



Doctoral Thesis

Personalized drug dosing through modeling and feedback

Author(s):

Caruso, Antonello L. G.

Publication Date:

2009

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006005960> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 18819

Personalized drug dosing through modeling and feedback

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

ANTONELLO L. G. CARUSO

M.Eng. Biomedical Engineering

Politecnico di Milano

born 25.04.1981

citizen of Italy

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Manfred Morari, examiner

Priv.-Doz. Thomas Bouillon, co-examiner

Zurich 2009

Abstract

The research work presented in this thesis discusses innovative strategies for the delivery of personalized pharmacologic therapy through modeling and feedback control. The objective is to enable medical practitioners to deliver drug therapies with a higher standard of care, better outcomes and improved patient well being. Individualizing dosing to the specific needs of each patient allows to adequately fulfil the therapeutic requirements of the individual and prevent the risks and inefficacy associated with over- and under-dosing.

In Chapter 1, the topic of personalized drug dosing is introduced in relation to two clinical problems that are addressed in this thesis: the delivery of sedation and the administration of antiplatelet therapy. Also, the structure of this document is outlined.

Chapter 2 discusses the terminology and basic pharmacology concepts that are extensively used throughout the thesis. The goal is to acquaint the reader with the phenomena involved with drug disposition and action on the human body and the mathematical models that have been proposed to describe them.

In Chapter 3, the problem of anesthetic dosing for the delivery of sedation and analgesia is addressed. The pronounced interindividual variability in drug sensitivity and the changing surgical stimulus require to continuously evaluate the pharmacologic effects and personalize anesthetic delivery. Titration to effect is used in the clinical practice to optimize the desired effects (analgesia, sedation and anxiolysis) and minimize the extent of the adverse effects (cardiorespiratory depression). In this thesis, a novel dosing paradigm for the safe and effective delivery of personalized sedation is proposed. A respiratory model is used as a patient simulator for the design of the feedback control dosing strategy and to test the feasibility of the proposed anesthetic paradigm.

Chapter 4 is focused on antiplatelet therapy and the modeling of anticoagulant effects. Optimal platelet inhibition is based on maximizing antithrombotic properties while minimizing bleeding risk, and it is critically dependent on the assessment of the individual sensitivity to the drugs. The objective of the work is to provide a quantitative description of anticoagulant effects and to formulate dosing recommendations in the individual. The study also yields experimental validation for

a novel model of pharmacodynamic interactions that combines therapeutic and adverse effects into a comprehensive framework for analysis of drug usefulness.

The main achievements of the research work discussed in this thesis are summarized in Chapter 5, as well as the potential areas for improvement and further investigation.

In Appendices A, B, and C three clinical study protocols addressing further instances of therapy individualization are included. These clinical trials have been planned, prepared, and initiated, however final results are regrettably not available at the time of writing. The aim is to provide the reader with a more comprehensive insight into the range of projects directed at personalizing drug delivery that were undertaken within the scope of the PhD work.

Sommario

In questa tesi vengono presentate e discusse nuove strategie volte alla somministrazione di terapie farmacologiche personalizzate attraverso l'utilizzo di tecniche di modellazione e di controllo automatico in retroazione. L'obiettivo è quello di fornire agli operatori medici strumenti innovativi per formulare terapie farmacologiche caratterizzate da migliori risultati clinici e aumento del benessere dei pazienti. La personalizzazione del dosaggio in base alle specifiche caratteristiche di ogni paziente consente di rispondere alle necessità terapeutiche individuali e di prevenire i rischi e l'inefficacia associati a casi di sovra- e sottodosaggio.

Nel Capitolo 1, il tema del dosaggio farmacologico personalizzato è introdotto in relazione a due problemi clinici affrontati in questa tesi: la somministrazione della sedazione cosciente e la somministrazione di terapie anticoagulative. Viene inoltre illustrata la struttura di questo documento.

Nel Capitolo 2 si discute la terminologia ed i concetti farmacologici chiave che sono utilizzati nella tesi. Lo scopo è quello di familiarizzare il lettore con i fenomeni di distribuzione ed azione dei farmaci sul corpo umano, e con i modelli matematici che sono stati proposti nella letteratura per descriverli.

Nel Capitolo 3 si affronta il problema del dosaggio di anestetici per la somministrazione della sedazione cosciente. La notevole variabilità interindividuale nella sensibilità ai farmaci, nonché i continui cambiamenti della stimolazione intraoperatoria, richiedono di valutare continuamente gli effetti farmacologici e di adeguare il dosaggio dell'anestetico. Tale regolazione del dosaggio viene effettuata nella pratica clinica per ottimizzare gli effetti terapeutici desiderati (analgesia, sedazione ed ansiolisi) e minimizzare gli effetti indesiderati (depressione cardiorespiratoria). In questa tesi viene presentato un nuovo paradigma di dosaggio per la somministrazione personalizzata della sedazione in maniera sicura ed efficace. Un modello respiratorio è utilizzato come simulatore per la progettazione della strategia di controllo in retroazione utilizzata per regolare il dosaggio, e per testare la validità del paradigma anestetico qui proposto.

Il Capitolo 4 è focalizzato sulla terapia anticoagulativa e sulla modellazione degli effetti farmacologici degli anticoagulanti. L'inibizione piastrinica ottimale si basa sulla massimizzazione delle proprietà antitrombotiche e sulla contemporanea min-

imizzazione del rischio emorragico. Essa dipende in maniera cruciale dalla valutazione della sensibilità individuale ai farmaci. L'obiettivo di questo lavoro è quello di fornire una descrizione quantitativa degli effetti degli anticoagulanti e di permettere la formulazione di raccomandazioni per il dosaggio individualizzato. Lo studio costituisce anche una validazione sperimentale di un modello innovativo di interazione farmacodinamica che unifica gli effetti farmacologici desiderati e quelli indesiderati in un'unica piattaforma per l'analisi dell'efficacia ed utilità del farmaco.

I principali contributi del lavoro di ricerca discusso in questa tesi sono riassunti nel Capitolo 5, in cui si commenta inoltre sulle potenziali future aree di ricerca e sperimentazione.

Nelle Appendici A, B e C sono riportati tre protocolli di studi clinici che affrontano ulteriori problemi di personalizzazione di terapie mediche. Tali studi clinici sono stati ideati, preparati ed iniziati nel corso del dottorato, tuttavia alla stesura di questo documento i risultati finali non sono purtroppo disponibili. L'obiettivo è quello di fornire al lettore una visione più completa dei progetti che sono stati svolti nel corso del dottorato, aventi in comune l'obiettivo di consentire e facilitare l'individualizzazione delle terapie farmacologiche.