



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Population pharmacokinetics of antibiotics to prevent group B streptococcal disease: from mother to neonate

Muller, A.E.

Citation

Muller, A. E. (2009, February 11). *Population pharmacokinetics of antibiotics to prevent group B streptococcal disease: from mother to neonate*. Department of Obstetrics and Gynaecology of the Medical Center Haaglanden, The Hague|Faculty of Science, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13469>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13469>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Authors and their affiliations

Promotores:

Meindert Danhof

Leiden-Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University,
Division of Pharmacology,
P.O. Box 9502,
2300 RA Leiden, the Netherlands.

LAP&P Consultants BV,
Archimedesweg 31,
2333 CM Leiden, the Netherlands.

Eric A.P. Steegers

Erasmus MC, University Medical Centre Rotterdam,
Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Obstetrics and
Prenatal Medicine.
's-Gravendijkwal 320,
3015 CE Rotterdam, the Netherlands.

Co-promotores:

P. Joep Dörr

Medical Center Haaglanden (MCH),
Department of Obstetrics and Gynecology,
Lijnbaan 32,
2512 VA The Hague, the Netherlands.

Johan W. Mouton

Canisius Wilhelmina Hospital,
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
Weg door Jonkerbos 100,
6532 SZ Nijmegen, the Netherlands.

Others:

John N. van den Anker

Children's National Medical Center,
Division of Pediatric Clinical Pharmacology,
111 Michigan Avenue, N.W.,
Washington, DC 20010, USA.

Erasmus MC-Sophia, Sophia Children's Hospital,
's-Gravendijkwal 320,
3015 CE Rotterdam, the Netherlands.

Ymka Bult

Wilhelmina Hospital Assen,
Department of Pediatrics,
Europaweg-Zuid 1,
9401 RK Assen, the Netherlands.

Wil H.F. Goessens

Erasmus MC, University Medical Centre Rotterdam, Department of Medical
Microbiology and infectious Diseases,
's-Gravendijkwal 320,
3015 CE Rotterdam, the Netherlands.

Joost DeJongh

LAP&P Consultants BV,
Archimedesweg 31,
2333 CM Leiden, the Netherlands.

Leiden-Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University,
Division of Pharmacology,
P.O. Box 9502,
2300 RA Leiden, the Netherlands.

Lia (C) Liefwaard

LAP&P Consultants BV,
Archimedesweg 31,
2333 CM Leiden, the Netherlands.

Paul M. Oostvogel

Medical Center Haaglanden (MCH),
Department of Clinical Microbiology,
Lijnbaan 32,
2512 VA the Hague, the Netherlands.

Rob A. Voskuyl

Leiden-Amsterdam Center for Drug Research,
Division of Pharmacology, Leiden University,
P.O. Box 9502,
2300 RA Leiden, the Netherlands

SEIN- Epilepsy Institutes of the Netherlands Foundation
Achterweg 5
2103 SW, Heemstede, the Netherlands

Nawoord

Met veel plezier kijk ik terug naar mijn onderzoekstijd in het Medisch Centrum Haaglanden. Een onderzoek tijdens de bevalling zorgt ervoor dat werktijden niet te plannen zijn. Zeven dagen per week, 24 uur per dag was ik oproepbaar en ik kwam dan ook op de meest vreemde tijden naar het ziekenhuis. Mede hierdoor was mijn onderzoekstijd erg bijzonder.

Velen hebben op enigerlei wijze bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift.

Enkelen wil ik hiervoor in het bijzonder bedanken.

Een eerste dankwoord verdienen alle patiënten die belangeloos aan dit onderzoek hebben meegewerkt. Het feit dat jullie hebben deelgenomen aan een wetenschappelijk onderzoek tijdens een van de meest emotionele gebeurtenissen in een mensenleven, waardeer ik zeer.

De maatschap obstetrie en gynaecologie van het MCH wil ik graag bedanken voor jullie vertrouwen. Bij jullie was ik onderzoeksstudent, co-assistent, arts-assistent en arts-onderzoeker. Bedankt voor de geweldige tijd die ik bij jullie heb gehad.

De maatschap en de analisten medische microbiologie van het MCH dank ik voor de geboden ruimte en de bijzondere dingen die ik heb mogen zien (zoals de “kruipende amoëbe”).

