

Pharmacokinetics of sufentanil after epidural administration

Pawel Wiczling

Agnieszka Bienert

Paulina Okuńska

Agnieszka Borsuk-de Moor

Justyna Ber

January 8, 2025

Table of contents

1	Introduction	2
2	Opis (do przetumaczenia)	2
2.1	Opis grupy badanej (wiek, płeć, stan zdrowia, liczebność grupy)	3
2.2	Metody	3
2.3	Literatura	4
3	Raw Data	5
4	Statistical methods	5
4.1	Final model equations	6
4.2	Prior predictive check	8
5	Results	9
5.1	Final model parameter estimates	9
5.2	Posterior predictive check	10
5.3	GOF Plots	10
5.4	Covariates	12
6	Summary	14
	References	16
	Licenses	16
	Original Computing Environment	16

1 Introduction

The aim of this study was to describe changes in plasma concentrations of sufentanil after epidural administration in adults using a population pharmacokinetic model. The main focus was to assess the absorption of sufentanil from the epidural space and confirm the occurrence of flip-flop kinetics as suggested in a previous study conducted in the pediatric population (Borsuk *et al.*, 2017). Additionally, the study investigated relationships between body weight, age and sex and the individual parameters describing sufentanil pharmacokinetics.

2 Opis (do przetumaczenia)

Sufentanil jest przeciwbólowym opioidem, stosowanym zarówno w trakcie znieczulenia, jak również do analgezji po zabiegu chirurgicznym. Jest jednym z leków o najsilniejszym działaniu przeciwbólowym - w porównaniu do fentanylu po podaniu dożylnym wykazuje 5-10 razy silniejsze działanie, bardzo szybki początek i krótki czas działania [2]. Zaletą sufentanilu jest lepsza stabilność hemodynamiczna pacjenta w porównaniu z innymi opioidami [3]. Ze względu na swoją charakterystykę, sufentanil jest stosowany do znieczuleń pacjentów pediatrycznych mimo niewielkiej liczby opublikowanych badań klinicznych opisujących farmakokinetykę i farmakodynamikę sufentanilu w tej populacji [4]. W większości badań opisujących farmakokinetykę sufentanilu, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, podawany był on dożylnie. Istnieje kilka doniesień opisujących zastosowanie sufentanilu podawanego zewnątrzoponowo u dzieci i jedno badanie uwzględniające oszacowanie parametrów farmakokinetycznych osobno dla każdego pacjenta [5]. Nasza grupa badawcza jako pierwsza podjęła próbę stworzenia modelu populacyjnego, opisującego farmakokinetykę sufentanilu po podaniu zewnątrzoponowym w populacji pediatrycznej [1].

Populacyjne podejście do modelowania farmakokinetyki leków ma szczególne znaczenie w praktyce klinicznej i umożliwia prowadzenie badań w tym zakresie również u najmłodszych pacjentów, czy też chorych w stanach krytycznych, zachowując zmniejszoną liczbę pobranych próbek materiału biologicznego, a więc nie naraża chorego na nadmierną utratę krwi. Zastosowanie metod populacyjnych rozszerza opis zależności stężenia leku we krwi pacjenta, a w związku z tym działania tego leku, od czasu i podanej dawki, u pojedynczego pacjenta na całą badaną populację. Pozwala na wykorzystanie danych zróżnicowanych, obejmujących pacjentów zarówno z pełnym profilem oznaczonych stężeń, jak i pacjentów z pojedynczymi oznaczeniami. Informacje brakujące model populacyjny uzupełnia na podstawie danych z całej badanej populacji. Opisuje wartości parametrów farmakokinetycznych w populacji przy pomocy rozkładów prawdopodobieństwa oraz uwzględnia zależności pomiędzy wartościami parametrów a zmiennymi charakteryzującymi danego pacjenta, takimi jak masa ciała, wiek, płeć, genotyp, etc. Podejście populacyjne do modelowania daje duże możliwości przewidywania stężeń i działania leku u zróżnicowanych grup pacjentów, którzy poddawani są rutynowej hospitalizacji.

We wspomnianym, retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez nasz zespół [1] zauważono, że wchłanianie sufentanilu z przestrzeni zewnątrzoponowej ma charakter kinetyki flip-flop. Oznacza to, że szybkość absorpcji sufentanilu z przestrzeni zewnątrzoponowej do krążenia ogólnego może być wolniejsza niż proces eliminacji leku z organizmu pacjenta. Skutkuje to powolnym wzrostem stężeń w osoczu po podaniu leku oraz wolniejszym spadkiem stężeń po zakończeniu podawania leku w porównaniu do podania dożylnego, a także brakiem występowania nagłych wysokich stężeń w

osoczu, które związane są z ryzykiem działań niepożądanych. Opublikowana analiza miała charakter retrospektywny i uwzględniała dane uzyskane z dwóch badań obserwacyjnych o nieoptymalnym schemacie pobierania próbek do oznaczania stężeń, stąd populacyjne parametry farmakokinetyczne oszacowane na jej podstawie mogą być nieprecyzyjne i obarczone błędem. Szczególnie istotnym aspektem dla wyznaczenia stałej szybkości absorpcji jest bowiem schemat pobierania próbek, który w przypadku tego badania obejmował tylko jeden pomiar stężenia w fazie absorpcji. Dlatego też w celu potwierdzenia wartości stałej szybkości absorpcji sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej potrzebne jest przeprowadzenie badania z układem eksperymentalnym uwzględniającym większą ilość oznaczeń stężeń w fazie absorpcji. Ze względu na brak doniesień naukowych dotyczących populacyjnych badań farmakokinetyki sufentanylu podanego zewnątrzoponowo w populacji pacjentów dorosłych, proponuje się przeprowadzenie badania w tej populacji.

