Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor Prof. Dr. Rolf F. Maier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

Populationspharmakokinetik von Indomethacin bei Kindern mit Salzverlusttubulopathien

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Kathrin Vogel aus Gießen
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
27. Mai 2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. H.W. Seyberth
1. Koreferent: Prof. Dr. G. Dickneite

Für Lisa, Angelika und Klaus

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **IV**

Tabellenverzeichnis ..... **V**

Abkürzungen ..... **VI**

1 Einleitung **1**

1.1 Pharmakokinetische Besonderheiten bei Neugeborenen und Kindern *2*

1.1.1 Systemische Bioverfügbarkeit 2

1.1.2 Verteilungsvolumen 2

1.1.3 Clearance 3

1.1.3.1 Hepatische Clearance 3

1.1.3.2 Renale Clearance 4

1.1.4 Halbwertszeit 4

1.2 Pharmakodynamische Besonderheiten bei Neugeborenen und Kindern *5*

1.3 Indomethacin *5*

1.4 Pharmakokinetik des Indomethacins *7*

1.4.1 Absorption 7

1.4.2 Eiweißbindung/ Verteilungsvolumen 8

1.4.3 Metabolismus 8

1.4.4 Elimination 8

1.5 Pharmakokinetik des Indomethacins bei Kindern *9*

1.6 Hereditäre hypokaliämische Salzverlusttubulopathien *10*

1.6.1 Hyperprostaglandin-E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom 11

1.6.2 Gitelman-Syndrom und Klassisches Bartter-Syndrom 14

1.7 Therapie des HPS/aBS mit Indomethacin *17*

1.8 Konkrete Fragestellung *19*

2 Methoden **21**

2.1 Patienten und Erhebung der Daten *21*

2.2 Datenanalyse *21*

2.2.1 NONMEM (Nonlinear Mixed Effect Modeling) 21

2.2.1.1 Strukturmodell ... 23
2.2.1.2 Covariablenmodell ... 23
2.2.1.3 Statistisches Modell ... 24

2.3 Bestimmung der Indomethacin-Spiegel ... 27

3 Ergebnisse ... 28

3.1 Patientencharakteristika ... 28

3.2 Modellentwicklung ... 32
3.2.1 Fixed effects ... 32
3.2.2 Random effects ... 35
3.2.2.1 Interindividuelle Variabilität ... 35
3.2.2.2 Intraindividuelle Variabilität ... 35
3.2.2.3 Coefficient of variation ... 36
3.2.2.4 Inter-Occasional variability ... 36

3.3 Entwicklung eines Grundmodells ohne zusätzliche Covariablen ... 36

3.4 Möglicher Einfluss verschiedener Covariablen auf das Grundmodell für Clearance und Verteilungsvolumen ... 37

3.5 Einführung der verschiedenen Covariablen jeweils getrennt in das Grundmodell für Clearance und Verteilungsvolumen ... 42

3.6 Gegenüberstellung des Grundmodells und des endgültigen, um die BSA erweiterten Modells ... 47

3.7 Testung des Power-Modells nach Holford ... 49

3.8 Integration der Inter-Occasional Variability (IOV) ... 51

3.9 Berechnung von Clearance und Verteilungsvolumen aus dem endgültigen Modell ... 51

3.10 Dosisfindung ... 52

4 Diskussion ... 53

4.1 Vorteile der Populationspharmakokinetik ... 53

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse ... 55
4.2.1 Kompartiment-Modell ... 55
4.2.2 Absorptionskonstante ... 56

4.2.3 Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit 56
4.2.4 Einfluss demographischer Parameter 62
4.2.5 Interindividuelle Variabilität und intraindividuelle Variabilität 64
4.2.6 Vergleich mit den anderen vorliegenden populationspharmakokinetischen Studien zu Indomethacin 65
4.2.7 Dosisfindung 66
4.2.8 Ausblick in die Zukunft 67

Zusammenfassung 68

Quellenangaben 70

Veröffentlichungen 84

Lebenslauf 85

Akademische Lehrer 86

Danksagung 87

Ehrenwörtliche Erklärung 88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Indomethacin 5
Abbildung 2 Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Weg des Arachidonsäure-Metabolismus 6
Abbildung 3 Graphische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge bei den verschiedenen Salzverlusttubulopathien 16
Abbildung 4 Schematische Darstellung der Pathophysiologie des HPS/aBS und des Angriffspunktes der Indomethacin-Therapie 19
Abbildung 5 Graphische Darstellung des pharmakokinetischen Modells, welches durch NONMEM berechnet wird 26
Abbildung 6 Altersstruktur 29
Abbildung 7 Gewichtsverteilung 30
Abbildung 8 Verteilung der Körperoberfläche 30
Abbildung 9 Anzahl der Spiegelmessungen pro Aufenthalt 31
Abbildung 10 Zeitpunkt der Spiegelmessung nach Medikamentengabe 32
Abbildung 11 Zusammenhang Clearance und Körpergewicht 37
Abbildung 12 Zusammenhang Clearance und Körpergröße 38
Abbildung 13 Zusammenhang Clearance und Körperoberfläche 38
Abbildung 14 Zusammenhang Clearance und Alter 39
Abbildung 15 Zusammenhang Clearance und Kreatinin-Spiegel 39
Abbildung 16 Zusammenhang Verteilungsvolumen und Körpergewicht 40
Abbildung 17 Zusammenhang Verteilungsvolumen und Körpergröße 40
Abbildung 18 Zusammenhang Verteilungsvolumen und Körperoberfläche 41
Abbildung 19 Zusammenhang Verteilungsvolumen und Kreatinin-Wert 41
Abbildung 20 Grundmodell ohne Einbeziehung der BSA 48
Abbildung 21 Endgültiges Modell nach Integration der BSA ins Covariablenmodell 49
Abbildung 22 Diagnostikgraph des Holford-Modells 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verschiedene Formen der Salzverlusttubulopathien, Lokalisation der Dysfunktion, zugrunde liegende Mutationen, und phänotypisches Korrelat 11
Tabelle 2 Demographische Daten der Patienten und Medikamentenspiegel zu den verschiedenen Aufenthalten 29
Tabelle 3 Durch NONMEM geschätzte Werte für das Grundmodell 37
Tabelle 4 Erweiterung des Grundmodells um verschiedene Covariablen 42
Tabelle 5 BSA-Modelle im Vergleich zur Beschreibung der CL 43
Tabelle 6 HT-Modelle im Vergleich zur Beschreibung der CL 44
Tabelle 7 BSA-Modelle im Vergleich zur Beschreibung des V 45
Tabelle 8 HT-Modelle im Vergleich zur Beschreibung des V 45
Tabelle 9 Kombination der Modelle für CL und V 46
Tabelle 10 Gegenüberstellung Grundmodell und endgültiges Modell 47
Tabelle 11 Power-Modell 50
Tabelle 12 Ergebnisse 52
Tabelle 13 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien zur Pharmakokinetik des Indomethacins bei Erwachsenen 57
Tabelle 14 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien zur Pharmakokinetik des Indomethacins bei Kindern 57
Tabelle 15 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien zur Pharmakokinetik des Indomethacins bei Früh- und Neugeborenen ... 60
Tabelle 16 Vergleich mit anderen populationspharmakokinetischen Studien 65

Abkürzungen

aBS	Antenatales Bartter-Syndrom
AGE	Alter
BSA	Körperoberfläche
cBS	Klassisches Bartter-Syndrom
Ca2+	Kalzium
CIC-Ka/ CIC-Kb	Chlorid-Kanäle
CL	Clearance
Cl-	Chlorid
COX I/ II	Cyclooxygenase I/II
CV	Coefficient of Variation
DV	gemessene Medikamentenkozentration
EPS (ε)	Intraindividuelle Variabilität
ETA (η)	Interindividuelle Variabilität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H+	Wasserstoff-Proton
HT	Körpergröße
HPS	Hyperprostaglandin-Syndrom
HWZ	Halbwertszeit
IOV	Inter-Occasional Variability
IPRED	vorhergesagte Medikamentenkonzentration
ka	Absorptionskonstante
KREA	Kreatininwert im Serum
Na+	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NKCC2	Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter
NCCT	Natrium-Chlorid-Kotransporter
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Modeling
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika
Mg2+	Magnesium
PGE	Prostaglandin
PROT	Gesamtprotein im Serum
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROMK	Kalium-Kanal

SE	Standardfehler
SEX	Geschlecht
TAL	dicker aufsteigender Teil der Henle´schen Schleife
TVCL	typischer Wert für die CL in der Population
TVV	typischer Wert für V in der Population
V	Verteilungsvolumen
WT	Körpergewicht

1 Einleitung

Der Cyclooxigenaseinhibitor Indomethacin wird in der Pädiatrie schon seit langer Zeit eingesetzt. Zu seinen Indikationsgebieten gehört neben der antiphlogistischen Therapie der medikamentöse Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus Botalli beim Frühgeborenen, sowie die Therapie der hereditären hypokaliämischen Salzverlusttubulopathien.

Obwohl sich Indomethacin als Therapieoption in diesen Bereichen schon sehr lange etabliert hat, gibt es nur wenige Untersuchungen zur Pharmakokinetik dieses Medikamentes beim Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus und gar keine bei Kindern mit hereditärer Salzverlusttubulopathie.

Fehlenden Medikamentenstudien stellen ein generelles Problem der Pharmakotherapie bei Kindern dar. Für viele der im kindlichen Patientenkollektiv eingesetzten Medikamente liegen keine Zulassungsstudien vor oder sie werden außerhalb des Zulassungsgebietes eingesetzt („off lable“). Der Prozentsatz des Off-Label-Gebrauchs liegt je nach Erkrankung und Alter zwischen 30 und 90%. (Conroy et al.2000, Bücheler et al. 2002).

Gründe für mangelnde Arzneimittelstudien an Kindern sind zum einen, ethische Bedenken bei der Durchführung von pharmakokinetischen Untersuchungen an Kindern, da noch nicht allzu lange die Möglichkeit zu weitgehend patientenschonender Untersuchung der Pharmakokinetik mittels populationspharmakokinetischer Modelle besteht. Zum anderen mangelt es aber auch an der Finanzierung dieser Untersuchungen durch die pharmazeutische Industrie, die in der Arzneimittelentwicklung für Kinder keine ökonomischen Anreize sieht.

Doch gerade in der medikamentösen Therapie von Kindern birgt dieses mangelnde Wissen um das pharmakokinetische, aber auch pharmakodynamische Verhalten von Arzneimitteln große Gefahren in sich.

Nach mehrjährigen Vorbereitungs- und Abstimmungsprozessen hat die Europäische Union eine Verordnung zu Arzneimitteln für Kinder verabschiedet (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006), die unmittelbar nach Inkrafttreten am 26. Januar 2007 in allen Mitgliedstaten bindend ist.

Pharmazeutische Unternehmen sind danach verpflichtet, Medikamente mit neuen Wirkstoffen, Indikationen, Dosierungen und Darreichungsformen auch an Studien mit Kindern zu prüfen.

1.1 Pharmakokinetische Besonderheiten bei Neugeborenen und Kindern

Die Plasmakonzentration eines Medikamentes ist nach seiner Verabreichung vor allem von folgenden vier pharmakokinetischen Parametern abhängig:

- Systemische Bioverfügbarkeit
- Verteilungsvolumen
- Clearance (hepatische und renale)
- Halbwertszeit.

1.1.1 Systemische Bioverfügbarkeit

Die systemische Bioverfügbarkeit eines Medikamentes nach intravenöser Applikation beträgt 100%. Nach oraler Verabreichung ist die systemische Bioverfügbarkeit abhängig von der Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Der pH-Wert im Magen eines Neugeborenen ist bei Geburt neutral und nähert sich erst im Alter von 3 Jahren dem Wert Erwachsener (Yaffe et al. 1974, Morselli 1976, Stewart et al. 1987). Eine verzögerte Magenentleerung beim Neugeborenen kann zu einer verspäteten Absorption führen (Morselli 1976).
Die systemische Bioverfügbarkeit von Medikamenten ist nicht zuletzt vom first-pass-Metabolismus eines Medikamentes abhängig, der im Kindesalter je nach Medikament sehr unterschiedlich sein kann. Man kann hierbei drei Schritte des first-pass-Effektes unterscheiden, die allein oder gemeinsam die Bioverfügbarkeit eines Medikamentes herabsetzen können (first-pass-Elimination im Darmlumen, in den Darmzellen, sowie in der Leber).

1.1.2 Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen eines Medikamentes ist vor allem abhängig von seiner Bindung an Plasmaproteine und verschiedene Gewebsproteine sowie, vor allem bei hydrophilen Medikamenten, vom totalen Wassergehalt des Körpers und hier besonders von dessen extrazellulärem Anteil. Die Plasmaproteinbindung von Medikamenten ist bei Säuglingen erniedrigt aufgrund der zum einen geringeren Proteinkonzentration und zum anderen der geringeren Bindungsaffinitäten dieser Proteine (Ehrnebo et al. 1971, Yaffe et al. 1974, Kurz et al.1977, Morselli et al. 1980, Besunder et al. 1988).

Ende des ersten Lebensjahres scheint der Gehalt an Proteinen und deren Bindungskapazität ähnlich wie beim Erwachsenen zu sein (Routledge 1994).
Die Plasmaproteinbindung von Medikamenten kann außerdem aufgrund von freien Fettsäuren oder Bilirubin, die mit den verschiedensten Medikamenten um die Proteinbindungsstellen konkurrieren, herabgesetzt sein. (Morselli 1976, Kurz et al.1977).
Der Wassergehalt des Neugeborenen beträgt 75% des Körpergewichts und hat sich im Alter von 6 Monaten auf 60% reduziert, was ungefähr dem Erwachsenenwert entspricht. Der Anteil an Extrazellulärflüssigkeit in Relation zum Körpergewicht liegt beim reifen Neugeborenen bei etwa 44% und reduziert sich im Alter von einem Jahr auf etwa 26% und bleibt dann nahezu konstant (Friis-Hansen, 1971). Dies führt zu einem größeren Verteilungsvolumen für hydrophile Medikamente im Neugeborenenalter.
Für die Verteilung lipophiler Medikamente spielt der Lipidgehalt des Körpers eine Rolle. Er ist in Relation zum Körpergewicht beim Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen niedriger (Hattis et al. 2003).

1.1.3 Clearance

Die Gesamtkörperclearance eines Medikamentes setzt sich hauptsächlich aus der hepatischen und der renalen Clearance zusammen.

1.1.3.1 Hepatische Clearance

Die Aktivität der verschiedenen an der hepatischen Metabolisierung beteiligten Enzyme bestimmt das Ausmaß der hepatischen Clearance. Die Aktivität der Cytochrom P450 Enzymfamilie, welche für die meisten Phase-I-Reaktionen verantwortlich ist, sowie die Aktivitäten der Enzyme, die für die Reaktionen der Phase II verantwortlich sind, wie Glucuronidierung, Konjugation mit Glutathion, sowie Acetylierung, sind beim Neugeborenen vermindert. Die Konjugation mit Sulfat oder Glycin hingegen ist bei Geburt schon ein suffizienter Metabolisierungsweg (Morselli et al. 1980, Besunder et al. 1988, Routledge 1994, Dorne et al. 2001, Alcorn et al. 2002, Strolin Benedetti et al. 2003).
Im ersten Lebensjahr reifen diese Metabolisierungswege weitgehend aus, wobei große interindividuelle Unterschiede aufzufinden sind (Alcorn et al. 2002).
Im späteren Kindesalter kann die hepatische Elimination im Vergleich zum Erwachsenen hingegen auch gesteigert sein (Renwick et al. 2000, Dorne et al. 2001, Ginsberg et al. 2004). Eine mögliche Erklärung hiefür ist, dass Kinder in diesem Alter in Relation zu ihrem Körpergewicht eine größere Leber und außerdem eine höhere kardiale Auswurf-

fraktion aufweisen, was zu einer stärkeren Leberdurchblutung mit folglich gesteigerter hepatischer Biotransformation führt (Murry et al. 1995, Haddad et al. 2001, Ginsberg et al. 2004).

1.1.3.2 Renale Clearance

Die renale Ausscheidung eines Medikamentes ist abhängig vom Ausmaß der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie der tubulären Sekretion und Reabsorption. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die renale Funktion noch nicht vollständig ausgereift. Der renale Blutfluss erreicht erst im Alter von 5 - 12 Monaten das Ausmaß des Erwachsenen (Besunder et al. 1988). Auch die glomeruläre Filtrationsrate ist beim Neugeborenen reduziert und erreicht erst im Alter von 6 Monaten das Ausmaß der GFR Erwachsener (Alcorn et al.2002). Die tubuläre Funktion der Niere ist bei Geburt noch weniger ausgeprägt als die GFR. Ihre Ausreifung ist im Vergleich zur GFR verzögert, so dass eine glomerulotubuläre Imbalance vorliegt (Morselli et al. 1980, Aperia et al. 1981, Stewart et al. 1987, Routledge 1994). Erst im Alter von einem Jahr ist die tubuläre Funktion mit der Erwachsener vergleichbar (Alcorn et al. 2002).
Im späten Kindesalter ist es jedoch auch möglich, dass Medikamente vermehrt über die Niere eliminiert werden (Routledge 1994, Gibbs et al. 1997, Haddad et al. 2001, Ginsberg et al. 2004).

1.1.4 Halbwertszeit

Die Halbwertszeit (HWZ) eines Medikamentes ist abhängig von seinem Verteilungsvolumen und seiner Gesamtkörperclearance. Ein großes Verteilungsvolumen sowie eine geringe Gesamtkörperclearance führen zu einer verlängerten HWZ.
Aufgrund der bereits beschriebenen Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter Verteilungsvolumen und Gesamtkörperclearance zwischen Kindern und Erwachsenen ist es nicht verwunderlich, dass auch die Halbwertszeiten verschiedener Medikamente bei Kindern und Erwachsenen sehr differieren. Es können sowohl verlängerte als auch verkürzte Halbwertszeiten im Vergleich zu denen Erwachsener vorliegen (Ginsberg et al. 2002).

1.2 Pharmakodynamische Besonderheiten bei Neugeborenen und Kindern

Ebenso wie die Pharmakokinetik unterscheidet sich die Pharmakodynamik von Kindern und Erwachsenen. Gleiche Medikamentenkonzentrationen bei Kindern und Erwachsenen rufen nicht die gleichen Effekte hervor. Dies ist dadurch zu erklären, dass Medikamentenrezeptoren in altersspezifischen Konzentrationen vorliegen, eine unterschiedliche Affinität zu bestimmten Medikamenten aufweisen, sowie eine unterschiedliche intrinsische Aktivität in den verschiedenen Altersgruppen zeigen (Alcorn et al. 2002).

1.3 Indomethacin

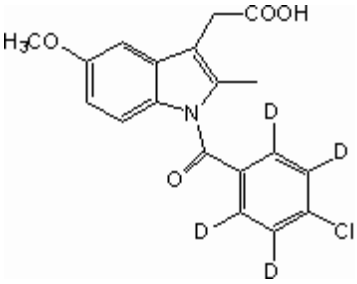

Abbildung 1 Indomethacin

Das Indolessigsäurederivat Indomethacin gehört zur Gruppe der Nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID). Es wurde 1963 zuerst von Shen et al. als antiinflammatorische und analgetisch-antipyretische Substanz im Tiermodell beschrieben. Zu diesem Zeitpunkt war jedoch der Wirkungsmechanismus dieses Medikamentes noch unbekannt. Erst 1971 zeigte Vane, dass Indomethacin die Prostaglandinsynthese inhibiert. Dies geschieht durch Blockade der Cyclooxigenase, welche die Synthese von Prostacyclinen, Prostaglandinen und Thromboxanen aus Arachidonsäure vermittelt. Die Synthese der Leukotriene aus Arachidonsäure, die durch die Lipoxigenase vermittelt wird, wird durch Indomethacin und die anderen NSAID nicht beeinflusst. Im menschlichen Körper findet man zwei Isoformen dieses Enzyms, zum einen die Cyclooxigenase I (COX I) und zum anderen die Cyclooxigenase II (COX II). Während die COX I in vielen Zellen vorkommt (z.B. in den Blutgefäßen, Magen und der Niere) und, vermittelt durch die Prostaglandine, als Zytoprotektor der Magenmukosa dient, die Nierendurchblutung sowie die Plättchenaggregation fördert, wird die COX II vor allem bei entzündlichen Geschehen durch Zytokine und andere Entzündungsmediatoren induziert und vermittelt

die Entzündungsreaktion (Vane et al 1998). Indomethacin ist ein nicht-selektiver Inhibitor der Cyclooxigenase, wobei es die COX I stärker zu inhibieren scheint als die COX II (Vane et al. 1995). Der antiinflammatorische und der analgetisch-antipyretische Effekt von Indomethacin wird somit durch die Blockade der COX II erklärt. Durch die Blockierung der COX I kommt es hingegen zu den typischen Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Ulcera, Blutungsneigung und oligurisches Nierenversagen (Goodman-Gilman 1996).

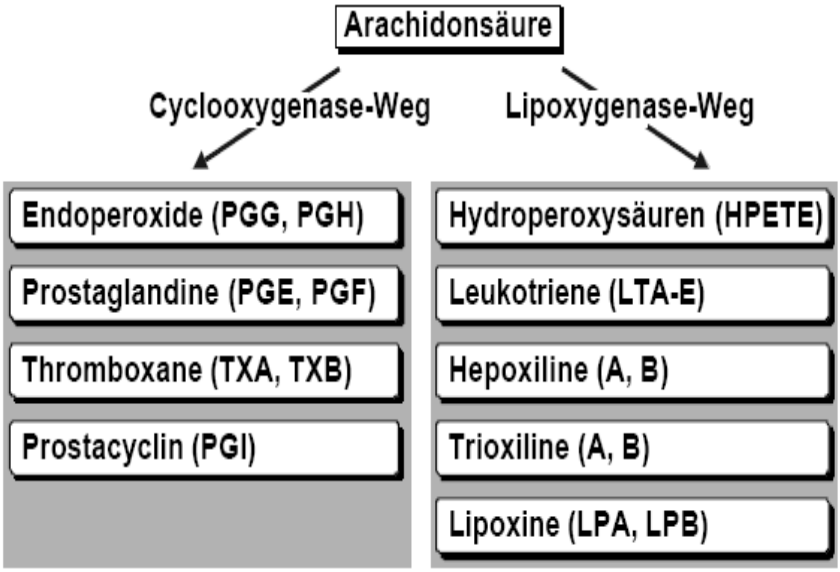

Abbildung 2 Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Weg des Arachidonsäure-Metabolismus

Die Anwendungsgebiete des Indomethacins sind vielfältig. Norcoss (1963) und Rothermich (1963) beschrieben als erste den erfolgreichen Einsatz von Indomethacin bei Rheumatoider Arthritis. Lange Zeit galt Indomethacin im Bereich der rheumatischen Erkrankungen als Standardtherapie. Nachdem man entdeckt hatte, dass Indomethacin ein Inhibitor der Prostaglandinsynthese ist (Vane et al. 1971), weitete sich das Indikationsgebiet auch auf nicht rheumatisch bedingte Erkrankungen aus. Friedman et al. (1976) und Heymann et al. (1976) beschrieben als erste den erfolgreichen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Frühgeborenen durch Indomethacin. Die Gabe von Indomethacin ist hier mittlerweile neben der Gabe von Ibuprofen die Therapie der Wahl und hat sich gegenüber dem operativen Ductusverschluss durchgesetzt, der heute nur noch durchgeführt wird, wenn die Indomethacin-Therapie keinen Erfolg zeigt.

Auch als Tokolytikum wird Indomethacin eingesetzt, wie zuerst von Zuckerman et al. (1974) beschrieben.
Der positive Effekt des Indomethacins auf den klinischen Verlauf der Salzverlusttubulopathien wurde 1976 von Gill et al. und Verberckmoes et al. bei erwachsenen Patienten gezeigt. Im gleichen Jahr berichtete Littlewood und drei Jahre später Dillon et al. sowie Bétend et al. von Erfolgen der Indomethacin Therapie bei Salzverlusttubulopathien im Kindesalter. Bei der Behandlung des zu den Salzverlusttubulopathien gehörenden Hyperprostaglandin-E-Syndrom/antenatales Bartter-Syndrom (HPS/aBS) zählt Indomethacin heute mit zur Standardtherapie (Seyberth et al. 1998).

1.4 Pharmakokinetik des Indomethacins

1.4.1 Absorption

Nach oraler Gabe wird Indomethacin schnell aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die Absorptionskonstante liegt bei etwa 1,5 h-1 (Caillé et al. 1987, Oberbauer et al. 1993). Der maximale Medikamentenspiegel wird im Durchschnitt 1 - 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht (Hucker et al. 1966, Träger et al. 1972, Kunze et al. 1974, Alván et al. 1975, Kaldestad et al. 1975, Kwan et al. 1976, Adams et al. 1982, Verbesselt et al. 1983, Düsing et al. 1983, Caillé et al. 1987, McElnay et al.1992). Jedoch finden sich hier große intra- und interindividuelle Unterschiede. Nach oraler Gabe des Indomethacins liegt eine komplette Bioverfügbarkeit vor (Hucker et al. 1966, Kunze et al. 1974, Alván et al.1975, Kwan et al. 1976, Düsing et al. 1983). Es besteht kein Anhalt zur Annahme eines first-pass-Metabolismus (Alván et al. 1975, Oberbauer et al. 1993).