De maatschap obstetrie en gynaecologie van het HagaZiekenhuis, met name Pauline Ottervanger bedank ik voor hun bereidheid tot medewerking aan het onderzoek. Helaas bleek het niet mogelijk het onderzoek uit te voeren in twee ziekenhuizen tegelijkertijd, mede omdat patiënten vaak op hetzelfde moment geïncludeerd werden. Het was een geruststelling om te weten dat als ik niet voldoende patiënten zou includeren ik een beroep op jullie kon doen.

De medewerkers van de verloskamers hielpen mij de lange dagen en nachten door te komen. Soms bleef ik meerdere dagen en nachten aaneengesloten in het ziekenhuis. Op de 12e was het altijd gezellig. Ook de steun en de gezelligheid van de arts-assistenten gynaecologie in Den Haag en later de arts-assistenten medische microbiologie en infectieziekten in Rotterdam zijn van groot belang geweest.

Goede samenwerking tussen de afdelingen gynaecologie en verloskunde, medische microbiologie, kindergeneeskunde, klinische chemie en farmacologie is onmisbaar om een farmacokinetiek tijdens de bevalling te kunnen onderzoeken. Alle mensen die hebben bijgedragen aan mijn onderzoek wil ik bedanken voor hun inzet. Met name noem ik Wim Huisman, Bert Ooms, Kaj Wage en Arwen Sprij.

Lia Liefwaard ben ik erkentelijk voor haar eerste hulp bij PK-modellen. Zij liet me ook al voor de start van mijn onderzoek wat zien van de complexiteit en mogelijkheden van PK/PD modelling.

Joost de Jongh leerde mij om te modellen. Zijn enthousiasme over de data die ik verzameld had, gaven me een steun in de rug om door te gaan met het zo nauwkeurig mogelijk vastleggen van gegevens in de soms urenlange onderzoeksperioden (tot 30 uur).

Vanuit Den Haag was ik mij er wel degelijk van bewust dat veel werk elders in het land gebeurde. Henny van Daal, zeer veel dank voor het verrichten van de HPLC bepalingen in Nijmegen. Nieko Punt, veel dank voor alle inzet voor het tot stand laten komen van het computerprogramma voor het uitvoeren van de simulaties in Maastricht.

Rob Voskuyl, Eduard Huussen en Paul Oostvogel: zeer veel dank voor jullie support, ruimte en enthousiasme.

Marissa Vrolijk-de Mos en Nanouk Wiemer, alledrie deden we onderzoek. Weliswaar in een ander vakgebied, maar we begrepen elkaar altijd goed. Jullie zijn steeds een grote steun voor mij geweest. Marissa, veel dingen hebben we samen meegemaakt tijdens de middelbare schooltijd, studie geneeskunde, promotieonderzoek en nu nog tijdens de opleiding tot medisch specialist. Nanouk, jij had mijn telefoonnummer gekregen voor informatie over een stage in Australië. Sindsdien zijn we goede vriendinnen. Ik heb naast jou gestaan tijdens jouw promotie en jij zult naast mij staan.

Ik ben blij dat ik zulke goede vriendinnen heb.

Mijn ouders ben ik dankbaar voor de voortdurende steun die ze me hebben gegeven. Bedankt voor de kansen die ik van jullie heb gekregen.

Curriculum Vitae

Anouk Muller werd geboren op 17 mei 1977 te Den Haag. Na het behalen van het diploma gymnasium in 1995 aan het Gymnasium Haganum te Den Haag begon zij met de studie geneeskunde. De studie werd aangevangen in 1996 aan het Rijks Universitair Centrum Antwerpen in België en werd vanaf 1997 aan de Universiteit Leiden voortgezet. Tijdens haar studie was zij betrokken bij het groep B streptokokken onderzoek in het Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag (Dr. P.J. Dörr, Dr. P.M. Oostvogel en anderen). Zij deed daarna enkele maanden extra wetenschappelijk onderzoek naar de rol van IL-6 bij de folliculaire ontwikkeling van de ovaria bij muizen aan de University of Adelaide, Australië (Prof. dr. F.M. Helmerhorst en Dr. S.A. Robertson). Tijdens de co-schappen (vanaf 2002) deed zij een literatuuronderzoek naar de farmacokinetiek van antibiotica tijdens de zwangerschap. Dit resulteerde in de onderzoeksvraag voor haar promotieonderzoek. Na haar artsexamen in 2004 werkte zij als ANIOS op de afdeling verloskunde en gynaecologie van het Medisch Centrum Haaglanden. Van november 2004 tot en met september 2007 werkte zij als assistent in opleiding (AIO) in het Medisch Centrum Haaglanden onder begeleiding van promotores Prof. Dr. M. Danhof (Leiden) en Prof. dr. E.A.P. Steegers (Rotterdam) en van co-promotores Dr. P.J. Dörr (Den Haag) en Dr. J.W. Mouton (Nijmegen) aan het onderzoek beschreven in dit proefschrift. Sinds oktober 2007 is zij werkzaam als arts-assistent in opleiding tot arts-microbioloog in het Maasstad Ziekenhuis (opleider: Dr. W.D.H. Hendriks) en het Erasmus Medisch Centrum (opleider: Prof. dr. H.A. Verbrugh) te Rotterdam.

