

PharmaCool

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of
Medication
In Asphyxiated Newborns During Controlled
Hypothermia



A National Multicenter Study
Subsidised by ZonMw
Project number: 40-41500-98-9002

Disclosure

Geen belangen verstrengeling

Inleiding/ achtergrond

- Perinatale asfyxie 200 kinderen/jaar NL
- Therapie < 2008: reguliere IC zorg
- Therapie > 2008: idem + *Hypothermie*
- Koeling 3 dagen: 33.5° C

Hypothermie op de NICU





BMJ



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy (Review)

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG

Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data

A David Edwards, professor of neonatal medicine,^{1,2} Peter Brocklehurst, director,³ Alistair J Gunn, professor of physiology,⁴ Henry Halliday, professor of perinatal medicine,^{5,6} Edmund Juszcak, head of trials,³ Malcolm Levene, professor of paediatrics and child health,^{7,8} Brenda Strohm, trial coordinator,³ Marianne Thoresen, professor of neonatal neuroscience,⁹ Andrew Whitelaw, professor of neonatal medicine,⁹ Denis Azzopardi, clinical reader in neonatal medicine¹²

Conclusions In infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy, moderate hypothermia is associated with a consistent reduction in death and neurological impairment at 18 months.

Cite this as: *BMJ* 2010;340:c363
doi:10.1136/bmj.c363

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: an observational study

ISOTTA GUIDOTTI¹ | LICIA LUGLI¹ | MARIA PINA GUERRA¹ | LUCA ORI¹ | CLAUDIO GALLO¹ |
FRANCESCA CAVALLERI² | ANDREA RANZI³ | ROSSELLA FRASSOLDATI¹ | ALBERTO BERARDI¹ |
FABRIZIO FERRARI¹

¹ Division of Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, University Hospital, Modena; ² Division of Neuroradiology, Department of Neuroscience, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Modena; ³ Regional Agency for Environmental Prevention, Reference Center for Environment and Health, Modena, Italy.

Correspondence to Fabrizio Ferrari at Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, University Hospital, via del Pozzo 71, 41124 Modena, Italy.
E-mail: ferrari@unimore.it

- **Probleem**

- Onbekende farmacokinetiek/ dynamiek medicatie
- Risico: toxiciteit –of: onderdosering?

Hypothermie en PK/PD

Effects of Hypothermia on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies

Marcel P.H. van den Broek,¹ Floris Groenendaal,² Antoine C.G. Egberts^{1,3} and Carin M.A. Rademaker¹

1 Department of Clinical Pharmacy, Division of Laboratory Medicine & Pharmacy, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

2 Department of Neonatology, Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, the Netherlands

3 Department of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Clinical Pharmacokinetics; 2010.

Evidence Noodzakelijk

- Vraagstelling

Invloed van hypothermie therapie

- Doelstelling

Evidence based richtlijn voor veilige en effectieve dosering onder hypothermie

Studie opzet

Methoden/ populatie

Type studie

- Multicenter (12 NICU' s)
- Observationele cohort studie (NL/ BE)

Populatie

- Pasgeborenen met zwangerschapsduur > 36 weken
- Diagnose perinatale asfyxie
- Hypothermie behandeling
- Informed consent
- Non- invasieve afname samples

Lokatie studie

- NICU/ neonatale intensive care

Exclusie

- Geen informed consent
- Congenitale lever- of nierpathologie
- Non invasieve afname niet mogelijk

Welke medicamenten ?

