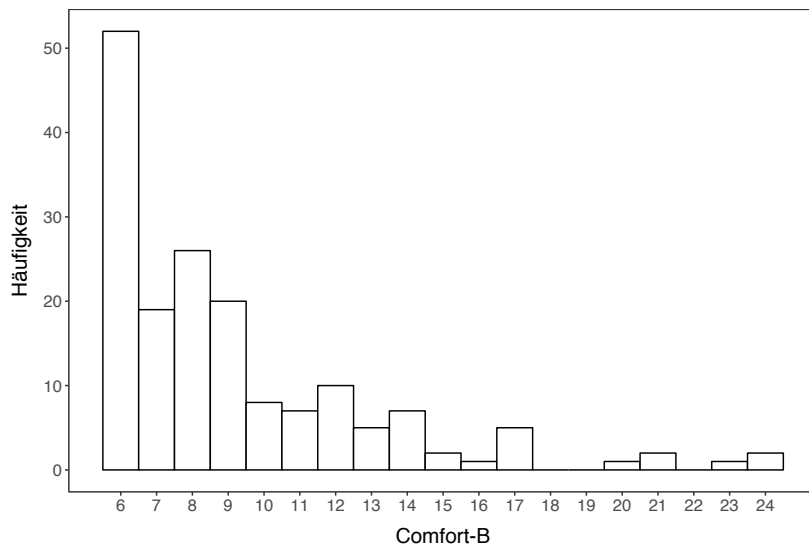


Abbildung 9: Verteilung der Comfort-B-Werte

4.1.4 Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Während des Studienzeitraums wurden die Patienten mit Arzneistoffen therapiert, die CYP3A4 inhibieren oder induzieren. Bei 11 Patienten wurden als starke CYP3A4-Induktoren Phenobarbital und/oder Thiopental angewendet, der Median lag bei einer Dauer von 4 Tagen (Range 1–16 Tage). Nur ein Patient erhielt den schwachen CYP3A4-Induktor Dexamethason vor und am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation.

Einzig im Studienzeitraum verabreichter starker Inhibitor von CYP3A4 war Clarithromycin, welchen drei Patienten über eine Dauer von 5 bis 7 Tagen erhielten. Sieben Patienten erhielten die moderaten CYP3A4-Inhibitoren Erythromycin oder Fluconazol. Alle Patienten erhielten an jedem Tag des Studienzeitraums mindestens einen der schwachen CYP3A4-Inhibitoren Amlodipin, Ciclosporin A, Ciprofloxacin, Omeprazol, Paracetamol oder Propofol.

An 80 % der Studientage mit einem starken CYP3A4-Induktor erhielten die Patienten keine moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren gleichzeitig. Nur bei fünf Patienten wurden zeitweise CYP3A4-Induktoren mit einem moderaten oder starken Inhibitor kombiniert, wobei dies nur an 6 % der Studientage eine Kombination von starkem Induktor mit starkem Inhibitor betraf.

4.1.5 Beatmung

Alle Patienten wurden mit dem SIMV-Verfahren beatmet. Bei der Hälfte der Patienten erfolgte stundenweise eine CPAP-Beatmung während der Entwöhnung. Die Dauer der CPAP-Beatmung machte über alle Patienten weniger als 4 % der gesamten Beatmungszeit aus. Bei zwei Patienten kam für 4 bzw. 6 Tage eine Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung (HFO) zum Einsatz.

4.1.6 Entzugserscheinungen

In der Absetzphase wiesen alle Patienten Entzugserscheinungen auf. Bei 73 % der Patienten lag in der Patientenakte zudem eine direkte klinische Einschätzung als entzünftig vor. Bei ihnen traten mehrere Symptome wie Fieber, Unruhe, Zittern, Schwitzen usw. auf. Auch bei den übrigen Patienten traten Symptome auf, die auf den Entzug zurückgeführt werden können, wie Unruhe, Schreckhaftigkeit, Fahrigkeit, Agitiertheit, Ängstlichkeit oder erhöhte Temperaturen.

4.2 Midazolam-Modell

Im Folgenden werden die Ergebnisse der schrittweisen Entwicklung und Evaluierung des Midazolam-Modells dargestellt.

4.2.1 Basismodell

Im Vergleich der Strukturmodelle brachte das Zwei-Kompartiment-Modell gegenüber dem Ein-Kompartiment-Modell mit IIV auf CL und V bzw. V1 sowie proportionalem Modell für die Residualvariabilität lediglich eine minimale Verbesserung (dOFV 2,04). Daher wurde das einfacher aufgebaute Ein-Kompartiment-Modell ausgewählt und dieses für die nächsten Entwicklungsschritte weiterverwendet. Beim Vergleich verschiedener Modelle für die Residualvariabilität war das Modell mit rein additivem Residualfehler mit einer Verschlechterung des OFV von über 200 Punkten nicht erfolgreich, zudem wurde der additive Fehler auf über 2000 µg/L geschätzt. Das kombinierte Residualfehlermodell brachte gegenüber dem proportionalen Modell eine Verbesserung des OFV um 4,03 Punkte. Die Einführung einer Kovarianz zwischen den IIV für CL und V erzielte eine weitere Verbesserung des OFV um 6,66 Punkte und wurde daher in das Modell integriert. Die Parameter des ausgewählten Basismodells sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Parameter, Schätzwerte und RSE des Basismodells für Midazolam, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben

Parameter	Schätzwert	RSE
CL (L/h)	4,18	30 %
V (L)	16,4	32 %
Proportionaler Residualfehler (%CV)	96,7	11 %
Additiver Residualfehler (µg/L)	8,16	77 %
IIV CL (%CV)	226,1	24 %
IIV V (%CV)	140,5	29 %
Kovarianz (%)	68,0	36 %

4.2.2 Kovariatenmodell

Eine Übersicht über die untersuchten Kovariaten und deren Statistik liefert Tabelle 9.

Tabelle 9: Kovariatenstatistik im Midazolam-Datensatz ($n = 21$)

Kovariate	Kovariaten­gruppe	Median (Range) bzw. Anteil in %
<u>Kovariaten auf CL</u>		
Körpergewicht	-	13,5 (3,9–53,0) kg
Bilirubin	Leberfunktion	0,5 (0,2–48,5) mg/dl
ALAT	Leberfunktion	41 (6–5787) U/L
ASAT	Leberfunktion	58 (14–9383) U/L
INR	Leberfunktion	1,11 (0,88–4,49)
GFR Schwartz	Nierenfunktion	88 (6–306) ml/min/1,73 m ²
GFR Léger	Nierenfunktion	132 (9–348) ml/min/1,73 m ²
PELOD-2-Score	-	10 (3–27)
Komedikation mit Fentanyl	-	56 % Proben mit Fentanyl
Komedikation mit CYP3A4-Induktor (moderat und stark)	-	22 % Proben mit Induktor
Komedikation mit CYP3A4-Inhibitor (moderat und stark)	-	30 % Proben mit Inhibitor
<u>Kovariaten auf V</u>		
Körpergewicht	-	13,5 (3,9–53,0) kg
Albumin	-	24 (14–39) g/L
PELOD-2-Score	-	10 (3–27)

Die nach den Formeln von Schwartz und Léger berechneten GFR korrelierten erwartungsgemäß stark miteinander (Korrelationskoeffizient $r = 0,94$). Auch unter den Leberwerten bestanden zwischen Bilirubin und ASAT ($r = 0,58$), Bilirubin und INR ($r = 0,74$) sowie ASAT und ALAT ($r = 0,79$) hohe Korrelationen. Für die übrigen Kovariaten lag der Korrelationskoeffizient zwischen 0,5 und $-0,5$, mit Ausnahme des PELOD-2-Scores, der mit der GFR nach Schwartz und Léger mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,53$ bzw. $-0,52$ negativ korrelierte. Diese Korrelation liegt darin begründet, dass das Serumkreatinin in den PELOD-2-Score einfließt. Eine Übersicht über die Korrelationen aller Kovariaten findet sich im Anhang B.

Skalierung

Für die allometrische Skalierung wurden Modelle in der Power-Funktion, zentriert um das mediane Körpergewicht von 13,5 kg, sowohl mit fixiertem Exponenten als auch mit geschätzten Exponenten getestet (Tabelle 10). Im ersten Schritt wurde die Skalierung entweder nur auf die Clearance (θ_5) oder nur auf das Verteilungsvolumen (θ_6) getestet. Es zeigte sich, dass sich eine Skalierung der Clearance deutlich auf den OFV aus-

Tabelle 10: Skalierungsmodelle für Midazolam (n = 21)

Skalierung auf CL oder V*	dOFV zum Basismodell	Skalierung auf CL und V*	dOFV zum Basismodell
Modell 1: $\theta_5 = 0,75$ FIX	7,88	Modell 1A: $\theta_5 = 0,75$ FIX $\theta_6 = 1$ FIX	10,65
		Modell 1B: $\theta_5 = 0,75$ FIX $\theta_6 = 1,03$ (RSE 57 %) (95 %-KI -0,12; 2,18)	10,66
Modell 2: $\theta_5 = 1,62$ (RSE 28 %) (95 %-KI 0,73; 2;51)	15,31	Modell 2A: $\theta_5 = 1,41$ (RSE 29 %) (95 %-KI 0,61; 2,21) $\theta_6 = 1$ FIX	15,46
		Modell 2B: $\theta_5 = 1,42$ (RSE 32 %) (95 %-KI 0,53; 2,31) $\theta_6 = 1,10$ (RSE 59 %) (95 %-KI -0,17; 2,37)	15,56
Modell 3: $\theta_6 = 1$ FIX	1,10	-	-
Modell 4: $\theta_6 = 1,01$ (RSE 72 %) (95 %-KI -0,42; 2,44)	1,10	-	-

*Codierung der Skalierung: $CL_i = \theta_1 \cdot (WT/13,5)^{\theta_5} \cdot e^{\eta_1}$ und/oder $V_i = \theta_2 \cdot (WT/13,5)^{\theta_6} \cdot e^{\eta_2}$

wirkte (Modell 1 und 2 in Tabelle 10). Die Hinzunahme der Skalierung auf das Verteilungsvolumen brachte nur eine geringfügige weitere Verbesserung des OFV, führte jedoch zu einer geringeren IIV des Verteilungsvolumens. Bei freier Abschätzung des Exponenten für das Verteilungsvolumen lag der Schätzwert mit 1,03 bzw. 1,10 sehr nah am fixierten Exponenten. Die beste Kombination lieferte das Modell mit geschätztem Exponenten für die Skalierung der Clearance und des Verteilungsvolumens (Modell 2B, dOFV 15,56). Das Standardmodell mit fixierten Exponenten 0,75 bzw. 1 verbesserte das Modell ebenfalls signifikant um 10,65 Punkte (Modell 1A). Obwohl das Standardmodell 1A aus rein statistischer Sicht die Daten etwas schlechter beschrieb als Modell 2B, wurde das Modell 1A für die weitere Entwicklung aus folgenden Gründen für die Skalierung ausgewählt: Durch Verwendung des Standardmodells ist eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien gegeben. Für Midazolam wurde an großen Datensätzen konkret gezeigt, dass kein Skalierungsmodell dem Standardmodell überlegen war.¹¹³ Zudem schlossen die 95 %-Konfidenzintervalle der Parameterschätzer in Modell 2B die fixierten Standardexponenten 0,75 und 1 ein, sodass diese

als zutreffend angenommen werden konnten. Die Einbindung der körpfergewichtsbezogenen Skalierung im allometrischen Standardmodell reduzierte die interindividuelle Variabilität der Clearance und des Verteilungsvolumens von 226,1 auf 185,4 % bzw. von 140,5 auf 120,6 %.

Das von Anderson et al. publizierte Maturationsmodell¹⁰⁴ verbesserte das Midazolam-Modell nicht weiter (dOFV 1,10). Weder die pharmakokinetischen Parameter noch die Variabilitäten wurden dadurch nennenswert beeinflusst. Auch durch Abschätzung der Parameter des Maturationsfaktors konnte die Maturation nicht sinnvoll dargestellt werden. Die Clearance wurde in diesem Modell auf 3650 L/h geschätzt, der Hill-Koeffizient auf 0,65 und die Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Clearance auf über 182.000 Jahre. Die geschätzten Parameter dieses Modells sind physiologisch nicht plausibel. Sie haben ihren Ursprung in der Bevorzugung des fixierten Standardmodell 1A gegenüber dem statistisch etwas besseren Modell 2B zur körpfergewichtsbezogenen Skalierung im vorherigen Schritt. Dies wird in Abbildung 10 deutlich, die die Clearance der Studienpatienten mit verschiedenen Skalierungsmodellen, aufgetragen gegen das Körpergewicht, darstellt:

- Standardmodell mit fixierten Exponenten für die allometrische Skalierung des Körpergewichts (Modell 1A in Tabelle 10)
- Modell 1A ergänzt um einen Maturationsfaktor mit geschätzten Parametern der Hill-Funktion (Modell 1A + Maturation)
- Modell ohne Maturation mit geschätzten Exponenten für die allometrische Skalierung des Körpergewichts (Modell 2B in Tabelle 10).

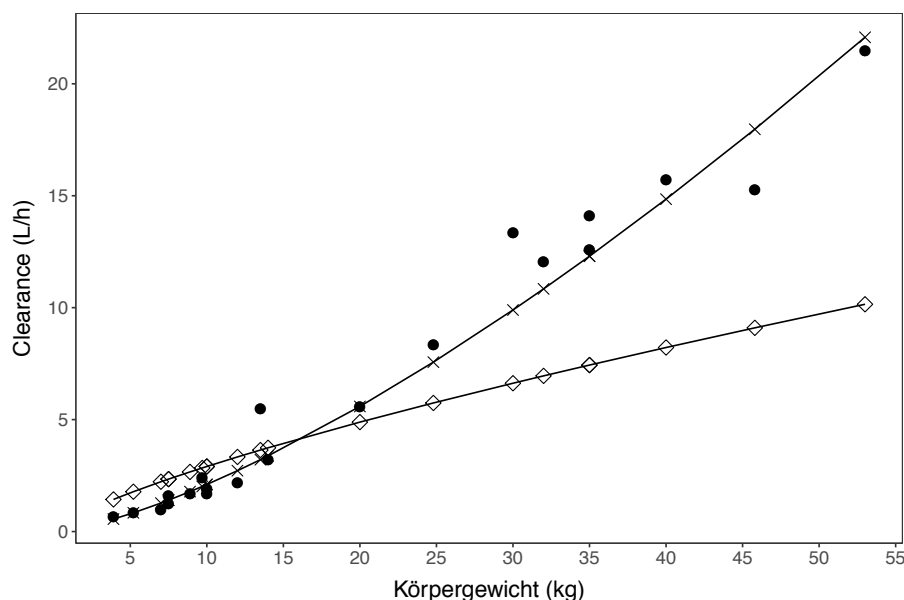


Abbildung 10: Clearance der Studienpatienten in Abhängigkeit verschiedener Skalierungsmodelle, ohne Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität, \diamond allometrische Skalierung auf das Körpergewicht mit fixierten Exponenten von 0,75 und 1 für Clearance bzw. Verteilungsvolumen (Modell 1A), \times allometrische Skalierung auf das Körpergewicht mit geschätzten Exponenten (Modell 2B), \bullet allometrische Skalierung auf das Körpergewicht mit fixierten Exponenten von 0,75 und 1 für Clearance bzw. Verteilungsvolumen und Hill-Funktion mit geschätzten Parametern (Modell 1A + Maturation)

Mit einem allometrischen Exponenten von 1,42 für die Clearance in Modell 2B ist die individuelle Clearance für Patienten mit einem Körpergewicht oberhalb des Medians im Modell 2B höher als in Modell 1A, unterhalb des Medians niedriger. Der prozentuale Unterschied nimmt mit höherem Körpergewicht zu. Modell 2B hatte wie in Tabelle 10 dargestellt einen niedrigeren OFV und damit eine bessere Anpassungsgüte als Modell 1A. Das Modell 1A + Maturation beschrieb keine physiologische Maturation, sondern reduzierte über die Parameter der Hill-Funktion den Unterschied zwischen dem fixierten Standardmodell 1A und dem Modell 2B.

Da im untersuchten Patientenkollektiv der jüngste Patient bereits ein halbes Jahr alt war und die Maturation daher nur eine untergeordnete Rolle spielte, wurde auf einen Maturationsfaktor verzichtet.

Weitere Kovariaten

Im ersten Kovariatenschritt zeigte der INR-Wert in der Hockey-Stick-Funktion auf die Clearance die größte Verbesserung bezogen auf den OFV (Tabelle 11). Der Parameter für INR-Werte unter 1,11 wurde auf $-60,5$ geschätzt, was einer rapiden Abnahme der Clearance für INR-Werte bis zum Median von 1,11 entsprochen hätte. Im Kontrast dazu betrug der Schätzwert für den zweiten Parameter in der Hockey-Stick-Funktion nur

$-0,293$, womit sich der INR-Wert im Wertebereich ab 1,11 nur geringfügig auf die CL auswirkte. Dies war physiologisch nicht plausibel, da für INR-Werte kleiner als 1,11, also noch im Normbereich, keine derart starke Einschränkung der Leberfunktion und damit der Clearance zu erwarten ist. Der proportionale Residualfehler sank von 99,7 auf 84,6 %, allerdings stieg die IIV der Clearance von 163,4 auf 288,1 % und die IIV des Verteilungsvolumens von 100,1 auf 238,5 % an. Aus diesen Gründen stellte der INR-Wert in der Hockey-Stick-Funktion keine physiologisch plausible und damit geeignete Kovariate dar.

Tabelle 11: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im ersten Vorwärtseinschluss-Schritt für Midazolam ($n = 21$)

Parameter	Kovariate	Modell	dOFV	Freiheitsgrade	p-Wert
CL	INR	Hockey-Stick	104,53	2	$2 \cdot 10^{-23}$
CL	Bilirubin	Power-Modell	76,73	1	$2 \cdot 10^{-18}$
CL	CYP3A4-Induktion	Hockey-Stick	52,53	2	$4 \cdot 10^{-13}$
CL	INR	Linear	39,90	1	$3 \cdot 10^{-10}$
CL	Bilirubin	Hockey-Stick	41,03	2	$1 \cdot 10^{-09}$

Die zweitbeste Kovariate im Hinblick auf den OFV war Bilirubin in der Power-Funktion auf die Clearance mit einer Verbesserung des OFV um 76,73 Punkte. Allerdings wurden bei einem Patienten, dessen Konzentrationen bereits das Basismodell teilweise zu hoch schätzte, die Konzentrationen wegen seiner hohen Bilirubinkonzentrationen vom Kovariatenmodell noch extremer überschätzt. Die Verzerrung ist in den Goodness-of-Fit-Plots (Abbildung 11) deutlich zu erkennen.

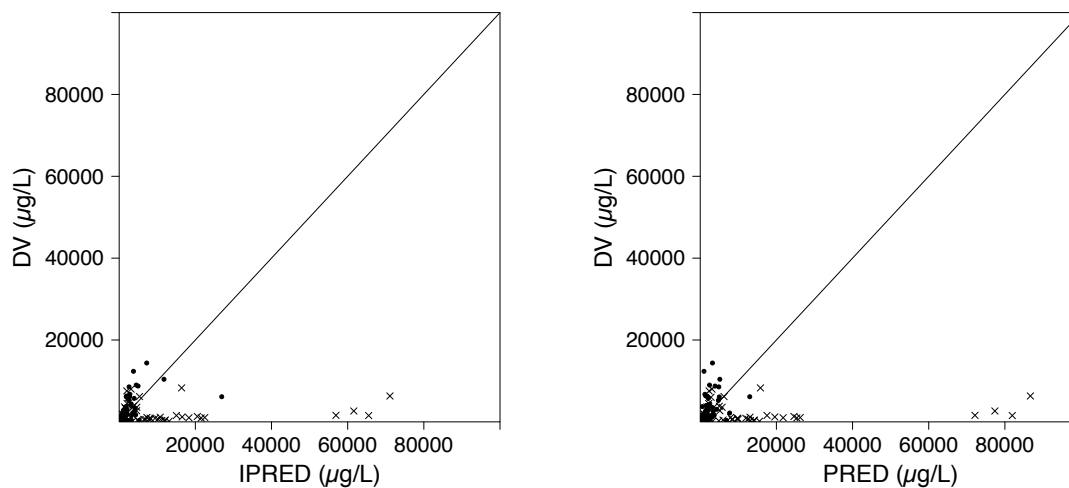


Abbildung 11: Goodness-of-Fit-Plots des Midazolam-Modells mit allometrischer Skalierung und Kovariate Bilirubin in der Power-Funktion, Patient 19 hervorgehoben (x)

Der überwiegende Teil der stark überschätzten Vorhersagen ging auf Patient 19 zurück. Für diesen Patienten konnte in den Daten keine Einflussgröße zur Erklärung der starken Abweichungen identifiziert werden. Durch Einschluss weiterer Kovariaten sank der OFV zwar, aber ihr Einfluss wurde durch den stark abweichenden Patienten verzerrt. Da hierdurch das Risiko bestand, aufgrund eines einzelnen Patienten falsche Schlüsse aus dem Modell zu ziehen, wurde für die Entwicklung des Kovariatenmodells der betroffene Patient aus dem Datensatz ausgeschlossen.

Alle bis hierhin beschriebenen Entwicklungsschritte wurden am reduzierten Datensatz wiederholt, um sicherzustellen, dass das Basis- und Skalierungsmodell noch zutreffend waren. Grundsätzlich resultierte auch im reduzierten Datensatz derselbe Modell-aufbau und alle bisherigen Entwicklungsschritte wurden bestätigt. Die Ergebnisse der Zwischenschritte finden sich im Anhang C.1 bis C.3, ebenso wie eine Übersicht der Kovariatenstatistik im reduzierten Datensatz. Anhand des verifizierten Modells wurde das Kovariatenmodell am reduzierten Datensatz neu entwickelt.

Im ersten SCM-Schritt am reduzierten Datensatz verbesserten zahlreiche Kovariaten das Modell signifikant, allen voran Bilirubin und INR in verschiedenen Ausprägungen auf die Clearance (Tabelle 12). Als beste Kovariate mit dOFV 170,34 wurde Bilirubin im Power-Modell eingeschlossen. Mit einem geschätzten Exponenten von $-1,37$ sank die Clearance mit steigendem Bilirubin. Im Bereich unterhalb des Medians war die negative Steigung durch den hohen Betrag des Exponenten sehr groß.

Tabelle 12: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im ersten Vorwärtseinschluss-Schritt für Midazolam ($n = 20$)

Parameter	Kovariate	Modell	dOFV	Freiheitsgrade	p-Wert
CL	Bilirubin	Power-Modell	170,34	1	$6 \cdot 10^{-39}$
CL	Bilirubin	Exponentiell	155,86	1	$9 \cdot 10^{-36}$
CL	INR	Power-Modell	137,41	1	$1 \cdot 10^{-31}$
CL	INR	Exponentiell	137,05	1	$1 \cdot 10^{-31}$
CL	Bilirubin	Hockey-Stick	99,08	2	$3 \cdot 10^{-22}$

Für den zweiten Schritt wurden alle weiteren Kovariaten, die die Leberfunktion repräsentierten (ALAT, ASAT und INR) nicht mehr berücksichtigt. Fentanyl wirkte sich in diesem Schritt als beste Kovariate dahingehend aus, dass sich die Clearance ohne Komedikation mit Fentanyl um den Faktor 2,7 verbesserte (Tabelle 13).

Tabelle 13: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im zweiten Vorwärtseinschluss-Schritt für Midazolam ($n = 20$)

Parameter	Kovariate	Modell	dOFV	Freiheitsgrade	p-Wert
CL	Fentanyl	Linear	20,84	1	0,000005
CL	CYP3A4-Induktor	Linear	18,31	1	0,00002
CL	GFR, Schwartz	Hockey-Stick	10,34	2	0,006
CL	GFR, Léger	Hockey-Stick	7,80	2	0,02
CL	GFR, Léger	Linear	5,35	1	0,02

Im dritten Kovariaten-Schritt kamen nur noch die CYP3A4-Induktoren mit einem um 12,80 Punkte besseren OFV als potentielle Kovariate auf die Clearance in Frage. Die Berücksichtigung der CYP3A4-induzierenden Medikation wurde kritisch evaluiert und abgewogen. Das Modell schätzte die Clearance unter Komedikation mit moderaten oder starken CYP3A4-Induktoren um 2,29-mal höher. Die IIV der Clearance sank von 79,2 % um etwa 10 Prozentpunkte, jedoch stieg die IIV des Verteilungsvolumens von 64 % um etwa 19 Prozentpunkte an. Der proportionale Residualfehler sank durch Einschluss der CYP3A4-Induktion nur minimal von 60,9 auf 60,5 % und der additive Residualfehler betrug in diesem Modell 11,0 statt 7,05 $\mu\text{g/L}$. Auch die relativen Standardfehler erhöhten sich für alle Parameter in diesem Modell. Zur weiteren Evaluierung wurde das Modell mit CYP3A4-Induktion als Kovariate an Datensätzen ausgeführt, in denen jeweils ein Patient entfernt wurde. Hierbei zeigte sich, dass die Kovariatenbeziehung nur auf einen Patienten zurückging: War Patient 1 nicht im Datensatz enthalten, erreichte die CYP3A4-Induktion als Kovariate keine Signifikanz (dOFV 0,25) und die Clearance wurde bei Komedikation mit CYP3A4-Induktoren nur um 10 % höher geschätzt. Aus diesen Gründen wurde die CYP3A4-Induktion im finalen Midazolam-Modell nicht als Kovariate eingeschlossen.

Darüber hinaus gab es im dritten Kovariaten-Schritt zwar noch weitere statistisch signifikante Kovariaten. Bei genauerer Betrachtung liefen die Parameterschätzer der Kovariaten gegen die definierten Grenzwerte, die verhindern, dass die Clearance negativ wird. Außerdem war beispielsweise der Einfluss der GFR auf die Clearance in

der Hockey-Stick-Funktion für Werte unterhalb des Medians negativ korreliert und damit physiologisch widersprüchlich. Bei einer schlechteren Nierenfunktion würde die Clearance renal eliminiertes Arzneistoffe ebenfalls sinken.

Da keine weiteren sinnvollen Kovariaten mehr zur Verfügung standen, endete an dieser Stelle der Vorwärtseinschluss, in dem Bilirubin und die Komedikation mit Fentanyl als Kovariaten auf die Clearance in das Modell integriert wurden. Im Rückwärtsausschluss wurden aus dem vollständigen Kovariatenmodell jeweils Fentanyl und Bilirubin einzeln aus dem Modell entfernt. Ihr Ausschluss führte zu einer Verschlechterung des OFV um 141 bzw. 21 Punkte, daher verblieben beide als signifikante Kovariaten der Clearance auf dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von 0,01 im Modell. Für das Verteilungsvolumen konnte keine signifikante Kovariate identifiziert werden. Die Parameter des finalen Modells für Midazolam sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Parameter, Schätzwerte und RSE des finalen Midazolam-Modells ($n = 20$), RSE der IIV auf SD-Skala angegeben.

Parameter	Schätzwert	RSE
CL (L/h)	3,55	27 %
V (L)	13,2	33 %
Proportionaler Residualfehler (%CV)	60,9	13 %
Additiver Residualfehler ($\mu\text{g/L}$)	7,05	51 %
Skalierung CL ($WT/13,5$) ^{θ_5}	0,75 FIX	-
Skalierung V ($WT/13,5$) ^{θ_6}	1 FIX	-
Bilirubin auf CL ($Bilirubin/0,43$) ^{θ_7}	-0,998	10 %
Fentanyl auf CL (θ_8 linear, für Fentanyl = 0)	2,7	22 %
IIV CL (%CV)	79,2	28 %
IIV V (%CV)	64,0	77 %
Kovarianz (%)	79,0	127 %

4.2.3 Modellevaluierung

Das finale Midazolam-Modell schätzte die Clearance auf 3,55 L/h und das Verteilungsvolumen auf 13,2 L. Der proportionale Residualfehler lag mit einem Wert von 60,9 % sehr hoch. Neben der allometrischen Skalierung auf das Körpergewicht erwiesen sich Bilirubin im Power-Modell mit einem Exponenten von -0,998 und die Komedikation mit Fentanyl als signifikante Kovariaten auf die Clearance, wobei die Clearance ohne Fentanyl um den Faktor 2,7 höher geschätzt wurde. Trotz erfolgreicher Verringerung der IIV durch den Einschluss der Kovariaten verblieben eine IIV der CL und des V von 79,2 bzw. 64,0 %. Bis auf die IIV des Verteilungsvolumens und die Kovarianz mit einem RSE von 77 % bzw. 127 % wurden alle Parameter zufriedenstellend präzise abgeschätzt. Die η -Shrinkages der IIV betragen nur 2 bzw. 17 %, die ε -Shrinkage 5 %.

