

Farmacokinetiek en farmacodynamiek van fenobarbital tijdens therapeutische hypothermie voor neonaten met asfyxie

M.P.H. van den Broek ^a, A.D.R. Huitema ^b, F. Groenendaal ^c,
H.L.M. van Straaten ^d, M. Toet ^c, A.C.G. Egberts ^{ae} en
C.M.A. Rademaker ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^b Afdeling Farmacie & Farmacologie, Slotervaartziekenhuis / Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^c Afdeling Neonatologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

^d Afdeling Neonatologie, Isala Klinieken, Zwolle.

^e Divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: m.p.h.vandenbroek@umcutrecht.nl.

KERNPUNTEN

- Perinatale asfyxie is de meest voorkomende oorzaak van neonatale convulsies, waarvoor fenobarbital het anti-epilepticum van eerste keus is.
- Therapeutische hypothermie is een behandelingsoptie die cerebrale schade bij asfyctische neonaten kan beperken.
- Hypothermie kan farmacokinetische en farmacodynamische (PK/PD) processen beïnvloeden, waardoor dosisaanpassingen noodzakelijk kunnen zijn.
- PK/PD van fenobarbital lijkt niet klinisch relevant te worden beïnvloed door hypothermie.

Inleiding

Perinatale asfyxie (zuurstofgebrek) is een belangrijke oorzaak van blijvende cerebrale schade bij pasgeborenen. In westerse landen doen zich per 1000 geboorten 1-2 gevallen van perinatale asfyxie voor. De mortaliteit is hoog (25-30%) en 20-40% van de overlevende pasgeborenen ondervindt permanente neurologische schade.

Vooralsnog zijn farmaca onvoldoende succesvol gebleken voor neuroprotectie bij perinatale asfyxie. Daarentegen is de afgelopen jaren gebleken dat lichaamskoeling (therapeutische hypothermie) wél een voldoende succesvolle neuroprotectieve strategie is om zowel de overleving van asfyctische neonaten als de neurologische uitkomsten te verbeteren [1].

Perinatale asfyxie is de meest voorkomende oorzaak van neonatale convulsies. Vanwege een verhoogd risico op additionele schade door langdurige convulsies is het van belang deze convulsies vroegtijdig te herkennen en te behandelen [2, 3]. Bij neonatale convulsies is fenobarbital het middel van eerste keuze [4]. De farmacologische en fysisch-chemische eigenschappen maken fenobarbital geschikt voor snelle intraveneuze toediening, waar-

ABSTRACT

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenobarbital during therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns

OBJECTIVE

To examine the effect of therapeutic hypothermia on phenobarbital pharmacokinetics and pharmacodynamics by developing a population pharmacokinetic model and studying efficacy.

DESIGN

Multicenter prospective cohort study.

METHODS

Newborns were eligible for inclusion if they had a gestational age of at least 36 weeks and presented with at least one of the criteria of perinatal asphyxia. Therapeutic hypothermia (rectal temperature 33.5°C) was started within 6 hours after birth and was maintained during 72 hours. An intravenous (repeated) loading dose of 20 mg/kg phenobarbital divided in 1-2 doses was administered if seizures occurred or were suspected. The pharmacokinetic analysis was performed using non-linear mixed effect modelling in NONMEM with R. Influence on clearance and distribution volume was tested with body temperature as a continuous variable.

RESULTS

31 full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy due to perinatal asphyxia were included. A total of 87 plasma concentrations were obtained from the study population, of which 69 were drawn during the hypothermic phase. No (clinically relevant) effect of therapeutic hypothermia on phenobarbital pharmacokinetics could be identified. Population parameter estimates for an individual with 3.5 kg body weight were 17.2 mL/h for clearance and 3450 mL for distribution volume. Body weight was used as the primary covariate. In 44% of the neonates renewed epileptiform activity was observed during phenobarbital therapy. Of all neonates with seizures, 66% had sufficient seizure control with phenobarbital monotherapy.

CONCLUSION

In hypothermic asphyxiated neonates no clinical relevant effect of lowered body temperature on phenobarbital pharmacokinetics/pharmacodynamics could be identified.

van den Broek MPH, Huitema ADR, Groenendaal F, van Straaten HLM, Toet M, Egberts ACG, Rademaker CMA. Farmacokinetiek en farmacodynamiek van fenobarbital tijdens therapeutische hypothermie voor neonaten met asfyxie. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1220.

