

Farmacokinetiek van sildenafil bij neonaten met pulmonale hypertensie

B.C.M. Witjes^{ab*}, M.J. Ahsman^a, I. Sluiter^c, E.D. Wildschut^c,
A.G. Vulto^a, D. Tibboel^c en R.A.A. Mathôt^a

^a Apotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

^b Ten tijde van het onderzoek ziekenhuisapotheker i.o., thans Apotheek VUmc, Amsterdam.

^c Intensive Care Kinderen, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam.

* Correspondentie: b.witjes@vumc.nl.

Kernpunten

- Sildenafil wordt off-label toegepast voor de behandeling van pulmonale hypertensie bij neonaten.
- Concentraties sildenafil en desmethylsildenafil kunnen met LC-MS/MS worden gemeten in 50 µl plasma.
- Het huidige doseerregime van viermaal daags 0,5-2,0 mg/kg geeft een blootstelling die ongeveer gelijk is aan de aanbevolen dosering voor volwassenen (driemaal daags 20 mg).
- Door een grote interpatiëntvariabiliteit is titratie van de dosering noodzakelijk op geleide van effect en bijwerkingen.

Pulmonale hypertensie is bij neonaten een belangrijke oorzaak van cardiorespiratoir falen [1]. In de huidige praktijk vormt orale toediening van sildenafil, na onvoldoende resultaat met stikstof per inhalatie, het eerste alternatief bij pulmonale hypertensie [2]. De dosering van sildenafil bij deze jonge kinderen is gebaseerd op onderzoek met een beperkt aantal patiënten zonder uitgebreide kinetische analyse [3-5]. Dit onderzoek heeft tot doel de farmacokinetische parameters van sildenafil bij neonaten met pulmonale hypertensie te karakteriseren, opdat onderbouwde doseeradviezen kunnen worden opgesteld.

Methoden

Patiënten

Het onderzoek vond plaats op de afdeling pediatrie intensive care van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, in 2007 en 2008. Alle patiënten zijn behandeld middels extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) in verband met persisterende pulmonale hypertensie die niet reageerde op conventionele therapie. Met sildenafil is onder ECMO gestart bij aanwijzingen voor persisterende pulmonale hypertensie op de echografie van het hart en het niet kunnen afbouwen van de ECMO-flow.

Met drie- tot viermaal daags 0,5 mg/kg via de maagsonde is gestart, waarna de dosis is opgehoogd tot een effect op pre- en postductale saturatie werd waargenomen, of totdat hypotensie als bijwerking optrad. De sildenafiltherapie is na beëindiging van de ECMO-thera-

Abstract

Pharmacokinetics of sildenafil in neonates with pulmonary hypertension

Objective

To describe the pharmacokinetics of and exposure to oral sildenafil in neonates with pulmonary hypertension.

Design and methods

We included 11 neonates (body weight 2-5 kg, postnatal age 2-121 days) who received sildenafil and ECMO treatment for pulmonary hypertension. Sildenafil capsules were given via a nasogastric tube. Blood samples were collected via a pre-existing arterial line to quantify sildenafil and metabolite plasma levels (219 samples). Nonlinear mixed effects modelling was used to describe sildenafil and desmethylsildenafil pharmacokinetics.

Results

A one-compartment model was suitable for both sildenafil and desmethylsildenafil. Inter- and inpatient variability for clearance at 100% bioavailability were 87% and 27% (sildenafil) and 62% and 26% (desmethylsildenafil). Patient weight, postnatal age and post-ECMO time did not explain variability. Concomitant fluconazole use was associated with a 47% reduction in sildenafil clearance. The exposure expressed as AUC₂₄ (sildenafil + desmethylsildenafil) ranged from 625 to 13.579 ng·ml⁻¹·h. An oral dose of 4.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ would lead to a median AUC₂₄ (sildenafil + desmethylsildenafil) of 2650 ng·ml⁻¹·h, equivalent to 20 mg t.i.d. in adults. Interpatient variability was large, with a simulated AUC₂₄ (sildenafil + desmethylsildenafil) range (10th and 90th percentiles) of 1000-8000 ng·ml⁻¹·h.