Goodness-of-Fit-Plots

Die Goodness-of-Fit-Plots des finalen Midazolam-Modells sind in Abbildung 12 dargestellt. Der DV-vs.-PRED-Plot wird verglichen mit dem DV-vs.-IPRED-Plot noch eine stärkere Streuung auf, die sich in letzterem durch Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität reduzierte. Bei dem offensichtlichen Ausreißer mit unterschätzter PRED und IPRED handelte es sich um eine Beobachtung direkt vor der Extubation, für die das Modell eine IPRED von 0,145 µg/L schätzte, während die gemessene Konzentration noch bei 15 µg/L lag. Für die übrigen Beobachtungen bei diesem Patienten waren die Vorhersagen adäquat, sodass hier nicht von einer systematischen Missspezifikation ausgegangen wurde. Darüber hinaus bestand ein leichtes Ungleichgewicht zugunsten höherer IPRED. In den CWRES-vs.-PRED-Plots herrschte bis auf einige Ausreißer mit zu niedriger Vorhersage eine gleichmäßige Verteilung.

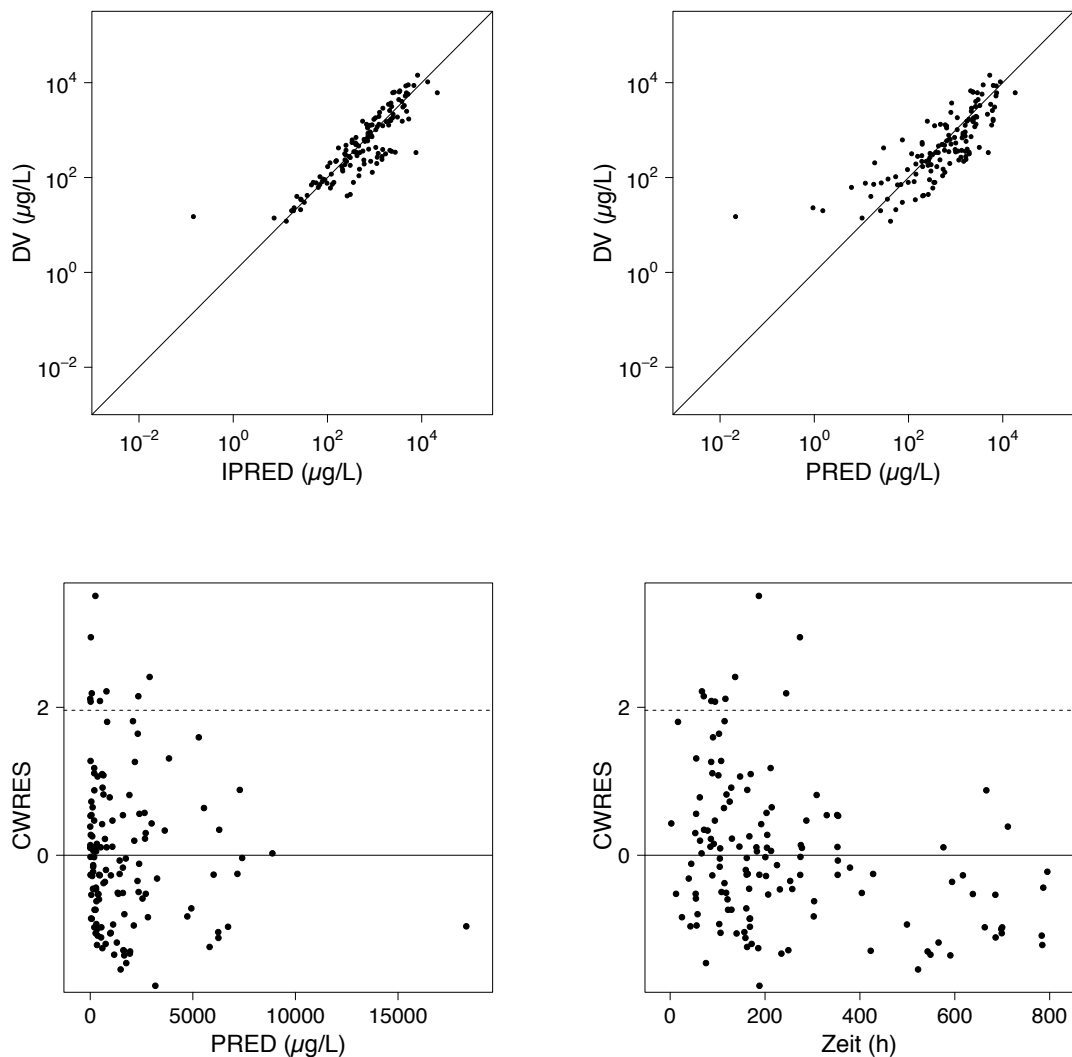


Abbildung 12: Goodness-of-Fit-Plots des finalen Midazolam-Modells, Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze ausgenommen

Im CWRES-vs.-Zeit-Plot zeigte sich ab etwa 500 Stunden ein Trend zur Überschätzung, hierbei handelte es sich vor allem um Beobachtungen von Patient 1. Mögliche Ursachen wurden im Folgenden bei der Modellevaluierung mittels NPDE untersucht und ausgewertet.

Bootstrap

Vom Bootstrap des finalen Midazolam-Modells, der mit 1000 simulierten Datensätzen durchgeführt wurde, konvergierten 865 Läufe erfolgreich (*minimization successful*), davon 555 Läufe mit erfolgreichem Kovarianzschritt (*covariance step successful*); 135 Läufe brachen ab (*minimization terminated*). Median und 95 %-Konfidenzintervalle der Modellparameter sind in Tabelle 15 dargestellt. Die Abweichungen der Mediane der Bootstrap-Läufe von den Schätzwerten des finalen Modells betragen weniger als 10 %. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Kovariaten und Kovarianz wiesen keine Nulldurchgänge auf.

Tabelle 15: Bootstrap-Ergebnisse des finalen Midazolam-Modells ($n = 20$)

Parameter	Schätzwert finales Modell	Median Bootstrap	95 %-Konfidenz- intervall Bootstrap
CL (L/h)	3,55	3,70	2,43; 5,84
V (L)	13,2	13,6	8,8; 20,6
Proportionaler Residualfehler (%CV)	60,9	58,4	45,8; 71,2
Additiver Residualfehler ($\mu\text{g/L}$)	7,05	7,27	1,42; 11,25
Skalierung CL ($WT/13,5$) ^{θ_5}	0,75 FIX	0,75 FIX	-
Skalierung V ($WT/13,5$) ^{θ_6}	1 FIX	1 FIX	-
Bilirubin auf CL ($Bilirubin/0,43$) ^{θ_7}	-0,998	-1,01	-1,17; -0,56
Fentanyl auf CL (θ_8 linear, für Fentanyl = 0)	2,7	2,63	1,49; 4,67
IIV CL (%CV)	79,2	75,7	44,8; 112,2
IIV V (%CV)	64,0	61,6	27,4; 105,9
Kovarianz (%)	79,0	76,6	9,7; 77,8

NPDE

Für die Evaluierung des finalen Midazolam-Modells mittels NPDE wurden 1000 Simulationen durchgeführt. Die statistischen Ergebnisse sind in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt. Mittelwert und Varianz der NPDE-Verteilung wichen nicht signifikant von den Erwartungswerten ab (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Fisher-Test), Schiefe und Kurtosis zeigten jedoch eine Abweichung von der Normalverteilung an. Dies bestätigte auch der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung mit einer signifikanten Abweichung ($p < 0,05$), die sich auch im Histogramm widerspiegelte (Abbildung 13). Auch das Q-Q-Diagramm wies durch einige Ausreißer eine kurvenförmige Abweichung von der Referenzgeraden auf. Für Werte ab 500 Stunden schien sich ein Trend zu ergeben: Die NPDE waren in diesem Bereich überwiegend negativ, während die NPDE davor gleichmäßig verteilt waren. Die Beobachtungen ab 500 Stunden gehen auf nur drei Patienten zurück. Bei den Patienten 17 und 22 ließen sich individuell be-

Tabelle 16: Statistische Verteilung der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20)

	Erwartungswert	Ergebnis in NPDE-Verteilung
Mittelwert	0	-0,015
Varianz	1	1,05
Schiefe	0	0,71
Kurtosis	0	1,03

Tabelle 17: Statistische Tests der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20), * signifikante Abweichung ($p < 0,05$)

Statistischer Test	p-Wert
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	0,87
Fisher-Test	0,67
Shapiro-Wilk-Test	0,0008*
Globaler p-Wert	0,002*

trachtet keine Trends über die Zeit darstellen. Bei Patient 1 war dieser Trend deutlicher zu beobachten, da die NPDE bis 500 Stunden überwiegend positiv, danach fast alle negativ waren. Ein möglicher Grund hierfür könnte die mehrtägige Gabe von

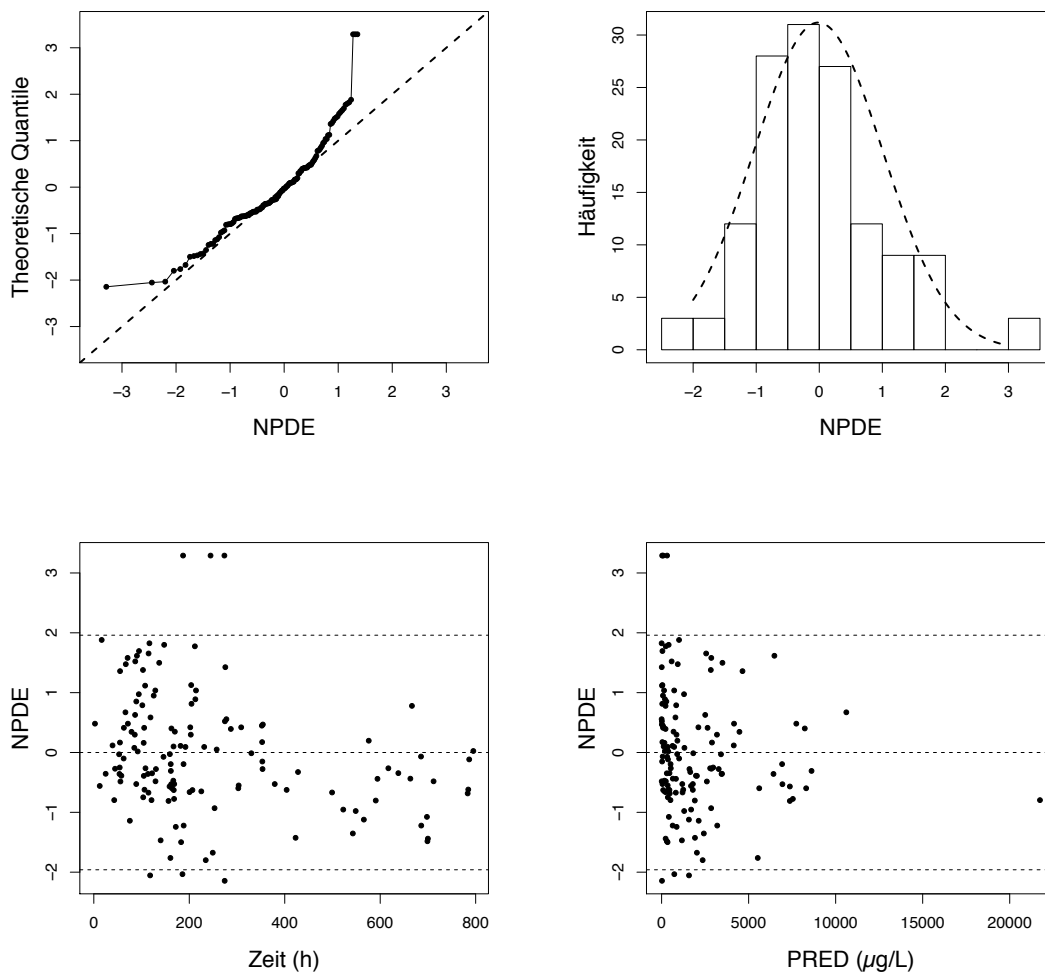


Abbildung 13: NPDE-Plots des finalen Midazolam-Modells (n = 20)

Phenobarbital, einem starken CYP3A4-Induktor, in diesem Zeitraum sein. Obgleich bei der Modellierung der Kovariaten bereits verworfen, wurde zusätzlich ein Modell mit Bilirubin, Fentanyl und CYP3A4-Induktion als Kovariaten auf die Clearance mittels NPDE evaluiert. Die statistischen Ergebnisse fielen zwar etwas besser aus (Tabelle 18 und Tabelle 19) als für das Modell ohne CYP3A4-Induktion als Kovariate, die NPDE wichen aber immer noch signifikant von der Normalverteilung ab.

Tabelle 18: Statistische Verteilung der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20) mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4-Induktion

	Erwartungswert	Ergebnis in NPDE-Verteilung
Mittelwert	0	-0,016
Varianz	1	0,93
Schiefe	0	0,60
Kurtosis	0	0,70

Tabelle 19: Statistische Tests der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20) mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4-Induktion, * signifikante Abweichung ($p < 0,05$)

Statistischer Test	p-Wert
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	0,85
Fisher-Test	0,57
Shapiro-Wilk-Test	0,023*
Globaler p-Wert	0,068

Auch in der grafischen Darstellung der NPDE (Anhang C.4) konnte der Trend bei Patient 1 durch die zusätzliche Kovariate nicht vollständig ausgeglichen werden. Das in Tabelle 14 beschriebene Modell wurde daher als finales Midazolam-Modell mit den Kovariaten Körpergewicht, Bilirubin und Fentanyl beibehalten.

4.3 1'-Hydroxymidazolam/Midazolam-Verhältnis

Die Konzentration des aktiven Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam wurde ins Verhältnis zur Midazolamkonzentration gesetzt. Der Mittelwert der Quotienten lag bei 0,31 mit einer Standardabweichung von 0,36. Die Spanne umfasste einen Bereich von 0,005 bis 2,14. Höhere Metaboliten- als Midazolamkonzentrationen waren nur selten vertreten (Abbildung 14). Die Werte oberhalb des Mittelwerts plus einer Standardabweichung (0,67) traten nur bei 14 Proben auf, die von fünf Patienten stammten. Vier dieser Patienten erhielten zum Zeitpunkt der entsprechenden Probenentnahmen oder in den Tagen davor die starken CYP3A4-Induktoren Thiopental oder Phenobarbital. Beim fünften Patienten traten die erhöhten Konzentrationsverhältnisse erst in der Auswaschphase nach Absetzen von Midazolam bei Konzentrationen unterhalb von 75 µg/L auf.

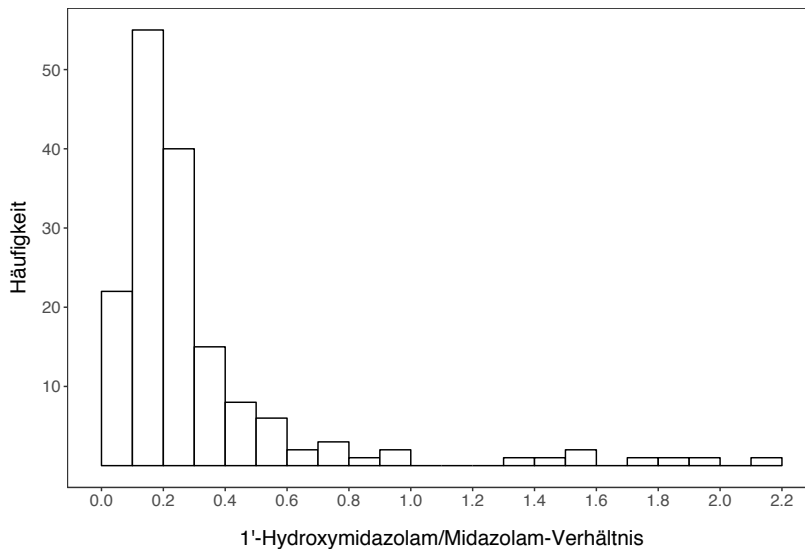


Abbildung 14: Verteilung der 1'-Hydroxymidazolam/Midazolam-Quotienten, korrigiert um das Molekulargewicht

Umgekehrt führte die Gabe von CYP3A4-Induktoren jedoch nicht immer zu einem erhöhten 1'-Hydroxymidazolam/Midazolam-Verhältnis. Vier Patienten, die nur an einem Tag einen CYP3A4-Induktor als Einmalgabe erhielten, wiesen keinen stark erhöhten Quotienten auf.

Drei weitere Patienten erhielten zwar über mehrere Tage CYP3A4-Induktoren, das Konzentrationsverhältnis war jedoch nicht auffällig erhöht. Eine Patientin litt während dieser Phase an einem schweren Leberversagen.

4.4 Einbindung des Metaboliten im Midazolam-Modell

4.4.1 Basismodell

Für das Strukturmodell von 1'-Hydroxymidazolam wurden sowohl Modelle getestet, in denen Verteilungsvolumen und Clearance des Metaboliten geschätzt wurden als auch Modelle mit fixiertem Verteilungsvolumen. Das fixierte Verteilungsvolumen wurde auf 90 % des individuellen Verteilungsvolumens von Midazolam festgelegt. Lediglich letztere Variante führte zu erfolgreicher Konvergenz des Modells. Damit verblieb als nicht fixierter Strukturparameter des Metaboliten nur noch dessen Clearance. Gegenüber dem proportionalen Residualfehlermodell verbesserte ein kombiniertes Residualfehlermodell den OFV um 16,39 Punkte.

4.4.2 Kovariatenmodell

Skalierung

Die Einbindung der allometrischen Skalierung der Clearance von 1'-Hydroxymidazolam auf das Körpergewicht mit fixiertem Exponenten von 0,75 erzielte eine weitere

Verbesserung des OFV um 4,79 Punkte. Die interindividuelle Variabilität der Clearance sank dadurch um rund 40 Prozentpunkte auf 104,7 %. Eine Skalierung auf das Verteilungsvolumen des Metaboliten entfiel in diesem Fall, da dieses aus dem individuellen Verteilungsvolumen von Midazolam abgeleitet wurde und somit bereits eine Skalierung enthielt. Die Modellparameter auf Basis des fixierten Midazolam-Modells mit allometrischer Skalierung auf die Clearance sind in Tabelle 20 dargestellt

Tabelle 20: Parameter, Schätzwerte und RSE des Modells für 1'-Hydroxymidazolam mit allometrischer Skalierung, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben

Parameter	Schätzwert	RSE
CL _{MDZ} (L/h)	3,55 FIX	-
V _{MDZ} (L)	13,2 FIX	-
Proportionaler Residualfehler MDZ (%CV)	60,9 FIX	-
Additiver Residualfehler MDZ (µg/L)	7,05 FIX	-
Skalierung CL _{MDZ} (WT/13,5) ^{θ₅}	0,75 FIX	-
Skalierung V _{MDZ} (WT/13,5) ^{θ₆}	1 FIX	-
Bilirubin auf CL _{MDZ} (Bilirubin/0,43) ^{θ₇}	-0,998 FIX	-
Fentanyl auf CL _{MDZ} (θ ₈ linear, für Fentanyl = 0)	2,7 FIX	-
IIV CL _{MDZ} (%CV)	79,2 FIX	-
IIV V _{MDZ} (%CV)	64,0 FIX	-
Metabolisierte Fraktion MF	0,9 FIX	-
CL _{1OHMDZ} (L/h)	25,1	23 %
V _{1OHMDZ} (L)	0,9 · V _{MDZ,i} FIX	-
Proportionaler Residualfehler 1OHMDZ (%CV)	106	9 %
Additiver Residualfehler 1OHMDZ (µg/L)	9,37	20 %
Skalierung CL _{1OHMDZ} (WT/13,5) ^{θ₁₃}	0,75 FIX	-
IIV CL _{1OHMDZ} (%CV)	104,7	8 %

Weitere Kovariaten

Im ersten Kovariatenschritt verbesserten mehrere Kovariaten das Modell bezüglich des OFV statistisch signifikant ($p < 0,05$), darunter als Kovariaten auf die Clearance GFR nach Schwartz und Léger, Bilirubin, INR, PELOD-2-Score und Albumin. Diese waren unter den signifikanten Kovariatenmodellen meist in Hockey-Stick-Funktion oder linearer Funktion vertreten. Bei der näheren Analyse und Überprüfung der Plausibilität zeigte sich jedoch, dass keine der Kovariaten sinnvoll in das Modell eingeschlossen werden konnte. Modelle in der Hockey-Stick-Funktion hatten für GFR-Werte oberhalb des Medians, also bei einer guten Nierenfunktion, eine extrem große Steigung. Umgekehrt galt dies entsprechend für den PELOD-2-Score in der Hockey-Stick-Funktion: Für niedrige Scores unterhalb des Medians, die für eine geringe Erkrankungsschwere stehen, wurde eine Funktion mit großer Steigung zugeordnet, für Scores oberhalb des Medians hingegen eine sehr geringe Steigung. Auch Bilirubin, INR und Albumin verbesserten das Modell in der Hockey-Stick-Funktion, allerdings hatte die Steigung für Werte ober- und unterhalb des Medians umgekehrte Vorzeichen und damit keine physiologische Plausibilität.

Unter den signifikanten Kovariaten waren außerdem der PELOD-2-Score sowie die GFR nach Schwartz und Léger in linearer Funktion auf die Clearance vertreten. Hier stieß die geschätzte Steigung jedoch an die definierten Grenzen, die verhindern, dass die Clearance insgesamt durch den Kovariateneinfluss negativ wird. Darüber hinaus konnte mit keiner der Kovariaten die hohe IIV reduziert werden. Daher wurden für das 1'-Hydroxymidazolam-Modell keine weiteren Kovariaten eingeschlossen.

4.4.3 Modellevaluierung

Unter den getroffenen Annahmen, dass die metabolisierte Fraktion 90 % der Midazolamclearance und das Verteilungsvolumen von 1'-Hydroxymidazolam ebenfalls 90 % des Verteilungsvolumens von Midazolam ausmacht, wurde die Clearance des Metaboliten auf 25,1 L/h geschätzt. Im 1'-Hydroxymidazolam-Modell fielen die interindividuelle Variabilität auf die Clearance und die Residualvariabilität mit jeweils über 100 % sehr hoch aus. Die einzige identifizierte Kovariate stellte das Körpergewicht dar.

Goodness-of-Fit-Plots

Die Goodness-of-Fit-Plots des Modells für 1'-Hydroxymidazolam in Abbildung 15 zeigten eine breite Streuung. Im DV-vs.-PRED- und DV-vs.-IPRED-Plot waren die Punkte ungleichmäßig um die Winkelhalbierende verteilt. Zudem traten für niedrige Konzentrationen einige Ausreißer auf, die vom Modell zu gering geschätzt werden. Im CWRES-vs.-PRED-Plot zeigte sich über den Konzentrationsbereich eine gleichmäßige Verteilung, insgesamt neigte das Modell jedoch zur Unterschätzung der Konzentrationen. Im CWRES-vs.-Zeit-Plot setzte sich der im Midazolam-Modell beobachtete Trend zur Überschätzung der Konzentrationen ab 500 Stunden auf das Metabolitenmodell fort. Insgesamt wies das Modell für den Metaboliten eine niedrige Anpassungsgüte auf.

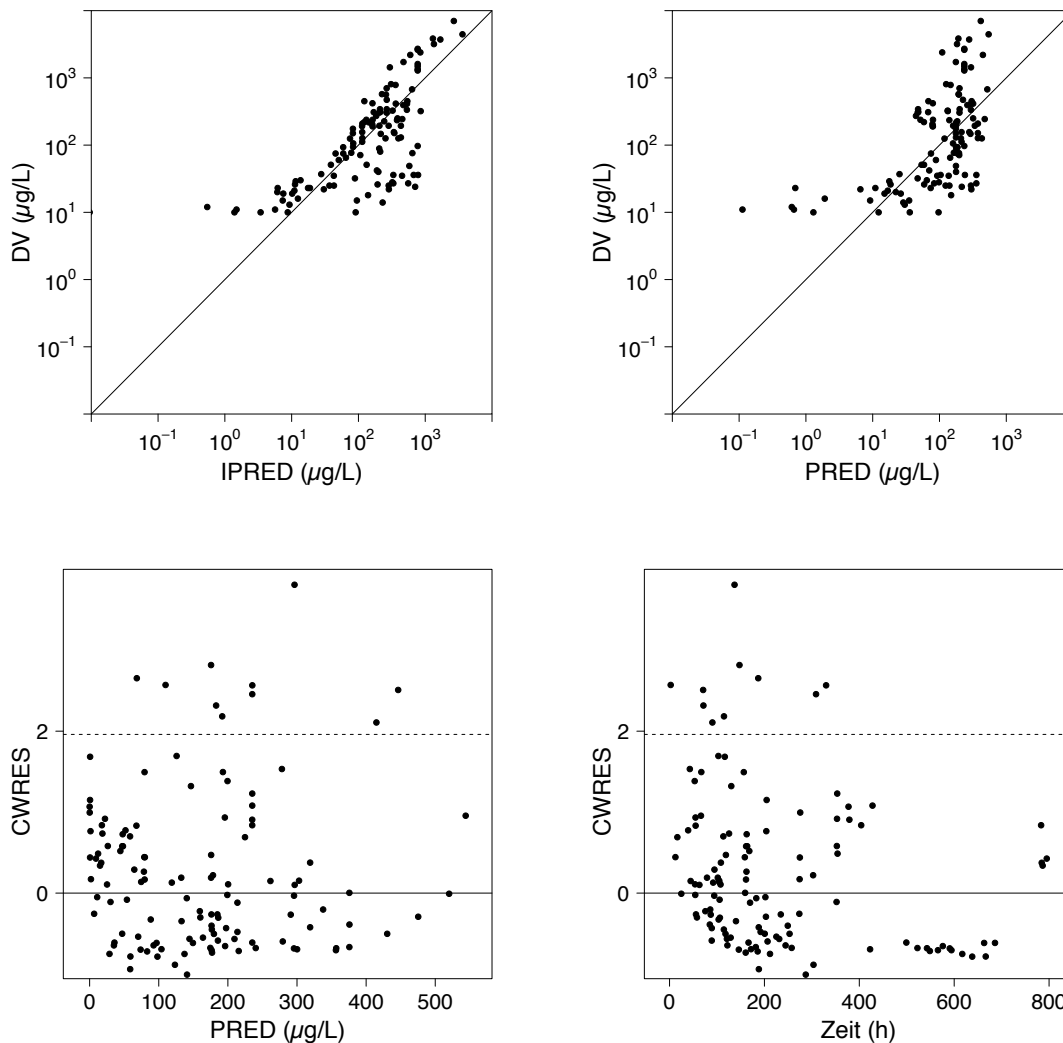


Abbildung 15: Goodness-of-Fit-Plots des finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modells, Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze ausgenommen

Bootstrap

Vom Bootstrap des 1'-Hydroxymidazolam-Modells, der mit 1000 simulierten Datensätzen durchgeführt wurde, konvergierten nur 304 Läufe erfolgreich (*minimization successful*), davon 300 Läufe mit erfolgreichem Kovarianzschritt (*covariance step successful*); 696 Läufe brachen ab (*minimization terminated*). Median und 95 %-Konfidenzintervalle der Modellparameter sind in Tabelle 21 dargestellt. Der Median der CL_{1OHMDZ} wies mit 19 % eine große Abweichung vom geschätzten Parameter des evaluierten Modells auf. Die 95 %-Konfidenzintervalle deuteten mit einer großen Spanne auf eine unpräzise Schätzung der Parameter hin.