Bei Frühgeborenen ist in der Regel die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenplasmaspiegels im Vergleich zum Erwachsenen verlängert (Evans et al. 1979, Bianchetti et al. 1980, Bhat et al. 1980, Vert et al. 1980, Thalji et al. 1980). Spitzenplasmaspiegel werden nach oraler Applikation nach 1 - 4 Stunden erreicht und variieren in ihrer Höhe erheblich. Das ist dadurch zu erklären, dass die Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt in dieser Altersgruppe individuell sehr unterschiedlich ist. Insgesamt ist jedoch auch beim Frühgeborenen von einer guten oralen Bioverfügbarkeit auszugehen (Bianchetti 1980, Al Za’ abi 2007).

1.4.2 Eiweißbindung/ Verteilungsvolumen

Indomethacin wird zu über 90% an Plasmaproteine gebunden, wobei der Anteil an gebundenem Indomethacin unabhängig von der Plasmakonzentration des Medikamentes ist (Hucker et al. 1966, Hvidberg et al. 1972, Rane et al. 1978). Die Angaben für das Verteilungsvolumen von Indomethacin sind in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich und reichen von 0,28 - 0,79 l/kg (Duggan et al. 1972, Alván et al. 1975, Oberbauer et al. 1993).

Die Plasmaproteinbindung beim Frühgeborenen ist vergleichbar mit der des Erwachsenen (Evans et al. 1979, Bhat et al. 1980). Das Verteilungsvolumen für Indomethacin schwankt nach Literaturangaben im Frühgeborenenalter zwischen 0,23 - 0,86 l/kg. (Bhat et al. 1980, Vert et al. 1980, Thalji et al. 1980, Yeh et al.1989, Weniger et al.1989, Wiest et al.1991, Smyth et al. 2004, Al Za'abi et al. 2007).

1.4.3 Metabolismus

Die Biotransformation von Indomethacin umfasst O-Demethylierung und anschließende N-Dealkylierung, sowie die darauf folgende die Kopplung an Glucuronsäure. Es kann ebenfalls eine direkte Dealkylierung ohne vorrausgehende Demethylierung stattfinden. Auch ist eine direkte Kopplung an Glucuronsäure ein möglicher Metabolisierungsweg (Duggan et al. 1972). Die so entstehenden Metaboliten O-Desmethyl-Indomethacin, N-Deschlorobenzoyl-Indomethacin und O-Desmethyl-N-Deschlorobenzoyl-Indomethacin sind pharmakologisch inaktiv (Shen, 1963). Ein sehr geringer Teil des Indomethacin wird unverändert ausgeschieden (Hucker 1966).

1.4.4 Elimination

Etwa 60% der Metaboliten des Indomethacins werden über die Niere und etwa 33% über die Fäzes ausgeschieden. Des Weiteren unterliegt Indomethacin einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, nachdem es nach erfolgter Glucuronidierung über die Galle ausgeschieden wurde (Hucker et al.1966, Duggan et al. 1972, Kwan et al. 1976). Das Ausmaß des enterohepatischen Recyclings ist sehr variabel und geschieht sporadisch. Etwa 50% einer intravenösen Dosis werden durch den enterohepatischen Kreislauf recycelt (Kwan et al. 1976). Die Literaturangaben für die durchschnittliche

Plasmaclearance des Indomethacins sind sehr unterschiedlich und reichen von 0,013 – 0,08 l/kg/h (Duggan et al. 1972, Alván et al. 1975, Oberbauer et al. 1993).

Auch die Angaben für die Gesamtkörperclearance beim Frühgeborenen sind sehr unterschiedlich. Hier schwanken die Werte zwischen 0,0026 - 0,02 l/kg/h (Bianchetti et al. 1980, Bhat et al. 1980, Vert et al. 1980, Thalji et al. 1980, Brash et al. 1981, Yeh et al. 1989, Weniger et al. 1989, Wiest et al. 1991, Smyth et al. 2004, Al Za'abi et al. 2007). Die meisten Studien geben jedoch als Mittelwert für die Gesamtkörperclearance etwa 0,01 l/kg/h an (Bianchetti et al. 1980, Bhat et al. 1980, Vert et al. 1980, Thalji et al. 1980, Brash et al. 1981, Yeh et al. 1989). Die Clearance ist somit beim Frühgeborenen im Vergleich zum Erwachsenen 10 - 20 mal geringer.

Die Angaben zur Halbwertszeit des Indomethacin beim Erwachsenen sind sehr unterschiedlich und reichen von 1 - 11 Stunden (Hucker et al. 1966, Duggan et al. 1972, Träger et al. 1972, Kunze et al. 1972, Alván et al. 1975, Kaldestad et al. 1975, Adams et al. 1982, Düsing et al. 1983). Mehrheitlich wird jedoch in den verschiedener Studien eine Halbwertszeit von 5 - 7 Stunden angegeben. (Alván et al. 1975, Adams et al. 1982, Düsing et al. 1983, Caillé et al. 1987, Oberbauer 1993).

Die Halbwertszeit (HWZ) des Indomethacin ist bei Frühgeborenen im Vergleich zu Erwachsenen deutlich verlängert. In der Mehrheit der vorliegenden Studien wird eine Halbwertszeit von etwa 20 Stunden angegeben (Vert et al. 1980, Thalji et al.1980, Yaffe et al. 1980, Yeh et al. 1989, Weniger 1989, Smyth et al. 2004, Al Za'abi et al. 2007).

1.5 Pharmakokinetik des Indomethacins bei Kindern

Zur Pharmakokinetik des Indomethacin im Kindesalter liegen bisher nur die im Folgenden erwähnten zwei Studien vor. Nach Angaben von Olkkola et al. (1989) sind die pharmakokinetischen Parameter bei Kindern im Alter von einem Jahr mit denen Erwachsener vergleichbar. Die Halbwertszeit geben sie im Mittel mit 6,1 Stunden an. Das Verteilungsvolumen mit 0,74 l/kg und die Clearance des Indomethacins mit 0,19 l/kg/h. Kunze et al. (1974) beschreiben, dass sich schon im Alter von 3 - 6 Monaten die pharmakokinetischen Parameter denen des Erwachsenenalters angenähert haben. Die Halbwertszeit des Indomethacin soll im Schulkindalter im Vergleich zum Erwachsenen

etwas niedriger sein, da in diesem Alter ein prozentual höherer Anteil des Indomethacins über die Niere ausgeschieden wird. Einen Wert für die Halbwertszeit geben sie jedoch nicht an.

1.6 Hereditäre hypokaliämische Salzverlusttubulopathien

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Pharmakokinetik des Indomethacins an einem Patientenkollektiv untersucht, das am Hyperprostaglandin-E-Syndrom - auch antenatales Bartter-Syndrom genannt - erkrankt ist. Diese Erkrankung gehört zur Gruppe der autosomal-rezessiv erblichen hypokaliämischen Salzverlusttubulopathien, oder auch Bartter-Syndrome genannt, die mit einer Inzidenz von 1:50000 auftreten. Diese Bartter-Syndrome gliedern sich in verschiedene klinische Varianten bei denen eine Dysfunktion entweder im Bereich des distalen Tubulus (Gitelman-Syndrom und klassisches Bartter-Syndrom) oder im Bereich der Henle-Schleife (Hyperprostaglandin E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom) vorliegt. Des Weiteren findet man kombinierte Störungen sowohl im Bereich der Henle-Schleife als auch des distalen Tubulus (Hyperprostaglandin E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom mit sensorineuraler Taubheit).

Aufgrund einer gestörten NaCl-Rückresorption kommt es bei den Bartter-Syndromen zu einem renalen Salzverlust. Das zur Kompensation dieses Salzverlustes aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führt zur Entwicklung einer metabolischen hypokaliämischen Alkalose, die das gemeinsame biochemische Leitsymptom dieser autosomal-rezessiv vererblichen Erkrankungen darstellt (Seyberth et al. 1998).

Es wurden sechs Mutationen entdeckt, die für das Entstehen der verschiedenen Salzverlusttubulopathien verantwortlich sind:

Tabelle 1 **Verschiedene Formen der Salzverlusttubulopathien, Lokalisation der Dysfunktion, zugrunde liegende Mutationen, und phänotypisches Korrelat (nach Seyberth 2008)**

Lokalisation der Dysfunktion	Genmutation	Genprodukt	Klinik
Distaler Tubulus	SLC12A3	NCCT	Gitelman-Syndrom
Distaler Tubulus	CICKB	CIC-Kb	Klassisches Bartter-Syndrom
Henle-Schleife	SLC 12A1	NKCC2	Hyperprotaglandin-E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom
Henle-Schleife	KCNJ1	ROMK	Hyperprotaglandin-E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom
Henle-Schleife/ Distaler Tubulus	CLCNKA und CLCNKB	CIC-Ka und CIC-Kb	Hyperprotaglandin-E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom mit sensorineuraler Taubheit
Henle-Schleife/ Distaler Tubulus	BSND	Barttin (β-Untereinheit von CIC-Ka und CIC –Kb)	Hyperprotaglandin-E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom mit sensorineuraler Taubheit

Abkürzungen: CIC-Ka: Chloridkanal Ka, CIC-Kb: Chloridkanal Kb, NCCT: Thiazid-sensitiver Natrium-Chlorid-Kotransporter, NKCC2: Furosemid-sensitiver Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter ROMK: renaler Kalium-Kanal.

1.6.1 Hyperprostaglandin-E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom (HPS/aBS)

Das HPS/aBS stellt die schwerste Form der hereditären hypokaliämischen Salzverlusttubulopathien dar. Es manifestiert sich bereits antenatal mit Polyurie und daraus resultierendem Polyhydramnion, welches zu Frühgeburtlichkeit führt. Postnatal ist es durch eine schwere saluretische Polyurie gekennzeichnet, die zu einem lebensbedrohlichen Wasser- und Elektrolytverlust führt. Des Weiteren liegt beim HPS/aBS eine ausgeprägte Hyperkalzurie vor, in deren Folge sich eine Nephrokalzinose entwickelt. Außerdem finden sich verschiedene systemische Symptome wie Fieber, Osteopenie,

Erbrechen, Wachstumsretardierung und Entwicklungsverzögerung (Seyberth et al. 1985).

Die dem HPS/aBS zugrunde liegende Pathophysiologie konnte besonders dank molekulargenetischer Untersuchungen näher erklärt werden.

Im Falle des HPS/aBS wurden vier Mutationen entdeckt, die für das Entstehen dieser Krankheit verantwortlich sind.

Zum einen sind dies Mutationen, die zum Funktionsverlust des Natrium-Kalium-2-Chlorid-Kotranspoters (NKCC2), bzw. zu einem Defekt des Kaliumkanals ROMK führen (Simon et al. 1996, Károly et al. 1997). Sowohl NKCC2 als auch ROMK befinden sich im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (Greger et al. 1985). Hier werden ca. 30% des filtrierten NaCl zurückresorbiert. Der NKCC2 transportiert Na+ zusammen mit K+ und 2Cl- aus dem Tubuluslumen in die Zelle, angetrieben durch einen elektrochemischen Gradienten, der zuvor durch eine basolaterale Na+-K+-ATPase erzeugt wurde. Die Funktion des NKCC2 ist an ein K+-Recycling durch die apikalen K+-Kanäle (ROMK) gekoppelt. Cl- verlässt die Zelle basolateral durch die Chloridkanäle CIC-Ka und CIC-Kb. Die Funktion dieser beiden Chloridkanäle ist von einem zusätzlichen Protein, der β-Untereinheit Barrtin, abhängig. Durch die Resorption von negativ geladenem Chlorid kommt es zu einer transepithelialen Potenzialdifferenz, was die parazelluläre Resorption von Na^+, Ca^{2+} und Mg^{2+} antreibt. Das funktionelle Zusammenspiel des NKCC2 und des ROMK ist somit essentiell für die NaCl-Rückresorption. Kommt es nun durch Mutation zu einem Funktionsverlust des NKCC2 oder des ROMK, so ist die Resorption von Chlorid als Voraussetzung für die Na^+-, Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Resoption nicht mehr möglich und es kommt zu Salurese, Polyurie, Hyponatriämie und Hyperkalzurie mit daraus resultierender Nephrokalzinose, sowie Hypermagnesiurie. Da so im kortikomedullären Interstitium der Niere kein osmotischer Konzentrationsgradient aufgebaut werden kann, geht auch die Fähigkeit der Niere zur Urinkonzentrierung zurück. Es handelt sich jedoch um eine eher moderate Hyposthenurie, da kompensatorisch die Salzresorption im distalen Tubulus zunimmt. Eine Aktivierung des RAAS führt dann aufgrund der kompensatorischen Na^+-Resorption und Exkretion von K^+ und H^+ zu einer hypokaliämischen Alkalose.

Trotz der Hypermagnesurie tritt bei den Patienten keine Hypomagnesiämie auf, da kompensatorisch im distalen Tubulus nicht nur vermehrt Na^+ und Cl^- zurück resorbiert wird, sondern auch Mg^{2+}.

Die klinische Symptomatik ist der einer Langzeittherapie mit dem Schleifendiuretikum Furosemid vergleichbar, dessen Angriffsort ebenfalls der NKCC2-Transporter ist (Lang

et al. 1992, Köckerling et al. 1996, Greger et al. 1998, Peters et al 2002, Jeck et al. 2005, Seyberth 2008).

Die Funktion des NKCC2- Transporters ist an das K+-Recycling durch den ROMK-Kanal gekoppelt. Daher weisen Patienten mit einem Verlust der ROMK-Funktion ähnliche Symptome auf, wie Patienten mit einem Funktionsverlust des NKCC2. Der renale Kaliumverlust bei Patienten mit HPS/aBS infolge eines Verlustes der ROMK-Funktion ist geringer als bei Patienten mit einem Verlust der Funktion des NKCC2, vermutlich deshalb, weil ROMK auch im Sammelrohr exprimiert wird und für die Kaliumsekretion zuständig ist. Initial besteht hier sogar eine transiente Hyperkaliämie und damit verbundene metabolische Azidose. Später kommt es jedoch auch hier zu einer Hypokaliämie (Giebisch 1998, Peters et al. 2002, Jeck et al. 2005).

Zwei weitere Mutationen führen zu einem HPS/aBS verbunden mit sensorineuraler Taubheit: Zum einen eine Mutation, die einen Defekt der β-Untereinheit Barrtin zur Folge hat, welche das Funktionieren der Cl--Kanäle CIC-Kb- und CIC-Ka-Kanäle gewährleistet. CIC-Kb-Kanäle finden sich im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife sowie im distalen Tubulus, wohingegen CIC-Ka-Kanäle nur im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife zu finden sind.

Ein Funktionsverlust dieser Kanäle führt dazu, dass Cl- an der basolateralen Membran der Henle-Schleife bzw. distalen Tubulus nicht rückresorbiert werden kann. Klinisch zeigen diese Patienten die schwerste Form der Salzverlusttubulopathien, da sowohl die Funktion der Henle-Schleife als auch des distalen Tubulus gestört ist. Es zeigt sich im Gegensatz zu den anderen Patienten mit HPS/ aBS keine Hyperkalzurie mit konsekutiver Nephrokalzinose, allerdings finden sich in den Nieren dieser Patienten strukturelle Veränderungen (Glomeruläre Sklerose, Tubulusatrophie), die zu einem progressiven Nierenfunktionsverlust führen. Da die Kanäle CIC-Ka uns CIC-Kb auch eine Rolle bei der Sekretion der Endolymphe im Innenohr spielen, geht ein Funktionsverlust außerdem mit Taubheit einher.

Eine weitere Mutation führt direkt zu einem Funktionsverlust der CIC-Ka- bzw. CIC-Kb-Kanäle. Das klinische Bild ist von dem der Barttin-Mutation nicht zu unterscheiden. Insgesamt sind die Formen des HPS/aBS mit sensorineuraler Taubheit sehr selten.

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Pathogenese des HPS/aBS ist die vermehrte Produktion von PGE 2 (Verberckmoes et al. 1976, Gill et al. 1976, Seyberth et al. 1985).

Der Salzverlust induziert eine renale PGE-2-Überproduktion. Die Zellen der Macula densa des juxtaglomerulären Apparates nehmen Cl- auf und können somit die Chloridkonzentration im Tubuluslumen messen. Bei Patienten mit einem Funktionsverlust von

NKCC2, ROMK oder Barttin ist die Aufnahme von Cl- in die Zellen der Macula densa gestört. Dies führt dazu, dass von einer falsch niedrigen Chloridkonzentration ausgegangen wird, was eine Aktivierung der Cyclooxygenase II (COXII) durch eine MAP-Kinase zur Folge hat und damit die Produktion von PGE 2. Die Überproduktion von PGE 2 führt zu einer Aggravierung der Krankheitsymptomatik, mit verstärktem Salzverlust und Polyurie. Der genaue Pathomechanismus ist hierbei noch nicht genau geklärt. PGE 2 scheint direkte Effekte am Tubulus zu haben und außerdem die medulläre Durchblutung zu steigern, was zu einem zusätzlichen Absinken des osmotischen Gradienten führt, der für die Harnkonzentrierung notwendig ist. PGE 2 bewirkt außerdem die Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen und damit die Aktivierung das RAAS (Kömhoff et al. 2000, Reinalter et al. 2002, Jeck et al. 2005, Seyberth 2008). Die bereits erwähnten systemischen Symptome wie Fieber, Osteopenie, Erbrechen und Wachstumsretardierung und Entwicklungsverzögerung sind ebenfalls auf die Wirkung der Prostaglandine zurückzuführen (Seyberth et al. 1985).

1.6.2 Gitelman-Syndrom und Klassisches Bartter-Syndrom (cBS)

Dem Gitelman-Syndrom und cBS liegt eine Dysfunktion im Bereich des distalen Tubulus zu Grunde. Hier werden etwa 5% des filtrierten NaCl rückresorbiert. Die molekulargenetische Grundlage der Gitelman-Variante des Bartter-Syndroms ist ein durch Mutation bedingter Funktionsverlust des Ionentransporters NCCT. Hierbei handelt es sich um einen Thiazid-sensitiven Natrium-Chlorid-Kotransporter, der im distalen Tubulus lokalisiert ist (Simon et al. 1996). Das Gitelman-Syndrom manifestiert sich im Gegensatz zum HPS/aBS erst im Kindesalter oder der Adoleszenz. Es bleibt die normale Konzentrationsfähigkeit der Niere erhalten. Die hypokaliämische metabolische Alkalose ist geringer ausgeprägt als beim HPS/aBS. Der Krankheitsverlauf ist somit meist mild. Zum Teil bleiben die Patienten sogar asymptomatisch (Peters et al. 2002). Es ist im Unterschied zum HPS/aBS gekennzeichnet durch eine Hypokalzurie. Des Weiteren beobachtet man eine Hypermagnesiurie mit konsekutiver Hypomagnesiämie. Eine vermehrte renale Ausscheidung von PGE2 und PGE-M findet sich meist nicht (Seyberth et al. 1998). Klinische Symptome sind Müdigkeit, Obstipation, abdominelle Schmerzen, Muskelschwäche, Karpopedalspasmen sowie tetanische Episoden (Gitelman et al. 1966, Seyberth et al. 1998).

Dem cBS liegt ein durch Mutation bedingter Funktionsverlust des Chloridkanals CIC-Kb zugrunde, der vor allem im distalen Tubulus aber auch im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife zu finden ist (Simon et al. 1997).
Das cBS manifestiert sich in der Regel im ersten Lebensjahr und damit ebenfalls später als das HPS/aBS und tritt häufig mit den Symptomen Dehydratation, Muskelschwäche, Wachstumsretardierung und Müdigkeit in Erscheinung (Bartter et al. 1962). Es liegen meist keine größeren Störungen der renalen Kalzium- und Magnesium-Ausscheidung vor. Man findet jedoch einen Salzverlust mit ausgeprägter Hypokaliämie, der zu einer Volumenkontraktion führt.
Allerdings findet sich in manchen Fällen eine Überlappung der klinischen Symptomatik mit der des Gitelman-Syndroms, sodass von einem funktionellen Zusammenspiel des NCCT und CIC-Kb ausgegangen werden muss (Jeck et al. 2005).

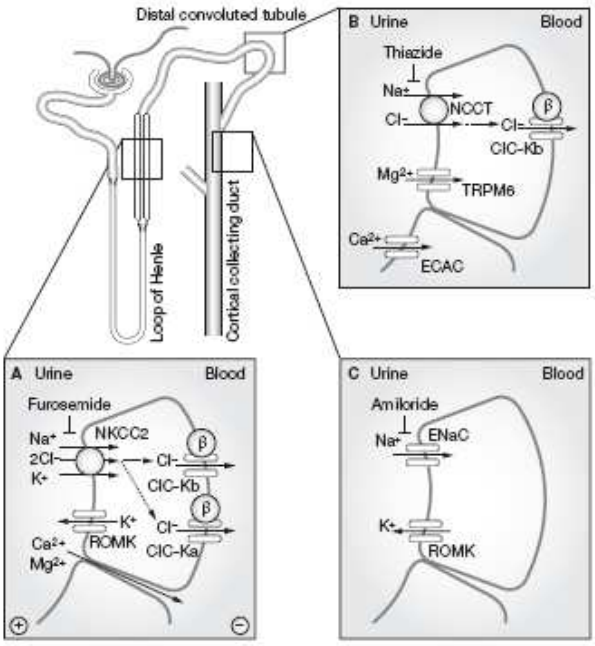

Abbildung 3 Graphische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge bei den verschiedenen Salzverlusttubulopathien (Seyberth 2008, modifiziert nach Peters M et al. 2002)

Mechanismen des transzellulären und parazellulären Elektrolytransportes im Bereich des distalen Nephrons. Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (**A**) findet die Rückresorption von Natrium, Kalium und Chlorid mittels des NKCC2-Kotransporters statt. Der Kalium-Kanal ROMK sorgt für das notwendige Kalium-Recycling und die Chlorid-Kanäle CIC-Ka und CIC-Kb mit der β-Untereinheit Barttin gewährleisten den basolateralen Austritt von Chlorid. Magnesium- und Kalziumionen werden parazellulär resorbiert. Alle beschriebenen Transportvorgänge sind von einem elektrochemischen Gradienten abhängig, der zuvor durch eine basolaterale Na+-K+-ATPase (nicht abgebildet) erzeugt wurde. Im distalen Tubulus (**B**) erfolgt der transepitheliale Natium-Chlorid-Transport mit Hilfe des NCCT-Transporters, der Natrium- und Chloridionen entlang eines elektrochemischen Gradienten bewegt. Chlorid verlässt die Zelle durch einen basolateral gelegenen CIC-Kb- Kanal. Für die Rückresorption von Magnesium- und Kalziumionen gibt es in diesem Bereich die Kanäle (TRPM6 und ECAC). Im kortikalen Sammelrohr (**C**) wird Natrium durch den ENaC-Kanal rückresorbiert und Kalium durch den ROMK-Kanal ausgeschleust.

Abkürzungen: CIC-Ka: Chloridkanal Ka, CIC-Kb: Chloridkanal Kb, ECAC: Kalzium-Kanal, ENaC: amilorid-sensitiver Natrium-Kanal, NCCT: Thiazid-sensitiver Natrium-Chlorid-Kotransporter, NKCC2: Furosemid-sensitiver Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter ROMK: renaler Kalium-Kanal, TRPM6: melastatin-related transient receptor potential cation channel 6.

1.7 Therapie des HPS/aBS mit Indomethacin

Eine adäquate Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution ebenso wie eine frühzeitige Indomethacin-Therapie, deren Fortführung lebenslang notwendig sein kann, können die schweren Folgen des HPS/aBS wie cerebrale Schädigungen und renale Funktionsstörungen aufgrund des Volumenverlustes verhindern. Dabei wird Indomethacin in einer Dosierung von 0,3 - 7 mg/kg/d verabreicht, um eine Serumkonzentration im therapeutischen Bereich zu erzielen, der 4h nach Gabe der letzten Dosis zwischen 1000 und 3000 ng/ml liegt (Seyberth et al. 1998).

Durch Hemmung der Cyclooxigenase (COX I und COX II) greift Indomethacin direkt in das dem HPS/aBS zugrundeliegende pathophysiologischen Geschehen ein, indem es die vermehrte Synthese von PGE2 vermindert (Vane et al. 1998). Damit verhindert es teilweise oder sogar vollständig die dadurch verursachten renalen und systemischen Symptome. Hyperreninämie, Hyperaldosteronismus, Hyperkaliurie, metabolische Alkalose und die Serum-Chlorid und -Kaliumspiegel werden suffizient korrigiert. Die Hyperkalzurie wird reduziert und die Progression einer Nephrokalzinose aufgehalten. Eine komplette Normalisierung der Hyperkalzurie und auch der Hypermagnesiurie tritt jedoch nicht ein. Auch kann der NaCl-Verlust nicht vollständig verhindert werden. Eine milde Polyurie bleibt ebenfalls bestehen, da die vorliegende Hyposthenurie zu einer Isosthenurie wird. Eine komplette Remission der Erkrankung kann somit durch die Indomethacin-Therapie nicht erzielt werden, da der zugrundeliegende Tubulusdefekt unabhängig von der PGE-2-Synthese weiterhin bestehen bleibt (Seyberth et al. 1985, Leonhardt et al. 1992, Seidel et al. 1995, Köckerling et al. 1996). Führt man einen Auslassversuch der Indomethacin-Therapie durch so entwickelt sich innerhalb weniger Tage wieder das klinische Vollbild des HPS/aBS (Reinalter et al. 2001).