Część danych literaturowych sugeruje szybkie wchłanianie systemowe sufentanylu po podaniu zewnątrzoponowym [6, 7], niektórzy autorzy zauważają jednak niskie wchłanianie systemowe [8] oraz niższe stężenia w porównaniu z podaniem dożylnym w pierwszych godzinach po podaniu dawki [9]. Rozbieżności w dostępnych badaniach stanowią argument za przeprowadzeniem badania, które pozwoli wyznaczyć z dobrą precyzją profil wchłaniania sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej. Dodatkowo na podstawie danych charakteryzujących pacjentów pod względem demograficznym i klinicznym przeprowadzona zostanie analiza kowariancji, która poszukuje zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi pacjenta a parametrami farmakokinetycznymi, które warunkują indywidualne profile stężenia w czasie. Opracowanie modelu populacyjnego dla sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo pozwoli na lepsze przewidywanie stężeń w osoczu pacjentów, a co za tym idzie - efektów działania leku - zarówno analgezji, jak i działań niepożądanych, których możemy spodziewać się po określonym czasie po podaniu dawki. Wiedza ta umożliwi optymalizację dawkowania sufentanylu w podaniu zewnątrzoponowym i pomoże w zapobieganiu efektom ubocznym związanym ze stosowaniem sufentanylu, które powiązane są właśnie ze stężeniem w osoczu.

2.1 Opis grupy badanej (wiek, płeć, stan zdrowia, liczebność grupy)

Do badania zostaną włączeni pacjenci obojga płci w wieku 18-70 lat, poddawani znieczuleniu zewnątrzoponowemu do zabiegów w obrębie jamy brzusznej. Zakwalifikowani do badania zostaną pacjenci należący do klasy ryzyka okołooperacyjnego ASA 1-3. Liczebność grupy szacuje się na około 40 dorosłych pacjentów.

2.2 Metody

Badanie kliniczne zostanie przeprowadzone w Oddziale Klinicznym Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierownictwem głównego badacza, lek. med. Macieja Jabłońskiego.

Pacjentom poddawanych znieczuleniu do zabiegu operacyjnego zostanie założony cewnik zewnątrzoponowy, przez który następnie podana będzie dawka inicjująca sufentanylu i substancji miejscowo znieczulającej z grupy amidów (np. ropiwakaina, bupiwakaina) do przestrzeni zewnątrzoponowej. Dawka dobrana będzie w zależności od rodzaju zabiegu, wieku pacjenta, danych antropometrycznych (waga, wzrost, BMI), ogólnego stanu zdrowia, chorób współistniejących. Następnie kontynuowany będzie wlew ciągły leków do przestrzeni zewnątrzoponowej, sterowany na podstawie

odpowiedzi klinicznej, dostosowując szybkość wlewu do jakości analgezji i wystąpienia ewentualnych niekorzystnych następstw hemodynamicznych. Podaż kontynuowana będzie w bezpośrednim okresie pooperacyjnym i przez kolejne trzy doby celem leczenia ostrego bólu pooperacyjnego.

Podczas zabiegu, w przebiegu leczenia bólu pooperacyjnego i po zakończeniu podawania leków od pacjentów będą pobierane próbki krwi w celu oznaczenia stężeń. Schemat pobierania próbek krwi od pacjentów będzie wyglądał następująco: 5 min od rozpoczęcia podawania leku, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 12 h od rozpoczęcia podania, następnie co 24 h, tuż przed zakończeniem wlewu i po zakończeniu wlewu 3 min, 5 min, 20 min, 40 min, 1 h, 2 h, 6 h, 12 h, 36 h, 72 h. Gęste pobieranie próbek w początkowej fazie podawania leku, jak i po zakończeniu wlewu jest kluczowe w kontekście precyzyjnego wyznaczenia szybkości absorpcji i zweryfikowania występowania kinetyki flip-flop.

Próbki krwi w ilości 2 ml zostaną odwirowane bezpośrednio po pobraniu i tak uzyskane osocze będzie przechowywane w odpowiednich warunkach do czasu oznaczeń stężeń leku. Stężenia leku będą oznaczane przy użyciu zwalidowanej metody analitycznej w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Na podstawie uzyskanych w wyniku oznaczeń wartości stężeń zaproponowany zostanie model populacyjny farmakokinetyczny opisujący zmiany stężenia leku we krwi. Zostanie także oceniony wpływ cech demograficznych pacjenta (wiek, płeć, masa ciała) oraz stanu klinicznego (wyniki rutynowych badań laboratoryjnych) na profil stężenia leku we krwi. Model populacyjny zostanie opracowany przy użyciu nieliniowego modelowania efektów mieszanych.

2.3 Literatura

1. Borsuk A, Wołoszczuk-Gębicka B, Bartkowska-Śniatkowska A, et al (2017) Flip-Flop Phenomenon in Epidural Sufentanil Pharmacokinetics: A Population Study in Children and Infants. *J Clin Pharmacol* 57:1194–1206. doi: 10.1002/jcph.912
2. Maciejewski D Sufentanil in anaesthesiology and intensive therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther* 44:35–41.
3. Monk JP, Beresford R, Ward A (1988) Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 36:286–313.
4. Lundeberg S, Roelofse JA (2011) Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Pediatr Anesth* 21:274–279. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03411.x
5. Woloszczuk-Gębicka B, Grabowski T, Borucka B, Karas-Trzeciak M (2014) Pharmacokinetics of sufentanil administered with 0.2% ropivacaine as a continuous epidural infusion for postoperative pain relief in infants. *Pediatr Anesth* 24:962–967. doi: 10.1111/pan.12440
6. Ionescu TI, Taverne RH, Houweling PL, et al (1991) Pharmacokinetic study of extradural and intrathecal sufentanil anaesthesia for major surgery. *Br J Anaesth* 66:458–64.
7. Taverne RHT, Ionescu TI, Nuyten STM (1992) Comparative Absorption and Distribution Pharmacokinetics of Intravenous and Epidural Sufentanil for Major Abdominal Surgery. *Clin Pharmacokinet* 23:231–237. doi: 10.2165/00003088-199223030-00005
8. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, et al (2001) More epidural than intravenous sufentanil is required to provide comparable postoperative pain relief. *Anesth Analg* 93:472–6, 4th contents page.

9. Geller E, Chrubasik J, Graf R, et al (1993) A randomized double-blind comparison of epidural sufentanil versus intravenous sufentanil or epidural fentanyl analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 76:1243–50.