- Anti-epileptica
 - **Fenobarbital**
 - **Lidocaine**
 - **Clonazepam**
 - Midazolam
- Sedativa
 - Midazolam
- Analgetica
 - **Morfine**
 - **Fentanyl**
- Antibiotica
 - **Penicilline**
 - Amikacine
 - **Gentamicine**
 - Tobramycine
 - **Vancomycine**
 - Ceftazidim
 - **Amoxycilline**

Methoden/ Data

- **EDTA Bloed medicatie spiegels** (via arteriele afname)
 - tijdens koel fase (9 samples)
 - na opwarmen (7 samples)
 - Logistiek samples
- **Bepaling : LC-MS methode**
 - Liquid Chromatography
 - Mass Spectrometry
- **Online Digitaal CRF**
 - Klinische data
 - Laboratorium data
 - Korte / lange termijn uitkomst
- **NONMEM**
 - Nonlinear mixed-effects modelling software
 - Populatie farmacokinetiek
 - Sparse sampling
 - Fixed effects: invloed van koeling op PK
 - Random effects: intra-, inter-patient variabiliteit
 - Monte Carlo simulations internal validation

NB. Patient = eigen controle (vergelijk: koude status – opgewarmde status)

Database management

- **CRU:** Clinical Research Unit AMC
- Dedicated data managers
- Monitoring data invoer

De Studie Website

www.neonatologiestudies.nl



Neonatology	Studies	Patient en Ouders	Contact
FAQ	Documents	Inclusions	News

NeonatologieStudies.nl

- BARtrial
- PREPRE
- Hypoexit
- SToP BPD
- PharmaCool
- Studies ObsGyn

Nederlands Neonataal Research Netwerk

Het doel van het Nederlands Neonataal Research Netwerk NNRN is om gezamenlijk klinisch wetenschappelijke studies te signaleren, ontwerpen en uitvoeren, welke de effectiviteit en veiligheid van behandelstrategieën in de neonatologie evalueren.

Tijdspad

- Subsidie ZonMw / www.trialregister.nl aug-okt. 2010
- METC toestemming AMC jan. 2011
- Logistiek gereed okt. 2011
- 1^e Lokale uitvoerbaarheid nov. 2011
- Alle centra NL(10) start nl aug. 2012
- UZ Brussel + UZ Gent: aug. 2013
- Laatste inclusies okt. 2014

Resultaten algemeen

Resultaten algemeen

- N= **12** centra (10 nl/ 2 Be)
- N= **194** patienten geïncludeerd
- N=**30** exclusies (geen consent/ geen CVL)
- **okt. 2014** Laatste inclusie
- **okt. 2016** Laatste FU data 2 jaar
- **1614** bloedmonsters geanalyseerd
- **511** bloed monsters verstuurd WKZ

Patient karakteristieken

Parameter	population (<i>median (range or %)</i>)
GA (weeks)	40 (36-42)
WT (grams)	3400 (2090-5070)
Male	58.7%
SCr ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	49 (26-114)
ASAT (U L^{-1})	58 (19-9179)
ALAT (U L^{-1})	23 (3-2631)
MOF	40.4%
Inotropic medication	63.8%
Thompson score	9 (3-19)

Gentamicine

Results

- N=47
- Mediane Gentamicin dosis: 4.0 (3.5-5.1) mg/kg
- 19% gentamicin >3 days
- 612 blood samples were available for analysis
 - 9 (range 3-9) samples/patient hypothermia
 - 6 (range 0-6) samples/patient normothermia
 - samples rewarming (residual material)



- Na opwarmen en normothermie CI 29% hoger tov hypothermia
- Covariates tested:
 - PNA, PMA, GA, Temp, ASAT, ALAT, SCr, urea, daily urine output, gender, cooling: on/off, MOF: yes/no, inotropic co-medication: yes/no
- CI hoger dan eerder beschreven
- Geen toxische dal spiegels met huidige dosering

Dose advice

- GA 36–40 weken: 5 mg/kg elke 36 uur
- GA 42 weken: 5 mg/kg elke 24 uur
- ***Kinderformularium: a terme neonaat: 4 mg/gk/dg in 1 dosis***

Amoxicilline

- PharmaCool: 125/ 194 kinderen
 - Mediane dosis gegeven: 91 mg/kg/dg (25-199 mg/kg)
 - Duur 4 dgn (1-6 dgn)
 - 6.3% cases plasma concentraties ≥ 140 mg/L (risk seizures).
- Gecorrigeerd voor urine output/ postnatal age/ inotropie behoefte: >50% verschil in klaring gekoeld/ opgewarmd

Dosis advies:

- GA 38-42 weken 75 mg/kg in 3 giften
- GA 36-37 weken 50 mg/kg in 3 giften
- *Kinder formularium: 75 mg/kg/dg in 3 doses*
- Risico: convulsies bij overdosering!