Die beim HPS/aBS auftretende Wachstumsretardierung und Entwicklungsverzögerung kann unter Indomethacin-Therapie aufgeholt werden und eventuell bei sehr frühem Therapiebeginn sogar ganz vermieden werden (Seidel et al. 1995, Mackie et al. 1996).

Beobachtete Nebenwirkungen der Indomethacin-Therapie sind vor allem die für die NSAID charakteristischen Nebenwirkungen wie Blutungsneigung, gastrointestinale Ulcera und eine transiente Verminderung der GFR. Bei sehr kleinen Kindern unter 3 Monaten ist außerdem die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis unter Indomethacin beschreiben worden (Marlow et al. 1982).

Die Befürchtung, dass unter einer Langzeittherapie mit Indomethacin die Nierenfunktion dauerhaft beeinträchtigt wird, konnte nicht bestätigt werden (Reinalter et al. 2001).

Die Prognose des HPS/aBS hängt ganz entscheidend vom Ausmaß der Frühgeburtlichkeit, sowie von der postnatalen medizinischen Behandlung ab. Eine endgültige Prognose über die Lebenserwartung der am HPS/aBS erkrankten Kinder kann aufgrund der noch fehlenden Langzeiterfahrung nicht gestellt werden, jedoch scheint eine normale Lebenserwartung möglich (Seyberth et al. 1998).

Da aufgrund neuer molekulargenetischer Erkenntnisse die Möglichkeit zur pränatalen Diagnostik des HPS/aBS besteht, kann versucht werden die Erkrankung bereits intrauterin mit Indomethacin zu therapieren, um so die extreme Frühgeburtlichkeit aufgrund eines Polyhydramnions zu vermeiden, ebenso wie die Entwicklung einer schweren Nephrokalzinose (Konrad et al. 1999).

Bei den anderen Varianten der hereditären Salzverlusttubulopathien wird nur mit Indomethacin behandelt, falls die Protaglandinausscheidung im Urin erhöht ist. Dies kann beim cBS der Fall sein, doch meist reicht hier eine Kaliumsubstitution aus, manchmal kann auch die Gabe von Magnesium notwendig sein (Peters et al. 2002).

Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Variabilität in der Pharmakokinetik des Indomethacins und einer wachstumsgerechten Dosisanpassung der Indomethacin-Therapie ist ein suffizientes Therapiemonitoring notwendig. Dieses umfasst die Bestimmung der Indomethacin-Spiegel im Serum, Bestimmung der Prostaglandin-Ausscheidung im Urin, sowie die Messung der Renin-Aktivität im Plasma. Ein bis zwei Jahre nach Beginn der Indomethacin-Therapie sollten im Abstand von 3 - 4 Jahren Auslassversuche durchgeführt werden, da es in seltenen Fällen auch transiente Formen des HPS/aBS gibt (Seyberth et al. 1998).

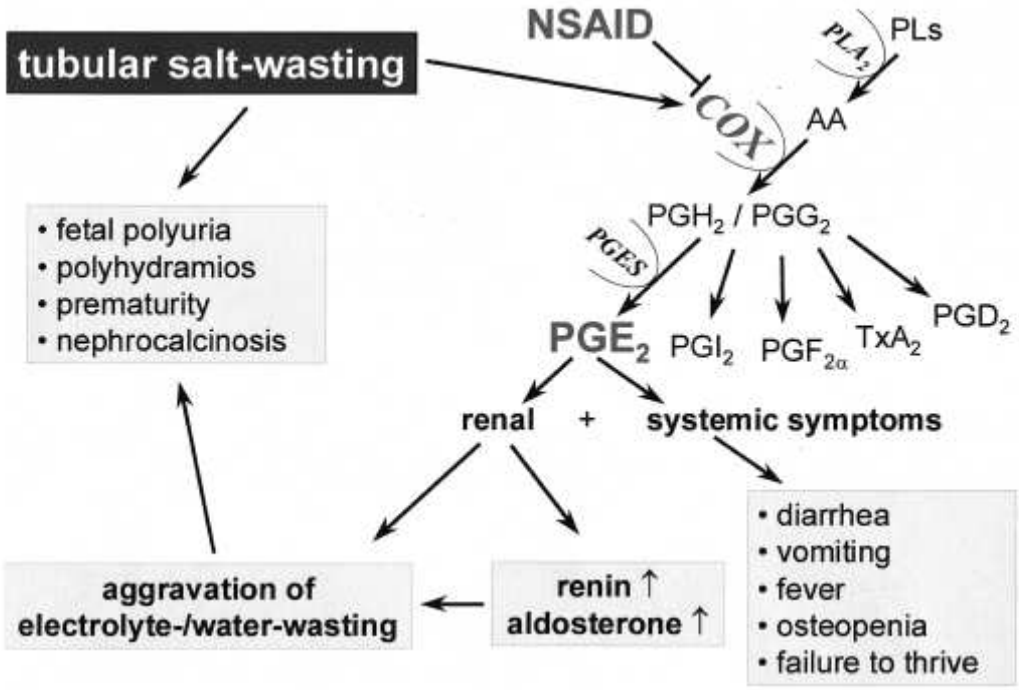

Abbildung 4 Schematische Darstellung der Pathophysiologie des HPS/aBS und des Angriffspunktes der Indomethacin-Therapie (Reinalter et al. 2002)

Abkürzungen: NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, HPS/aBS: Hyperprostaglandin-E-Syndrom/ antenatales Bartter-Syndrom, PLs: Phospholipide der Zellmembran, PLA2: Phospholipase A2, AA: Arachidonsäure, COX: Cyclooxigenase, PG: Prostaglandin, PGES: Prostaglandin-E-Synthase, Tx: Thromboxan.

1.8 Konkrete Fragestellung

Die einleitende Abhandlung zu dieser Arbeit zeigt, dass aufgrund pharmakokinetischer Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern, die umso gravierender sind, je jünger das Kind ist, nicht einfach vom spezifischen Verhalten eines Medikamentes im Organismus eines Erwachsenen auf das Verhalten dieses Medikamentes im kindlichen Körper geschlossen werden kann. Somit lässt sich eine Dosisempfehlung für Erwachsene nicht ohne weiteres auf Kinder übertragen. Es besteht dann zum einen die Möglichkeit, dass die Therapie insuffizient ist, da sich die Medikamentenspiegel im subtherapeutischen Bereich befinden, oder aber zum anderen, dass Kinder toxischen Medikamentenspiegeln ausgesetzt sind.

Vor diesem Hintergrund ist es umso erschreckender, dass viele am kindlichen Kollektiv eingesetzte Medikamente bei Kindern nicht zugelassen sind oder aber der Einsatz über das Zulassungsgebiet hinausgeht („off lable“).

Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik des Indomethacins und mangelnder pharmakokinetischer Studien am kindlichen Kollektiv ist eine weitere Untersuchung zu diesem Thema sehr wichtig. Pharmakokinetische Daten sind notwendig für die richtige Dosisfindung, wie hier am Beispiel der Therapie des HPS/aBS mit Indomethacin zu Reduktion der Prostaglandinsynthese gezeigt wird.

Bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv bieten sich hierzu patientenschonende Untersuchungen der Pharmakokinetik mittels populationspharmakokinetischer Modelle besonders an.

Die Heterogenität des Patientenkollektivs ermöglicht eine umfassende Untersuchung verschiedener patientenspezifischer Einflussfaktoren wie Alter, Gewicht und Körperoberfläche auf die Pharmakokinetik des Indomethacins. Es soll sowohl die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter eines Patienten (=intraindividuelle Variabilität) als auch die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter zwischen den einzelnen Patienten (= interindividuelle Variabilität) charakterisiert werden.

Die Entwicklung eines pharmakokinetischen Modells, das diese Faktoren einschließt, soll dann in die Überlegungen zur optimalen Dosisfindung miteinbezogen werden.

2 Methoden

2.1 Patienten und Erhebung der Daten

In der hier vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten aus archivierten Krankenakten von 38 Patienten erhoben, die in den Jahren von 1994 - 2001 größtenteils mehrfach in der Universitätskinderklinik Marburg aufgrund eines HPS/aBS stationär behandelt wurden.
Bei einem Teil der Patienten diente dieser Klinikaufenthalt der Ersteinstellung der Indomethacin-Therapie, bei einem anderen Teil der Kontrolle einer bereits bestehenden Indomethacin-Therapie im Auslassversuch. Während dieser stationären Aufenthalte erfolgte zumindest einmalig, zum Teil auch mehrfach die Bestimmung der Indomethacinkonzentration im Patientenserum.
Es gab keine speziellen Ein- oder Ausschlusskriterien, einzig auf eine vollständige Dokumentation der Indomethacindosierungen und ihrer Einnahmezeiten, sowie der Indomethacinspiegel und ihrer Abnahmezeiten wurde geachtet.
Die Medikamenteneinahme erfolgte nicht unter besonderer Aufsicht. Alle Daten entstammen der klinischen Routine.
Des Weiteren wurden verschiedene Charakteristika der Patienten erfasst wie Körpergröße, Körpergewicht etc. um deren Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter zu bestimmen.

2.2 Datenanalyse

2.2.1 NONMEM (Nonlinear Mixed Effect Modeling)

Aus diesen retrospektiv erhobenen Daten wurde mit Hilfe der Computersoftware NONMEM ein populationspharmakokinetisches Modell entwickelt, welches den Konzentrations-Zeitverlauf des Indomethacins möglichst exakt beschreiben sollte.
Die ethischen Bedenken bei multiplen Blutentnahmen am kindlichen Kollektiv, sowie die große interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik des Indomethacins legen die Verwendung einer populationspharmakokinetischen Methode zur Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter des Indomethacins nahe. Da mit dieser Methode

deutlich weniger Blutentnahmen und somit Spiegelmessungen zur Erhebung pharmakokinetischer Daten notwendig sind.
Das Softwareprogramm NONMEM wurde 1979 von Beal und Sheiner entwickelt und passt nichtlineare Regressionsmodelle an Daten mittels des „Maximum likelihood"-Algorithmus an. Es werden populationspharmakokinetische Parameter durch das Programm abgeschätzt, unter Berücksichtigung gemischter Effekte. Diese Effekte gliedern sich in berechenbare feste Effekte (fixed effects), welche einen mathematisch definierten Einfluss bekannter, patientenbezogener Parameter darstellen und in nicht erklärbare zufällige Effekte (random effects). Diese Methode bestimmt diejenigen Werte als Schätzwerte für die unbekannten Parameter, die den gemessenen Plasmakonzentrationen eines bestimmten Medikamentes die größte Wahrscheinlichkeit des Auftretens verleihen. Die nichtlinearen Regressionsmethoden ermöglichen es, die Verteilung der Populationsparameter ohne vorherige Kenntnis der individuellen Parameter zu schätzen. Im Nachhinein können die individuellen Parameter mit Hilfe der Populationsparameter berechnet werden.
Dies basiert auf der Annahme, dass sich die individuellen pharmakokinetischen Parameter eines Patienten aus einem typischen für die Population charakteristischen Mittelwert und einer Abweichung, die typisch ist für das jeweilige Individuum, zusammensetzen.
Generell kann somit jeder individuelle pharmakokinetische Parameter (Pi) ausgedrückt werden als

$$Pi = P + \eta i$$

wobei P der typische Wert der Population für den jeweiligen Parameter ist und ηi die Differenz zwischen dem typischen Wert des Parameters der Population und dem typischen Wert des Individuums i. Sie wird auch interindividuelle Variabilität genannt.
Die Serumkonzentration (Ci) eines bestimmten Medikamentes kann bei jedem einzelnen untersuchten Individuum durch folgendes statistisches Modell ausgedrückt werden

$$Ci = f(Pi, Di, ti) + \varepsilon i$$

Wobei Di die letzte Medikamentendosis des jeweiligen Individuums ist, und ti die Zeit zu der die Serumkonzentration des Medikamentes gemessen wurde. f ist die Funktion, die das jeweilige pharmakokinetische Modell beschreibt. εi steht für einen zufälligen

Fehler, der die Abweichung der aufgrund der für das Individuum charakteristischen pharmakokinetischen Parameter vorhergesagten Serumkonzentration für das einzelne Individuum von der tatsächlich gemessenen Serumkonzentration bei diesem Individuum beschreibt. Man bezeichnet den zufälligen Fehler auch als intraindividuelle Variabilität. Sie kann ihre Ursache z.B. in einer nicht exakten Angabe der Zeit haben, zu der die Medikamentengabe oder die Spiegelmessung stattgefunden hat oder in Ungenauigkeiten bei der Konzentrationsmessung.

Das pharmakokinetische Modell, welches mit Hilfe des NONMEM-Programms berechnet wird besteht aus folgenden drei Komponenten:

- Strukturmodell (pharmakokinetisches Modell)
- Covariablenmodell (für die fixed effects)
- Statistisches Modell

2.2.1.1 Strukturmodell

Das Strukturmodell beschreibt die Serumkonzentration als Funktion der pharmakokinetischen Parameter (z.B. 1- oder 2-Kompartimentmodell mit oder ohne Absorption).

2.2.1.2 Covariablenmodell

Das Covariablenmodell beschreibt den Einfluss verschiedener individueller Faktoren (wie z.B. Alter, Gewicht etc.) auf die pharmakokinetischen Parameter.
Beispiel für ein einfaches Covariablenmodell:

$$CL = \theta 1 + \theta 2 * WT$$

Dieses Modell beschreibt den Einfluss des Körpergewichts (WT) auf die Medikamentenclearance (CL).
Hierbei ist $\theta 1$ die Medikamentenclearance, die ohne Berücksichtigung des Gewichts vorhergesagt wird und $\theta 2$ der Proportionalitätsfaktor zwischen Körpergewicht und Medikamentenclearance.
Je nach Bedarf können weitere Covariablen in dieses Modell eingeführt werden. Außerdem kann der mathematische Zusammenhang zwischen den jeweiligen individuellen Faktoren und dem pharmakokinetischen Parameter verändert werden.

2.2.1.3 Statistisches Modell

Das statistische Modell beschreibt die inter- und die intraindividuelle Variabilität.
Unter der interindividuellen Variabilität versteht man die Differenz zwischen dem charakteristischen Wert eines Individuums und dem für die jeweilige Population charakteristischen Wert.
Diese Differenz kann mathematisch auf verschiedene Art und Weise dargestellt werden. Im Folgenden werden einige Beispiele genannt:

Additives Fehlermodell:
$CLi = CL + \eta i$
wobei CLi für die Medikamentenclearance des Individuums, CL für die Charakteristische Clearance der Gesamtpopulation und ηi für den interindividuellen Fehler steht. Das additive Fehlermodell geht davon aus, dass der Fehler konstant, also sein Absolutwert gleich ist.

Proportionales Fehlermodell:
$CLi = CL + CL * \eta i$
Bei diesem Fehlermodell ist der Fehler nicht konstant, sondern sein Relativwert ist gleich.

Exponentielles Fehlermodell:
$CLi = CL * \exp(\eta i)$
Dieses Modell trägt der Tatsache Rechnung, dass die meisten pharmakokinetischen Parameter linkssteil verteilt sind. Es hat den Vorteil, dass es nie zu unphysiologisch negativen Werten führen kann.

Je nach erwarteter Variabilität in der Population wählt man ein geeignetes Fehlermodell aus.
Allgemein geht man davon aus, dass der interindividuelle Fehler η normal verteilt ist, mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von Ω^2.

Unter der intraindividuellen Variabilität (ε) versteht man die Differenz zwischen der durch das NONMEM-Programm vorhergesagten und der tatsächlich gemessenen Serumkonzentration des einzelnen Individuums. Diese Differenz wird zufälligen, nicht kontrollierbaren Faktoren zugeschrieben. Auch zur mathematischen Beschreibung der intraindividuellen Variabilität kann man zwischen den oben genannten Fehlermodellen wählen.
Der intraindividuelle Fehler ε ist ebenfalls normal verteilt, mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von Σ^2.

Die Beziehung zwischen den individuellen Parametern (θ und verschiedene Covariablen), den feststehenden Parametern (z.B. Dosis, Zeit) und der Variabilität, die sich gliedert in inter- und intraindividuelle Variabilität, lässt sich mathematisch folgendermaßen darstellen:

$$Yij = \int(xij, \varphi i) + h´(xij, \varphi i)\, \varepsilon ij$$

$$\varphi i = g\,(xij, \theta, \eta i)$$

$$\text{cov}\,(\varepsilon ij) = \Sigma \quad ; \quad \text{cov}(\eta i) = \Omega$$

Nach dieser Gleichung kann man die Plasmakonzentration eines jeden Individuums der jeweiligen Population (Yij) beschreiben als Funktion bestehend aus den individuellen Parameter ($\varphi i = g\,(xij, \theta, \eta i)$) einschließlich der interindividuellen Variabilität (ηi) und der zufälligen Abweichung zwischen vorhergesagter und tatsächlich gemessener Plasmakonzentration ($h´(xij, \varphi i)\, \varepsilon ij$), einschließlich der intraindividuellen Variabilität.
Dabei steht xij für die feststehenden Komponenten wie z.B. Dosis und Zeit.

Sind alle oben genannten Komponenten des pharmakokinetischen Modells definiert, so werden nun durch das NONMEM-Programm die Parameter des Modells durch die Methode der nichtlinearen Regression iterativ so geschätzt, dass der Unterschied zwischen beobachteten und vorhergesagten Konzentrationen minimal wird. Durch eine Serie von Iterationen wird der minimale Wert der Objektivierungsfunktion bestimmt, welche die Summe der Differenzen der gewichteten Quadrate zwischen gemessener und vorhergesagter Konzentration ist (Methode der kleinsten Quadrate).

Anhand dieser Objektivierungsfunktion kann die Güte der Anpassung des pharmakokinetischen Modells beurteilt werden. Hierbei spricht eine Abnahme der Objektivierungsfunktion für die Hypothese, dass die neu hinzugefügte Covariable einen Einfluss auf das pharmakokinetische Modell hat.

Vergleicht man das Grundmodell mit dem neuen Modell, das um eine Covariable erweitert wurde, so entspricht die Abnahme der Objektivierungsfunktion um 3,84 Punkte oder mehr einem Signifikanzniveau von 0,05 für die Hypothese, dass die neu in das Modell integrierte Covariable einen Einfluss auf den entsprechenden pharmakokinetischen Parameter hat.

Des Weiteren kann ein Modell anhand verschiedener Diagnostikgraphen beurteilt werden. Außerdem führt ein besseres Modell dazu, dass die interindividuelle sowie die intraindividuelle Variabilität geringer wird und somit die durch das Programm vorhergesagten Werte präziser werden. (Sheiner, Boeckmann, NONMEM Users Guide – Part V 1994, Sheiner et Beal 1989)

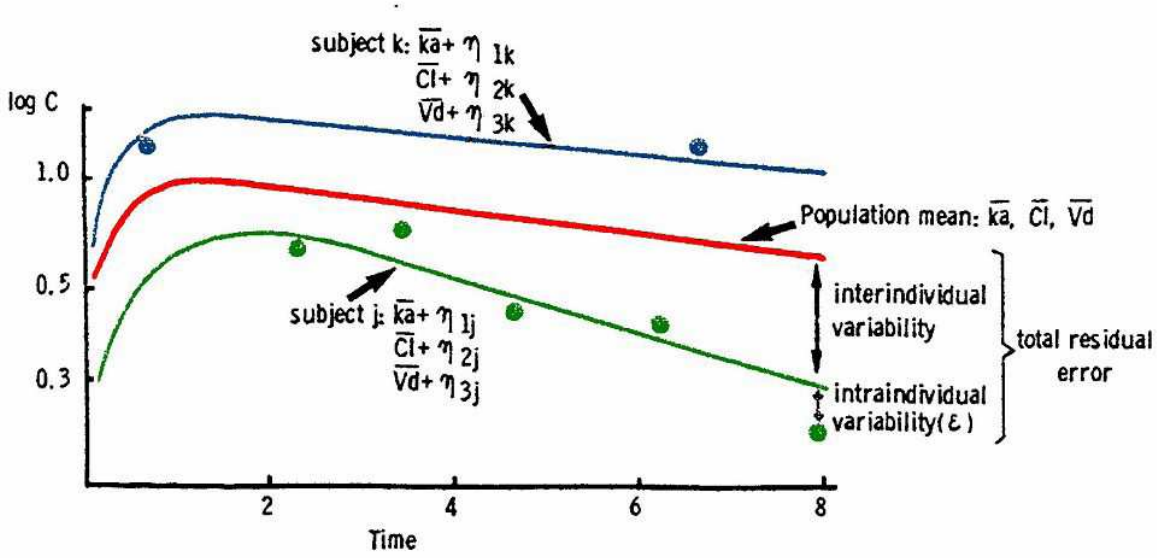

Abbildung 5 Graphische Darstellung des pharmakokinetischen Modells, welches durch NONMEM berechnet wird (nach Vozeh et al. 1982)

Die blauen und grünen Punkte stellen die wirklich gemessenen Medikamentenkonzentrationen bei zwei verschiedenen Individuen dar, während die grüne bzw. blaue Linie, die aufgrund der individuellen Parameter und der random effects vorhergesagten individuellen Konzentrationen beschreibt. Die rote Linie repräsentiert die vorhergesagten Konzentrationen für die identischen Mitglieder der Population, die aufgrund der charakteristischen pharmakokinetischen Parameter für die Population und ihrer random effects vorhergesagt wurden.

Abkürzungen: Cl: Clearance, ka: Absorptionskonstante, Vd: Verteilungsvolumen, η: interindividuelle Variabilität, ε: intraindividuelle Variabilität.

2.3 Bestimmung der Indomethacin-Spiegel

Zur Bestimmung der Indomethacin-Spiegel wurde eine Hochauflösende-Flüssig-Chromatographie-Analyse (HPLC) in leichter Abwandlung zu der von Skellern et al. 1975 publizierten Methode verwendet.

Hierzu wird ein Flüssig-Chromatograph mit einem UV-Detektor benutzt. Die Detektionswellenlänge beträgt 254 nm. Als Chromatographiesäule wird eine Waters µ-Bondapack C18-Umkehrphase (Partikelgröße 7,5 µm) verwendet. Die mobile Phase besteht aus einer Mischung Acetonitril und Wasser in einem Verhältnis von 40:60 bei einem pH-Wert von 2,8 eingestellt mit Phosphorsäure. Die Flussgeschwindigkeit beträgt 1,1 ml/min.

100 µl der Plasmaprobe werden mit 100 µl einer verdünnten Flufenaminsäurelösung (Interner Standard; Konzentration: 350ng/µl) und 1 ml 1M Ammoniumacetat-Puffer (pH 4,8) versetzt und mittels CH2Cl2 extrahiert. Das organische Lösungsmittel wird mittels Stickstoffstrom abgedampft. Der Rückstand wird in 200 µl der mobilen Phase aufgenommen. 60 µl der so erhaltenen Lösung werden zur Analyse in den Chromatographen injiziert.

Zur Kalibrierung des Instruments werden Leerplasmaproben mit Zusatz bekannter Indomethacin-Konzentration verwendet.

3 Ergebnisse

Es konnten retrospektiv 211 Indomethacinserumkonzentrationen von 38 Patienten während 93 stationären Aufenthalten ausgewertet werden. Da zwischen den Aufenthalten lange Zeitintervalle (mehrere Monate bis Jahre) lagen und sich die demographischen Daten der Patienten (Körpergröße, Körpergewicht etc.) somit von Aufenthalt zu Aufenthalt veränderten, wurden die Daten pro Aufenthalt ausgewertet und nicht pro Patient.
Indomethacin wurde in folgenden unterschiedlichen Zubereitungen verabreicht: bei 89 Aufenthalten als Saft bzw. Kapseln per os, bzw. bei 4 Aufenthalten als Injektionslösung intravenös.
Die den Patienten täglich verabreichte Dosis schwankte zwischen 0,08 und 8 mg/kg KG pro Tag, wobei jeder Patient eine durchschnittliche Dosis von 2,08 mg/kg Körpergewicht pro Tag erhielt (SA: 1,33 mg/ kgKG). Dies entspricht einer Dosierung von etwa 60 mg/m².
Die Höhe der Dosis richtete sich nach dem Therapieeffekt des Indomethacins.

