



GENEESMIDDELEN GEBRUIK BIJ NEONATEN

Mirjam van Weissenbruch



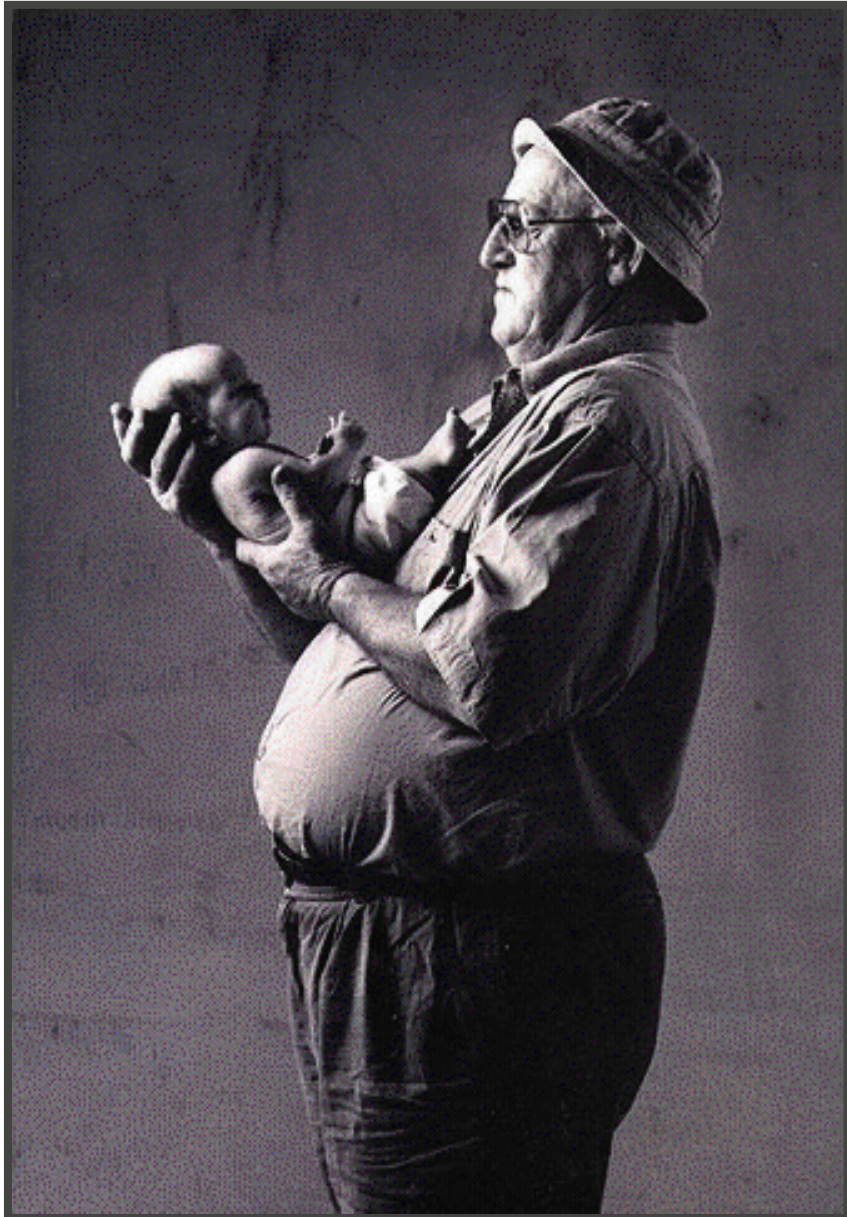
Geneesmiddelen gebruik bij neonaten

- Inleiding
- Stand van zaken
 - Dosering
 - Toedienen
- Hoe kunnen we het voorschrijven van geneesmiddelen en het evalueren van de behandeling optimaliseren



INLEIDING

Geneesmiddelen gebruik bij neonaten



“Kindergeneeskunde gaat niet over miniatuur mannen en vrouwen, met dezelfde ziektes en lagere doses in kleinere lichamen, maar kent zijn eigen grenzen en horizon...”

Dr. Abraham Jacobi, 1889

Ernstig zieke neonaten

Jaarlijks in Nederland:

4000 ernstig zieke neonaten

- prematuren (>50%)
- ernstig congenitale afwijkingen
- a terme neonaten met stoornissen van de vitale functies



Neonatale intensive care units in Nederland

NICU

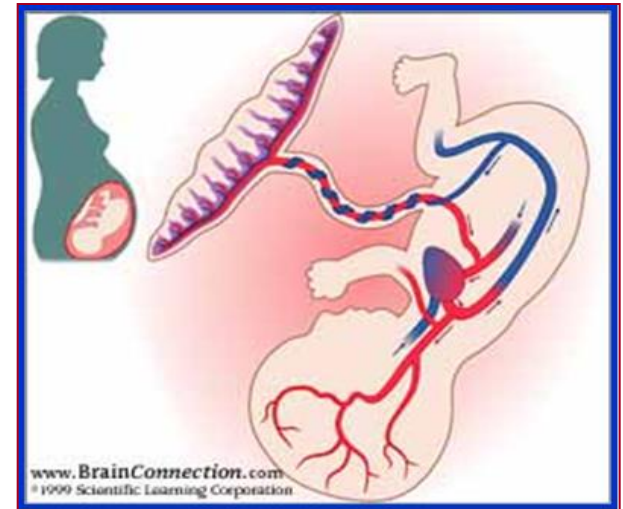
- UMC-Groningen
- UMC-Nijmegen
- UMC-Leiden
- UMC-Maastricht
- UMC-Rotterdam
- UMC-Utrecht
- AMC-Amsterdam
- VUMC-Amsterdam
- MMC- Veldhoven
- Isala kliniek-Zwolle

Neonatale Intensive Care Unit 2010
locaties en aantal opgenomen kinderen



Bron: Stichting Perinatale Registratie Nederland

Te vroeg van intra uterinen naar extra uterinen overname van de rol van de baarmoeder en placenta



Doel van de neonatoloog

Doelen:

- ❑ vroegtijdig signaleren van problemen
- ❑ instellen van adequate zorg en behandeling
- ❑ bewerkstelligen van groei en ontwikkeling
- ❑ Vermijden van complicaties



Medication use in NICU

Reese Clark Pediatrics, Data 2007; 72647 patients-rate / 1000 discharges

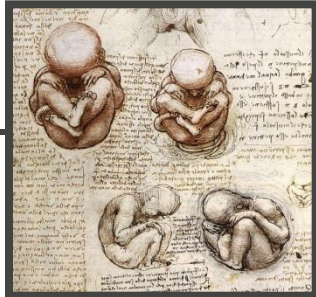
Drug	Rank	Use
Gentamicine	1	822
Ampicilline	2	726
Surfactant	3	234
Caffeine	4	224
Furosemide	5	199
Vancomycine	6	177
Metoclopramide	7	82
Fentanyl	8	95
Dopamine	9	89
Midazolam	10	80
Morfine	11	71
Ranitidine	12	70
Cefotaxim	13	62
Fenobarbital	14	59
Indomethacine	15	54

Een (premature) neonaat is geen volwassene



Het continuüm van ontwikkeling

Foetus



Pasgeborene



Peuter/kleuter



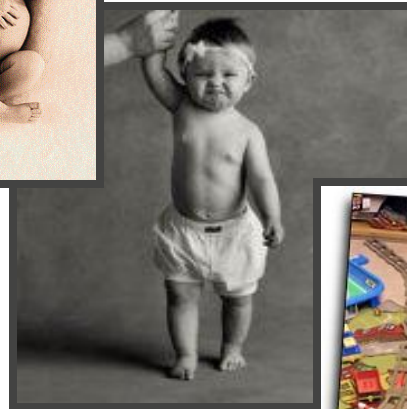
Schoolleeftijd



Adolescent



Volwassen



Gewicht 2x bij 5 maand, 3x bij 1 jaar

Lichaamsoppervlak 2x 1 jaar

Energieverbruik 3-4x bij 1 jaar

Neonaten onderling zijn niet gelijk

- Zwangerschapsduur
- Postconceptionele leeftijd
- Postnatale leeftijd
- Soort ziektebeeld (Asfyxie bij geboorte; PDA)
- Prenatale blootstelling aan geneesmiddel(en)
- Combinatie van geneesmiddelen

**Al deze factoren zullen ook
de variabiliteit in uitkomst beïnvloeden**

Neonaten en oudere kinderen blijken geen “kleine volwassenen”



Verschillen tussen kinderen en volwassenen:

- Unieke ziektebeelden
- Groei en ontwikkeling van het lichaam
- Hoe gaat het lichaam om met het geneesmiddel (kinetiek)
- Hoe gaat het geneesmiddel om met het lichaam (dynamiek)
- Bijwerkingen

DUS 'EXTRAPOLATIE ZONDER MEER' IS INCORRECT

Factoren van invloed op de werking geneesmiddelen bij neonaten en oudere kinderen



- Ziekte
- Behandeling
- Genetica
- Omgeving
- **Groei en ontwikkeling**



STAND VAN ZAKEN

Doseren en toedienen

Doseringen bij neonaten

- Gewicht
- Lichaamsoppervlakte



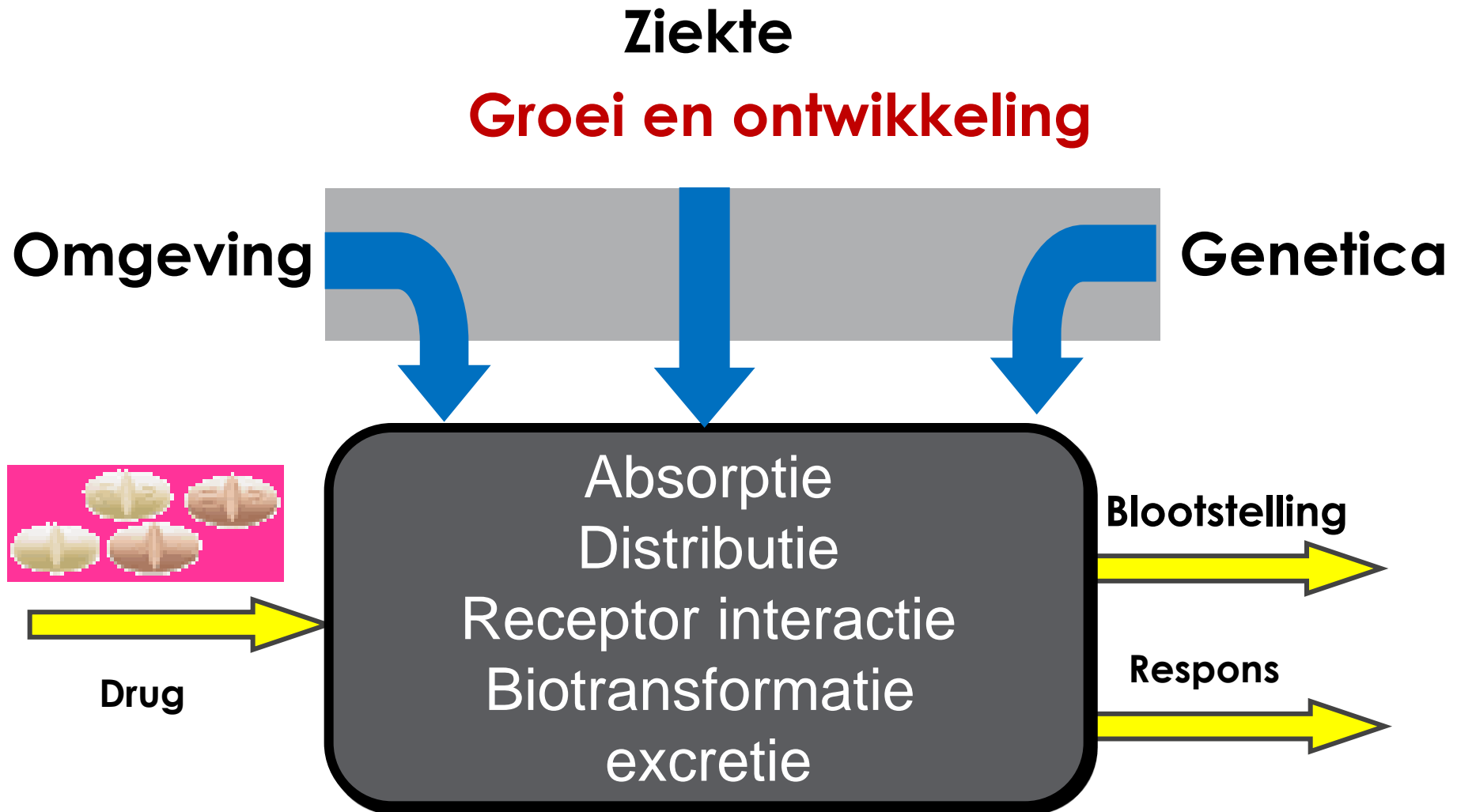
- Hoe stellen we de juiste dosis vast?

Uitdaging

neonatale farmacologie

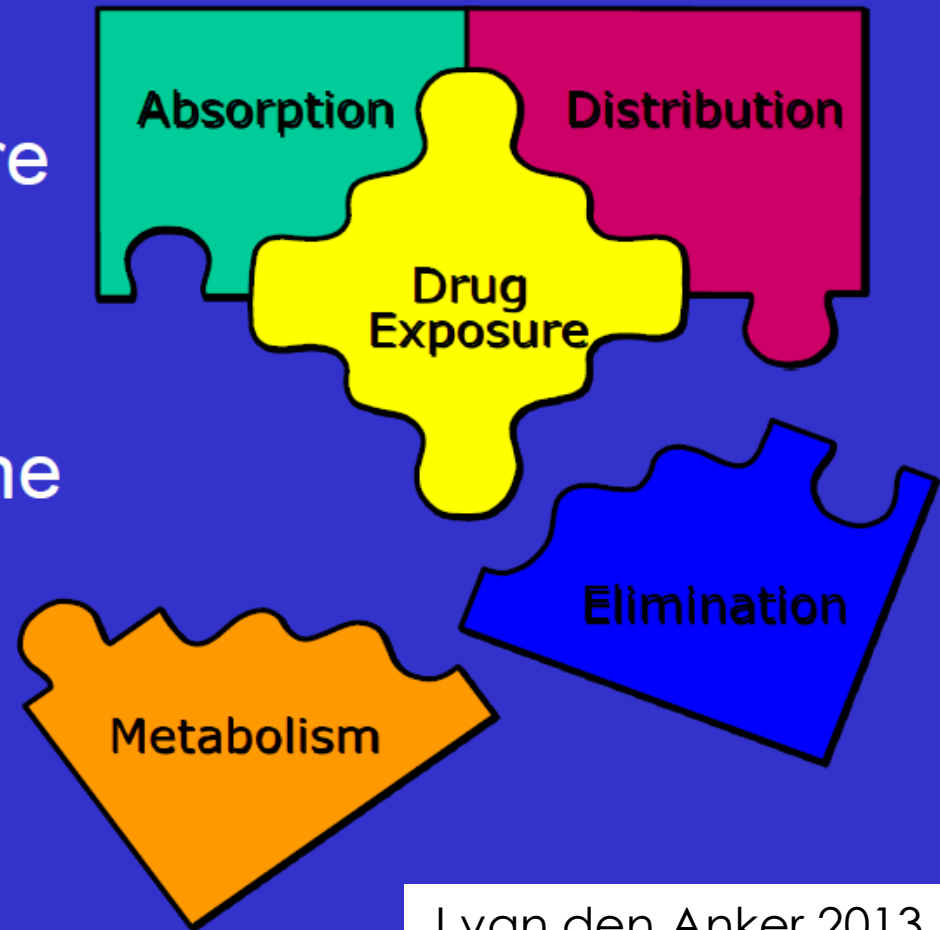


Determinanten van geneesmiddel respons in kinderen



Critical Role of Pharmacokinetics in Pharmacotherapy.....

- The combination of ADME dictate exposure which dictates dose.
- Exposure along with the interaction with therapeutic targets (e.g., receptors) dictates response.



Consequences

Ensuring Safe and Effective Medications for Children

Peter P. Budetti, MD, JD

PEDIATRICIANS AND OTHER CHILD HEALTH PROFESSIONALS routinely treat children with medications that have not been proven to be safe and effective for their patient population and that have labels that lack appropriate guidance from the manufacturer on how those drugs should be used for children. Shocking? Perhaps. But in reality those who provide medical care to children have little choice because, as noted in the article by Roberts et al¹ in this issue of THE JOURNAL, “only one third of drugs used to treat children have been studied adequately in the population in which they are being used and have appropriate use information on the product label. For the other two thirds of drugs, information regarding safety and efficacy for pediatric patients is insufficient or absent.”

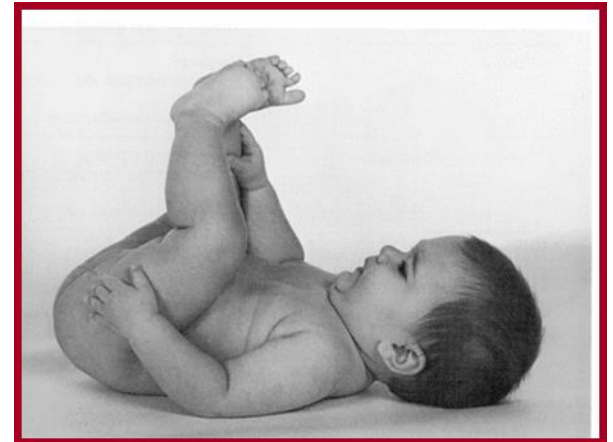
Under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act,² the Food and Drug Administration (FDA) must approve new medications as safe and effective before they can be marketed.