Conclusions

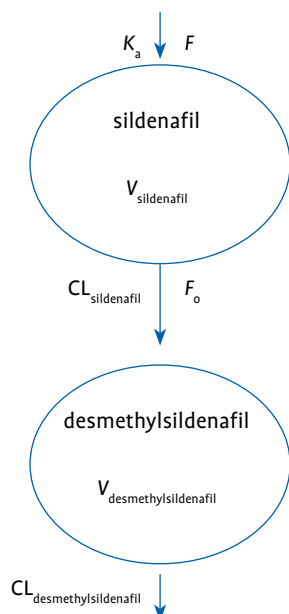
Sildenafil pharmacokinetics are highly variable in post-ECMO neonates and infants. In a median patient, the current dose regimen of 0.5-2.0 mg/kg q.i.d. leads to an exposure comparable to the recommended adult dose of 20 mg t.i.d. Careful dose titration, based on efficacy and the occurrence of hypotension, remains necessary. Follow-up research should include appropriate pharmacodynamic endpoints, with a population PK/PD analysis to assign a suitable exposure window or target concentration.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(2):29-32

Een uitgebreidere versie van dit artikel verschijnt in Archives of Disease in Childhood.

pie gecontinueerd. In dit onderzoek is de farmacokinetiek van sildenafil uitsluitend gekarakteriseerd ná beëindiging van de ECMO-therapie.

Tijdens het onderzoek kregen patiënten onder meer inotropica,

Figuur 1**Farmacokinetisch compartimentenmodel voor sildenafil en desmethylsildenafil**

K_a : absorptiesnelheid, CL: klaring, V: verdelingsvolume,
 F : biologische beschikbaarheid sildenafil,
 F_o : percentage omzetting van sildenafil naar desmethylsildenafil

diuretica, sedativa, analgetica en bosentan. Bloeddrukken en saturaties zijn continu geregistreerd. Daarnaast maakte de dienstdoende cardioloog met wisselende frequentie echocardiogrammen om de ernst van de pulmonale hypertensie te classificeren. Op de eerste dag van het onderzoek zijn bloedmonsters (minimaal 100 μ l) afgenomen op $t = 0$ (voor de gift) en 1, 2, 4 en 6 uur na

toediening. Op de daarop volgende dagen zijn op willekeurige tijdstippen drie bloedmonsters per dag afgenomen.

Voor de beschrijving van de farmacokinetiek is inclusie van minimaal tien patiënten tot doel gesteld. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC; alle ouders gaven schriftelijk toestemming voor deelname.

Bepaling van plasmaspiegels

Voor de bepaling van de plasmaconcentraties sildenafil en de actieve metaboliet desmethylsildenafil is een LC-MS/MS-methode opgezet. De monstervoorbewerking bestond uit een vloeistof-vloeistofextractie van 50 μ l plasma met ethylacetaat. De onderste bepalingsgrens (LLOQ) was 1 ng/ml voor zowel sildenafil als desmethylsildenafil, met een lineair bereik van 1-1000 respectievelijk 1-500 ng/ml. Herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid waren maximaal 3,5 en 10,8% voor sildenafil en maximaal 13,4 en 13,9% voor desmethylsildenafil. In totaal zijn in 219 plasmamonsters sildenafil- en desmethylsildenafilconcentraties gemeten.