3.1 Patientencharakteristika

Das Alter der Patienten während der verschiedenen Aufenthalte lag im Bereich von 3 Monaten bis zu 20 Jahren (Median: 5,29 Jahre).
Als demographische Daten, welche für die Untersuchung des Einflusses verschiedener individueller Faktoren auf die pharmakokinetischen Parameter von besonderer Bedeutung sind, wurden Gewicht, Größe, Körperoberfläche, Kreatininwert und Höhe des Gesamtproteins erhoben. Die Körperoberfläche wurde nach der Formel von Mosteller (1973) berechnet. Das Gesamtprotein wurde nur bei 81 der 93 Aufenthalte bestimmt.
Die erhobenen demographischen Daten sind Tabelle 2 zu entnehmen. Ihre Verteilung zeigen die Abbildungen 6 - 8.

Tabelle 2 **Demographische Daten der Patienten und Medikamentenspiegel zu den verschiedenen Aufenthalten**

	N	Min.	Median	Max.
Geschlecht	93			
Männlich	50			
Weiblich	43			
Alter (Jahre)	93	0,25	5,29	20
Gewicht (kg)	93	3	16,6	70,3
Größe (cm)	93	51	108	176
Körperoberfläche (m²)	93	0,21	0,7	1,79
Kreatinin (mg/dl)	93	0,24	0,62	1,15
Gesamtprotein (g/l)	81	53	72	89

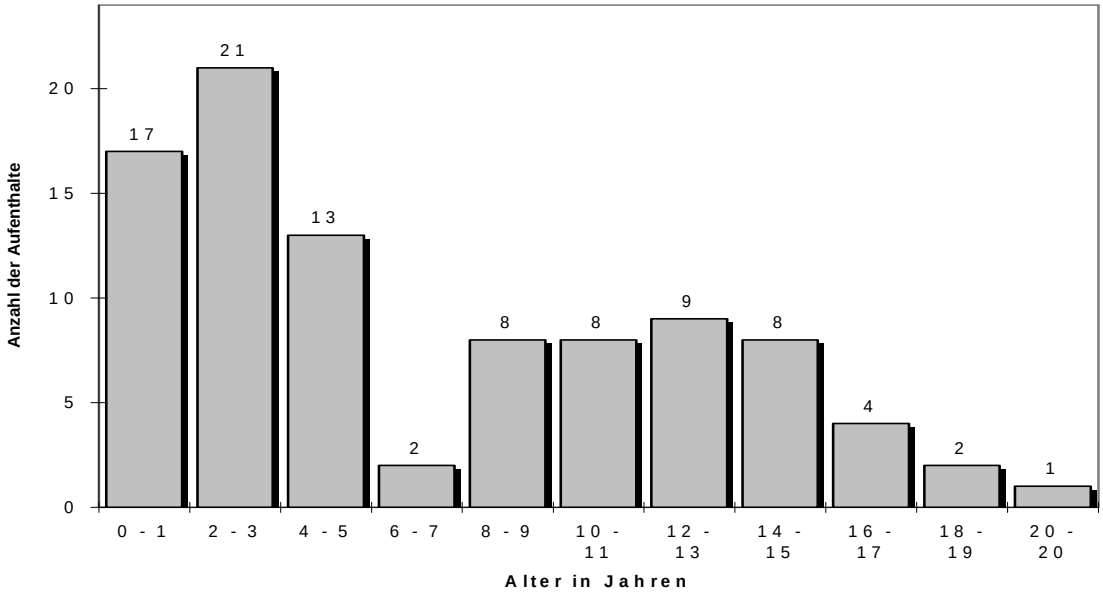

Abbildung 6 **Altersstruktur**

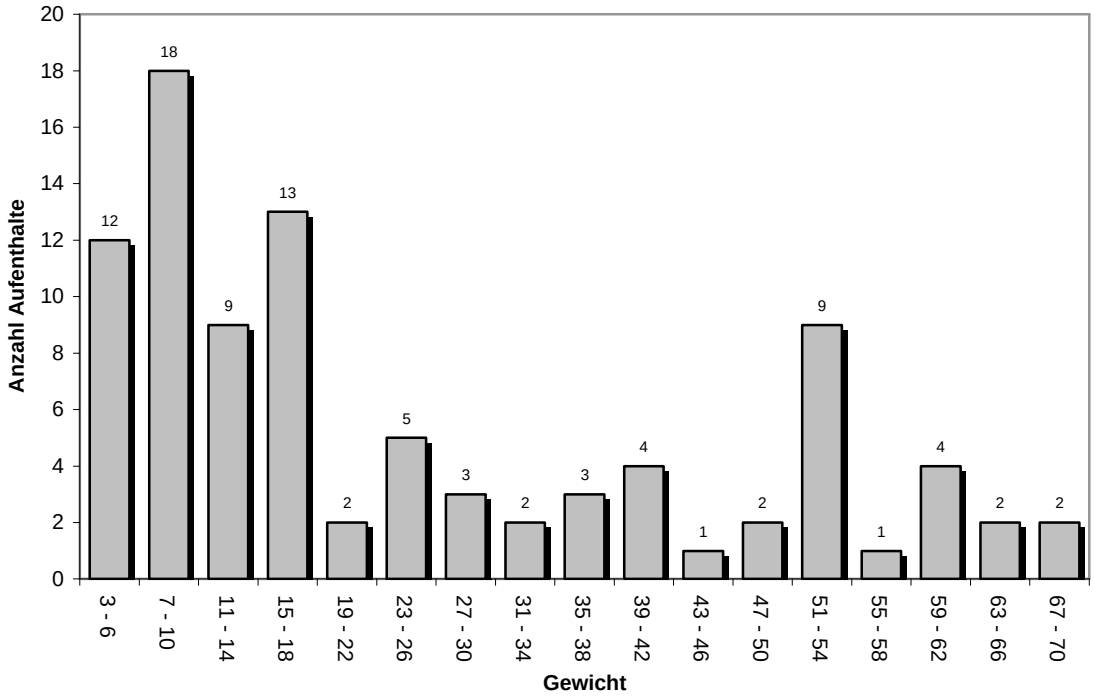

Abbildung 7 Gewichtsverteilung

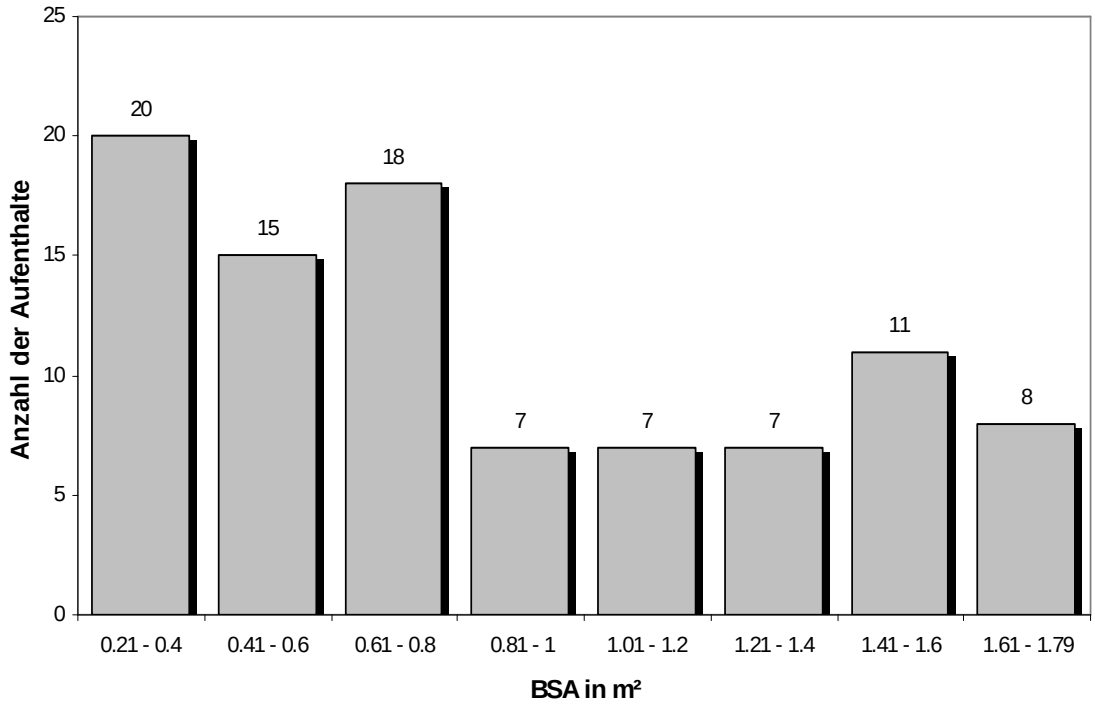

Abbildung 8 Verteilung der Körperoberfläche (BSA)

211 Indomethacinspiegel wurden insgesamt während der Aufenthalte gemessen, wobei drei der Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Die Spiegelbestimmung diente dem Drug-Monitoring um eine suffiziente Indomethacin-Therapie zu gewährleisten und fand im Rahmen der klinischen Routine statt. Die Zahl der Spiegelmessungen pro Aufenthalt lag zwischen einer und 24 Messungen. Wobei meistens eine Messung pro Aufenthalt durchgeführt wurde.

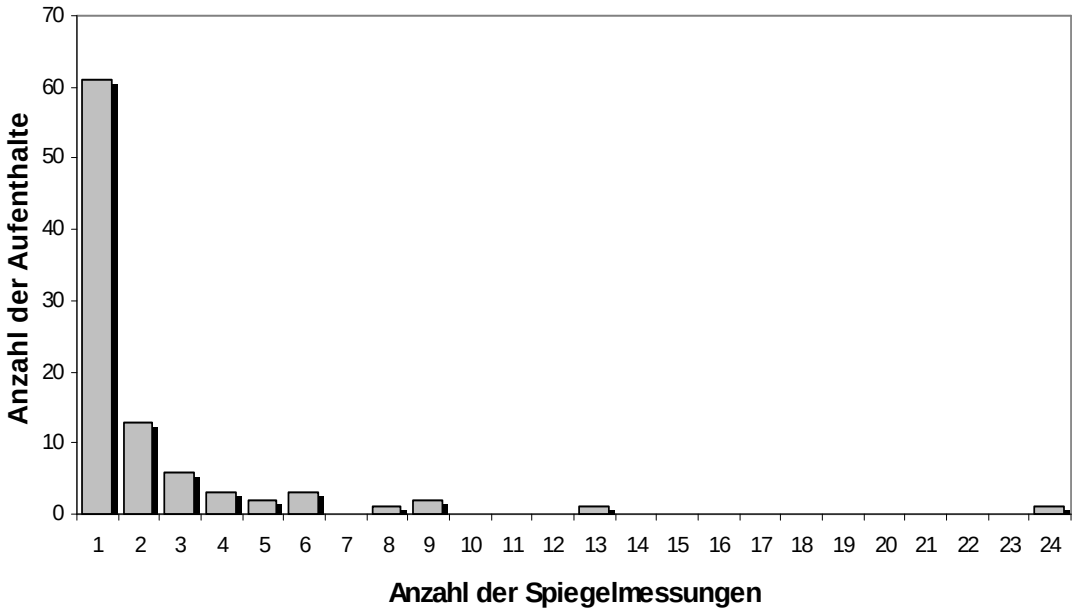

Abbildung 9 Anzahl der Spiegelmessungen pro Aufenthalt

Die Zeit der Spiegelbestimmung nach Gabe der letzten Indomethacin-Dosis reichte von einer bis zu 76 Stunden. Wobei die Mehrzahl der Spiegel nach 4 Stunden bestimmt wurde (Median: 4 Stunden).

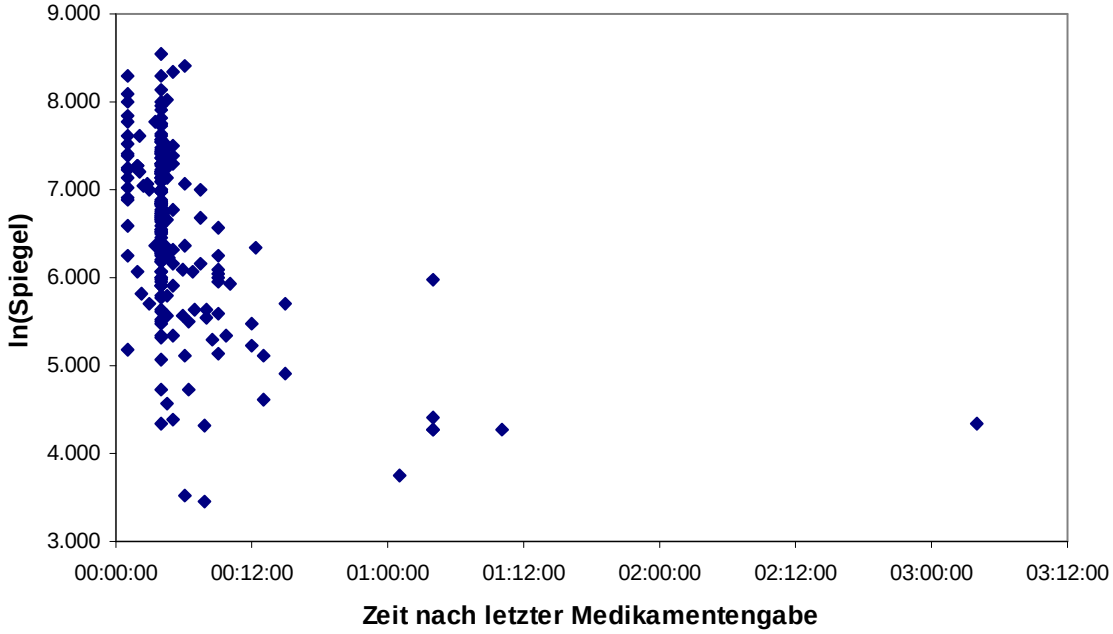

Abbildung 10 Zeitpunkt der Spiegelmessung nach Medikamentengabe

Zeitangaben in Tagen, Stunden und Minuten (z.B. 01:12:00 entspricht 1 Tag, 12 Stunden, 0 Minuten), Spiegelangaben in logarithmischer Form (3,47 - 8.54 ng/ml)

Die zu den verschiedenen Zeiten gemessene Indomethacin-Konzentration im Blutplasma schwankte zwischen 32 - 5110 ng/ml [log 3,47-8,54].

3.2 Modellentwicklung

3.2.1 Fixed effects

Zur einfacheren Analyse durch die NONMEM-Software wurden die Werte für die Konzentrationen log-transformiert. Damit wurden die nicht-lineare Daten in lineare überführt.

Um ein geeignete Strukturmodell zu entwickeln, wurden sowohl ein 1- als auch ein 2-Kompartimentmodell mit Absorption erster Ordnung getestet. Zu seiner Beschreibung wurden die Programme ADVAN 2 TRANS 2 bzw. ADVAN 4 TRANS 4 verwendet.

Durch das pharmakokinetische Modell sollten die Parameter Clearance (CL) und Verteilungsvolumen (V) bestimmt werden. Die Absorptionskonstante (ka) wurde nach Werten vorheriger Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Indomethacins festgesetzt, da

nur sehr wenige Medikamentenspiegel kurz nach Gabe der letzten Dosis gemessen wurden und die Absorptionskonstante somit aus den verfügbaren Daten nicht berechnet werden konnte.

Zunächst wurde folgendes Grundmodell entwickelt:
TVCL=THETA(2)
TVV=THETA(3)

Zur Entwicklung des Covariablenmodells wurden die individuellen Faktoren Geschlecht (SEX), Alter (AGE), Gewicht (WT), Größe (HT), Körperoberfläche (BSA), Kreatinin-Wert (KREA) und Höhe des Gesamtprotein (PROT) jeweils einzeln in einem Diagnostikgraphen gegen die pharmakokinetischen Parameter CL und V, die anhand des Grundmodells berechnet wurden, aufgetragen.
Erkannte man eine Tendenz, dass dieser individuelle Faktor den pharmakokinetischen Parameter beeinflusst, so wurde er einzeln in einem ersten Schritt in das Grundmodell für die CL und in einem zweiten Schritt in das Grundmodell für das V integriert.

Diese Covariablen wurden nach einer linearen Gleichung in das Grundmodell eingefügt, wie hier für den individuellen Faktor WT exemplarisch gezeigt wird:
TVCL=THETA(2)+THETA(4)*WT
TVV=THETA(3)+THETA(4)*WT

Im Falle des WT wurde noch eine andere Form eines Covariablenmodells getestet, das Power-Modell:
TVCL=THETA(2)*((WT/70)**0,75)
TVV=THETA(3)*(WT/70)

Dieses leitet sich von folgendem, von Holford (1996) propagiert Modell ab:
CLi = CLstd (Wi/Wstd) ¾
Abkürzungen: CLi: Clearance des Individuums, Wi: individuelles Gewicht, Wstd: standardisiertes Gewicht.

Nach Holford kann der Parameter V ebenfalls nach diesem Modell beschrieben werden, hier aber liegt der Exponent nicht bei 0,75 wie bei Beschreibung der CL, sondern bei 1.

Um festzustellen, ob durch diese Erweiterung des pharmakokinetischen Modells die Güte der Anpassung des initialen Regressionsmodels verbessert werden kann, wurde nun das Grundmodell sowohl für die Clearance als auch für das Verteilungsvolumen getrennt voneinander um verschiedene Covariablen erweitert. Es wurden also zunächst ein jeweils eigenes Modell für Clearance und Verteilungsvolumen getestet und dann in einem folgenden Schritt die Kombination von beidem.
Dabei wurde jeder neu eingeführte Parameter, der die Objektivierungsfunktion im Vergleich zum Ausgangsmodell um mehr als 4 fallen ließ, als statistisch signifikant erachtet. Außerdem wurde die Güte der Anpassung an verschiedenen Diagnostikgraphen, in welchen die tatsächlich gemessene Indomethacin-Konzentration gegen die aufgrund des pharmakokinetischen Modells vorhergesagte aufgetragen wurde, beurteilt. Ein den Konzentrationszeitverlauf des Indomethacins exakter vorhersagendes Modell erkannte man außerdem zum einen daran, dass im Vergleich zum Vormodell die Standardfehler (SE) der berechneten Parameter geringer und somit die Parameter exakter vorhergesagt wurden und zum anderen, dass die inter- und intraindividuelle Variabilität kleiner wurde.
Bei Testung des Einflusses der Höhe des Gesamtproteins auf die Clearance bzw. das Verteilungsvolumen ist darauf zu achten, dass nicht bei jedem ausgewerteten Aufenthalt die Höhe des Gesamtproteins ermittelt wurde, daher wurden von den insgesamt 93 Aufenthalten 12 Aufenthalte entfernt. Es entstand somit eine eigene Population, für die ebenfalls ein eigenes Grundmodell entwickelt wurde.
Auch wurde der Einfluss einer Kombination verschiedener Covariablen auf die CL und das V getestet. Diese erweiterten Modelle wurden nach dem folgende Schema aufgebaut, wie hier exemplarisch an einem pharmakokinetischen Modell für die CL, das die Covariablen BSA und KREA miteinander verbindet, gezeigt wird:
TVCL=THETA(2)*BSA+THETA(4)*KREA

Später wurden die jeweils am geeignetsten erscheinenden Modelle für CL und V miteinander kombiniert, um so ein endgültiges pharmakokinetisches Modell zu entwickeln.

3.2.2 Random effects

3.2.2.1 Interindividuelle Variabilität

Als statistisches Modell zur Beschreibung der Interindividuellen Variabilität (η), welche die Differenz zwischen den für die Population charakteristischen pharmakokinetischen Parametern und den für das Individuum charakteristischen pharmakokinetischen Parametern darstellt, wurde das exponentielle Fehlermodell verwendet:

CL=TVCL*EXP(ETA(1))
V=TVV*EXP(ETA(2))

Hierbei steht CL bzw. V für den typischen Wert der Clearance bzw. des Verteilungsvolumens des einzelnen Individuums und TVCL bzw. TVV für den typischen Wert der Clearance bzw. des Verteilungsvolumens für die Population.

3.2.2.2 Intraindividuelle Variabilität

Als statistische Modell zur Beschreibung der intraindividuellen Variabilität (ε), welche die Differenz zwischen der tatsächlich gemessenen individuellen Medikamenten-Konzentration und der aufgrund des individuellen pharmakokinetischen Modells vorhergesagten Konzentration darstellt, diente das proportionale Fehlermodell:

Y=IPRED+(EPS(1))

Dabei steht Y für die tatsächlich gemessene Plasmakonzentration des einzelnen Individuums und IPRED für die durch die NONMEM-Software aufgrund des pharmakokinetischen Modells vorhergesagte Plasmakonzentration des einzelnen Individuums.
Dies entspricht bei nicht log-transformierten Daten folgender Gleichung:

Y= IPRED + IPRED* EPS

Es wurde hier somit zur Beschreibung der Variabilitäten (inter- und intraindividuelle Variabilität) ein so genanntes kombiniertes Fehlermodell verwendet.

3.2.2.3 Coefficient of variation (CV)

Als Wert für die inter- und die intraindividuelle Variabilität wurde der sogenannte Coefficient of variation (CV) angegeben, der nach folgender Gleichung berechnet wurde:

$$CV = \sqrt{\exp(ETA) - 1}$$

Zur Berechnung der intraindividuellen Variabilität wird entsprechend EPS in die Formel eingesetzt. Es handelt sie bei diesem CV um die Standardabweichung der verschiedenen Vorhersagen des durch die NONMEM-Software ermittelten pharmakokinetischen Modells in Prozent des arithmetischen Mittelwertes. Je kleiner der CV ist, desto größer ist die Präzision des Modells.

3.2.2.4 Inter-Occasional variability (IOV)

Die NONMEM-Software ermöglicht des Weiteren die Integration einer IOV in das pharmakokinetische Modell, wie von Karlsson et al. (1993) beschrieben. Dies ermöglicht – analog zur Abschätzung der Variabilität zwischen zwei Individuen – die Abschätzung der Variabilität der pharmakokinetischen Parameter eines Individuums bei zwei oder mehr Gelegenheiten, zu denen eine Spiegelmessung durchgeführt wird.
Sie kann gegebenenfalls zu einer näheren Erklärung des intraindividuellen Fehlers (EPS) beitragen, der sich dann verringert.
Es wurde untersucht, ob die Integration einer IOV in das pharmakokinetische Modell dieses verbessert.

3.3 Entwicklung eines Grundmodells ohne zusätzliche Covariablen

Als Strukturmodell wurde schließlich ein 1-Kompartiment-Modell mit Absorption erster Ordnung angenommen, da hierdurch der Konzentrations-Zeitverlauf des Indomethacins im Vergleich zu komplexeren Kompartimentmodellen am besten beschrieben wurde. Die Absorptionskonstante (ka) wurde mit 1,5 h-1 nach Werten aus der Literatur (Oberbauer et al. 1993) festgesetzt.
Für das Grundmodell wurden mit Hilfe der NONMEM-Software durch nichtlineare Regression Werte für die charakteristischen Populationswerte für CL und V, für die Varianz (ω^2) der interindividuellen Variabilität (η), für die Varianz (σ^2) der intraindividuellen Variabilität (ε) und für die Objektivierungsfunktion berechnet.

Tabelle 3 Durch NONMEM geschätzte Werte für das Grundmodell

THETA(1)	THETA(2)	THETA(3)	ETA(1)	ETA(2)	EPS(1)	Objektivierungsfunktion
1,5	1,8	17	0,345	0,285	0,43	110,067

Wobei THETA(1) für die Absorptionskonstante steht, THETA(2) für die Clearance, THETA(3) für das Verteilungsvolumen, ETA (1) bzw. (2) für die interindividuelle Variabilität bei der Berechnung der Clearance bzw. des Verteilungsvolumens und EPS(1) für die intraindividuelle Variabilität.

3.4 Möglicher Einfluss verschiedener Covariablen auf das Grundmodell für Clearance und Verteilungsvolumen

Die in den folgenden Abbildungen dargestellten Diagnostikgraphen ließen die Testung des Einflusses der individuellen Faktoren WT, HT, BSA, AGE und KREA auf das pharmakokinetische Grundmodell für die CL, sowie des Einfluss der Faktoren WT, HT, BSA und KREA auf das pharmakokinetische Grundmodell für das V als lohnenswert erscheinen:

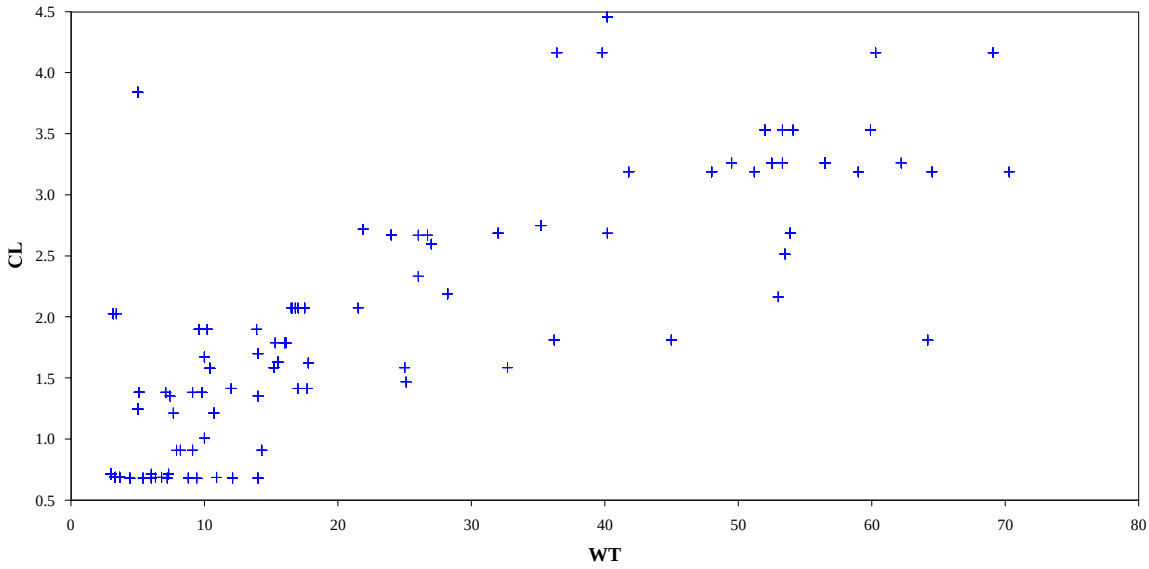

Abbildung 11 Zusammenhang Clearance (CL) und Körpergewicht (WT)

Abbildung 11 lässt eine deutliche Tendenz erkennen, dass die CL mit zunehmendem WT zunimmt.

