

# Onrust als bijwerking van doxapram bij premature neonaten: prevalentie en risicofactoren

**Lotte L.G. Sebek**<sup>a\*</sup>, **Jarinda A. Poppe**<sup>b</sup>, **Patricia M.L.A. van den Bemt**<sup>c</sup>, **Sinno H.P. Simons**<sup>b</sup> en **Robert B. Flint**<sup>bd</sup>

<sup>a</sup> AIOS Ziekenhuisfarmacie, Erasmus MC, Rotterdam; thans: ziekenhuisapotheker, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam en Schiedam.

<sup>b</sup> Afdeling Kindergeneeskunde, Neonatologie, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>c</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

<sup>d</sup> Afdeling Ziekenhuisapotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

\* Correspondentie: l.sebek@franciscus.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Sebek LLG, Poppe JA, van den Bemt PMLA, Simons SHP, Flint RB. Onrust als bijwerking van doxapram bij premature neonaten: prevalentie en risicofactoren. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1751.

## KERNPUNTEN

- Veel geneesmiddelen worden off-label voorgeschreven bij premature neonaten. Bij deze patiëntenpopulatie is weinig bekend over de effectiviteit en veiligheid van off-label gebruikte geneesmiddelen.
- Doxapram wordt off-label gebruikt bij de behandeling van apneu door prematuriteit (AOP). Over de bijwerkingen van doxapram is nog weinig bekend, maar onrust wordt regelmatig waargenomen na het starten van doxapram.
- Uit dit onderzoek blijkt dat onrust een mogelijke bijwerking is van doxapramgebruik bij premature neonaten, met een prevalentie van 17,6%.
- Mannelijke prematuren hebben een hogere kans op het optreden van onrust als bijwerking van doxapram.

## INLEIDING

Apneu door prematuriteit (AOP) is een van de meest voorkomende problemen na vroeggeboorte [1]. Er is geen duidelijke klinische definitie voor het vaststellen van AOP [2]. De eerste keuze voor de behandeling van

AOP bestaat uit maximale niet-invasieve ventilatie en methylxanthines, met een voorkeur voor coffeïne. Als deze behandeling onvoldoende werkt, kan doxapram toegevoegd worden [3].

Doxapram stimuleert het respiratoire systeem door kaliumkanalen van chemoreceptoren op de carotisch-lichaampjes te remmen [4]. Tevens stimuleert doxapram het ademhalingscentrum, waardoor het teugvolume en de hoeveelheid in- en uitgedemde lucht per minuut toenemen [1,5]. Doxapram wordt off-label gebruikt bij premature neonaten waardoor weinig bekend is over de effectiviteit en veiligheid.

Enkele beschreven korte termijn bijwerkingen van doxapram bij neonaten zijn mogelijk gerelateerd aan het effect op kaliumkanalen [6], zoals tachycardie [7], atrioventriculair blok [8] en QTc-verlenging [6].

Daarnaast zijn onrust [7,9], hypokaliëmie [10], een toename in elektro-encefalografische activiteit en minder slaap-waakcycli [11] beschreven. Ook bijwerkingen die mogelijk geassocieerd zijn met de enterale toedieningsweg [12], zoals braken [6,13], slechter verdragen van voeding [9], bloed in de ontlasting [6] en een toename van de incidentie van necrotiserende enterocolitis [6] zijn gerapporteerd.

Aangezien de resultaten van deze onderzoeken niet eenduidig zijn en vaak gebaseerd zijn op case reports of kleine patiëntengroepen, is meer onderzoek naar de bijwerkingen van doxapram bij neonaten nodig. Een belangrijke bijwerking om nader te onderzoeken is onrust, aangezien deze regelmatig wordt waargenomen na het starten van doxapram (persoonlijke communicatie). Onrust is tot op heden slechts tweemaal beschreven in de literatuur als bijwerking: eenmaal bij 7 van 16 met doxapram behandelde premature neonaten [9], en in een ander onderzoek bij 3 van de 297 patiënten [7]. Bij deze onderzoeken is geen causaliteitsbeoordeling uitgevoerd.

