

Populatiekinetiek van indometacine bij profylactische behandeling van patent ductus arteriosus direct na de geboorte van zeer jonge prematuren

N.W. Boone ^{a*}, L.M.L. Stolk ^b, P.L.J. Degraeuwe ^c en C. Neef ^b

^a Ziekenhuisapothekeker i.o., Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

^b Ziekenhuisapothekeker, Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

^c Neonatoloog, Afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

* Thans: Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Orbis Medisch Centrum Sittard-Geleen. Correspondentie: n.boone@orbisconcern.nl.

KERNPUNTEN

- Indometacineprofylaxe wordt toegepast bij patent ductus arteriosus bij prematuren met een laag geboortegewicht of een gestationele leeftijd beneden 30 weken.
- De farmacokinetiek in de dagen vlak na de geboorte is voor het eerst onderzocht.
- Het verdelingsvolume en de fysiologische veranderingen hierin door sluiting van het ductus beïnvloeden in hoge mate de serumconcentratie van indometacine.

Inleiding

Bij gezonde, voldragen baby's sluit de ductus arteriosus binnen 48 uur na de geboorte. Blijft de ductus arteriosus open, dan is sprake van patent ductus arteriosus (PDA). De incidentie van PDA bedraagt > 31% bij prematuren met een gestationele leeftijd (GA) kleiner dan 28 weken [1]. Bronchopulmonale dysplasie, intraventriculaire bloedingen en necrotiserende enterocolitis zijn directe gevolgen van hypoperfusie door PDA.

De medicamenteuze behandeling van PDA bestaat uit intraveneuze toediening van indometacine of ibuprofen. In farmacokinetiekstudies naar de symptomatische behandeling met indometacine worden grote intra- en interindividuele verschillen beschreven [2-4]. Deze studies betreffen de behandeling van PDA bij premature neonaten met een postnatale leeftijd (PNA) van gemiddeld 6-14 dagen.

Op de *neonatal intensive care unit* van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) worden direct na de geboorte profylactisch drie giften indometacine van elk 0,1 mg/kg gegeven bij prematuren met een geboortegewicht beneden 1250 g of met een GA beneden 30 weken. Indometacinekinetiek bij de profylactische behandeling van zeer jonge prematuren direct na de geboorte is betrekkelijk onbekend. Doel van dit onderzoek is het beschrijven van de farmacokinetiek van indometacine bij de profylactische behandeling van zeer jonge prematuren vlak na de geboorte, om na te gaan of het beschreven doseerschema veilig en effectief is.

ABSTRACT

Population pharmacokinetics of indometacin for prophylactic treatment of patent ductus arteriosus directly after birth of very young premature infants

OBJECTIVE

In the neonatal intensive care unit of the Maastricht University Medical Centre patent ductus arteriosus is treated directly after birth with three gifts of 0.1 mg/kg indometacin in premature with a birth weight below 1250 g or a gestational age below 30 weeks. We studied indometacin pharmacokinetics, because information about this treatment modality is not available.

DESIGN

In this observational study we analysed surplus serum samples collected for routine analysis.

METHODS

Indometacin concentrations were measured with a validated HPLC-RP system. *A priori* a one compartment indometacin pharmacokinetic model was programmed in MW\Pharm 3.60 based on kinetic parameters from the literature. Individual kinetic parameters were calculated with MW\Pharm after iterative Bayesian fitting. The ductal status was determined after three days with echocardiography.

RESULTS

In this study 34 premature infants with a median birth weight of 880 g were included. The elimination rate constants (k_{el}) and apparent volumes of distribution (V) were graphically analysed. A general population of 29 premature infants was established with $k_{el} = 0.022 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ ($t_{1/2} = 31 \text{ h}$) and $V = 0.38 \pm 0.05 \text{ L/kg}$. A subgroup of 5 patients was distinguished with a significantly different $k_{el} = 0.042 \pm 0.004 \text{ h}^{-1}$ ($t_{1/2} = 16 \text{ h}$) and $V = 0.17 \pm 0.04 \text{ L/kg}$. In 32 out of 34 patients ductus closure was observed.