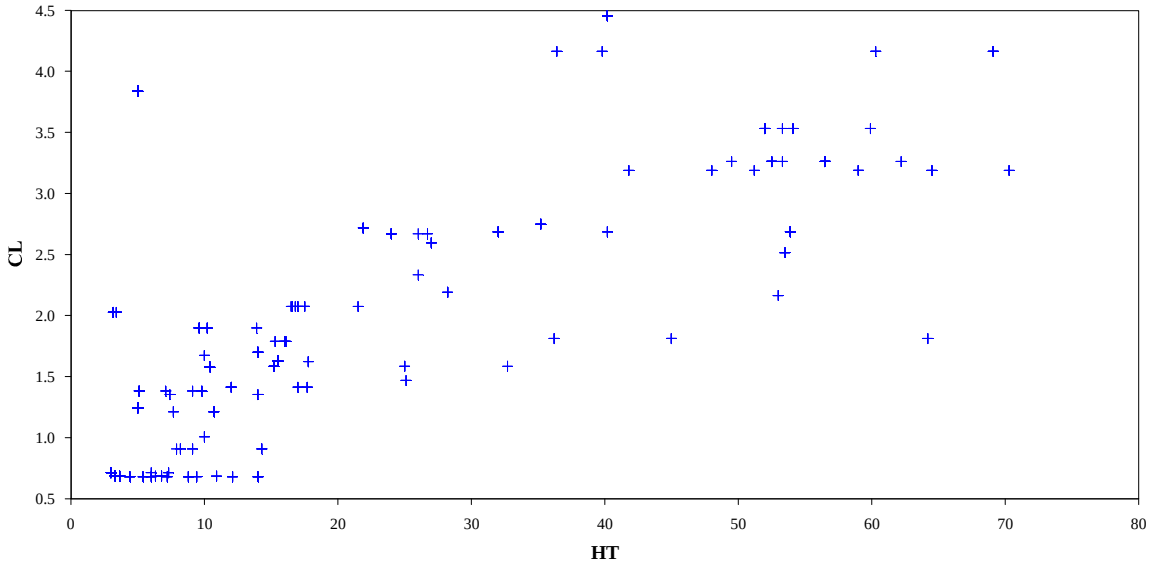

Abbildung 12 Zusammenhang Clearance (CL) und Körpergröße (HT)

Abbildung 12 zeigt einen ähnlichen Zusammenhang für den Einfluss der HT auf die CL.

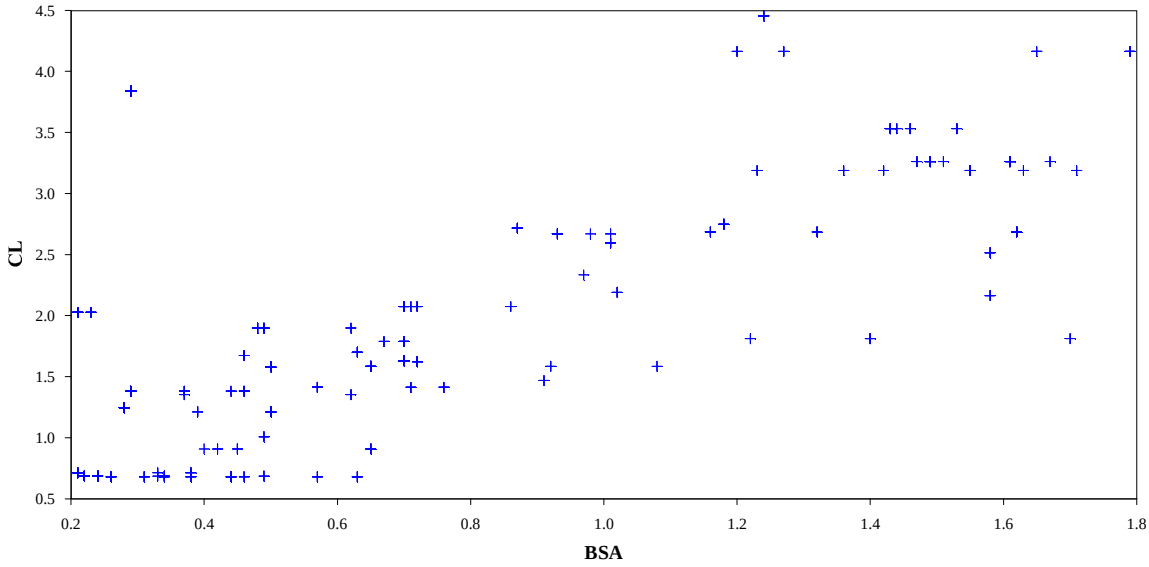

Abbildung 13 Zusammenhang Clearance (CL) und Körperoberfläche (BSA)

Abbildung 13 zeigt gleiche Auswirkungen einer zunehmenden BSA, bei der es sich um eine Funktion aus HT und WT handelt. Eine Tendenz zum Anstieg der CL mit zunehmender BSA ist deutlich zu erkennen.

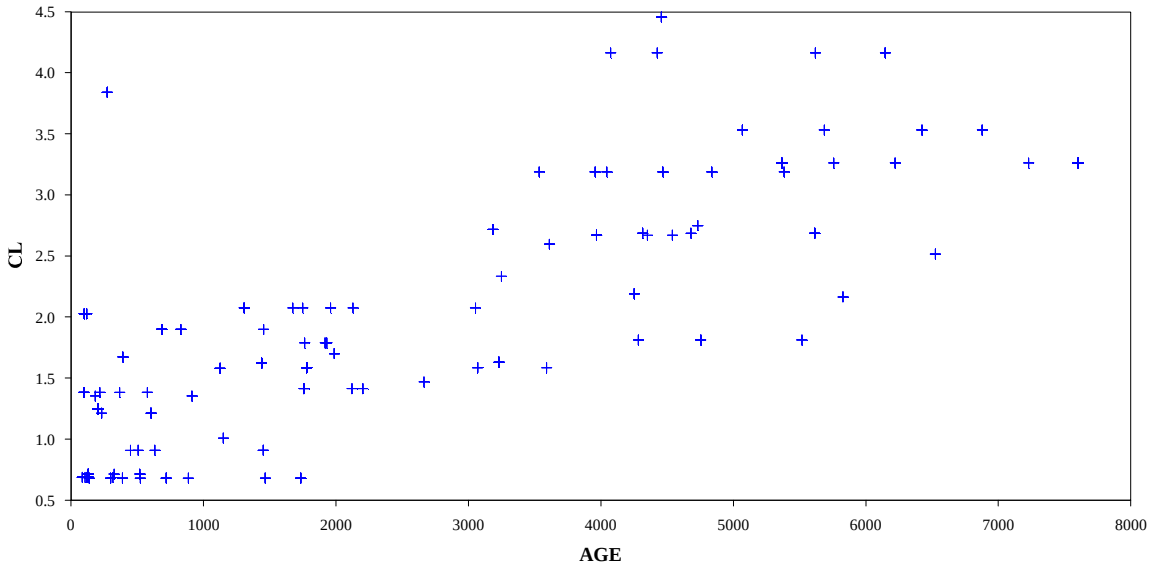

Abbildung 14 Zusammenhang Clearance (CL) und Alter (AGE)

Abbildung 14 zeigt ein Ansteigen der CL mit zunehmendem AGE, da dieses Einfluss auf HT, WT und die daraus errechnete BSA eines Kindes hat.

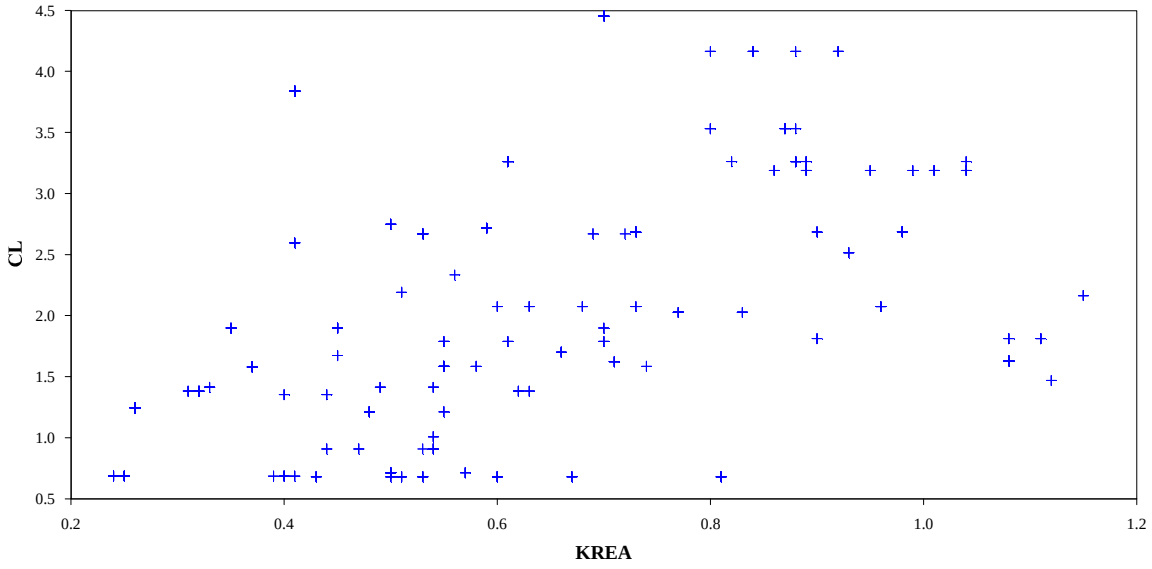

Abbildung 15 Zusammenhang Clearance (CL) und Kreatinin-Spiegel (KREA)

Abbildung 15 lässt erkennen, dass die Höhe des KREA ebenfalls die Höhe der CL zu beeinflussen scheint. Allerdings erscheint dieser Zusammenhang nicht so deutlich zu sein. Denn man erkennt keine so klare Tendenz wie in den vorhergehenden Graphiken. Außerdem ist es möglich, dass der scheinbare Zusammenhang zwischen KREA und CL durch eine dritte Variable erklärt wird. Denn der Kreatinin-Spiegel ist mit der

Größe korreliert. Mit zunehmender Größe steigt der Kreatinin-Spiegel. Somit kann der hier zu erkennende Zusammenhang in Wirklichkeit der schon in einer früheren Graphik beschriebene Zusammenhang zwischen HT und CL sein.

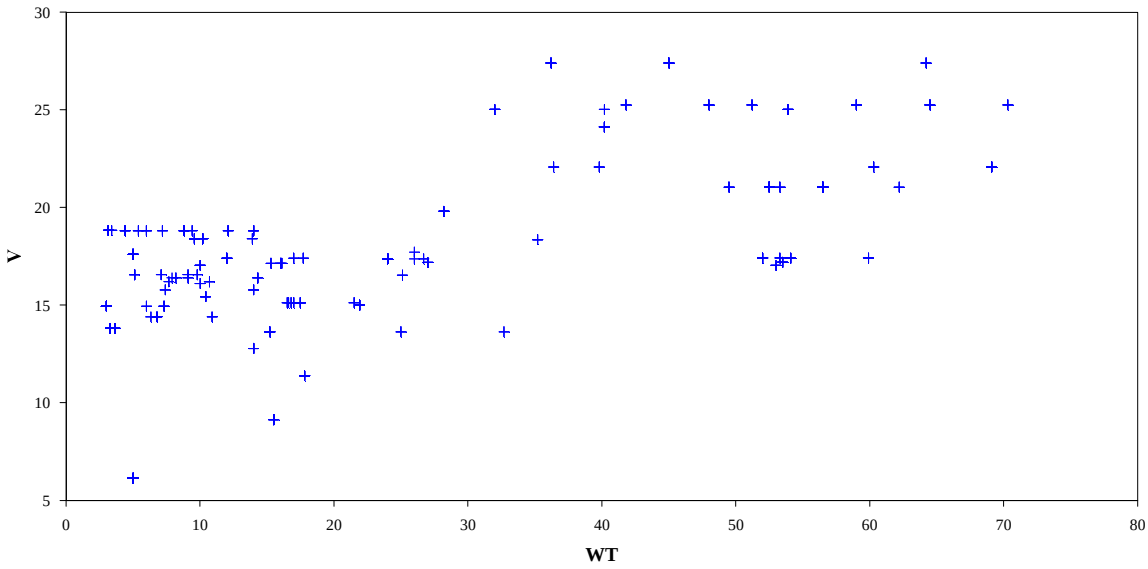

Abbildung 16 Zusammenhang Verteilungsvolumen (V) und Körpergewicht (WT)

Abbildung 16 zeigt, dass das V mit zunehmendem WT größer wird.

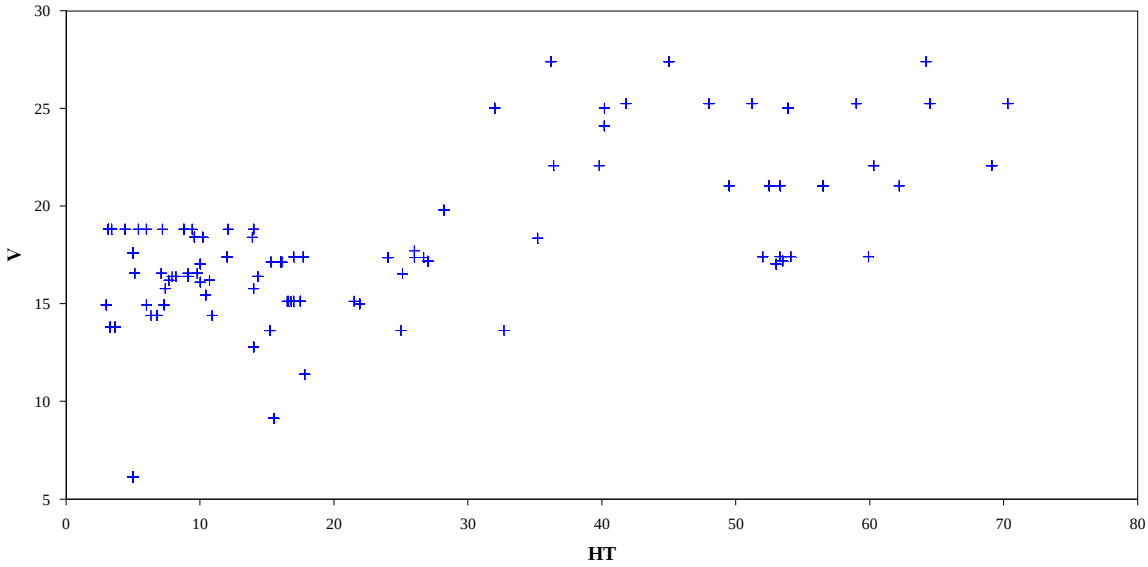

Abbildung 17 Zusammenhang Verteilungsvolumen (V) und Körpergröße (HT)

Abbildung 17 stellt den gleichen Zusammenhang zwischen HT und V graphisch dar.

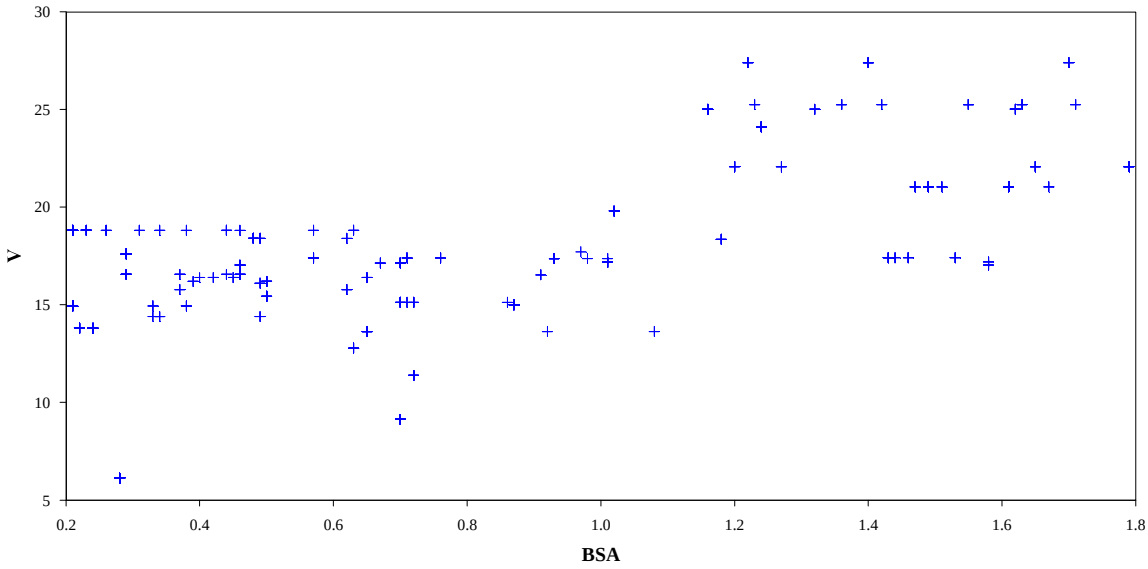

Abbildung 18 Zusammenhang Verteilungsvolumen (V) und Körperoberfläche (BSA)

Abbildung 18 zeigt einen gleichsinnigen Zusammenhang zwischen V und BSA

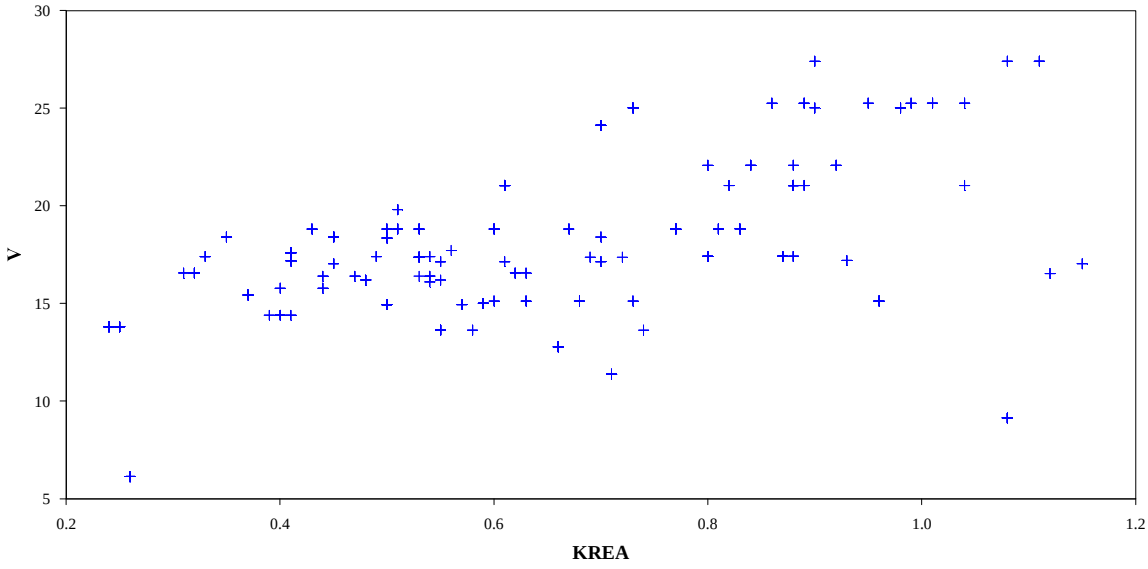

Abbildung 19 Zusammenhang Verteilungsvolumen (V) und Kreatinin-Wert (KREA)

Abbildung 19 lässt vermuten, dass auch KREA einen Einfluss auf V hat. Eine deutliche Tendenz ist jedoch hier nicht zu erkennen.

Es kann auch hier wieder sein, dass – wie bereits im Falle der CL näher erläutert – der scheinbare Zusammenhang eigentlich durch die zunehmende HT erklärt wird.

Zwischen den anderen Parametern PROT und SEX und CL sowie V ließ sich mit Hilfe der Diagnostikgraphen kein Zusammenhang erkennen. Der Einfluss von HT und WT auf V ist geringer als auf die CL. Es konnte auch kein graphischer Zusammenhang zwischen dem AGE und V dargestellt werden.

3.5 Einführung der verschiedenen Covariablen jeweils getrennt in das Grundmodell für Clearance und Verteilungsvolumen

Die aufgrund der Graphen relevanten Covariablen aber auch die anderen, für die graphisch kein Zusammenhang gezeigt werden konnte, wurden nun einzeln in das Grundmodell zum einen für die CL als auch für das V integriert, was zu folgendem Ergebnis führte:

Tabelle 4 Erweiterung des Grundmodells um verschiedene Covariablen

	Differenz der Objektivierungsfunktion zum Grundmodell	Statistisch signifikant
CLEARANCE		
Körpergewicht (WT)	-31,861	Ja
Alter (AGE)	-30,927	Ja
Körperoberfläche (BSA)	-29,875	Ja
Körpergröße (HT)	-26,39	Ja
Kreatininwert (KREA)	-10,438	Ja
Gesamtprotein (PROT)	-4,765	Ja
Geschlecht (SEX)	-1,149	Nein
VERTEILUNGSVOLUMEN		
Körpergewicht (WT)	-13,668	Ja
Körperoberfläche (BSA)	-11,734	Ja
Körpergröße (HT)	-10,434	Ja
Kreatininwert (KREA)	-8,25	Ja
Gesamtprotein (PROT)	-1,434	Nein
Geschlecht (SEX)	-0,031	Nein
Alter (AGE)	+32,622	Nein

Deutlich ist zu erkennen, dass die Covariablen, für die zuvor schon kein graphischer Zusammenhang zur CL bzw. zum V gezeigt werden konnte, auch zu keiner signifikanten Verbesserung des Grundmodells führen, nachdem sie in dieses integriert wurden.
Bei Erweiterung des Modells für die Clearance um die Covariable PROT, wurde gerade eben die Grenze von 4 für die Objektivierungsfunktion überschritten, was eine statistische Signifikanz bedeutet. Im Vergleich zu den anderen Covariablen scheint dieser Zusammenhang jedoch gering zu sein.

Die geeignetesten Modelle für CL sind somit:

1) TVCL=THETA(2)+THETA(4)*WT
2) TVCL=THETA(2)+THETA(4)*AGE
3) TVCL= THETA(2)+THETA(4)*BSA => TVCL=THETA(2)*BSA
4) TVCL= THETA(2)+THETA(4)*HT => TVCL=THETA(2)*HT

Bei den Modellen 3) und 4) ergaben sich für THETA(2) im Verhältnis zu den Ergebnissen der Gesamtfunktion sehr kleine Werte, d.h. sie hatten nur einen sehr kleinen Einfluss auf die eigentlichen Ergebnisse der Funktion und konnten entfernt werden, ohne dass sich die Güte des Modells verschlechterte. Zu beachten ist, dass sich die Bezeichnung der THETAS verändert. THETA(4) aus dem Ursprungsmodell wird zu THETA(2) im reduzierten Modell.

Tabelle 5 BSA-Modelle im Vergleich zur Beschreibung der CL

	TVCL=THETA(2)+THETA(4)*BSA		TVCL=THETA(2)*BSA	
THETA (1)	1,5		1,5	
THETA (2)	0,284	SE: 0,3	2,66	SE: 0,234
THETA (3)	17,1	SE: 3,28	18,1	SE: 3,32
THETA (4)	2,18	SE: 0,368	-	
ETA (1)	0,171	SE: 0,081	0,197	SE: 0,106
ETA (2)	0,484	SE: 0,27	0,524	SE: 0,269
EPS (1)	0,39	SE: 0,0888	0,386	SE:0,0857
Objektivierungs-funktion:	78, 962 (-31,105)		80,794 (-29,273)	

Tabelle 6 HT-Modelle im Vergleich zur Beschreibung der CL

	TVCL=THETA(2)+THETA(4)*HT	TVCL=THETA(2)*HT
THETA (1)	1,5	1,5
THETA (2)	4,80 E-08 SE: *	0,0178 SE:0,00159
THETA (3)	17,4 SE: *	17,4 SE: 3,14
THETA (4)	0,0178 SE: *	-
ETA (1)	0,187 SE: *	0,187 SE:0,0716
ETA (2)	0,397 SE: *	0,396 SE:0,243
EPS (1)	0,401 SE: *	0,401 SE:0,0865
Objektivierungs-funktion:	83,767 (-26,3)	83,767 (-26,3)

*Covariance Step zur Bestimmung des Standardfehlers wurde nicht durchgeführt.