Farmacokinetische analyse

De farmacokinetische analyses zijn uitgevoerd met NONMEM (non-linear mixed effect modelling, versie 6.2). De farmacokinetiek van zowel sildenafil als desmethylsildenafil is beschreven met een lineair eencompartimentmodel (figuur 1). De volgende kinetische parameters zijn geschat: absorptiesnelheid (K_a ; alleen voor sildenafil), verdelingsvolume voor sildenafil (V_{sil}) en desmethylsildenafil (V_{dmsil}) en klaring (CL_{sil} en CL_{dmsil}). Wegens ontbreken van gegevens na intraveneuze toediening staan CL_{sil} en V_{sil} voor het quotiënt van klaring respectievelijk verdelingsvolume met biologische beschik-

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken**

Patiënt	Geslacht	Leeftijd [□] (dagen)	Gewicht [□] (kg)	Dagdosis sildenafil (mg)	Comedicatie (CYP3A4)
A	V	121	4,8	28	–
B	V	22	4,0	30	bosentan
C	M	2	2,3	20	–
D	M	19	4,0	40	bosentan + fluconazol
E	V	17	2,0	6-9	fluconazol
F	V	22	4,1	18	–
G	V	11	4,3	8	–
H	V	11	2,7	18	–
I	V	20	3,0	4	bosentan + fluconazol
J	V	22	3,0	22,5	–
K	V	101	5,1	45	–

[□] bij start monsterafname

Tabel 2**Populatiefarmacokinetische parameters van sildenafil en desmethylsildenafil bij kinderen met pulmonale hypertensie**

Parameter	Sildenafil	Desmethylsildenafil
Gemiddelde populatiewaarde		
• K_a (h^{-1})	2,4 (4,2%)	–
• V (l)	34 (5,0%)	14 (35%)
• CL (l/h)	7,3 (17%)	9,7 (19%)
• afname CL bij fluconazol (%)	47 (28%)	–
Intrapatiëntvariabiliteit		
• CL (%)	27 (56%)	26 (29%)
Interpatiëntvariabiliteit		
• V (%)	94 (54%)	–
• CL (%)	87 (42%)	62 (46%)
Residuale variabiliteit		
• proportionele fout (%)	38 (5,3%)	30 (17%)
De waarde tussen haakjes is de <i>standard error</i> van de geschatte waarde		

baarheid (F). Voor CL_{dmsil} en V_{dmsil} worden deze factoren daarnaast nog gedeeld door de omzettingsgraad van sildenafil naar desmethylsildenafil (F_o). De inter- en de intrapatiëntvariatie in farmacokinetiek zijn geschat met een proportioneel foutenmodel.

In de populatieanalyse zijn relaties onderzocht tussen de farmacokinetiek en specifieke patiëntfactoren, zoals vermeld in tabel 1. De statistische significantie van de relaties is vastgesteld met de *log-likelihood*-test. Een p -waarde $<0,05$ is als statistisch significant beschouwd.

De relatie tussen blootstelling en klinisch effect is onderzocht door de oppervlakte onder de plasmaconcentratie–tijdcurve (AUC) van sildenafil en desmethylsildenafil te correleren aan het effect zoals waargenomen door middel van de echo van het hart. De AUC's zijn per 24 uur berekend om te corrigeren voor verschillen in doseerfrequentie en voor sildenafil en desmethylsildenafil bij elkaar opgeteld, waarbij is aangenomen dat desmethylsildenafil 50% van de potentie van sildenafil bezit [6].

Resultaten

In het onderzoek zijn 11 patiënten geïnccludeerd. De patiëntkarakteristieken staan vermeld in tabel 1. De populatiefarmacokinetiek van zowel sildenafil als desmethylsildenafil bij kinderen met pulmonale hypertensie is adequaat beschreven met een eencompartimentmodel (tabel 2, figuur 1). Op basis van de farmacokinetische parameters in tabel 2 zijn eliminatiehalfwaardetijden van 3,2 uur en 1,0 uur te berekenen voor sildenafil respectievelijk desmethylsildenafil. Met het stijgen van de postnatale leeftijd is een niet-significante toename van CL_{sil} waargenomen ($p = 0,17$). CL_{sil} was niet gecorreleerd met gewicht. CL_{sil} was 47% lager wanneer de patiënten fluconazol als comedicaatie gebruikten ($p < 0,001$). Bij toediening van bosentan was CL_{sil} 24% lager, maar niet significant ($p = 0,12$). Voor V_{sil} en CL_{dmsil} zijn geen significante relaties gevonden.

