

Samenvatting in het Nederlands

Populatie farmacokinetiek van  
antibiotica ter preventie van groep B  
streptokokken-ziekte:

Samenvatting, conclusies en  
toekomstperspectieven.

## Afkortingen

AUC	Area under the curve - oppervlak onder de grafiek
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
GBS	Groep B streptokokken
MCS	Monte Carlo Simulaties
MRC	Minimaal remmende concentratie
PPROM	Preterm Premature Rupture of the Membranes - prematuur preterm gebroken vliezen

## Introductie

Groep B streptokokken (GBS) zijn belangrijke veroorzakers van infectie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit rondom de bevalling. Vanaf 1970 zijn GBS-gerelateerde infecties in opmars en ze werden zo de meest frequente oorzaak van neonatale morbiditeit en mortaliteit. GBS-ziekte komt bij neonaten meestal tot uiting als pneumonie, sepsis of een meningitis. Het is minder bekend dat GBS rondom de bevalling ook verschillende infecties bij de moeder kan veroorzaken. Cervicovaginale kolonisatie is meestal asymptomatisch, maar GBS kan ook urineweginfecties, vulvovaginitis, intra-uteriene infectie, mastitis, bacteriëmie, sepsis, meningitis, endometritis en wondinfecties veroorzaken. Deze infecties hebben vaak niet alleen consequenties voor de moeder, maar ook voor het kind (beschreven in **Hoofdstuk 3**).

Sinds de jaren negentig zijn in verschillende landen maatregelen getroffen om neonatale GBS-ziekte te voorkomen. Het preventief toedienen van antibiotica aan de moeder kort voor of tijdens de bevalling is hierbij het belangrijkste onderdeel. Om het gebruik van deze antibiotica te kunnen aanbevelen is het noodzakelijk de positieve effecten en de bijwerkingen tegen elkaar af te wegen. Globaal genomen is het voorkomen van bewezen vroege neonatale GBS-ziekte (GBS-ziekte in de eerste 7 dagen na de geboorte bewezen met een kweek) met introductie van deze maatregel gedaald. Dit wekt de indruk dat de antibiotica effectief zijn. Deze incidentie cijfers worden echter beïnvloed door meerdere factoren. Daarnaast zijn er gevallen van neonatale GBS-ziekte beschreven bij kinderen van wie de moeder tijdens de bevalling was behandeld met antibiotica. Hierdoor ontstaat twijfel over de effectiviteit van de profylaxe. Een specifieke vraag hierbij is of in de huidige richtlijnen de optimale dosering en het optimale doseringsinterval wordt gehanteerd. Bijwerkingen van antibiotica bij de moeder, zoals een anafylactische reactie, komen zelden voor, maar zullen bij sterk toenemend gebruik vaker gezien worden. Tevens is er toenemende bezorgdheid over mogelijke negatieve effecten voor het kind. Het gebruik van antibiotica tijdens de bevalling heeft mogelijk effect op de samenstelling van de initiële bacteriële flora van het kind. Een veranderde bacteriële flora zou een effect kunnen hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem van de neonaat. Terwijl er matig bewijs is voor de effectiviteit van de antibiotica en weinig aandacht voor de bijwerkingen, wordt in de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie en de Centers for Disease Control and Prevention het gebruik van antibiotica rondom de bevalling geadviseerd aan hoge percentages zwangere vrouwen (tot 35% van alle zwangere vrouwen) (beschreven in **Hoofdstuk 2**).

Om onderzoek te doen naar de effectiviteit van antibiotica en om het optimale doseringsschema ter preventie van GBS-ziekte te bepalen, is kennis over de farmacokinetiek noodzakelijk. Farmacokinetiek is het vakgebied dat wiskundige

modellen toepast om het verloop van de concentraties van geneesmiddelen in het lichaam te beschrijven en te voorspellen. Het verloop van de concentratie van het geneesmiddel in de tijd wordt bepaald door de mate en snelheid van absorptie, distributie, metabolisatie en excretie.