Tabelle 21: Bootstrap-Ergebnisse des finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modells

Parameter	Schätzwert finales Modell	Median Bootstrap	95 %-Konfidenz- intervall Bootstrap
CL _{MDZ} (L/h)	3,55 FIX	-	-
V _{MDZ} (L)	13,2 FIX	-	-
Proportionaler Residualfehler MDZ (%CV)	60,9 FIX	-	-
Additiver Residualfehler MDZ (µg/L)	7,05 FIX	-	-
Skalierung CL _{MDZ} (WT/13,5) ^{θ₅}	0,75 FIX	-	-
Skalierung V _{MDZ} (WT/13,5) ^{θ₆}	1 FIX	-	-
Bilirubin auf CL _{MDZ} (Bilirubin/0,43) ^{θ₇}	-0,998 FIX	-	-
Fentanyl auf CL _{MDZ} (θ ₈ linear, für Fentanyl = 0)	2,7 FIX	-	-
IIV CL _{MDZ} (%CV)	79,2 FIX	-	-
IIV V _{MDZ} (%CV)	64,0 FIX	-	-
Kovarianz (%CV)	79,0 FIX	-	-
Metabolisierte Fraktion MF	0,9 FIX		
CL _{10HMDZ} (L/h)	25,1	19,9	13,2; 32,1
V _{10HMDZ} (L)	0,9 · V _{MDZ,i} FIX	-	-
Proportionaler Residualfehler 10HMDZ (%CV)	106	98,4	60,5; 154,1
Additiver Residualfehler 10HMDZ (µg/L)	9,37	8,60	4,13; 15,1
Skalierung CL _{10HMDZ} (WT/13,5) ^{θ₁₃}	0,75 FIX	-	-
IIV CL _{10HMDZ} (%CV)	104,7	130,1	71,3; 236,7

NPDE

Die Verteilung der NPDE aus 1000 Simulationen wichen mit einer Varianz von 1,4 von der Normalverteilung ab, was der Fisher-Test als signifikante Abweichung anzeigte und sich im globalen p-Wert ($p < 0,05$) niederschlug (Tabelle 22 und Tabelle 23). Auch in der grafischen Auswertung (Abbildung 16) wichen die NPDE beispielsweise im Q-Q-Diagramm von der erwarteten Verteilung ab.

Tabelle 22: Statistische Verteilung der NPDE im finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modell

	Erwartungswert	Ergebnis in NPDE-Verteilung
Mittelwert	0	0,013
Varianz	1	1,40
Schiefe	0	0,15
Kurtosis	0	-0,12

Tabelle 23: Statistische Tests der NPDE im finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modell, * signifikante Abweichung ($p < 0,05$)

Statistischer Test	p-Wert
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	0,895
Fisher-Test	0,002*
Shapiro-Wilk-Test	0,236
Globaler p-Wert	0,0067*

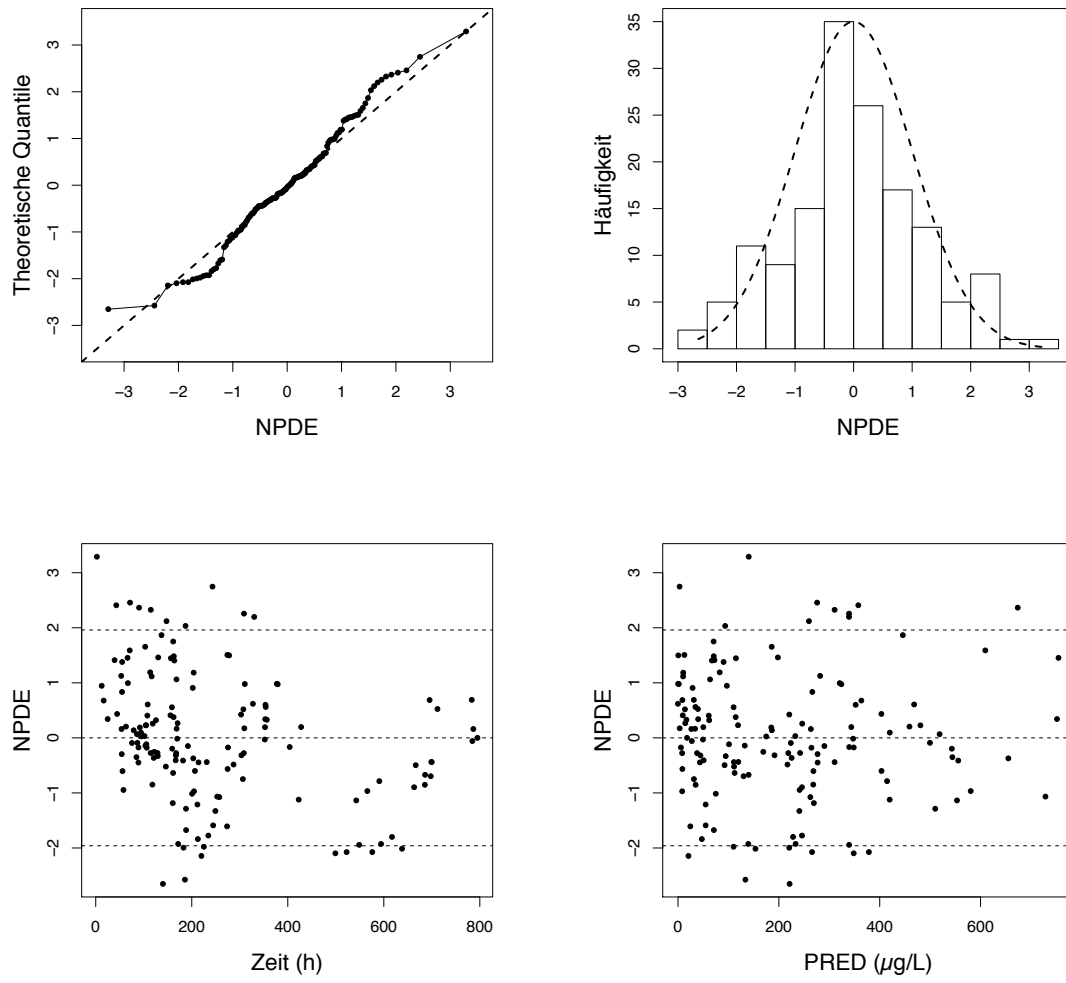


Abbildung 16: NPDE-Plots des finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modells

4.5 Fentanyl-Modell

Das Fentanyl-Modell wurde an einem kleineren Datensatz mit nur 17 Patienten entwickelt. Bei 4 Patienten wurde, nachdem die Einwilligung zur Studienteilnahme vorlag, das Opioid von Fentanyl auf Sufentanil umgestellt bevor die erste Blutprobe genommen werden konnte. Die Statistik zu den Patientencharakteristika und Kovariaten im reduzierten Fentanyl-Datensatz findet sich im Anhang D.1 und D.2.

4.5.1 Basismodell

Für das Fentanyl-Strukturmodell war das Zwei-Kompartiment-Modell dem Ein-Kompartiment-Modell mit einer Verbesserung des OFV um 14,85 Punkte überlegen. Beim Vergleich verschiedener Modelle für die Residualvariabilität verschlechterte das rein additive Residualfehlermodell den OFV deutlich, zudem lief die interkompartimentelle Clearance bei gleichzeitig extrem großem peripheren Verteilungsvolumen gegen Null. Das kombinierte Residualfehlermodell brachte nur eine Reduktion des OFV um 2,76 Punkte. Auch die Hinzunahme einer interindividuellen Variabilität auf Q und V2 verbesserten das Modell praktisch nicht (dOFV 1,89). Die Parameter des ausgewählten Basismodells sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Parameter, Schätzwerte und RSE des Basismodells für Fentanyl, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben

Parameter	Schätzwert	RSE
CL (L/h)	12,4	35 %
V1 (L)	10,2	22 %
Q (L/h)	0,774	16 %
V2 (L)	103	7 %
Proportionaler Residualfehler (%CV)	65,0	7 %
IIV CL (%CV)	297,9	21 %
IIV V1 (%CV)	1114,5	34 %

4.5.2 Kovariatenmodell

Skalierung

Für die Skalierung der pharmakokinetischen Parameter auf das Körpergewicht führte bereits das allometrische Standardmodell mit fixierten Exponenten im Power-Modell von 0,75 für CL und Q sowie 1 für V1 und V2 zu einer deutlichen Verbesserung der Anpassungsgüte (dOFV 23,83). Eine noch deutlichere Verbesserung wurde durch das Abschätzen der Exponenten erzielt (dOFV 41,18 gegenüber dem Basismodell), deren Schätzwerte teilweise deutlich vom Standardmodell abwichen. Die Einbindung der körpergewichtsbezogenen Skalierung reduzierte die interindividuelle Variabilität der Clearance von 297,9 auf 58,3 %. Gleichzeitig sank die IIV von V1 auf 1,9 % und die η -Shrinkage für V1 stieg von zuvor 56 % auf über 99 % an. Daher wurde nach Ein-

bindung der Skalierung die IIV auf V1 für die weitere Entwicklung aus dem Modell entfernt.

Als Verfeinerung wurde am Skalierungsmodell mit geschätzten Exponenten weiterhin getestet, ob statt der körperrgewichtbezogenen Skalierung die fettfreie Masse (FFM) oder das *lean body weight* (LBW) als Skalierungsparameter auf die Clearance besser geeignet seien. Analog wurde für die Skalierung des peripheren Verteilungsvolumens V2 das Körpergewicht durch die Fettmasse (FM) bzw. das Speicherfett (SF) ausgetauscht. Tabelle 25 stellt die Statistik der fettbezogenen Skalierungsparameter in der untersuchten Population dar. Keines der Modelle, in denen das Körperfett als Skalierungsparameter berücksichtigt wurde, war signifikant besser als das Modell mit einer körperrgewichtbezogenen Skalierung (s. Anhang D.3).

Tabelle 25: Statistik der fettbezogenen Skalierungsparameter im Fentanyl-Datensatz ($n = 17$)

Parameter	Median	Min	Max
Körpergewicht (kg)	13,5	3,9	53,0
Lean Body Weight (kg)	12,3	3,7	43,8
Speicherfett (kg)	1,4	0,2	9,7
Speicherfett (%)	13	2	21
Fettfreie Masse (kg)	10,9	3,4	43,1
Fettmasse (kg)	2,5	0,5	13,8
Fettmasse (%)	19	10	30

Für Fentanyl existiert kein publiziertes Maturationsmodell. Da es über dasselbe CYP-Enzym wie Midazolam metabolisiert wird, wurde die Maturation in einer Hill-Funktion mit Literaturwerten für Midazolam von Anderson et al. getestet.¹⁰⁴ Dies verbesserte das Modell nicht signifikant (dOFV 4,66). Das Abschätzen der Parameter in der Hill-Funktion aus den Daten war nicht möglich und führte zu physiologisch nicht plausiblen Werten. Die Maturation wurde daher nicht in das Skalierungsmodell eingebunden. Die Parameter des Modells inklusive Skalierung sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Parameter, Schätzwerte und RSE des Fentanyl-Modells mit allometrischer Skalierung, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben

Parameter	Schätzwert	RSE
CL (L/h)	10,0	25 %
V1 (L)	17,2	15 %
Q (L/h)	0,815	30 %
V2 (L)	70,5	38 %
Proportionaler Residualfehler (%CV)	63,2	16 %
Skalierung CL $(WT/13,75)^{\theta_6}$	1,69	15 %
Skalierung V1 $(WT/13,75)^{\theta_7}$	1,97	9 %
Skalierung Q $(WT/13,75)^{\theta_8}$	0,99	40 %
Skalierung V2 $(WT/13,75)^{\theta_9}$	0,648	56 %
IIV CL (%CV)	58,3	45 %

Weitere Kovariaten

Im ersten Schritt des Vorwärtseinschlusses waren zahlreiche Kovariatenmodelle mit $p < 0,05$ signifikant besser als das Ausgangsmodell. Die größte Verbesserung (dOFV 30,38) brachte der INR-Wert im exponentiellen Modell. Mit einem geschätzten Kovariatenparameter von $-3,23$ im Exponenten sank die Clearance mit steigendem INR-Wert. Im Power-Modell erzielte der INR-Wert eine vergleichbare Anpassungsgüte. Auch Bilirubin wäre potentiell als Kovariate denkbar gewesen, jedoch mit einer schwächeren Verbesserung im Vergleich zum INR-Wert (Tabelle 27).

Tabelle 27: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im ersten Vorwärtseinschluss-Schritt für Fentanyl

Parameter	Kovariate	Modell	dOFV	Freiheitsgrade	p-Wert
CL	INR	Exponentiell	30,38	1	$4 \cdot 10^{-8}$
CL	INR	Power-Modell	27,02	1	$2 \cdot 10^{-7}$
CL	Bilirubin	Power-Modell	16,98	1	0,00004
CL	GFR, Schwartz	Linear	15,61	1	0,00008
CL	GFR, Léger	Linear	15,24	1	0,0001

Im zweiten Schritt wurden die verbliebenen Kovariaten – unter Ausschluss aller weiteren Kovariaten für die Leberfunktion – getestet. Die Ergebnisse in Tabelle 28 zeigen, dass als nächstbeste Kovariate die Nierenfunktion eine signifikante Rolle spielte. Die größte Verbesserung erzielte die GFR nach Schwartz als Kovariate in linearer Funktion mit einer Steigung von 0,0057 und wurde daher in das Modell eingeschlossen (dOFV 15,68).

Tabelle 28: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im zweiten Vorwärtseinschluss-Schritt für Fentanyl

Parameter	Kovariate	Modell	dOFV	Freiheitsgrade	p-Wert
CL	GFR, Schwartz	Linear	15,68	1	0,00008
CL	GFR, Léger	Linear	14,55	1	0,0001
CL	GFR, Schwartz	Power-Modell	14,14	1	0,0002
CL	GFR, Léger	Power-Modell	14,05	1	0,0002
CL	GFR, Schwartz	Hockey-Stick	16,47	2	0,0003

Für den dritten Schritt führte nur die CYP3A4-Induktion als kategoriale Kovariate noch zu einer signifikanten, wenn auch geringen Verbesserung des Modells (Tabelle 29). Nach dem Einschluss der CYP3A4-Induktion endete der Vorwärtseinschluss.

Tabelle 29: Einziges signifikantes Kovariatenmodell im dritten Vorwärtseinschluss-Schritt für Fentanyl

Parameter	Kovariate	Modell	dOFV	Freiheitsgrade	p-Wert
CL	CYP3A4-Induktion	Linear	4,11	1	0,04

Von den drei in das Modell eingeschlossenen Kovariaten INR, GFR und CYP3A4-Induktion wurde Letztere beim Rückwärtsausschluss für $p < 0,01$ im ersten Schritt

gleich wieder eliminiert. INR und GFR verblieben danach auf diesem Signifikanzniveau im Modell. Die Parameter des finalen Kovariatenmodells sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Parameter, Schätzwerte und RSE des finalen Fentanyl-Modells, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben

Parameter	Schätzwert	RSE
CL (L/h)	13,8	12 %
V1 (L)	20,0	16 %
Q (L/h)	1,13	39 %
V2 (L)	156,0	65 %
Proportionaler Residualfehler (%CV)	58,0	14 %
Skalierung CL $(WT/13,75)^{\theta_6}$	0,94	20 %
Skalierung V1 $(WT/13,75)^{\theta_7}$	1,94	9 %
Skalierung Q $(WT/13,75)^{\theta_8}$	1,3	22 %
Skalierung V2 $(WT/13,75)^{\theta_9}$	3,16	24 %
INR auf CL $(e^{\theta_{10}} \cdot (INR - 1,1))$	-2,63	28 %
GFR (Schwartz) auf CL $(1 + \theta_{11} \cdot (GFR - 88,8))$	0,0057	17 %
IIV CL (%CV)	10,8	75 %

Gegenüber dem Modell mit gewichtsbezogener Skalierung (Tabelle 26) fiel auf, dass sich der Skalierungsexponent für die Clearance nach Einschluss der weiteren Kovariaten wieder dem Standardwert von 0,75 annäherte. Eine deutliche Veränderung erfuhr auch das periphere Verteilungsvolumen, das nun auf 156 L geschätzt wurde, allerdings mit einem hohen relativen Standardfehler von 65 % behaftet war. Damit einhergehend stieg auch der Skalierungsexponent für V2 auf einen sehr hohen Wert von 3,16 an. Die interindividuelle Variabilität der Clearance konnte durch den Einschluss der weiteren Kovariaten von 58,1 % auf 10,8 % reduziert werden.

4.5.3 Modellevaluierung

Im finalen Fentanyl-Modell stand eine hohe Clearance von 13,8 L/h einer relativ niedrigen interkompartimentellen Clearance von nur 1,13 L/h gegenüber. Das V1 betrug 20 L, V2 war mit 156 L deutlich größer. Auch in diesem Modell verblieb eine hohe Residualvariabilität mit einem proportionalen Fehler von 58,0 %. Die relativen Standardfehler lagen mit Ausnahme der mit dem zweiten Kompartiment assoziierten Parameter Q und V2 sowie der IIV unter 30 %. Die scheinbar niedrige interindividuelle Variabilität der Clearance von nur rund 11 % ging mit einer hohen η -Shrinkage von ca. 53 % einher, die ε -Shrinkage betrug unter 2 %.

Goodness-of-Fit-Plots

Die Goodness-of-Fit-Plots wiesen für DV vs. IPRED und DV vs. PRED grundsätzlich eine akzeptable Anpassungsgüte auf (Abbildung 17). Durch die scheinbar niedrige interindividuelle Variabilität ähnelten sich die Darstellungen der Populationsvorhersagen und individuellen Vorhersagen.

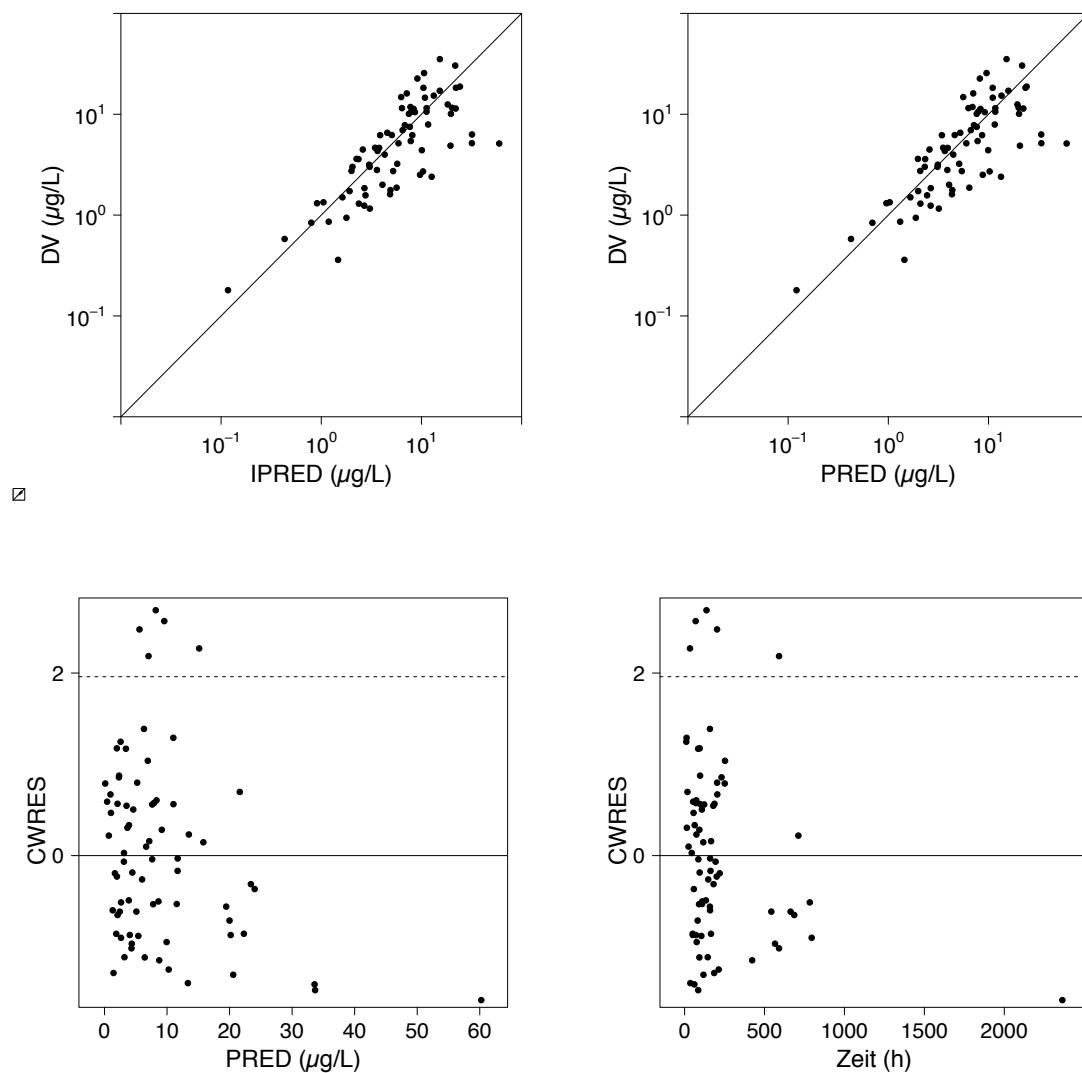


Abbildung 17: Goodness-of-Fit-Plots des finalen Fentanyl-Modells

Wenige Ausreißer mit vom Modell unterschätzter Konzentration zeigten sich bei einigen Patienten in den CWRES-Plots. Die am stärksten überschätzte Konzentration zu einem sehr späten Zeitpunkt in den CWRES-Plots war auf den bereits im Midazolam-Modell auffällig von der Population abweichenden Patienten 19 zurückzuführen. Die letzte Probenentnahme fand zu einem Zeitpunkt statt, bei dem dieser Patient unter schwerem Leberversagen und eingeschränkter Nierenfunktion litt. Der Patient erhielt über lange Zeit Sufentanil, sodass das Fentanyl-Modell durch ihn weniger beeinflusst wurde als dies im Midazolam-Modell der Fall war. Dennoch wurde auch eine schrittweise Kovariatenmodellierung ohne Patient 19 durchgeführt, um sicherzugehen, dass die Kovariatenbeziehungen nicht durch diesen Patienten verzerrt wurden. Dies führte zu demselben Ergebnis mit ähnlichen Parameterschätzern.

Im CWRES-vs.-Zeit-Plot trat auch im Fentanyl-Modell der Trend zur Überschätzung der Konzentrationen im Bereich ab 500 Stunden auf. Diese Beobachtungen gingen wie bereits im Midazolam-Modell überwiegend auf Patient 1 zurück, dessen Serumkonzentrationen möglicherweise durch die Komedikation mit einem CYP34-Induktor niedriger waren als vom Modell geschätzt (vgl. Abschnitt 4.2.3).

Bootstrap

Vom Bootstrap des finalen Fentanyl-Modells, der mit 1000 simulierten Datensätzen durchgeführt wurde, konvergierten 636 Läufe erfolgreich (*minimization successful*), davon 262 Läufe mit erfolgreichem Kovarianzschritt (*covariance step successful*); 364 Läufe brachen ab (*minimization terminated*). Median und 95 %-Konfidenzintervalle der Modellparameter sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Bootstrap-Ergebnisse des finalen Fentanyl-Modells

Parameter	Schätzwert finales Modell	Median Bootstrap	95 %-Konfidenz- intervall Bootstrap
CL (L/h)	13,8	13,2	7,1; 16,3
V1 (L)	20,0	21,2	2,8; 28,3
Q (L/h)	1,13	1,83	0,30; 9,69
V2 (L)	156,0	1395,3	13,6; 1371967,0
Proportionaler Residualfehler (%CV)	58,0	52,2	33,1; 63,8
Skalierung CL ($WT/13,75$) ^{θ_6}	0,94	0,89	0,29; 1,28
Skalierung V1 ($WT/13,75$) ^{θ_7}	1,94	1,83	1,30; 3,35
Skalierung Q ($WT/13,75$) ^{θ_8}	1,3	1,26	0,08; 2,72
Skalierung V2 ($WT/13,75$) ^{θ_9}	3,16	4,00	0,49; 19,23
INR auf CL ($e^{\theta_{10}} \cdot (INR - 1,1)$)	-2,63	-3,37	-4,58; -0,53
GFR (Schwartz) auf CL ($1 + \theta_{11} \cdot (GFR - 88,8)$)	0,0057	0,0060	0,0007; 0,013
IIV CL (%CV)	10,8	14,0	0,1; 55,2

Die Abweichungen der Mediane der Bootstrap-Läufe von den Schätzwerten des finalen Modells betragen für die Parameter des Basismodells weniger als 10 %, mit Ausnahme von Q und V2 und dem zu V2 zugehörigen Skalierungsparameter. Die 95 %-Konfidenzintervalle der Kovariaten wiesen keine Nulldurchgänge auf, umfassten jedoch teilweise große Wertebereiche. Die Instabilität des Modells hinsichtlich des zweiten Kompartiments spiegelte sich in den entsprechenden, sehr großen 95 %-Konfidenzintervallen wider. Im Bootstrap wurde für die Kovariatenbeziehung des INR-Werts ein Exponent von -3,37 im exponentiellen Modell geschätzt, was einer Abweichung von 28 % zum Schätzwert des finalen Modells entspricht.

NPDE

Die Ergebnisse der NPDE-Verteilung auf Basis von 1000 Simulationen sind in Tabelle 32 dargestellt. Weder Median noch Varianz der NPDE-Verteilung wichen auf signifikantem Niveau vom Erwartungswert 0 bzw. 1 ab. Der Shapiro-Wilks-Test ergab eine signifi-

kante Abweichung von der Normalverteilung ($p < 0,05$), der globale p-Wert war jedoch nicht signifikant (Tabelle 33).

Tabelle 32: Statistische Verteilung der NPDE im finalen Fentanyl-Modell

	Erwartungswert	Ergebnis in NPDE-Verteilung
Mittelwert	0	0,0094
Varianz	1	1,04
Schiefe	0	0,602
Kurtosis	0	0,035

Tabelle 33: Statistische Tests der NPDE im finalen Fentanyl-Modell, * signifikante Abweichung ($p < 0,05$)

Statistischer Test	p-Wert
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	0,93
Fisher-Test	0,79
Shapiro-Wilk-Test	0,019*
Globaler p-Wert	0,058

In der grafischen Auswertung der NPDE (Abbildung 18) zeigte sich im Q-Q-Diagramm vor allem an den Randbereichen durch wenige Ausreißer bedingt eine s-förmige Abweichung von der Referenzgeraden. Auch das Histogramm wich deutlich erkennbar von der Normalverteilung ab. Die NPDE sind über die Zeit bzw. Konzentration recht gleichmäßig verteilt. Wie auch schon bei den Goodness-of-Fit-Plots deutlich wurde, bestand für Beobachtungen ab 500 Stunden eine systematische Abweichung, die analog zum Midazolam-Modell vor allem auf Patient 1 zurückzuführen war. Möglicherweise lag auch hier die Ursache in einer CYP3A4-Induktion durch die gleichzeitige Behandlung mit Phenobarbital, die in diesem Modell keine signifikante Kovariate darstellte.

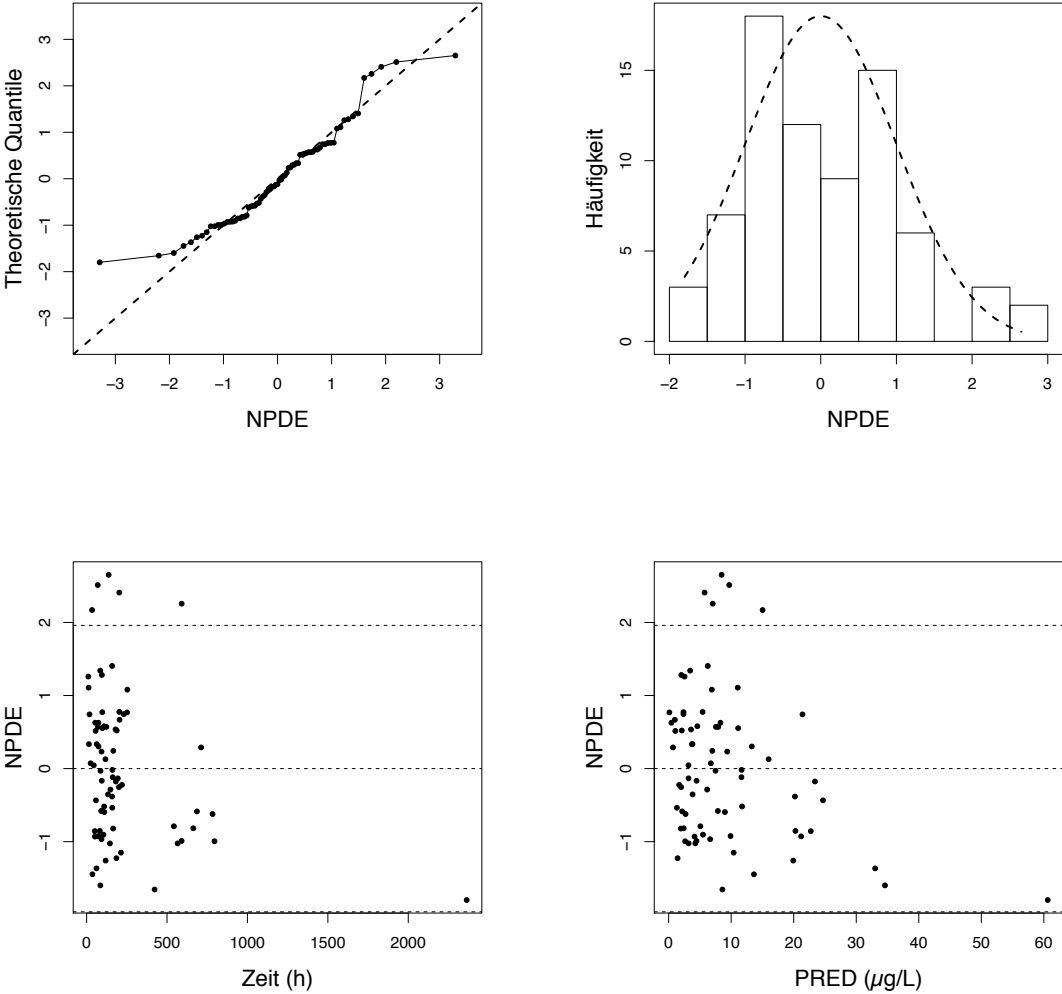


Abbildung 18: NPDE-Plots des finalen Fentanyl-Modells

5 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde erstmals die Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl in Kombination zur Analgosedierung pädiatrischer Intensivpatienten mit NLME-Methoden untersucht. Es konnten relevante Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik beider Arzneistoffe identifiziert werden.