3 Raw Data

The raw data is graphically summarized in Figure 1 and Figure 2.

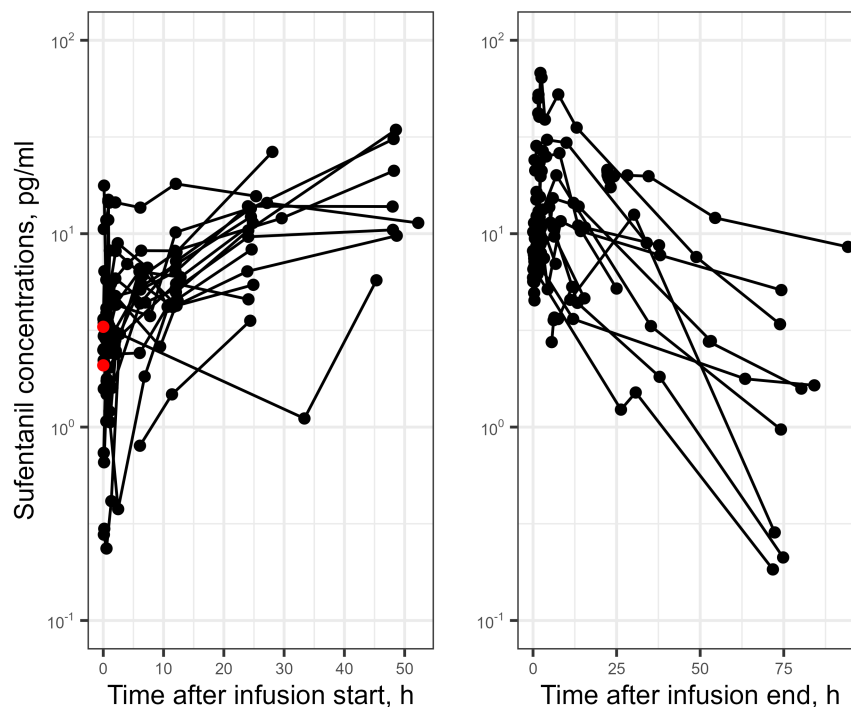


Figure 1: Raw data. Sphagetti plot.

4 Statistical methods

Initially a population nonlinear mixed-effect modeling was done using NONMEM (Version 7.4.0, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) and the gfortran compiler 9.0. NONMEM runs were executed using bbr package. The differential equations for the model were solved using ADVAN13 PREDPP subroutines. The NONMEM data processing and plots were performed in R Software. The minimum value of the NONMEM objective function, typical goodness-of-fit diagnostic plots, and the evaluation of the precision of pharmacokinetic parameter and variability estimates were used to discriminate between various models during the model-building process.

Later we used a Stan/Torsten approach using cmdstanr software linked with Rstudio. For the inference, we used four Markov chains with 1000 iterations after 1000 warm up iterations. Convergence diagnostics were performed using Gelman–Rubin statistics and trace plots, and the results indicated

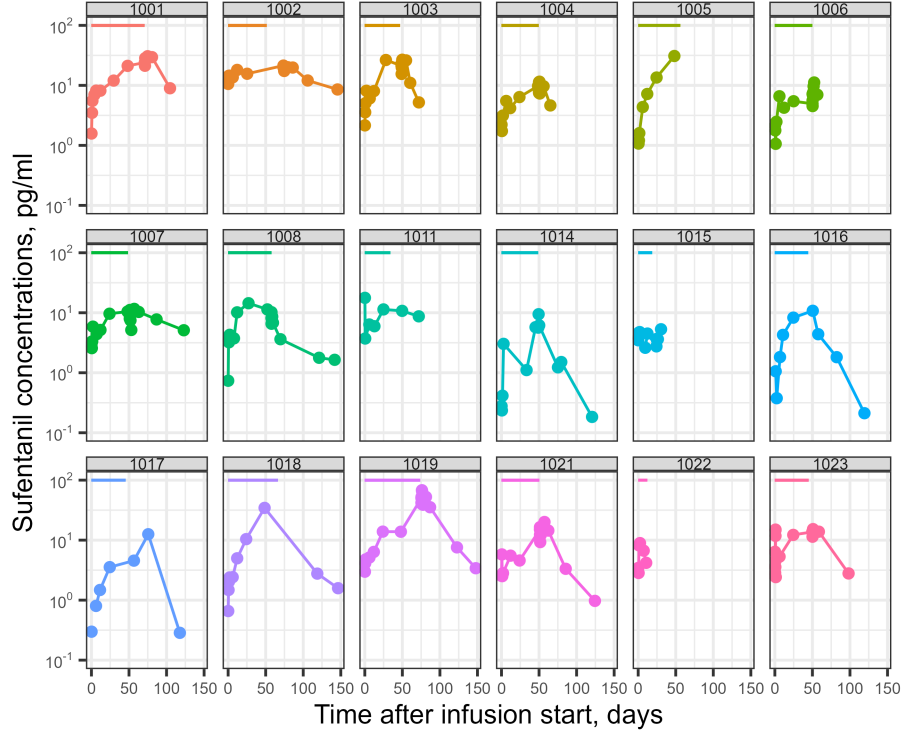


Figure 2: Raw data by ID.

that the model results did not diverge. The R code, data, and Stan code used to analyze the data are publicly available in the GitHub repository (https://github.com/wiczling/sufentanil_epidural).

Following an initial visual inspection of the data, a two-compartment disposition model with first-order absorption was fitted to the concentration-time profiles. However, this model exhibited a significant lack of fit. To address this, the model was modified to allow the disposition parameters to deviate slightly from the assumed priors. Both approaches indicated a more complex absorption process. Ultimately, we adopted a two-compartment model with first-order absorption, which provided a satisfactory description of the data.