‘This practice may lead to children being over- or under-dosed — resulting in drug resistance, adverse side-effects, and longer spells of illness. Serious injury, or even death, may also occur.’

JAMA 2003

Waarin zijn er verschillen?

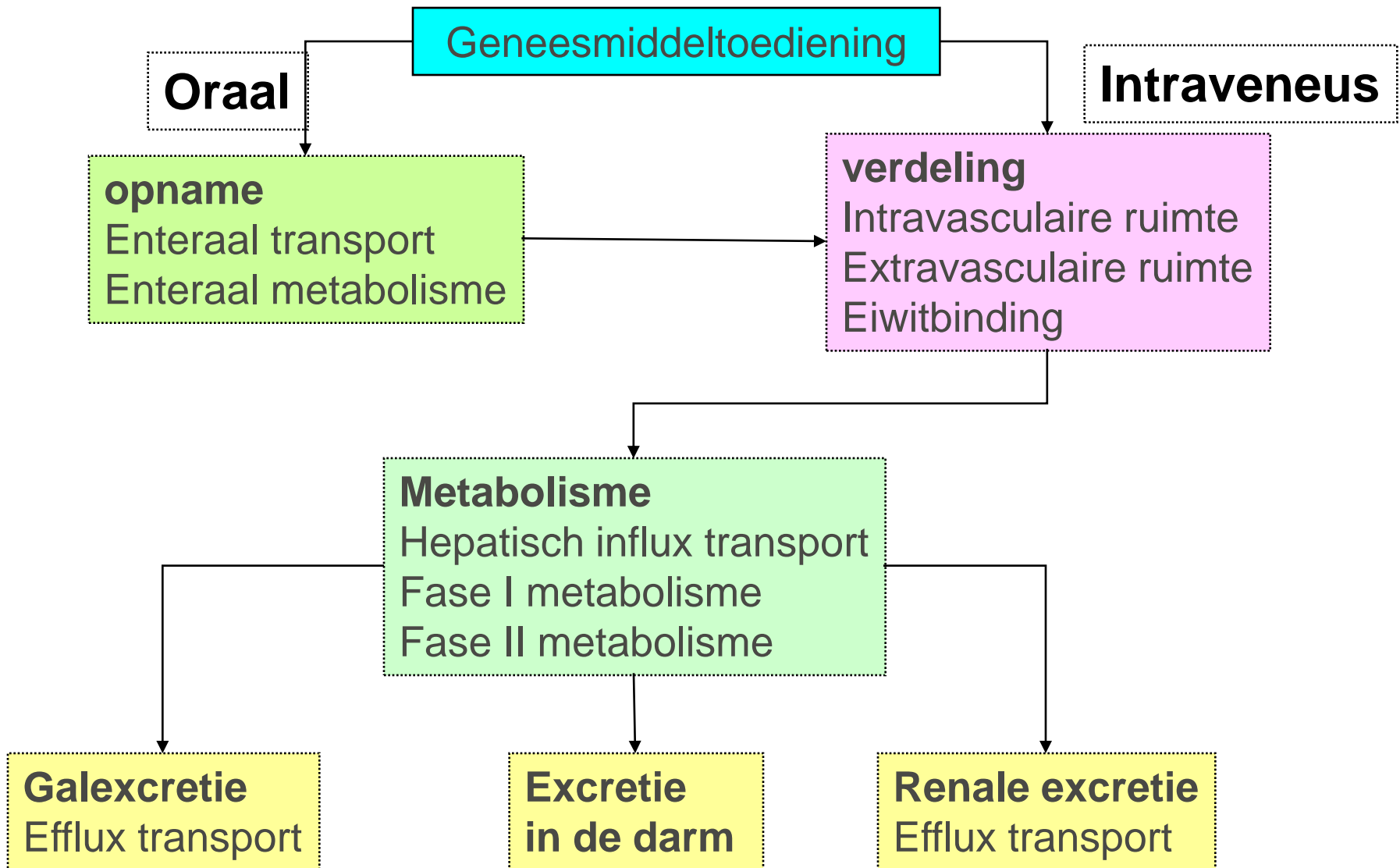
- Absorptie (darm + huid)
- Distributie (water/vet verhouding)
- Metabolisme (omzetting + afbraak)
 - Fase 1
 - Fase 2
- Excretie (nierfunctie)
- Genetische verschillen
- Invloed van ziekte



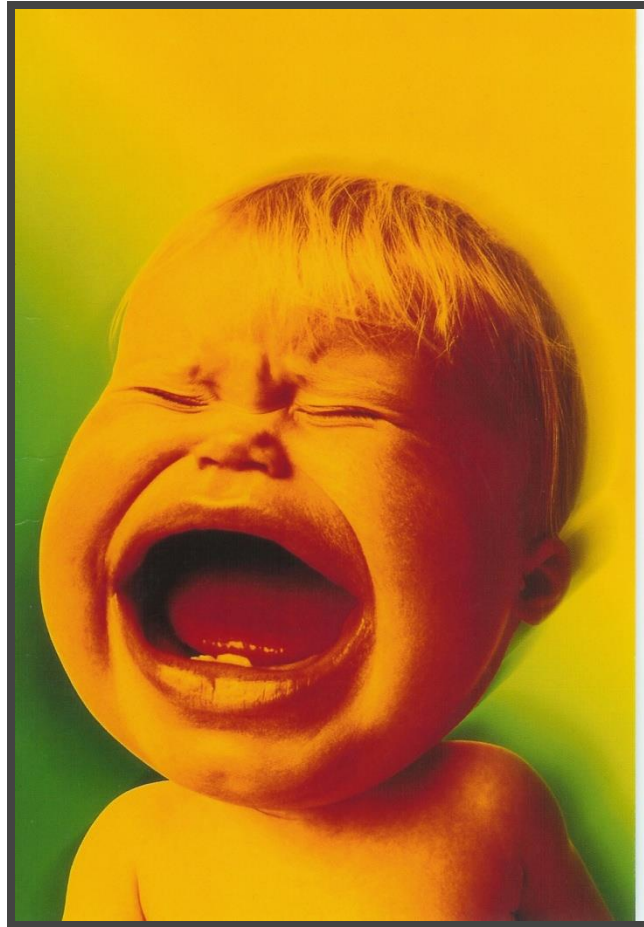
Wat is anders?

- ❑ Opname van geneesmiddelen door darm en huid
- ❑ Verdeling in het lichaam, de water/vet verhouding
- ❑ Ontwikkeling in omzetting en afbraak
- ❑ Ontwikkeling in nierfunctie en uitscheiding
- ❑ Ontwikkeling van receptoren-effecten op organen

Farmacokinetiek



Orale innname



Toedienen van het medicament...

1^{ste} wet van het toedienen van een
medicament

Orale weigering is meer de regel dan
de uitzondering.

Toedienen van het medicament...

- Is bij een orale vloeibare toedieningsvorm rekening gehouden met:

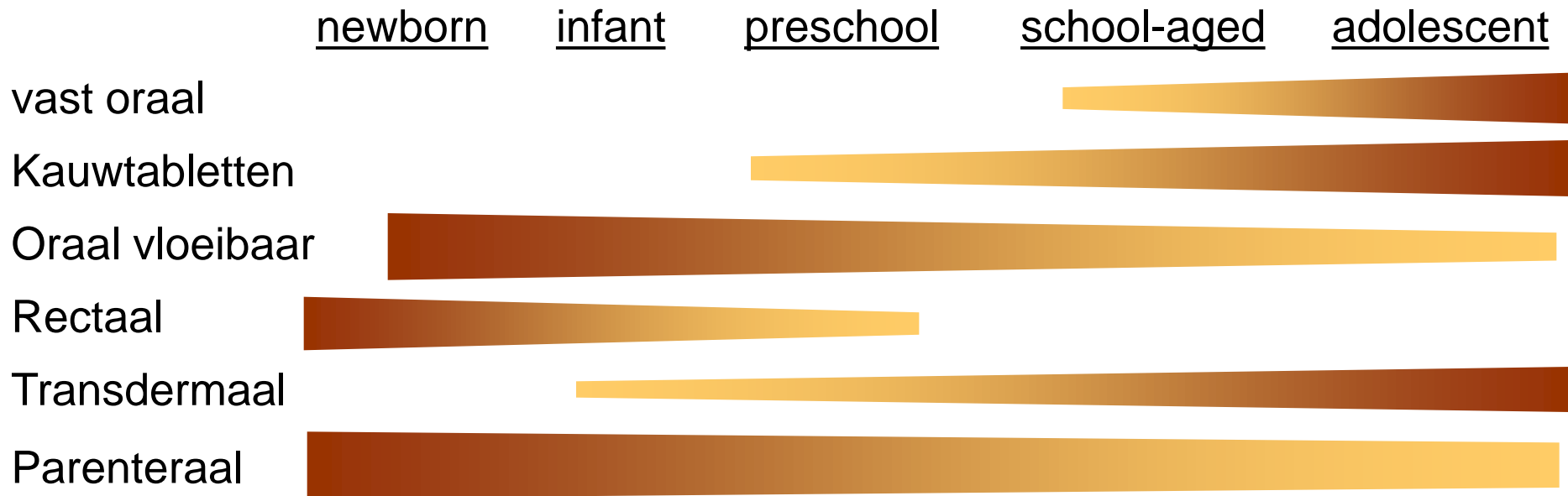
- smaak
- kleur
- structuur
- temperatuur

Europa	citrus
Japan	Groene thee
Scandinavie	zoethout
United States	kauwgum
U.S. (volw)	mint

- Was de smaak bepaald bij kinderen?
- Is natuurlijke/chemische modificatie een optie?

Toedienen van het medicament...

- Hebt u een leeftijdsafhankelijke toedieningsvorm?



Absorptie

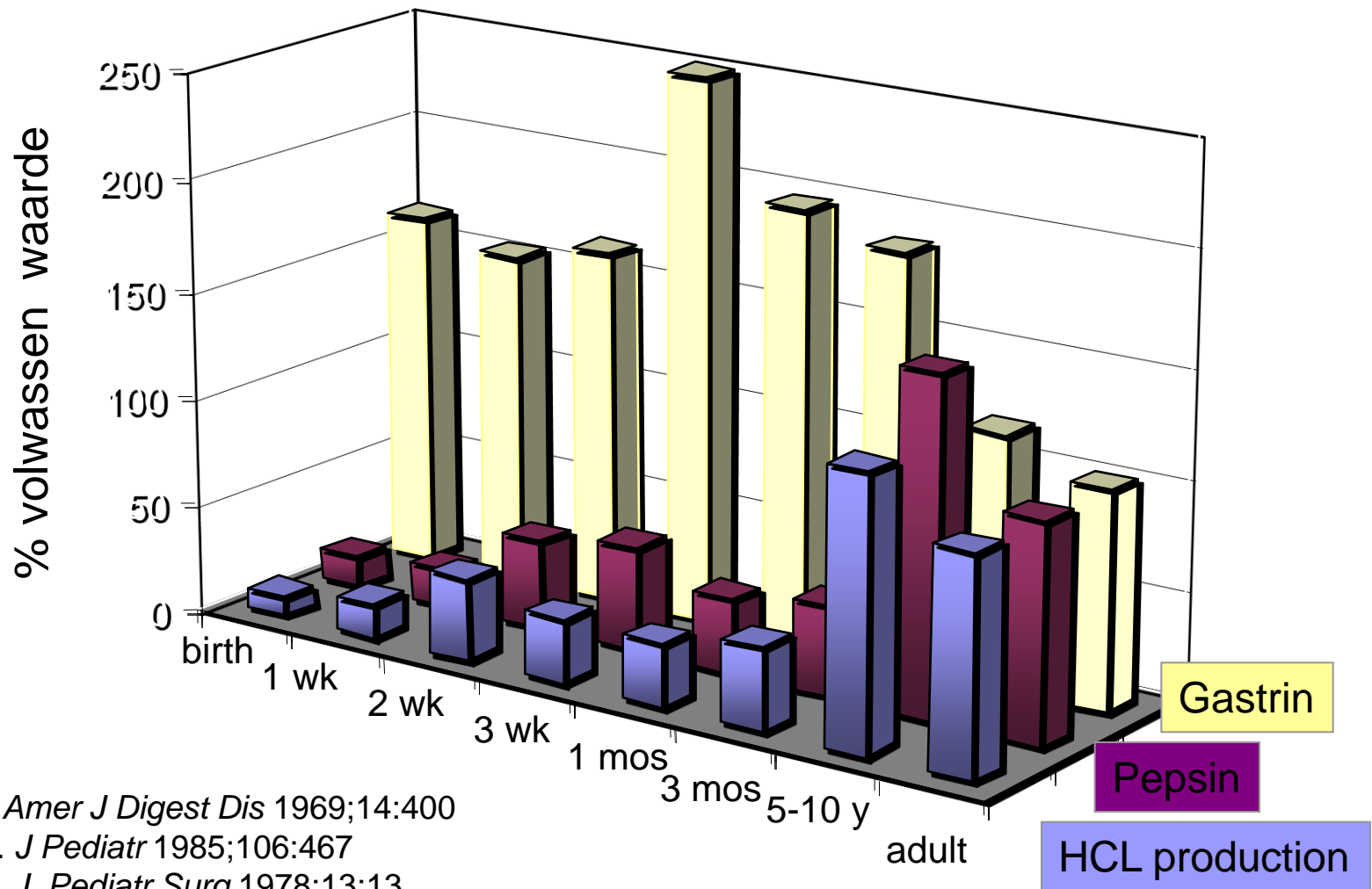
- Bioavailability => geabsorbeerde fractie
- Absorptiesnelheid
 - Meeste geneesmiddelen: passieve diffusie
 - Opname m.n. duodenum
- Geneesmiddelkarakteristieken
 - pKa (dissociatie zwak zuur/base)
 - Oplossing waarin geneesmiddel zit
 - Disintegratie en dissolutie van vaste vorm

Absorptie (opname)

lichaamsveranderingen van pasgeborene tot de kinderleeftijd:

- zuurgraad
- enzymactiviteit
- darm
- lever

Geneesmiddel absorptie ontwikkelingsveranderingen in maag pH

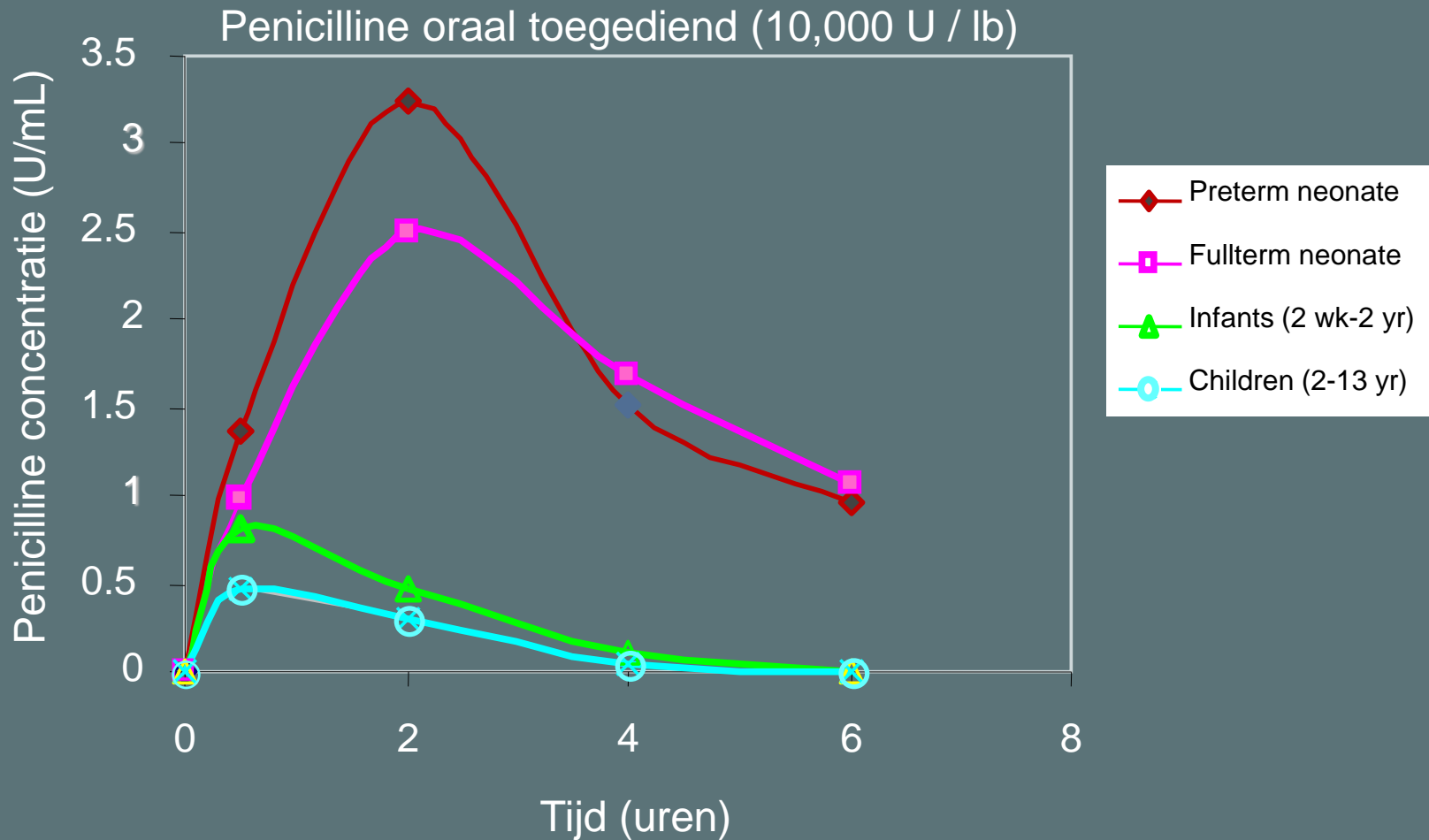


Agunod et al. *Amer J Digest Dis* 1969;14:400

Moazam et al. *J Pediatr* 1985;106:467

Rodgers et al. *J. Pediatr Surg* 1978;13:13

Ontwikkelingsveranderingen in Intestinale geneesmiddel absorptie invloed van een hogere maag pH