De mediane AUC_{24} (sildenafil + desmethylsildenafil) was 3935 (spreiding: 625–13.579) $ng \cdot ml^{-1} \cdot h$. Van de 11 patiënten zijn uiteindelijk

2 patiënten overleden; 1 patiënt ten gevolge van sepsis (dagdosis 28 mg sildenafil met een AUC_{24} van 939 $ng \cdot ml^{-1} \cdot h$) en 1 patiënt ten gevolge van decompensatio cordis (dagdosis 8 mg sildenafil met een AUC van 1598 $ng \cdot ml^{-1} \cdot h$).

Beschouwing en conclusie

In dit onderzoek is voor het eerst de farmacokinetiek van sildenafil na orale toediening bij neonaten beschreven. In het huidige onderzoek werd een CL_{sil}/F van 7,3 l/h gevonden; dit komt overeen met een waarde van 62 (l/h)/70 kg wanneer allometrisch (met een macht van 0,75) wordt gestandaardiseerd naar een volwassene van 70 kg [7]. Deze geschaalde waarde is aanzienlijk hoger dan de gerapporteerde waarde voor klaring bij volwassen met pulmonale hypertensie na orale toediening [30,7 (l/h)/70 kg] [8]. De eliminatiehalfwaardetijd is in het huidige onderzoek (3,2 uur) echter langer dan die van volwassen na orale toediening (2,24 uur) [8]. Dit wordt veroorzaakt door een relatief groot verdelingsvolume bij neonaten, wat mede een resteffect zou kunnen zijn van de (gebruikelijke) overvulling en capillaire lekkage tijdens ECMO-behandeling. De farmacokinetiek van sildenafil na intraveneuze toediening aan neonaten is onlangs beschreven door Mukherjee e.a. [9]. In dit onderzoek is een toename van klaring gevonden van 0,84 l/h [8,1 (l/h)/70 kg] op dag 1 postnatale leeftijd naar 2,6 l/h [5 (l/h)/70 kg] op dag 7 postnatale leeftijd ten gevolge van de ontwikkeling van CYP3A4-metabolisme. In ons onderzoek is geen significante toename van CL_{sil} gevonden met toename van de postnatale leeftijd. Een mogelijke verklaring hiervoor is de hogere postnatale leeftijd van de patiënten (tabel 1: postnatale leeftijd 2–121 dagen). Uitgaande van een biologische beschikbaarheid van 40% [10] kan een intraveneuze klaring in het huidige onderzoek worden berekend van 2,9 l/h [25 (l/h)/70 kg], hetgeen vergelijkbaar is met de door Mukherjee e.a. gerapporteerde waarde op een postnatale leeftijd van 7 dagen [9]. Mogelijk neemt de activiteit van CYP3A4 niet veel verder toe na 7 dagen.

CL_{sil} was 47% lager wanneer de patiënten fluconazol als comedicaatie gebruikten. Dit is te verklaren met remming van CYP3A4 door fluconazol, maar zou ook een gevolg kunnen zijn van onderliggend lijden. Bij volwassenen is een toename van CL_{sil} waargenomen bij gelijktijdig gebruik met bosentan ten gevolge van enzyminductie [8, 11]. In het huidige onderzoek is een (niet-significante) afname van CL_{sil} gevonden; een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat er enige vertraging optreedt tussen de start van toedienen van inductor en het optreden van het effect.