TABEL 1

Karakteristieken van de studiepopulatie (n = 31)

Eigenschap	Waarde [□]
Geslacht (mannelijk/vrouwelijk; n)	18/13
Zwangerschapsduur (weken)	39,9 (35,9-42,1)
Lichaamsgewicht (kg)	3,62 (2,15-4,92)
Oplaaddosis fenobarbital (mg/kg)	20 (5-40)

[□] Waarden zijn weergegeven als gemiddelden (spreiding)

mee snel therapeutische plasmaconcentraties kunnen worden bereikt.

Tijdens hypothermie kunnen farmacokinetische en farmacodynamische processen echter veranderen; bijvoorbeeld kan de klaring afnemen [5]. Daarom is het van belang de invloed van lichaamstemperatuur op dispositie, metabolisme, eliminatie en effectiviteit van geneesmiddelen te bestuderen: thermofarmacologie. Het doel van dit onderzoek was het ontwikkelen van een populatiefarmacokinetisch model voor fenobarbital bij hypoxische neonaten bij wie therapeutische hypothermie werd toegepast. De farmacodynamiek werd bestudeerd door de effectiviteit van fenobarbital op convulsies te onderzoeken.

Methoden

De gegevens zijn verkregen uit de SHIVER-studie (*Study on Hypothermia Induced Variations in concentration-Effect Relationships*) welke werd uitgevoerd op de neonatale *intensive care units* van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht en de Isala klinieken in Zwolle. De gegevens zijn verzameld in de periode 2008 tot en met 2010. Neonaten werden geïncludeerd indien zij waren geboren na een zwangerschapsduur van minimaal 36 weken, fenobarbital toegediend kregen en indien ze voldeden aan een van de criteria van perinatale asfyxie [6]. Exclusiecriteria waren congenitale afwijkingen en encefalopathie vanwege andere oorzaken. Het studieprotocol werd positief beoordeeld door de medisch-ethische toetsingscommissies van Utrecht en Zwolle. Voor deelname van de pasgeborenen werd *informed consent* gegeven door de ouders. Therapeutische hypothermie (33,5°C als streefwaarde voor de rectale temperatuur) werd binnen 6 uur post partum gestart en werd gedurende 72 uur gecontinueerd. Hierna werden de neonaten actief opgewarmd met een tempo van 0,5°C per uur. Klinische en subklinische convulsies konden worden gedetecteerd met behulp van continue amplitude-geïntegreerde elektro-encefalografie. Indien convulsies werden waargenomen of vermoed, werd volgens protocol een intraveneuze oplaaddosis fenobarbital toegediend van 20 mg/kg in 15-20 minuten. Bij onvoldoende effect kon een extra gift van 10-20 mg/kg worden toegediend. Had ook dat onvoldoende effect dan werd gestart met een middel van tweede keus.

Bloedmonsters werden afgenomen via een arteriële lijn op vier achtereenvolgende ochtenden (tijdens zowel hypothermie als normothermie) vanaf het moment van opname. Het Klinisch

Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium van de ziekenhuis-apotheek van het UMC Utrecht bepaalde plasmaconcentraties fenobarbital met fluorescentiepolarisatie-immunoassay (FPIA; TDxFLx Phenobarbital; Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, Verenigde Staten). De onderste bepalingsgrens was 1 mg/L, de variatiecoëfficiënt was < 10% over het bepalinggebied (15-50 mg/L) en de juistheid van de bepaling was > 95%. Interferentie met gelijktijdig gebruikte medicatie werd onderzocht en bleek verwaarloosbaar.

De farmacokinetische analyse werd uitgevoerd met *non-linear mixed effect modelling* in NONMEM (versie VI level 2; ICON, Ellicott City, Verenigde Staten) met R (versie 2.10.0) en Xpose (versie 4) voor gegevensvisualisatie en Piraña voor *run management* [7, 8]. Hierbij werd gebruikgemaakt van de eerste-orde voorwaardelijke schatting met η - ϵ -interactie (FOCE-I). De toets op *log-likelihood ratio* werd gebruikt om hiërarchische modellen te kunnen onderscheiden, waarbij $P < 0,05$ als statistisch significant werd beschouwd [afname in *objective function value* (OFV) van minimaal 3,84]. Grafische en statistische *goodness-of-fit*-methodes werden gebruikt voor modelselectie [9].