## Farmacokinetische studies in de zwangerschap: algemene benadering

Antibiotica die gebruikt worden ter preventie van GBS-ziekte worden toegediend aan de moeder, terwijl deze tevens bedoeld zijn om de foetus te beschermen. Antibiotica in de foetale circulatie zijn afkomstig van de maternale circulatie na passage van de placenta. Het is hierom essentieel voor de foetus dat het concentratieverloop in de moeder adequaat is. Bij het bestuderen van de farmacokinetiek ten behoeve van de profylaxe tegen GBS-ziekte dient het concentratie-tijd verloop in de moeder dus als eerste bestudeerd te worden. Tijdens de zwangerschap zijn er veranderingen in de absorptie, distributie, metabolisatie en excretie van geneesmiddelen. Zo neemt bijvoorbeeld het plasma in volume toe, terwijl de binding aan albumine afneemt. Ook de bloedstroom naar de lever, evenals de glomerulaire filtratiesnelheid in de nier neemt toe. Omdat al deze veranderingen tegelijkertijd optreden en tevens afhankelijk zijn van de zwangerschapsduur, is het niet op voorhand duidelijk hoe de farmacokinetiek geëxtrapoleerd moeten worden uitgaande van gegevens verkregen in niet-zwangere personen.

Wanneer vastgesteld is dat het toegediende antibioticum bij de moeder een adequaat concentratie-tijd verloop heeft, dan is als tweede de passage van het antibioticum door de placenta van belang. Zo bereikt het antibioticum immers de foetus. De snelheid waarmee het antibioticum over de placenta wordt getransporteerd is afhankelijk van de maternale-foetale concentratie gradiënt en omgekeerd evenredig met de doorlaatbaarheid van het membraan van de placenta. De dikte van de placenta neemt toe met de zwangerschapsduur maar ook bij een aantal aandoeningen die de zwangerschap kunnen compliceren, zoals diabetes mellitus en zwangerschapsvergiftiging. Concentraties die gemeten worden in bloedmonsters van het veneuze navelstrengbloed kunnen informatie geven over het transport van het antibioticum over de placenta. Helaas kunnen bloedmonsters van de navelstreng na de bevalling slechts één keer per patiënt afgenomen worden en het moment van afname kan niet door de onderzoeker gepland worden.

Ten slotte dient de farmacokinetiek van de antibiotica in het kind bestudeerd te worden. Dit kan gedeeltelijk worden gebaseerd op concentraties in arteriële bloedmonsters afkomstig uit de navelstreng direct na de geboorte, maar ook met bloedmonsters van de neonat. Hierbij is het belangrijk te onderkennen dat er farmacokinetische verschillen zijn tussen de foetus en de neonat. Voor de

geboorte is de bloedstroom terug naar de moeder de voornaamste route van excretie. Echter na de geboorte is de navelstreng afgeklemd en vindt de excretie plaats via de organen van de neonaat. Daarnaast zal ook het bloed zich na de geboorte anders over het lichaam verdelen dan voor de geboorte. Ook dit zou de farmacokinetiek kunnen beïnvloeden.

Samenvattend kan gesteld worden dat het nodig is om allereerst de farmacokinetiek in zowel de moeder als het kind te bestuderen bij onderzoek naar de effectiviteit van antibiotica die gebruikt worden als profylaxe tegen GBS-ziekte. In tegenstelling tot maternale bloedmonsters, die relatief vaak afgenomen kunnen worden, kunnen na de geboorte bloedmonsters van de navelstreng slechts één keer per patiënt afgenomen worden. Dit zal resulteren in groepen van ongelijke grootte. Gelukkig, kunnen data tegenwoordig geanalyseerd worden met de zogenaamde "populatie benadering" met computerprogramma's zoals NONMEM (Non-linear Mixed Effects Modeling). Bij deze benadering worden de data van alle individuen in de populatie tegelijkertijd geanalyseerd, waarbij rekening gehouden wordt met de inter-individuele en intra-individuele variabiliteit. Ook kunnen gegevens van groepen met verschillende grootte evenals gegevens van patiënten waarvan onvolledige gegevens beschikbaar zijn, met deze methode worden geanalyseerd.

Om de profylaxe te kunnen evalueren is naast kennis van de farmacokinetiek ook inzicht in de relatie tussen de farmacokinetische eigenschappen en het klinisch effect van groot belang. Tijdens de zwangerschap en bevalling worden verschillende antibiotica gebruikt. In Europa wordt amoxicilline vaak gebruikt ter preventie van GBS ziekte. In sommige ziekenhuizen wordt amoxicilline gecombineerd met clavulaanzuur, omdat deze combinatie ook werkzaam is tegen amoxicilline-resistente *Escherichia coli*. In geval van allergie voor penicillines wordt clindamycine voorgeschreven als alternatief. De relatie tussen de farmacokinetische eigenschappen, de gevoeligheid van het micro-organisme (als weerspiegeld door de minimaal remmende concentratie, MRC) en de klinische effecten wordt steeds beter begrepen. De effectiviteit van de penicillines, zoals amoxicilline, is gecorreleerd met het percentage van de tijd dat de serum concentratie van het ongebonden geneesmiddel hoger is dan de MRC ( $\%T > \text{MRC}$ ). Het effect van clindamycine is, net zoals dat van amoxicilline, afhankelijk van de blootstelling, maar de klinische effectiviteit wordt voor dit antibioticum het best beschreven door het oppervlak onder de grafiek (area under the curve, AUC) boven de MRC gedurende 24 uur ( $f\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MRC}$ ).