4.1 Final model equations

The model equations are as follows:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA_1}{dt} &= -KA \cdot A_1 - KA_{14} \cdot A_1 + KA_{41} \cdot A_4 \\
 \frac{dA_4}{dt} &= KA_{14} \cdot A_1 - KA_{41} \cdot A_4 \\
 V_1 \cdot \frac{dC_1}{dt} &= KA \cdot A_1 - CL \cdot C_1 - Q \cdot C_1 + Q \cdot C_2 \\
 V_2 \cdot \frac{dC_2}{dt} &= Q \cdot C_1 - Q \cdot C_2
 \end{aligned} \tag{1}$$

where A_1 , and A_2 denote absorption compartments, C_1 denote concentration in central compartment and C_2 denote concentration in the peripheral compartment. The observed concentrations were modeled assuming proportional error model (additive on a log scale) using a t-distribution to ensure robustness to outliers:

$$\begin{aligned}\log C_{Obs_{i,j}} &\sim student_t(\nu, f(P_i, t_{i,j}), \sigma) \\ \log P_i &\sim MVN(\log \theta_P, \Omega)\end{aligned}\tag{2}$$

where $P_i = (CL_i, Q_i, V1_i, V2_i, KA_i, KA14_i, KA41_i)$ is a vector of subject-specific parameters, $f(\cdot)$ corresponds to the above ODE equations, MVN is a multivariate normal distribution, θ_P is a vector of typical values of P_i . In turn, σ is the scale and Ω is the scale matrix for the random effects related to the residual and unexplained between-subject variability. For convenience Ω was decomposed to:

$$\Omega = diag(\omega) \cdot LL' \cdot diag(\omega)\tag{3}$$

where $\rho = LL'$ denotes correlation, L is a lower triangular Cholesky factor for a correlation matrix and ω denotes standard deviation for between subject variability.

The Bayesian model requires the specification of priors, which define a plausible range for model parameters based on expectations before observing the data. Priors also establish appropriate scales for the analysis and introduce regularization to enhance model robustness. In this study, weakly informative priors were chosen to align with known facts about sufentanil disposition (Bartkowska-Śniatkowska *et al.*, 2016). The standard deviations for disposition and absorption related parameters were assumed to ensure CV of about 25% and 50%. The weakly informative prior were used to model between-subject variability and residual variability that assumed a %CV of about 40% and 20% with fairly wide uncertainty. Please note that the prior uncertainty is slightly higher than reported in the literature and was used mainly to provide marginal information about model parameters. Consequently, it allowed stabilization of the estimation of model parameters.

$$\begin{aligned}\theta_{CL} &\sim lognormal(log(45.3), 0.25), \\ \theta_Q &\sim lognormal(log(38.3), 0.25), \\ \theta_{V1} &\sim lognormal(log(7.90), 0.25), \\ \theta_{V2} &\sim lognormal(log(481), 0.25), \\ \theta_{KA} &\sim lognormal(log(1), 0.50), \\ \theta_{KA14} &\sim lognormal(log(4.85), 0.50), \\ \theta_{KA41} &\sim lognormal(log(0.080), 0.50), \\ \nu &\sim gamma(2, 0.1), \\ \omega_P &\sim lognormal(log(0.4), 0.25), \\ \sigma &\sim lognormal(log(0.2), 0.25), \\ LL' &\sim LKJ(10)\end{aligned}\tag{4}$$

LKJ is the Stan default prior for correlation matrices.

4.2 Prior predictive check

The prior information was evaluated using prior predictive checks. Prior predictive checking works by simulating new replicated data sets based on the assumed prior information and comparing statistics applied to the replicated data set with the same statistic applied to the original data set. The individual and population prior predictions are shown in Figure 3 and Figure 4. This figures confirm that priors are well shaped and located.

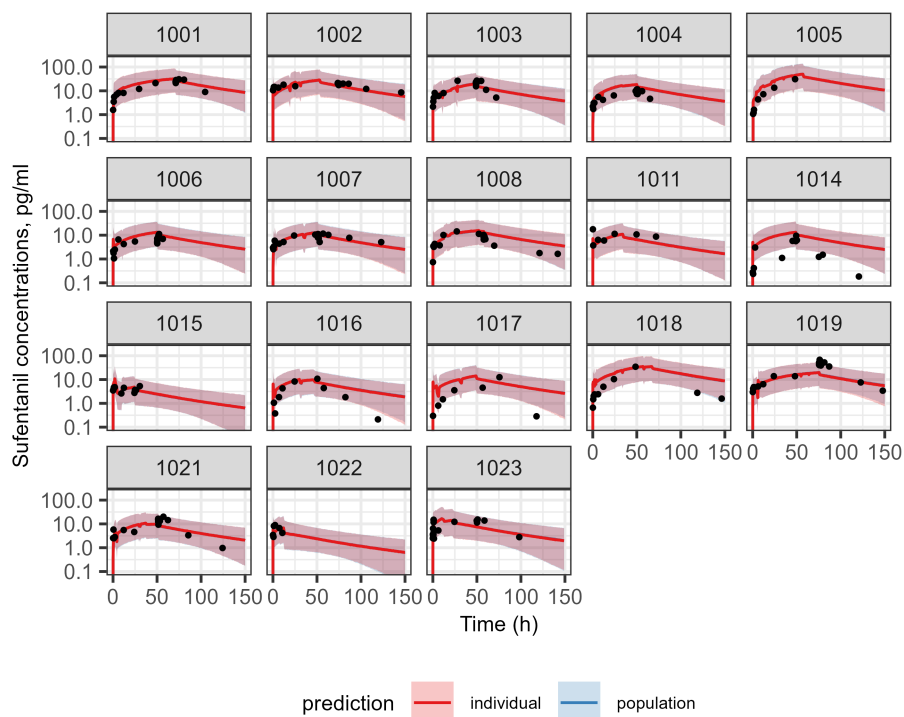


Figure 3: Individual prior predictive check. Plots of observed (symbols), population predicted (blue) and individual predicted (red) concentrations versus time.

