

Farmacokinetiek en farmacodynamiek van medicatie in pasgeborenen met perinatale asfyxie gedurende hypothermie behandeling.

PharmaCool Nationale Multicenter Studie.

Gepubliceerd: 21-01-2011 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van dit project is het vaststellen van evidence based effectieve en veilige doseringen van veel gebruikte levensreddende medicijnen in de behandeling van asfytische, ernstig zieke pasgeborenen die therapeutische hypothermie ondergaan. Voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34433

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De Nederlandse Multicenter PharmaCool Studie.

Aandoening

- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

medicatie metabolisme gedurende intensive care behandeling van gereanimeerde pasgeborenen.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw subsidie: Programma :Priority Medicines for Children

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek/ dynamiek, hypothermie, multicenter studie, perinatale asfyxie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Farmacokinetische (FK) eigenschappen van drie groepen geneesmiddelen in een prospectief cohort van patiënten:

Groep I: antibiotica

Groep II: analgetica

Groep III: sedativa en anti-epileptica

2. Farmacodynamiek:

- Anti-epileptica: succesvolle behandeling van convulsies,

- Sedativa effect: te meten met neonatale Comfort Schaal.

- Antibiotica:

1) adequate behandeling van eventuele perinatale infectie
aangetoond door negatief worden van herhaalde bloedkweek

2) normalisatie van C-actief proteïne en
leukocytengetal.

3) Tevens wordt de MIC-waarde van gekweekte
microorganismen bepaald ter vaststelling van antibiotica gevoeligheid.

3. Mogelijke bijwerkingen (bijv. tgv. gentamycine)

- (acute) effecten van geneesmiddelen op eindorganen zoals lever, nieren, beenmerg,
- (lange termijn uitkomst) gehoorscreening op de leeftijd van 3 maanden inclusief de ALGO gehoorsscreening.

Secundaire uitkomstmaten

FOLLOW-UP

Lange termijn follow-up van deze asfyctische neonaten maakt deel uit van het standaard zorgprotocol van de werkgroep Landelijke Neonatale Follow-Up (L.N.F.). Data worden los van dit project verzameld. Lange termijn uitkomsten van ontwikkelingsneurologisch onderzoek op de leeftijden van 6 maanden, 1 en 2 jaar zullen gekoppeld worden aan neonataal farmacologische en klinische data.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Perinatale asfyxie, resulterend in hypoxisch ischemische encefalopathie (HIE) komt voor bij 1 à 2 op de 1000 pasgeborenen. A terme neonaten die tijdens de geboorte een ernstig hypoxisch ischemisch insult doormaken kunnen binnen enkele uren HIE ontwikkelen. Zij hebben een groot risico op blijvende neurologische complicaties zoals cerebral palsy, psychomotore retardatie, visuele of auditieve handicaps.

CONCEPT

De behandeling van deze kinderen omvat mechanische beademing, cardiovasculaire ondersteuning en behandeling van infecties en convulsies. De meest gebruikte levensreddende medicatie in deze gevallen zijn antibiotica, sedativa, analgetica en anti-epileptica.

GECONTROLEERDE HYPOTHERMIE

De standaardbehandeling voor HIE is gericht op het stabiliseren van fysiologische vitale parameters en monitoring op- en behandeling van neonatale

convulsies. Uit recente grote RCT*s bleken de lange termijn uitkomsten van asfyctische kinderen die behandeld waren met gecontroleerde hypothermie statistisch significant en klinisch aanzienlijk beter te zijn. Gecontroleerde hypothermie heeft het meeste effect wanneer de behandeling wordt gestart binnen zes uur na het perinataal hypoxisch ischemisch event. In 2009 hebben alle 10 Neonatale Intensive Care Units (NICU*s) in Nederland gecontroleerde hypothermie ingevoerd als neuroprotectieve behandeling van pasgeborenen met perinatale asfyxie. Dit is nu de *standard of care*.