Met behulp van Monte Carlo Simulaties (MCS) kunnen verschillen in effectiviteit tussen verschillende doseringschema's voor de preventie van GBS ziekte worden geëvalueerd. Bij deze simulaties wordt gebruik gemaakt van de waarden van de farmacokinetische parameters, de relatie tussen de concentratie van het antibioticum en het effect alsmede de inter-individuele variabiliteit. Zo kan een aantal scenario's worden geëvalueerd. Op deze manier kan de farmacokinetische

data van zowel moeder als kind worden gecombineerd met de kennis over de concentratie-effect relatie om de antibioticum profylaxe in de klinische praktijk te optimaliseren.

Het doel van het onderzoeksproject gepresenteerd in dit proefschrift was om de farmacokinetiek van antibiotica die veelvuldig gebruikt worden tijdens de zwangerschap en bevalling ter preventie van GBS ziekte te beschrijven. In het Medisch Centrum Haaglanden wordt meestal amoxicilline gebruikt. Om deze reden is amoxicilline in dit proefschrift als prototype gebruikt. Daarnaast werden ook in beperktere mate onderzoek verricht naar clindamycine en penicilline G.

## De farmacokinetiek van antibiotica tijdens de zwangerschap en bevalling: Amoxicilline als prototype.

Zwangere vrouwen met prematuur preterm gebroken vliezen (PPROM) vormen een belangrijke groep van patiënten die met amoxicilline wordt behandeld. Bij deze vrouwen is de mechanische barrière tegen infectie die gevormd wordt door de vliezen verstoord en men neemt aan dat de normale genitale flora de uterus kan binnendringen, waarna een intra-uteriene infectie kan ontstaan. Het immuun systeem van premature neonaten is bovendien nog niet volledig ontwikkeld en dat maakt juist deze groep extra gevoelig voor infectie.

De schattingen voor de farmacokinetische parameters van amoxicilline bij vrouwen met PPRM waren niet anders dan de waarden die eerder in de literatuur zijn beschreven voor niet-zwangere individuen (**hoofdstuk 4**). Alleen de piekconcentraties in onze groep patiënten waren lager dan bij niet-zwangeren. Mogelijk is dit te verklaren door de toegenomen hoeveelheid extracellulaire vloeistof of de aanwezigheid van de foetus, placenta en vruchtwater. In de literatuur zijn voor een aantal andere geneesmiddelen wel verschillen gevonden in de farmacokinetiek tussen zwangeren en niet-zwangeren. In de meeste van deze studies werden zowel vrouwen voor de bevalling als tijdens de bevalling geïnccludeerd. Bij patiënten met PPRM is de bevalling nog niet op gang gekomen. Een studie naar de farmacokinetiek van ampicilline toonde aan dat er verschillen in de farmacokinetiek waren tussen zwangere vrouwen voor de bevalling en tijdens de bevalling, terwijl er geen verschillen tussen zwangere vrouwen en niet-zwangere vrouwen werden gevonden. Het zou dus zo kunnen zijn dat de veranderingen die optreden tijdens de bevalling zorgen voor verschillen in farmacokinetiek tussen de groepen en niet de zwangerschap op zich. Net zoals bij deze studie met ampicilline vonden wij inderdaad een kleine invloed van de bevalling op de farmacokinetiek van amoxicilline (**hoofdstuk 5**). De grootte van het verdelingsvolume was afgenomen tijdens de bevalling. Deze verandering was echter zo klein dat het geen invloed heeft