Absorptie: darmmotiliteit

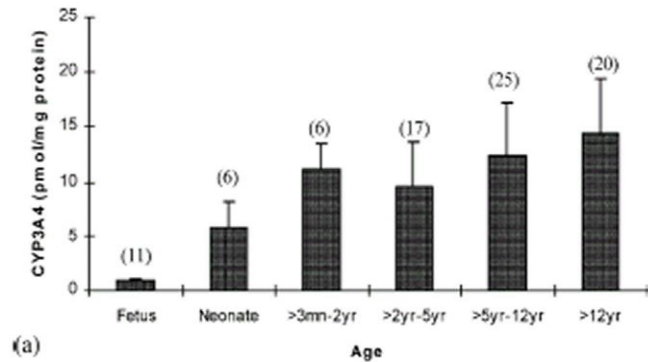
- Vertraagde maaglediging (tot 6-8 maanden)
 - GER => verlies geneesmiddel
 - Vertraagde absorptie in de dunne darm
- Darmmotiliteit irregulair
 - Langere transit time neonaten
 - Kortere transit time peuter/kleuter dan volwassenen

Absorptie: darmfunctie

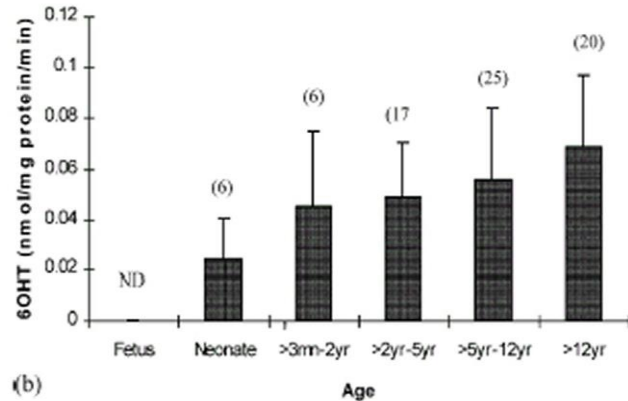
- pH gebufferd door frequente voedingen
- Oppervlakte dunne darm/body mass
 - Zuigeling > volwassen
- Meer permeabel voor grotere moleculen
 - Zuigeling > volwassen voor sommige geneesmiddelen
- Firstpass - uptake door lever vertraagd
- Darmflora

Absorptie

- Metaboliserende enzymen darm
- Efflux transporters (P-glycoproteine)



(a)



(b)

Fig. 2. Age related changes in the villin corrected expression (a) and activity (b) of CYP3A4 in histologically normal duodenal sections. The numbers in each group are given in brackets and error bars are \pm S.D. Activity was measured by the rate of 6 β -hydroxytestosterone formation. From Johnson et al. (2001).

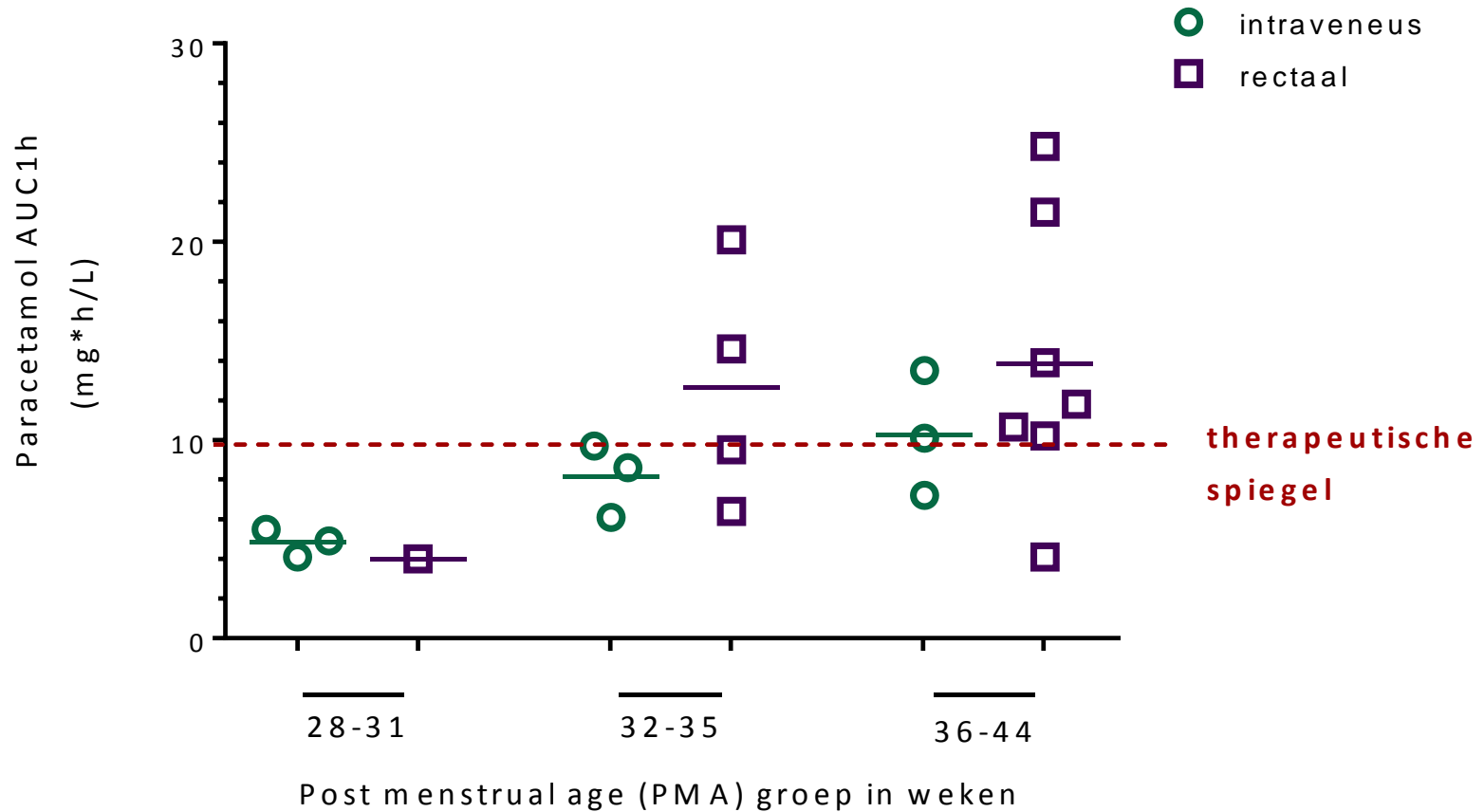
Absorptie: rectaal

- Absorptie via hemorrhoidale venen
- => geen first pass uptake
- Nadeel:
 - Incomplete resorptie
 - Wisselende resorptie
 - Verlies via feces
- Meest gebruikt voor
 - Paracetamol
 - Benzodiazepines

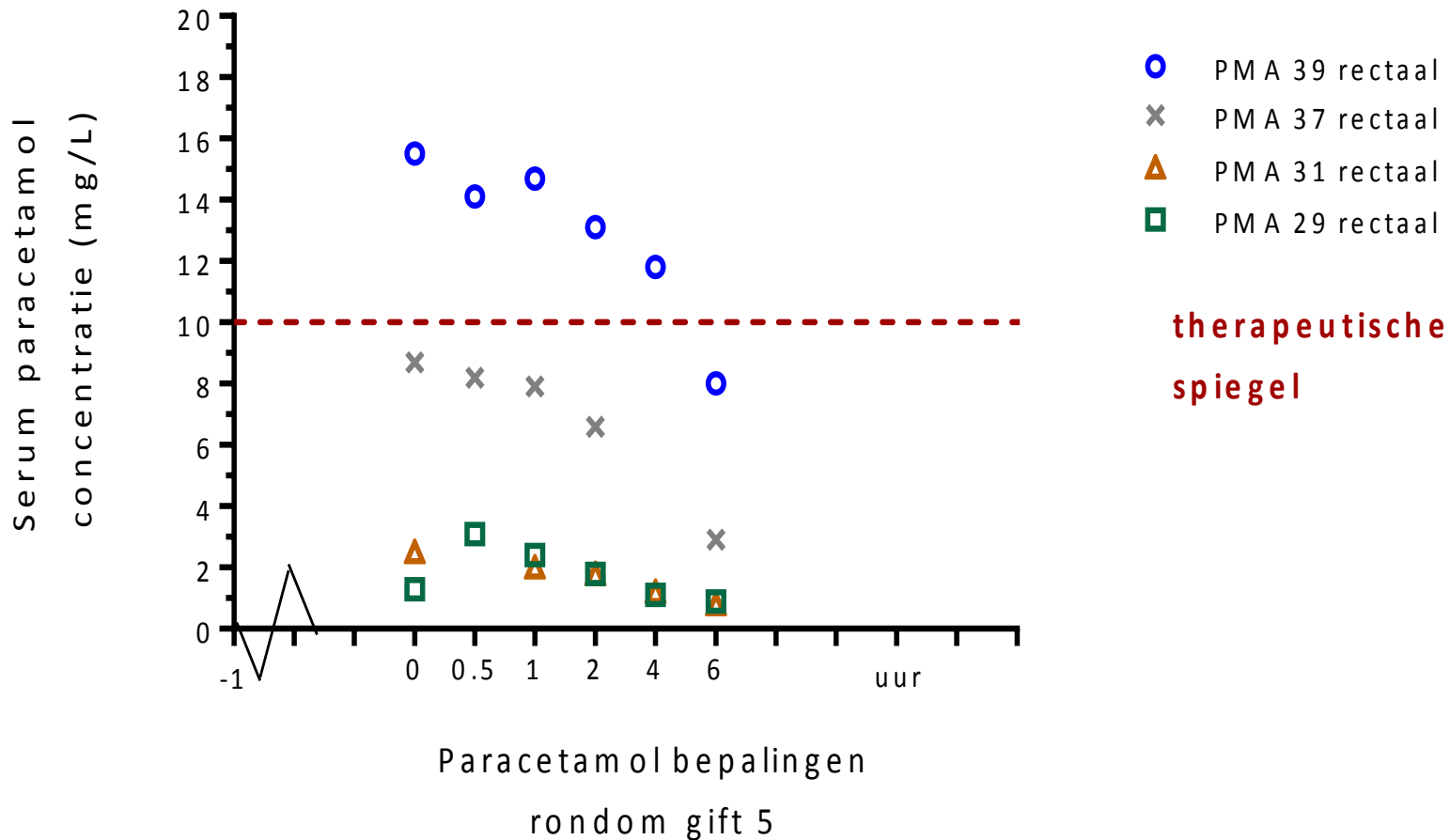
RECTAAL VS INTRAVENEUS

Effectieve pijnbestrijding met
paracetamol in (preterm)
neonaten

Paracetamol blootstelling, intraveneus en rectaal



Weinig tot geen absorptie rectaal



BIOAVAILABILITY BIJ KINDEREN

VERHOOGD DOOR

- zuurgraad (zuur labiel)
- maagontleding (ouder kind)
- oplossing in vloeistof
- opp. duodenum/Body mass
- efflux transporters ↓
- CYP enzymen ↓

VERLAAGD DOOR

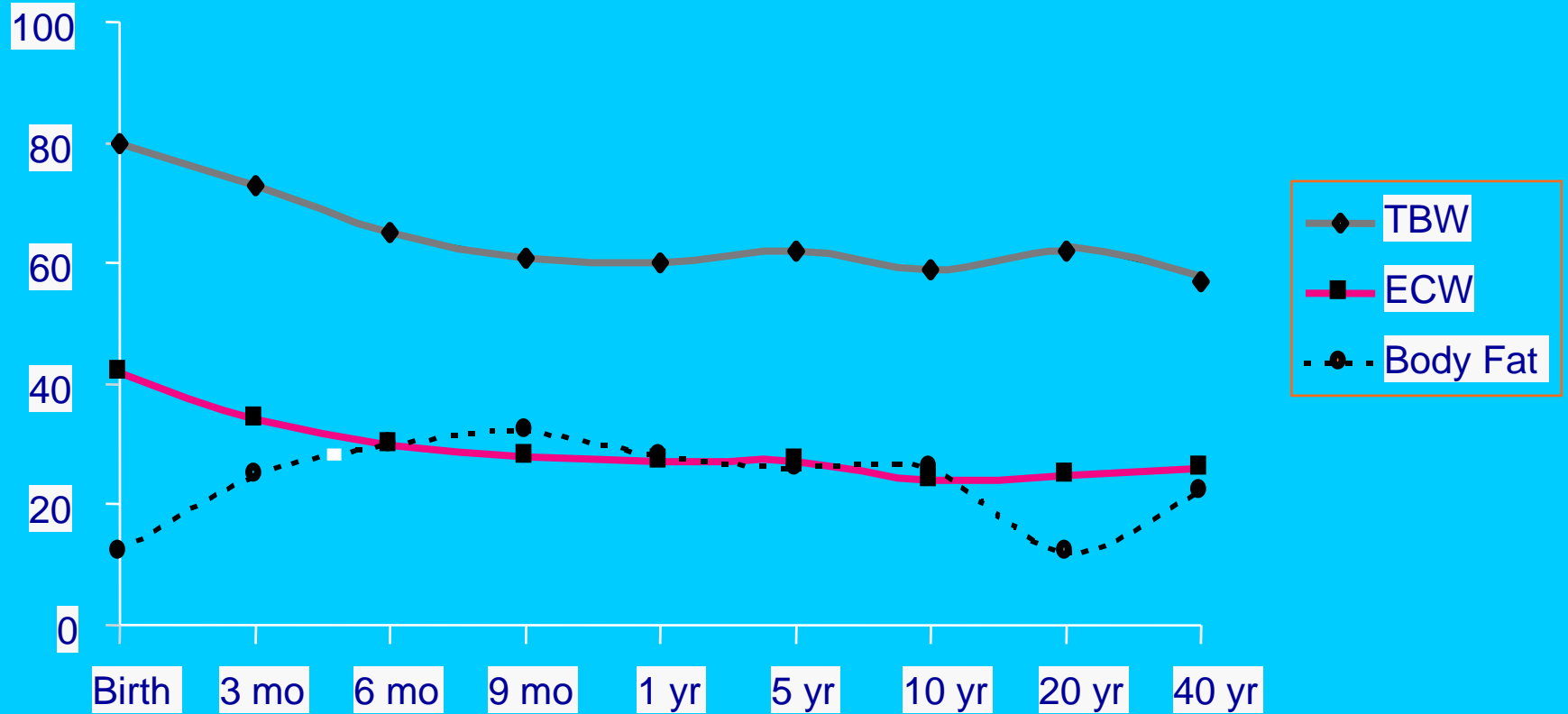
- zuurgraad
- maagontleding
- GER
- first-pass (voorbij zuigeling)

GEEN ORALE MEDICATIE VOOR LEVENSBEDREIGENDE AANDOENINGEN BIJ NEONATEN !!