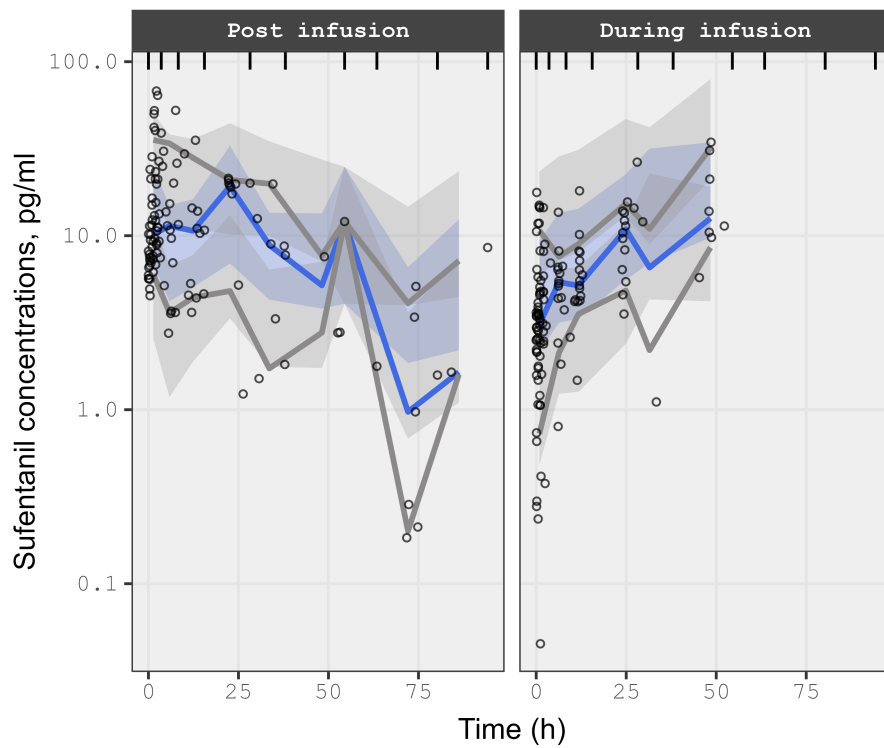


Figure 4: Population prior predictive check.

5 Results

5.1 Final model parameter estimates

The summary of posterior distribution of model parameters is shown in table [1](#).

Table 1: Parameter estimates.

parameter	mean	median	sd	90% CI	rhat
lp___	-110	-109	11.3	(-129, -92.1)	1
CLHat	65.7	65.4	8.86	(51.6, 80.5)	1
QHat	43.6	42.6	10.1	(29, 61.7)	1
V1Hat	9.11	8.88	2.2	(5.99, 12.9)	1
V2Hat	513	501	117	(344, 721)	1
KAHat	3.42	3.16	1.34	(1.87, 5.8)	1
KA14Hat	18.2	16.5	7.22	(10, 31.4)	1.01
KA41Hat	0.167	0.163	0.0404	(0.11, 0.239)	1
omega[1]	0.545	0.533	0.103	(0.399, 0.73)	1.01
omega[2]	0.569	0.49	0.328	(0.2, 1.21)	1.01
omega[3]	1.81	1.85	0.161	(1.49, 1.99)	1.01
omega[4]	0.461	0.403	0.243	(0.177, 0.94)	1
omega[5]	0.298	0.281	0.114	(0.145, 0.51)	1
omega[6]	0.348	0.328	0.136	(0.164, 0.594)	1
omega[7]	0.562	0.542	0.184	(0.307, 0.881)	1
sigma	0.317	0.315	0.0307	(0.27, 0.37)	1
nu	4.16	3.78	1.35	(3.07, 6.29)	1

5.2 Posterior predictive check

The model performance was assessed by means of Visual Posterior Predictive Checks (VPC). The VPC was calculated based on 1000 datasets simulated based on posterior samples. In this study the 10th, 50th and 90th percentiles were used to summarize the data and VPC prediction. The VPC enables the comparison of the confidence intervals obtained from prediction with the observed data over time. When the corresponding percentile from the observed data falls outside the 95% confidence interval derived from predictions, it is an indication of a model misspecification.

The individual and population predictions are shown in Figure 5. The final model VPC's are shown in Figure 6. The model fittings show that the final PK model accurately described the measured concentrations.

5.3 GOF Plots

The individual and population predictions versus observed concentrations are relatively symmetrically distributed around the line of identity indicating good model performance in quantifying the available PK data. The typical goodness-of-fit diagnostic plots for the final model are presented in Figure 7.

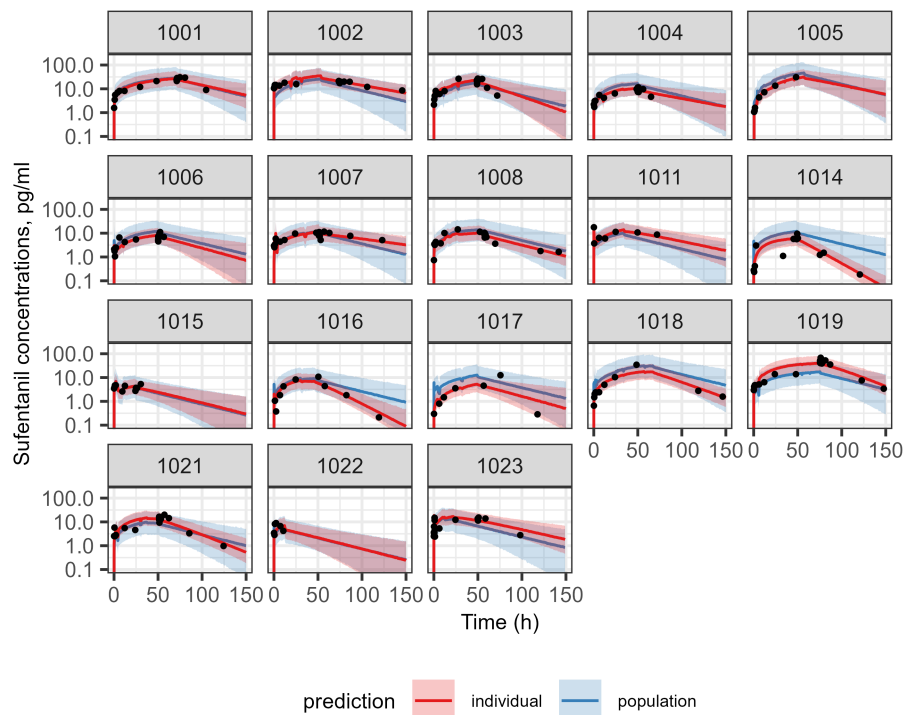


Figure 5: Individual Predictions. Plots of observed (symbols), population predicted (blue) and individual predicted (red) concentrations versus time.

