

Determinants of Pharmacokinetic Variability during Extracorporeal Membrane Oxygenation

A roadmap to rational pharmacotherapy in children

1. De combinatie van vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (LC-MS) en nonlinear mixed effects modelling (NONMEM) maakt het mogelijk de farmacokinetiek van geneesmiddelen bij ernstig zieke pasgeborenen en kinderen te karakteriseren. *Dit proefschrift*
2. Tijdens extracorporele membraan oxygenatie (ECMO) is het verdelingsvolume van zowel hydrofiele als lipofiele geneesmiddelen verhoogd door respectievelijk een verhoogd circulerend volume en adsorptie aan het ECMO systeem. *Dit proefschrift*
3. Als gevolg van een verhoogde geneesmiddelklaring ten opzichte van de pre- en post-ECMO periode dient de dosering van geneesmiddelen na cannulatie verhoogd te worden, en na decannulatie verlaagd. *Dit proefschrift*
4. Ondanks een verhoogd verdelingsvolume leidt een dosering van cefotaxim, zoals die wordt toegepast in niet-ECMO patienten, ook tijdens ECMO tot plasmaconcentraties die voldoende lang boven de minimaal inhibitoire concentratie (MIC) blijven. *Dit proefschrift*
5. Voorspelling van een geschikte midazolam-dosering voor een individuele patiënt is onbetrouwbaar wegens hoge interpatient-variabiliteit in klaring en verdelingsvolume; titratie op basis van effect blijft derhalve aangewezen. *Dit proefschrift*
6. Hoe armer de beschikbare concentratie-tijd data, hoe sterker de behoefte aan een farmacokinetisch model.
7. Het feit dat 'chemisch' als een negatieve en 'natuurlijk' als een positieve kwalificatie worden gehanteerd, is illustratief voor de onderwaardering van natuurwetenschappelijke kennis in onze samenleving.
8. Hoewel het gedrag van mannen soms anders doet vermoeden, blijken ze wat betreft de evolutie van het Y-chromosoom mijlenver van de chimpansee af te staan. *Hughes et al. Nature.2010;463(7280):536-9*
9. Gelijk een antibioticum in een bloedmonster is de concentratie van een onderzoeker omgekeerd evenredig met de omgevingstemperatuur.
10. Het gebruik van doseeralgoritmes gebaseerd op farmacokinetische modellen die zonder input uit de medische praktijk zijn ontworpen, is geen klinische maar experimentele farmacologie.
11. Het is geen wonder dat veel promovendi LC-MS gebruiken om geneesmiddelconcentraties te meten: ze zijn er immers aan gewend onder druk gefocust te raken, onder spanning geladen te worden en, omringd door elkaar afstotende en aantrekkende objecten, op een onverbiddelijk beoordelingsinstrument te worden afgeschoten.