op de halfwaarde tijd. De verandering in farmacokinetiek is daardoor waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Een andere factor die invloed zou kunnen hebben op de farmacokinetiek van amoxicilline is de gelijktijdige toediening van clavulaanzuur. Eventuele interacties tussen twee geneesmiddelen kunnen veroorzaakt worden door remming van metabole enzymen, competitie voor eiwit binding in het plasma of veranderingen in het transporter-systeem van de nier. De gelijktijdige toediening van amoxicilline en clavulaanzuur vergroot het antibacteriële spectrum tegen gram-positieve en gram-negatieve bacteriën. Amoxicilline kan namelijk worden geïnactiveerd door  $\beta$ -lactamases, enzymen die door verschillende micro-organismen geproduceerd worden. Wanneer clavulaanzuur toegevoegd wordt aan de amoxicilline beschermt het clavulaanzuur amoxicilline tegen enzymatische inactivatie door irreversibel te binden aan deze  $\beta$ -lactamases. Clavulaanzuur zelf heeft nauwelijks een antibacterieel effect. In de loop der jaren is de verhouding in de hoeveelheid amoxicilline en clavulaanzuur gewijzigd, maar dit lijkt geen invloed te hebben op de effectiviteit. Waarschijnlijk is de hoeveelheid clavulaanzuur dus minder van belang dan de hoeveelheid amoxicilline. Ondanks dat clavulaanzuur gedeeltelijk via dezelfde routes van metabolisatie en excretie wordt geëlimineerd als amoxicilline, wordt de farmacokinetiek tijdens de zwangerschap niet beïnvloed door de toevoeging van clavulaanzuur (**hoofdstuk 6**).

Voortzetten van de antibiotische behandeling onmiddellijk na de bevalling wordt geadviseerd bij vrouwen bij wie een intra-uteriene infectie wordt vermoed. Direct na de bevalling beginnen er fysiologische veranderingen op te treden. Deze veranderingen in de fysiologie kunnen leiden tot relevante veranderingen in de farmacokinetiek. Een goed voorbeeld hiervan is dat bij vrouwen met epilepsie de concentratie lamotrigine kort na de bevalling kan stijgen tot toxische waarden. Dit voorbeeld laat zien hoe belangrijk het kan zijn om veranderingen in de farmacokinetiek te bestuderen. Voor amoxicilline is het verdelingsvolume direct na de bevalling kleiner geworden. Net zoals voor lamotrigine zou dit kunnen leiden tot hogere concentraties. Met het huidige doseringschema worden toxische concentraties echter niet bereikt en daardoor zijn aanpassingen in de dosering direct na de geboorte niet nodig (**Hoofdstuk 5**).

In de literatuur zijn voor ampicilline en amoxicilline twee verschillende doseringschema's beschreven ter preventie van GBS ziekte. Het 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) adviseert een initiële dosis van 2 gram en vervolgens elke 4 uur een dosis van 1 gram. De 'Cochrane Library' beschrijft echter het doseringschema van 1 gram elke 6 uur als het meest gebruikte. Een belangrijke vraag is of er verschillen zijn in de effectiviteit van deze behandelingschema's. Zoals hierboven vermeld kan deze vraag worden beantwoord op basis van de uitkomsten van Monte Carlo Simulaties. Ondanks het feit dat de toedienings-snelheid van de antibiotica invloed kan hebben op de effectiviteit, wordt dit nergens beschreven in

de richtlijnen. Een dosis van 2 gram amoxicilline wordt toegediend in een infuus van 30 minuten, terwijl de dosis van 1 gram gegeven kan worden als infuus van 15 minuten of als bolus injectie. De resultaten van Monte Carlo Simulaties van deze verschillende doseringen laten zien dat het geven van een initiële dosis van 2 gram waarschijnlijk geen toegevoegde waarde heeft boven de dosis van 1 gram. In principe kan een langzamere infusie de waarschijnlijkheid op het behalen van het therapeutische doel vergroten. Hierdoor worden deze verkozen boven de bolus injecties, die in het dagelijkse gebruik eenvoudiger zijn. Onze studie laat zien dat het percentage van de tijd dat de ongebonden concentratie boven de MRC ( $\%T > MRC$ ) is, inderdaad hoger is bij een infusie dan bij de bolus injectie. Het verschil in  $\%T > MRC$  tussen de infusie van 15 minuten en de bolus injectie is echter slechts 4%. Bij simulatie van de in de literatuur beschreven doseringsschema's met bolus injecties van 1 gram, bleek dat de verkregen concentratie-tijd profielen voor de populatie rekening houdend met het 99% betrouwbaarheidsinterval adequaat waren. Hieruit concluderen we dat bij de dosering van ampicilline en amoxicilline bolus injecties gebruikt kunnen worden zonder dat de effectiviteit van de profylaxe minder wordt (**Hoofdstuk 8**).