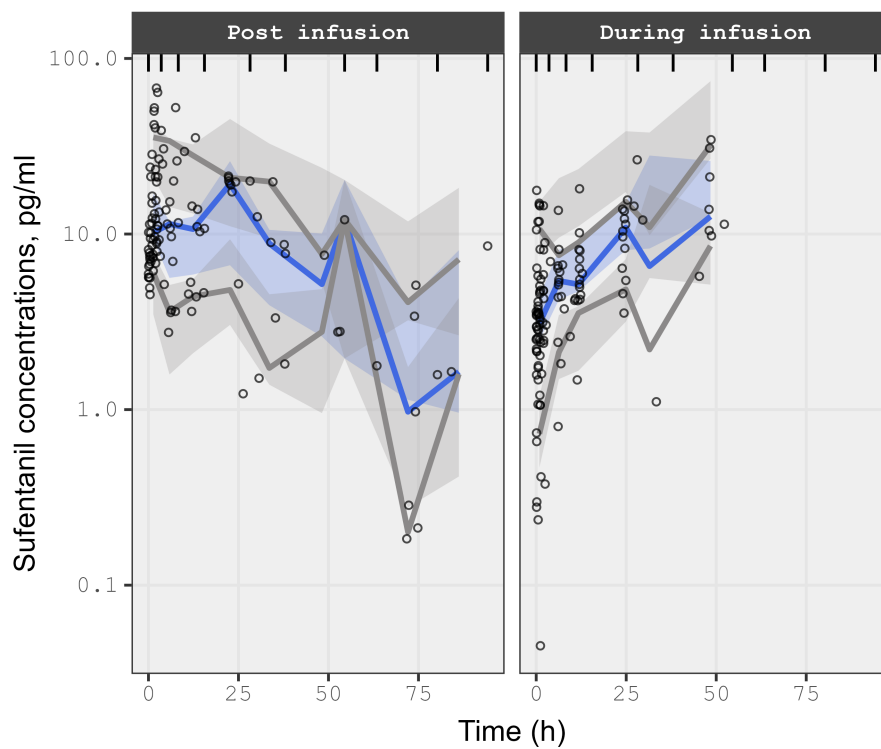


Figure 6: Visual predictive check.

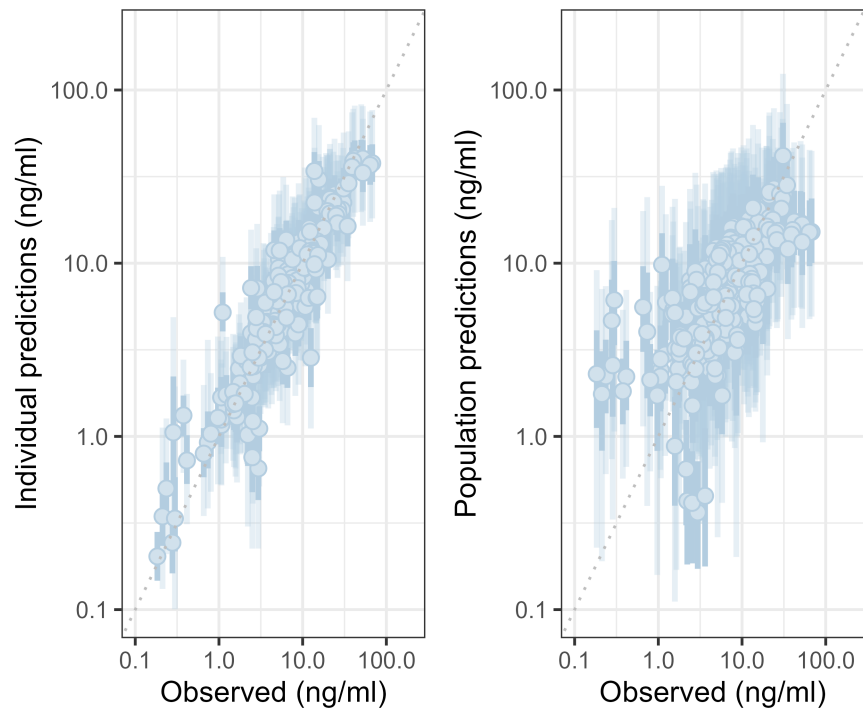


Figure 7: Goodness of fit plots.

5.4 Covariates

To evaluate the relationship between individual pharmacokinetic parameters and covariates such as age, body weight, and sex, ETA values were plotted against these variables (Figure 8, Figure 9, Figure 10). This exploratory analysis was limited by the small sample size and substantial uncertainty in individual parameter estimates, leading to high shrinkage.