Publications

Muller AE, Oostvogel PM, Steegers EA, Dörr PJ. Morbidity related to maternal group B streptococcal infections. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(9):1027-37. Review.

Muller AE, DeJongh J, Bult Y, Goessens WH, Mouton JW, Danhof M, van den Anker JN. Pharmacokinetics of penicillin G in infants with a gestational age of less than 32 weeks. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3720-5.

Muller AE, DeJongh J, Oostvogel PM, Voskuyl RA, Dörr PJ, Danhof M, Mouton JW. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198(1):108.e1-6.

Muller AE, Valkenburg-van den Berg AW, Kreft D, Oostvogel PM, Sprij AJ, van Belkum A. Low rate of carriage of macrolide-resistant group B streptococci in pregnant women in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Mar;137(1):17-20.

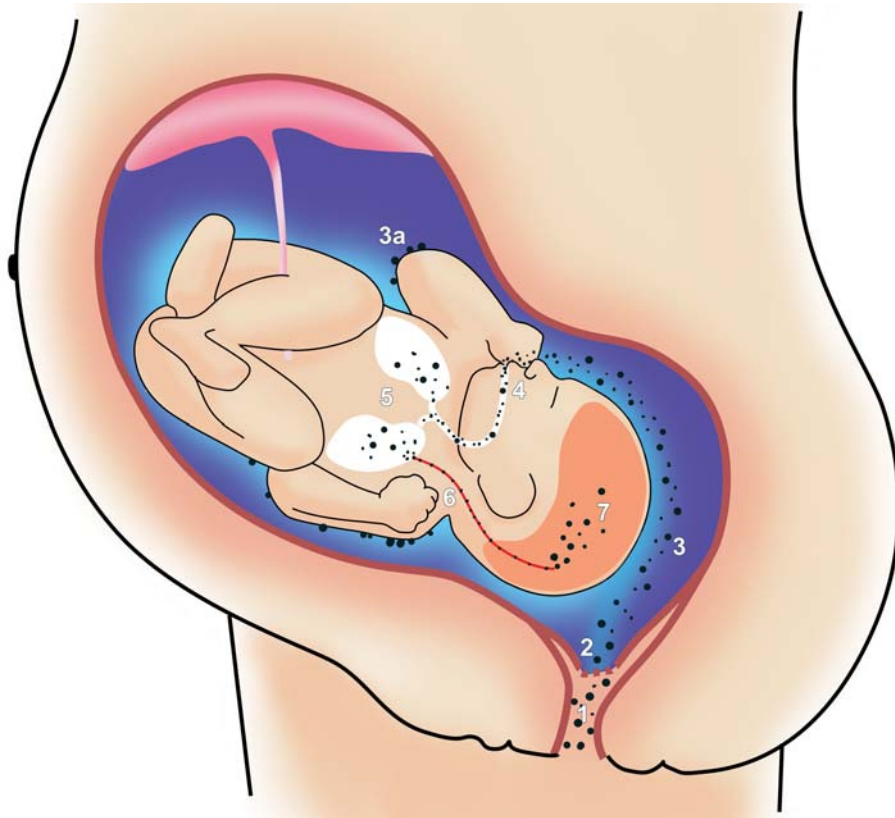
de Steenwinkel FD, Tak HV, Muller AE, Nouwen JL, Oostvogel PM, Mocumbi SM. Low carriage rate of group B streptococcus in pregnant women in Maputo, Mozambique. *Trop Med Int Health.* 2008 Mar;13(3):427-9.

Muller AE, Dörr PJ, Mouton JW, DeJongh J, Oostvogel PM, Steegers EA, Voskuyl RA, Danhof M. The influence of labour on the pharmacokinetics of intravenously administered amoxicillin in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Dec;66(6):866-74.