Om een bepaald doseringsschema aan te bevelen, moeten een aantal aspecten in acht worden genomen. We hebben eerder al laten zien dat de initiële dosis van 2 gram geen toegevoegde waarde heeft boven de dosis van 1 gram. Het enige verschil tussen de beschreven doseringsschema's is dan het doseringsinterval van 4 uur versus 6 uur. Ondanks dat het verlengen van het doseringsinterval de  $\%T > MRC$  verlaagt, worden bij de moeder adequate concentraties bereikt bij beide doseringsschema's. Echter, om zeker te zijn dat de effectiviteit van de profylaxe in het voorkomen van neonatale GBS-ziekte niet is afgenomen wanneer gebruik wordt gemaakt van een doseringsschema met een interval van 6 uur, moet ook rekening gehouden worden met het concentratie-tijd profiel in de foetus. Daarom raden we voor de zekerheid een doseringsinterval van 4 uur aan. Dit interval wordt ook aangeraden gezien de klinische situatie waarin de profylaxe wordt toegediend. De vaak hectische situatie in de verloskamer kan gemakkelijk leiden tot onnauwkeurigheden in de toediening. Wanneer gebruik wordt gemaakt van het doseringsinterval van 4 uur leiden onnauwkeurigheden in de toediening minder snel tot inadequate concentraties, zelfs wanneer per ongeluk een dosis wordt overgeslagen (**hoofdstuk 8**).

Tot nu toe kunnen we concluderen dat de aanbevolen doseringsschema's bij de moeder adequaat zijn. Zowel de bevalling als het tegelijkertijd toedienen van clavulaanzuur leiden niet tot klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van amoxicilline. Maar omdat de belangrijkste vraag is of ook GBS-ziekte bij het kind voorkomen wordt, is ook onderzoek gedaan naar het transport van antibiotica over de placenta en naar de farmacokinetiek bij de foetus.

Antibiotica die toegediend worden aan de moeder bereiken de foetus via



de navelstreng. Het veneuze bloed in de navelstreng stroomt naar de foetus nadat het de placenta gepasseerd heeft, terwijl het arteriële bloed in de navelstreng direct afkomstig is uit de foetale circulatie. De antibioticum concentratie in het arteriële bloed in de navelstreng is daarom representatief voor concentraties in de foetale circulatie. In de studie beschreven in **hoofdstuk 7** worden deze concentraties geanalyseerd samen met concentraties in bloed dat werd afgenomen door middel van een hielprik bij de neonaten ongeveer 20 minuten na de geboorte. Bij deze studie werden gegevens over de farmacokinetiek bij de moeder, het transport over de placenta en de farmacokinetiek bij de foetus allemaal tegelijkertijd geanalyseerd door gebruik te maken van een 5-compartimenten model. Hierdoor was het mogelijk om de concentratie-tijd profielen van de moeder en de foetus met elkaar te vergelijken. Deze analyse laat zien dat de piek concentratie die in het foetale bloed wordt bereikt, lager en vertraagd is ten opzichte van de piek concentratie in het maternale bloed. De piek concentratie in het veneuze bloed van de navelstreng was lager dan die van de moeder, maar hoger dan die van de foetus. Op een bepaald moment worden de concentraties in het veneuze bloed van de navelstreng en in het foetale bloed gelijk, en daarna worden in het bloed van de foetus hogere concentraties bereikt dan in het veneuze bloed van de navelstreng. Wanneer gebruik wordt gemaakt van de verkregen populatie farmacokinetische schattingen voor de farmacokinetiek van amoxicilline in het veneuze bloed van de navelstreng en het bloed van de foetus, lijkt de initiële dosis van 2 gram adequaat voor het voorkomen van neonatale GBS-ziekte (**Hoofdstuk 7**). Echter, hierbij zijn gegevens over de inter-individuele variabiliteit nog niet meegenomen. Daarom gelden deze gegevens alleen voor de gemiddelde zwangere vrouw met een gemiddeld kind. Een definitieve conclusie die geldt voor de gehele populatie kan hieruit daarom niet worden getrokken.

In de praktijk wordt voor het bepalen van de effectiviteit van de profylaxe vaak gebruik gemaakt van de duur tussen de start van de toediening van de amoxicilline aan de moeder en de geboorte. Wanneer deze periode minder dan 4 uur is, wordt de profylaxe vaak als inadequaat beschouwd en wordt begonnen met antibiotische therapie bij de neonat. Wanneer echter deze periode langer dan 4 uur is, wordt de profylaxe als adequaat beschouwd en ontvangt het kind doorgaans verder geen antibiotica. Deze klinische maatstaf voor effectiviteit is gebaseerd op twee waarnemingen. Ten eerste neemt het aantal positieve bloedkweken af bij het groter worden van het tijdsinterval tussen het toedienen van een enkele dosis antibioticum en het afname tijdstip van de bloedkweek. Ten tweede neemt het aantal transmissies van de maternale vagina naar de mucocutane oppervlakte van de neonat af in de tijd. Een aannemelijke verklaring is dat er altijd een minimale tijdsduur nodig is om bacteriën te doden. Nadat de hoogste concentratie in het foetale bloed bereikt is (31 minuten na de hoogste concentratie bij de moeder), zal de concentratie dalen. De antibiotica in de foetale circulatie zullen micro-organismen doden onafhankelijk van

de geboorte. Hierdoor is de klinische maatstaf niet gecorreleerd met de werkelijke effectiviteit van de profylaxe (**hoofdstuk 2 en 7**).