CONCLUSIONS

On the basis of this study it can be concluded that interindividual variability in indometacin pharmacokinetics is small during the prophylactic treatment in the first three days after birth if patients are stratified for their ductal status.

Boone NW, Stolk LML, Degraeuwe PLJ, Neef C. Populatiekinetiek van indometacine bij profylactische behandeling van patent ductus arteriosus direct na de geboorte van zeer jonge prematuren. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1302.

Methoden

In deze observationele studie werden in de periode van juni 2010 t/m augustus 2011 prematuren met een geboortegewicht beneden 1250 g of een GA beneden 30 weken geïnccludeerd. Bij inclusie

TABEL 1
Patiëntkenmerken

Kenmerk	N	Gemiddelde	Mediaan	Spreiding
Geslacht (m/v)	19/15			
Geboortegewicht prematuren (g)		925	880	560-1400
• < 750	7			
• 750-1000	16			
• 1000-1500	11			
Apgarscore 5 minuten		7	7	2-9
Gestationele leeftijd (weken)		26,7	27,3	24,6-29,9
Aantal giften indometacine 0,1 mg/kg per 24 uur				
• 2	4			
• 3	30			
Patent ductus arteriosus na drie dagen (aantal)	2			
Indometacinespiegels dag 1-3 (aantal)				
• patiënten	34			
• serummonsters	121			
Indometacinespiegels > 3 dagen (aantal)				
• patiënten	18			
• serummonsters	47			
Gentamicinespiegels dag 1-3 (aantal)				
• patiënten	32			
• serummonsters	104			
Standaard comedicatie		amoxicilline tweemaal daags 50 mg/kg gentamicine 5 mg/kg per 48 uur hydrocortison viermaal daags 1,2 mg/kg coffeïne eenmaal daags 4 mg/kg incidenteel dopamine, midazolam, fentanyl		

waren de volgende gegevens bekend: geboortegewicht, comedicatie, indometacinetoeëntijdstoppen en monsterafnametijdstoppen. De studie was goedgekeurd door de erkende medisch-ethische toetsingscommissie van het MUMC. Restserum afkomstig van routineanalyse werd verzameld tot zeven dagen na de geboorte. Indometacinespiegels werden bepaald met een gevalideerde HPLC-RP-methode met UV-detectie. In MW\Pharm 3.60 (Mediware, Groningen) werd a priori een eencompartimentmodel voor indometacinekinetiek ingevoerd op basis van populatiegegevens uit de literatuur [2-4]: verdelingsvolume (V) = $0,3 \pm 0,2$ L/kg, eliminatiesnelheidsconstante (k_{el}) = $0,03 \pm 0,02$ h⁻¹. De $k_{el,renaal}$ werd gefixeerd op 0. Individuele parameters voor indometacinekinetiek werden berekend met MW\Pharm met maximale a posteriori bayesiaanse schatting. Hierbij werd gezocht naar mogelijke subpopulaties. Individuele kinetische parameters werden eveneens vastgesteld in MW\Pharm aan de hand van informatie afkomstig van *therapeutic drug monitoring* van gentamicine tijdens de eerste drie dagen. Covariabelen werden geanalyseerd met lineaire regressie en de Pearson-toets in SPSS versie 18. Na drie dagen werd bij alle patiënten de PDA-status bepaald met echocardiografie.