## ABSTRACT

*Agitation as adverse drug reaction of doxapram in preterm neonates: prevalence and potential risk factors*

### Background

Apnea of prematurity (AOP) is a common complication in premature neonates. AOP can be treated with methylxanthines (e.g. caffeine) and maximal non-invasive ventilation. If this treatment does not suffice, doxapram can be added. Doxapram is used off-label in preterm neonates and evidence on efficacy and safety of its use is limited.

### Objective

This research aimed to investigate the prevalence of agitation as possible adverse drug reaction (ADR) of doxapram treatment in preterm neonates. The secondary aim was to identify risk-factors for occurrence of this ADR.

### Design

All patients born < 32 weeks of gestation that were treated with doxapram between December 2013 and May 2017 on the neonatal intensive care unit (NICU) of the Erasmus University Medical Center in Rotterdam were eligible for inclusion. All relevant demographic data and the numeric rating scale (NRS) agitation of the included patients were collected retrospectively. An event of agitation was defined as an NRS agitation of  $\geq 4$ . Causality was formally assessed by a pharmacist and clinician using an adjusted version of Kramer's algorithm. Prevalence was calculated by dividing all patients with a causally related event of agitation by the total number of patients. Associations of potential risk factors with agitation as an ADR of doxapram were investigated by performing univariable and multivariable logistic regression.

### Results

119 patients were included. Prevalence of agitation as ADR of doxapram was 17.6%. The male sex was significantly associated with agitation as ADR of doxapram (odds ratio [OR] = 4.5; 95% confidence interval [CI] = 1.2-16.3). None of the other potential risk factors was associated with agitation as an ADR of doxapram.

### Conclusion

The prevalence of agitation as ADR of doxapram in premature neonates was 17.6% and the male sex was significantly associated with the occurrence of agitation. Extra attention towards agitation as possible ADR of doxapram treatment in preterm neonates is needed.

Het doel van dit onderzoek was daarom de prevalentie van onrust als mogelijke bijwerking van doxapram te onderzoeken. Het secundaire doel was om risicofactoren voor het optreden van deze bijwerking te identificeren.

## METHODEN

Alle patiënten van de neonatale intensive care unit (NICU) van het Erasmus Universitair Medisch Centrum - Sophia Kinderziekenhuis zijn geïnccludeerd, mits geboren voor 32 weken amenorroeduur en behandeld met doxapram tussen december 2013 en mei 2017. Uit het Ziekenhuis Informatie Systeem (Elpado versie 2.51.0.1) werden de volgende gegevens verzameld: geslacht, amenorroeduur, doxapramdoseringen, toedientijden, toedieningsweg, comedicatie en overlijden ongeacht oorzaak tijdens opname op de NICU.

Het onderzoek werd door de Medisch Ethische Toetsings Commissie van het Erasmus MC (MEC-2019-0461) als niet-WMO-plichtig beoordeeld.

De *numeric rating scale* (NRS)-onrustscores zijn verzameld uit het *Patient Data Management System* (versie 8.3.2, PICIS, Wakefield, MA, USA). Deze score werd volgens protocol drie keer per etmaal afgenomen door een verpleegkundige, die een cijfer op schaal van 0 (geen onrust) tot 10 (grote onrust) gaf voor de mate van onrust bij de patiënt op dat moment [14]. Alle momenten waarop de patiënt een NRS-onrustscore  $\geq 4$  had tijdens behandeling met doxapram of in de 24 uur na stoppen van de therapie, werden beoordeeld als mogelijke gevallen van doxapram gerelateerde onrust.

De causaliteit van al deze gevallen werd formeel beoordeeld met behulp van een gemodificeerde versie van het algoritme van Kramer [15], waarbij alleen de eerste drie assen werden beoordeeld. Bij een score van 0 t/m 3 was er sprake van een mogelijke bijwerking en bij een score van 4 van een waarschijnlijke bijwerking. Alle gevallen van onrust werden beoordeeld door twee beoordelaars, een apotheker en een arts. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid werd berekend met SPSS Statistics (versie 25, IBM Corp, Armonk, NY, USA). Bij een kappa < 0,8 moest overeenstemming bereikt worden over de verschillend gescoorde gevallen.