Distributie over het lichaam

- Lichaamssamenstelling
- Eiwitbinding

Geneesmiddelverdeling: Leeftijdsafhankelijke veranderingen



Neonatale IC

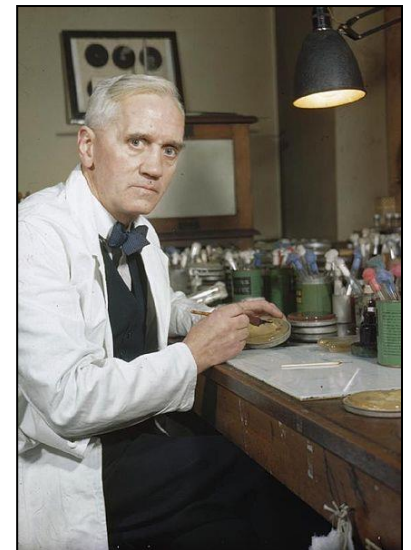
Meest voorgeschreven geneesmiddelen:

Antibiotica



antibiotica

- ❑ Beta lactam antibiotica:
 - ❑ Penicillines, Cephalosporines, Monobactams, carbapenems
- ❑ Aminoglycosides
- ❑ Glycopeptides
- ❑ Macroliden
- ❑ Sulfonamiden
- ❑ Quinolones
- ❑ Tetracyclines
- ❑ Overige antibiotica



Gentamicine

<p>Geextrapoleerde pediatrische dosis Gentamicine paradigma voor renaal geklaarde geneesmiddelen</p>	
<p>Geextrapoleerde dosis</p> <p>Op gewicht</p> <p>Op lichaamsoppervlak</p>	<p>5 mg/kg à 24 uur</p> <p>13 mg/kg à 24 uur</p>
<p>Aanbevolen dosis</p> <p>Neonaten < 1500 g</p> <p>Neonaten > 1500 g</p> <p>Kinderen 4 wk – 10 jr</p> <p>Kinderen 10 jr – 16 jr</p>	<p>4 mg/kg à 36 uur</p> <p>4 mg/kg à 24 uur</p> <p>4 mg/kg à 24 uur</p> <p>5 mg/kg á 24 uur</p>

$$Dose_P = Dose_A \left(\frac{WT_P}{WT_A} \right)$$

$$Dose_P = Dose_A \left(\frac{BSA_P}{BSA_A} \right)^{0.7}$$

PK/PD relatie

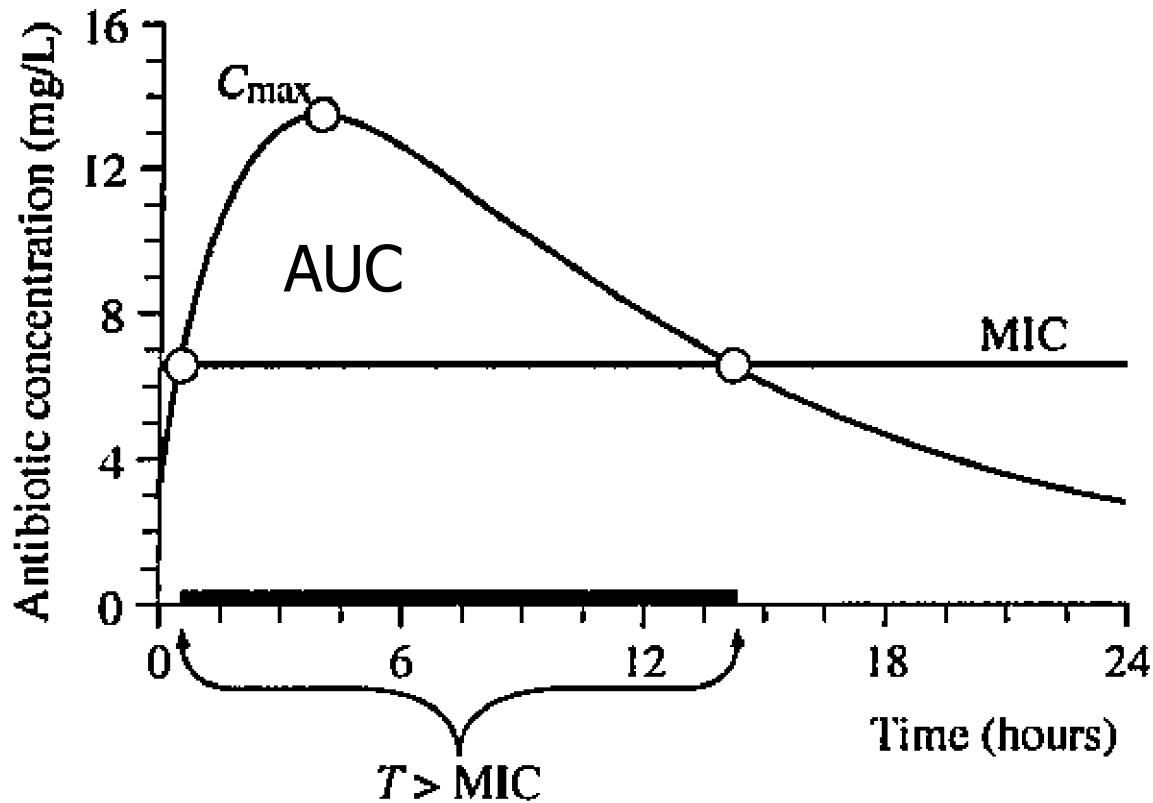
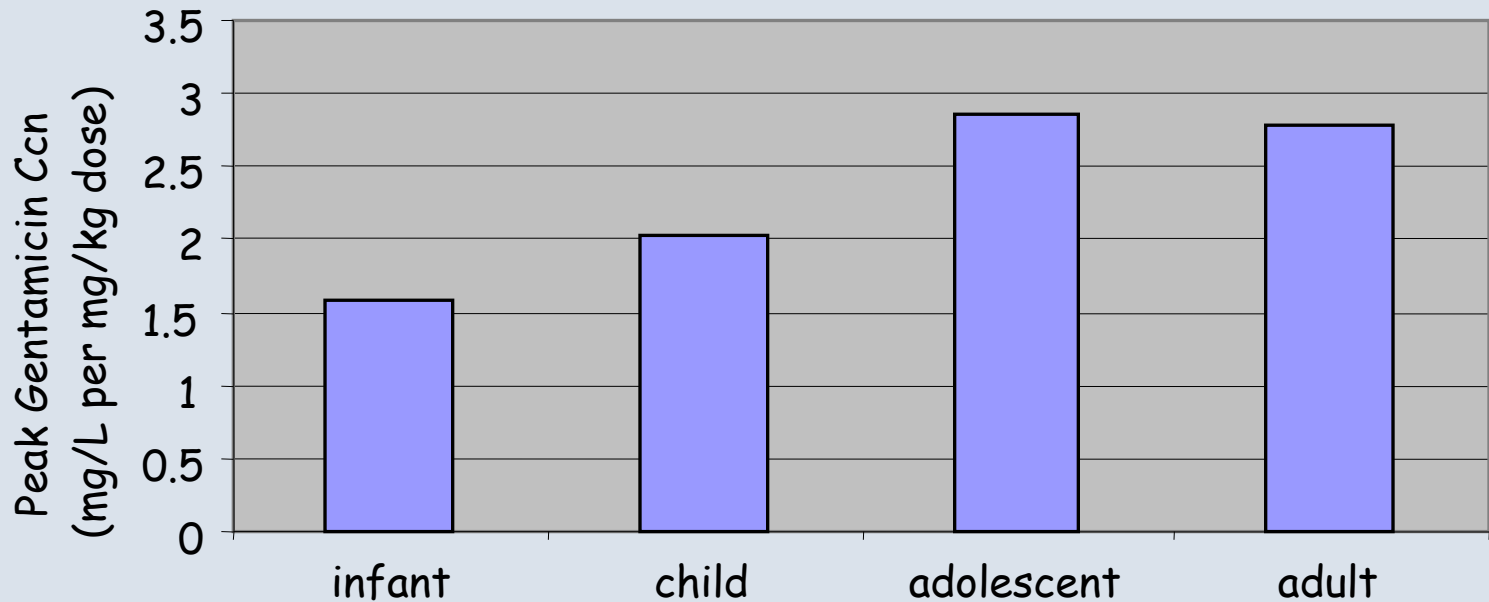
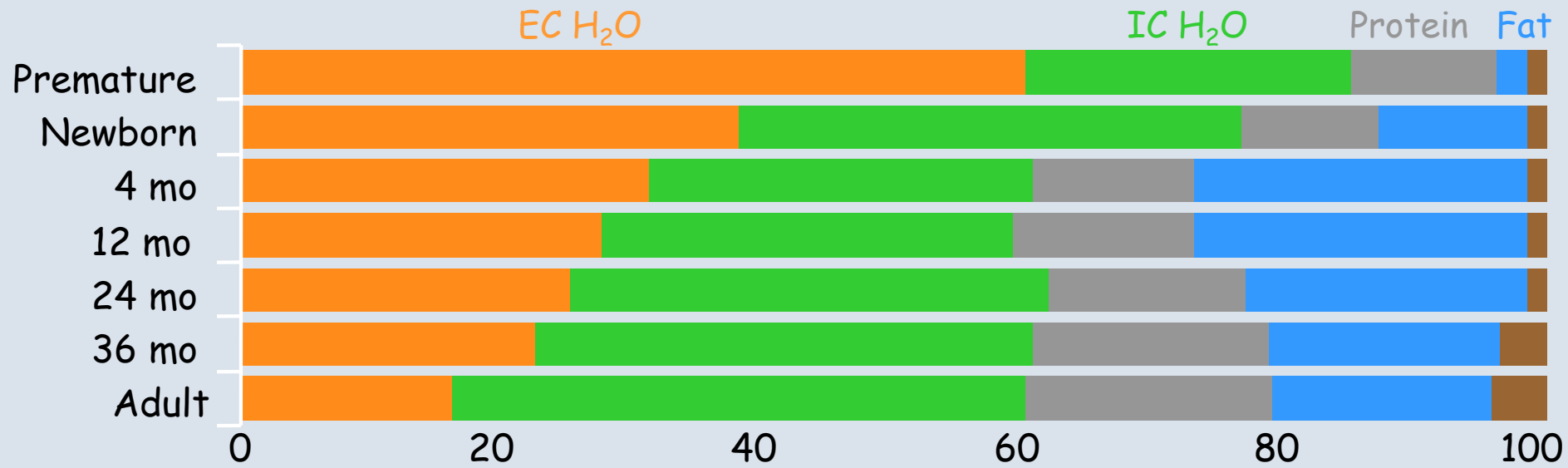


Figure 1. Calculation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship is dependent on the elimination half-life and the MIC.

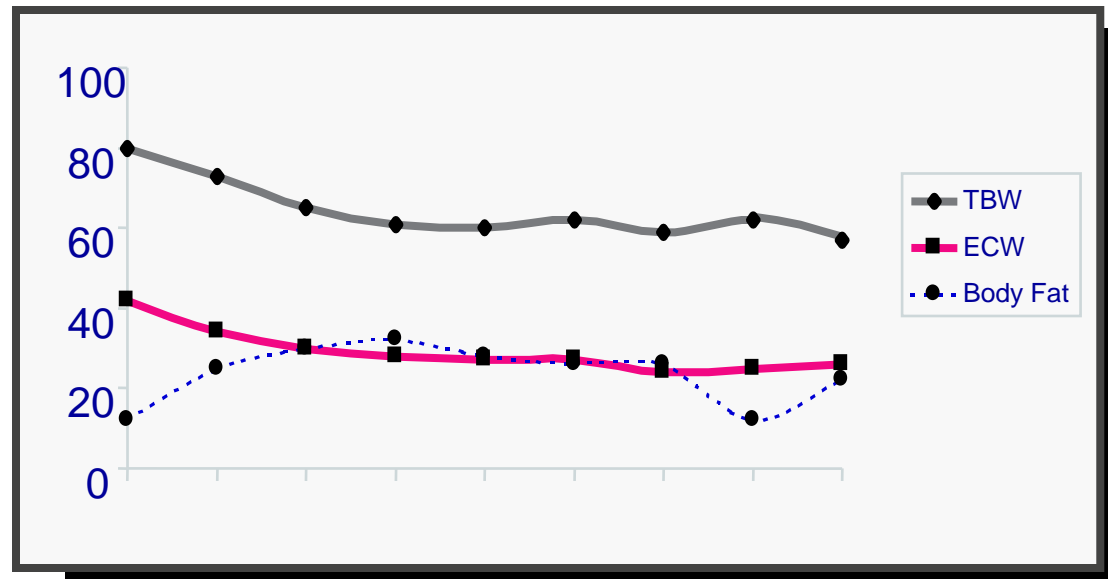
Auckenthaler, R. J Antimicrobial Chemotherapy 2002;50:13-17

Lichaamssamenstelling en topspiegels gentamycine



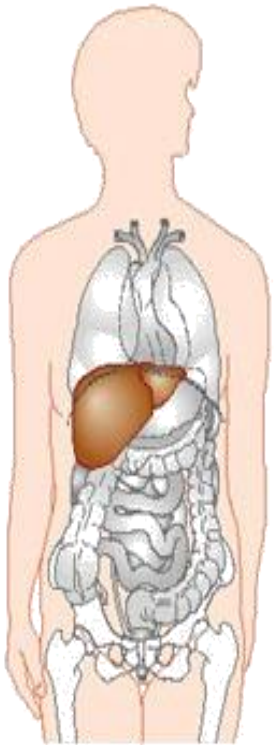
Distributie: vet + wateroplosbaar

- Groter verdelingsvolume in zuigelingen

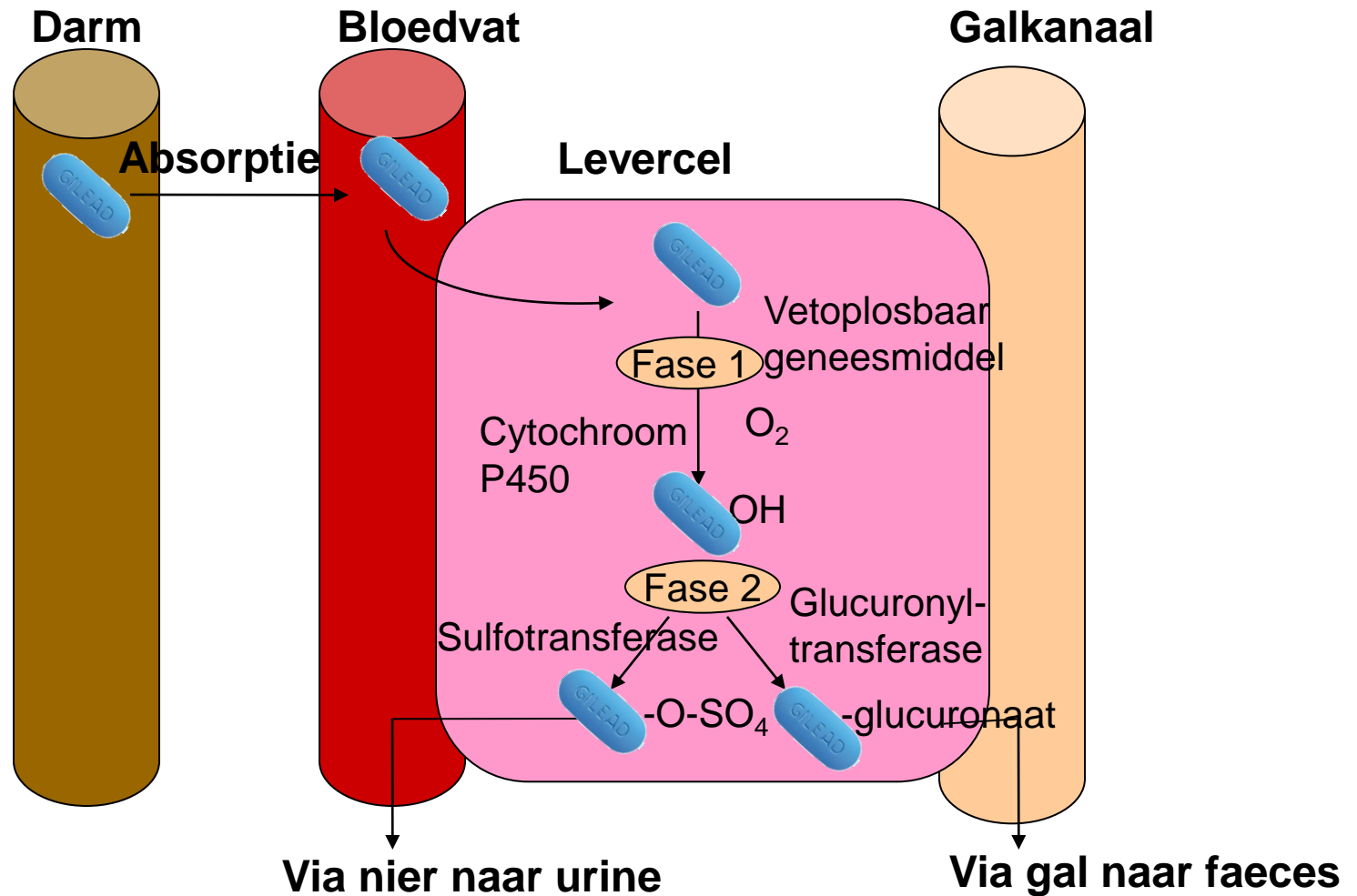


Geneesmiddelmetabolisme

- Water oplosbaar=> onveranderd via de nier
- Non-polaire, vetoplosbaar => polair wateroplosbaar
 - Fase I (omzetting): oxidatie, reductie, hydrolyse (microsomen)
 - lever, darmwand, bloed
 - genetische factoren
 - leeftijd
 - interacties: inductie / inhibitie
 - Fase II (koppeling): conjugatie tot polair substraat
 - Glucuronzuur, sulfaat, glycine



Geneesmiddelmetabolisme

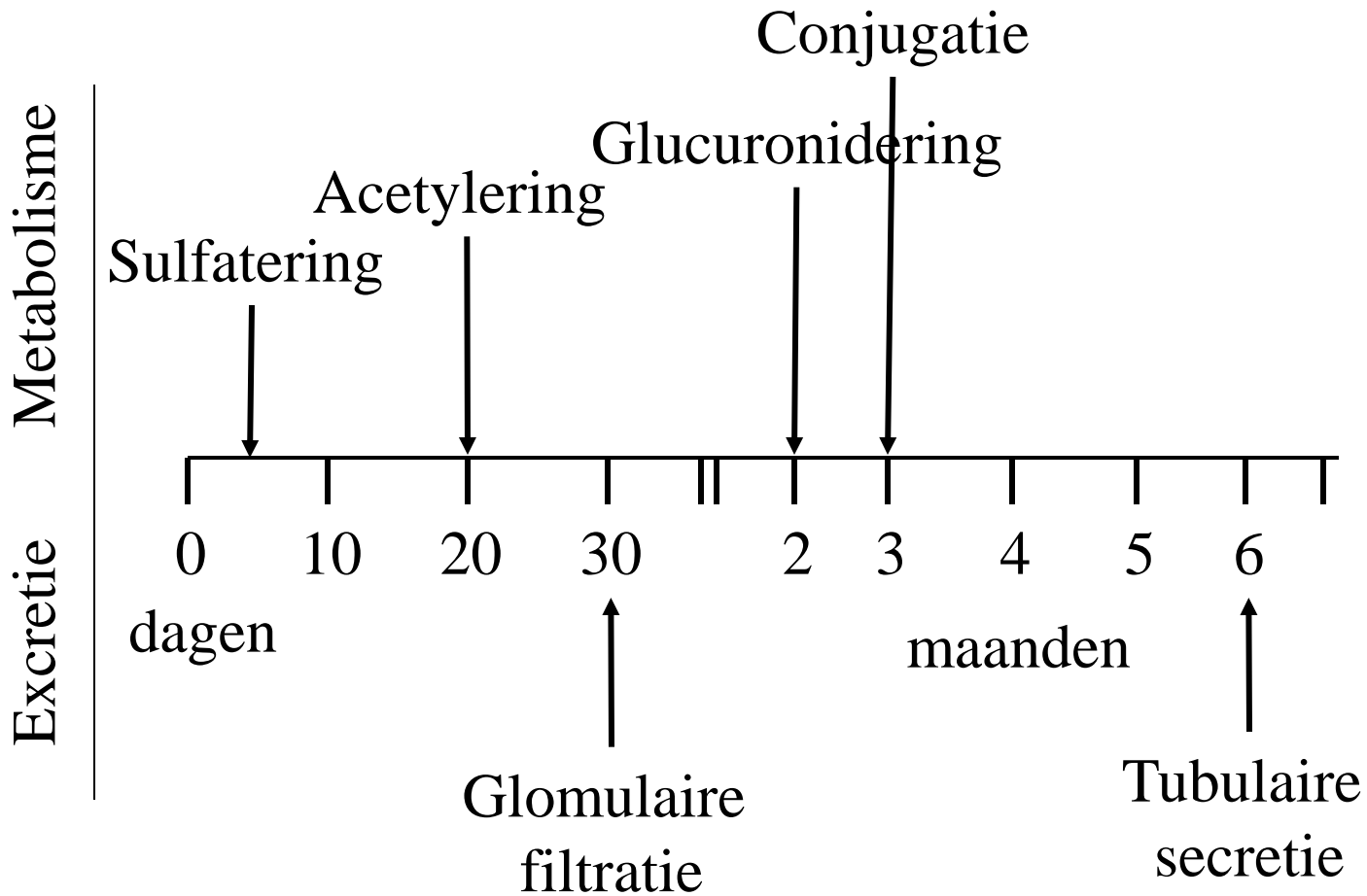


Plasma-eiwit binding

- ❑ Neonataal totaal eiwit ong 60g/l, mn foetaal albumine
- ❑ Verminderde bindingscapaciteit