5.1 Studiendesign und Studienpopulation

Das Studiendesign als prospektive Beobachtungsstudie ohne Beeinflussung der Therapie war geeignet, um die klinische Realität ohne Verzerrung durch zu enge Ein- und Ausschlusskriterien abzubilden und die Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl in der Langzeitanalgosedierung zu beschreiben. Dieses Vorgehen führte zu einem sehr heterogenen Patientenkollektiv, das insbesondere aufgrund der geringen Fallzahl die Auswertung erschwerte. Geeignete Patienten für den Studieneinschluss waren weniger zahlreich als geplant, sodass statt der avisierten 30 Patienten nur 25 eingeschlossen wurden, von denen 4 Patienten aufgrund unvollständiger Dokumentation der Medikation nicht in die Auswertung eingehen konnten. Die Studienpopulation für die Auswertung umfasste letztlich 21 Patienten von 0,5 bis 13 Jahren, bei denen insgesamt 189 Konzentrationen für Midazolam und 187 für 1'-Hydroxymidazolam vorlagen. Die Zahl der gemessenen Fentanylkonzentrationen betrug nur 75, da etwa die Hälfte der Patienten im Verlauf auf Sufentanil umgestellt wurde. Für die Modellierung der Kovariaten im Midazolam-Modell musste ein weiterer Patient aufgrund starker Abweichungen von der Population ausgeschlossen werden. Ähnliche Untersuchungen in dieser Zielgruppe arbeiteten meist mit vergleichbaren Fallzahlen, teils jedoch mit enger gefassten Ein- und Ausschlusskriterien.^{37,53,69,70} Für weiterführende Untersuchungen könnte die zentrenübergreifende Patientenrekrutierung ein Weg sein, um höhere Fallzahlen zu erzielen.

Van Driest et al. wählten in einer pharmakokinetischen Untersuchung zu Fentanyl bei Kindern einen vielversprechenden Ansatz, um die Patienten- und Probenanzahl zu erhöhen: Durch die Verwendung von übrig gebliebenem Serum aus der Routinediagnostik konnten insgesamt 130 Patienten mit mehr als tausend Blutproben rekrutiert werden. Auch für ein solches Studiendesign ist bei pseudonymisierter Auswertung die Einwilligung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten vorgeschrieben (§ 12a Abs. 1 Hamburgisches Krankenhausgesetz). Da die Patienten bei diesem Vorgehen nicht durch zusätzliche Blutentnahmen belastet werden, liegt die Teilnahmebereitschaft entsprechend höher. Auf diese Weise werden pharmakokinetische Daten auch in Zielgruppen verfügbar, bei denen zusätzliche Blutentnahmen für Studien besonders problematisch sind, wie etwa bei Neu- und Frühgeborenen. Mit Hilfe der populationspharmakokinetischer Auswertemethoden und sensitiver Analysemethoden

können auch wenige Proben pro Patient, die ein geringes Volumen haben und zu unterschiedlichen Zeitpunkten gewonnen wurden, ausgewertet werden.¹⁴

Die Altersverteilung in der Morpheus-Studie umfasste einen Altersbereich von 0,5 bis 13 Jahren. Die Altersgruppe der Jugendlichen war mit nur zwei Patienten unterrepräsentiert. Es wurden nur Patienten mit einer voraussichtlichen Beatmungsdauer von mindestens 3 Tagen eingeschlossen, um ausreichend Zeit für die Organisation der Aufklärung und Einwilligung von beiden Sorgeberechtigten zu gewährleisten. Daher waren die Studienpatienten potenziell schwerer erkrankt als die Gesamtheit der im Studienzeitraum auf der Kinderintensivstation mit Midazolam und Fentanyl analgosedierten Patienten.

Die Laborparameter für die Leber- und Nierenfunktion deckten eine weite Spanne ab, sodass das Patientenkollektiv auch bezüglich der Organfunktionen als heterogen zu charakterisieren ist. Die Albuminkonzentration war – wie bei Intensivpatienten nicht unüblich – insgesamt eher niedrig.¹¹⁴

5.1.1 Dosierungen und Serumkonzentrationen

Die Dosierungen von Midazolam und Fentanyl wurden aus der papierbasierten Dokumentation erfasst. Diese Form der Dokumentation bedingte einige Ungenauigkeiten bei der Erfassung der Zeitpunkte von Dosisänderungen. Die Laufraten von Midazolam (0,4 mg/kg/h, Range 0,02–1,7 mg/kg/h) und Fentanyl (7 µg/kg/h, Range 0,2–33,3 µg/kg/h) lagen deutlich über denen vergleichbarer Untersuchungen (s. auch Tabelle 34 in Abschnitt 5.3 und Tabelle 35 in Abschnitt 5.6).^{35,37,53,70} Der Median der Midazolamkonzentrationen war in etwa vergleichbar zu anderen Untersuchungen. Von de Wildt et al. wurden Konzentrationen bis maximal 3150 µg/L gemessen.⁵³ In der Morpheus-Studie lagen die höchsten Konzentrationen mit über 10.000 µg/L mehr als dreimal so hoch. Fast alle Serumkonzentrationen im oberen vier- bis fünfstelligen Bereich wurden bei Patienten mit Leberversagen, Schädel-Hirn-Trauma oder intrakranieller Blutung gemessen, bei denen eine tiefe Sedierung klinisch erforderlich war. Möglicherweise kam es durch die schlechte Leberfunktion bei einigen Patienten auch zu einer Wirkstoffkumulation. Katz et al. berichteten von Fentanylkonzentration im Bereich von 0 bis 43,3 µg/L bei der Analgosedierung pädiatrischer Intensivpatienten,⁷⁰ van Driest et al. maßen Konzentrationen bis etwa 30 µg/L.⁷¹ Die Fentanylkonzentrationen in der Morpheus-Studie lagen ebenfalls in etwa diesem Bereich.

5.1.2 Sedierungstiefe

Die Comfort-B-Skala ist ein validiertes und von Leitlinien empfohlenes Instrument zur Bestimmung der Sedierungstiefe von Kindern.⁶ Ihre Verwendung in dieser Untersuchung war zudem vorteilhaft, da sie bereits auf der Kinderintensivstation des UKE etabliert war. Die Sedierung war in der Studienpopulation überwiegend tief, am häufigsten war der niedrigste Wert der Comfort-B-Skala (6) vertreten. Eine Unter-

suchung zur Comfort-Skala definierte im Vergleich zur klinischen Beurteilung als adäquate Sedierung Werte zwischen 17 und 26 Punkten. Umgerechnet für die Comfort-B-Skala, die zwei Parameter weniger enthält, entspricht das in etwa 13 bis 20 Punkten.¹¹⁵ Ista et al., die die Comfort-B-Skala entwickelten, bestimmten als Cutoff für Über- und Untersedierung 10 bzw. 23 Punkte.⁸⁹ Grundsätzlich richtet sich die angestrebte Sedierungstiefe auch nach der Erkrankung. So kann beispielsweise bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma eine tiefere Analgosedierung erforderlich sein, um bei Unruhe erhöhten intrakraniellen Druck zu verhindern.⁶ Bei Patienten, die Muskelrelaxanzien erhalten, ist der Comfort-B-Wert nicht mehr aussagekräftig. Dies könnte in der Untersuchung dazu beigetragen haben, dass vermehrt tiefe Sedierungsstadien über die Comfort-B-Skala ermittelt wurden. Auch dürften die hohen Dosierungen und Serumkonzentrationen zu einer tieferen Sedierung geführt haben, als beispielsweise in einer Untersuchung von de Wildt et al. zur Pharmakodynamik von Midazolam bei beatmeten Kindern. Die Autoren konnten keine Beziehung zwischen Serumkonzentration und pharmakodynamischem Effekt im untersuchten Kollektiv etablieren, obschon für individuelle Patienten mit höher Serumkonzentration auch eine tiefere Sedierung zu beobachten war.³⁶ Für die Patienten der Morpheus-Studie war es nicht zweckmäßig, die Serumkonzentrationen mit dem Comfort-B-Wert zu korrelieren. Zum einen bestand eine Verzerrung durch muskelrelaxierte Patienten, zum anderen wurden bei einem Großteil der Proben neben Midazolam und Fentanyl weitere Sedativa parallel verabreicht. Wegen der mangelnden Korrelation zwischen Midazolamkonzentration und Sedierungstiefe bei kritisch kranken Patienten sowie der großen interindividuellen Variabilität im Ansprechen³⁵⁻³⁷ sollte die Dosierung nicht allein auf der Pharmakokinetik basieren, sondern muss sorgfältig nach dem Effekt titriert werden. Das Wissen um die Pharmakokinetik ist trotzdem von großer Relevanz. Insbesondere für Patienten, deren Sedierungstiefe nicht sicher über die Comfort-B-Skala bestimmt werden kann, tragen Kenntnisse über die Pharmakokinetik dazu bei, Über- oder Untersedierung bei Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter zu vermeiden. Eine Schwäche der Comfort-B-Skala besteht darin, Übersedierung unterhalb eines Werts von 6 nicht ausreichend zu detektieren. Verschlechtert sich die Clearance bei einem Patienten, der gemäß der Comfort-B-Skala bereits tief sediert ist, erhöhen sich bei konstanter Dosis die Serumkonzentrationen, ohne dass dies durch die Comfort-B-Skala angezeigt wird. Berücksichtigung von Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik und entsprechende Dosisadaption können in diesem Fall dazu beitragen, eine Wirkstoffkumulation zu vermeiden.

5.1.3 Entzugerscheinungen

Der Entzug nach längerer Infusion von Midazolam und Fentanyl stellt ein häufiges Problem auf Intensivstationen dar,⁵ so auch in dieser Untersuchung. Die Erhebung der Entzugerscheinungen erfolgte lediglich qualitativ. Ein Bewertungsinstrument wie das *Withdrawal Assessment Tool-1* (WAT-1), wäre eine geeignete Methodik, um die Symptome auch zu quantifizieren.¹¹⁶ Das WAT-1 setzt sich aus der Bewertung von elf

Kategorien zusammen und enthält sowohl beobachtende Elemente als auch die Reaktion auf einen Stimulus. Da die Erhebung, anders als für die Comfort-B-Skala, auf der Station nicht flächendeckend etabliert und geschult war, wurde in der Morpheus-Studie darauf verzichtet. Zudem sollten die Patienten nicht zusätzlichen Belastungen durch die Schmerzreize ausgesetzt werden.

Bei allen Patienten traten Entzugserscheinungen auf, die teilweise behandlungsbedürftig waren. Allgemein gilt, dass mit längerer Infusionsdauer und höherer Kumulativdosis das Risiko für Entzugserscheinungen steigt.¹¹⁷ In einer Untersuchung zum Entzug nach Midazolam- und Fentanyl-Analgosedierung auf einer Kinderintensivstation zeigte sich trotz stufenweiser Dosisreduktion eine hohe Entzugsprävalenz von 50 % bzw. sogar 80 % bei Infusionsdauern ab 5 Tagen. Weitere Risikofaktoren stellten eine kumulative Dosis von 40 mg/kg für Midazolam und 480 µg/kg für Fentanyl dar.¹¹⁸ In der Morpheus-Studie wurden diese Kumulativdosen bei 81 bzw. 66 % der Patienten überschritten.

Obgleich sich Entzugserscheinungen nach längerer Analgosedierung nicht vollständig vermeiden lassen, sollten im Hinblick auf die Kumulativdosis als Risikofaktor tiefere Sedierungen, als unter den jeweiligen Umständen erforderlich, möglichst vermieden werden.

5.2 Populationspharmakokinetische Auswertung

Die populationspharmakokinetische Auswertung mit NLME-Methoden hat den Vorteil, dass die Abschätzung pharmakokinetischer Parameter und deren Variabilität auch auf Basis weniger Beobachtungen pro Patient möglich ist, während die individuelle Information, die jeder Patient beiträgt, erhalten bleibt. Dies ist insbesondere in Untersuchungen bei Kindern von Relevanz, da die Zahl der möglichen Blutproben oft limitiert ist. Zudem ist kein starres Probenschema erforderlich. Die Software NONMEM hat sich als Goldstandard etabliert, ihre Verwendung wird auch von Zulassungsbehörden empfohlen.^{76,119} Darüber hinaus ermöglicht die Kovariatenanalyse die Erforschung von Ursachen für die interindividuelle Variabilität, sodass die Entwicklung individualisierter Dosisempfehlungen unterstützt wird.

Bei der Entwicklung der pharmakokinetischen Modelle wurden gängige, empfohlene Vorgehensweisen genutzt.⁸³ Für Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze wurde im Midazolam-Modell die M3-Methode verwendet.⁹³ Wie von Bergstrand und Karlsson evaluiert wurde, ist die M3-Methode die beste Methode, um mit Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze umzugehen und wird von den Autoren als Standardvorgehen empfohlen.⁹⁵ Für Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze wird mit der M3-Methode keine Konzentration vorhergesagt, sondern die Wahrscheinlichkeit geschätzt, mit der die Konzentration unterhalb der Bestimmungsgrenze liegt. Daher können diese Werte nicht in Goodness-of-Fit-Plots evaluiert werden, die Serum-

konzentrationen oder Residuen darstellen. Mit ergänzenden Methoden zur Modellevaluierung, wie beispielsweise den NPDE, stellt die M3-Methode ein hilfreiches Instrument beim Umgang mit Werten unterhalb der Bestimmungsgrenze dar.^{83,95}

Die Skalierung auf das Körpergewicht wurde vor der Analyse aller weiteren Kovariaten in das Modell integriert, da Wachstum und Entwicklung in der pädiatrischen Population einen maßgeblichen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter haben.^{83,98} Für die Evaluierung der übrigen Kovariaten mit der SCM-Methode wurde besonderes Augenmerk auf die klinische Plausibilität der Kovariatenbeziehungen gelegt.⁸³ Auch das Ausschließen stark miteinander korrelierender Kovariaten nach jedem Kovariaten-schritt trug zur Modellsparsamkeit bei. Nichtsdestotrotz sind mit der geringen Patientenzahl die Möglichkeiten zur Testung von Kovariatenbeziehungen und deren Aussagekraft aus folgenden Gründen begrenzt. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei der schrittweisen Kovariatenmodellierung die wahre Kovariate ins Modell eingeschlossen wird (Power), ist grundsätzlich durch mehrere Faktoren beeinflusst: den als Selektionskriterium festgelegten p-Wert, die Anzahl der konkurrierenden Kovariaten, den Kovariatenkoeffizienten und dessen Präzision. Auch eine hohe Korrelation konkurrierender Kovariaten birgt das Risiko, statt der wahren Kovariate eine damit korrelierende Kovariate einzuschließen, die keinen mechanistischen Zusammenhang mit dem pharmakokinetischen Parameter aufweist. Die Anpassungsgüte des Modells kann sich dadurch zwar verbessern, die Vorhersagekraft ist jedoch auf den untersuchten Wertebereich der Kovariaten beschränkt. Untersuchungen an simulierten Datensätzen zeigten, dass die Power für schwache, also mit einem niedrigen Koeffizienten assoziierte Kovariaten niedriger war als für starke Kovariaten. Darüber hinaus sank die Power drastisch, je weniger Individuen der untersuchte Datensatz enthielt. Ein solches Szenario war besonders anfällig dafür, bei hoher Kovariatenkorrelation nicht die wahre Kovariate auszuwählen. Im Gegensatz dazu waren große Datensätze mit starken Kovariaten robuster gegen hohe Korrelationen.¹²⁰

Weiterhin wurde beschrieben, dass der Selektionsbias, definiert als Unterschied zwischen dem wahren und dem geschätzten Korrelationskoeffizienten, in kleinen Datensätzen und für schwache Kovariaten ebenfalls besonders hoch war. In diesem Fall wurde eine Rechtsverschiebung der Korrelationskoeffizienten von wahren, aber schwachen Kovariaten beobachtet, sodass es zu einer Überschätzung des klinischen Effekts kam.¹²⁰

Zur Evaluierung der Modelle wurden sowohl numerische und grafische als auch simulations- und bootstrapbasierte Methoden verwendet. Eine externe Modellvalidierung wurde nicht durchgeführt; auch das Aufteilen der Daten in einen Teildatensatz zur Entwicklung und einen Teildatensatz zur Evaluierung war aufgrund der geringen Fall- und Probenzahl nicht zweckmäßig. Die Evaluierung mit Hilfe der NPDE wurde gegenüber anderen simulationsbasierten Methoden wie VPC (*visual predictive checks*) bevorzugt, da zum einen für die NPDE eindeutige Testkriterien zur Verfügung

stehen und zum anderen die grafische Auswertung von VPC in Studiendesigns, in denen jeder Patient ein anderes Dosier- und Probenregime hat, problematisch ist. Dies gilt insbesondere für kleine Fallzahlen. Die NPDE erweisen sich hierbei als vorteilhaft, da sie auf der Verteilungsfunktion der simulierten Vorhersagen für jede einzelne Beobachtung basieren.¹¹¹

5.3 Midazolam-Modell

Als finales Midazolam-Modell resultierte ein Ein-Kompartiment-Modell mit kombiniertem Residualfehlermodell und einer interindividuellen Variabilität auf CL und V. Signifikante Kovariaten auf die Clearance waren Bilirubin in der Power-Funktion und die Komedikation mit Fentanyl als kategoriale Kovariate.

Die pharmakokinetischen Parameter sind in etwa vergleichbar mit ähnlichen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Midazolam als kontinuierliche Infusion bei beatmeten Kindern (Tabelle 34). Das Verteilungsvolumen im finalen Midazolam-Modell betrug 0,98 L/kg und lag damit zwischen den Ergebnissen von de Wildt und Bienert. Die Clearance lag mit umgerechnet 0,263 L/kg/h (für medianes Körpergewicht von 13,5 kg) nur knapp unterhalb der Werte, die de Wildt und Bienert in ihren Arbeiten ermittelten, allerdings für Patienten ohne gleichzeitige Fentanylgabe.^{53,54} Auffällig war, dass in der Arbeit von Hartwig, in der ein Teil der Patienten Midazolam und Fentanyl erhielt, die Clearance nach 80- bis 120-stündiger Infusion im Vergleich zu 24- bis 48-stündiger Infusion um den Faktor 2,3 höher lag. Die Autoren führten dies auf ein erhöhtes Verteilungsvolumen, CYP3A4-Induktion oder erhöhten hepatischen Blutfluss zurück.³⁵ Möglicherweise spiegelte sich darin die Genesung der Patienten wider und eine damit verbundene höhere Metabolisierungskapazität. Ein weiterer Aspekt wurde von den Autoren zwar nicht untersucht, wäre aber ebenfalls denkbar: Die mittlere Infusionsdauer von Fentanyl wurde mit nur 64 Stunden angegeben und war damit deutlich kürzer als die Infusionsdauer von Midazolam mit 11,6 Tagen.³⁵ Im Betrachtungszeitraum zwischen 80 und 120 Stunden könnte die höhere Clearance daher – in Teilen – auch auf das Absetzen von Fentanyl zurückzuführen sein. In allen in Tabelle 34 dargestellten Untersuchungen wurde von einer großen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter berichtet.

5.3.1 Basismodell

Das Zwei-Kompartiment-Modell war dem Ein-Kompartiment-Modell für Midazolam nicht deutlich überlegen. Die Daten konnten hinreichend mit dem einfacheren Ein-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Im Sinne der Modellsparsamkeit wurde das statistisch bessere Ein-Kompartiment-Modell gewählt, obwohl in anderen populationspharmakokinetischen Untersuchungen für Midazolam häufig Zwei-Kompartiment-Modelle verwendet wurden.^{54,58,122–124} Unterschiede im Studiendesign und die geringe Probenanzahl in der Auswaschphase könnten dazu beigetragen haben,

Tabelle 34: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Midazolam als kontinuierliche Infusion zur Sedierung beatmelter Kinder (Untersuchungen bei ausschließlich Neu- und Frühgeborenen nicht aufgeführt)

Autoren Jahr	Anzahl Patienten	Alter	Midazolam Dosierung und Dauer	Opioid Dosierung und Dauer	Parameter	Auswertung Bemerkungen
Hartwig et al. ³⁵ 1991	n = 24	26 Tage – 5 Jahre	0,184 ± 0,106 mg/kg/h (Range 0,05–0,5 mg/kg/h) Dauer: 11,6 Tage (Range 38 h – 40 Tage)	Fentanyl (n = 15) 0,5–2 µg/kg/h Dauer: 64 h (Range 20–188 h)	CL nach 24–48 h Infusion: 0,348 ± 0,228 L/kg/h CL nach 80–120 h Infusion: 0,810 ± 0,636 L/kg/h	Nichtkompartimentelle Auswertung, Probenentnahme im Steady State
Nahara et al. ³⁷ 2000	n = 22	3,6 Jahre (Range 8 Tage – 16 Jahre)	0,049–0,385 mg/kg/h	keine Angabe	CL 0,1–3,1 L/kg/h V 0,2–3,5 L/kg t½ 0,3–10,9 h	Nichtkompartimentelle Auswertung, Probenentnahme im Steady State
De Wildt et al. ⁵³ 2003	n = 21	4,6 ± 5,9 Jahre (Range 2 Tage – 17 Jahre)	0,05–0,4 mg/kg/h Dauer: 3,8 h – 25 Tage	Morphin, Codein, Fentanyl (bei insgesamt 4 Patienten)	CL 0,3 ± 0,234 L/kg/h V 1,7 ± 1,1 L/kg t½ 5,5 ± 3,5 h	nichtparametrische popPK 3 Patienten mit Nieren-/ Lebersversagen oder CYP3A4-Inhibitoren/ Fentanyl von der Auswertung ausgeschlossen
Bienert et al. ⁵⁴ 2013	n = 27	6,7 ± 5,7 Jahre (Range 2 Monate – 17,3 Jahre)	Dauer: 136,3 ± 87,2 h (Range 43,5 h – 17 Tage)	Sufentanil	CL 0,296 L/kg/h V1 0,66 L/kg Q 0,043 L/kg/h V2 1,05 L/kg	NONMEM, Zwei-Kompartiment-Modell mit allometrischer Skalierung (zentriert auf 16 kg)
Vet et al. ⁵⁸ 2016	n = 83	5,1 Monate (Range 0–16 Jahre)	ca. 0,13 mg/kg/h* (Range ca. 0,06–0,22 mg/kg/h*) Dauer: ca. 4–5 Tage* (Range ca. 3–9 Tage*)	Morphin (Fentanyl bei ca. 50 % der Patienten als Bolusgabe, keine kontinuierliche Infusion)	CL 0,258 L/kg/h** V1 0,656 L/kg Q 0,304 L/kg/h V2 1,09 L/kg	NONMEM, Zwei-Kompartiment-Modell Kovariaten: Gewicht (Median 5 kg), CRP und Anzahl Organinsuffizienzen

*Angaben beziehen sich auf eine multizentrische Studie, von der nur eine Teilpopulation in das Midazolam-Modell einging.^{58,121}

**Parameter für Patient mit Körpergewicht von 5 kg, neben Lungenversagen kein weiteres Organversagen, CRP (Median) 32 mg/L

dass das zweite Kompartiment nicht in den Daten repräsentiert wurde. In einer Studie mit ähnlichem Design und nur wenigen Proben pro Patient konnte ebenfalls kein peripheres Kompartiment für Midazolam modelliert werden.¹²⁵ Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf andere Szenarien muss dies als Limitation des Modells berücksichtigt werden.

Durch die Berücksichtigung der körperrgewichtbezogenen Skalierung und den Einschluss von zwei weiteren signifikanten Kovariaten konnte die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter im finalen Modell teilweise erklärt werden. Allerdings verblieb im finalen Modell mit rund 79,2 bzw. 64,0 % eine große interindividuelle Variabilität der Clearance und des Verteilungsvolumens. Auch die Residualvariabilität war mit einem proportionalen Fehler von über 60 % noch sehr hoch, in ähnlichen Untersuchungen lag dieser nur etwa bei der Hälfte.^{58,122,123} Neben einer Missspezifikation des Modells könnte die hohe Residualvariabilität in dem Patientenkollektiv auch auf nicht untersuchten Kovariaten beruhen, wie beispielsweise der Beatmungsart oder Entzündungsmarkern wie dem CRP-Wert. Auch Ungenauigkeiten bei der Datenerfassung aus den Papierakten in Bezug auf die Zeitpunkte von Lafratenänderungen und Bolusgaben könnten sich im statistischen Modell ausgewirkt und den Residualfehler erhöht haben. Elektronische Systeme, idealerweise mit Kopplung der Infusionspumpen, könnten die Genauigkeit bei der Erfassung der Dosierungen und damit die Qualität der Daten erhöhen.

Das Ergebnis für die hohe interindividuelle Variabilität steht in Übereinstimmung mit einer Übersichtsarbeit von Altamimi et al., die für alle Altersgruppen eine hohe IIV der Midazolamclearance bestätigt, insbesondere bei kritisch kranken Patienten. Bei diesen lag die Variabilität bei den analysierten Studien für Kleinkinder und Kinder im Bereich von 31 bis 130 % bzw. von 21 bis 170 %.¹²⁶ Diese große interindividuelle Variabilität führt dazu, dass Patienten bei Verwendung einer Standarddosis häufiger dem Risiko einer Über- oder Unterdosierung ausgesetzt sind. Eine sorgfältige Dosistitration im Hinblick auf das klinische Ansprechen ist bei einer so ausgeprägten IIV besonders wichtig.

5.3.2 Kovariatenmodell

Skalierung

Für die allometrische Skalierung des Körpergewichts wurde das Standardmodell in Form einer Power-Funktion mit den Exponenten 0,75 und 1 für Clearance bzw. Verteilungsvolumen gewählt, obgleich auch ein alternatives Modell mit geschätzten Exponenten aufgrund der statistischen Überlegenheit denkbar gewesen wäre. Beim alternativen Modell lag der Schätzwert für den Skalierungsexponenten auf die CL bei 1,42 (95 %-KI 0,53; 2,31), für V bei 1,1 (95 %-KI 0,17; 2,37). Durch die Wahl des Standardmodells wurde eine etwas schlechtere Anpassungsgüte in Kauf genommen. Eine umfangreiche Untersuchung zu Skalierungsmodellen von Germovsek et al. ver-

glich das Standardmodell inklusive einer Sigmoidfunktion für die Enzymreifung mit alternativen publizierten Skalierungsmodellen am Beispiel von Gentamicin und Midazolam. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass für alle Altersgruppen kein alternatives Modell dem Standardmodell überlegen ist und empfehlen Letzteres. Dies erleichtert insbesondere die Vergleichbarkeit publizierter Modelle untereinander und deren Metaanalyse.¹¹³ Bei den Skalierungsmodellen mit geschätzten Exponenten ist zu berücksichtigen, dass diese nicht per se auf andere Populationen übertragbar sind, sondern lediglich die vorliegenden Daten am besten beschrieben. Mit einem kleinen Patientenkollektiv, das zudem nicht alle Altersklassen abdeckt, ist keine allgemeingültige Schätzung möglich.