De prevalentie van onrust als bijwerking van doxapram werd berekend door het aantal patiënten met een mogelijke of waarschijnlijke bijwerking, te delen door het

**TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN VAN 119 PATIËNTEN**

		aantal (% van totaal)	mediaan (IQR) (min-max)
geslacht	man	74 (62,2)	
amenorroeduur (AD, weken)			26,1 (2,0) (23,9-31,6)
AD-groep	≤ 25 weken	28 (23,5)	
	25,1 – 26 weken	31 (26,1)	
	> 26 weken	60 (50,4)	
overleden tijdens initiële opname op NICU		15 (12,6)	
postnatale leeftijd (PNL) bij start doxapram (dagen)			19,9 (12,0) (3,9-63,8)
postmenstruele leeftijd (PML) bij start doxapram (weken)			28,8 (3,0) (25,2-35,0)
duur eerste behandeling met doxapram (uren)			178,0 (277,0) (0,7-2271,0)

IQR: interkwartielafstand, AD: amenorroeduur, NICU: neonatale intensive care unit.

totaal aantal patiënten dat doxapram had gekregen. Om vast te stellen welke risicofactoren geassocieerd waren met het optreden van onrust als bijwerking van doxapram, werden een univariabele en multivariabele logistische regressie uitgevoerd met SPSS. Hierbij waren patiënten met onrust als bijwerking de cases en patiënten waarbij geen onrust als bijwerking was opgetreden de controles. Amenorroeduur (AD), geslacht, postnatale leeftijd (PNL) en postmenstruele leeftijd (PML) bij start van doxapramtherapie en toedieningsweg bij start van onderhoudstherapie met doxapram werden als mogelijke risicofactoren onderzocht. Alle variabelen die statistisch significant waren in het univariabele model (P-waarde < 0,1), werden in het multivariabele model meegenomen door stapsgewijze *forward entry*.

Als een variabele de bèta-coëfficiënt van het model 10% of meer veranderde, werd deze behouden in het model. De *odds ratio* (OR), aangepaste *odds ratio* (OR<sub>adj</sub>) en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) zijn gerapporteerd.

## RESULTATEN

Van de 120 includeerbare patiënten werd één patiënt geëxcludeerd die slechts een oplaaddosering doxapram kreeg. De karakteristieken van de 119 geïncludeerde

patiënten zijn te vinden in tabel 1. Na het beoordelen van causaliteit, was de kappa-score 0,38. Daarom volgde een consensusoverleg. Na dit overleg waren 24 mogelijke gevallen van onrust als gevolg van doxapramgebruik bij 21 verschillende patiënten vastgesteld (prevalentie 17,6%).

In tabel 2 zijn de resultaten van de univariabele analyse van de mogelijke risicofactoren weergegeven. De univariabele logistische regressie toonde een statistisch significante associatie tussen het mannelijk geslacht en het optreden van onrust als bijwerking van doxapram (OR = 4,5; 95%-BI = 1,2-16,3). Geen van de andere karakteristieken was geassocieerd met onrust, zodat geen multivariabele analyse is uitgevoerd.

## BESCHOUWING

Bijwerkingen van geneesmiddelen bij premature neonaten zijn weinig onderzocht, ondanks de uitgebreide farmacotherapeutische behandeling. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek was dat onrust een mogelijke bijwerking van doxapram is bij neonaten, met een prevalentie van 17,6%. Het mannelijk geslacht was geassocieerd met een verhoging van de kans op onrust. Slechts twee onderzoeken hebben eerder gekeken naar onrust door doxapram. De prevalentie van onrust liep

**TABEL 2 ASSOCIATIE MOGELIJKE RISICOFACTOREN MET ONRUST ALS BIJWERKING VAN DOXAPRAM**

risicofactor	OR (95%-BI)
geslacht	
vrouw	referentie
man	4,5 (1,2-16,3)
amenorroeduur	
> 26 weken	referentie
25,1-26 weken	0,8 (0,2-3,0)
≤ 25 weken	2,3 (0,8-6,7)
PNL start doxapram	1,0 (0,9-1,0)
PML start doxapram	0,9 (0,7-1,1)
toedieningsweg bij start doxapram	
intraveneus	referentie
oraal	0,2 (0,1-1,1)