Resultaten

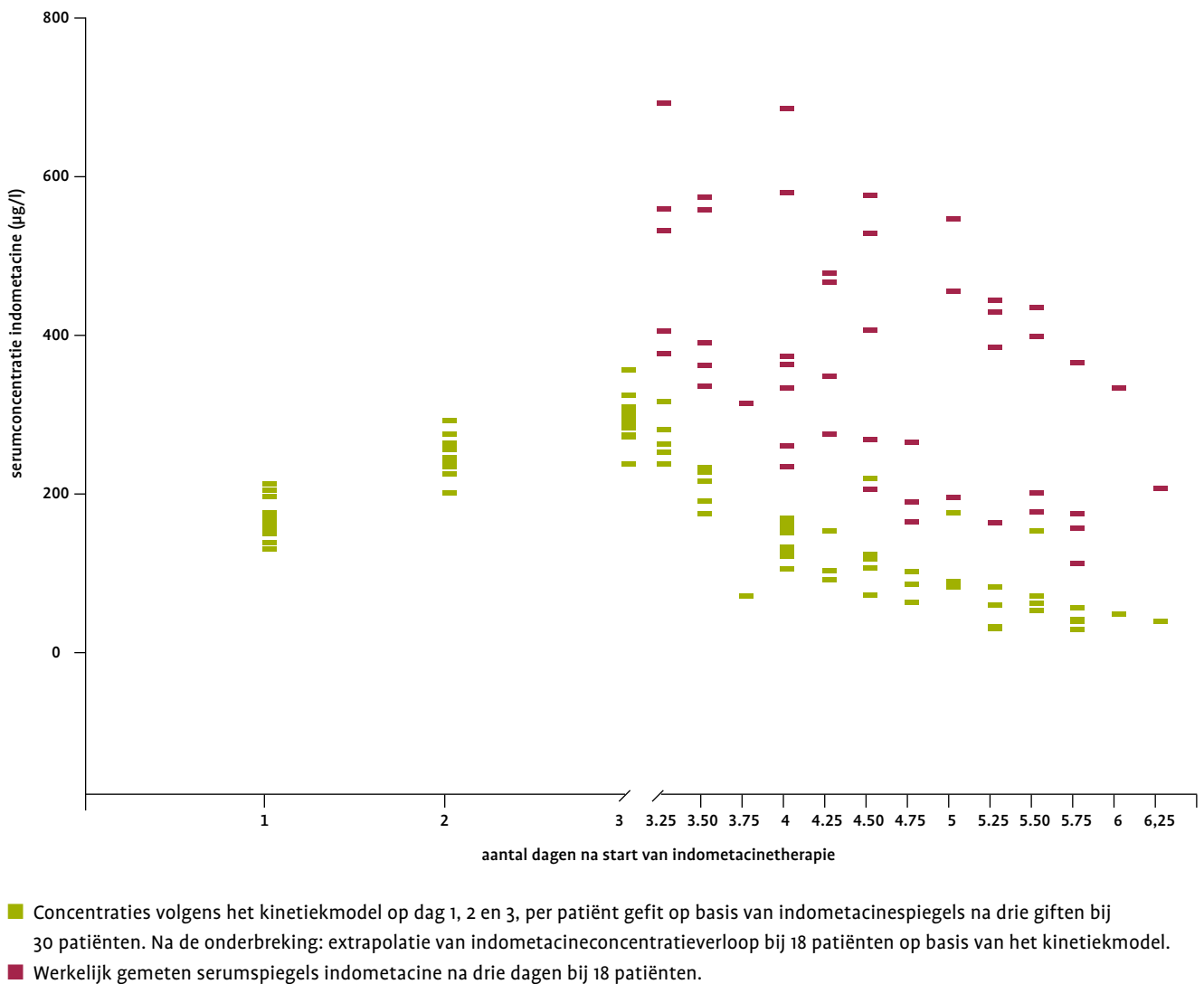
In dit onderzoek werden in de genoemde periode 34 prematuren geïnculdeerd met een gemiddeld geboortegewicht van 925 g. Deze patiënten kregen profylactisch drie of twee giften van 0,1 mg/kg indometacine. Bij 32 van de 34 prematuren werd na de laatste gift een geheel gesloten of nagenoeg gesloten ductus vastgesteld. In totaal werden van 34 patiënten 121 serumspiegels indometacine geanalyseerd voor de therapie van dag 1 t/m 3. Bij 18 van deze patiënten waren 47 serummonsters beschikbaar van de dagen 4-7 vanaf de geboorte. Tabel 1 vermeldt de overige patiëntkenmerken.