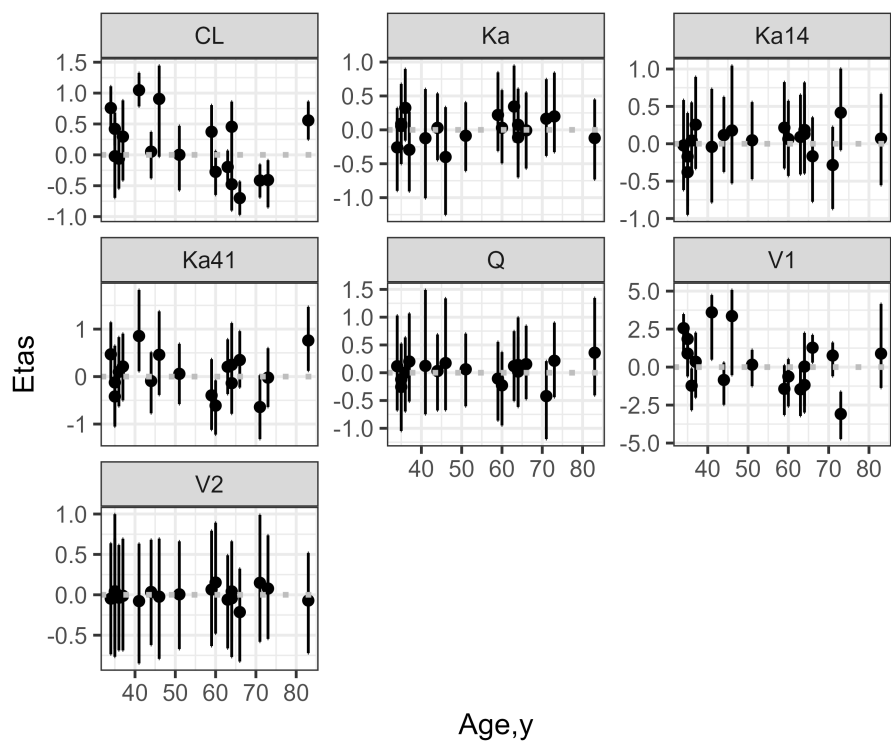


Figure 8: Eta plots for age

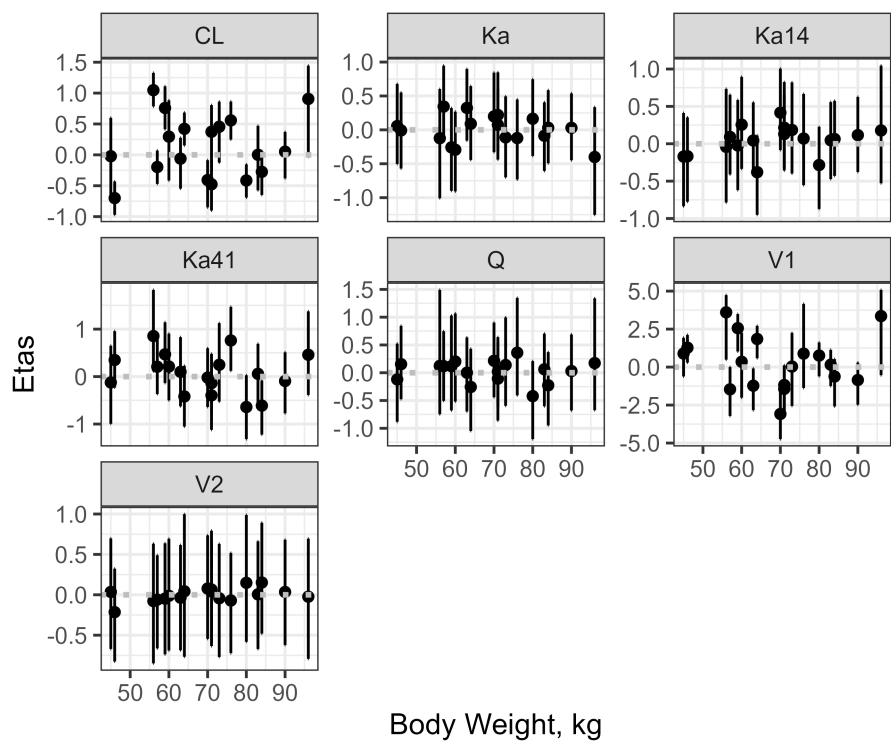


Figure 9: Eta plots for body weight

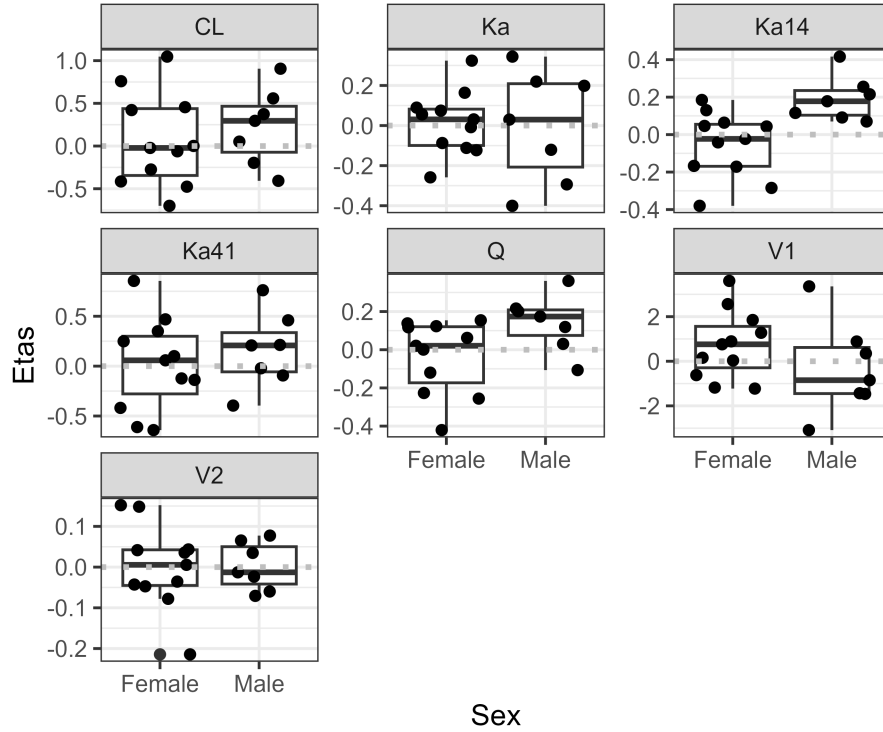


Figure 10: Eta plots for sex

6 Summary

What we have learnt?

Figure 11 and Figure 12 summarize the marginal posterior distributions of population-level parameters, between-subject variability (BSV), and residual variability, compared to prior assumptions. The final model pharmacokinetic (PK) parameters that align well with existing literature and assumed priors, which is expected given the availability of sufentanil PK data in the literature. The main finding highlights that the absorption rate (to the plasma and peripheral compartment) constant is fast, whereas the redistribution within the epidural space is slow. This suggests that the rate of absorption after the infusion is stopped is primarily governed by the slow redistribution process.