Een structureel ééncompartimentmodel werd ontwikkeld waarbij gebruik werd gemaakt van een lineaire relatie tussen enerzijds klaring (CL) en lichaamsgewicht en anderzijds schijnbaar verdeelingsvolume (V) en lichaamsgewicht [10, 11]. Interindividuele variabiliteit werd met een exponentieel model gemodelleerd op klaring en op verdeelingsvolume. Residuele variabiliteit werd gemodelleerd met een proportioneel foutenmodel.

De invloed van lichaamstemperatuur werd getest als continue variabele. Lineaire en exponentiële relaties met farmacokinetische parameters werden getest. Covariaten werden gescreend door middel van voorwaartse inclusie ($P < 0,05$) gevolgd door achterwaartse eliminatie ($P < 0,005$).

Voor evaluatie van het model werd de verdeling van de (non-parametrische) *bootstrap*-parameterschattingen ($n = 1000$) vergeleken met de parameterschattingen van de originele gegevensset.

Resultaten

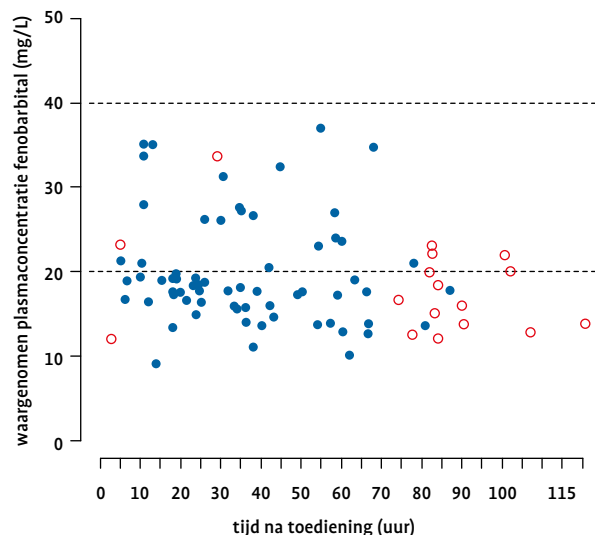
Tijdens de studieperiode werden 31 voldragen neonaten met hypoxisch-ischemische encefalopathie als gevolg van perinatale asfyxie, behandeld met fenobarbital tijdens therapeutische hypothermie. 10 neonaten waren geboren in andere ziekenhuizen dan de twee participerende onderzoekcentra. In deze ziekenhuizen konden andere protocollen voor dosering van fenobarbital in gebruik zijn. Deze neonaten werden na de diagnose perinatale asfyxie overgebracht naar een van de twee onderzoekcentra voor behandeling met therapeutische hypothermie.

De geïncludeerde neonaten hadden een gemiddeld lichaamsgewicht van 3,62 kg (spreiding 2,15-4,92 kg) na een gemiddelde zwangerschapsduur van 39,9 weken (spreiding 35,9-42,1 weken). Karakteristieken van de bestudeerde populatie zijn weergegeven in tabel 1.

In totaal werden 87 plasmaconcentraties verkregen (figuur 1). De gemeten plasmaconcentraties varieerden van 9,0 tot 37,1 mg/L (mediaan 17,9 mg/L). De mediane oplaaddosis fenobarbital (met minder dan twee uur tussen de doseringen indien de oplaaddosis in verdeelde giften werd toegediend) was 20 mg/kg.

FIGUUR 1

Waargenomen plasmaconcentraties versus tijd gedurende de hypothermiefase (temperatuur < 34,5°C, gesloten blauwe cirkels) en gedurende de prehypothermiefase of opwarmfase (open rode cirkels)



De stippellijnen geven het aangenomen therapeutische venster voor neonatale convulsies aan.