- ❑ Verdringing bilirubine
(cave sulfamethoxazol, ceftriaxon)

Ontwikkeling uitscheidingsroutes



Fase II verschillen

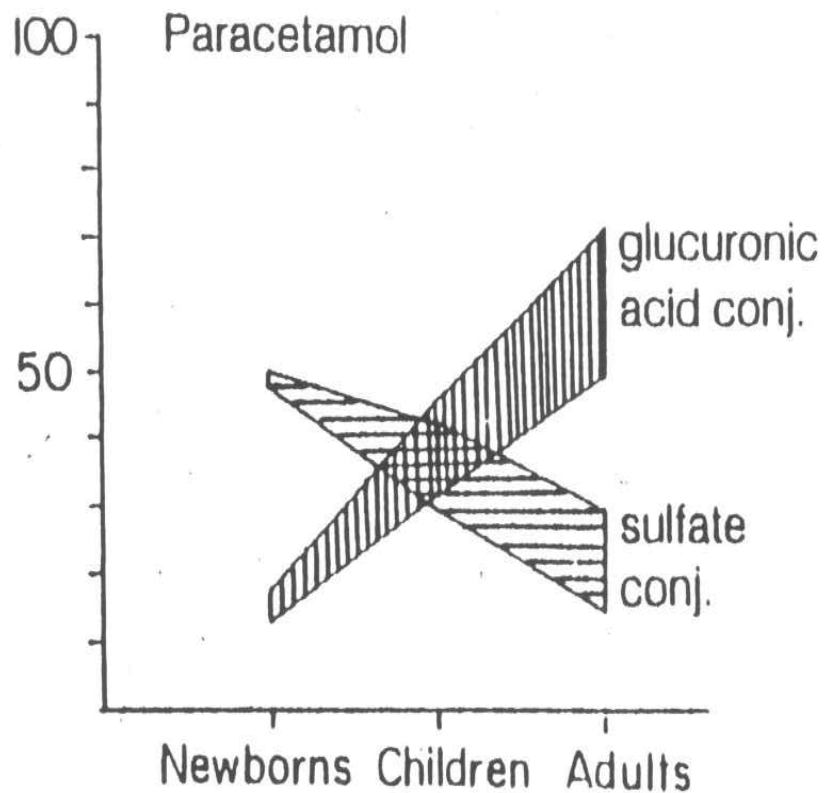
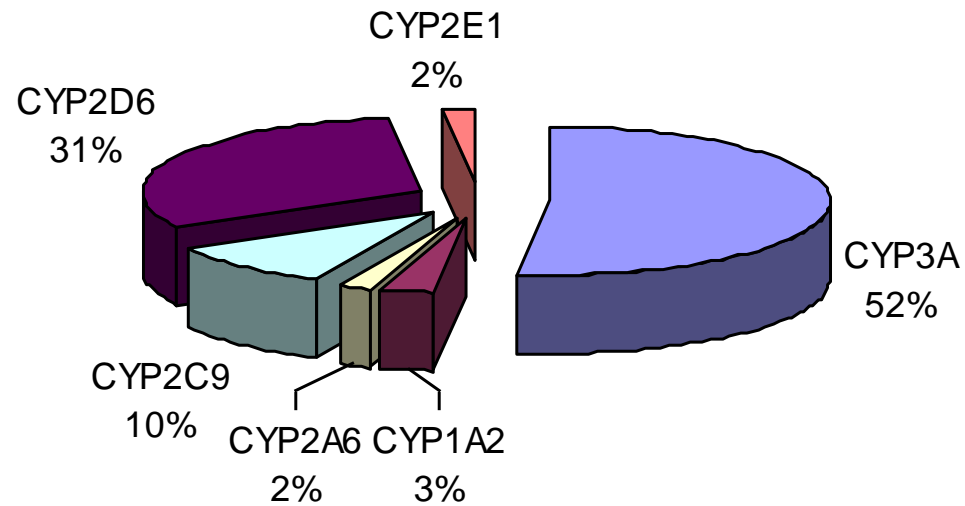


FIGURE 2-1. Age-dependent alterations in metabolism pattern of salicylic acid and paracetamol. (Data from Garrettson et al.,⁸⁹ Levy et al.,⁸⁶ Miller et al.,⁸⁷ and Howie et al.⁸⁸)