OR: odds ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, PNL: postnatale leeftijd, PML: postmenstruele leeftijd.

bij deze onderzoeken sterk uiteen, respectievelijk 44% en 1-2% [7,9]. Mogelijke oorzaken voor deze verschillen zijn dat Barbe et al. slechts 16 patiënten onderzochten en niet hebben beschreven hoe onrust werd gedefinieerd [7]. Tay-Uyboco et al. hadden als doel om enkel ernstige bijwerkingen vast te stellen [9]. Ons onderzoek heeft zich daarentegen gericht op de prevalentie van alle onrust als gevolg van doxapram. In eerder onderzoek lieten Greze et al. zien dat er geslachtsverschillen zijn met betrekking tot het metabolisme van doxapram. Zij adviseerden daarom een lagere doxapramdosering voor jongens [16]. De standaarddosering in ons centrum is echter gelijk voor jongens en meisjes. Mogelijk is het optreden van onrust als bijwerking gerelateerd aan de blootstelling en vonden wij daarom een associatie tussen het mannelijk geslacht en het optreden van onrust. Dit onderzoek kent enkele beperkingen. Ten eerste

is gebruikgemaakt van de NRS-onrustscore als parameter voor onrust. Het afnemen en vastleggen van de score verliep subjectief en werd niet consequent elke 8 uur gedaan zoals in het protocol staat beschreven. Ten tweede treedt onrust niet alleen op als bijwerking van geneesmiddelen, maar bijvoorbeeld ook bij pijnbeleving, hypoxie of hard huilen. De NRS-onrustscore zegt niets over de oorzaak van onrust. Verder is geen gebruik gemaakt van een controlegroep, omdat prematuren die in aanmerking komen voor doxapram per definitie niet te vergelijken zijn met andere prematuren. Door het algoritme van Kramer te gebruiken voor causaliteitsbeoordeling, is geprobeerd om het nadeel van het ontbreken van een controlegroep te beperken. In de aanpassing van het algoritme is ervoor gekozen om, bij comedicatie met agitatie als bekende bijwerking, de kans dat de onrust door doxapram werd veroorzaakt lager te

achten. De prevalentie van bijwerkingen bij neonaten is echter weinig onderzocht, wat betekent dat de invloed van comedicatie mogelijk te groot werd geacht. Dit geldt in het bijzonder voor coffeïne, omdat al onze patiënten tevens coffeïne kregen. Dit maakt dat het mogelijk is dat in dit onderzoek de prevalentie van onrust als bijwerking van doxapram werd onderschat.

Ondanks uitgebreid overleg over de aanpassingen aan het algoritme van Kramer, bleek het scoren niet eenduidig te gebeuren, wat terug te zien is in een initiële kappa-score van 0,38. Mogelijk hadden nog duidelijkere afspraken of een gezamenlijke training in eerste instantie kunnen leiden tot een hogere kappa-score.

Doordat dit onderzoek retrospectief is uitgevoerd, was een beperkte populatie beschikbaar. Daarom zullen onze resultaten in vervolgonderzoek in een grotere populatie bevestigd moeten worden. Dit dient verder bij voorkeur prospectief en placebogecontroleerd te zijn,

zodat de relatie van het optreden van bijwerkingen met covariaten als toedieningsroute, dosering van doxapram en blootstelling aan doxapram en actieve metabolieten onderzocht kan worden. Ook is meer aandacht nodig voor andere mogelijke bijwerkingen van doxapram.

## CONCLUSIE

Uit dit onderzoek is gebleken dat de prevalentie van onrust als bijwerking van doxapram bij premature neonaten 17,6% is. Een risicofactor voor het ontwikkelen van onrust bij gebruik van doxapram is het mannelijk geslacht. Het is daarom van belang om bij evaluatie van de behandeling met doxapram alert te zijn op onrust als bijwerking en eventueel de therapie hierop aan te passen. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*