Muller AE, Oostvogel PM, DeJongh J, Mouton JW, Steegers EA, Dörr PJ, Danhof M, Voskuyl RA. Pharmacokinetics of amoxicillin in maternal, umbilical cord and neonatal serum.
Submitted

A photograph of a beach scene. The foreground is dominated by sand with intricate, wavy ripples. A shallow, clear stream flows through the middle ground, reflecting the sky. In the background, a wide sandy beach meets the ocean under a clear blue sky. The text "Color figures" is centered in the middle of the image.

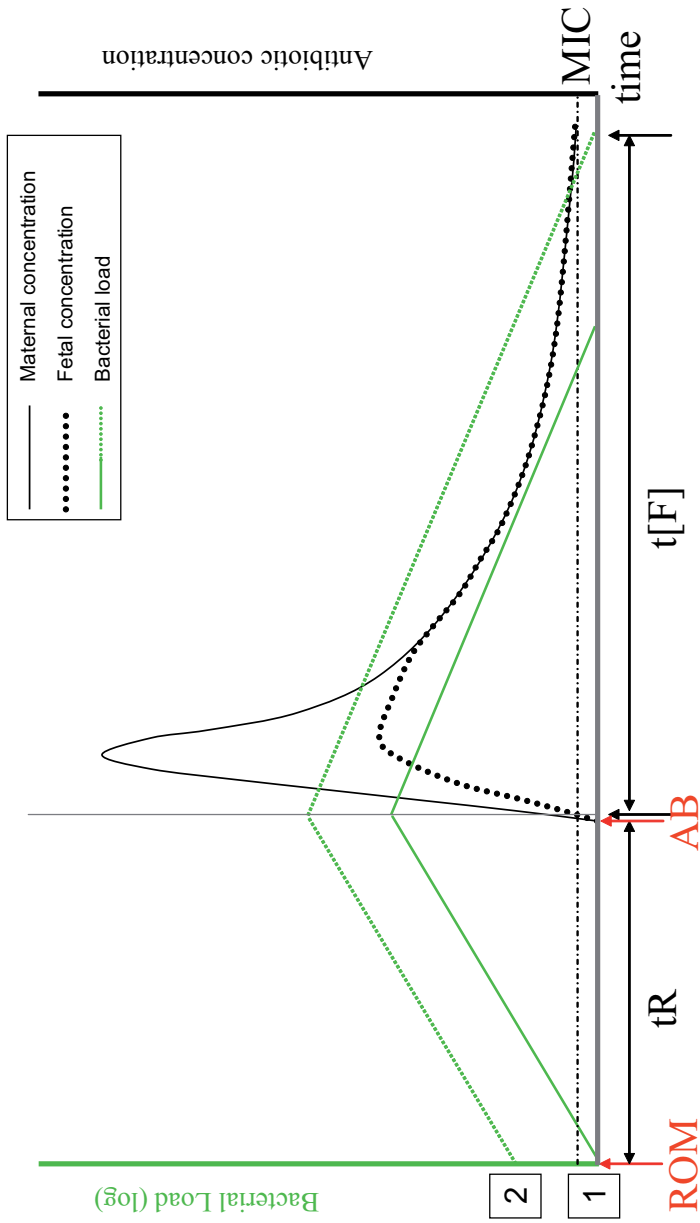
Color figures



Designed by Vincent Khouw (VMK designs)