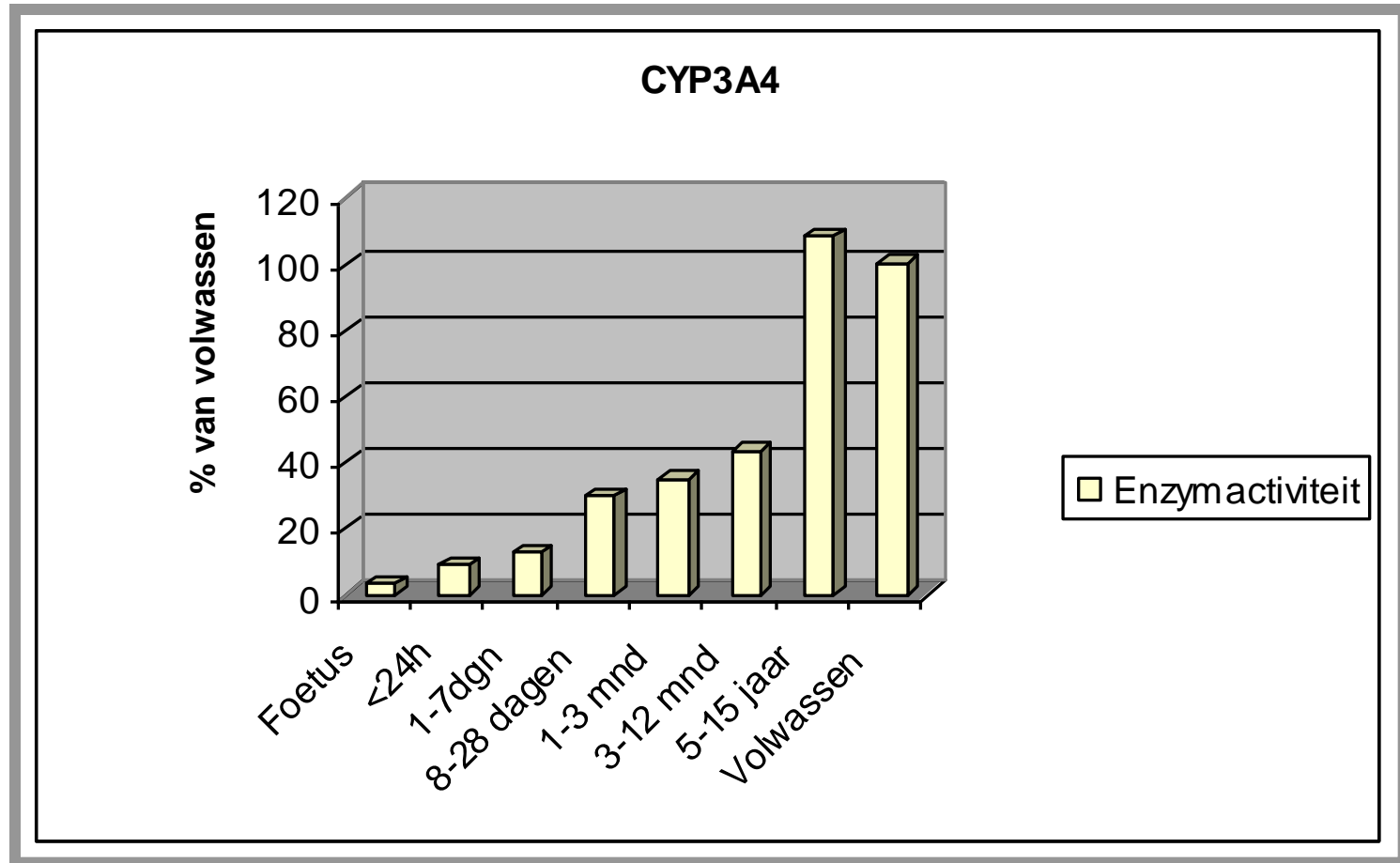
Fase I metabolisme

■ Cytochroom P450

Bijdrage aan metabolisme huidige geneesmiddelen

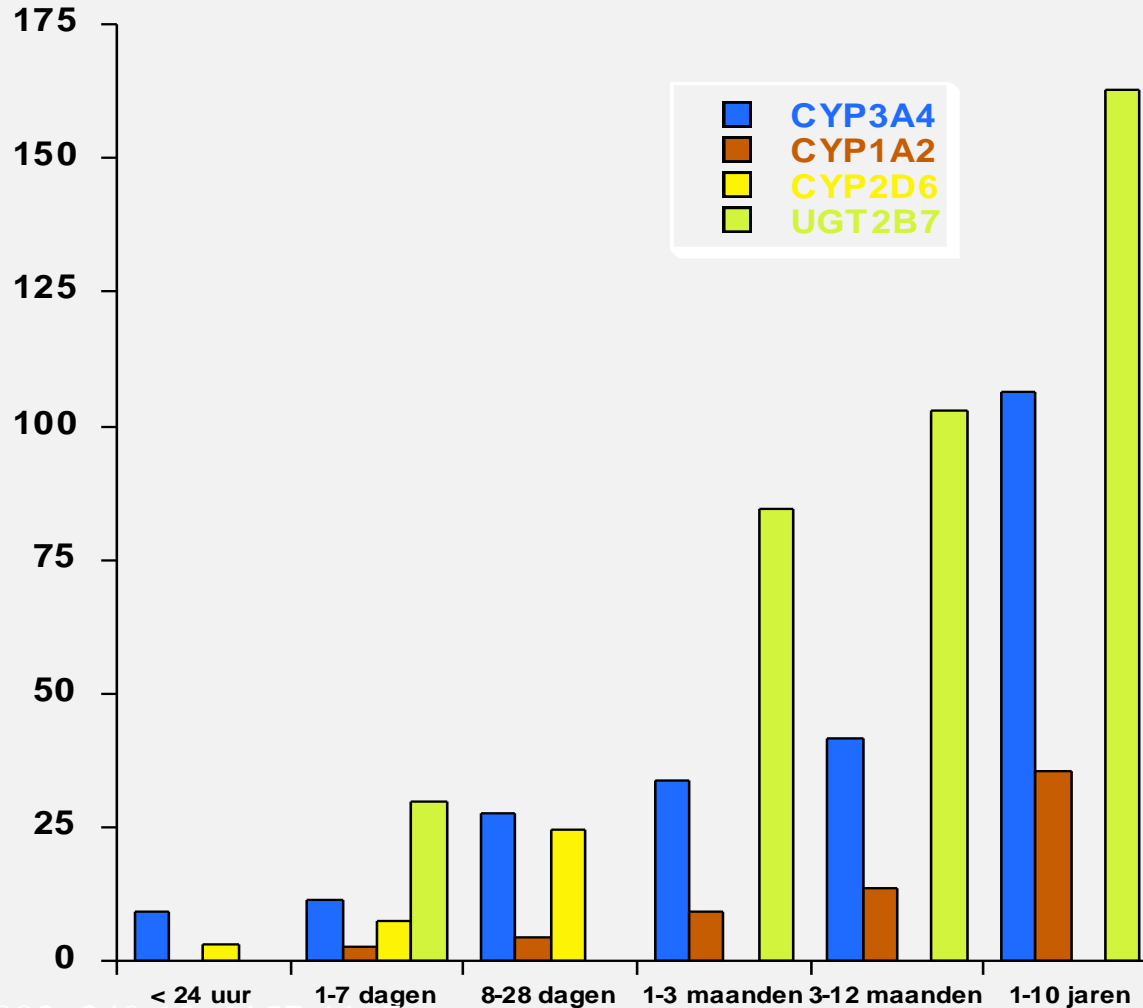


ontogenie CYP450



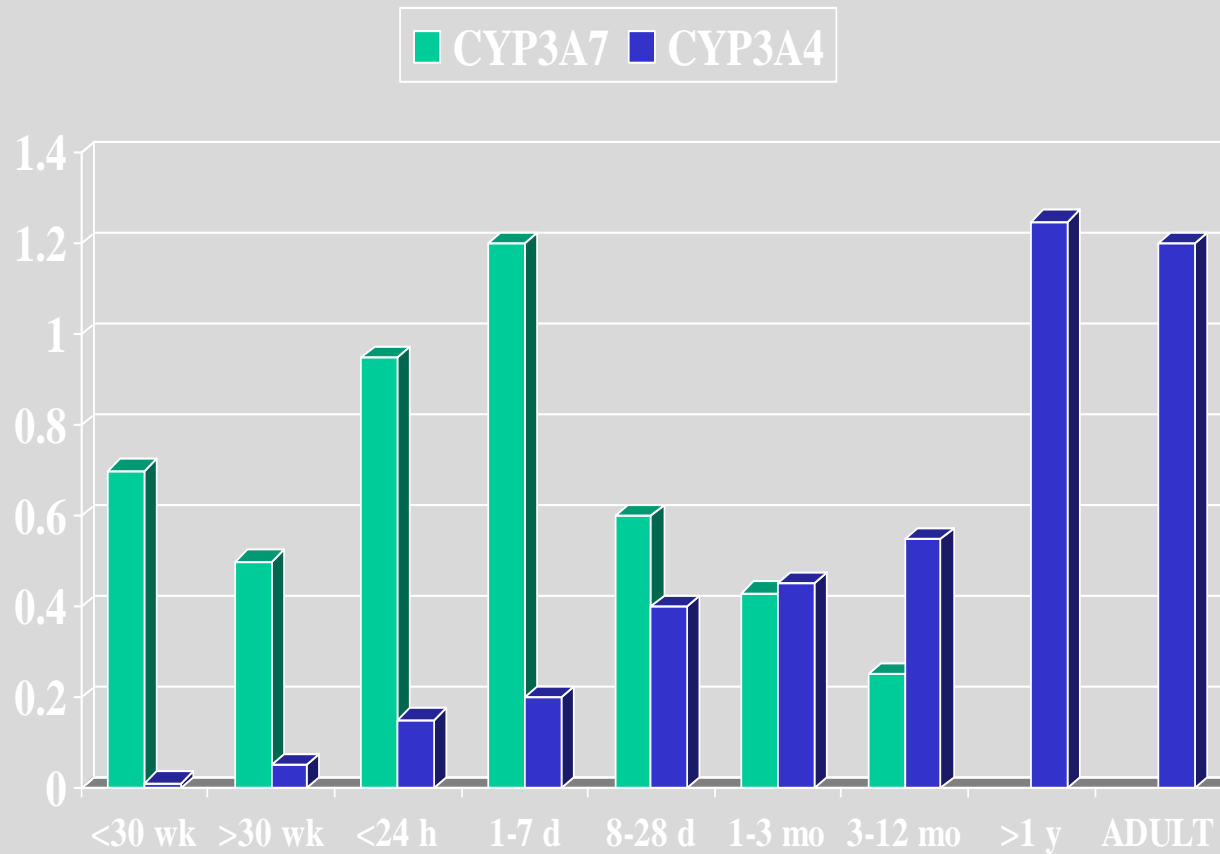
Ontwikkeling metabole capaciteit

percentage van de
volwassen activiteit



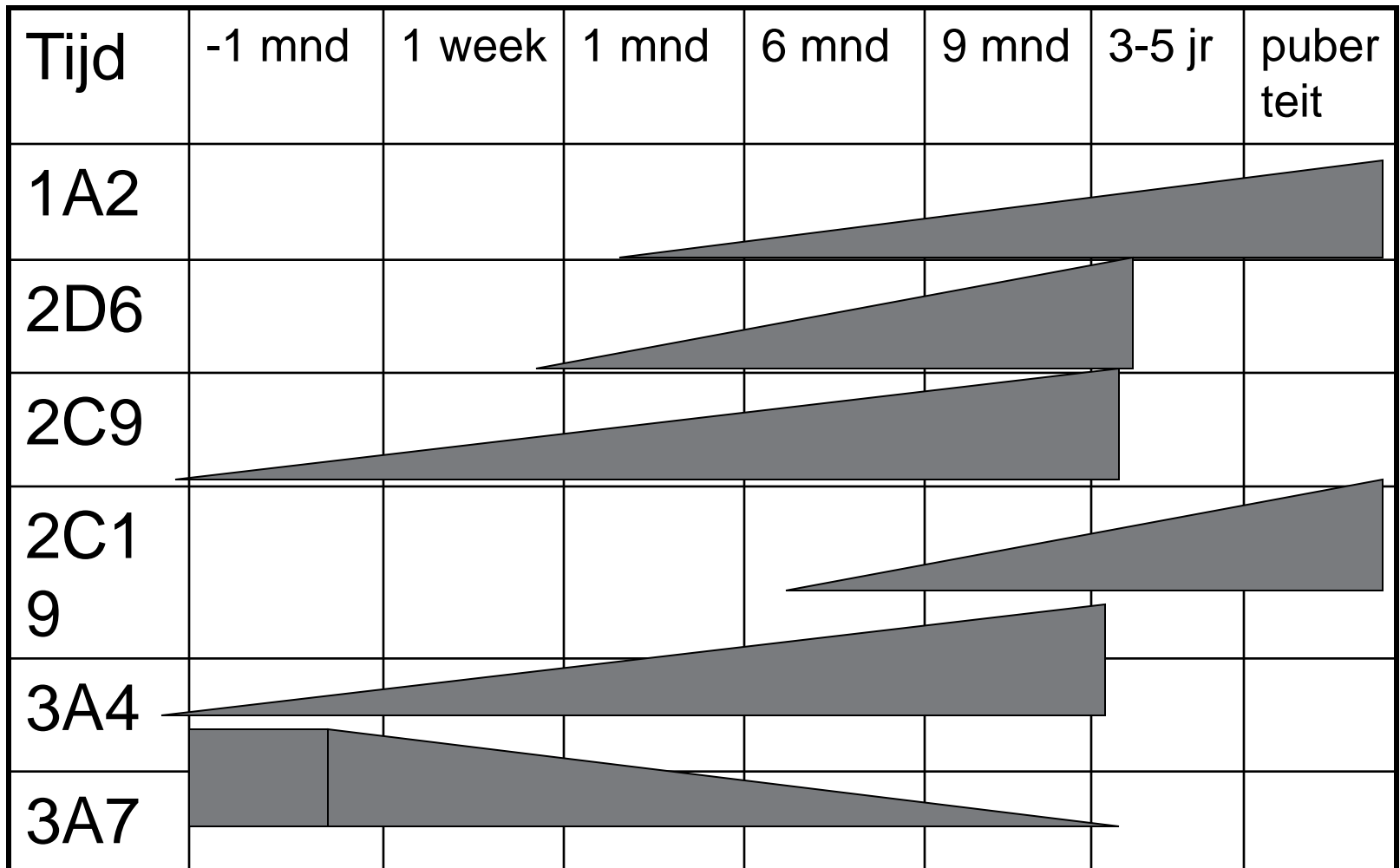
CYP3A7-CYP3A4 “Switch”

Lacroix et. Al. Eur. J Biochem 1997;247:625



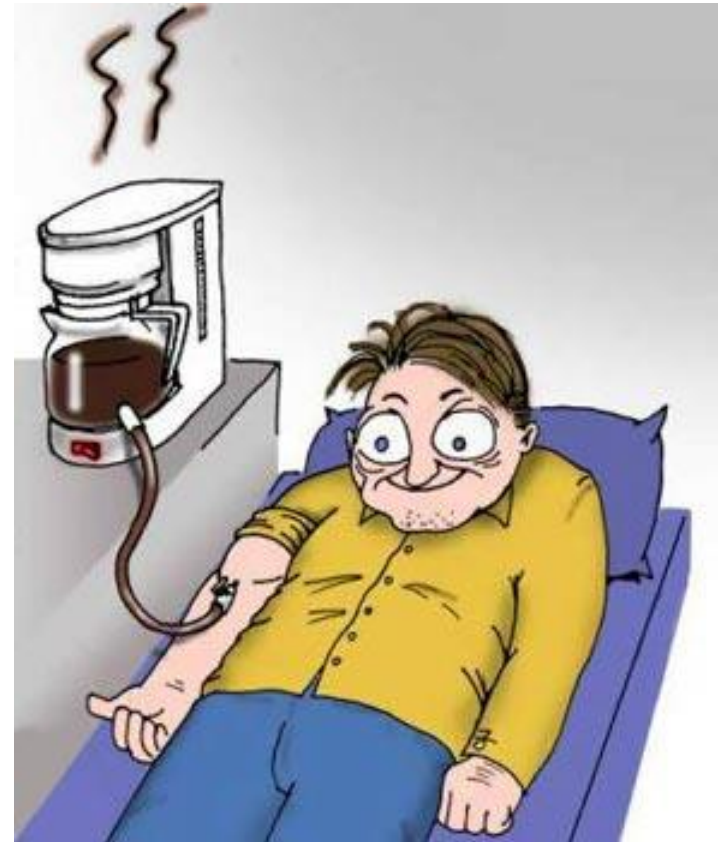
Activiteit Cyp per levensfase

De Zwart et al. Reg. Toxicology & Pharmacology 2004



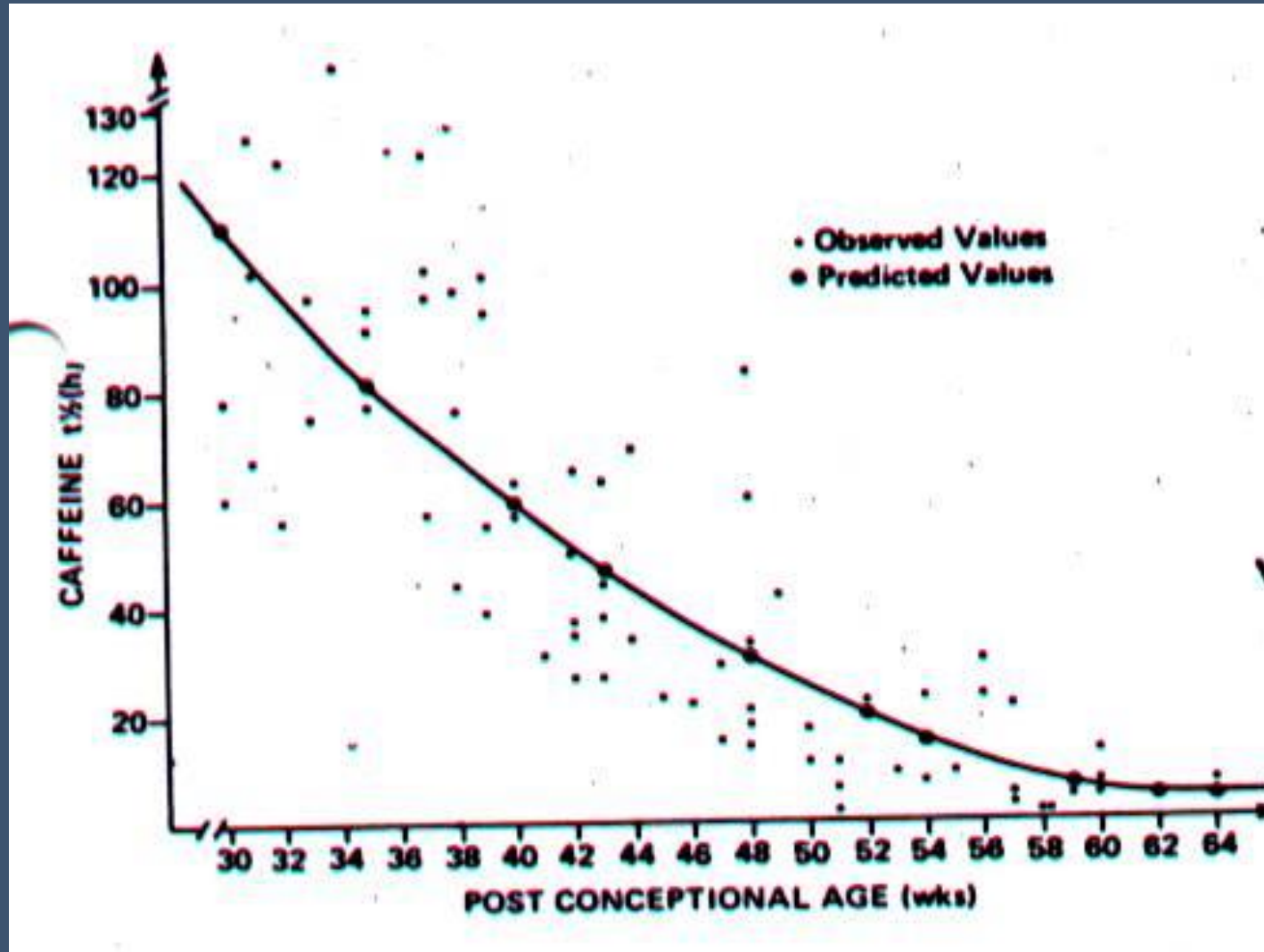
Voorbeeld

☐ Coffeine



Coffeine metabolisme

Le Guennec, Billon en Paré, Pediatrics, 1994



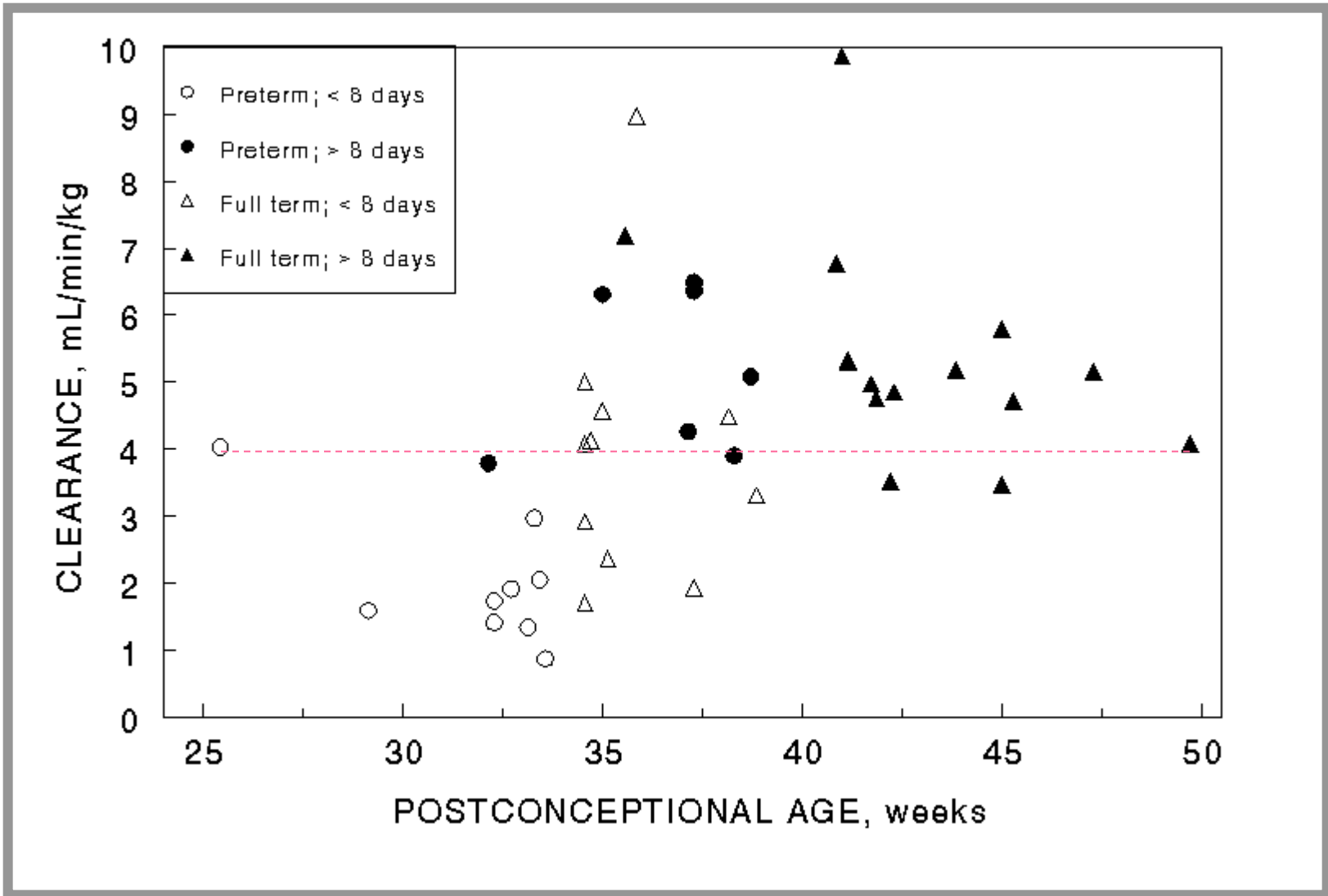
Impact of Age on Linezolid Pharmacokinetics

Parameter	Adult (n=57)	Child (n=44)	Infant (n=10)
Vdss (L/kg)	0.63 ± 0.13	0.71 ± 0.18	0.83 ± 0.18
Cl (L/hr/kg)	0.10 ± 0.03	0.30 ± 0.12	0.52 ± 0.15
t _{1/2} (hr)	4.6 ± 1.7	3.3 ± 0.9	2.0 ± 0.9
C _{max} _{norm} (mg/L)	19.7 ± 4.9	17.0 ± 5.2	12.5 ± 3.5
C _{12 pred} (mg/L)	3.3 ± 2.1	0.41 ± 0.72	0.03 ± 0.05
T>MIC ₉₀ (%)	70-100%	35-70%	20-35%

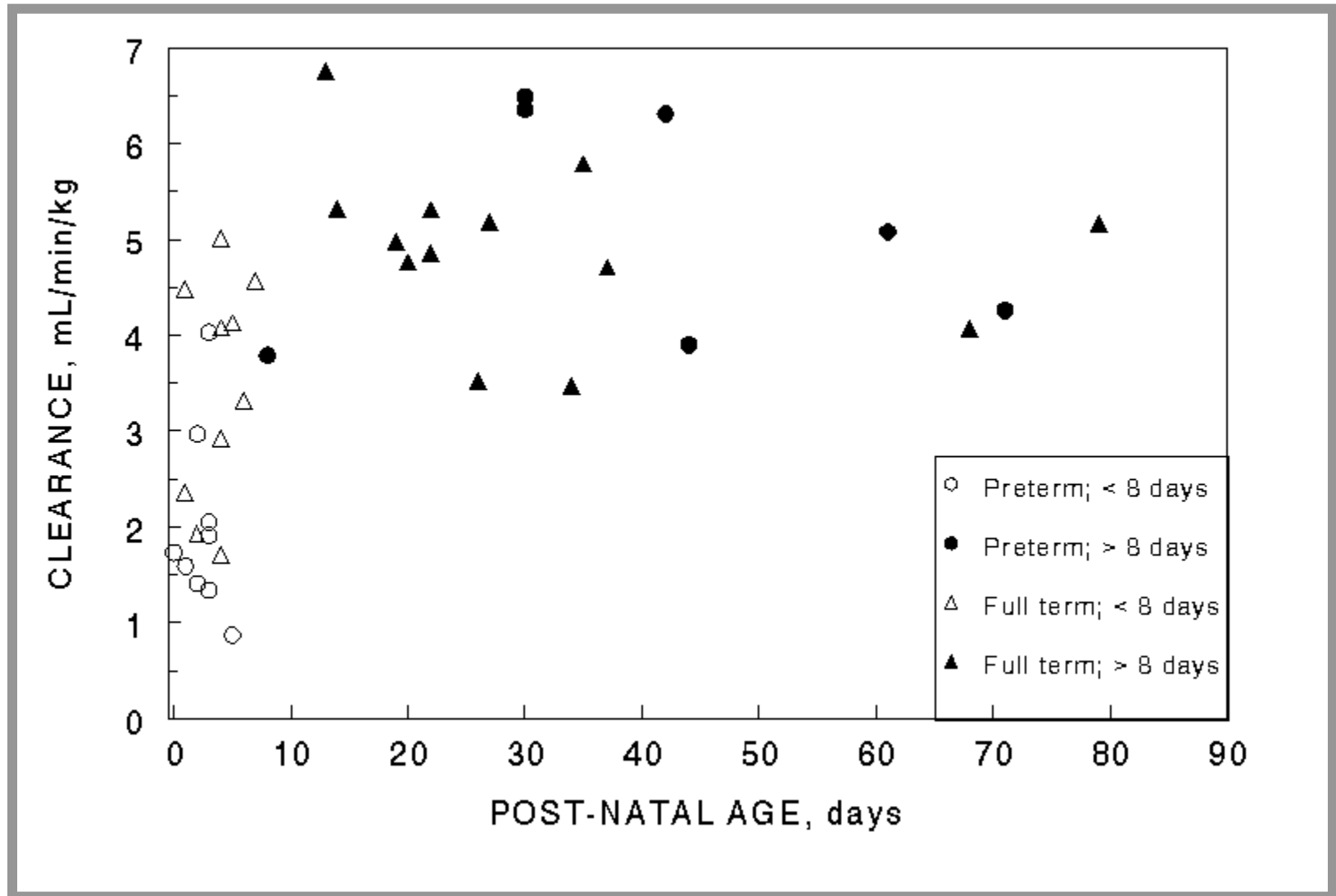
Impact of Age on Linezolid pharmacokinetics