Da immer angestrebt werden sollte ein Modell mit möglichst wenigen Variablen zu erreichen, sind somit die Modelle 3) und 4) zur Beschreibung der Clearance am geeignetsten.

Diese Grundmodelle wurden nun um weitere Parameter erweitert mit dem Ziel eine Verbesserung zu erreichen.
Kombinationen von WT, HT, BSA und AGE sind wenig sinnvoll, da diese Parameter miteinander korrelieren und somit nicht unabhängig voneinander sind.

Die Modelle 1) bis 4) wurden jeweils um die Parameter PROT und KREA erweitert. Jedoch führte die Einbeziehung weiterer Parameter in die verschiedenen Grundmodelle zu keiner Verbesserung dieser Modelle.

Die geeignetsten Modelle für V sind somit:
1) TVV= THETA(3)+THETA(4)*WT
2) TVV= THETA(3)+THETA(4)*BSA => TVV=THETA(3)*BSA
3) TVV= THETA(3)+THETA(4)*HT => TVV=THETA(3)*HT

Auch hier konnten aus den Modellen 2) und 3) THETAS mit nur wenig Einfluss auf die Gesamtfunktion entfernt werden.

Wiederum ist zu beachten, dass sich die Nomenklatur ändert. THETA(4) aus dem Ursprungsmodell heißt THETA(3) im reduzierten Modell.

Tabelle 7 BSA-Modelle im Vergleich zur Beschreibung des V

	TVV= THETA(3)+THETA(4)*BSA	TVV=THETA(3)*BSA
THETA (1)	1,5	1,5
THETA (2)	1,8 SE: 0,21	1,79 SE: 0,209
THETA (3)	2,79 SE: 4,13	23,4 SE: 3,44
THETA (4)	18,2 SE: 4,96	-
ETA (1)	0,349 SE: 0,0962	0,362 SE: 0,092
ETA (2)	0,0683 SE: 0,0888	0,0992 SE: 0,047
EPS (1)	0,425 SE: 0,095	0,42 SE:0,0878
Objektivierungs-funktion:	97,266 (-12,801)	98,333 (-11,734)

Tabelle 8 HT-Modelle im Vergleich zur Beschreibung des V

	TVV= THETA(3)+THETA(4)*HT	TVV=THETA(3)*HT
THETA (1)	1,5	1,5
THETA (2)	1,8 SE: 0,207	1,8 SE:0,207
THETA (3)	1,59 E-05 SE: 0,411	0,157 SE:0,0222
THETA (4)	0,157 SE: 0,0204	-
ETA (1)	0,333 SE: 0,092	0,334 SE:0,092
ETA (2)	0,0819 SE: 0,119	0,0818 SE: 0,12
EPS (1)	0,433 SE: 0,095	0,433 SE:0,0947
Objektivierungs-funktion:	99,633 (-10,434)	99,633 (-10,434)

Auch die Modelle 1) bis 3) wurden durch den Parameter KREA erweitert, was jedoch ebenfalls zu keiner Verbesserung der Modelle führte.

Im Folgenden wurden verschiedene Kombinationen der einzelnen Modelle für die Clearance mit Modellen für das Verteilungsvolumen getestet.

Tabelle 9 Kombination der Modelle für CL und V

MODELL	Objektivierungsfunktion (Differenz zum Ausgangsmodell)	Reihenfolge bestes Modell
TVCL=THETA(2)+THETA(3)*WT TVV=THETA(4) +THETA(5)*WT	59,982 (-50,0)	1
TVCL=THETA(2)+THETA(3)*WT TVV=THETA(4)*BSA	60,881 (-49,1)	2
TVCL=THETA(2)+THETA(3)*WT TVV=THETA(4)*HT	71,839 (-38,2)	-
TVCL=THETA(2)+THETA(3)*AGE TVV=THETA(4)+THETA(5)*WT	63,275 (-46,8)	3
TVCL=THETA(2)+THETA(3)*AGE TVV=THETA(4)*BSA	63,408 (-46,7)	5
TVCL=THETA(2)+THETA(3)*AGE TVV=THETA(4)*HT	67,565 (-42,5)	-
TVCL=THETA(2)*HT TVV=THETA(3)+THETA(4)*WT	82,301 (-27,8)	-
TVCL=THETA(2)*HT TVV=THETA(3)*BSA	77,464 (-32,6)	-
TVCL=THETA(2)*HT TVV=THETA(3)*HT	78,619 (-31,4)	-
TVCL=THETA(2)*BSA TVV=THETA(3)+THETA(4)*WT	63,384 (-46,7)	4
TVCL=THETA(2)*BSA TVV=THETA(3)*BSA	64,051 (-46,0)	6
TVCL=THETA(2)*BSA TVV=THETA(3)*HT	69,452 (-40,6)	-

Die Modelle 1 - 6 sind in ihrer Güte miteinander vergleichbar. Es wird deutlich, dass zur besseren Beschreibung der Pharmakokinetik des Indomethacins eine zusätzliche Co-variable in das Grundmodell eingeführt werden muss, welche in irgendeiner Weise die Körperausdehnung des Individuums beschreibt.

Die Covariable AGE stellt diesen Sachverhalt indirekt dar, denn mit zunehmendem Alter, nimmt auch die Körperausdehnung eines Kindes zu.

Da immer ein Modell mit möglichst wenigen Parametern angestrebt wird, sollte folgendes Modell bevorzugt werden.
TVCL=THETA(2)*BSA
TVV=THETA(3)*BSA

Zu beachten ist, dass die Modelle mit mehreren Parametern natürlich allein aufgrund der zusätzlichen Berechnungsmöglichkeiten ein besseres Modell liefern, was aber hinsichtlich der Aussagekraft des Modells unwesentlich ist. In Bezug auf die praktische Anwendung des Modells im klinischen Alltag ist es sehr vorteilhaft, wenn zur Beschreibung sowohl der Clearance als auch des Verteilungsvolumens die gleiche zusätzliche Covariable verwendet wird.

3.6 Gegenüberstellung des Grundmodells und des endgültigen, um die BSA erweiterten Modells:

Tabelle 10 Gegenüberstellung Grundmodell und endgültiges Modell

Modell	KA=THETA(1) TVCL=THETA(2) CL=TVCL*EXP(ETA(1)) TVV=THETA(3) V=TVV*EXP(ETA(2))		KA=THETA(1) TVCL=THETA(2)*BSA CL=TVCL*EXP(ETA(1)) TVV=THETA(3)*BSA V=TVV*EXP(ETA(2))	
THETA (1)	1,5		1,5	
THETA (2)	1,8	SE: 0,209	2,67	SE: 0,223
THETA (3)	17	SE: 2,85	23,6	SE: 3,64
ETA (1)	0,345	SE: 0,0934	0,16	SE: 0,072
ETA (2)	0,285	SE: 0,274	0,122	SE: 0,079
EPS (1)	0,435	SE: 0,0987	0,387	SE:0,0892
Objektivierungsfunktion	110,067		64,051 (-46,016)	

Deutlich ist zu erkennen, dass bei dem um die BSA erweiterten Modell die Werte für die interindividuelle (ETA) als auch für die intraindividuelle Variabilität (EPS) kleiner geworden sind. Das bedeutet, dass die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen den Individuen durch diesen Parameter näher erklärt werden. Auch ist SE für die Angabe von ETA und EPS kleiner geworden, was für eine höhere Präzision, mit der die entsprechenden Parameter geschätzt wurden, spricht. Das bedeutet, dass der Konzentrationsverlauf des Indomethacins im Patientenserum durch die NONMEM-Software – genauer: durch die Parameter des erweiterten Modells – beschrieben werden kann.

Graphisch lässt sich die Überlegenheit des endgültigen, um die Körperoberfläche erweiterten Modells gegenüber dem Grundmodell folgendermaßen zeigen:

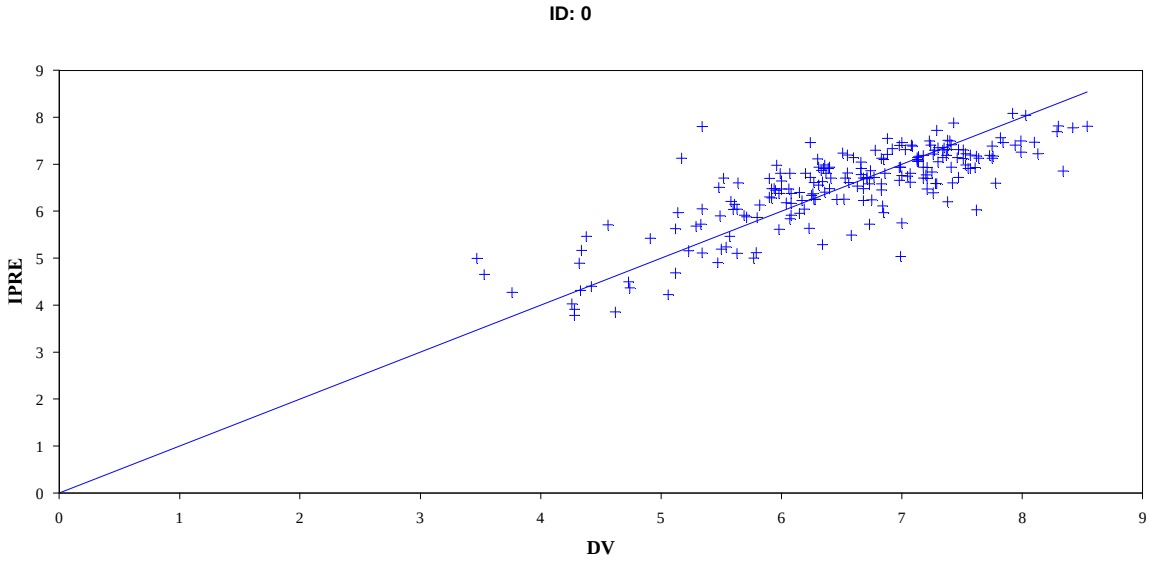

Abbildung 20 Grundmodell ohne Einbeziehung der BSA

Hierbei steht IPRE für die vorhergesagte Indomethacinkonzentration und DV für die tatsächlich gemessene Indomethacinkonzentration.

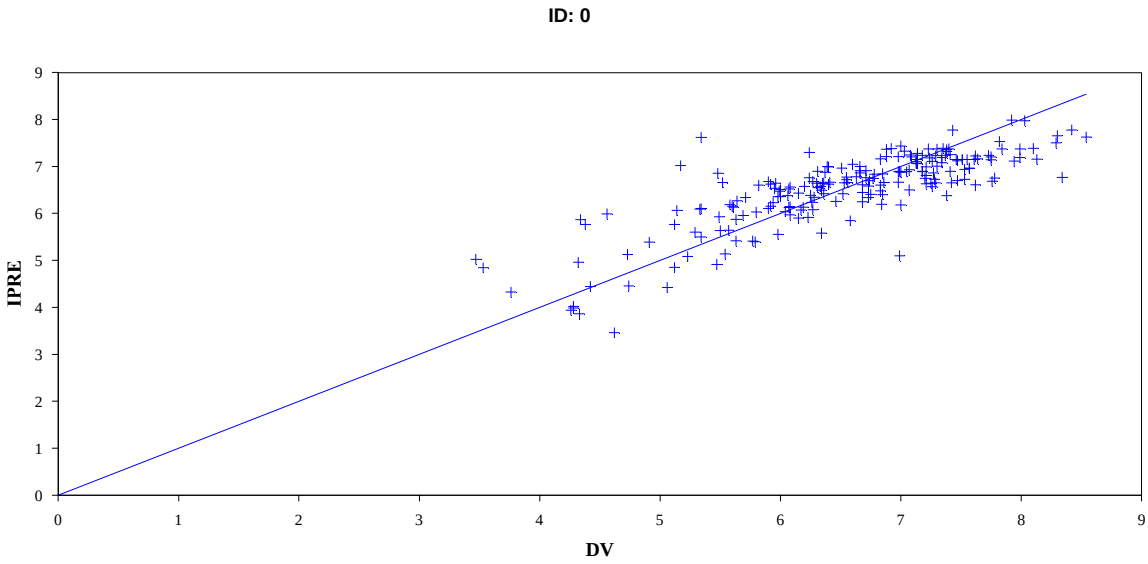

Abbildung 21 Endgültiges Modell nach Integration der BSA ins Covariablenmodell

Hierbei steht IPRE für die vorhergesagte Indomethacinkonzentration und DV für die tatsächlich gemessene Indomethacinkonzentration.

In Abbildung 20 und 21 sind die tatsächlich gemessenen Medikamentenspiegel (Kreuze) gegen die durch die NONMEM-Software aufgrund des pharmakokinetischen Modells vorhergesagten Plasmakonzentrationen (Linie) aufgetragen. Beim Vergleich der beiden Abbildungen ist deutlich zu erkennen, dass sich die vorhergesagten Werte für die Plasmakonzentration den tatsächlich gemessenen Werten annähern. Dies bedeutet, dass der Konzentrationszeitverlauf des Indomethacins durch das pharmakokinetische Modell, welches nach den im Vorhergehenden beschriebenen Schritten entwickelt wurde, gut beschrieben wird.

3.7 Testung des Power-Modells nach Holford:

Wird der Einfluss des WT auf die pharmakokinetischen Parameter nach dem von Holford propagierten Modell untersucht, so ergeben sich folgende Parameter:

TVCL=THETA(2)*((WT/70)**0.75)

TVV=THETA(3)*(WT/70)

Tabelle 11 Power-Modell

THETA (1)	1,5
THETA (2)	5,37
THETA (3)	68,6
ETA (1)	0,148
ETA (2)	0,133
EPS (1)	0,39
Objektivierungsfunktion:	64,9 (- 45,2)

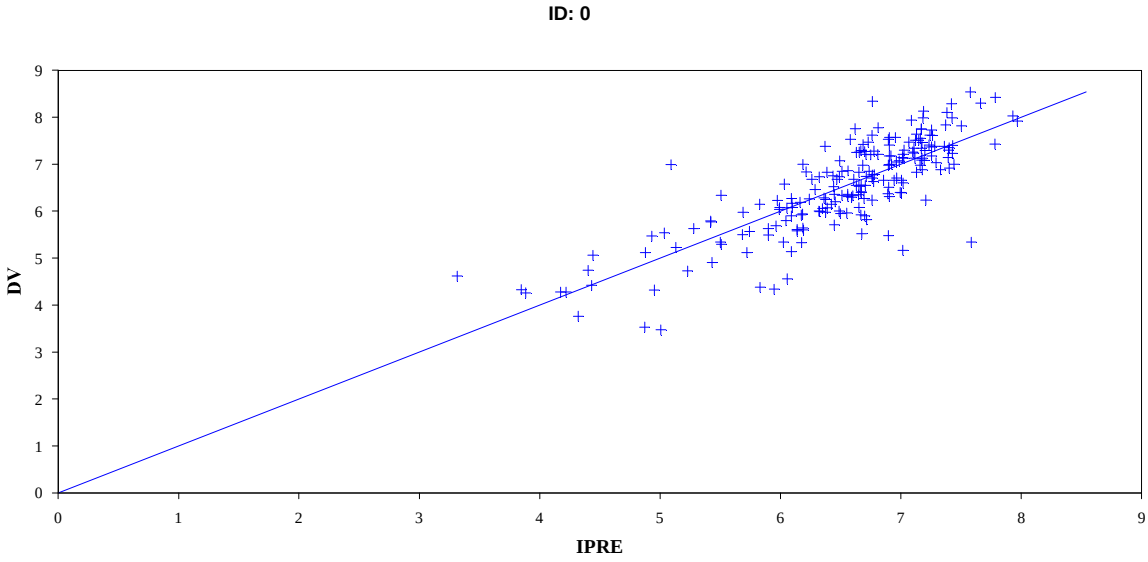

Abbildung 22 Diagnostikgraph des Holford-Modells

Im Vergleich zwischen Abb. 20 und Abb. 22, scheint dieses Power-Modell dem BSA-Modell ebenbürtig zu sein. Doch bei der Durchführung dieses Holford-Modells mit verschiedenen Initialwerten war festzustellen, dass es nicht sehr stabil ist. Eine deutliche Verbesserung des pharmakokinetischen Modells ergibt sich somit nicht.
Auch sollte man in diesem Fall dem BSA-Modell den Vorrang geben, da seine klinische Anwendung einfacher ist.

3.8 Integration der Inter-Occasional Variability (IOV)

Die Integration einer IOV in das BSA-Modell führte bei den hier vorliegenden Daten zu keiner Verbesserung des Modells. Die Objektivierungsfunktion fällt nahezu um den gleichen Betrag verglichen mit dem Modell ohne IOV.
Die geschätzten ETA-Werte für die IOV sind sehr klein (9,52 E-13), was entweder für eine sehr geringe und somit vernachlässigbare IOV spricht, da die pharmakokinetischen Daten von Aufenthalt zu Aufenthalt immer sehr ähnlich sind, oder dafür, dass die hier vorliegenden Daten zu einer IOV-Abschätzung nicht geeignet sind.

3.9 Berechnung von Clearance und Verteilungsvolumen aus dem endgültigen Modell:

Aus dem endgültigen Modell
KA=THETA(1)
TVCL=THETA(2)*BSA
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
TVV=THETA(3)*BSA
V=TVV*EXP(ETA(2))

mit THETA (1) = 1,5, THETA (2) = 2,67 und THETA (3) = 23,6, lassen sich nun folgenden Werte für die Clearance (CL) und das Verteilungsvolumen (V), sowie die Halbwertszeit (t1/2) berechen:

CL= 2,67 (l/m²*h)
V = 23,6 (l/m²)

$$t1/2 = \frac{0{,}693 * V}{CL} = 6{,}0 \text{ Stunden}$$

Der CV für die interindividuelle Variabilität der Clearance beträgt 42%. Dies bedeutet, dass die Clearance durch das pharmakokinetische Modell mit einer Präzision von 58% vorhergesagt werden kann. Für das Verteilungsvolumen beträgt der CV 36%, woraus

sich eine Präzision von 64% ergibt. Nach Einbeziehung der BSA in das pharmakokinetische Modell bleibt also weiterhin noch eine interindividuelle Variabilität bestehen, welche durch das Modell nicht näher erklärt werden kann. Der CV für die intraindividuelle Variabilität beträgt 69%. Das bedeutet, dass die Indomethacinkonzentrationen mit einer Präzision von 31% durch das pharmakokinetische Modell vorhergesagt werden können.

Tabelle 12 Ergebnisse

Parameter	Populationswert (CV%)	Statistisches Modell
CL (l/m²*h)	2,67 (42)	Exponentielles Fehlermodell
V (l/m²)	23,6 (36)	Exponentielles Fehlermodell
T ½ (h)	6,0	-
Restvariabilität	69 %	Proportionales Fehlermodell
Objektivierungsfunktion	-46,016	-

3.10 Dosisfindung

Für die klinische Anwendung im Rahmen eines Drug-Level-Monitoring sind Dosisempfehlungen von besonderem Interesse, die sich mit Hilfe der ermittelten pharmakokinetischen Parameter berechnen lassen.
Kennt man den Zielbereich der gewünschten Plasmakonzentrationen von Indomethacin, kann man anhand der pharmakokinetischen Kenngrößen Clearance, Verteilungsvolumen und der Halbwertszeit die notwendige Dosis (D) für ein bestimmtes Zeitintervall (τ) bestimmen.
$C = D/CL*\tau$

Dies wäre für die erhobenen Daten etwa 20 mg/m² bei 8-stündlicher Gabe und
etwa 30 mg/m² bei 12-stündlicher Gabe für eine durchschnittliche Konzentration von etwa 1000 ng/ml und Peak- und Talkonzentrationen zwischen 2000 und 500 ng/ml.

4 Diskussion

Bei Betrachtung der Datenlage zu Studien der Pharmakokinetik des Indomethacins wird deutlich, dass nur sehr wenig fundierte Studien zur Pharmakokinetik des Indomethacins beim Erwachsenen vorliegen und dass gerade zur Pharmakokinetik bei Kindern nur eine Studie existiert (Olkolla et al. 1989). Die meisten Studien wurden bei Frühgeborenen durchgeführt, die Indomethacin zur Therapie eines PDA erhielten. Daher sollte in dieser Arbeit gerade die Pharmakokinetik des Indomethacins am kindlichen Patientenkollektiv untersucht werden. Es liegen bisher nur insgesamt drei Studien vor, die sich den Methoden der Populationspharmakokinetik bedienen (Wiest et al. 1991, Smyth et al. 2004, Al Za' abi et al. 2007). Alle anderen Studien zu Indomethacin wurden nach klassischen pharmakokinetischen Methoden durchgeführt. Zur Pharmakokinetik von Indomethacin bei Kindern mit Salzverlusttubulopathien existieren bisher keinerlei Untersuchungen.

4.1 Vorteile der Populationspharmakokinetik:

Die Populationspharmakokinetik bietet sich zu einer pharmakokinetischen Untersuchung am kindlichen Kollektiv besonders an. Mit Hilfe verschiedenster mathematischer Modelle werden die Ursachen und Zusammenhänge der pharmakokinetischen Variabilität in einer Population untersucht. Gerade aufgrund der großen Variabilität der Pharmakokinetik des Indomethacins bei verschiedenen Patienten hat es mehr Sinn, das typische pharmakokinetische Verhalten dieses Medikamentes in der jeweiligen Patientenpopulation zu bestimmen, als am individuellen Patienten selbst. Der Vorteil populationspharmakokinetischer Methoden im Vergleich zu den klassischen pharmakokinetischen Studien liegt darin, dass ein deutlich weniger strenges Studiendesign zur Datenerhebung notwendig ist.

Populationspharmakokinetische Studien sind nicht auf eine so große Anzahl von Blutproben angewiesen wie die klassischen pharmakokinetischen Studien. Es sind oft schon 2 - 4 Proben pro Patient ausreichend. Durch die Bestimmung der individuellen pharmakokinetischen Parameter als Teil einer gesamten Population verringert sich die Anzahl der benötigten Messpunkte. Fehlende Parameter und Messpunkte werden mit Hilfe der zugrunde liegenden Populationsparameter und deren Variabilität abgeschätzt (Samara et al. 1997). Außerdem können populationspharmakokinetische Studien an

einem weitaus größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden. Die Untersuchung der Pharmakokinetik in der Zielpopulation kann unter therapeutischen Routinebedingungen im klinischen Alltag stattfinden. Dies bringt den großen Vorteil mit sich, dass die ermittelten pharmakokinetischen Daten auch tatsächlich von einem für das Medikament charakteristischen Patientenkollektiv stammen.

Wichtig ist es, exakte Zeitangaben zur Medikamentengabe und zur Spiegelmessung zu machen. Ein weiterer großer Vorteil der populationspharmakokinetischen Studien ist, dass sie weniger kostenintensiv als die klassischen pharmakokinetischen Studien sind.

Mit Hilfe der Populationspharmakokinetik können zum einen die verschiedenen individuellen pharmakokinetischen Parameter, wie Clearance und Verteilungsvolumen bestimmt werden, zum anderen ist es jedoch auch möglich, einen typischen, für die Population charakteristischen Wert zu ermitteln und die Abweichung des einzelnen Individuums von diesem Wert zu beschreiben. Diese so genannte Restvariabilität wird zerlegt in eine interindividuelle und in eine intraindividuelle Variabilität oder Restvariabilität, die nicht auf bekannte Ursachen zurückzuführen ist, wie zum Beispiel Fehler bei der Spiegelmessung oder mangelnde Patientencompliance. Die interindividuelle Variabilität lässt sich zum Teil durch den Einfluss verschiedener für ein Individuum charakteristischer Faktoren wie Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Alter etc., welche die pharmakokinetischen Parameter beeinflussen, erklären. Diese Faktoren können ebenfalls mit Hilfe der Populationspharmakokinetik ermittelt werden.

Aufgrund der oben aufgeführten Vorzüge, vor allem aufgrund des weniger exzessiven Blutabnehmens und dem somit schonenden Umgang mit den Patienten, werden populationspharmakokinetische Studien von der Food and Drug Administration (FDA) besonders für Arzneimittelstudien an Kindern empfohlen (FDA, General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products, 1998).

Auch die Confederation of European Specialists in Pediatrics (CESP) empfiehlt die Populationspharmakokinetik zu Untersuchungen am pädiatrischen Patientenkollektiv. So wird durch die Möglichkeit der Datenerhebung im klinischen Alltag erreicht, dass nur die Kinder das Medikament verabreicht bekommen, die es aufgrund einer Erkrankung auch tatsächlich benötigen. Außerdem wird den Kindern auch nur die für sie entsprechende Dosis des Medikamentes verabreicht. (Gill, 2004).