Patiënten in onze studie zijn allemaal relatief gezond. Eén patiënt die opgenomen werd met PPRM braakte zeer hevig gedurende het eerste gedeelte van de studie (**Hoofdstuk 9**). Het concentratie-tijd profiel dat bij haar werd gemeten tijdens de eerste antibioticum toediening was afwijkend van het profiel bij gezonde patiënten. Nadat het braken was gestopt, was het concentratie-tijd profiel bij haar vergelijkbaar met dat van andere patiënten met PPRM (zoals beschreven in **Hoofdstuk 4**). Aangezien na beide toedieningen de totale doses geabsorbeerd waren door het lichaam, kon het verschil tussen de twee profielen niet verklaard worden door fouten in de toediening. Onze hypothese is dat een aantal (patho)fysiologische veranderingen die optraden, invloed hebben gehad op de perifere bloedstroom. Hierdoor veranderde de distributie van de amoxicilline in het lichaam. Onze hypothese is dat de arm waarin de amoxicilline toegediend was als een depot gefunctioneerd heeft. Nadat de bloedstroom langzaam normaliseerde, werd de amoxicilline alsnog langzaam over het lichaam verdeeld. Het vastleggen van een dergelijk concentratie-tijd profiel is uniek, aangezien bloedafname frequent plaatsvond in een acute, emotionele en zeer stressvolle situatie. Het concentratie-tijd profiel bij deze patiënte geeft aan dat ondanks dat de farmacokinetiek redelijk goed beschreven is bij gezonde vrijwilligers, er onverwachte veranderingen in de farmacokinetiek kunnen optreden bij (ernstig) zieke patiënten.

Samenvattend kan gezegd worden dat de concentratie-tijd profielen van amoxicilline bij zwangere vrouwen voor het begin van de bevalling, tijdens de bevalling en direct na de bevalling met de momenteel geadviseerde doseringsschema's adequaat zijn. MCS laten zien dat ook wanneer een dosis overgeslagen wordt, de tijd dat de ongebonden fractie amoxicilline hoger is dan de MRC nog steeds voldoende is. Voor de gemiddelde zwangere vrouw en haar gemiddelde kind is deze dosering eveneens adequaat om GBS-ziekte bij het kind te voorkomen. Gegevens van de inter-individuele variabiliteit konden in deze analyse helaas niet meegenomen worden.

## Clindamycine

Ook clindamycine is een veelvuldig gebruikt antibioticum bij de preventie van GBS infecties. De effectiviteit hiervan voor deze indicatie dient op dezelfde wijze bestudeerd te worden als beschreven voor amoxicilline. Helaas kon slechts een beperkt aantal patiënten dat behandeld moest worden met clindamycine in de studie worden geïncludeerd. Hierdoor kunnen uit deze studie nog geen definitieve conclusies getrokken worden (**Hoofdstuk 10**).

Bij het bepalen van de effectiviteit van clindamycine is de eiwitbinding in het plasma van groot belang. Clindamycine bindt voornamelijk aan het acute fase eiwit alfa<sub>1</sub>-zure glycoproteïne en het percentage eiwitbinding in het plasma varieert daardoor aanzienlijk. Het meest frequent worden echter waarden gerapporteerd tussen de 80% en 90%. Dit percentage neemt waarschijnlijk af tijdens de zwangerschap, maar neemt toe bij patiënten met een acute infectie of stress. Daarom is het aannemelijk dat het percentage eiwitbinding in onze patiënten ten minste 80% is. Voor de gemiddelde zwangere vrouw leidt het huidige doseringsschema tot adequate concentraties mits het percentage eiwitbinding niet hoger is dan 80%. Maar om een doseringsschema te adviseren dat adequaat is voor de gehele populatie is dit onvoldoende en dient tevens de inter-individuele variabiliteit in de resultaten verwerkt te worden. Uit de huidige resultaten kan niet geconcludeerd worden dat het toegepaste doseringsschema adequaat is voor de gehele populatie, vooral niet wanneer de eiwitbinding hoger is dan 80% (**Hoofdstuk 10**).