De werkzaamheid van een geneesmiddel bij pulmonale hypertensie kan onder andere worden beoordeeld aan de hand van de gemiddelde pulmonale arteriële druk. Deze parameter zou bepaald kunnen worden tijdens hartkatheterisatie. Hartkatheterisatie is in de onderzochte instabiele patiëntengroep echter een risicovolle en daarmee ongebruikelijke ingreep. In de klinische praktijk wordt pulmonale hypertensie vervolgd aan de hand van echo's van het hart en klinische parameters. In het huidige onderzoek was de onderzochte patiëntengroep te klein en te heterogeen om een relatie tussen de verbetering van pulmonale hypertensie op de echo en de blootstelling aan sildenafil en desmethylsildenafil vast te stellen. Daarnaast zijn de echo's met te grote tussenpozen gemaakt om een eventueel effect aan sildenafil toe te kunnen schrijven. Voor een vervolgonderzoek zouden echo's dagelijks moeten worden gemaakt om veranderingen in pulmonale hypertensie te kunnen relateren aan sildenafilgebruik.

In het huidige onderzoek is over het algemeen vlak na toediening van sildenafil een lichte daling van de gemiddelde bloeddruk waargenomen. Een relatie vaststellen tussen blootstelling en het hypotensieve effect bleek echter niet mogelijk door gelijktijdig gebruik van andere bloeddrukcorrigerende middelen.

Bij volwassenen met pulmonale hypertensie wordt een orale sildenafil dosering van driemaal daags 20 mg toegepast. Uitgaande van een AUC_{dmsil}/AUC_{sil} -ratio van 0,74 en een CL/F voor sildenafil van 30,7 l/h [8] leidt dit tot een gemiddelde AUC_{24} (sildenafil + desmethylsildenafil) van circa 2650 ng·ml⁻¹·h. In het huidige onderzoek is 2650 ng·ml⁻¹·h bij 4 patiënten niet bereikt; in deze groep zijn uiteindelijk 2 patiënten overleden. Een van hen bleek als gevolg van pulmonale hypertensie aan hartfalen te zijn overleden, wat wellicht een gevolg van onderbehandeling zou kunnen zijn. Helaas is onduidelijk waarom de dosis niet verder is opgehoogd. De reden zou het optreden van hypotensie kunnen zijn. Van de patiënten met een hoge AUC (tot 13.579 ng·ml⁻¹·h, equivalent aan een volwassen dosering van circa 100 mg driemaal daags) hebben we geen tekenen van overdosering kunnen aanwijzen; bloeddruk en inotropiebehoefte waren niet significant afwijkend van die van de rest van de patiënten.

Bij gelijke gevoeligheid tussen neonaten en volwassenen kan worden berekend welke dosis tot een equivalente AUC_{24} leidt. Uitgaande van een AUC van 2650 ng·ml⁻¹·h (vergelijk driemaal 20 mg

bij volwassenen) en een gemiddelde klaring van 7,3 l/h voor kinderen van circa 2-5 kg zal een dagdosering van 13 mg een equivalente blootstelling opleveren. Uitgaande van een gemiddelde neonaat van 3,5 kg is dit driemaal daags 1,4 mg/kg of viermaal daags 1,0 mg/kg, hetgeen goed overeenkomt met de gebruikelijke doseeradviezen (viermaal daags 0,5-2,0 mg/kg). Gezien de korte halfwaardetijd van sildenafil lijkt het niet nodig een oplaaddosering te geven. De variabiliteit in klaring en die in verdelingsvolume zijn echter dusdanig groot dat titratie op geleide van effect en bijwerking noodzakelijk blijft.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van B.C.M. Witjes.

LITERATUUR

- 1 Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):14-20.
- 2 Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):CD005494.
- 3 Noori S, Friedlich P, Wong P, et al. Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology* 2007;91(2):92-100.
- 4 Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006;117(4):1077-83.
- 5 Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, et al. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(2):184-7.
- 6 Summary of product characteristics: Revatio 20 mg film-coated tablets. <http://eudrapharm.eu/eudrapharm/productDetailsAction.do>.
- 7 Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303-32.
- 8 Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(1):107-12.
- 9 Mukherjee A, Dombi T, Wittke B, et al. Population pharmacokinetics of sildenafil in term neonates: evidence of rapid maturation of metabolic clearance in the early postnatal period. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(1):56-63.
- 10 Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53 Suppl 1:5S-12S.
- 11 Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, et al. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(1):43-50.