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.2.1 Kompartiment-Modell

Ein 1-Kompartimentmodell mit Absorption erster Ordnung als Strukturmodell war zur Beschreibung der Pharmakokinetik des Indomethacins ausreichend. Indomethacin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Seine Verteilung erfolgt in einer vernachlässigbar kurzen Zeitspanne. Die Konzentrations-Zeit-Kurven verlaufen in allen Körperflüssigkeiten zu allen Zeiten parallel. Daher ist es durchaus legitim von einem 1- Kompartiment-Modell mit linearer Pharmakokinetik auszugehen.

Die Verwendung eines 2-Kompartiment-Modells führte zu keiner besseren Beschreibung der Pharmakokinetik. Auch Wiest et al. (1991), Smyth et al. (2004) und Al Za' abi (2007), die ihre populationspharmakokinetische Untersuchung mit Hilfe von NONMEM durchführten, kamen zu dem Ergebnis, dass ein 1-Kompartimentmodell zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufes des Indomethacins ausreichend ist.

Die meisten Studien, die nach den Methoden der klassischen Pharmakokinetik durchgeführt wurden, gingen von einem 2-Komparimentmodell aus (Alván et al. 1975, Kaldestad et al. 1975 Kwan et al. 1976, Düsing et al.1983, Caillé et al. 1987, Bianchetti et al. 1980, Vert et al. 1980, Thalji et al. 1980, Olkkola et al. 1989).

Sie begründen die Verwendung eines 2-Kompartiment-Modells damit, dass die Plasmakonzentration des Indomethacins einen biphasischen Verlauf zeigt. Die Elimination des Indomethacins zeigt eine schnelle α-Phase von 1 - 2 Stunden, gefolgt von einer β-Phase von 2 - 11 Stunden. Daher ist auch eine Beschreibung der Pharmakokinetik in Form eines 2-Kompartimentes begründet, wenn man durch frühe Spiegelmessungen nach Applikation des Indomethacins die schnelle α-Phase der Elimination erfasst.

Es gab jedoch auch hier einige, die ihren Studien ein 1-Kompartimentmodell zugrunde legten (Evans et al. 1979, Friedman et al. 1982, Yeh et al. 1989, Weniger el al. 1989, Wiest et al. 1991).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der Tatsache, dass die meisten Spiegel 4 Stunden nach Gabe bestimmt wurden, die α-Phase nicht erfasst, daher war ein 1-Kompartimentmodell zur Beschreibung der Pharmakokinetik ausreichend.

4.2.2 Absorptionskonstante

Die Absorptionskonstante ka wurde mit 1,5 h-1 nach Werten aus der Literatur (Oberbauer et al. 1993) festgesetzt. Sie konnte in der vorliegenden Studie nicht ermittelt werden, da nur sehr wenige Spiegelmessungen unmittelbar nach der Gabe von Indomethacin durchgeführt wurden.

4.2.3 Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit

Aus dem in dieser Arbeit entwickelten pharmakokinetischen Modell, das die BSA als zusätzliche Covariable mit einbezieht, lassen sich die Parameter CL und V wie folgt berechnen:

CL= 2,67 (l/m²*h)

V = 23,6 (l/m²)

Es ergibt sich daraus eine HWZ von etwa 6 Stunden.

Zunächst sollen diese Ergebnisse mit den anderen pharmakokinetischen Studien verglichen werden, die bei Erwachsenen und Kindern durchgeführt wurden.

Dazu wurden die Ergebnisse der anderen Studien zur besseren Vergleichbarkeit soweit möglich auf die Körperoberfläche umgerechnet.

Tabelle 13 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien zur Pharmakokinetik des Indomethacins bei Erwachsenen

Autor/Jahr	T1/2	Vd (l/m²)	Cl (l/m²*h)
Hucker et al. 1966	20 min - 4 h	-	-
Hvidberg et al. 1971	90 min	-	-
Träger et al. 1972	1,53 - 1,73 h	-	-
Kunze et al. 1974	1,53 - 1,73 h	-	-
Alván et al. 1975	2,6 - 11,2 h (6,88)	10,2 - 47,1 (23,7)	1,32 - 3,27 (2,4)
Kaldestad et al. 1975	1,21 - 1,63 h	-	-
Adams et al. 1982	3,5 h	-	-
Düsing et al. 1983	0,65 h (α) 7,63 h (β)	-	-
Caillé et al. 1987	9,6 h	-	-
Oberbauer et al. 1993	2,4 - 3,2 h	8,7	1,4 - 2,4

Tabelle 14 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien zur Pharmakokinetik des Indomethacins bei Kindern

Autor/Jahr	T1/2	Vd (l/m²)	Cl (l/m²*h)
Olkkola et al. 1989	~ 6,0 h	45,9	5,7

Vergleicht man die Ergebnisse mit denen der Studien, die an einem Erwachsenenkollektiv und bei Kindern durchgeführt wurden, so lassen sich große Übereinstimmungen feststellen.

Fast deckungsgleich sind die Ergebnisse mit denen von Alván et al. (1975) für Verteilungsvolumen, Clearance und HWZ.

Bei zwei weiteren der vorliegenden Studien lag die Halbwertszeit des Indomethacins im Bereich von 3,5 - 7 Stunden (Adams et al. 1982, Düsing et al. 1983).

Andere Studien beschreiben mit 20 Minuten - 2 Stunden deutlich kürzere Halbwertszeiten (Hucker et al. 1966, Hvidberg et al. 1971, Träger et al. 1972, Kunze et al. 1974, Kaldestad et al. 1975).

Diese große Spannbreite der Halbwertszeiten lässt sich folgendermaßen erklären: die Autoren, die über eine sehr kurze Halbwertszeit berichten, haben nicht die volle β-Phase der Indomethacinelimination erfasst, da sie die Spiegelmessungen in einem zu kleinen Zeitintervall nach der letzten Dosisgabe durchführten. Kurze Halbwertszeiten von 1 - 2 Stunden spiegeln die α-Phase der Indomethacinelimination wieder.

Ein weiterer Grund für die sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten ist der nicht vorhersehbare enterohepatische Kreislauf, der bei jedem Individuum in unterschiedlichem Ausmaß stattfindet und die Länge der β-Phase der HWZ bestimmt (Alván et al. 1975, Kwan et al. 1976).

Die in dieser Studie ermittelte Clearance ist mit der von Alván nahezu deckungsgleich. Oberbauer et al. (1993), die die Pharmakokinetik bei jungen und alten Menschen vergleichend darstellen, beschreiben für junge Menschen ebenfalls ähnliche Werte.

Bezieht man die von Olkkola ermittelten Werte für Verteilungsvolumen und Clearance auf die Körperoberfläche, so kommt man zu einem Verteilungsvolumen von 45,9 l/m² und einer Clearance von 5,7 l/m²*h. Beide Werte sind damit etwa doppelt so hoch wie die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse. Es ergibt sich die gleiche HWZ von etwa 6 Stunden.

Bei der von Olkolla et al. (1989) ermittelten Clearance sollte man jedoch die große Spannbreite ihrer Ergebnisse beachten (1,44- 14,76 l/m²*h), die zu einer Standardabweichung vom Mittelwert von 3,06 l/m²*h führen.

Eine mögliche Erklärung für die in allen Arbeiten doch sehr unterschiedlichen Angaben für das Verteilungsvolumen mag auch die Untersuchung des Verteilungsvolumens unter verschiedenen Bedingungen sei, wie im Steady-state oder nach einmaliger Gabe.

Das Verteilungsvolumen wird unterschätzt, wenn die Messung der Indomethacinkonzentration im Serum zu schnell nach Gabe des Medikamentes durchgeführt wird. Die

β-Phase der Elimination wird dann nicht vollständig erfasst, was zu einem zu gering eingeschätzten Verteilungsvolumen führt (Olkolla et al. 1989). Das ist auch bei den Ergebnissen dieser Arbeit bezüglich des Verteilungsvolumens zu beachten, da die meisten Indomethacinspiegel etwa vier Stunden nach Medikamentengabe bestimmt wurden.
Insgesamt zeigt sich deutlich, dass die Pharmakokinetik des Indomethacin bei Kindern vergleichbar ist mit der Erwachsener.
Zu diesem Schluss kommen auch Olkkola et al. (1989), die beschreiben, dass die Pharmakokinetik von Indomethacin bei Kindern im Alter von einem Jahr mit der Erwachsener vergleichbar ist.

Große Unterschiede in der Pharmakokinetik zeigen sich jedoch im Vergleich der hier ermittelten Ergebnisse mit denen aus Studien bei Früh- und Neugeborenen:

Tabelle 15 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien zur Pharmakokinetik des Indomethacins bei Früh- und Neugeborenen

Autor/Jahr	T1/2	Vd (l/m²)	Cl (l/m²*h)
Kunze et al. 1974	15 h	-	-
Evans et al. 1979	11 - 20 h	-	-
Bianchetti et al. 1980	0,85 - 2,23 h (α) 30 - 90 h (β)	25,8	0,20
Bhat et al. 1980	0,39 h (α) 16 h (β)	10,8	0,51
Vert et al. 1980	0,4 h (α) 33,9 h (β)	10,5	0,23
Thalji et al. 1980	1,58 h (α) 20,7 h (β)	10,5	0,30
Friedman et al. 1982	19,0 h	-	-
Yeh et al. 1989	21,0 h	10,2	0,3
Weniger et al. 1989	-	6,9	0,12
Friedman et al. 1991	20,7 h	10,5	0,39
Wiest et al. 1991	-	8,4 - 10,8	0,08 - 0,23
Smyth et al. 2004	26,2 h	6,82	0,18
Al Za' abi et al. 2007	20 h	15,27	0,56

So sind die Halbwertszeiten in Studien bei Früh- und Neugeborenen um ein vielfaches länger. Sie reichen von 11 Stunden (Evans et al. 1979) bis zu 90 Stunden (Bianchetti et al. 1980). Die meisten Ergebnisse liegen jedoch im Bereich von 15 - 25 Stunden (Kunze et al. 1974, Evans et al. 1979, Bhat et al. 1980, Thalji et al. 1980, Yaffe et al. 1980, Friedman et al. 1982, Yeh et al. 1989, Smyth et al. 2004).
Damit ist die HWZ von Indomethacin beim Frühgeborenen 2 - 3 mal so lang wie beim Erwachsenen.
Das Verteilungsvolumen beträgt bei Früh- und Neugeborenen etwa die Hälfte des in der vorliegenden Arbeit ermittelten Verteilungsvolumens und liegt bei den meisten Studien im Bereich von 8 - 10,8 l/m² (Bhat et al. 1980, Thalji e al. 1980, Vert et al. 1980, Yeh et al. 1989, Wiest et al. 1991, Friedman et al 1991).
Etwas niedriger im Bereich von 6,82 - 6,9 l/m² liegen die Angaben von Weniger et al. (1989) und Smyth et al. (2004).
Ein deutlich höheres Verteilungsvolumen beschreiben al Za'abi et al. (2007) und Bianchetti et al. (1980) mit 15,27 - 25,75 l/m².
Auch hier können die Unterschiede wie bereits schon angeführt an unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten der Indomethacinspiegel liegen.
Zusammenfassend ist das Verteilungsvolumen bei Früh- und Neugeborenen etwa um die Hälfte geringer im Vergleich zu den hier ermittelten Ergebnissen.

Die Clearance von Indomethacin liegt bei den zu diesem Patientenkollektiv vorliegenden Studien im Bereich von 0,1 - 0,5 l/m²*h (Bianchetti et al. 1980, Bhat et al 1980, Vert et al. 1980, Thalji et al. 1980, Yeh et al. 1989, Weniger et al. 1989, Friedman et al. 1991, Wiest et al. 1991 Smyth et al. 2004, Al Za' abi et al. 2007). Somit ist die Clearance bei Früh- bzw. Neugeborenen 10 mal geringer, als bei Kindern aus dem Kollektiv der hier vorliegenden Arbeit. Ursache hierfür sind die noch nicht ausgereiften hepatischen und renalen Eliminationswege. Dabei fällt die Unreife der hepatischen mikrosomalen Enzyme und die eingeschränkte Glucuronidierungsfähigkeit der Leber besonders ins Gewicht, während die Unreife der Niere eine kleinere Rolle zu spielen scheint (Smyth et al. 2004).
Da der Reifungsprozess der Eliminationswege bei Frühgeborenen nicht einheitlich und in einer vorhersagbaren Geschwindigkeit vorangeht, sind die interindividuellen Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern in diesem Patientenkollektiv ebenfalls sehr groß.

4.2.4 Einfluss demographischer Parameter

Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität in der Pharmakokinetik des Indomethacins sollte mit Hilfe einer populationspharmakokinetischen Untersuchung zum einen die Pharmakokinetik des Indomethacins am kindlichen Kollektiv näher dargestellt werden und zum anderen sollten demographische Faktoren bestimmt werden, die die interindividuellen Unterschiede in der Pharmakokinetik näher erklären.
Der Einfluss der demographischer Parameter Körpergewicht, Größe, Köperoberfläche, Alter, Geschlecht, Kreatinin- und Gesamteiweißkonzentration im Serum auf die Clearance und das Verteilungsvolumen von Indomethacin wurde untersucht. Anhand von verschiedenen Diagnostikgraphen konnte der Einfluss von Körpergewicht, Größe, Körperoberfläche, Alter und Höhe der Kreatininkonzentration auf die Pharmakokinetik gezeigt werden. Die Einführung dieser Parameter in das pharmakokinetische Modell führte zu einer unterschiedlich ausgeprägten Verbesserung des Modells, was anhand des Abfallens der Objektivierungsfunktion validiert werden konnte.
Den größten Einfluss auf die Pharmakokinetik des Indomethacins hat die Köperausdehnung des Patienten. Sowohl die Einführung von Körpergröße, Körpergewicht als auch der Körperoberfläche in das Modell führte zu einer deutlich besseren Vorhersage des Konzentrations-Zeitverlaufes des Indomethacins durch das pharmakokinetische Modell. Hier erwies sich die Einführung der Körperoberfläche als besonders geeignet, da sie sowohl Köpergröße als auch Körpergewicht in sich vereint und sie zu einem sehr einfachen Modell führte, welches auch in der klinischen Praxis problemlos anwendbar ist.
TVCL=THETA(2)*BSA
TVV=THETA(3)*BSA

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit berichten Olkkola et al. (1989) in ihrer Studie zur Pharmakokinetik von Indomethacin bei Kindern, dass keiner der pharmakokinetischen Parameter mit der Körperoberfläche oder dem Körpergewicht korreliert. Allerdings sollte man hierbei beachten, dass die Spannbreite der Körpergewichte der in der Studie eingeschlossenen Kinder bei Olkolla et al. (1989) deutlich geringer ist als in der hier vorliegenden Arbeit, nämlich 8,1 kg bis 17,4 kg versus 3,0 bis 70,3 kg.

In ihrer Studie, die bei Frühgeborenen durchgeführt wurde, kommen auch Weniger et al. (1989) zu dem Ergebnis, dass es keine Korrelation der pharmakokinetischen Parameter mit dem Körpergewicht gibt.
Wiest et al. (1991) und Al Za' abi et al. (2007) zeigten jedoch an einem vergleichbaren Patientenkollektiv, dass sowohl die Clearance als auch das Verteilungsvolumen vom Körpergewicht beeinflusst wird.
In Studien, die zur Frühgeborenen- und Neugeborenenperiode vorliegen, konnte ein Einfluss des Gestationsalters bzw. postnatalen Alters auf die Plasmaclearance von Indomethacin gezeigt werden (Evans et al.1997, Thalji et al. 1980, Yaffe et al. 1980, Brash et al. 1981, Yeh et al. 1989, Friedman et al. 1991).
Smyth et al. (2004) fanden eine Korrelation zwischen postnatalem Alter und der Clearance bzw. des Verteilungsvolumens.
Nach anderen Studien liegt eine gute Korrelation zwischen dem Gestationsalter bzw. postnatalem Alter und der Halbwertszeit des Indomethacins vor (Bhat et al. 1980, Vert et al. 1980, Friedman et al. 1982). Verschiedene Studien berichten, dass die HWZ mit zunehmendem Gestationsalter abnimmt (Evans et al. 1979, Bhat et al. 1980, Vert et al. 1980). Jedoch wird in der Mehrzahl der Studien eher eine Korrelation zwischen HWZ und postnatalem Alter propagiert (Thalji et al.1980, Yaffe et al. 1980, Brash et al. 1981, Friedman et al. 1982, Yeh et al. 1989, Friedman et al. 1991, Wiest et al. 1991, Smyth et al. 2004).
Weniger et al. (1989) beschreiben, dass es keine Korrelation der pharmakokinetischen Parameter mit dem Gestationsalter gibt.
Die Höhe des Kreatinins im Serum scheint die Pharmakokinetik nur indirekt über seine positive Korrelation zur Körpergröße und Körpergewicht beeinflussen. Insgesamt war der Einfluss im Vergleich zu den anderen Parametern auch nur sehr schwach ausgeprägt. Um den wirklichen Einfluss der Höhe des Serumkreatinins zu untersuchen, hätten mehrere Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion in die Studie aufgenommen werden müssen. Da etwa 25% des applizierten Indomethacins renal eliminiert werden, ist erst bei deutlich eingeschränkter Kreatinin-Clearance auch die renale Ausscheidung von Indomethacin vermindert (Kunze et al. 1974). Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten hatten allesamt eine Nierenfunktion im Normbereich mit maximalen Kreatininwerten von 1,15 mg/dl. Somit waren keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik zu erwarten.
Der Proteingehalt im Serum hat in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Indomethacins. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass keiner der

Patienten der Studie eine deutliche Hypoproteinämie aufwies. Wäre dies bei mehreren Patienten der Studie der Fall gewesen, so hätte man eventuell eine Beeinflussung der Pharmakokinetik feststellen können, da Indomethacin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden wird (Hucker et al. 1966, Hvidberg et al. 1971).

4.2.5 Interindividuelle Variabilität und intraindividuelle Variabilität

Das Ziel der vorliegenden Arbeit sollte sein, verschiedene individuelle Faktoren zu identifizieren, welche die Pharmakokinetik des Indomethacins beeinflussen und eventuell die große interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik zwischen den einzelnen Patienten näher erklären. Wie erwartet zeigte das Grundmodell ohne Einführung weiterer Covariablen eine große interindividuelle Variabilität. So betrug der CV für die durch das Grundmodell berechnete Clearance 64% und für das berechnete Verteilungsvolumen 57%.

Die Einführung der Covariable BSA führte dazu, dass der Konzentrationszeitverlauf des Indomethacins bei dem vorliegenden Patientenkollektiv exakter vorausgesagt werden konnte. Ein Teil der interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik des Indomethacins wird somit durch die unterschiedliche Körperoberfläche erklärt. Nach Einbeziehung der BSA in das Grundmodell betrug der CV für die Clearance 42% und für das Verteilungsvolumen 36%. CL und V können also nach Einbeziehung der BSA in das pharmakokinetische Modell mit einer höheren Präzision vorhergesagt werden.

Es bleibt aber immer noch eine auch durch das erweiterte Modell unerklärte interindividuelle Variabilität bestehen.

Es besteht ebenfalls noch eine große intraindividuelle Variabilität (CV 69%). Dies ist auf durch das Modell nicht erklärbare Faktoren zurückzuführen, wie in einer nicht exakten Zeitangabe, zu der die Medikamenteneinnahme oder die Spiegelmessung stattgefunden hat, oder in einer nicht exakten Spiegelmessung selbst. Auch können Complianceprobleme seitens des Patienten Ungenauigkeiten geführt haben, welche die auch nach der Erweiterung des Grundmodells fortbestehende große intraindividuelle Variabilität erklären könnten. Eine ganz entscheidende Rolle spielt auch die Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, bei der Daten aus dem klinischen Alltag erhoben wurden. Daher kann schon das Studiendesign niemals so exakt sein, wie bei einer prospektiv durchgeführten pharmakokinetischen Studie im klassischen Sinn. Ungünstig ist somit hier sicherlich auch die nicht gleichmäßige

Verteilung der Zeitpunkte, zu denen die Spiegelmessung stattgefunden hat. So wurden die Mehrzahl der Spiegel vier Stunden nach Medikamenteneinnahme bestimmt.
Auch wirkt sich die große Alters- (3 Monate bis 20 Jahre) und Gewichtspannbreite (3,0 kg bis 70,3 kg) der in der Studie eingeschlossenen Patienten negativ auf die Güte ihrer Aussage aus.
Dennoch wurde deutlich, dass mit Hilfe der BSA die Pharmakokinetik des Indomethacins exakter beschrieben werden kann. Es ist also sinnvoll, sie in die Dosisfindung mit einzubeziehen, da sie die große Variabilität der Pharmakokinetik des Indomethacins im kindlichen Kollektiv zumindest zu einem Teil erklärt.

4.2.6 Vergleich mit den anderen vorliegenden populationspharmakokinetischen Studien zu Indomethacin

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Arbeiten zur Pharmakokinetik des Indomethacins, die mit Hilfe der Computersoftware NONMEM durchgeführt wurden, hinsichtlich der Güte der Berechnungen, so zeigt sich, dass selbst die prospektiv durchgeführten Arbeiten von Smyth et al. (2004) und Al Za' abi et al. (2007) noch hohe Restvariabilitäten in der Vorhersage des Konzentrationszeitverlaufes des Indomethacins aufweisen. Auch liegt die CV für die CL und das V im Bereich und zum Teil auch über den in dieser Arbeit bestimmten Werten (Wiest et al. 1991, Al Za' abi et al 2007).

Tabelle 16 Vergleich mit anderen populationspharmakokinetischen Studien

	V (l/m²) (CV%)	CL (l/m²*h) (CV%)	T ½ (h)	Restvariabilität
Eigene Ergebnisse	23,6 (36)	2,67 (42)	6,0	69 %
Wiest et al. 1991	8,4 - 10,8 (28)	0,078 - 0,225 (77)		19 %
Smyth et al. 2004	6,81 (21)	0,18 (41)	25,9	82 %
Al Za' abi et al. 2007	15,27 (45,4)	0,57 (57,7)	20,0	45,4 %

4.2.7 Dosisfindung

Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Variabilität in der Pharmakokinetik des Indomethacins ist eine suffiziente Überwachung der Therapie notwendig. Diese umfasst die Bestimmung der Indomethacin-Spiegel im Serum, die Bestimmung der Prostaglandin-Ausscheidung im Urin, sowie die Messung der Renin-Aktivität im Plasma.
Dank des mit populationspharmakokinetischer Methodik entwickelten Modells und der daraus berechenbaren pharmakokinetischen Parameter ist es nun möglich, die etwa notwendige Indomethacin-Dosis zu bestimmen, die für eine gewünschte Plasmakonzentration des Medikamentes verabreicht werden muss. Dies führt zu einem erleichterten Drug-Monitoring.
Kennt man den Zielbereich der gewünschten Plasmakonzentration (C_{upper}, C_{lower}), kann man anhand der pharmakokinetischen Kenngrößen Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit die notwendige Dosis (D) für ein bestimmtes Intervall (τ) bestimmen:
$C = D/ CL* \tau$

Dies wäre für die erhobenen Daten eine Indomethacin-Dosis von etwa 20 mg/m² bei 8-stündlicher Gabe und von etwa 30 mg/m² bei 12-stündlicher Gabe für eine durchschnittliche Konzentration von ≈ 1000µg/l, sowie Peak- und Tal-Konzentrationen zwischen 2000 und 500 µg/ml. Die so ermittelten Werte sind natürlich nur eine Annäherung, da große inter- und intraindividuelle Variabilitäten bestehen bleiben.
Die Dosierungsempfehlungen für Indomethacin bei Kindern mit HPS/aBS liegen etwa bei etwa 0,3 - 7 mg/kg/d, entsprechend 9 - 210 mg/m²/d (Seyberth et al. 1998). Allein an der großen Spannbreite der Dosisempfehlung kann man schon die großen interindividuellen Unterschiede in der Pharmakokinetik des Indomethacins erkennen. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Dosierungsempfehlung liegt mit 60 mg/kg/d im mittleren Bereich. Vergleicht man das Ergebnis mit Angaben zur Dosierungsempfehlung in gängigen Therapiehandbüchern der Pädiatrie, die eine Dosierung von 1 - 2 mg/kg/d, entsprechend 30 - 60 mg/m²/d vorschlagen (Reinhardt 2003), so sollte nach der hier gewonnenen Erkenntnis eher die höhere Dosierung gewählt werden.

4.2.8 Ausblick in die Zukunft

Das Studiendesign wäre zu optimieren, wenn zukünftige populationspharmakokinetische Studien prospektiv durchgeführt würden. Die Zeitpunkte der Spiegelmessung des Medikamentes könnte exakt geplant werden, was sicherlich die Güte des entwickelten pharmakokinetischen Modells sehr verbessern würde.
Auch besteht die Möglichkeit eine pharmakokinetische Studie mit einer pharmakodynamischen Studie zu kombinieren. In dem hier vorliegenden Fall, hätte man diejenige Indomethacin-Konzentration bestimmen können, die zu einer optimalen Suppression der Prostaglandinproduktion der Niere führt.
Es wurde versucht dies im Rahmen dieser Untersuchung zu realisieren. Es wurden während des stationären Aufenthaltes der an HPS/a BS erkrankten Kinder auch die Prostaglandinspiegel im Urin bestimmt. Allerdings war die Dokumentation der Abnahmezeitpunkte der Prostaglandinspiegel und auch der Medikamenteneinnahme für ein PK/PD-Modeling nicht exakt genug.
Dies wäre ebenfalls eher durch eine prospektive Studie zu erreichen mit einem exakteren Studiendesign, um entsprechend valide Aussagen zu erhalten.