In der hier vorgestellten Untersuchung konnte der Einfluss der Maturation das Midazolam-Modell nicht verbessern, obwohl dieser in anderen pharmakokinetischen Untersuchungen gezeigt wurde.^{104,113} Die Parameter für die Hill-Funktion konnten nicht sinnvoll abgeschätzt werden, um den Effekt der Maturation im Modell abzubilden. Die Fixierung der Parameter auf publizierte Werte nach Anderson et al. brachte keine signifikante Verbesserung.¹⁰⁴ Die Ursache hierfür könnte darin liegen, dass in der Midazolam-Population nur wenige Patienten in einem Alter waren, in dem der Effekt der Maturation besonders stark wirkt. Mit etwa acht Monaten sind bereits 50 % der Midazolamclearance von Erwachsenen erreicht.¹⁰⁴ In der Morpheus-Studie waren nur vier Patienten jünger als ein Jahr. Der jüngste Studienteilnehmer war bereits 6 Monate alt. Einer dieser Patienten wurde nach der ersten Probe in ein anderes Krankenhaus verlegt, ein weiterer verstarb nach der ersten Blutentnahme. Insgesamt lagen also zu wenige Daten in dieser Altersgruppe vor, um Maturationseffekte erfolgreich zu modellieren. Die Validität des finalen Midazolam-Modells beschränkt sich daher auf Patienten in der untersuchten Altersgruppe von 0,5 bis 13 Jahren. Für eine Übertragung auf jüngere Patienten, bei denen die Maturation stärker ins Gewicht fällt, müsste diese mit einem entsprechenden Term im Modell berücksichtigt werden.

Bilirubin

Im finalen Midazolam-Modell wurde Bilirubin als wichtige Kovariate auf die Clearance identifiziert. Das Kovariatenmodell in der Power-Funktion mit einem Exponenten von $-0,998$ (Bootstrap 95 %-KI $-0,53$; $-1,17$) beschrieb die Korrelation zwischen Bilirubinkonzentration und Midazolamclearance am besten. Da Midazolam überwiegend hepatisch metabolisiert wird, ist die Clearance bei beeinträchtigter Leberfunktion reduziert. Anders als bei der Nierenfunktion ist die Leberfunktion keiner direkten Quantifizierung aus einem einzelnen Laborwert zugänglich. Die Child-Pugh-Kriterien zur Bestimmung des Leberinsuffizienzgrades können bei sedierten Patienten nicht vollständig erhoben werden.¹²⁷ Der Vorteil der Bilirubinkonzentration als Parameter für die Leberfunktion liegt in der einfachen Verfügbarkeit und Interpretierbarkeit im Rahmen der klinischen Routinediagnostik. Eine erhöhte Bilirubinkonzentration reduziert die CYP3A4-Aktivität, wie mit Hilfe von Erythromycin-Atemtests untersucht

wurde.^{128,129} Auch de Wildt et al. fanden für einen Patienten mit erhöhten Leberwerten eine stark verminderte Midazolamclearance.⁵³

Eine populationspharmakokinetische Untersuchung von Seng et al. zu Midazolam bei onkologischen Patienten schloss Bilirubin ebenfalls in der Power-Funktion mit einem Exponenten von $-0,449$ als Kovariate auf die Clearance ein. Seng et al. untersuchten ein Patientenkollektiv, in dem der Median der Bilirubinkonzentrationen $0,6$ mg/dl betrug (Range $0,4$ bis $1,6$ mg/dl). Bei einem Anstieg der Bilirubinkonzentration von $0,4$ auf $1,6$ mg/dl würde sich die Clearance durch den Exponenten von $-0,449$ in etwa halbieren.⁵⁵ In der Morpheus-Studie umfassten die Bilirubinkonzentrationen einen deutlich größeren Bereich. Die Clearance der Patienten mit stark erhöhtem Bilirubin wird möglicherweise durch den im finalen Midazolam-Modell geschätzten Exponenten von $-0,998$ besser beschrieben. Damit halbiert sich die Clearance in etwa, wenn sich die Bilirubinkonzentration verdoppelt. Allerdings bewirkt der höhere Betrag des Exponenten auch, dass die Clearance im Bereich von normwertigen Bilirubinkonzentrationen sehr viel steiler und damit unphysiologisch stark abfällt. Insgesamt betrachtet lässt sich aus den Ergebnissen jedoch ableiten, dass die Bilirubinkonzentration als Parameter für die Leberfunktion einen wichtigen Indikator für die Midazolamclearance und damit auch die optimale Dosierung darstellt. Um Kumulation zu vermeiden, sollte bei steigendem Bilirubin die Dosierung einer Überprüfung unterzogen werden und unter Überwachung der pharmakodynamischen Zielparameter eine Dosisreduktion erwogen werden.

Komedikation mit Fentanyl

Die Komedikation mit Fentanyl zeigte im Modell eine Verschlechterung der Clearance. Mit Fentanyl betrug die Midazolamclearance $3,55$ L/h, ohne Fentanyl schätzte das Modell eine um den Faktor $2,7$ höhere Clearance, allerdings mit einem großen 95 %-Konfidenzintervall im Bootstrap von $1,5$ bis $4,7$. Limitierend ist in dieser Studie, dass nicht mit einer Kontrollgruppe ohne Fentanyl-Komedikation verglichen wurde, sondern das Opioid bei der Hälfte der Patienten im Behandlungsverlauf auf Sufentanil umgestellt wurde.

In der Untersuchung von de Wildt et al. zeigte sich bei einem Patienten, der zusammen mit Midazolam auch Fentanyl und Erythromycin erhielt, ein von der Population abweichendes pharmakokinetisches Profil.⁵³ Die Reduktion der Midazolamclearance durch Fentanyl beschrieben erstmals Hase et al. bei orthopädischen Patienten, die zur Narkoseeinleitung entweder eine Einmalgabe Midazolam und Fentanyl oder Midazolam und ein Placebo erhielten.⁷³ Für die pharmakokinetische Interaktion zwischen Midazolam und Fentanyl wurde von den Autoren ein kompetitiver Mechanismus angenommen, der in einer Folgearbeit von Oda et al. *in vitro* an rekombinanten CYP-Enzymen und humanen Lebermikrosomen bestätigt wurde. Fentanyl hemmte *in vitro* die Metabolisierung von Midazolam über CYP3A4 kompetitiv mit einer Inhibitionskonstanten von $24,2$ $\mu\text{mol/L}$.⁷⁴ Diese Konzentration übersteigt die üblichen

Fentanylkonzentrationen im Serum bei Weitem. Allerdings sind die Fentanylkonzentrationen in der Leber höher als im Serum.^{130–133} Die kompetitive Hemmung von CYP3A4 durch Fentanyl wirkt sich nicht nur auf die Midazolamclearance aus: Im Tierversuch hemmte Fentanyl die Metabolisierung von Paclitaxel, ebenfalls ein CYP3A4-Substrat, und erhöhte dessen Lebertoxizität.¹³⁴

Hase et al. beobachteten in der Fentanyl-Gruppe eine um 30 % niedrigere Midazolamclearance als in der Placebo-Gruppe.⁷³ Bei den Patienten der Morpheus-Studie war dieser Effekt mit einer geschätzten Reduktion um 63 % (95 %-KI 32 %; 78 %) stärker ausgeprägt. Nach langer, kontinuierlicher Infusion ist die Fentanylkonzentration in der Leber möglicherweise durch Umverteilung in tiefe Kompartimente und Anreicherung in lipophilen Strukturen noch höher als nach Einmalgabe, sodass die Hemmung der Midazolamclearance stärker ausfiel.

Eine weitere mögliche Ursache besteht in einer Überschätzung des Effekts der Komedikation mit Fentanyl aufgrund des Selektionsbias bei der Kovariatenanalyse, der besonders in kleinen Datensätzen auftreten kann. Ribbing und Jonsson zeigten, dass in diesem Szenario der Effekt schwacher Kovariaten durchschnittlich um mehr als das Zweifache überschätzt wurde.¹²⁰ Das Ausmaß des Einflusses von Fentanyl auf die Midazolamclearance kann daher aus den vorliegenden Daten nicht mit Sicherheit quantifiziert werden.

Obwohl die Metabolisierung von Sufentanil auch über CYP3A4 erfolgt,⁶⁴ sind für Sufentanil keine Daten bekannt, die eine ähnliche kompetitive Hemmung von CYP3A4 belegen. Sufentanil hat eine rund zehnmal höhere Potenz als Fentanyl und wird dementsprechend niedriger dosiert.^{135,136} Möglicherweise wirkt es sich konzentrationsbedingt nicht inhibitorisch auf CYP3A4 aus. Allerdings lag in populationspharmakokinetischen Modellen von Bienert et al. und Vet et al. die Clearance von Midazolam mit Sufentanil- bzw. Morphin-Komedikation in etwa in demselben Bereich wie in der Morpheus-Studie.^{54,58} Ein direkter Vergleich der Populationen ist jedoch nicht zuletzt wegen der geringen Patientenzahl problematisch.

Auch wenn das Ausmaß der Interaktion zwischen Midazolam und Fentanyl nicht aus den Daten bestimmt werden konnte, liefern die vorliegenden Ergebnisse zumindest Hinweise auf eine pharmakokinetische Interaktion, sodass gegebenenfalls beim Wechsel des Opioids die Dosierung von Midazolam reevaluiert werden sollte.

PELOD-2-Score und Beatmung

Der PELOD-2-Score erwies sich im Midazolam-Modell nicht als signifikante Kovariate. Andere Untersuchungen zeigten hingegen bei pädiatrischen Intensivpatienten einen Zusammenhang zwischen Organinsuffizienzen, erhoben mit Hilfe des PELOD-Scores, und der Midazolamclearance auf: Versagten drei Organe, definiert als höchste Punktzahl in der jeweiligen Kategorie des PELOD-Scores, sank die Midazolamclearance um ein Drittel im Vergleich zu Patienten mit nur einem versagten Organ.^{58,137} Eine

mögliche Ursache für diese Diskrepanz könnte in der Verwendung unterschiedlicher Versionen des Scores liegen. Ursprünglich enthielt der Score auch Parameter für die Leberfunktion. Im PELOD-2-Score wurden diese durch den mittleren arteriellen Blutdruck und die Laktatkonzentration zugunsten einer besseren Vorhersage des Outcomes ersetzt.^{91,138} Möglicherweise ist der Einfluss des PELOD-Scores zumindest teilweise auf die hepatische Komponente zurückzuführen und hätte auch über andere Leberwerte modelliert werden können – allerdings wurde in dieser Publikation keine Statistik über die Verteilung der Organinsuffizienzen oder Leberwerte angegeben. In den PELOD(-2)-Score fließt ein weiterer Aspekt ein, der Auswirkungen auf die Clearance von Midazolam haben kann: die kardiovaskuläre Funktion als Einflussfaktor für die Leberdurchblutung. Midazolam gilt als *intermediate extraction ratio drug* mit einem mittleren Extraktionsverhältnis von 0,55 (Range 0,32–0,96).⁴⁴ Eine verminderte Herzleistung mit infolge reduziertem hepatischen Blutfluss kann also die hepatische Elimination einschränken. Untersuchungen zeigten, dass durch HFO-Beatmung die Herz- und Leberleistung gegenüber konventionellen Beatmungsmethoden beeinträchtigt sein können.^{139,140} Da nur zwei Patienten in der Morpheus-Studie vorübergehend mittels HFO beatmet wurden, war es nicht sinnvoll, die Beatmungsart als Kovariate zu testen. Schwankungen im hepatischen Blutfluss, jedweder Ursache, könnten jedoch zur interindividuellen Variabilität und Residualvariabilität beigetragen haben.

CYP3A-Polymorphismen

Bei den Studienteilnehmern erfolgte keine Genotypisierung auf Polymorphismen der CYP3A-Enzyme. Während für CYP3A4 keine Nullallele bekannt sind und die Inzidenz von Mutationen bei unter 5 % liegt, gibt es für CYP3A5 recht häufig Mutationen, die sich auf die Expression und enzymatische Aktivität auswirken können. CYP3A5 gilt grundsätzlich in der Metabolisierung als genauso effektiv wie CYP3A4. Die Effekte genetischer Polymorphismen sind in den Studien sehr unterschiedlich ausgeprägt. Einige Untersuchungen sahen keinen Unterschied in der Metabolisierung von Midazolam bei verschiedenen CYP3A5-Allelen,^{58,141,142} bzw. schätzten die Bedeutung der Genotypisierung für die klinische Praxis bei effektgesteuerter Dosierung als gering ein.¹⁴³

Das CYP3A5*3-Allel, die häufigste CYP3A5-Mutation und mit einer reduzierten Genexpression assoziiert, kann die Midazolamclearance senken.¹⁴⁴ Für Patienten mit homozygoten CYP3A5*3-Allelen wurde eine 1,7-fach schlechtere Midazolamclearance ermittelt.¹⁴⁵ Seng et al. modellierten eine 22-prozentige Reduktion der Midazolamclearance bei Patienten mit CYP3A5*3-Allelen.⁵⁵ Vor diesem Hintergrund ist es denkbar, dass auch Patienten in der Morpheus-Studie genetische Polymorphismen aufwiesen und diese zur interindividuellen Variabilität beitrugen. Allerdings ist das Ausmaß aufgrund der unterschiedlichen publizierten Studienergebnisse fraglich.

Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Der Einfluss von CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren wurde in der Kovariatenanalyse getrennt betrachtet. Da alle Patienten an fast allen Studientagen schwache CYP3A4-Inhibitoren erhielten, wurden als kategoriale Kovariate nur moderate und starke Inhibitoren zusammengefasst untersucht. Analog wurde für die Induktoren vorgegangen, da die Studienteilnehmer bis auf eine Ausnahme in der Vormedikation keine schwachen CYP3A4-Induktoren erhielten.

Während die Dauer der Enzyminhibition – mit Ausnahme von irreversibler Inhibition – primär von der Pharmakokinetik des Inhibitors abhängt, können Induktionseffekte deutlich länger anhalten und sind nach Absetzen des Induktors von der Halbwertszeit des induzierten Enzyms abhängig. Die Spanne der CYP3A4-Halbwertszeit wird *in vitro* mit 14 Stunden bis zu etwa 10 Tagen angegeben.^{146,147} *In vivo* wurde eine CYP3A4-Halbwertszeit von 1,5 bis 2,1 Tagen ermittelt.⁵⁷ Für die Auswertung wurde im Datensatz auf eine konservative Schätzung von etwa 24 Stunden zurückgegriffen, um einerseits den verlängerten Induktionseffekt zwar zu berücksichtigen, andererseits aber auch nicht zu überschätzen.

Beim Ansetzen eines Induktors steigt die Genexpression und infolge die Enzymaktivität nur allmählich an.¹⁴⁶ Hierin könnte der Grund liegen, dass für Patient 1, der mit insgesamt 16 Tagen am längsten CYP3A4-induzierende Komedikation erhielt, in dieser Phase ein Trend zur Überschätzung der Serumkonzentration von Midazolam zu beobachten war (vgl. Abschnitt 4.2.3). Dies spiegelte sich auch in der statistischen Signifikanz der CYP3A4-Induktion im dritten Kovariatenschritt wider, in dem die Clearance unter CYP3A4-Induktion um das 2,29-fache höher geschätzt wurde. Im Datensatz ohne Patient 1 stellte die Induktion allerdings keine signifikante Kovariate dar und war nur mit einer klinisch nicht relevanten Erhöhung der Clearance um 10 % verbunden,¹⁴⁸ obgleich noch zehn weitere Patienten starke CYP3A4-Induktoren erhielten, allerdings über kürzere Zeiträume.

Möglicherweise wurde mit der methodischen Erfassung die Kinetik der Enzyminduktion nicht adäquat beschrieben. Hierbei spielten eventuell auch die unterschiedlichen Halbwertszeiten der CYP3A4-Induktoren Thiopental (ca. 11 h)¹⁴⁹ und Phenobarbital (60–150 h)¹⁵⁰ eine Rolle, wodurch Induktionseffekte nach Gabe von Phenobarbital länger anhalten könnten als nach Gabe von Thiopental. Auch die Kombination von Induktoren und Inhibitoren, die an 20 % der Studientage mit induzierender Komedikation bestand, könnte den Effekt der Induktion gedämpft haben. Bei gleichzeitiger Gabe von Induktoren und Inhibitoren scheint in Summe der Inhibitionseffekt zu überwiegen.⁵⁷

Die Komedikation mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren konnte im Modell nicht als signifikante Kovariate dargestellt werden, obgleich grundsätzlich die Midazolamclearance durch Gabe von CYP3A4-Inhibitoren eingeschränkt wird.⁵³

Interessanterweise zeigten *in-vitro*-Versuche mit Ketoconazol, dass die Inhibition teilweise durch N-Glucuronidierung mittels UDP-Glucuronosyltransferase kompensiert werden kann.¹⁵¹

Obwohl in den Midazolam-Modellen von Bienert et al. und Vet et al. ebenfalls kein Einfluss von CYP3A4-beeinflussender Komedikation nachgewiesen werden konnte,^{54,58} lässt sich auch aus den vorliegenden Ergebnissen aufgrund der beschriebenen Einschränkungen nicht ableiten, dass die Komedikation generell keine Relevanz hat. Methodische Schwächen, die geringe Fallzahl und eine überwiegend kurze Therapie mit CYP3A4-Induktoren könnten dazu beigetragen haben, dass Inhibitions- und Induktionseffekte in diesem Datensatz nicht eindeutig dargestellt werden konnten.

Albumin

Die Albuminkonzentration lag im Median mit 24 (14–39) g/L im niedrigen Bereich; dies steht in Übereinstimmung mit einer hohen Inzidenz der Hypoalbuminämie bei pädiatrischen Intensivpatienten.¹¹⁴ Weder auf das Verteilungsvolumen noch auf die Clearance wirkte sich die Albuminkonzentration im Midazolam-Modell signifikant aus. In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse zum Einfluss der Albuminkonzentration auf die Pharmakokinetik von Midazolam. Vree et al. stellten bei Intensivpatienten eine umgekehrt proportionale Korrelation zwischen der Albuminkonzentration und dem Verteilungsvolumen von Midazolam fest.⁵⁰ In einem physiologiebasierten pharmakokinetischen Modell konnte hingegen auch bei Simulation stark reduzierter Albuminkonzentrationen kein Einfluss auf die Midazolamclearance identifiziert werden, was möglicherweise durch die Eigenschaft als *intermediate extraction ratio drug* erklärt werden kann.⁵² Die hepatische Clearance ist vor allem bei *low extraction ratio drugs* – neben der intrinsischen Clearance – dem Anteil der ungebundenen Fraktion unterworfen.⁴⁴ Auch wird diskutiert, dass bei höherem ungebundenen Anteil mehr Arzneistoff der Metabolisierung zur Verfügung steht, sodass niedrige Albuminkonzentrationen insgesamt weniger ins Gewicht fallen.³² In einem pharmakokinetischen Modell bei erwachsenen Intensivpatienten wurde die Albuminkonzentration als signifikante Kovariate auf die Midazolamclearance modelliert. Die Albuminkonzentration korrelierte stark mit dem Entzündungsmarker CRP, der als Kovariate das Modell in ähnlichem Ausmaß verbesserte und als wahre Ursache für die Reduktion der Midazolamclearance interpretiert wurde.^{58,125}

Nierenfunktion

Für die Nierenfunktion konnte im Midazolam-Modell kein Einfluss auf die Clearance identifiziert werden. Grundsätzlich kann die Clearance hepatisch metabolisierter Arzneistoffe bei Niereninsuffizienz durchaus beeinträchtigt werden. Zugrunde liegende Mechanismen beruhen auf einer veränderten Expression und direkten Hemmung von Transportproteinen und CYP-Enzymen durch Urämietoxine.^{152,153} Für Midazolam wurde vor allem eine reduzierte Elimination des 1'-Hydroxymidazolamglucuronids beobachtet. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min)

wurde eine Kumulation des Glucuronids beobachtet. Obwohl das Glucuronid grundsätzlich wenig zur sedativen Wirkung beiträgt, kam es bei diesen Patienten durch die hohen Konzentrationen zu einer prolongierten Sedierung nach Absetzen von Midazolam.⁴⁸ Eine andere Untersuchung ermittelte bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen eine rund 30-mal niedrigere Elimination des Glucuronids und auch die Halbwertszeit von Midazolam selbst verdoppelte sich gegenüber nierengesunden Patienten.⁵⁶ Auch Seng et al. identifizierten die Kreatininclearance als signifikante Kovariate auf die Clearance des Glucuronids, nicht jedoch für Midazolam oder 1'-Hydroxymidazolam.⁵⁵

Es erfolgte keine Bestimmung des glucuronidierten Metaboliten in der Morpheus-Studie, sodass keine Aussage über dessen mögliche Kumulation bei Patienten mit Niereninsuffizienz getroffen werden kann.

5.4 1'-Hydroxymidazolam/Midazolam-Verhältnis

Der Quotient aus 1'-Hydroxymidazolam- und Midazolamkonzentration lag mit einem Mittelwert von 0,31 (SD 0,36) etwas höher als in einigen anderen Untersuchungen angegeben. Zwei Untersuchungen ermittelten nach intravenöser Gabe von Midazolam bei gesunden Erwachsenen einen mittleren Quotienten von 0,13.^{33,154} Auch in der Untersuchung von de Wildt et al. bei pädiatrischen Intensivpatienten lag der Quotient mit 0,14 (SD 0,21) in einem ähnlich niedrigen Bereich.⁵³ Bei nichtbeatmeten Säuglingen und Kleinkindern wurde nach mehrstündiger Midazolaminfusion mit 0,37 ein höherer Quotient berichtet.¹²²

In der Morpheus-Studie überstiegen die 1'-Hydroxymidazolamkonzentrationen bei einigen Patienten diejenigen von Midazolam. Dies wurde auch von Boulieu et al. bei erwachsenen Intensivpatienten beobachtet, allerdings machten die Autoren keine Angaben zur Komedikation im untersuchten Patientenkollektiv.¹⁵⁵ Erhöhte Quotienten gingen in der Morpheus-Studie möglicherweise mit einer CYP3A4-induzierenden Komedikation einher. Dieser Effekt trat jedoch nicht bei allen Patienten mit CYP3A4-Induktoren auf, was im Einzelfall möglicherweise durch eine Leberinsuffizienz erklärt werden kann.⁵³

5.5 Einbindung des Metaboliten im Midazolam-Modell

Für die Einbindung des Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam im Midazolam-Modell wurden die metabolisierte Fraktion sowie das Verteilungsvolumen auf 90 % der Clearance bzw. des Verteilungsvolumens von Midazolam fixiert. In anderen pharmakokinetischen Modellen wurde eine metabolisierte Fraktion von 60 % angenommen.^{122,156} Diese Annahme beruhte auf einer Untersuchung, in der binnen 24 Stunden nach oraler Einmalgabe 60 % der Dosis als 1'-Hydroxymidazolam oder 1'-Hydroxymidazolamglucuronid im Urin wiedergefunden wurden.¹⁵⁷ Auf der anderen

Seite ist der Anteil von unverändert ausgeschiedenem Midazolam vernachlässigbar und auch die Metaboliten 4-Hydroxymidazolam und 1',4-Dihydroxymidazolam machen nur wenige Prozent aus.¹⁵⁷ Zudem zeigten *in-vitro*-Untersuchungen, dass rund 95 % der Metabolisierung auf die Bildung von 1'-Hydroxymidazolam entfallen.¹⁵⁸ Während van Rongen et al. ein Metabolitenmodell entwickelten, in dem 100 % der Midazolam-clearance zur Bildung von 1'-Hydroxymidazolam führten,¹⁵⁹ wurde in der vorliegenden Arbeit eine metabolisierte Fraktion von 90 % gewählt, um der Bildung von Nebenmetaboliten und der unveränderten Elimination Rechnung zu tragen.

Letztlich gilt für jeden dieser Ansätze, dass es sich um eine Vereinfachung handelt. Durch die getroffenen Annahmen wird die Schätzung der pharmakokinetischen Parameter des Metaboliten beeinflusst. Die Modelle, in denen die metabolisierte Fraktion auf 60 % fixiert wurde, schätzten das Verteilungsvolumen 1,7- bzw. 3,6-mal höher als das Verteilungsvolumen von Midazolam.^{122,156} Das Verteilungsvolumen des Metaboliten ist nur durch intravenöse Applikation des Metaboliten direkt zugänglich. Mandema et al. ermittelten auf diese Weise ein Verteilungsvolumen für 1'-Hydroxymidazolam, das 90 % des Verteilungsvolumens von Midazolam entsprach.³³ Aufgrund der höheren Hydrophilie scheint plausibel, dass das Verteilungsvolumen des Metaboliten niedriger ausfällt als dasjenige von Midazolam. Daher wurde für diese Arbeit das Verteilungsvolumen von 1'-Hydroxymidazolam mit einem Faktor von 0,9 aus dem Verteilungsvolumen von Midazolam abgeleitet.

Nach Einbeziehung der allometrischen Skalierung auf das Körpergewicht wurde die Clearance des Metaboliten auf 25,1 L/h geschätzt, was etwa 7-mal höher als die Midazolamclearance ist. Andere Untersuchungen gaben die Clearance des Metaboliten 1,3-mal, 2,8-mal oder sogar 11-mal höher an.^{122,156,159}

Im 1'-Hydroxymidazolam-Modell verblieb mit einem proportionalen Residualfehler von über 100 % eine sehr hohe Residualvariabilität. Das Modell ist daher nicht geeignet, um die Konzentrationen des Metaboliten adäquat vorherzusagen. Auch die interindividuelle Variabilität der Clearance betrug über 100 % und konnte nicht durch weitere Kovariatenbeziehungen erklärt werden. Die Modellevaluierung zeigte, dass das Modell eine niedrige Anpassungsgüte aufwies. Im Midazolam-Modell betrug der proportionale Residualfehler bereits über 60 %. Dieser übertrug sich entsprechend auf die Bildungsrate des Metaboliten und erschwerte daher die Anpassung des Metabolitenmodells. In den zitierten Metabolitenmodellen lag der proportionale Residualfehler für Midazolam teilweise deutlich unter 30 %.^{122,156,159}

5.6 Fentanyl-Modell

Als finales Fentanyl-Modell wurde ein Zwei-Kompartiment-Modell mit proportionalem Fehlermodell für die Residualvariabilität und einer interindividuellen Variabilität auf die Clearance entwickelt. Das Kovariatenmodell enthielt den INR-Wert und die GFR nach Schwartz in exponentiellem bzw. linearem Modell. Die Clearance wurde mit 1,0 L/kg/h für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 13,75 kg etwas höher geschätzt als in vergleichbaren Untersuchungen (Tabelle 35). Der Schätzparameter für die Clearance lag damit noch im aus physiologischer Sicht zu erwartenden Bereich. Die Clearance von Fentanyl als *high extraction drug* ist primär durch den hepatischen Blutfluss zuzüglich der geringen extrahepatischen Clearance limitiert.⁴⁴ Der mittlere hepatische Blutfluss für Kinder und Jugendliche beträgt – korrigiert um den Hämatokrit – im Mittel etwa 1–1,3 L/kg/h.^{160,161} Die interkompartimentelle Clearance war mit nur 0,08 L/kg/h sehr niedrig. Auch das zentrale Verteilungsvolumen fiel mit nur 1,45 L/kg geringer aus als in den Referenzmodellen. Demgegenüber stand ein im Vergleich sehr großes peripheres Verteilungsvolumen von 11,4 L/kg. Das Modell wies in der Evaluierung Instabilitäten auf. Dies betraf vor allem das periphere Kompartiment und damit assoziierte Parameter, die nur unpräzise aus den Daten geschätzt werden konnten.