Het ééncompartimentmodel met lineaire relaties van lichaamsgewicht met klaring en verdelingsvolume gaf de beste correlatie met de gegevens (87 gemeten plasmaconcentraties van 31 neonaten). De parameterschattingen zijn weergegeven in tabel 2. Er kon geen significante of klinisch relevante relatie worden vastgesteld (lineair noch exponentieel) tussen lichaamstemperatuur en (een van) de farmacokinetische parameters. De *goodness-of-fit* methodes en OFV lieten geen verbetering van het model zien na inclusie van temperatuur (OFV-toename van minimaal 0,265). De parameterschattingen waren vergelijkbaar met de resultaten van de *bootstrap*-evaluatie ($n = 1000$) (tabel 2). Op grond van deze parameterschattingen was de halfwaardetijd 140 uur. Bij 44% van de neonaten werd opnieuw epileptogene activiteit waargenomen onder fenobarbital (bij door het model voorspelde fenobarbitalconcentraties van 15,9-26,7 mg/L). Bij deze neonaten werd een partiële oplaaddosering fenobarbital toegediend of werd midazolam aan de behandeling toegevoegd. Bij 67% van de neonaten was geen tweedekezemiddel noodzakelijk. Bij 88% van de neonaten met hernieuwde activiteit was de plasmaconcentratie lager dan 20 mg/L, de ondergrens van het veronderstelde therapeutisch venster.

Beschouwing

We ontwikkelden een populatiefarmacokinetisch model voor fenobarbital bij neonaten gedurende therapeutische hypothermie, met lineaire relaties van lichaamsgewicht met klaring en met schijnbaar verdelingsvolume. We vonden geen relatie tussen

TABEL 2

Parameterschattingen van originele gegevensset en na *bootstrap*-replicaties ($n = 1000$)

	Schatting (RSE) [□]	Mediaan (BI95)
Structureel model		
• CL ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	4,89 (12,3)	4,89 (3,91-5,96)
• V ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)	987 (1,98)	986 (946-1020)
Interindividuele variabiliteit		
• CL (%)	43,8 (25,7)	41,4 (17,7-63,5)
• V (%)	8,4 (25,6)	8,2 (3,7-12,9)
Residuele variabiliteit		
• proportionele fout (%)	0,24	0,24 (0,17-0,35)

[□] Verkregen uit covariantie-stap.
BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; RSE: relatieve standaardfout (%).

lichaamstemperatuur en de farmacokinetische parameters. Bij de behandelde neonaten reageerde 56% van de convulsies op fenobarbital-monotherapie.

Ook Filippi e.a. onderzochten de invloed van hypothermie op de farmacokinetiek van fenobarbital. Zij concludeerden dat neonaten tijdens hypothermie hogere plasmaconcentraties en langere halfwaardetijden hadden dan verwacht zou worden bij normotherme neonaten. Zij vonden een gemiddelde klaring van $6,4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ en een gemiddeld verdelingsvolume van $1,56 \text{ L/kg}$ tijdens *steady state* [12]. De gerapporteerde farmacokinetische parameters zijn echter niet geïdentificeerd vanuit populatiefarmacokinetisch perspectief en werden alleen vergeleken met gepubliceerde farmacokinetische gegevens. Het voordeel van onze populatiefarmacokinetische benadering is dat het mogelijk was de bijdrage van verlaagde lichaamstemperatuur te onderzoeken in dezelfde populatie. Alle onderzochte neonaten hadden convulsies ten gevolge van asfyxie. De invloed van asfyxie op fenobarbitalklaring is onderzocht door Gal e.a. Zij vonden dat de mediane klaring bij asfyctische neonaten meer dan gehalveerd was vergeleken met niet-asfyctische neonaten [$4,1 \pm 1,0$ (SD) versus $8,7 \pm 3,9 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] [10]. Deze waarden zijn vergelijkbaar met onze bevindingen [$4,9 \pm 0,5$ (SE) $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]. Grasela e.a. vonden bij premature neonaten een gemiddelde halfwaardetijd van fenobarbital van 141 uur [verdelingsvolume $0,96 \text{ L/kg}$ ($\pm 16\%$) en klaring $4,7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ($\pm 19\%$)] [11]. De waarden van onze farmacokinetische parameters stemmen overeen met deze bevindingen.

Klaring van fenobarbital is verminderd bij asfyctische neonaten maar verlaging van de lichaamstemperatuur tot $33,5^\circ\text{C}$ bij deze patiënten lijkt niet te resulteren in een additief verlagend effect op fenobarbital klaring.