FARMACOTHERAPIE EN THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE

PK/PD eigenschappen van medicijnen die veel gebruikt worden op de NICU worden beïnvloed door hypothermie. Van een aantal afzonderlijke medicijnen is beschreven dat de plasmawaarden tijdens hypothermie hoger waren en minder snel daalden. Hierdoor kunnen mogelijk toxische waarden bereikt worden maar het is ook niet uitgesloten dat de huidige dosering, gebaseerd op de ervaring bij normo-thermische patiënten, subtherapeutisch is. Aangezien alleen al in Nederland 200 pasgeborenen per jaar behandeld worden met hypothermie bestaat er een dringende noodzaak tot de ontwikkeling van evidence based richtlijnen voor dosering en dosis-controle van de medicatie. Deze studie is geprioriteerd door het NNRN en staat in de top 5 van de Research Agenda 2009-2011 van het MCRN.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit project is het vaststellen van evidence based effectieve en veilige doseringen van veel gebruikte levensreddende medicijnen in de behandeling van asfyctische, ernstig zieke pasgeborenen die therapeutische hypothermie ondergaan.

Voor dit doel zullen de PK/PD eigenschappen van geneesmiddelen onderzocht worden in een prospectief cohort van patiënten:

Groep I: antibiotica: penicilline, amoxycilline, gentamycine, amikacine, vancomycine, ceftazidim.

Groep II: analgetica: morfine

Groep III: sedativa en anti-epileptica: midazolam, fenobarbital, lidocaïne

Na de vertaling van de resultaten in doseringschema*s toegespitst op deze patiëntenpopulatie zullen de uitkomsten worden geïmplementeerd in alle Nederlandse NICU*s.

Onderzoekopzet

Landelijke multicenter prospectieve cohort studie in 10 NICU*s. Bij asfyctische pasgeborenen die behandeld worden met gecontroleerde hypothermie worden plasmawaarden van antiepileptica, sedativa en antibiotica gemeten en gebruikt voor PK analyse om onderbouwde en veilige doseerschema*s te ontwikkelen. Daarnaast wordt de relatie tussen mogelijk toxische waarden van de geneesmiddelen in het plasma en de lange termijn klinische uitkomst onderzocht.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patiënt bestaat uit extra bloedafname voor PKPD onderzoek. In totaal wordt maximaal 8,2 ml afgenomen via de reeds ingebrachte arteriële lijn. Voor dit onderzoek hoeven geen extra venapuncties verricht te worden.

Het gemiddelde gewicht van een voldragen pasgeborene is 3,5 kg en het circulerende bloedvolume is 80 ml/kg (totaal bloedvolume: 280 ml), dus de 7ml die voor deze studie wordt afgenomen is maar 2.5% van het totale circulerende volume. Per dag wordt er gemiddeld maar 0,7% van het totale circulerende bloedvolume afgenomen voor PK/PD onderzoek. Deze hoeveelheid is klinisch acceptabel met het oog op belasting voor de patient (mbt risico op anemie of mgl.circulatieproblemen). Bloedmonsters voor PKPD onderzoek worden tegelijk afgenomen met bloedafnames op klinische indicatie, centrale (arteriële) lijnen zijn al aanwezig voor bloedafname. Als deze lijnen niet functioneren of niet geplaatst kunnen worden, kunnen pasgeborenen niet aan deze studie deelnemen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
1100DD Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
1100DD Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Pasgeborenen; 1) geboren na een zwangerschapsduur van > 36 weken en met een geboortegewicht > 3 kg;
2) met een Apgar Score 5 minuten postnataal < 5;
3) met voortgezette reanimatie 10 minuten postnataal;
4) met 1 uur postnataal bloedgas analyse met pH < 7.0 of base deficit > 16;
5) met klinische tekenen van matig tot ernstige encefalopathie (gedefinieerd als een Thomson score > 7 of een Sarnat score > 1);
6) welke neuroprotectieve behandeling met gecontroleerde hypothermie ondergaan < 6 uur postnataal.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. aanwezigheid van congenitale lever of nierafwijkingen (aangezien deze de PKPD van medicatie beïnvloeden).
2. geen mogelijkheid tot bloedafname via aanwezige centrale lijn.
3. geen toestemming van ouders/ verzorgers/ voogd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2011
Aantal proefpersonen: 270
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL32724.018.10