5.6.1 Basismodell

Da bedingt durch das Studiendesign der Fentanyl-Datensatz deutlich kleiner war und im Median nur vier Proben pro Patient enthielt, gestaltete sich das Abschätzen des zweiten Kompartiments schwierig. Zwar wies das Zwei-Kompartiment-Modell im direkten Vergleich eine bessere Anpassungsgüte auf als das Ein-Kompartiment-Modell. In der Evaluierung zeigte sich jedoch im Bootstrap, dass die Parameter des peripheren Kompartiments V_2 und Q und die damit zusammenhängenden Skalierungsparameter instabil geschätzt wurden. Die Beschreibung der Pharmakokinetik von Fentanyl durch ein Zwei-Kompartiment-Modell bestätigen auch andere Untersuchungen.^{71,72,162} In der Literatur sind auch Drei-Kompartiment-Modelle für Fentanyl beschrieben, diese wurden jedoch in sehr datenreichen Studiendesigns mit bis zu zwanzig Proben pro Patient entwickelt.^{163,164} Für Patienten, die nur eine oder zwei Proben, zumeist im Steady State, beisteuerten, war eine korrekte Abschätzung des peripheren Kompartiments und der interkompartimentellen Clearance problematisch. Die Ergebnisse des Bootstraps deuten darauf hin, dass beide Parameter unpräzise geschätzt wurden. Es liegt nahe, dass nicht für alle Patienten genug Proben vorlagen, um das zweite Kompartiment ausreichend zu stützen. Für weiterführende Untersuchungen in datenarmen Studiendesigns könnte Vorwissen aus datenreichen Studien in die Modelle integriert werden, um die Schätzung der Parameter zu stabilisieren.¹⁶⁵

Das finale Fentanyl-Modell beinhaltete lediglich eine interindividuelle Variabilität auf die Clearance. Diese betrug nach Einschluss der Kovariaten Körpergewicht, INR-Wert

Tabelle 35: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Fentanyl als kontinuierliche Infusion bei kritisch kranken Kindern und Erwachsenen (Untersuchungen bei ausschließlich Neu- und Frühgeborenen nicht aufgeführt)

Autoren Jahr	Anzahl Patienten	Alter	Fentanyl Dosierung und Dauer	Parameter	Auswertung, Bemerkungen
Katz et al. ⁷⁰ 1993	n = 19	3,2 Jahre (Range 2 Wochen – 14 Jahre)	0,27–10,3 µg/kg/h Dauer: 70,5 h (Range 7–144 h)	CL 0,79 L/kg/h (0,21–2,05 L/kg/h) V 15,2 L/kg (5,1–30,5 L/kg) t½ 21,1 h (11,2–36,0 h)	Nichtkompartimentelle Auswertung
Van Driest et al. ⁷¹ 2016	n = 130	0,5 Jahre (Interquartilrange 1,2 Monate – 2,4 Jahre)	64 µg/kg/Tag (Interquartilrange 35–98 µg/kg/Tag) Dauer: > 24 h bis > 2 Wochen	CL 0,82 L/kg/h* V1 4,63 L/kg* Q 0,31 L/kg/h* V2 5,37 L/kg* IIV CL 70 % IIV V1 64 %	kardiologische Patienten NONMEM allometrische Skalierung mit geschätzten Exponenten* Kovariaten: Gewicht
Choi et al. ⁷² 2016	n = 337	57 Jahre ± 15 (Range 19–87 Jahre)	131 ± 93 µg/h (Range 13–750 µg/h) Dauer: 58 ± 38 h (Range 1–144 h)	CL 0,38 L/kg/h** V1 2,21 L/kg** Q 0,60 L/kg/h** V2 5,68 L/kg** IIV CL 64 % IIV V1 84 % IIV V2 69 %	Erwachsene Intensivpatienten mit respiratorischer Insuffizienz und/oder Schock NONMEM Kovariaten: Gewicht, Leber- und Herzinsuffizienz

*pharmakokinetische Parameter umgerechnet auf einen Patienten mit medianem Körpergewicht von 13,75 kg zur besseren Vergleichbarkeit mit der Population in der Morpheus-Studie

**pharmakokinetische Parameter für Erwachsene, bezogen auf einen Patienten mit 92 kg Körpergewicht

und GFR nach Schwartz scheinbar nur noch 10,8 %, wies aber mit 53 % eine hohe η -Shrinkage auf. Weiterhin verblieb mit 58,0 % ein hoher proportionaler Residualfehler. Das Hinzufügen von interindividuellen Variabilitäten auf V2 oder Q verbesserte das Modell nicht weiter. Auch das von van Driest et al. entwickelte Fentanyl-Modell bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen enthielt keine IIV auf V2 oder Q und beinhaltete mit über 50 % ebenfalls eine hohe Residualvariabilität.⁷¹

5.6.2 Kovariatenmodell

Skalierung

Die Skalierung für das Fentanyl-Modell wurde allometrisch auf das Körpergewicht bezogen durchgeführt. Das Abschätzen der Exponenten resultierte in einer deutlichen Verbesserung des Modells gegenüber fixierten Exponenten. Jedoch zeigten sich auch hier in der Evaluierung Instabilitäten, vor allem hinsichtlich des peripheren Kompartiments. Auch van Driest et al. erzielten eine bessere Anpassungsgüte durch Verwendung von geschätzten Exponenten für die Skalierung, die jedoch geringer vom Standardmodell abwichen.⁷¹ Anders als für Midazolam existieren für Fentanyl keine umfassenden Untersuchungen zur Skalierung über alle Altersgruppen. Allgemein legen physiologiebasierte pharmakokinetische Untersuchungen nahe, dass ein universeller Standardexponent von 0,75 nicht über alle Arzneistoffe hinweg valide ist.¹⁶¹ Im Falle des Fentanyl-Modells wurde in dieser Arbeit aufgrund der großen Diskrepanz der geschätzten Exponenten bewusst vom Standardmodell abgewichen, um das Modell besser an die beobachteten Daten anzupassen. Dieses Skalierungsmodell repräsentiert nur die untersuchte Patientengruppe, daher darf aus den Ergebnissen keine Übertragbarkeit auf andere Populationen abgeleitet werden.⁹⁹

Alternative Skalierungsparameter zum Körpergewicht wie Fettmasse, Speicherfett, fettfreie Masse und LBW waren der körperrgewichtbezogenen Skalierung nicht überlegen. Andere Autoren konnten hingegen einen Einfluss des Körperfettanteils zeigen. Johnson et al. beobachteten bei übergewichtigen Kindern einen höheren Fentanylbedarf zur Erreichung einer definierten Sedierungstiefe.¹⁶⁶ Vaughns et al. zeigten in einer kleinen Pilotstudie zur Pharmakokinetik von Fentanyl bei Jugendlichen in der Adipositaschirurgie, dass adipöse Patienten ein höheres Verteilungsvolumen und eine höhere Clearance im Literaturvergleich zu normalgewichtigen Patienten hatten.¹⁶⁷ Da unter den Teilnehmern der Morpheus-Studie keine übergewichtigen Kinder waren, war dieser Effekt nicht ausgeprägt genug, um sich im Skalierungsmodell auszuwirken.

Die Einbindung des Alters in Form eines Maturationsfaktors konnte das Fentanyl-Modell ebenfalls nicht signifikant verbessern. Auch van Driest et al. erzielten keine signifikante Verbesserung durch Berücksichtigung der Maturation.⁷¹ Von den Patienten der Morpheus-Studie, deren Daten in den Fentanyl-Datensatz eingingen, waren nur zwei Patienten jünger als ein Jahr, sodass der Einfluss von Maturationsprozessen auf die Clearance im untersuchten Kollektiv kaum zum Tragen kam. In der Realität ist

davon auszugehen, dass auch für Fentanyl die Maturation bei jüngeren Patienten eine Rolle spielt, schon allein bedingt durch die Zunahme der metabolischen Aktivität von CYP3A4 im ersten Lebensjahr.²⁵

Nach Einbindung der Skalierung sank die interindividuelle Variabilität von V1 praktisch auf Null. Dies bedeutet nicht, dass tatsächlich keine IIV existiert – andere Untersuchungen berichten von einer großen interindividuellen Variabilität des V1, diese betrug beispielsweise in der Untersuchung von van Driest et al. 64 %.^{70,71,168} Vielmehr war im Modell mit der extrem niedrigen Variabilität auf V1 eine η -Shrinkage von über 99 % assoziiert. Die hohe η -Shrinkage signalisierte, dass die individuellen Schätzungen zum Populationsmedian tendierten. Die spärliche Datenlage reichte nicht aus, um eine Variabilität auf V1 zu schätzen.^{83,107} Daher wurde diese aus dem Modell entfernt.

Weitere Kovariaten

Im Folgenden wurden weitere Kovariaten nur auf die Clearance getestet. Durch den Einschluss von zwei weiteren Kovariaten – INR und GFR – in das finale Fentanyl-Modell gelang es, die interindividuelle Variabilität der Clearance deutlich zu reduzieren.

INR

Im ersten Schritt wurde der INR-Wert in exponentieller Funktion in das Modell integriert. Der INR-Wert führte mit Abstand zu einer besseren Anpassungsgüte als andere Leberwerte wie ASAT oder Bilirubin (vgl. Abschnitt 4.5.2). Der INR-Wert bzw. die Messung der Thromboplastinzeit dienen eigentlich dem therapeutischen Drug-Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar. Diese hemmen die Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, die in der Leber stattfindet. Abgesehen vom Monitoring der oralen Antikoagulation kann der INR-Wert auch zur Einschätzung der Syntheseleistung der Leber herangezogen werden.¹¹² So ist der INR-Wert ebenfalls ein Kriterium im Child-Pugh-Score zur Beurteilung des Grades der Leberinsuffizienz.¹²⁷ Eine mangelnde Syntheseleistung der Leber betrifft auch die arzneistoffmetabolisierenden Enzyme. Die Aussagekraft des INR-Werts als Kovariate ist allerdings auf Patienten beschränkt, die keine Vitamin-K-Antagonisten erhalten. In der Morpheus-Studie erhielt kein Patient eine solche Komedikation. Kardiologische Intensivpatienten werden im UKE auf einer anderen Station im Universitären Herzzentrum behandelt und wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Spanne der INR-Werte betrug im Fentanyl-Datensatz 0,88 bis 4,28 und deckte somit einen großen Wertebereich ab. Bei marcumarisierten Patienten würde die Clearance allerdings durch den therapeutisch erwünscht hohen INR-Wert vom finalen Fentanyl-Modell unterschätzt. Für eine Übertragbarkeit auf diese Patientengruppe müsste das Modell modifiziert werden, indem alternative Leberwerte, wie beispielsweise Bilirubin, als Kovariate darin eingehen. Bilirubin führte im ersten Kovariatschritt ebenfalls zu einer guten Verbesserung des Modells. Zwischen Bilirubin und INR bestand eine hohe Korrelation ($r = 0,74$). Aufgrund des kleinen Datensatzes ist eine Verzerrung bei der

Kovariatenauswahl nicht auszuschließen, da in diesem Fall nicht zwischen stark miteinander korrelierenden Kovariaten diskriminiert werden kann.¹²⁰

Der Exponent im exponentiellen Kovariatenmodell für den INR-Wert lag bei $-2,63$ (Bootstrap 95 %-KI $-4,58$; $-0,53$) was für INR-Werte bis etwa 2,0 zu einem sehr starken Abfall der Clearance führt. Ein größerer Exponent und ein damit einhergehender langsamerer Abfall der Clearance im niedrigen INR-Bereich wäre möglicherweise physiologisch plausibler. Aus den vorliegenden Daten können keine Rückschlüsse für etwaige Dosisänderungen auf Grundlage des INR-Werts gezogen werden. Das Modell zeigt jedoch, dass die Leberfunktion ein wichtiger Einflussfaktor für die Fentanylclearance ist. Auch in anderen Untersuchungen bestätigte sich dieser Einfluss. So wurden im Tiermodell bei operativ induzierter Leberinsuffizienz höhere Fentanylkonzentrationen gemessen als in der Vergleichsgruppe mit Placebo-Operation.¹⁶⁹ Choi et al. modellierten in einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei erwachsenen Intensivpatienten die Leberinsuffizienz als kategoriale Kovariate.⁷² Demgegenüber steht eine Untersuchung bei erwachsenen Patienten mit Verbrennungen, in der die Transaminasen ALAT und ASAT als Kovariaten das Modell nicht signifikant verbesserten. Die Ursache hierfür lag möglicherweise in einem hinsichtlich der Leberwerte sehr homogenen Patientenkollektiv.¹⁶⁴ Haberer et al. sahen nach einer Einzeldosis bei erwachsenen Patienten mit Leberzirrhose gegenüber einer Vergleichsgruppe keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Fentanyl.¹⁷⁰ Die Ergebnisse aus der vorliegenden Untersuchung sowie von Choi et al. legen nahe, dass zumindest bei längerer, kontinuierlicher Infusion die Clearance bei Leberinsuffizienz signifikant reduziert ist und daher bei der Dosierung Berücksichtigung finden sollte. Neben dem INR-Wert, der einige Einschränkungen birgt, sind auch andere kontinuierliche oder kategoriale Kovariaten denkbar.

Nierenfunktion

Im zweiten Kovariatenschritt zeigte sich, dass die Nierenfunktion einen weiteren Einflussfaktor auf die Fentanylclearance darstellt. Unter den besten fünf Kovariatenmodellen waren die GFR nach Schwartz und Léger in verschiedenen Funktionen vertreten. Als beste signifikante Kovariate ging die GFR nach Schwartz in linearer Funktion mit einer Steigung von 0,0057 in das Modell ein. Damit sank die Fentanylclearance bei einer Verschlechterung der GFR von 89 (Median) auf $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ um etwa 50 %. Limitierend ist bei den gewählten Formeln, dass sie die GFR aus dem Serumkreatinin nur abschätzen. Eine Messung der GFR, beispielsweise über die Iohexol-Plasmaclearance, kann die Nierenfunktion exakter bestimmen, steht aber nicht zuletzt aus Kostengründen im klinischen Alltag nicht zur Verfügung.¹⁷¹ Der Einfluss der Dialyse wurde nicht als separate Kovariate modelliert, da nur ein einziger Patient mit Nierenersatzverfahren behandelt wurde. Dieser wies trotzdem hohe Serumkreatininwerte auf, die einer nach Schwartz berechneten GFR von unter $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ entsprochen hätten. Da Fentanyl nicht dialysiert wird,^{172,173} war der

Bias durch die vereinfachende Berechnung der GFR unter Dialyse in diesem Fall vernachlässigbar.

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Fentanylclearance ist in der Literatur kontrovers.¹⁷⁴ Da Fentanyl überwiegend hepatisch metabolisiert wird, dürfte primär ein Effekt der Leberfunktion auf die Clearance zu erwarten sein. Wie bereits in Abschnitt 5.3.2 für das Midazolam-Modell diskutiert, beeinflusst eine eingeschränkte Nierenfunktion auch die hepatische Arzneistoffclearance. Veränderungen von Transportproteinen und eine verminderte Genexpression von metabolisierenden CYP-Enzymen bei Niereninsuffizienz tragen indirekt zu einer reduzierten Arzneistoffclearance bei.^{152,153}

Van Driest et al.⁷¹ testeten das Serumkreatinin als Kovariate im populationspharmakokinetischen Modell bei Kindern. Dadurch ergab sich keine signifikante Verbesserung. Dies mag dem – in Bezug auf Serumkreatinin – sehr homogenen Patientenkollektiv geschuldet sein: Das Serumkreatinin lag im Median bei 0,4 mg/dl mit einer Interquartilrange von 0,4–0,5 mg/dl. Zu einem ähnlichen Schluss kommen Kaneda et al., die bei erwachsenen Patienten mit Verbrennungen ebenfalls keinen Einfluss des Serumkreatinins feststellten und dies auf die geringe Spannweite der Werte bei den untersuchten Patienten zurückführten.¹⁶⁴ Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse bei erwachsenen Intensivpatienten, in der sich trotz großer Spannweite der Serumkreatininwerte kein Effekt auf die Fentanylclearance nachweisen ließ.⁷²

Der Einfluss der Nierenfunktion im Fentanyl-Modell steht in Übereinstimmung mit den theoretischen Überlegungen, Fallberichten und nichtkompartimentellen Untersuchungen, in denen bei Kindern mit Niereninsuffizienz eine verzögerte Elimination und erhöhte Serumkonzentrationen beobachtet wurden.^{175,176} Im Gegensatz zu den zitierten Modellen wurde in der Kovariatenanalyse für das Fentanyl-Modell statt des Serumkreatinins die GFR getestet, für die ein mechanistischer Zusammenhang zur Nierenfunktion besteht. Ein allgemein übertragbarer Zusammenhang zwischen GFR und Fentanylclearance kann aufgrund der geringen Patientenzahl nicht abgeleitet werden. Das Modell liefert dennoch Hinweise auf eine möglicherweise reduzierte Fentanylclearance bei Niereninsuffizienz und damit verbundene Kumulation.

Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Im Fentanyl-Modell hatte die Komedikation mit moderaten und starken CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance. Dabei gelten grundsätzlich dieselben Limitationen wie für das Midazolam-Modell (vgl. Abschnitt 5.3.2): Die methodische Erfassung der CYP3A4-beeinflussenden Komedikation erfolgte kategorial und der anhaltende Induktionseffekt nach Absetzen wurde nur geschätzt.^{146,147} Eine Untersuchung bei Neugeborenen zur Pharmakokinetik von Fentanyl konnte ebenfalls für den (kurzfristigen) Einsatz von Phenobarbital keinen

Effekt ausmachen.¹⁷⁷ Auch Choi et al. entdeckten keinen Zusammenhang zwischen individueller Clearance und CYP3A4-beeinflussender Komedikation bei ihren Patienten, von denen jedoch nur wenige entsprechende Arzneistoffe erhielten.⁷²

Hinsichtlich der CYP3A4-Inhibition belegten Saari et al. nach Gabe von Voriconazol oder Fluconazol eine um 23 bzw. 16 % reduzierte Fentanylclearance bei gesunden Probanden. Die Reduktion fiel insbesondere für Voriconazol schwächer aus als für einen starken CYP3A4-Inhibitor zu erwarten wäre. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Clearance von Fentanyl als Arzneistoff mit einer *high extraction ratio* primär vom hepatischen Blutfluss determiniert wird.¹⁷⁸ Insgesamt scheint die Fentanylclearance durch CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren bei kritisch kranken Patienten schwächer beeinträchtigt zu werden als durch Organinsuffizienzen.

Analog dem Midazolam-Modell wurden auch im Fentanyl-Modell keine genetischen Polymorphismen untersucht. Bei Vorliegen von CYP3A5*3/*3-Allelen beobachteten Tanaka et al. höhere Fentanylkonzentrationen im Vergleich zu Patienten mit CYP3A5*1-Allelen, sodass grundsätzlich auch für Fentanyl eine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch genetische Unterschiede angenommen werden kann.⁶⁵

PELOD-2-Score

Der PELOD-2-Score als Maß für die Erkrankungsschwere hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Fentanylclearance. Auch in der Auswertung von Choi et al. für Fentanyl bei erwachsenen Intensivpatienten wurde die Erkrankungsschwere nicht in das finale Modell integriert, nachdem bereits Leber- und Herzinsuffizienz das Modell signifikant verbessert hatten. Es scheint, dass spezifischere Kovariaten geeigneter als kombinierte Scores sind, um die Fentanylclearance zu beschreiben. Der Einfluss der Herzinsuffizienz ist vermutlich durch eine in Folge verminderte Leberdurchblutung zu erklären, da die Clearance für *high extraction ratio drugs* wie Fentanyl vor allem vom hepatischen Blutfluss abhängt.^{44,72,168}

6 AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl zur Analgosedierung von Kindern. Die Morpheus-Studie wurde in einem kleinen und heterogenen Patientenkollektiv durchgeführt, welches das breite Spektrum der beatmeten und sedierten Patienten einer pädiatrischen Intensivstation widerspiegelt. Für beide Arzneistoffe wurden pharmakokinetische Modelle entwickelt, für die neben dem Körpergewicht jeweils zwei weitere Kovariaten auf die Clearance identifiziert wurden. Für Midazolam als hepatisch metabolisierte Substanz war dies die Bilirubinkonzentration sowie die Komedikation mit Fentanyl, die vermutlich auf eine CYP3A4-Inhibition zurückzuführen ist. Für den Hauptmetaboliten 1'-Hydroxymidazolam konnte kein Modell mit adäquater Anpassungsgüte entwickelt werden. Das Konzentrationsverhältnis zu Midazolam umfasste eine große Spanne und liefert mögliche Hinweise auf eine erhöhte Metabolitenkonzentration durch die Komedikation mit CYP3A4-Induktoren. Die Clearance von Fentanyl wurde vornehmlich durch den INR-Wert sowie die GFR beeinflusst. Damit geben die Ergebnisse Anhaltspunkte für mögliche Dosisoptimierungen bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz und entsprechender Komedikation. Jedoch verblieben in den Modellen noch große Variabilitäten, sodass keine spezifischen Dosisempfehlungen abgeleitet werden können. Für weitere Untersuchungen sollten zur Optimierung des Studiendesigns – basierend auf den Ergebnissen dieser sowie der weiteren publizierten Arbeiten – entsprechende Simulationen durchgeführt werden.¹⁷⁹

Vor dem Hintergrund der großen Variabilität der Pharmakokinetik von Midazolam und Fentanyl im untersuchten Patientenkollektiv ist es für die klinische Praxis von großer Bedeutung, bei der Dosierung auch die pharmakodynamischen Ziele zu berücksichtigen. Die Pharmakodynamik ist bei Kindern deutlich weniger untersucht als die Pharmakokinetik. Nicht zuletzt aus ethischer Sicht sind weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet geboten, ebenso wie die Weiterentwicklung validierter pharmakodynamischer Messinstrumente zur Überwachung der Therapie.¹⁸⁰

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Midazolam und Fentanyl wurde erstmals bei kontinuierlicher, gleichzeitiger Anwendung untersucht. Midazolam wird in Interaktionsstudien als Modellsubstrat für die CYP3A4-Metabolisierung eingesetzt.¹⁸¹ Möglicherweise könnte die CYP3A4-Inhibition durch Fentanyl auch für die Metabolisierung anderer Arzneistoffe von Relevanz sein. Zumindest im Tierversuch existieren für die Metabolisierung von Paclitaxel ebenfalls Hinweise auf eine CYP3A4-Inhibition durch Fentanyl.¹³⁴ Da die Morpheus-Studie keine randomisierte Vergleichsstudie war und nur eine kleine Anzahl Patienten untersuchte, lässt sich zu der Interaktion keine allgemeingültige Aussage treffen. Ebenfalls noch ungeklärt ist die Frage, inwieweit die Interaktion konzentrationsabhängig ist, was mit weiterführenden pharmakokinetischen Modellen untersucht werden könnte.

Im Bereich der pädiatrischen Forschung bestehen oftmals besondere Herausforderungen: Geringe Fall- und Probenzahlen erschweren pharmakokinetische Studien. Eine Möglichkeit, diesen Herausforderungen zu begegnen, ist das Teilen von Rohdaten mit anderen Wissenschaftlern.¹⁸² Dank populationspharmakokinetischer Auswertemethoden können Daten aus Studien unterschiedlichen Designs kombiniert ausgewertet werden. So kann die Aussagekraft künftiger Untersuchungen erhöht werden, bisherige Ergebnisse extern validiert und bereits erhobene Daten auch unter anderen Fragestellungen ausgewertet werden.¹⁸³ Auch wenn hierbei einige organisatorische und regulatorische Hindernisse zu überwinden sind, ist das Teilen von Daten nicht zuletzt im Interesse des Allgemeinwohls, um maximalen Nutzen aus den Forschungsbemühungen zu erzielen.¹⁸²

LITERATURVERZEICHNIS

1. Minardi C, Sahillioğlu E, Astuto M, Colombo M, Ingelmo PM. Sedation and analgesia in pediatric intensive care. *Curr Drug Targets* 2012; 13(7):936–43.
2. Playfor SD. Analgesia and sedation in critically ill children. *Arch Dis Child* 2008; 93(3):87–92.
3. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(6):2122–32.
4. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114(2):541–8.
5. Twite MD, Rashid A, Zuk J, Friesen RH. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: Survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5(6):521–32.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin - Langfassung; 2015 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf.
7. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool - Version 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(6):573–80.
8. Jenkins I, Playfor S, Bevan C, Davies G, Wolf AR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17(7):675–83.
9. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer G, Staab A. *Pharmakokinetik kompakt: Grundlagen und Praxisrelevanz*. 3. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2011.
10. Smith BS, Yogaratnam D, Lévassieur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 2012; 141(5):1327–36.
11. Zuppa AF, Barrett JS. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Critically Ill Child. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(3):735–55.
12. de Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations When Treating Patients with Sepsis and Septic Shock. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(14):1135–51.
13. Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, Renton KW, Robertson GR, Chaluvadi MR et al. Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Infection, Inflammation, and Cancer. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(2):205–16.
14. Laughon MM, Benjamin DK, Capparelli EV, Kearns GL, Berezny K, Paul IM et al. Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4(5):643–52.
15. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79(3):357–69.
16. Holford NH. A size standard for pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30(5):329–32.
17. Anderson BJ, Holford NHG. Understanding dosing: Children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child* 2013; 98(9):737–44.
18. Crom WR. Pharmacokinetics in the child. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 11:111–7.
19. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349(12):1157–67.
20. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19(4):262–76.

21. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79(3):395–404.
22. McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. *AAPS PharmSci* 2002; 4(1):19-26.
23. Hines RN, McCarver GD. The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase I Oxidative Enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300(2):355–60.
24. McCarver DG, Hines RN. The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase II Conjugation Enzymes and Regulatory Mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300(2):361–6.
25. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver: Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997; 247(2):625–34.
26. Ince I, Knibbe CAJ, Danhof M, de Wildt SN. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: Evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52(5):333–45.
27. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, Snively M, McKay H, Baumler A. Maturation of renal function in childhood: Clearance Studies. *J Clin Invest* 1949; 28(5 Pt 2):1144–62.
28. Andersin R. Solubility and acid-base behaviour of midazolam in media of different pH, studied by ultraviolet spectrophotometry with multicomponent software. *J Pharm Biomed Anal* 1991; 9(6):451–5.
29. Roche Pharma AG. Fachinformation Dormicum Injektionslösung. Stand: Februar 2015 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003060>.
30. Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A et al. Pharmacology of midazolam. *Arzneimittelforschung* 1981; 31(12a):2180–201.
31. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(1):37–47.
32. Swart EL, Slort PR, Plötz FB. Growing up with midazolam in the neonatal and pediatric intensive care. *Curr Drug Metab* 2012; 13(6):760–6.
33. Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(6):715–28.
34. Marshall J, Rodarte A, Blumer J, Khoo KC, Akbari B, Kearns G. Pediatric pharmacodynamics of midazolam oral syrup. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(6):578–89.
35. Hartwig S, Roth B, Theisohn M. Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 1991; 150(11):784–8.
36. de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, Joosten KFM, van Dijk M, van den Anker JN. Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27(1):98–102.
37. Nahara MC, McMorrow J, Jones PR, Anglin D, Rosenberg R. Pharmacokinetics of midazolam in critically ill pediatric patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25(3-4):219–21.
38. Notterman DA. Sedation with intravenous midazolam in the pediatric intensive care unit. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36(8):449–54.
39. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 1985; 5(3):138–55.
40. Hughes J, Gill A, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994; 83(11):1194–9.
41. Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16 Suppl 1:43S-49S.

42. Gorski JC, Hall SD, Jones DR, VandenBranden M, Wrighton SA. Regioselective biotransformation of midazolam by members of the human cytochrome P450 3A (CYP3A) subfamily. *Biochem Pharmacol* 1994; 47(9):1643–53.
43. Seo K-A, Bae SK, Choi Y-K, Choi CS, Liu K-H, Shin J-G. Metabolism of 1'- and 4-hydroxymidazolam by glucuronide conjugation is largely mediated by UDP-glucuronosyltransferases 1A4, 2B4, and 2B7. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(11):2007–13.
44. Rogers JF, Rocci ML, JR, Haughey DB, Bertino JS, JR. An evaluation of the suitability of intravenous midazolam as an in vivo marker for hepatic cytochrome P4503A activity. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(3):153–8.
45. North-Lewis P. *Drugs and the liver: A guide to drug handling in liver dysfunction*. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2008.
46. Ziegler WH, Schalch E, Leishman B, Eckert M. Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16 Suppl 1:63S-69S.
47. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tanner MS, Tucker GT. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Anaesth* 2002; 89(3):428–37.
48. Bauer T, Haberthür C, Ha H, Hunkeler W, Sleight A, Scollo-Lavizzari G et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346(8968):145–7.
49. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42(6):619–26.
50. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, Guelen PJ, Janssen TJ, Termond EF et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46(5):537–44.
51. Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20(8):1123–6.
52. Ince I, de Wildt SN, Peeters MYM, Murry DJ, Tibboel D, Danhof M et al. Critical illness is a major determinant of midazolam clearance in children aged 1 month to 17 years. *Ther Drug Monit* 2012; 34(4):381–9.
53. de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, van der Giesen E, van den Anker JN. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2003; 31(7):1952–8.
54. Bienert A, Bartkowska-Śniatkowska A, Wiczling P, Rosada-Kurasinska J, Grzeskowiak M, Zaba C et al. Assessing circadian rhythms during prolonged midazolam infusion in the pediatric intensive care unit (PICU) children. *Pharmacol Rep* 2013; 65(1):107–21.
55. Seng K-Y, Hee K-H, Soon GH, Sapari NS, Soong R, Goh B-C et al. CYP3A5*3 and bilirubin predict midazolam population pharmacokinetics in Asian cancer patients. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(2):215–24.
56. Driessen JJ, Vree TB, Guelen PJ. The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1991; 42(3):149–55.
57. Hafner V, Jager M, Matthee A-K, Ding R, Burhenne J, Haefeli WE et al. Effect of simultaneous induction and inhibition of CYP3A by St John's Wort and ritonavir on CYP3A activity. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(2):191–6.
58. Vet NJ, Brussee JM, de Hoog M, Mooij MG, Verlaat CWM, Jerchel IS et al. Inflammation and Organ Failure Severely Affect Midazolam Clearance in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(1):58–66.
59. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation Fentanyl-Janssen 0,1/0,5 mg Injektionslösung. Stand: März 2015 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005341>.