Populatiekinetiek dag 1 t/m 3

Voor de eerste drie dagen na de geboorte werden twee kinetiekmodellen opgesteld in MW\Pharm. Voor 29 patiënten bij wie 104 serumspiegels verzameld werden, is na iteratieve bayesiaanse fitting een k_{el} gevonden van $0,022 \pm 0,005$ h⁻¹ en een V/W van $0,38 \pm 0,05$ L/kg, waarbij W het lichaamsgewicht is. De halfwaardetijd bedraagt 31 uur. Bij 2 patiënten uit deze algemene kinetische populatie werd rond dag 3 een open ductus vastgesteld. Op basis van individuele waarden kon na grafische weergave van k_{el} en V en een significantietoets ($P < 0,001$) binnen de groep van

FIGUUR 1

Vergelijking van berekende en waargenomen serumspiegels van indometacine na start van indometacinetherapie



34 patiënten een subpopulatie van 5 patiënten vastgesteld worden die allemaal na toediening van drie giften hogere spiegels van indometacine lieten zien en bij wie de klaring sneller verliep dan in het a-priori-kinetiekmodel. Voor deze subpopulatie werd na iteratieve bayesiaanse *fitting* een populatiemodel vastgesteld met een k_{el} van $0,042 \pm 0,004 \text{ h}^{-1}$ en een V/W van $0,17 \pm 0,04 \text{ L/kg}$. De halfwaardetijd bedroeg 16 uur. Dit model is totstandgekomen met 17 verzamelde serumspiegels.

Voor beide populatiemodellen kon geen significant verband aangetoond worden tussen de k_{el} en de GA ($P > 0,1$). De indometacineblootstelling uitgedrukt in AUC's na 24, 48 en 72 uur had in beide modellen eveneens geen significant verband met de k_{el} ($P > 0,1$).

In beide populaties is de relatie tussen de k_{el} van indometacine en de klaring (berekend uit het product van V/W en k_{el}) onderzocht in samenhang met de eliminatiegegevens voor gentamicine in

dezelfde periode. Er bestond geen significant verband tussen deze gegevens ($P > 0,1$).

Fysiologische veranderingen en indometacinekinetiek na dag 3

In de populatie van 34 patiënten hebben 30 patiënten drie giften indometacine gekregen. De indometacineconcentraties van deze 30 patiënten zijn na 24, 48 en 72 uur vastgesteld met behulp van individuele modelwaarden. Na drie dagen is voor 18 patiënten uit deze groep een individuele extrapolatie gemaakt van het verloop van de indometacinespiegel op basis van het kinetiekmodel uit de eerste drie dagen. Tevens waren voor deze 18 patiënten werkelijk gemeten serumspiegels beschikbaar na de laatste gift, tot zeven dagen na de geboorte. Voor deze patiënten werden serumwaarden gevonden die meer dan 1,5 maal zo hoog waren als de concentraties die waren berekend op grond van de modelkinetiek van de eerste drie dagen. Dit is weergegeven in figuur 1.

Beschouwing

In deze studie werden indometacinespiegels gemeten in restmateriaal. In het licht van de studie zijn de afnametijden willekeurig en levert niet elk punt evenveel kinetische informatie op. Met gemiddeld vijf monstertijdstippen per patiënt in een relatief kort tijdvak direct na de geboorte, kon deze studie indometacinekinetiek in kaart brengen in een niet eerder onderzocht PNA-gebied, zonder extra belasting voor de patiënt. De literatuur die indometacinekinetiek beschrijft, betreft doorgaans onderzoek bij kinderen met een PNA van 6-14 dagen, omdat deze patiënten symptomatisch behandeld worden voor PDA [2-4].