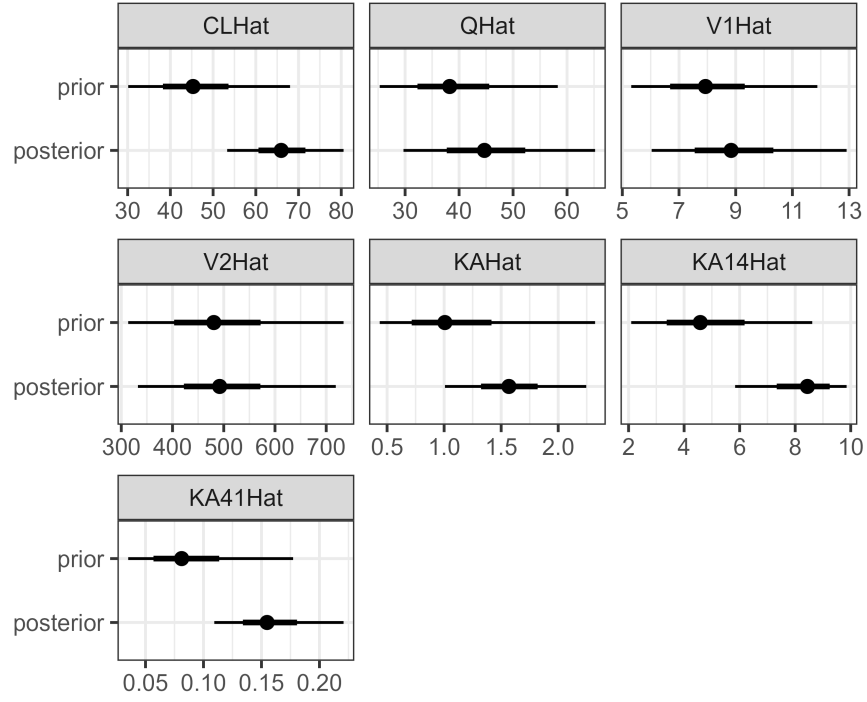


Figure 11: Prior posterior comparisons for population-level parameters.

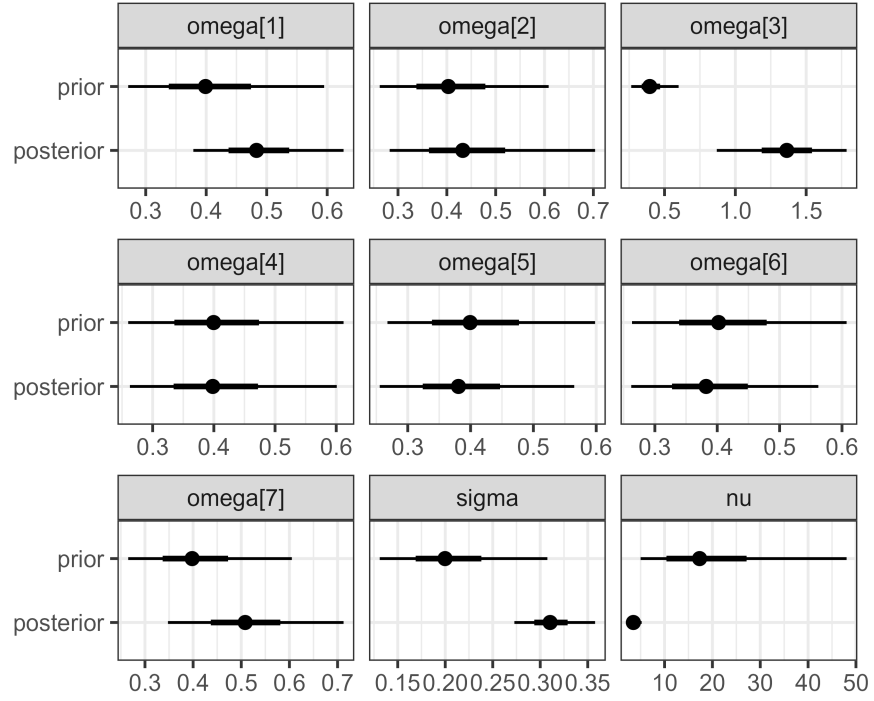


Figure 12: Prior posterior comparisons for random effects

References

Bartkowska-Śniatkowska, A., Bienert, A., Wiczling, P., Rosada-Kurasińska, J., Zielińska, M., Warzybok, J., Borsuk, A., Tibboel, D., Kaliszan, R. and Grześkowiak, E. (2016) ‘Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients’, *J. Clin. Pharmacol.*, 56(1), pp. 109–115.

Borsuk, A., Wołoszczuk-G bicka, B., Bartkowska-Śniatkowska, A., Rosada-Kurasińska, J., Bienert, A. and Wiczling, P. (2017) ‘Flip-flop phenomenon in epidural sufentanil pharmacokinetics: A population study in children and infants’, *JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY*, 57, pp. 1194–1206.

Licenses

- Code & copy; 2025, Paweł Wiczling, licensed under BSD-3.
- Text & copy; 2025, Paweł Wiczling, licensed under CC-BY-NC 4.0.

Original Computing Environment

```
sessionInfo()
```

```
R version 4.3.1 (2023-06-16 ucrt)
```

```
Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)
```

```
Running under: Windows 10 x64 (build 19045)
```

```
Matrix products: default
```

```
locale:
```

```
[1] LC_COLLATE=Polish_Poland.utf8 LC_CTYPE=Polish_Poland.utf8
```

```
[3] LC_MONETARY=Polish_Poland.utf8 LC_NUMERIC=C
```

```
[5] LC_TIME=Polish_Poland.utf8
```

```
time zone: Europe/Warsaw
```

```
tzcode source: internal
```

```
attached base packages:
```

```
[1] stats      graphics  grDevices  utils      datasets  methods    base
```

```
loaded via a namespace (and not attached):
```

```
[1] compiler_4.3.1 fastmap_1.2.0 cli_3.6.2 tools_4.3.1
```

```
[5] htmltools_0.5.8.1 rstudioapi_0.16.0 yaml_2.3.8 rmarkdown_2.27
```

```
[9] knitr_1.46 jsonlite_1.8.8 xfun_0.44 digest_0.6.35
```

```
[13] rlang_1.1.3 evaluate_0.23
```