Parameter	Adult (n=57)	Child (n=44)	Infant (n=10)
Vdss (L/kg)	0.63 ± 0.13	0.71 ± 0.18	0.83 ± 0.18
Cl (L/hr/kg)	0.10 ± 0.03	0.30 ± 0.12	0.52 ± 0.15
t _{1/2} (hr)	4.6 ± 1.7	3.3 ± 0.9	2.0 ± 0.9
C _{max} _{norm} (mg/L)	19.7 ± 4.9	17.0 ± 5.2	12.5 ± 3.5
C _{12 pred} (mg/L)	3.3 ± 2.1	0.41 ± 0.72	0.03 ± 0.05
T>MIC ₉₀ (%)	70-100%	35-70%	20-35%

Linezolid Plasma Clearance Association with PCA



Linezolid Plasma Clearance Association with PCA



Amikacine in neonaten

pharmacokinetische variabelen

GA	Vd (L/kg)	T1/2 (uren)	Cl (ml/kg/u)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
< 28 w	0.700 ± 0.151	12.20 ± 3.83	0.73 ± 0.148
28 - < 31 w	0.660 ± 0.120	8.40 ± 1.36	0.87 ± 0.127
31 - < 34 w	0.614 ± 0.013	7.71 ± 0.31	0.98 ± 0.025
34 - < 37 w	0.573 ± 0.013	6.77 ± 0.32	1.09 ± 0.061
37 - 41 w	0.520 ± 0.021	5.55 ± 0.49	1.15 ± 0.036

Table 1 Clinical and pharmacokinetic data in preterm (GA<35 weeks) infants. Results are reported as mean \pm SD, median and range or incidence. (CL_t total body clearance, NS not significant, $t_{1/2}$ terminal elimination half-life, V_d distribution volume)

	Ibuprofen (n=93)	No ibuprofen (n=111)	P
Clinical data			
Birth weight (g)	1237 (SD 505)	1200 (SD 504)	NS
GA (weeks)	29 (SD 2.6)	29 (SD 2.5)	NS
Apgar score 1 min	7 (1-9)	7 (1-9)	NS
Apgar score 10 min	9 (5-10)	9 (5-10)	NS
Antenatal betamethasone	67%	72%	NS
Antenatal indomethacin	5%	6%	NS
Pharmacokinetics			
V_d (l/kg)	0.60 (0.17-1.91)	0.58 (0.22-3.13)	NS
$t_{1/2}$ (h)	15.4 (7.8-92.1)	11.1 (5.4-60.3)	<0.001
CL_t (ml/kg/min)	0.48 (SD 0.24)	0.59 (SD 0.6)	<0.001

Lineaire correlatie amikacineklaring in prematuren wel of niet behandeld met Ibuprofen

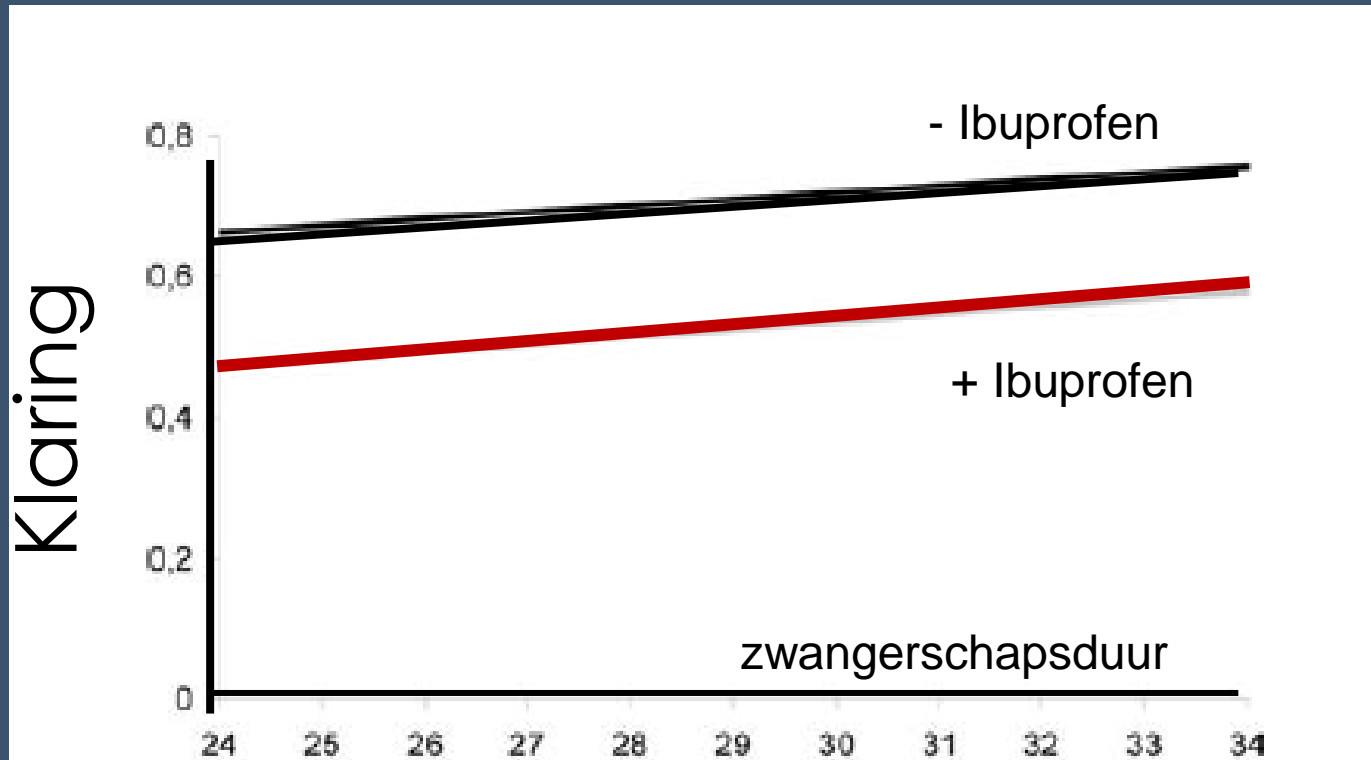


Fig. 1 Linear correlations of amikacin clearance with GA in infants co-treated with ibuprofen (*grey line*) ($y=0.21+0.0109x$, $r=0.11$) compared to infants not co-treated with ibuprofen (*black line*) ($y=0.44+0.0093x$, $r=0.06$). Y-axis: clearance (ml/kg/min); X-axis: GA (weeks)

HARRIET LANE 2005 (2002)

Gentamicine

PCA (weken)	PNA (dagen)	Dosis (mg/kg)	Interval (uren)
< 29	0 - 7	5 (2,5)	48
	8 - 28	4 (2,5)	36
	> 28	4 (3)	24
30-33	0 - 7	4,5 (3)	36
	> 7	4 (2,5)	24
>34	0 - 7	4 (2,5)	24
	> 7	4 (2,5)	18

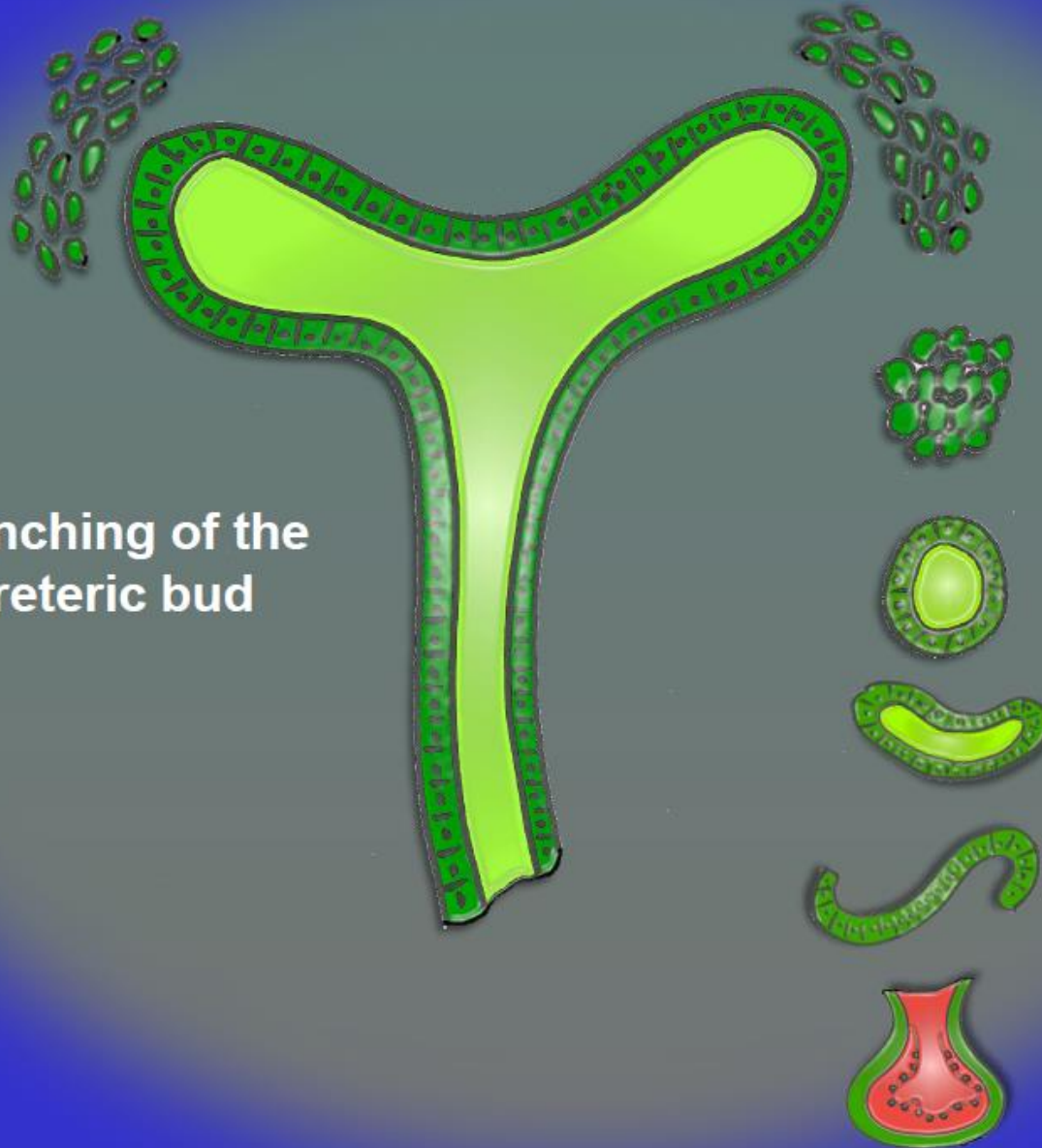
Amikacine in neonaten pharmacokinetische variabelen

GA	Vd (L/kg)	T1/2 (uren)	Cl (ml/kg/u)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
< 28 w	0.700 ± 0.151	12.20 ± 3.83	0.73 ± 0.148
28 - < 31 w	0.660 ± 0.120	8.40 ± 1.36	0.87 ± 0.127
31 - < 34 w	0.614 ± 0.013	7.71 ± 0.31	0.98 ± 0.025
34 - < 37 w	0.573 ± 0.013	6.77 ± 0.32	1.09 ± 0.061
37 - 41 w	0.520 ± 0.021	5.55 ± 0.49	1.15 ± 0.036