Phenobarbital (Luminal)

- Pharmacool cohort N= 113 patients
- N= 49 patients alleen oplaad
- N= 64 patients onderhoud phenobarbital
- GA 39.8 wks [range 36.0-42.0]; GG: 3384 g [range 2090-5000]
- Thompson score median 9.0 [range 3.0 - 19.0];
- first pH median 7.02 [range 6.53-7.38]
- phenobarbital Plasma levels: 3.1 to 52.6 mg/L.
- 22% 2e AED nodig ivm epilepsie
- Klaring: 10.4 ml/h ;
- **Geen effect van HT op farmacokinetiek**
- Advies: Oplaad 20 mg/kg en vervolg giften als gebruikelijk

Lidocaine: 2^e-3^e lijns AED

- PharmaCool cohort: n= 20 patients
- Behandeling volgens huidig landelijk protocol
- **15% ander schema ?**
- AD 39.9 wks [range 36.0-42.0]; GG: 3458 g [range 2090-5000]
- Thompson score median 13.0 [range 4.0 - 18.0]
- 1e pH median 6.93 [range 6.53-7.26]
- 40 plasma spiegels
 - n=20 during hypothermia
 - n=20 during normothermia
 - Lidocaine plasma spiegels: 0.1 to 5.51 mg/L
- Klaring: 1.96 L/h; Vd: 13.2 L
- **Conclusie**
 - klaring gereduceerd onder HT met 23% .
 - Data conform 1e data in pilot studie
 - Huidig doseer schema veilig.

Morfine

- PharmaCool cohort: N= 171 patients plasma levels beschikbaar
- AD 39.7 wks [range 36.0-42.0]; GG 3415 g [range 2090-5070]
- Thompson score median 9.0 [range 3.0 - 19.0]
- 1e pH median 6.97 [range 6.53-7.38]
- Plasma levels ranged from **5.00 to 366** ng/ml
- (**10-40 ng/ml** als therapeutisch beschouwd).
- Klaring: 1.14 l/h en Vd: 4.34 l

Conclusie

- **Reductie klaring met 35% tgv HT behandeling**
- **Dosis reductie geadviseerd. Advies volgt.**

Output en implementatie

- Publicaties (n= 4; abstracts: 4; posters 4)
- Kinderformularium
- Werkgroep kinderneurologie
- NNRN
- 2 proefschriften
 - UMCU/ WKZ
 - AMC/ Emma KZ

Leerpunten

- Hypothermie behandeling **heeft** effecten op de farmacokinetiek
- Aanpassing van dosering meerdere middelen is gewenst
- Huidige dosering veilig voor phenobarbital en lidocaine

The Pharmacool National Multicentre Study

Aanvragers, studie coordinatie en uitvoer

Dr. Timo de Haan

(neonatoloog / epidemioloog)

drs Yuma Bijleveld (ziekenhuisapotheker)

Dr. H. van der Lee (epidemioloog)

Dr. M.C. Jansen-van der Weide,

(klinisch methodoloog)

Prof. Dr. Ron Mathot (klinisch farmacoloog)

Mw D. Nuytemans,

Research Coordinator.

Mede aanvragers

Drs Marcel van den Broek

(ziekenhuisapotheker)

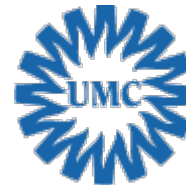
Dr Floris Groenendaal (neonatoloog)

Dr Irma van Straaten (neonatoloog)

Dr Karin Rademaker (ziekenhuisapotheker)

Dr Mirjam Weissenbruch (neonatoloog)

Dr Jeroen vermeulen (kinderneuroloog)



VU university medical center



Met dank aan

Ouders en patienten

ZonMw

Participerende centra