60. Arnold JH, Truog RD, Orav EJ, Scavone JM, Hershenson MB. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology* 1990; 73(6):1136–40.
61. Arnold JH, Truog RD, Scavone JM, Fenton T. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J Pediatr* 1991; 119(4):639–43.
62. McClain DA, Hug CC. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28(1):106–14.
63. Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 1996; 24(9):932–9.
64. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996; 82(1):167–72.
65. Tanaka N, Naito T, Yagi T, Doi M, Sato S, Kawakami J. Impact of CYP3A5*3 on plasma exposure and urinary excretion of fentanyl and norfentanyl in the early postsurgical period. *Ther Drug Monit* 2014; 36(3):345–52.
66. Bower S, Hull CJ. Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 1982; 54(8):871–7.
67. Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8(5):422–46.
68. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76(3):334–41.
69. Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57(2):125–49.
70. Katz R, Kelly HW. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. *Crit Care Med* 1993; 21(7):995–1000.
71. van Driest SL, Marshall MD, Hachey B, Beck C, Crum K, Owen J et al. Pragmatic pharmacology: population pharmacokinetic analysis of fentanyl using remnant samples from children after cardiac surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(6):1165–74.
72. Choi L, Ferrell BA, Vasilevskis EE, Pandharipande PP, Heltsley R, Ely EW et al. Population Pharmacokinetics of Fentanyl in the Critically Ill. *Crit Care Med* 2016; 44(1):64–72.
73. Hase I, Oda Y, Tanaka K, Mizutani K, Nakamoto T, Asada A. I.v. fentanyl decreases the clearance of midazolam. *Br J Anaesth* 1997; 79(6):740–3.
74. Oda Y, Mizutani K, Hase I, Nakamoto T, Hamaoka N, Asada A. Fentanyl inhibits metabolism of midazolam: competitive inhibition of CYP3A4 in vitro. *Br J Anaesth* 1999; 82(6):900–3.
75. Sammons H. Ethical issues of clinical trials in children: A European perspective. *Arch Dis Child* 2009; 94(6):474–7.
76. Cock RFW de, 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 1:5–16.
77. Admiraal R, van Kesteren C, Boelens JJ, Bredius RGM, Tibboel D, Knibbe CAJ. Towards evidence-based dosing regimens in children on the basis of population pharmacokinetic pharmacodynamic modelling. *Arch Dis Child* 2014; 99(3):267–72.
78. Kleiber N, Tromp K, Mooij MG, van de Vathorst S, Tibboel D, de Wildt SN. Ethics of drug research in the pediatric intensive care unit. *Paediatr Drugs* 2015; 17(1):43–53.
79. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. Hoboken: Wiley; 2014.
80. Beal SL, Sheiner LB. Estimating population kinetics. *Crit Rev Biomed Eng* 1982; 8(3):195–222.
81. Beal S, Sheiner LB, Boeckmann A, Bauer RJ. NONMEM User's Guides. (1989-2017). Icon plc., Gaithersburg, MD, USA; 2017.

82. Ette EI, Williams PJ, Hrsg. *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2007.
83. Byon W, Smith MK, Chan P, Tortorici MA, Riley S, Dai H et al. Establishing best practices and guidance in population modeling: An experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013; 2:e51.
84. Bonate PL. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. 2. Aufl. New York: Springer; 2011.
85. U.S. Food and Drug Administration. *Drug Interactions & Labeling*; 2015 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/default.htm>.
86. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):629–37.
87. Leger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(11):903–7.
88. Leger F, Seronie-Vivien S, Makdessi J, Lochon I, Delord JP, Sarda C et al. Impact of the biochemical assay for serum creatinine measurement on the individual carboplatin dosing: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002; 38(1):52–6.
89. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT behavior scale. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):58–63.
90. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17(1):95–109.
91. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41(7):1761–73.
92. Larsen R, Ziegenfuß T, Mathes A. *Beatmung: Indikationen, Techniken, Krankheitsbilder*. 6., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Springer; 2018.
93. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001; 28(5):481–504.
94. Duval V, Karlsson MO. Impact of omission or replacement of data below the limit of quantification on parameter estimates in a two-compartment model. *Pharm Res* 2002; 19(12):1835–40.
95. Bergstrand M, Karlsson MO. Handling data below the limit of quantification in mixed effect models. *AAPS J* 2009; 11(2):371–80.
96. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317(17):1098.
97. Karlsson M, Hooker A, Nordgren R, Freiberga S. *Perl-speaks-NONMEM SCM userguide* [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: https://github.com/UUPharmacometrics/PsN/releases/download/4.7.0/scm_userguide.pdf.
98. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24(1):25–36.
99. Anderson BJ, Allegaert K, Holford NHG. Population clinical pharmacology of children: Modelling covariate effects. *Eur J Pediatr* 2006; 165(12):819–29.
100. Peters AM, Snelling HLR, Glass DM, Bird NJ. Estimation of lean body mass in children. *Br J Anaesth* 2011; 106(5):719–23.
101. Bird NJ, Henderson BL, Lui D, Ballinger JR, Peters AM. Indexing glomerular filtration rate to suit children. *J Nucl Med* 2003; 44(7):1037–43.
102. Al-Sallami HS, Goulding A, Grant A, Taylor R, Holford N, Duffull SB. Prediction of Fat-Free Mass in Children. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(11):1169–78.
103. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004; 114(5):1362–4.

104. Anderson BJ, Larsson P. A maturation model for midazolam clearance. *Paediatr Anaesth* 2011; 21(3):302–8.
105. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm Res* 1998; 15(9):1463–8.
106. Lee Y-M, Wai C-T, Da Costa M, Lee K-H, Sutudja D, Tan K-C et al. Bilirubin appears to be the only independent variable affecting mortality on liver transplant waiting list if waiting time exceeds 1 year. *Transplant Proc* 2005; 37(10):4365–6.
107. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: Problems and solutions. *AAPS J* 2009; 11(3):558–69.
108. Nguyen THT, Mouksassi M-S, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6(2):87–109.
109. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): A model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res* 2007; 24(12):2187–97.
110. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013; 2(4):e38.
111. Comets E, Brendel K, Mentré F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: The npde add-on package for R. *Comput Methods Programs Biomed* 2008; 90(2):154–66.
112. Thomas L, Hrsg. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 7. Aufl., Jub.-ausg. Frankfurt, M.: TH-Books-Verl.-Ges; 2008.
113. Germovsek E, Barker C, Sharland M, Standing JF. Scaling Clearance in Paediatric Pharmacokinetics: all models are wrong, which are useful? *Br J Clin Pharmacol* 2016; 83(4):777–90.
114. Durward A, Mayer A, Skellett S, Taylor D, Hanna S, Tibby SM et al. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Arch Dis Child* 2003; 88(5):419–22.
115. Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med* 1994; 22(1):163–70.
116. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain* 2012; 153(1):142–8.
117. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med* 2007; 33(8):1396–406.
118. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masía P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V et al. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Med Intensiva* 2013; 37(2):67–74.
119. European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses; 2007 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001284.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec5.
120. Ribbing J, Niclas Jonsson E. Power, Selection Bias and Predictive Performance of the Population Pharmacokinetic Covariate Model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2004; 31(2):109–34.
121. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaat CWM, Knibbe CAJ, Mooij MG, van Woensel JBM et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med* 2016; 42(2):233–44.

122. van Peeters MY, Prins SA, Knibbe CA, DeJongh J, Mathôt RA, Warris C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and metabolites in nonventilated infants after craniofacial surgery. *Anesthesiology* 2006; (105):1135–46.
123. Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P, Lenclen R, Magny JF, Betremieux P et al. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56(6 Pt 1):615–25.
124. Lee TC, Charles BG, Harte GJ, Gray PH, Steer PA, Flenady VJ. Population pharmacokinetic modeling in very premature infants receiving midazolam during mechanical ventilation: Midazolam neonatal pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1999; 90(2):451–7.
125. Franken LG, Masman AD, Winter BCM de, Baar FPM, Tibboel D, van Gelder T et al. Hypoalbuminaemia and decreased midazolam clearance in terminally ill adult patients, an inflammatory effect? *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(8):1701–12.
126. Altamimi MI, Sammons H, Choonara I. Inter-individual variation in midazolam clearance in children. *Arch Dis Child* 2015; 100(1):95–100.
127. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8):646–9.
128. Baker SD, van Schaik RHN, Rivory LP, ten Tije AJ, Dinh K, Graveland WJ et al. Factors affecting cytochrome P-450 3A activity in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10(24):8341–50.
129. Rivory LP, Slaviero K, Seale JP, Hoskins JM, Boyer M, Beale PJ et al. Optimizing the erythromycin breath test for use in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6(9):3480–5.
130. Chaturvedi AK, Rao NG, Baird JR. A death due to self-administered fentanyl. *J Anal Toxicol* 1990; 14(6):385–7.
131. Luckenbill K, Thompson J, Middleton O, Kloss J, Apple F. Fentanyl postmortem redistribution: Preliminary findings regarding the relationship among femoral blood and liver and heart tissue concentrations. *J Anal Toxicol* 2008; 32(8):639–43.
132. Poklis J, Poklis A, Wolf C, Mainland M, Hair L, Devers K et al. Postmortem tissue distribution of acetyl fentanyl, fentanyl and their respective nor-metabolites analyzed by ultrahigh performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int* 2015; 257:435–41.
133. Björkman S, Stanski DR, Verotta D, Harashima H. Comparative tissue concentration profiles of fentanyl and alfentanil in humans predicted from tissue/blood partition data obtained in rats. *Anesthesiology* 1990; 72(5):865–73.
134. Xie J-D, Huang Y, Chen D-T, Pan J-H, Bi B-T, Feng K-Y et al. Fentanyl Enhances Hepatotoxicity of Paclitaxel via Inhibition of CYP3A4 and ABCB1 Transport Activity in Mice. *PLoS One* 2015; 10(12):e0143701.
135. Lundeberg S, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Paediatr Anaesth* 2011; 21(3):274–9.
136. hameln pharma plus gmbh. Fachinformation Sufentanil-hameln 10 Mikrogramm/ml Injektions-/ Infusionslösung. Stand: Juni 2016 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021503>.
137. Vet NJ, de Hoog M, Tibboel D, de Wildt SN. The effect of critical illness and inflammation on midazolam therapy in children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(1):e48-50.
138. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003; 362(9379):192–7.
139. Simma B, Fritz M, Fink C, Hammerer I. Conventional ventilation versus high-frequency oscillation: hemodynamic effects in newborn babies. *Crit Care Med* 2000; 28(1):227–31.
140. Bell RE, Coalson JJ, Ackerman NB, JR, Null DM, JR, Kuehl TJ, Escobedo M et al. A nonpulmonary complication of high-frequency oscillation. *Crit Care Med* 1986; 14(3):207–10.

141. Kharasch ED, Walker A, Isoherranen N, Hoffer C, Sheffels P, Thummel K et al. Influence of CYP3A5 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the cytochrome P4503A probes alfentanil and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(4):410–26.
142. Eap CB, Buclin T, Hustert E, Bleiber G, Golay KP, Aubert A-C et al. Pharmacokinetics of midazolam in CYP3A4- and CYP3A5-genotyped subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(4):231–6.
143. Fromm MF, Schwilden H, Bachmakov I, König J, Bremer F, Schüttler J. Impact of the CYP3A5 genotype on midazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics during intensive care sedation. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(12):1129–33.
144. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54(10):1271–94.
145. Wong M, Balleine RL, Collins M, Liddle C, Clarke CL, Gurney H. CYP3A5 genotype and midazolam clearance in Australian patients receiving chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(6):529–38.
146. Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT et al. Cytochrome p450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008; 9(5):384–94.
147. Rowland Yeo K, Walsky RL, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling: impact of inactivation parameters and enzyme turnover. *Eur J Pharm Sci* 2011; 43(3):160–73.
148. Tunblad K, Lindbom L, McFadyen L, Jonsson EN, Marshall S, Karlsson MO. The use of clinical irrelevance criteria in covariate model building with application to dofetilide pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2008; 35(5):503–26.
149. Inresa Arzneimittel GmbH. Fachinformation Thiopental Inresa 0,5 g. Stand September 2014 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021738>.
150. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal Injektionslösung. Stand: Februar 2015 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008622>.
151. Klieber S, Hugla S, Ngo R, Arabeyre-Fabre C, Meunier V, Sadoun F et al. Contribution of the N-glucuronidation pathway to the overall in vitro metabolic clearance of midazolam in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(5):851–62.
152. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int* 2014; 85(3):522–8.
153. Rodieux F, Wilboux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(12):1183–204.
154. Holford N, Heo Y-A, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci* 2013; 102(9):2941–52.
155. Boulieu R, Lehmann B, Salord F, Fisher C, Morlet D. Pharmacokinetics of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in intensive care patients. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1998; 23(2):255–8.
156. Wieling J. LC-MS-MS experiences with internal standards. *Chromatographia* 2002; 55(Suppl.):107–13.
157. Heizmann P, Ziegler WH. Excretion and metabolism of 14C-midazolam in humans following oral dosing. *Arzneimittelforschung* 1981; 31(12a):2220–3.
158. Moltke LL von, Greenblatt DJ, Schmider J, Duan SX, Wright CE, Harmatz JS et al. Midazolam hydroxylation by human liver microsomes in vitro: Inhibition by fluoxetine, norfluoxetine, and byazole antifungal agents. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(9):783–91.
159. van Rongen A, Vaughns JD, Moorthy GS, Barrett JS, Knibbe CAJ, van den Anker, Johannes N. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(5):1185–96.
160. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(9):931–56.

161. Calvier EAM, Krekels EHJ, Väitalo PAJ, Rostami-Hodjegan A, Tibboel D, Danhof M et al. Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients: When Does the Magic of 0.75 Fade? *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(3):273–85.
162. Ariano RE, Duke PC, Sitar DS. Population pharmacokinetics of fentanyl in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(7):757–63.
163. Hudson RJ, Thomson IR, Jassal R, Peterson DJ, Brown AD, Freedman JI. Cardiopulmonary bypass has minimal effects on the pharmacokinetics of fentanyl in adults. *Anesthesiology* 2003; 99(4):847–54.
164. Kaneda K, Han T-H. Comparative population pharmacokinetics of fentanyl using non-linear mixed effect modeling: Burns vs. non-burns. *Burns* 2009; 35(6):790–7.
165. Gisleskog PO, Karlsson MO, Beal SL. Use of prior information to stabilize a population data analysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2002; 29(5-6):473–505.
166. Johnson PN, Skrepnek GH, Golding CL, Owora AH, Thomas AN, Miller JL. Relationship between rate of fentanyl infusion and time to achieve sedation in nonobese and obese critically ill children. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74(15):1174–83.
167. Vaughns JD, Ziesenitz VC, Williams EF, Mushtaq A, Bachmann R, Skopp G et al. Use of Fentanyl in Adolescents with Clinically Severe Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Pilot Study. *Paediatr Drugs* 2017; 19(3):251–7.
168. Jin S-J, Jung J-Y, Noh M-H, Lee S-H, Lee E-K, Choi B-M et al. The population pharmacokinetics of fentanyl in patients undergoing living-donor liver transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther* 2011; 90(3):423–31.
169. Kostopanagioutou G, Markantonis SL, Arkadopoulos N, Andreadou I, Charalambidis G, Chondroudaki J et al. The effect of acutely induced hepatic failure on remifentanyl and fentanyl blood levels in a pig model. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23(7):598–604.
170. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982; 54(12):1267–70.
171. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: A review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016; 9(5):682–99.
172. Joh J, Sila MK, Bastani B. Nondialyzability of fentanyl with high-efficiency and high-flux membranes. *Anesth Analg* 1998; 86(2):447.
173. Bastani B, Jamal JA. Removal of morphine but not fentanyl during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(12):2802–4.
174. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain* 2004; 5(1):2–19.
175. Koren G, Crean P, Goresky GV, Klein J, MacLeod SM. Pharmacokinetics of fentanyl in children with renal disease. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1984; 46(3):371–9.
176. Leuschen MP, Willett LD, Hoie EB, Bolam DL, Bussey ME, Goodrich PD et al. Plasma fentanyl levels in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(5):885–91.
177. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Fellman V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *J Pediatr* 2000; 136(6):767–70.
178. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1):25–30.
179. Holford NH, Kimko HC, Monteleone JP, Peck CC. Simulation of clinical trials. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40:209–34.
180. Holford N. Dosing in children. *Clin. Pharmacol. Ther* 2010; 87(3):367–70.

181. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications: Guidance for Industry; 2017 [Zuletzt geprüft am: 01.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>.
182. Anderson BJ, Merry AF. Data sharing for pharmacokinetic studies. *Paediatr Anaesth* 2009; 19(10):1005–10.
183. Ince I, de Wildt SN, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CAJ. Tailor-made drug treatment for children: Creation of an infrastructure for data-sharing and population PK-PD modeling. *Drug Discov Today* 2009; 14(5-6):316–20.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Midazolam und Metabolisierungswege, modifiziert nach Swart et al. 2012 ³² und Seo et al. 2010 ⁴³	9
Abbildung 2: Fentanyl und Metabolisierung zum Hauptmetaboliten Norfentanyl, modifiziert nach Feiermann 1996 ⁶³	11
Abbildung 3: Aufbau eines populationspharmakokinetischen Modells	13
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufs.....	18
Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Ein-Kompartiment-Modells	22
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartiment-Modells	22
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Einbindung des Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam in das Midazolam-Modell.....	32
Abbildung 8: Darstellung der Laufraten (—), Bolusgaben (+) und Serumkonzentrationen von Midazolam und Fentanyl (●) sowie 1'-Hydroxymidazolam (○) für Patient 1 und 2.....	38
Abbildung 9: Verteilung der Comfort-B-Werte	40
Abbildung 10: Clearance der Studienpatienten in Abhängigkeit verschiedener Skalierungsmodelle.....	44
Abbildung 11: Goodness-of-Fit-Plots des Midazolam-Modells mit allometrischer Skalierung und Kovariate Bilirubin in der Power-Funktion, Patient 19 hervorgehoben (×).....	46
Abbildung 12: Goodness-of-Fit-Plots des finalen Midazolam-Modells	49
Abbildung 13: NPDE-Plots des finalen Midazolam-Modells (n = 20).....	51
Abbildung 14: Verteilung der 1'-Hydroxymidazolam/Midazolam-Quotienten	53
Abbildung 15: Goodness-of-Fit-Plots des finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modells.....	56
Abbildung 16: NPDE-Plots des finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modells.....	58
Abbildung 17: Goodness-of-Fit-Plots des finalen Fentanyl-Modells	63
Abbildung 18: NPDE-Plots des finalen Fentanyl-Modells	66
Abbildung 19: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen und Korrelationen der Kovariaten sowie Korrelationskoeffizienten	110
Abbildung 20: NPDE-Plots des finalen Midazolam-Modells (n = 20) mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4-Induktion	114

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ausprägung und Gruppierung der untersuchten Kovariaten	25
Tabelle 2: Quantile der Chi-Quadrat-Verteilung für verschiedene Signifikanzniveaus	29
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpatienten.....	35
Tabelle 4: Hauptdiagnosen/Aufnahmegründe auf die Intensivstation	36
Tabelle 5: Infusionsdauern, Laufraten und Kumulativdosen für Midazolam und Fentanyl	37
Tabelle 6: Probenanzahl und Serumkonzentrationen.....	38
Tabelle 7: Laborparameter und GFR	39
Tabelle 8: Parameter, Schätzwerte und RSE des Basismodells für Midazolam, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben	41
Tabelle 9: Kovariatenstatistik im Midazolam-Datensatz (n = 21).....	42
Tabelle 10: Skalierungsmodelle für Midazolam (n = 21)	43
Tabelle 11: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im ersten Vorwärtseinschluss-Schritt für Midazolam (n = 21)	45
Tabelle 12: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im ersten Vorwärtseinschluss-Schritt für Midazolam (n = 20)	47
Tabelle 13: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im zweiten Vorwärtseinschluss-Schritt für Midazolam (n = 20)	47
Tabelle 14: Parameter, Schätzwerte und RSE des finalen Midazolam-Modells (n = 20), RSE der IIV auf SD-Skala angegeben.....	48
Tabelle 15: Bootstrap-Ergebnisse des finalen Midazolam-Modells (n = 20)	50
Tabelle 16: Statistische Verteilung der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20).....	51
Tabelle 17: Statistische Tests der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20).....	51
Tabelle 18: Statistische Verteilung der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20) mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4-Induktion	52
Tabelle 19: Statistische Tests der NPDE im finalen Midazolam-Modell (n = 20) mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4-Induktion	52
Tabelle 20: Parameter, Schätzwerte und RSE des Modells für 1'-Hydroxymidazolam mit allometrischer Skalierung, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben	54
Tabelle 21: Bootstrap-Ergebnisse des finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modells	57
Tabelle 22: Statistische Verteilung der NPDE im finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modell	57
Tabelle 23: Statistische Tests der NPDE im finalen 1'-Hydroxymidazolam-Modell.....	57
Tabelle 24: Parameter, Schätzwerte und RSE des Basismodells für Fentanyl, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben	59
Tabelle 25: Statistik der fettbezogenen Skalierungsparameter im Fentanyl-Datensatz (n = 17)	60
Tabelle 26: Parameter, Schätzwerte und RSE des Fentanyl-Modells mit allometrischer Skalierung, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben.....	60

Tabelle 27: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im ersten Vorwärtseinschluss-Schritt für Fentanyl.....	61
Tabelle 28: Fünf Kovariatenmodelle mit der höchsten Signifikanz im zweiten Vorwärtseinschluss-Schritt für Fentanyl.....	61
Tabelle 29: Einziges signifikantes Kovariatenmodell im dritten Vorwärtseinschluss-Schritt für Fentanyl.....	61
Tabelle 30: Parameter, Schätzwerte und RSE des finalen Fentanyl-Modells, RSE der IIV auf SD-Skala angegeben.....	62
Tabelle 31: Bootstrap-Ergebnisse des finalen Fentanyl-Modells.....	64
Tabelle 32: Statistische Verteilung der NPDE im finalen Fentanyl-Modell.....	65
Tabelle 33: Statistische Tests der NPDE im finalen Fentanyl-Modell.....	65
Tabelle 34: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Midazolam als kontinuierliche Infusion zur Sedierung beatmeter Kinder.....	73
Tabelle 35: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Fentanyl als kontinuierliche Infusion bei kritisch kranken Kindern und Erwachsenen.....	84
Tabelle 36: Comfort-B-Skala nach Ista et al. ⁸⁹	109
Tabelle 37: Parameter, Schätzwerte und RSE des Basismodells für Midazolam (n = 20), RSE der IIV auf SD-Skala angegeben.....	112
Tabelle 38: Skalierungsmodelle für Midazolam im reduzierten Datensatz (n = 20).....	112
Tabelle 39: Kovariatenstatistik im reduzierten Midazolam-Datensatz (n = 20).....	113
Tabelle 40: Patientencharakteristika im Fentanyl-Datensatz (n = 17).....	119
Tabelle 41: Kovariatenstatistik im Fentanyl-Datensatz (n = 17).....	120
Tabelle 42: Skalierungsmodelle für Fentanyl unter Berücksichtigung des Körperfetts.....	120

ANHANG

A Comfort-B-Skala

Tabelle 36: Comfort-B-Skala nach Ista et al.⁸⁹

	1	2	3	4	5
Wachheit/ Aufmerksamkeit	Tiefer Schlaf	Leichter Schlaf	Müde, schläfrig	Völlig wach und aufmerksam	Übererregbar
Agitation	Ruhig	Geringe Unruhe	Unruhig	Sehr unruhig	Panisch
Atmung	Kein Husten, keine Spontanatmung	Spontanatmung mit fehlender/geringer Störung durch Beatmung	Gelegentlich Husten oder Widerstand gegen Beatmung	Regelmäßiges Husten oder aktives Atmen gegen die Beatmung	Husten oder Würgen, kämpft gegen die Beatmung
Körperbewegung	Keine Körperbewegung	Gelegentlich leichte Körperbewegung	Regelmäßige leichte Körperbewegung	Heftige Bewegungen mit Extremitäten	Heftige Bewegungen auch von Rumpf und Kopf
Muskeltonus	Entspannt, kein Tonus	Reduziert	Normal	Erhöhter Tonus und Beugung von Fingern und Zehen	Stark erhöhter Tonus, Rigidität
Mimik	Entspannt	Normaler Tonus, keine Anspannung	Anspannung in einigen Gesichtsmuskeln	Anspannung sämtlicher Gesichtsmuskeln	Grimassieren
					Summe

B Kovariaten

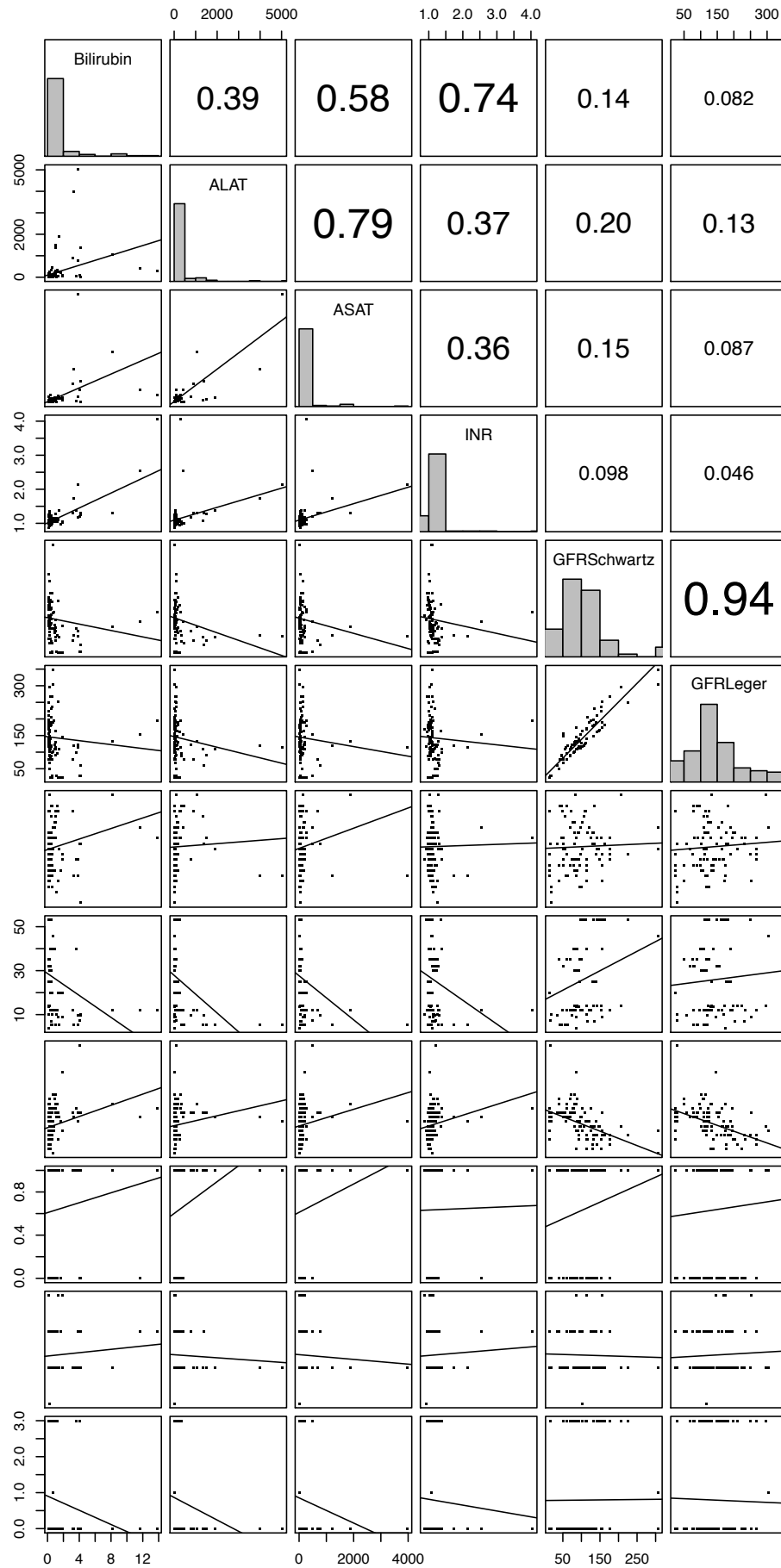


Abbildung 19: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen und Korrelationen der Kovariaten sowie Korrelationskoeffizienten