Om gegevens van de passage van clindamycine door de placenta in het model op te nemen, zijn meer gegevens nodig. Individuele concentraties in het bloed afkomstig uit de navelstreng variëren van 0.1 mg/L tot 4 mg/L. Wanneer rekening wordt gehouden met de eiwitbinding, een doseringsinterval van 8 uur en de MRC voor GBS (0.5 mg/L), geven deze data aan dat de concentraties in de foetus mogelijk inadequaet zijn voor de preventie van neonatale GBS-ziekte.

Het is bekend dat niet alle vrouwen die aangeven allergisch te zijn voor penicilline dit ook daadwerkelijk zijn. Het kan nuttig zijn om de allergie te herevalueren. Allergietesten kunnen uitgevoerd worden tijdens de zwangerschap en vrouwen waarbij de test negatief is kunnen met penicilline behandeld worden. Totdat meer onderzoek verricht is naar de effectiviteit van clindamycine ter preventie van neonatale GBS-ziekte, wordt een allergietest aanbevolen om het gebruik van clindamycine zo veel mogelijk te vermijden.

## Behandeling met penicilline G van premature neonaten.

Bij neonaten bij wie een GBS infectie wordt vermoed zal direct na de geboorte met antibiotische behandeling begonnen worden. Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat de farmacokinetiek in neonaten significant anders is dan in volwassenen. Vooral bij premature neonaten is de halfwaardetijd vaak verlengd. Ook wij vonden op de derde dag na de geboorte een langere halfwaardetijd van penicilline G (3.9 uur) bij neonaten geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. Wanneer rekening gehouden wordt met de inter-individuele variabiliteit, bleek dat het momenteel gebruikte doseringsschema van 50.000 eenheden/kg elke 12 uur adequaat is voor de behandeling van neonatale infecties die veroorzaakt worden door gebruikelijke micro-organismen op de derde dag na de geboorte.

De langere halfwaardetijd in (premature) neonaten is gunstig voor de

behandeling met antibiotica met een tijdsafhankelijk werkingsmechanisme, omdat hierdoor de tijd dat de concentratie boven de MRC blijft zal toenemen. De langere halfwaardetijd wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat bij neonaten de nieren nog niet volledig ontwikkeld zijn. Deze bevinding ondersteunt onze mening dat de eerder beschreven klinische maatstaf voor effect (d.w.z. een tijdsduur van 4 uur tussen de antibioticum toediening en de geboorte) heroverwogen dient te worden. Nadat de hoogste concentratie in het foetale bloed bereikt is, zal de concentratie afnemen. Omdat de halfwaardetijd in de foetus waarschijnlijk korter is dan in de neonat, zal de hoogste waarde voor  $T > MRC$  bereikt worden wanneer het kind geboren wordt kort nadat de hoogste antibioticum concentratie bereikt is.

## Toekomstperspectieven

De laatste tijd is het gebruik van antibiotica rondom de bevalling ter preventie van GBS-ziekte toegenomen. Deze toename is deels toe te schrijven aan de verandering van de richtlijnen in de Verenigde Staten van Amerika naar een preventiestrategie die op screening gebaseerd is en aan een toename van de prevalentie van GBS-dragerschap onder zwangere vrouwen. Met het ter beschikking komen van detectie methoden met een hogere sensitiviteit, zullen ook vrouwen met een gering aantal groep B streptokokken geïdentificeerd worden als GBS-draagster. Het is de vraag of ook deze vrouwen een verhoogd risico hebben op een kind met GBS-ziekte. Met het toenemende aantal dat in aanmerking komt voor antibiotische profylaxe tijdens de bevalling, wordt het des te belangrijker dat het geadviseerde doseringsschema adequaat is voor de gehele populatie. Met een suboptimale behandeling kan profylaxe falen en dit zou selectie van resistente bacteriële stammen in de hand kunnen werken.

Uitgaande van het onderzoek dat beschreven wordt in dit proefschrift, is het waarschijnlijk dat de huidige doseringsschema's die gebruikt worden voor amoxicilline adequaat zijn bij gezonde zwangere vrouwen, ook wanneer geringe fouten in de toediening worden gemaakt. Maar om zeker te zijn dat deze dosering ook adequaat is voor de foetus dienen simulatie studies uitgevoerd te worden die gebruik maken van het 5-compartimenten model met de farmacokinetische gegevens van de moeder, het kind evenals de gegevens van de inter-individuele variabiliteit. Op deze manier kan een optimaal doseringsschema gekozen worden voor de gehele populatie. Helaas zijn er op dit moment nog geen computerprogramma's beschikbaar die deze simulaties kunnen uitvoeren.