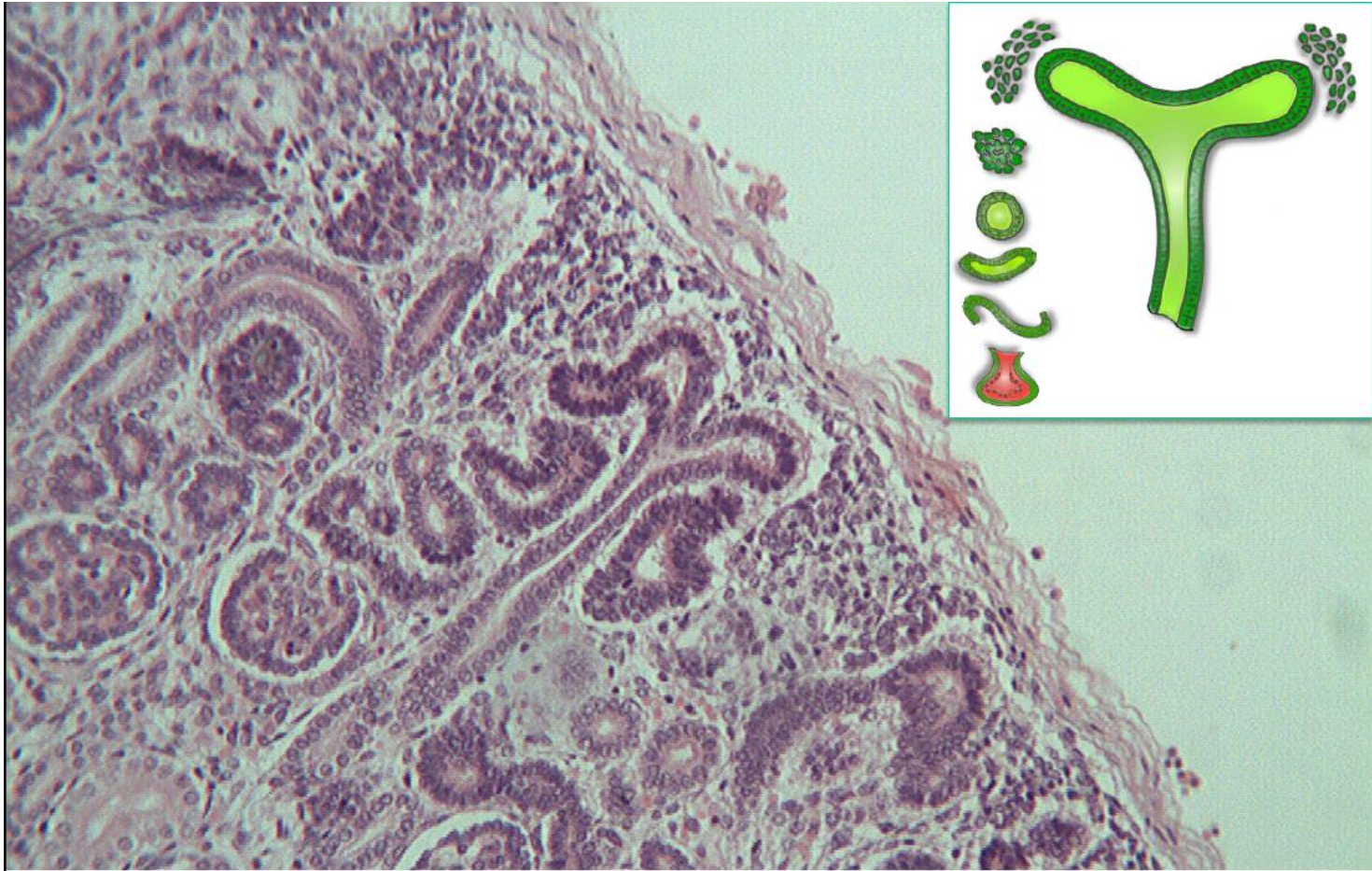
Back to the future: embryology

MET:
Mesenchymal
Epithelial
Transition

Branching of the
ureteric bud



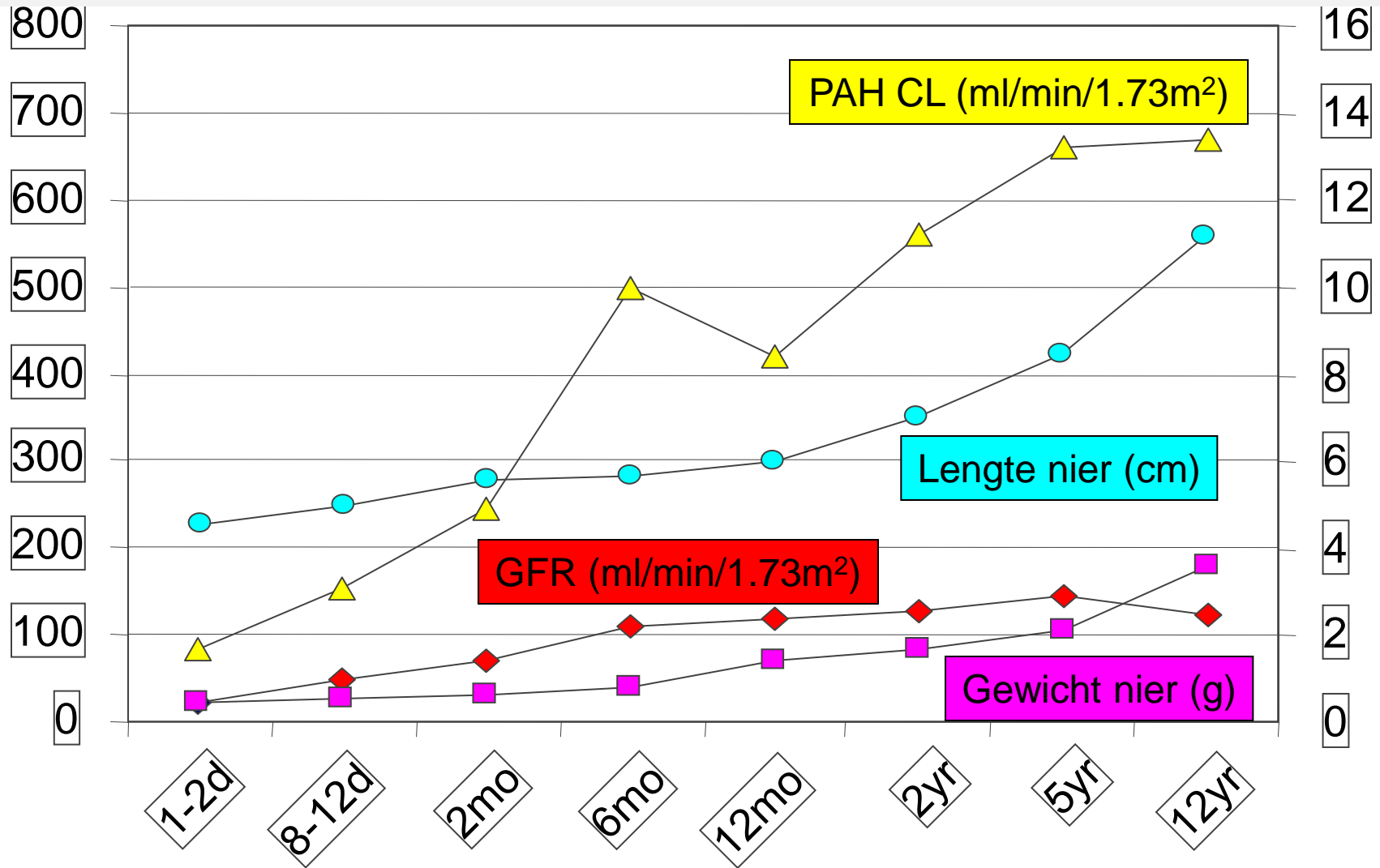
J van den Anker



This is an example of active glomerulogenesis

J van den Anker

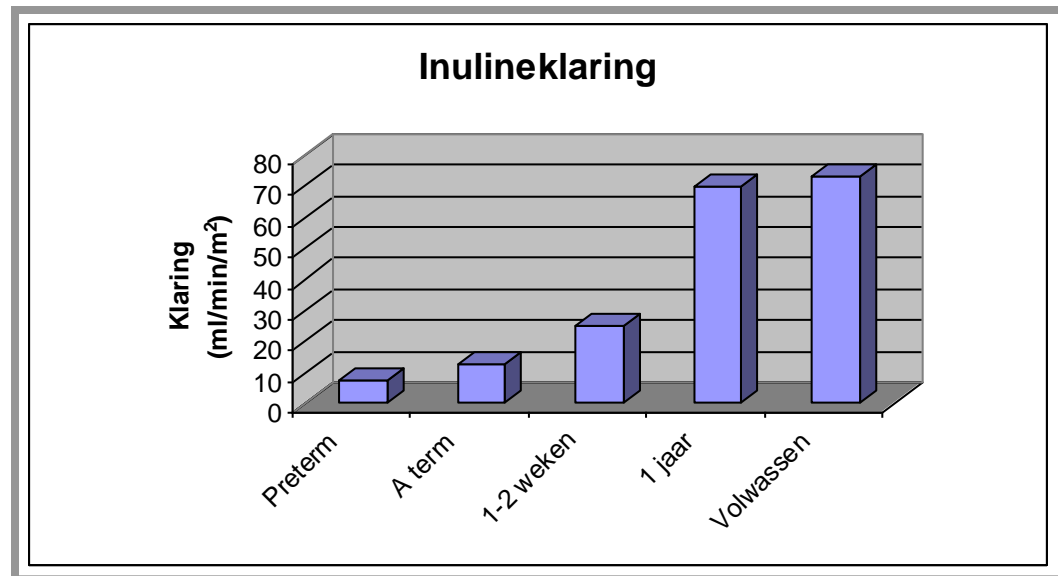
Rijping van de nierfunctie

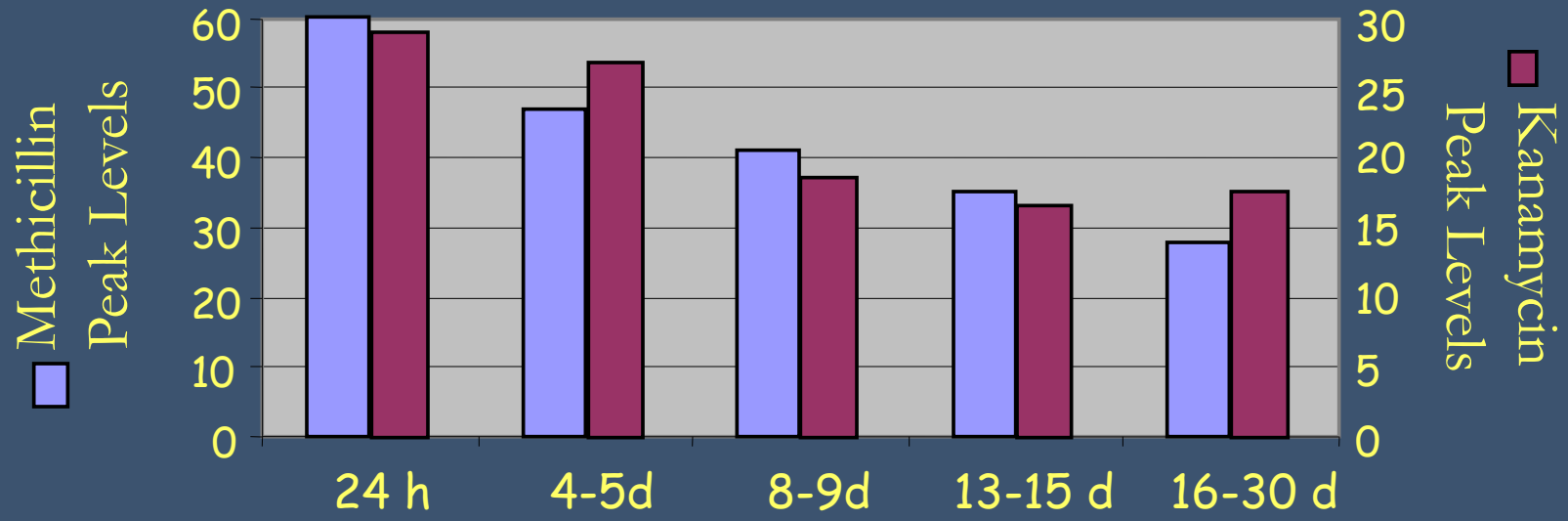
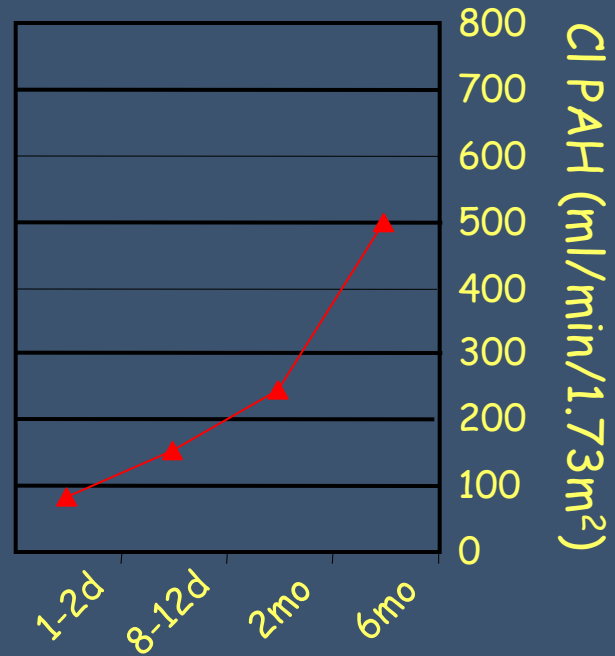
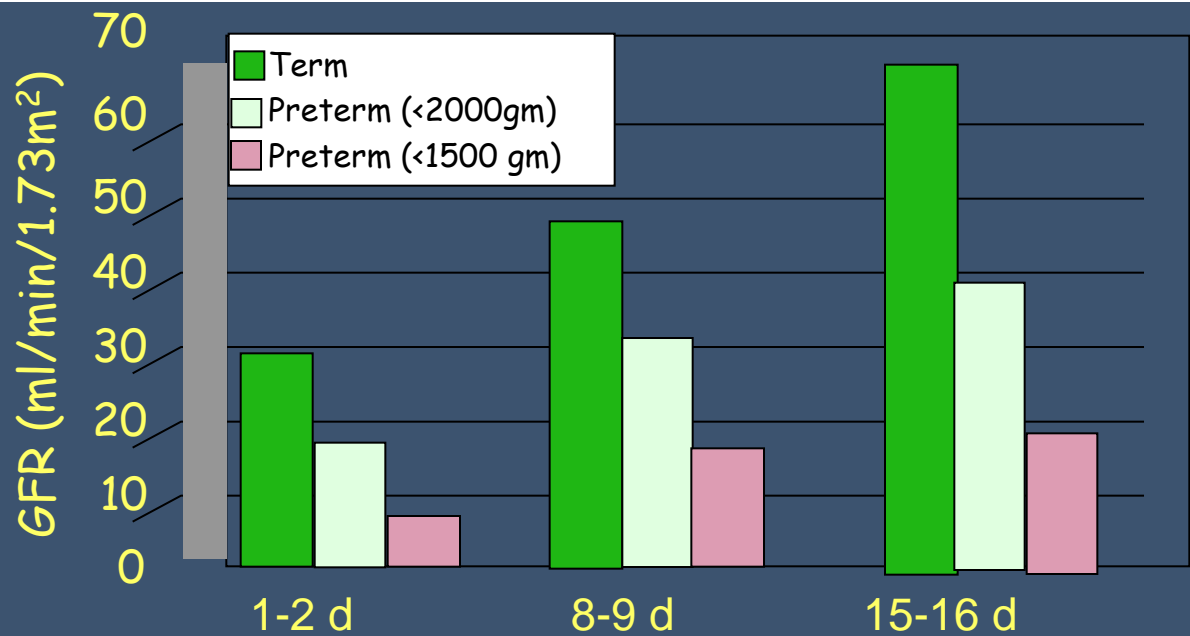


From John TR, Moore WM, Jeffries JE (eds.), Children are Different: Developmental Physiology, 2nd edition, Ross Laboratories, 1978

Ontwikkeling nierfunctie

- Neonataal snelle ontwikkeling
- Volwassen waarde eind 1e levensjaar
- Tubulaire nierfunctie loopt achter

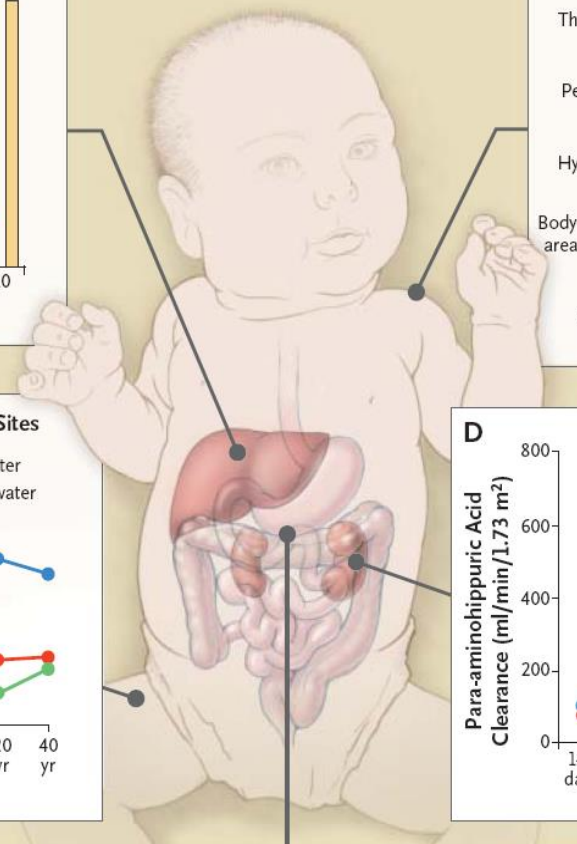
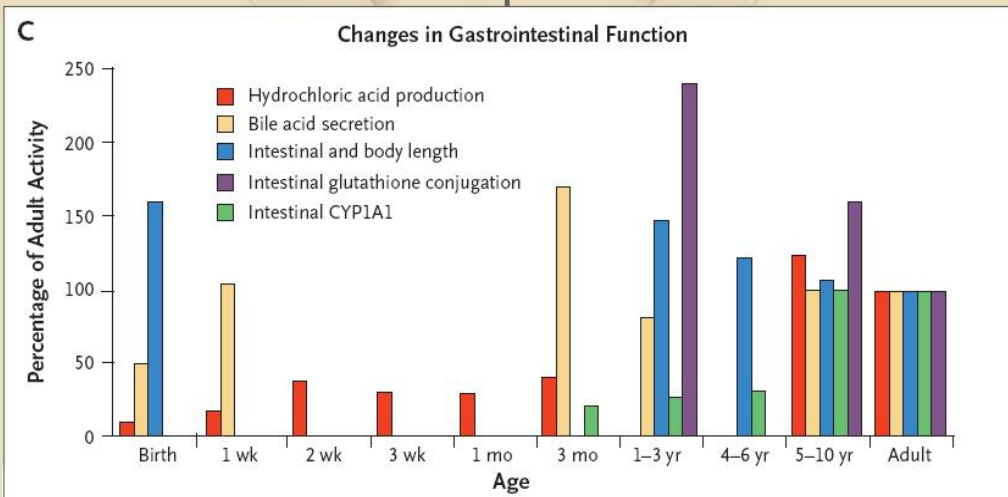
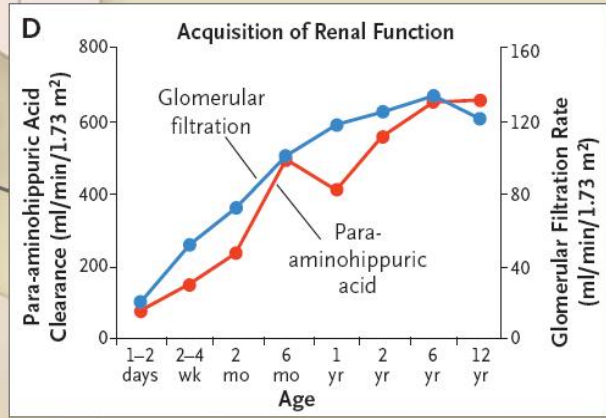
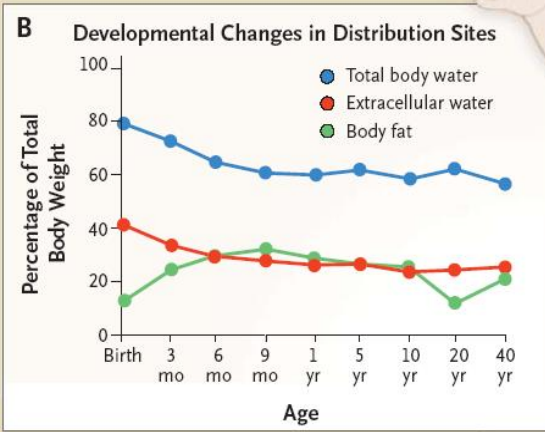
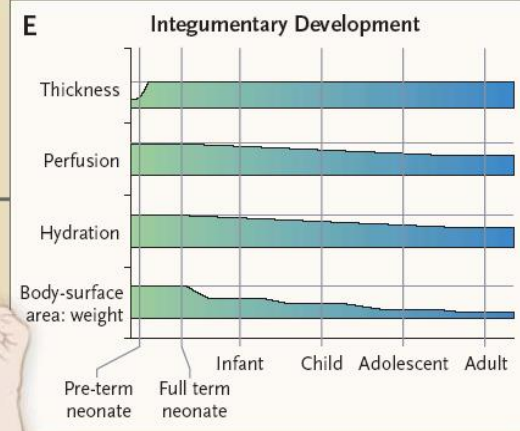
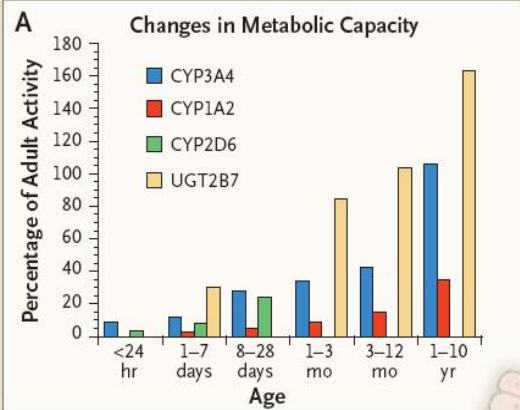




Rijping GFR in neonaten a/d hand van de amikacine klaring

• Langhendries et al.	15.5 mg/kg;	24 – 48 uur
• Sherwin et al	14 -15 mg/kg;	24 – 36 uur
• Neofax (2009)	15 – 18 mg/kg;	24 – 48 uur
• RedBook (2009)	7,5 – 10 mg/kg;	8 – 24 uur

BNFc (2009)	15 mg/kg;	24 uur
Nieuw regiem	12 – 20 mg;	20 – 48 uur



Factoren van invloed op de werking geneesmiddelen bij neonaten en oudere kinderen



- Genetica
- Omgeving
- Ziekte
- Behandeling
- Groei en ontwikkeling

Neonaten onderling zijn niet gelijk

- Zwangerschapsduur
- Postconceptionele leeftijd
- Postnatale leeftijd
- Asfyxie bij geboorte
- PDA
- Prenatale blootstelling aan geneesmiddel(en)

Al deze factoren zullen ook de variabiliteit in uitkomst beïnvloeden

Conclusies en toekomst

- ❑ De grootste uitdaging blijft het bepalen van effectieve en veilige dosis in preterme pasgeborenen
- ❑ Pharmacokinetische studies in neonaten zijn noodzakelijk met name door snelle groei en ontwikkeling
- ❑ Pharmacodynamische studies (primair toxiciteit) met als doel biomarkers voor renale en/of ototoxiciteit
- ❑ Therapeutic Drug Monitoring in bijzondere omstandigheden (ECMO, hypothermie)

Vragen?