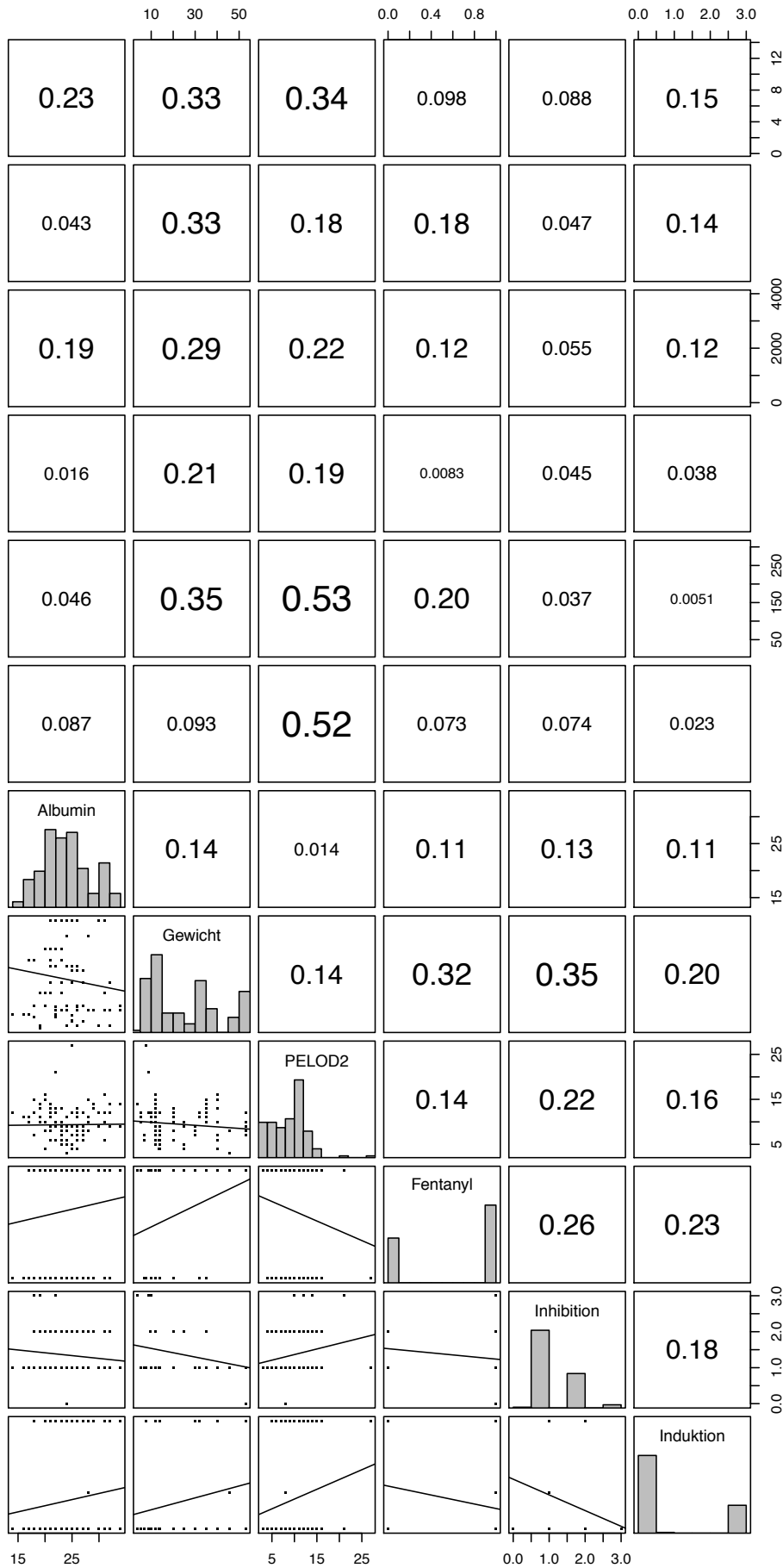


Abbildung 19 (Fortsetzung): Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen und Korrelationen der Kovariaten sowie Korrelationskoeffizienten

C Midazolam-Modell

C.1 Basismodell für Midazolam im reduzierten Datensatz

Tabelle 37: Parameter, Schätzwerte und RSE des Basismodells für Midazolam ($n = 20$), RSE der IIV auf SD-Skala angegeben

Parameter	Schätzwert	RSE
CL (L/h)	4,5	40 %
V (L)	14,5	31 %
Proportionaler Residualfehler (%CV)	83,5	9 %
Additiver Residualfehler ($\mu\text{g/L}$)	8,96	121 %
IIV CL (%CV)	225,1	25 %
IIV V (%CV)	223,4	34 %
Kovarianz (%)	67	30 %

C.2 Skalierungsmodelle für Midazolam im reduzierten Datensatz

Tabelle 38: Skalierungsmodelle für Midazolam im reduzierten Datensatz ($n = 20$)

Skalierung auf CL oder V	dOFV zum Basismodell	Skalierung auf CL und V	dOFV zum Basismodell
Modell 1: $\theta_5 = 0,75$ FIX	10,98	Modell 1A: $\theta_5 = 0,75$ FIX $\theta_6 = 1$ FIX	11,25
		Modell 1B: $\theta_5 = 0,75$ FIX $\theta_6 = 1,17$ (RSE 76 %) (95 %-KI $-0,57; 2,91$)	11,43
Modell 2: $\theta_5 = 1,53$ (RSE 29 %) (95 %-KI 0,66; 2,40)	14,02	Modell 2A: $\theta_5 = 1,34$ (RSE 29 %) (95 %-KI 0,58; 2,10) $\theta_6 = 1$ FIX	14,72
		Modell 2B: $\theta_5 = 1,35$ (RSE 38 %) (95 %-KI 0,34; 2,36) $\theta_6 = 1,25$ (RSE 94 %) (95 %-KI $-1,05; 3,55$)	15,08
Modell 3: $\theta_6 = 1$ FIX	0,75	-	-
Modell 4: $\theta_6 = 1,10$ (RSE 97 %) (95 %-KI $-0,99; 3,19$)	0,80	-	-

*Codierung der Skalierung: $CL_i = \theta_1 \cdot (WT/13,5)^{\theta_5} \cdot e^{\eta_1}$ und/oder $V_i = \theta_2 \cdot (WT/13,5)^{\theta_6} \cdot e^{\eta_2}$

C.3 Kovariatenstatistik im reduzierten Midazolam-Datensatz

Tabelle 39: Kovariatenstatistik im reduzierten Midazolam-Datensatz (n = 20)

Kovariate	Kovariatengruppe	Median (Range) bzw. Anteil in %
<u>Kovariaten auf CL</u>		
Körpergewicht	-	13,75 (3,9–53,0)
Bilirubin	Leberfunktion	0,43 (0,2–15,3) mg/dl
ALAT	Leberfunktion	39 (6–5787) U/L
ASAT	Leberfunktion	54 (14–6617) U/L
INR	Leberfunktion	1,10 (0,88–4,28)
GFR Schwartz	Nierenfunktion	90 (6–306) ml/min/1,73 m ²
GFR Léger	Nierenfunktion	130 (9–348) ml/min/1,73 m ²
PELOD-2-Score	-	10 (3–27)
Komedikation mit Fentanyl	-	56 % Proben mit Fentanyl
Komedikation mit CYP3A4-Induktor (moderat und stark)	-	22 % Proben mit Induktor
Komedikation mit CYP3A4-Inhibitor (moderat und stark)	-	30 % Proben mit Inhibitor
<u>Kovariaten auf V</u>		
Körpergewicht	-	13,5 (3,9–53,0)
Albumin	-	24 (14–37) g/L
PELOD-2-Score	-	10 (3–27)

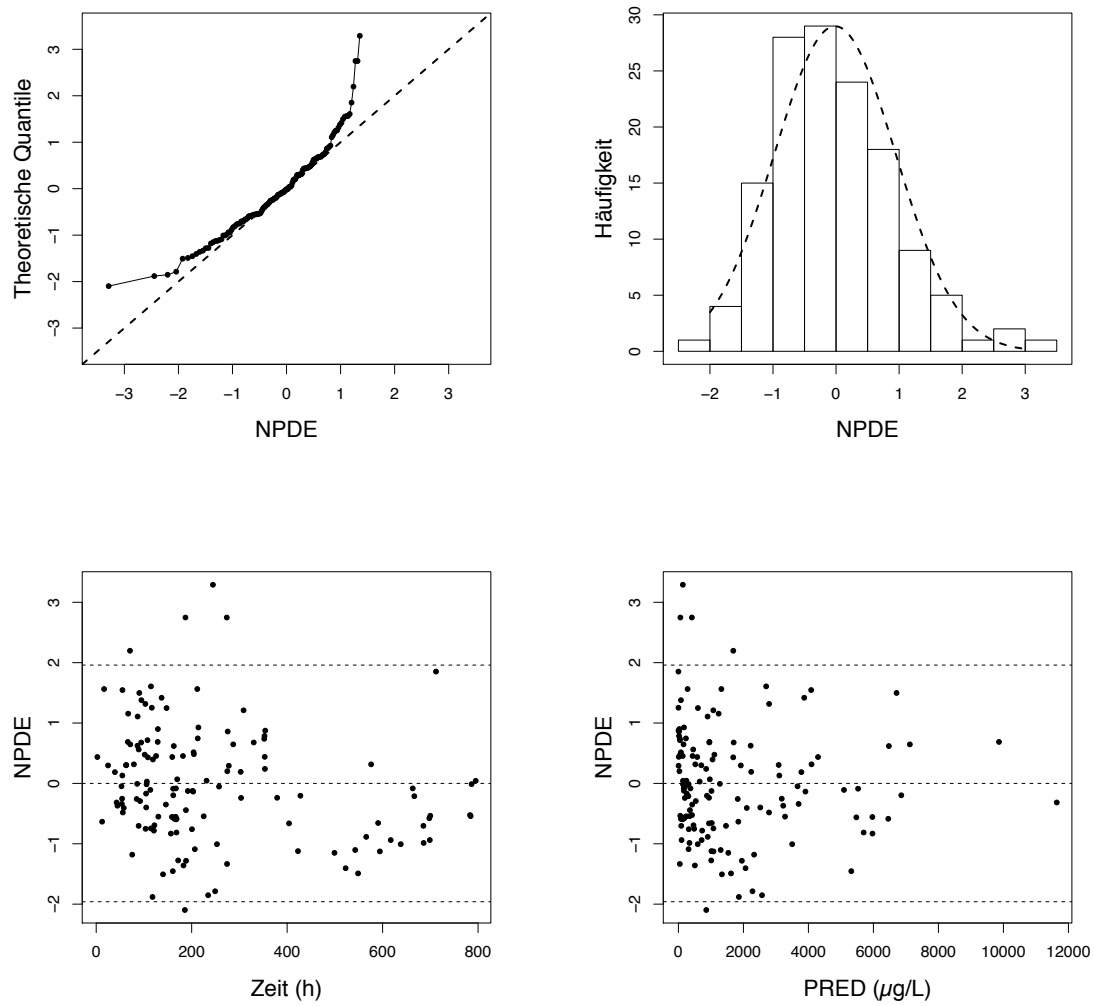
C.4 NPDE des Midazolam-Modells mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4-Induktion

Abbildung 20: NPDE-Plots des finalen Midazolam-Modells ($n = 20$) mit zusätzlicher Kovariate CYP3A4-Induktion

C.5 Code des finalen Midazolam-Modells

```

$PROBLEM      PK
$INPUT        ID TIME AMT RATE DV EVID MDV BILI FEN WT
$DATA         Midazolam.csv IGNORE=@
$SUBROUTINE   ADVAN1 TRANS2

```

```

$PK
IF(NEWIND.EQ.0) THEN
  LLOQ = 10
ENDIF
CLBILI = (BILI/0.43)**THETA(7)
IF(FEN.EQ.1) CLFEN = 1
IF(FEN.EQ.0) CLFEN = THETA(8)
CLCOV = CLBILI * CLFEN
TVCL = THETA(1) * (WT/13.5)**THETA(5)
TVCL = CLCOV * TVCL
CL = TVCL * EXP(ETA(1))
TVV = THETA(2) * (WT/13.5)**THETA(6)
V = TVV * EXP(ETA(2))
S1 = V
$ERROR
IPRED = F
W = SQRT(THETA(3)**2 * IPRED**2 + THETA(4)**2)
IF(DV.GE.LLOQ) THEN
  F_FLAG = 0
  Y = IPRED + W * EPS(1)
  IRES = IPRED - DV
  IWRES = IRES/W
ENDIF
IF(DV.LT.LLOQ) THEN
  F_FLAG = 1
  DUM = (LLOQ - IPRED)/W
  CUMD = PHI(DUM)
  Y = CUMD
  MDVRES = 1
ENDIF

$THETA
(0, 4)          ; 1: CL
(0, 15)         ; 2: V
(0, 0.5)        ; 3: Proportionaler Residualfehler
(0, 10)         ; 4: Additiver Residualfehler

```

0.75 FIX ; 5: Kovariate körpewichtsbezogene Skalierung CL
1 FIX ; 6: Kovariate körpewichtsbezogene Skalierung V
(-10, -0.5, 0) ; 7: Kovariate Bilirubin (Power-Modell)
(-1, 1.5, 5) ; 8: Kovariate Fentanyl (kategorial, linear)

§OMEGA BLOCK(2)

0.375 ; IIV CL

0.401 0.604 ; IIV V

§SIGMA

1 FIX

§ESTIMATION METHOD=1 LAPLACIAN INTER NUMERICAL SLOW MAXEVALS=9990

SIG=3 PRINT=1 POSTHOC

§COVARIANCE SLOW MATRIX=S

C.6 Code des finalen Midazolam-Modells mit Einbindung des Metaboliten

```

$PROBLEM      PK
$INPUT        ID TIME AMT RATE DV EVID MDV CMT BILI FEN WT OH VIND
$DATA         Midazolam_Metabolit.csv IGNORE=@
$SUBROUTINE   ADVAN6 TRANS1 TOL=6

$MODEL
COMP=(CENTRAL)
COMP=(METAB)

$PK
IF (NEWIND.EQ.0) THEN
    LLOQ = 10
ENDIF
CLBILI = (BILI/0.43)**THETA(7)
IF(FEN.EQ.1) CLFEN = 1
IF(FEN.EQ.0) CLFEN = THETA(8)
CLCOV = CLBILI * CLFEN
TVCL = THETA(1) * (WT/13.5)**THETA(5)
TVCL = CLCOV * TVCL
CL = TVCL * EXP(ETA(1))
TVV = THETA(2)
V = THETA(2) * VIND/THETA(2)
TVCLM = THETA(10)
CLM = TVCLM * (WT/13.5)**THETA(13) * EXP(ETA(2))
VM = V * 0.9
MF = THETA(9)

$DES
DADT(1) = - CL/V * A(1)
DADT(2) = MF * CL/V * A(1) - CLM/VM * A(2)

$ERROR
IPRED = A(2)/VM
W = SQRT(THETA(11)**2 * IPRED**2 + THETA(12)**2)
IF(DV.GE.LLOQ) THEN
    F_FLAG = 0
    Y = IPRED + W * EPS(1)
    IRES = IPRED - DV
    IWRES = IRES/W
ENDIF

```

```
IF(DV.LT.LLOQ) THEN
```

```
  F_FLAG = 1
```

```
  DUM = (LLOQ-IPRED)/W
```

```
  CUMD = PHI(DUM)
```

```
  Y = CUMD
```

```
ENDIF
```

```
$THETA
```

```
3.55 FIX          ; 1: CL (Midazolam)
```

```
13.2 FIX         ; 2: V (Midazolam)
```

```
0.609 FIX       ; 3: Proportionaler Residualfehler (Midazolam)
```

```
7.05 FIX        ; 4: Additiver Residualfehler (Midazolam)
```

```
0.75 FIX        ; 5: Kovariate körporgewichtsbezogene Skalierung CL (Midazolam)
```

```
1 FIX           ; 6: Kovariate körporgewichtsbezogene Skalierung V (Midazolam)
```

```
-0.998 FIX      ; 7: Kovariate Bilirubin (Power-Modell)
```

```
2.7 FIX         ; 8: Kovariate Fentanyl (kategorial, linear)
```

```
(0.9) FIX       ; 9: Metabolisierte Fraktion
```

```
(0, 18)         ; 10: CLM (1'-Hydroxymidazolam)
```

```
(0, 1)          ; 11: Proportionaler Residualfehler (1'-Hydroxymidazolam)
```

```
(0, 7)          ; 12: Additiver Residualfehler (1'-Hydroxymidazolam)
```

```
0.75 FIX        ; 13: Kovariate körporgewichtsbezogene Skalierung CLM  
(1'-Hydroxymidazolam)
```

```
$OMEGA
```

```
0.487 FIX      ; IIV CL
```

```
0.9            ; IIV CLM
```

```
$SIGMA
```

```
1 FIX
```

```
$ESTIMATION METHOD=1 LAPLACIAN INTER NUMERICAL SLOW MAXEVALS=9990
```

```
SIG=3 PRINT=1 POSTHOC
```

```
$COVARIANCE SLOW MATRIX=S
```


D Fentanyl-Modell

D.1 Patientencharakteristika im Fentanyl-Datensatz

Tabelle 40: Patientencharakteristika im Fentanyl-Datensatz (n = 17)

Merkmal	Anzahl	%
Geschlecht		
männlich	10	59
weiblich	7	41
Altersgruppe		
< 2 Jahre	7	41
2–11 Jahre	8	47
> 11 Jahre	2	12
Studienabbruch aufgrund Verlegung	2	12
Verstorbene Patienten	3	18
	Median	Range
Alter (Jahre)	2,7	0,6–13,2
Gewicht (kg)	13,75	3,9–53,0
Größe (cm)	106	57–170
BMI (kg/m ²)	15,6	11,1–20,9
Intensivstation Aufenthaltsdauer (Tage)	13	4–107
Stationäre Aufenthaltsdauer UKE (Tage)	19	5–107
PELOD-2-Score		
Tag 1 (n = 17)	11	1–15
Tag 5 (n = 17)	12	1–21
bei Verlegung (n = 12)	1	0–6

D.2 Kovariatenstatistik im Fentanyl-Datensatz

Tabelle 41: Kovariatenstatistik im Fentanyl-Datensatz ($n = 17$)

Kovariate	Kovariaten­gruppe	Median (Range) bzw. Anteil in %
<u>Kovariaten auf CL</u>		
Körpergewicht	-	13,75 (3,9–53,0) kg
Albumin	-	24 (14–39) g/L
Bilirubin	Leberfunktion	0,6 (0,2–32,1) mg/dl
ALAT	Leberfunktion	43 (6–5787) U/L
ASAT	Leberfunktion	56 (14–6671) U/L
INR	Leberfunktion	1,10 (0,88–4,28)
GFR Schwartz	Nierenfunktion	89 (6–306) ml/min/1,73 m ²
GFR Léger	Nierenfunktion	131 (9–348) ml/min/1,73 m ²
PELOD-2-Score	-	10 (3–21)
Komedikation mit CYP3A4-Induktor (moderat und stark)	-	21 % Proben mit Induktor
Komedikation mit CYP3A4-Inhibitor (moderat und stark)	-	28 % Proben mit Inhibitor
<u>Kovariaten auf V1</u>		
Körpergewicht	-	13,75 (3,9–53,0) kg

D.3 Alternative Skalierungsmodelle für Fentanyl

Tabelle 42: Skalierungsmodelle für Fentanyl unter Berücksichtigung des Körperfetts

Skalierung*	CL θ_6 (RSE)	V1 θ_7 (RSE)	Q θ_8 (RSE)	V2 θ_9 (RSE)	dOFV zum Modell A
Modell A	1,69 (15 %)	1,97 (9 %)	0,99 (40 %)	0,648 (56%)	-
Parameter skaliert auf:	WT	WT	WT	WT	
Modell B	1,78 (15 %)	1,99 (8,9 %)	0,893 (39 %)	0,557 (67 %)	0,90
Parameter skaliert auf:	LBW	WT	WT	SF	
Modell C	1,75 (15 %)	1,98 (9 %)	0,878 (24 %)	0,834 (149 %)	0,51
Parameter skaliert auf:	FFM	WT	WT	FM	

*Codierung der Skalierung:

$$CL_i = \theta_1 \cdot (WT/WT_{median})^{\theta_6} \cdot e^{\eta_1} \text{ (Modell A)}$$

$$CL_i = \theta_1 \cdot (LBW/LBW_{median})^{\theta_6} \cdot e^{\eta_1} \text{ (Modell B)}$$

$$CL_i = \theta_1 \cdot (FFM/FFM_{median})^{\theta_6} \cdot e^{\eta_1} \text{ (Modell C)}$$

$$V1_i = \theta_2 \cdot (WT/WT_{median})^{\theta_7} \cdot e^{\eta_2} \text{ (alle Modelle)}$$

$$Q_i = \theta_3 \cdot (WT/WT_{median})^{\theta_8} \text{ (alle Modelle)}$$

$$V2_i = \theta_4 \cdot (WT/WT_{median})^{\theta_9} \text{ (Modell A)}$$

$$V2_i = \theta_4 \cdot (SF/SF_{median})^{\theta_9} \text{ (Modell B)}$$

$$V2_i = \theta_4 \cdot (FM/FFM_{median})^{\theta_9} \text{ (Modell C)}$$

D.4 Code des finalen Fentanyl-Modells

```

$PROBLEM      PK
$INPUT        ID TIME AMT RATE DV EVID MDV INR SCHW WT
$DATA         Fentanyl.csv IGNORE=@
$SUBROUTINE   ADVAN3 TRANS4

```

```

$PK
CLINR = EXP(THETA(10) * (INR - 1.1))
CLSCHW = (1 + THETA(11) * (SCHW - 88.8))
CLCOV = CLINR * CLSCHW
TVCL = THETA(1)
TVCL = CLCOV * TVCL
CL = TVCL * (WT/13.75)**THETA(6) * EXP(ETA(1))
TVV1 = THETA(2)
V1 = TVV1 * (WT/13.75)**THETA(7)
TVQ = THETA(3)
Q = TVQ * (WT/13.75)**THETA(8)
TVV2 = THETA(4)
V2 = TVV2 * (WT/13.75)**THETA(9)
S1 = V1
S2 = V2

```

```

$error
IPRED = F
W = SQRT(THETA(5)**2 * IPRED**2)
Y = IPRED + W * EPS(1)
IRES = DV - IPRED
IWRES = IRES/W

```

```

$THETA
(0, 13)      ; 1: CL
(0, 15)      ; 2: V1
(0, 5)       ; 3: Q
(0, 100)     ; 4: V2
(0, 0.5)     ; 5: Proportionaler Residualfehler
(0, 0.75)    ; 6: Kovariate körpergewichtsbezogene Skalierung CL
(0, 1)       ; 7: Kovariate körpergewichtsbezogene Skalierung V1
(0, 0.75)    ; 8: Kovariate körpergewichtsbezogene Skalierung Q
(0, 1)       ; 9: Kovariate körpergewichtsbezogene Skalierung V2
(-10, -2)    ; 10: Kovariate INR (exponentiell)
(0, 0.004)   ; 11: Kovariate GFR Schwartz (linear)

```

\$OMEGA

0.09 ; IIV CL

\$SIGMA

1 FIX

\$ESTIMATION METHOD=1 INTER MAXEVAL=9999 NOABORT SIG=3 PRINT=1 POSTHOC
\$COVARIANCE

E Auflistung der verwendeten Gefahrenstoffe nach GHS

1'-Hydroxymidazolam

Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Acetonitril



Gefahrenhinweise — H-Sätze

H225: Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar.

H302 + H312 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken, Hautkontakt oder Einatmen.

H319: Verursacht schwere Augenreizung.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen.

P240: Behälter und zu befüllende Anlage erden.

P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.

P 280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung tragen.

P302 + P352: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.

P305 + P351 + P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen.

Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.

P370 + P378: Bei Brand: Löschpulver oder Trockensand zum Löschen verwenden.

P233: Behälter dicht verschlossen halten.

P403 + P235: An einem gut belüfteten Ort aufbewahren. Kühl halten.

Ameisensäure



Gefahrenhinweise — H-Sätze

H226: Flüssigkeit und Dampf entzündbar.

H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.

H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.

H331: Giftig bei Einatmen.

Ergänzende Gefahrenhinweise — EUH-Sätze

EUH071: Wirkt ätzend auf die Atemwege.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen.

P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen oder duschen.

P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.

P305 + P351 + P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.

P403 + P233: An einem gut belüfteten Ort aufbewahren. Behälter dicht verschlossen halten

Cyclohexan



Gefahrenhinweise — H-Sätze

- H225: Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar.
- H304: Kann bei Verschlucken und Eindringen in die Atemwege tödlich sein.
- H315: Verursacht Hautreizungen.
- H336: Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.
- H410: Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

- P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen.
- P240: Behälter und zu befüllende Anlage erden.
- P261: Einatmen von Dampf vermeiden.
- P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.
- P301 + P310: BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.
- P331: KEIN Erbrechen herbeiführen.
- P302 + P352: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.
- P403 + P233: An einem gut belüfteten Ort aufbewahren. Behälter dicht verschlossen halten.
- P501: Inhalt/Behälter einer anerkannten Abfallentsorgungsanlage zuführen.

Ethylacetat



Gefahrenhinweise — H-Sätze

- H225: Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar.
- H319: Verursacht schwere Augenreizung.
- H336: Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.

Ergänzende Gefahrenhinweise — EUH-Sätze

- EUH066: Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

- P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen.
- P233: Behälter dicht verschlossen halten.
- P240: Behälter und zu befüllende Anlage erden.
- P305 + P351 + P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.
- P370 + P378: Bei Brand: Löschpulver oder Trockensand zum Löschen verwenden.
- P403 + P235: An einem gut belüfteten Ort aufbewahren. Kühl halten.

Fentanyl



Gefahrenhinweise — H-Sätze

- H300: Lebensgefahr bei Verschlucken.
- H310: Lebensgefahr bei Hautkontakt.
- H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
- H330: Lebensgefahr bei Einatmen.
- H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

- P260: Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol nicht einatmen.
- P264: Nach Handhabung Hände gründlich waschen.
- P280: Schutzhandschuhe/ Schutzkleidung tragen.
- P284: Atemschutz tragen.
- P301 + P310: BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
- P302 + P350: BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Behutsam mit viel Wasser und Seife waschen.

Methanol



Gefahrenhinweise — H-Sätze

H225: Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar.
 H331: Giftig bei Einatmen.
 H311: Giftig bei Hautkontakt.
 H301: Giftig bei Verschlucken.
 H370: Schädigt die Organe. Betroffene Organe: Augen.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen.
 P233: Behälter dicht verschlossen halten.
 P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung tragen.
 P302 + P352 + P312: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.
 P304 + P340 + P311: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen.
 P308 + P310: BEI Exposition oder falls betroffen: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
 P403 + P235: An einem gut belüfteten Ort aufbewahren. Kühl halten.

Midazolam



Gefahrenhinweise — H-Sätze

H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
 H332: Gesundheitsschädlich bei Einatmen.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

P301 + P313: BEI VERSCHLUCKEN: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
 P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

Natriumhydroxid



Gefahrenhinweise — H-Sätze

H290: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein.
 H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.

Sicherheitshinweise — P-Sätze

P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.
 P301 + P330 + P331: BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen.
 P305 + P351 + P338: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.
 P308 + P310: BEI Exposition oder falls betroffen: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.

Wasser

Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Hamburg, 26. März 2018