De patiënten die in onze studie geïnccludeerd werden, waren op één na allemaal relatief gezond. Bij deze gezonde patiënten konden we aantonen dat een aantal fysiologische factoren invloed heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline. Zo heeft de hoeveelheid oedeem invloed op het verdelingsvolume. Zwangerschap

en de bevalling worden soms gecompliceerd door specifieke aandoeningen. Een van deze zwangerschapsgelateerde aandoeningen is pre-eclampsie, waarbij bekend is dat de hoeveelheid oedeem toeneemt. Hierbij kan de hoeveelheid extracellulair vocht toenemen met 10 liter. Of de huidige doseringsschema's ook adequaat zijn bij patiënten met pre-eclampsie is dus niet zeker. Dit geeft aan dat het belangrijk is om ook farmacokinetisch onderzoek te doen bij patiënten met zwangerschapsgelateerde aandoeningen.

Voor clindamycine waren slechts weinig data beschikbaar. Wanneer rekening gehouden wordt met de eiwitbinding zou het kunnen zijn dat de concentraties die in de moeder en de foetus bereikt worden niet adequaat zijn om GBS-ziekte te voorkomen. Omdat alleen de fractie van de antibioticumconcentratie die niet aan eiwit gebonden is de placenta kan passeren, kunnen veranderingen in het percentage eiwitbinding invloed hebben op de effectiviteit van de clindamycine. Het is bekend dat de eiwitbinding van clindamycine afhangt van zowel de concentratie alfa1-zure glycoproteïne, die verandert tijdens de zwangerschap, als van de clindamycine concentratie zelf. Helaas is er voor het bepalen van de eiwitbinding een relatief grote hoeveelheid bloed nodig. De bloedmonsters afgenomen in het kader van onze studie bleken hiervoor te klein te zijn. Om de effectiviteit van clindamycine voor de preventie van GBS-ziekte aan te tonen, is verder onderzoek nodig. In deze studie dient dan voldoende bloed afgenomen te worden voor het verrichten van bepalingen van de eiwitbinding en tevens dienen patiënten met zwangerschapsgelateerde aandoeningen geïnccludeerd te worden. Met deze gegevens kan dan een farmacokinetisch model ontwikkeld worden dat gebaseerd is op de farmacokinetiek in de moeder en in de foetus, de inter-individuele variabiliteit en de eiwitbinding van clindamycine. Met behulp van dit model en simulatie studies kan dan ook het optimale doseringsschema voor clindamycine bepaald worden.

In de Verenigde Staten van Amerika is *Escherichia coli* een steeds frequenter voorkomende oorzaak geworden van neonatale infectie, vooral in premature neonaten. Omdat bij deze stammen resistentie tegen amoxicilline vaak voorkomt, zal in de toekomst wellicht de combinatie van amoxicilline met clavulaanzuur meer voorgeschreven gaan worden. We hebben laten zien dat de farmacokinetiek van amoxicilline niet beïnvloed wordt door het tegelijkertijd toedienen van clavulaanzuur, maar voor een goede werking is ook een minimale hoeveelheid clavulaanzuur nodig. Farmacokinetische studies naar de farmacokinetiek van clavulaanzuur zijn daarom ook nodig. Bij het bepalen van de concentraties clavulaanzuur dient rekening gehouden te worden met een aantal problemen. Clavulaanzuur is een instabiele verbinding. Idealiter dienen de concentraties dus bepaald te worden direct na afname van het bloedmonster en een speciale methode dient ontwikkeld te worden om te voorkomen dat het clavulaanzuur tijdens de bepaling afgebroken wordt.

Concluderend kan gezegd worden dat het huidige onderzoek laat zien dat het doseringsschema dat momenteel gebruikt wordt ter preventie van neonatale GBS-ziekte hoogst waarschijnlijk effectief is. Maar om de gebruikte profylaxe te optimaliseren dient meer onderzoek verricht te worden naar de farmacokinetiek van de verschillende antibiotica. Bij dit onderzoek is het belangrijk dat zowel de farmacokinetiek in de moeder als die in het kind, hun onderlinge relatie, de inter-individuele variabiliteit en de eiwitbinding tegelijkertijd in kaart gebracht worden. Daarnaast dienen ook patiënten met zwangerschapsgerelateerde aandoeningen geïnccludeerd te worden. Omdat onze studie geen zekerheid kon bieden over de effectiviteit van clindamycine, blijft preventie met een penicilline de voorkeur houden. Wanneer een patiënt aangeeft dat zij allergisch is voor penicilline, kan een allergietest uitgevoerd worden om zeker te zijn dat penicillines gecontraïndiceerd zijn.