Van de neonatale convulsies reageert 33-40% op een oplaaddosis van 15-20 mg/kg fenobarbital. Herhaalde giften, tot 40 mg/kg, kunnen de effectiviteit verhogen tot 77% [13-15]. In onze studie werd een effectiviteit gevonden van 67%.

Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat populatiefarmacokinetiek en effectiviteit geen aanleiding geven tot aanpassing van de dosering van fenobarbital bij asfyctische neonaten tijdens hypothermie.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.P.H. van den Broek.

LITERATUUR

- 1 Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:c363.
- 2 Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology*. 2002;58(4):542-8.
- 3 McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 2000;55(4):506-13.
- 4 Clancy RR. Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. *Pediatrics*. 2006;117(3 Pt 2):S23-7.
- 5 van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(5):277-94.
- 6 Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2008;8:17.
- 7 Beal SL, Boeckman AJ, Sheiner LB. *NONMEM users guides*. San Francisco: University of California at San Francisco; 1988-1992.
- 8 Keizer RJ, van Benten M, Beijnen JH, et al. Piraña and PCluster: a modeling environment and cluster infrastructure for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed*. 2011;101(1):72-9.
- 9 Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):17-20.
- 10 Gal P, Toback J, Erkan NV, Boer HR. The influence of asphyxia on phenobarbital dosing requirements in neonates. *Dev Pharmacol Ther*. 1984;7(3):145-52.
- 11 Grasela TH Jr, Donn SM. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther*. 1985;8(6):374-83.
- 12 Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia*. 2011;52(4):794-801.
- 13 Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, et al. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics*. 1989;83(5):674-8.
- 14 Painter MJ, Pippenger C, MacDonald H, Pitlick W. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. *J Pediatr*. 1978;92(2):315-9.
- 15 Van Orman CB, Darwish HZ. Efficacy of phenobarbital in neonatal seizures. *Can J Neurol Sci*. 1985;12(2):95-9.

Statines overshadowen omega-3-vetzuren na hartinfarct

Ada Stuurman-Bieze

Volgens dieetrichtlijnen verkleinen omega-3-vetzuren, zoals eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA), het risico op hart vaatziekten. Vette vis is de belangrijkste natuurlijke bron van deze vetzuren. Het menselijk lichaam kan α -linoleenzuur (ALA) uit lijnzaadolie, sojaolie, raapzaadolie en zonnebloemolie omzetten in EPA en DHA.

In recente dubbelblinde onderzoeken staat de gunstige werking van deze vetzuren niet meer onomstotelijk vast. Er wordt verondersteld dat het gelijktijdig gebruik van statines de voordelen tenietdoet: statines leiden tot een relatief laag risico op hart vaatziekten, dat niet verder verlaagd kan worden met omega-3-vetzuren.

In Nederland is vanaf 2002 de Alpha Omega studie uitgevoerd, waarbij 4837 patiënten die een hartinfarct hadden doorgemaakt, gemiddeld 41 maanden werden gevolgd. Zij gebruikten dagelijks margarine die verrijkt was met EPA + DHA, met ALA of met de combinatie. Als placebo werd margarine gebruikt zonder extra omega-3-vetzuren.

Eussen en collega's maakten subanalyses van deze studie waarvoor de deelnemers werden onderscheiden in trouwe statinege-

bruikers (N = 3740) en patiënten die de gehele onderzoeksperiode geen statine hebben gebruikt (N = 413). Patiënten die niet therapietrouw waren of die het gebruik van statines startten of stopten tijdens de studie, werden uitgesloten. Het primaire eindpunt was een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis.

Het gebruik van welke margarine ook had geen invloed op het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen onder statinegebruikers. De verrijkte margarine verminderde wel het aantal hart vaatziekten bij niet-statinegebruikers. De auteurs constateren dat het gebruik van omega-3-vetzuren dus voornamelijk zinvol en effectief lijkt voor hartinfarctpatiënten die geen statines willen of kunnen gebruiken.

Eussen SR, Geleijnse JM, Giltay EJ, Rompelberg CJ, Klungel OH, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 feb 1. [elektronische prepublicatie]

Stuurman-Bieze A. Statines overshadowen omega-3-vetzuren na hartinfarct. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2012;6:e1217.