Farmacokinetiek van indometacine in de eerste drie dagen na de geboorte kan goed beschreven worden met een eencompartimentmodel. MW\Pharm is beperkt in het aanduiden van subpopulaties op basis van kinetische gegevens; hiervoor is SPSS gebruikt.

Deze studie beschrijft indometacineconcentraties in een patiëntenpopulatie die door (patho)fysiologische processen snel van lichaamssamenstelling en orgaanfunctionaliteit verandert. Desondanks zijn in de eerste drie dagen binnen de twee vastgestelde populaties geen grote intra- en interindividuele verschillen in indometacinekinetiek waargenomen.

Na dag 3 zijn in relatie tot de eerste drie dagen van indometacineprofyaxe opvallend hogere spiegels gemeten bij de 18 patiënten bij wie deze spiegels beschikbaar waren. In deze studie is niet vast te stellen of dit ook voor de overige 16 patiënten het geval is geweest. Gal e.a. brengen het sluiten van de ductus arteriosus in verband met een laag verdelingsvolume van indometacine, met een bovengrens van 0,1 L/kg [5]. Sluiting van de ductus kan dus leiden

tot hogere concentraties. Mogelijk is het na drie dagen waargenomen effect hierdoor te verklaren. Een andere, mogelijk gedeeltelijke verklaring is dat de k_{el} van indometacine afneemt na drie dagen. Dit zou kunnen samenhangen met fysiologische veranderingen die samenhangen met het sluiten van de ductus.

Concluderend kan worden vastgesteld dat de interindividuele variabiliteit in de eerste drie dagen gering is. Na drie dagen verandert de indometacinekinetiek drastisch en worden hogere concentraties gezien. De reden is waarschijnlijk de gewijzigde fysiologie door sluiting van de ductus arteriosus.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van N.W. Boone.

LITERATUUR

- 1 Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000 sep 7;343(10):674-81.
- 2 Smyth JM, Collier PS, Darwish M, et al. Intravenous indometacin in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. A population pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 sep;58(3):249-58.
- 3 Al Za'abi M, Donovan T, Tudehope D, Woodgate P, Collie LA, Charles B. Orogastric and intravenous indomethacin administration to very premature neonates with patent ductus arteriosus: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and treatment outcome. *Ther Drug Monit.* 2007 dec;29(6):807-14.
- 4 Wiest DB, Pinson JB, Gal PS, et al. Population pharmacokinetics of intravenous indomethacin in neonates with symptomatic patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol Ther.* 1991 mei;49(5):550-7.
- 5 Gal P, Ransom JL, Weaver RL, et al. Indomethacin pharmacokinetics in neonates: the value of volume of distribution as a marker of permanent patent ductus arteriosus closure. *Ther Drug Monit.* 1991 jan;13(1):42-5.

Dankbetuiging

Bij de beoordeling van artikelen voor het *PW Wetenschappelijk Platform* kon de Redactieraad zich ook in 2012 weer laten adviseren door vele deskundigen uit het veld. De Redactieraad wil deze adviseurs danken voor hun bijdrage aan de kwaliteit van het *PW Wetenschappelijk Platform*. In het afgelopen jaar hebben de volgende personen zich hiervoor ingezet:

dr. C. Boersma
dr. M.W.J. den Brok
dr. J.E. van Doormaal
dr. A.J.M. van den Eertwegh
dr. W.E. Fiets
dr. R. Fijn
prof. dr. H-J. Guchelaar

dr. A.M. Hövels
drs. F. Karapinar-Çarkit
dr. R.M. Klok
dr. J.P. de Koning
dr. B.J.M. Peters
drs. M.M. van Soest
dr. D.J. Touw

prof. dr. N.P.E. Vermeulen
dr. G.A. de Wit

Dankbetuiging. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:e1303.