Zusammenfassung

Da es wenige fundierte populationspharmakokinetische Studien zu Indomethacin insgesamt und nur eine bei Kindern gibt, sollte in der hier vorliegenden Arbeit die Populationspharmakokinetik von Indomethacin bei Kindern mit Salzverlusttubulopathien näher untersucht werden. Aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede in der Pharmakokinetik des Indomethacins bieten sich populationspharmakokinetische Methoden besonders an.

Zur populationspharmakokinetischen Auswertung der vorliegenden Patientendaten wurde das Software-Programm NONMEM verwendet. Als Strukturmodell war ein 1-Kompartiment-Modell mit Absorption erster Ordnung zur Beschreibung der Pharmakokinetik des Indomethacins am geeignetsten. Dabei wurde die Absorptionskonstante ka mit 1,5 h-1 festgesetzt. Dieser Wert wurde aus der Literatur (Oberbauer et al. 1993) entnommen. Als pharmakokinetische Parameter wurden die Clearance (CL) und das Verteilungsvolumen (V) von Indomethacin bestimmt.

Zur Beschreibung sowohl der CL als auch des V wurde die Covariable Körperoberfläche (BSA) in das Modell integriert. Daraus ergab sich eine deutlich bessere Modellanpassung, was anhand der Objektivierungsfunktion und Diagnostikgraphiken zur Güte der Anpassung gezeigt wurde. Der Konzentrationszeitverlauf des Indomethacins konnte deutlich exakter durch das Modell vorhergesagt werden als ohne Integration dieser zusätzlichen Covariable.

Die Covariable BSA erscheint besonders geeignet, da sie die Körpergröße (HT) und das Körpergewicht (WT) miteinander vereint, für die beide ein Einfluss auf die Pharmakokinetik des Indomethacins nachgewiesen werden konnte.

Für andere demographische Faktoren der Patienten, wie Geschlecht, Gesamtproteinkonzentration im Serum oder Nierenfunktion konnte kein Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter nachgewiesen werden.

Die Integration des Körpergewichts (WT) nach dem von Holford propagierten Modell führte zu keiner besseren Beschreibung der Pharmakokinetik des Indomethacins gegenüber dem BSA-Modell.

Auch die Integration einer IOV in das BSA-Modell führte zu keiner Verbesserung des pharmakokinetischen Modells.

Als statistisches Modell zur Beschreibung interindividuellen Variabilität (η) in den Modellparametern wurde das so genannte exponentielle Fehlermodell verwendet und für die intraindividuelle Variabilität (ε) das proportionale Fehlermodell.

Aus dem so entwickelten pharmakokinetischen Modell ließen sich folgende Werte für die Clearance und das Verteilungsvolumen, sowie der HWZ des Indomethacins berechnen:

CL= 2,67 (l/m²*h)
V = 23,6 (l/m²)
t1/2 = 6,0 Stunden

Nach Berechnung des Coefficient of variation (CV) kann die Clearance durch das pharmakokinetische Modell mit einer Präzision von 58 % vorhergesagt werden. Für das Verteilungsvolumen ergibt sich eine Präzision von 64 %. Es bleibt also weiterhin noch eine interindividuelle Variabilität bestehen, welche durch das Modell nicht näher erklärt werden kann. Der CV für die intraindividuelle Variabilität beträgt 69 %. Das bedeutet, dass die Indomethacinkonzentrationen mit einer Präzision von 31% durch das pharmakokinetische Modell vorhergesagt werden können.
Dennoch sind die Ergebnisse mit denen in vorhergehenden Studien ermittelten vergleichbar, was nach Durchsicht der Literatur zur Pharmakokinetik des Indomethacins gezeigt werden konnte.
Es ist sinnvoll, sie in die Überlegungen zur richtigen Dosisfindung im klinischen Alltag heranzuziehen.
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass populationspharmakokinetische Modelle sehr geeignet sind, um pharmakokinetische Studien durchzuführen, da sie bei geringerem Aufwand und deutlich patientenschonenderem Umgang ähnlich valide Ergebnisse, wie klassische pharmakokinetische Studien liefern. Gerade auch im Hinblick auf die neue Arzneimittelverordnung eignet sich die Populationspharmakokinetik den neuen Anforderungen gerecht zu werden und somit zur Arzneimittelsicherheit im kindlichen Kollektiv beizutragen.

Quellenangaben

Adams KRH, Halliday LDC, Sibeon RG, Baber N, Littler T, Orme MLE: A clinical and phrmaokinetic study of indomethacin in standard and slow release formulations.
Br J Clin Phramac 1982;14:286-289

Alcorn J, McNamara PJ: Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants Part I.
Clin Pharmacokinet 2002;41(12):959-998

Alván G, Orme M, Bertilsson L, Ekstrand R, Palmér L: Pharmacokinetics of indomethacin.
Clin Pharmacol Ther 1975;18(3):364-373

Al Za'abi M, Donovan T, Tudehope D, Woodgate P, Collie LA, Charles B: Orograstric and intravenous indomethacin administration to very premature neonates with patent ductus arteriosus: population pharmacokinetics, absolute biovailability, and treatment outcome.
Ther Drug Monit. 2007 Dec;29(6):807-14

Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterström R: Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants.
Acta Paediatr Scand 1981;70:183-187

Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC, Diller E: hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis.
Am J Med 1962;62:811-828

Besunder JB, Reed MD, BlumerJL: Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I).
Clin Pharmacokinet 1988;14:189-216

Bétend B, David L, Vincent M, Hermier M, François R: Successful indomethacin treatment of two paediatric patients with severe tubulopthies.
Helv Paediat Acta 1979;34: 339-344

Bhat R, Vidyasagar D, Fisher E, Hastreiter A, Ramirez JL, Burns L, Evans M: Pharmacokinetics of oral and intravenous indomethacin in preterm infants.
Dev Pharmcol Ther 1980;1:101-110

Bianchetti G, Monin P, Marchal F, Dubruc C, Boutroy MJ, Morselli PL, Vert P: Pharmacokinetics of indomethacin in the premature infant.
Dev Pharmcol Ther 1980;1:111-124

Breyer MD, Jocobson HR, Davis LS, Breyer RM: In situ hybridization and localisation of mRNA for the rabbit prostaglandin EP3 receptor.
Kidney Int 1993; 43: 1372-1378

Brash AR, Hickey DE, Graham TP, Stahlman MT, Oates JA, Cotton RB: pharmacokinetics of indomethacin in the neonate.
N Engl J Med 1981;305:67-72

Bücheler R, Schwab M, Mörike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Schwoerer P, et al.: Off lable prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study.
BMJ 2002;324:1311-1312

Caillé G, Du Souich P, Gervais P, Besner JG: Single dose pharmacokinetics of ketoprofen, indomethacin, and naproxen taken alone or with sucralfate.
Biopharm Drug Dispos 1987;8:173-183

Conroy S, Choonara I, Impiccaitore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al.
Survey of inlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries.
BMJ 2000;320:97-82

Culpepper RM, Andreoli TE: Interactions among prostaglandin E2 antidiuretic hormone and cyclic adenosine monophosphate in modulating Cl absorption in single mouse medullary thick ascending limbs of henle.
J Clin Invest 1983;71:1588-1591

Dillon MJ, Shah V, Mitchell MD: Bartter´s syndrome: 10 cases in childhood: Results of long-term indomethacin therapy.
QJM 1979;New Series XLVIII, 191:429-446

Dorne JL, Walton K, Renwick AG: Human variability in glucuronidation in relation to uncertainty factors for risk assessment.
Food Chem Toxicol 2001;39(12):1153-73

Düsing R, Dittrich P, Kukovetz WR, Lehmann K, Kramer HJ: Indometacin-Kinetik und Urinausscheidung von Prostaglandin E2 nach oraler Gabe verschiedener Indometacin-Darreichungsformen.
Z Rheumatol 1983;42:235-241

Duggan DE, Hogans AF, Kwan KC, McMahon FG: The metabolism of indomethacin in man.
J Pharmacol Exp Ther 1972; 181(3):563-575

Eeg-Olofsson O, Malmros I, Elwin CE, Steen B: Convulsions in a breast-fed infant after maternal indomethacin.
Lancet 1978;2:215

Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO: Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults.
Eur J Clin Pharmacol 1971;3:189-193

Evans MA, Bhat R, Vidyasagar D, Vadapalli M, Fisher E, Hastreiter A: Gestional age and indomethacin elimination in the neonate.
Clin Pharmacol Ther 1979;26(6): 746-751

Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE: pharmacological closure of patent ductus arteriosus in the premature infant.
N Engl J Med 1976;295:526-529

Friedman CA, Parks BR, Rawson JE, Serwer GA, Anderson AW: Indomethacin in the prterm infant with a patent ductus arteriosus: Relationship between plasma concentration an ductus closure.
Dev Pharmacol Ther 1982;4:37-46

Friedman CA, Temple DM, Wender DF, Parks BR: Metabolism and diposition of indomethacin in preterm infants.
Dev Pharmacol Ther 1991;17:1-7

Friis-Hansen B: Body composition during growth: In vivo measurements ans biochemival data correlated to differential anatomical growth.
Pediatrics 1971;47:264-274

Gibbs JP, Murray G, Risler L, Chien JY, Dev R, Slattery JT: Age dependent tetrahydrothiophenium ion formation in young children an adults receiving high-dose busulfan.
Cancer Res 1997;57:5509-5516

Giebisch G: Renal potassium transport: mechanism and regulation.
Am J Physiol 1998;274:817-833
Friedman PA, Gesek FA: Calcium transport in renal epithelial cells.
Am J Physiol 1993;264:F181-198

Gill JR: Bartter´s syndome: a disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis.
Am J Med 1976;61:43-51

Gill D: Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP).
Eur J Pediatr 2004;163: 53-57

Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, Smolenski S, Goble R: Evaluation of child/adult pharmacokinetic diffrences from a database derived from the therapeutic drug literature.
Toxicological Science 2002;66:185-200

Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B: Pediatric pharmacokinetic data: Implications for environmental risk assessment for children.
Pediatrics 2004;113(4):973-983

Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG: A new familiar disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia.
Trans Assoc Am Pysicans 1966;79:221-235

Goodman and Gilman´s: The pharmacological basis of therapeutics.
9.Edition 1996

Greger R, Heidland A: Action and clinical use of diuretics.
Oxford Textbook of Clinical Nephrology 2nd edition Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998:2679-2706

Greger R: Ion transport mechanisms in the thick ascending limb of Henle´s loop of mammalian nephron.
Physiol Rev 1985;65:760-797

Haddad S, Restieri C, Krishnan K: Characterization of age.related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans.
J Toxicol Environ Health A 2001;64(6):453-464

Hattis D, Ginsberg G, Sonawane B, Smolenski S, Russ A, Kozlak M, Goble R:
Differences in pharmacokinetics between children and Adults-II. Children´s variability an drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling.
Risk Anal 2003;23:117-142

Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition prostaglandin synthesis.
N Engl J Med 1976;295:530-533

Holford N: A Size Standard for Pharmacokinetics
Clin Pharmacokinet 1996 May;30(5):329-332

Hucker HB, Zacchei AG, Cox SV, Brodie DA, Cantwell NHR: Studies on the aborption, distribution and excretion of indomethacin in various species.
J Pharmacol Exp Ther 1966;153(2):237-249

Hvidberg E, Lausen HH, Jansen JA: Indomethacin: Plasma concentrations and protein binding in man.
Eur J Clin Pharmacol 1972;4:119-124

International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes, consisting of: Károlyi L, Konrad M, Köckerling A, et al.: Mutations in the gene incoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity.
Hum Mol Genet 1997;6:17-26

Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC, Kömhoff M, Peters M, Waldegger S, Seyberth HW: Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 2005; 288:782-795

Kaldestad E, Hansen T, Brath HK: Interaction of indomethacin and acetylsalicylic acid as shown by the serum concentrations of indomethacin an salicylate.
Eur J Clin Pharmacol 1975;9:199-207

Karlsson MO, Sheiner LB: The importance of modeling interoccasion variability in populationpharmacokinetic analyses.
J Pharmacokinet Biopharm. 1993 Dec;21(6):735-50.

Köckerling A, Reinalter S, Seyberth HW: Impaired response to furosemid in hyperprostaglandin E syndrome: Evidence for a tubular defect in th loop of Henle.
J Pediatr 1996;129:519-28

Kömhoff M, Jeck N, Seyberth HW Gröne H, Nüsing RM, Breyer MD: Cyclooxigenase-2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-like syndrome.
Kidney Int 2000;58:2420-2424

Konrad M, Leonhardt A, Hensen P, Seyberth HW, Köckerling A: Prenatal and postnatal management of hyperprostaglandin E syndrom after genetic diagnosis from amniocytes.
Pediatr 1999;103:678-683

Kunze M, Stein G, Kunze E, Traeger A: Zur Pharmakokinetik von Indomethacin in Abhängigkeit von Lebensalter, bei Patienten mit Gallenverschluss, Nierenfunktionseinschränkung und Unverträglichkeitserscheinungen.
Dtsch Geswesen 1974;29:351-353

Kurz H, Michels H, Stickel HH: Differences in the binding of drugs to plasma proteins from newborn and adult man.
Eur J Clin Pharmacol 1977;11:469-472

Kwan KC, Breault GO, Umbenhauer ER, McMahon FG, Duggan DE: Kinetics of indomethacin absorption, elimination and enterohepatic circulation in man.
J of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1976;4(3):255-280

Lang F, Rehwald W: Potassium channels in renal epithelial transport regulation.
Physiol Rev 1992;72:1-32

Leonhardt A, Timmermanns G, Roth B, Seyberth HW: calicium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome.
J Pediatr 1992;120:546-554

Littlewood JM, Lee MR, Meadow SR: Treatment of childhood Bartter´s syndrome with indomethacin.
The Lancet 1976/II:795

Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF: Neonatal Bartter syndrome-use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure.
Pediatr Nephrol 1996;10:756-758

Marlow N, Chiswick: Neonatal Bartter´s syndome , indomethacin and necrotising enterocolitis.
Acta Paediatr Scand 1982; 71: 1031-1032

McElnay JC, Passmore AP, Crawford VLS, McConnell JG, Taylor IC, Walker FS: Steady state pharmacokinetic profile of indomethacin in elderly patients and young volunteers.
Eur J Clin Pharmacol 1992;43:77-80

Morselli PL: Clinical Pharmacokinetics in Neonates.
Clin Pharmacokinet 1976;1:81-98

Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L: Clinical pharmacokinetics in newborns and infants: age related differences and therapeutic implications.
Clin Pharmacokinet 1980;5:485-527

Murry DJ, Crom WR, Reddick WE, Bhargava R, Evans WE: Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents.
Drug Metab Dispos 1995;23(10):1110-1116

Norcross BM: Treatment of connective tissue diseases with an new non-steroidal compound.
Arthritis and Rheumatism 1963;6:290

Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K:Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly.
Clin Pharmacokinet 1993;24(5):428-434

Olkolla KT, Maunuksela EL, Korpela R: Pharmacokinetics of postoperative intravenous indomethacin in children.
Pharmacol Toxicol 1989;65:157-160

Peters M, Jeck Nikola, Reinalter S, Leonhardt A, Tönshoff B, Klaus G, Konrad M, Seyberth HW: Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies.
Am J Med 2002;112:183-190

Rane A, Oelz O, Frolich JC, Seyberth HW, Sweetman BJ, Watson JT, Wilkinson GR, Oates JA: Relation between plasma concentration of indomethacin and ist effect on prostaglandin synthesis and platelet aggregation in man.
Clin Pharmacol Ther 1978;23(6):658-668

Reinalter SC, Gröne HJ, Konrad M, Seyberth HW, Klaus G: Evaluation of long-term treatment with indomethacin in the hereditary hpokalemic salt-losing tubulopathies.
J Pediatr 2001;139:398-406

Reinalter S, Jeck N, Brochhausen C, Watzer B, Nüsing RM, Seyberth HW, Kömhoff M: Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome.
Kidney Int 2002;62:253-260

Reinhardt: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter, 7. Auflage 2003, Springer-Verlag.

Renwick AG, Dorne JL, Walton K: An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children.
Regul Toxicol Pharmacol 2000;31:286-296

Rothermich NO: Indomethacin: A new pharmacologic approach to the management of rheumatoid disease.
Arthritis and Rheumatism 1963;6:295

Routledge PA: Pharmacokinetics in children.
J Antimicrob Chemother 1994;34:19-24

Samara E, Granneman: Role of Population Pharamcokinetics in Drug Development. A Pharmaceutical Industry Perspective
Clin Pharmacokinet 1997 Apr: 32 (4): 294-312

Schlöndorff D, Ardaillou R: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney.
Kidney Int 1986;29:108-119

Seidel C, Reinalter SC, Seyberth HW, Schärer K: Prepubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome.
Pediatr Nephrol 1995;9:723-728

Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, Kühl PG, Mehls O, Schärer K: Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: A hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from bartter syndrome.
J Pediatr 1985;107:694-701

Seyberth HW, Soergel M, Köckerling A: Hypokalaemic tubular disorders: the hyperprostaglandin E syndrome and Gitelman-Bartter syndrome.
Oxford Textbook of Clinical Nephrology 2nd edition Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998:1085-1093

Seyberth HW: An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes.
Nat Clin Pract Nephrol. 2008 Oct;4(10):560-7

Shen TY, Windholz, TB, Rosegoy A, Witzel BE, Wilson AN, Willet JD, Holtz WJ, Ellis RL, Mattzuk AR, Lucas S, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory agents.
J of the American Chemical Society 1963;85:488-489

Sheiner LB, Beal SL: Evaluation of methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data.
J Pharmacokinet Biopharm. 1980 Dec;8(6):553-71

Sheiner LB, Boeckmann AJ: NONMEM Users Guide- Part V,
November 1994, San Francisco California

Shen TY: Synthesis and biological activity of some indomethacin analogs.
In: Garattini and Dukes (Eds) international Symposium of Non-steroidal anti-inflammatory drugs,pp.13-20 (International Congress Series No.82. Amsterdam 1965)

Simon D, Nelson-Williams C, Bia M, et al.: Gitelman´s variant of Bartter syndrome, inhrited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter.
Nature Genet 1996;12:24-30

Simon DB, Karet FE, Di Pietro A, Sanjad SA, Lifton RP: Bartter´s syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2.
Nature Genet 1996;13:183-188

Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, et al.:Genetic heterogeneity of Bartter´s syndrome revealed by mutations in the K channel, ROMK.
Nature Genet 1996;14:152-156

Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, et al.: Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter´s syndrome type III.
Nat Genet 1997;17:171-178

Skellern GG, Salole EG: A high-speed liquid chromatographic analysis of indomethacin in plasma.
Journal of Chromatography 1975; 114: 483-485

Smyth JM, Collier PS, Darwish M, Millership JS, Halliday HL, Petersen S, McElnay JC: Intravenous indometacin in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. A population pharmacokinetic study.
Br J Clin Pharmacol. 2004 Sep;58(3):249-58.

Stein JH: The pathogenetic spectrum of Bartter´s syndrome.
Kidney Int 1985;28:85-93

Stewart CF, Hampton EM: Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients.
Clin Pharm 1987;6:548-564

Stokes JB: Effet of prostaglandin E2 on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of henle.
J Clin Invest 1979;64:495-502

Strolin Benedetti M, Baltes EL: Drug metablism and disposition in children.
Fundamental and clinical pharmacology 2003;17:281-299

Thalji AA, Carr I, Yeh TF, Raval D, Luken JA, Pildes RS: Pharmacokinetics of intravnously administred indomethacin in premature infants.
J Pediatr 1980;97(6):995-1000

Traeger A, Kunze M, Stein G, Ankermann H: Zur Pharmakokinetik von Indomethacin bei alten Menschen.
Z Alternsforsch 1973;27(2):151-155

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry. General Considerations for Pedaitric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products 1998

Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.
Nature New Biology 1971;231:232-235

Vane JR, Botting RM: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs.
Inflamm Res 1995;44:1-10

Vane JR, Botting RM: Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Am J Med 1998;104(3A):2S-7S

Vebesselt R, Tjandramaga TB, Mullie A, De Schepper PJ, Cook T, Derouwaux C, Kramp R, Hwang S: Comparative multiple dose kinetics of two formulations of indomethacin.
Eur J Clin Pharmacol 1983;24:563-568

Verberckmoes R, Van Damme B, Clement J, Amery A, Michielsen P: Bartter´s syndrome with hyperplasia of renomeullary cells: Successful treatment with inomethacin.
Kidney Int 1976;9:302-307

Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel

Vert P, Bianchetti G, Marchal, Momin P, Morselli PL: Effectivness and pharmacokinetics of indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus.
Eur J Clin Pharmacol 1980;18:83-88

Vozeh S, Katz G, Steiner V, Follath F: Population pharmacokinetic parameters in patients treated with oral mexiletine.
Eur J Clin Pharmacol. 1982;23(5):445-51.

Weniger M, Polak A, Salzer-Muhar U, Vergesslich KA, Salzer HR: Pharmacokinetics of intra-arterial indomethacin treatment for patent ductus arterious.
Eur J Pediatr 1989;149:138-140

Wiest DB, Pinson JB, Gal PS, Brundage RC, Schall S, Ransom JL, Weaver RL, Purohit D, Brown Y: Population pharmacokinetics of intravenous indomethacin in neonates with symptomatic patent ductus arteriosus.
Clin Pharmacol Ther. 1991 May;49(5):550-7

Yaffe SJ, Juchau MR: Perinatal pharmacology.
Ann Rev Pharmacol Toxicol 1974;14:219-238

Yaffe SJ, Freidman F, Rogers D, Lang P, Ragni M, Saccar C: The disposition of indomethacin in preterm babies.
J Pediatr 1980;97(6):1001-1006

Yeh TF, Achanti B, Patel H, Pildes RS: Indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus-determination of therapeutic plasma levels.
Dev Pharmacol Ther 1989;12:169-178

Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I: Inhibition of human premature labor by indomethacin.
J of Obstetrics and Gynecology 1974;44:787-792

Veröffentlichungen

Vortrag und Poster: Treffen der European Society of Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology (ESDP) 16. - 20. Juni 2004 Marburg/Lahn

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Vogel
Vorname:	Kathrin
Geburtsdatum:	04.11.1978
Familienstand:	ledig
Eltern:	Angelika Vogel und Klaus Vogel

Ausbildung:

Juni 1998	Abitur an der Stiftsschule St. Johann Amöneburg
Juli - Dezember 1998	Freiwilligendienst in einem Sozialprojekt für Straßenkinder in Bolivien
1999-2006	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
28.03.2001	Physikum/ ärztliche Vorprüfung
21.03.2002	Erstes Staatsexamen
06.09.2004	Zweites Staatsexamen
April 2005 - März 2006	Praktisches Jahr in der chirurgischen Abteilung des Hospital San Bernardo in Salta/ Argentinien, sowie in der Klinik für Innere Medizin und in der Kinderklinik des Klinikums Kassel
23.05.2006	Drittes Staatsexamen
September 2006 - März 2008	Assistenzärztin im Kinderkrankrankenhaus Park Schönfeld in Kassel
Seit April 2008	Assistenzärztin in der Cnopf´schen Kinderklinik in Nürnberg

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg
Arnold, Bach, Barth, Baum, Becker, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Gemsa, Geus, Görg, Gotzen, Griss, Happle, Hesse, Hofmann, Jungclas, Kern, Klenk, Koolman, Krieg, Kretschmer, Kroll, Lang, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Richter, Röhm, Renz, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Seyberth, Steiniger, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

in Salta/ Argentinien
Arias, Llaya

in Kassel
Faß, Neuzner, Tegtmeyer, Tryba

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. W. Seyberth für die Annahme als Doktorandin und die gute Betreuung.
Dr. med. Joachim Jüttner danke ich für die Bereitstellung des Themas, die Einführung in die theoretischen Grundlagen und seine großartige Unterstützung und vor allem für seine Geduld mit mir. Bei der Durchführung der pharmakokinetischen Berechnungen und der Bearbeitung des Manuskripts beriet er mich in allen Bereichen.
Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. A. Leonhardt, der die Betreuung dieser Arbeit übernahm, nachdem Dr. med. J. Jüttner die Kinderklinik in Marburg verlassen hatte.
Zum Schluss danke ich meinen Arbeitskollegen aus der Cnopf´schen Kinderklinik, die mich beim Schreiben dieser Arbeit unterstützt haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Populationspharmakokinetik von Indomethacin bei Kindern mit Salzverlusttubulopathien“ in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. Rolf F. Meier mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. H.W. Seyberth, Dr. med. Joachim Jüttner und PD Dr. med. A. Leonhardt ohne sonstige Hilfen selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.
Inhalte der Arbeit wurden in einem Vortrag und Poster beim Treffen der European Society of Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology (ESDP) vom 16. - 20. Juni 2004 in Marburg vorgestellt.