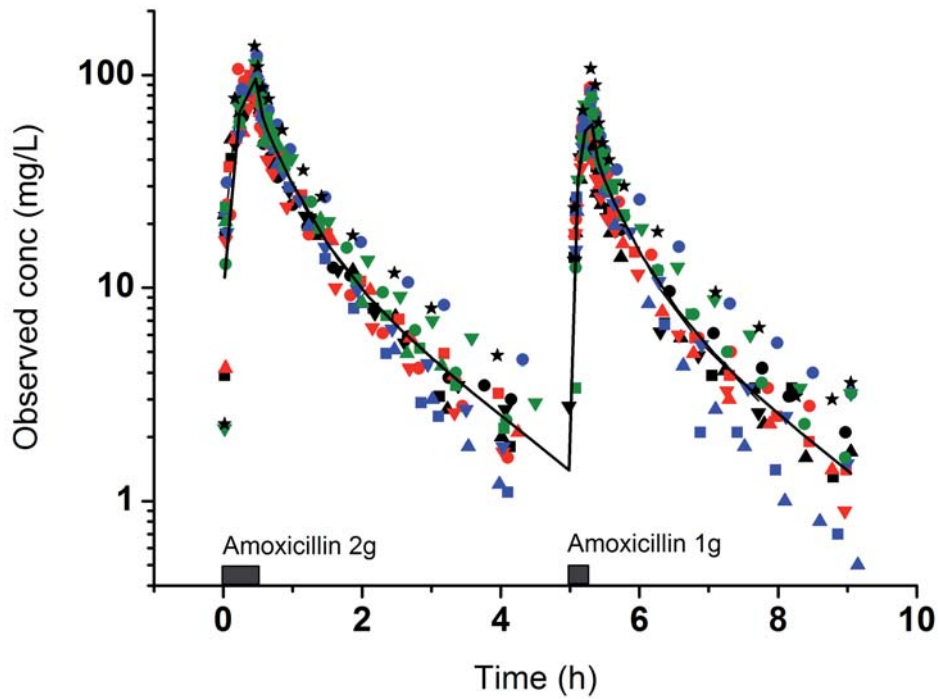
Chapter 2, Figure 1: Hypothesized pathogenesis of GBS-EOD.

1 Colonization in the rectovaginal compartment; 2 Rupture of the membranes; 3 GBS enters the amniotic fluid; 3a GBS colonization of skin and mucocutaneous areas; 4 Aspiration of infected amniotic fluid; 5 Infected amniotic fluid causes pneumonia (if the bacterial load is high enough); 6 Entry of GBS in the bloodstream (sepsis or bacteremia); 7 Entry in cerebrospinal fluid after hematogenous spread (meningitis).



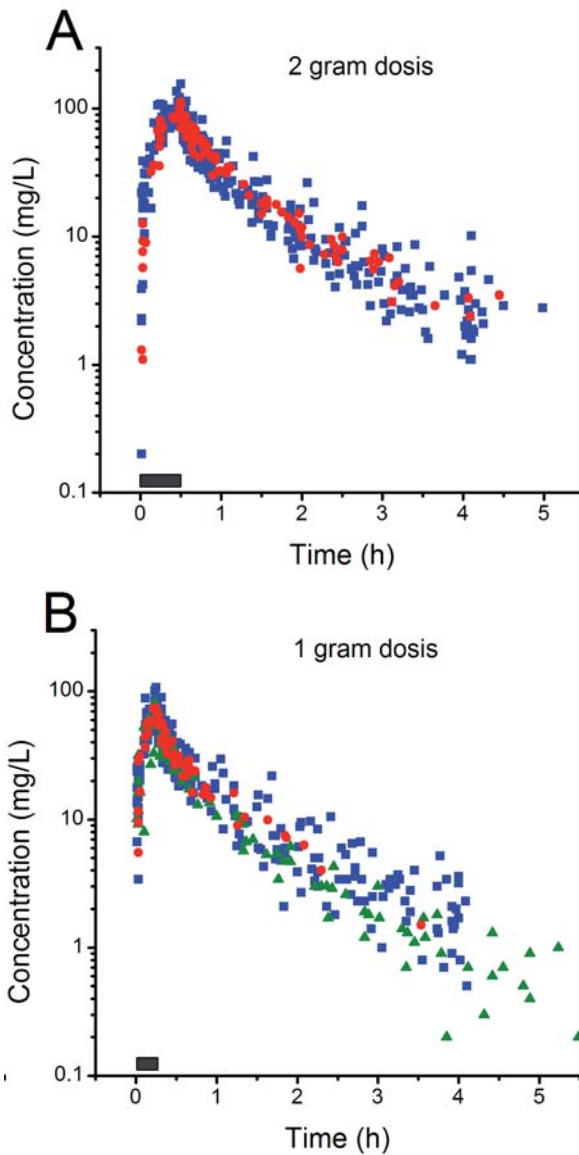
Chapter 2, Figure 2: The effect of antibiotic prophylaxis on the bacterial load of GBS.

ROM= Rupture of membranes, t_R = time between ROM and start of antibiotics, t_{AB} =start of administration of antibiotic, MIC=minimum inhibitory concentration, $t_{[F]}$ = time the fetal concentration exceeds the MIC; 1 changes in bacterial load. 2 enhanced bacterial load in maternal fever or prolonged ROM

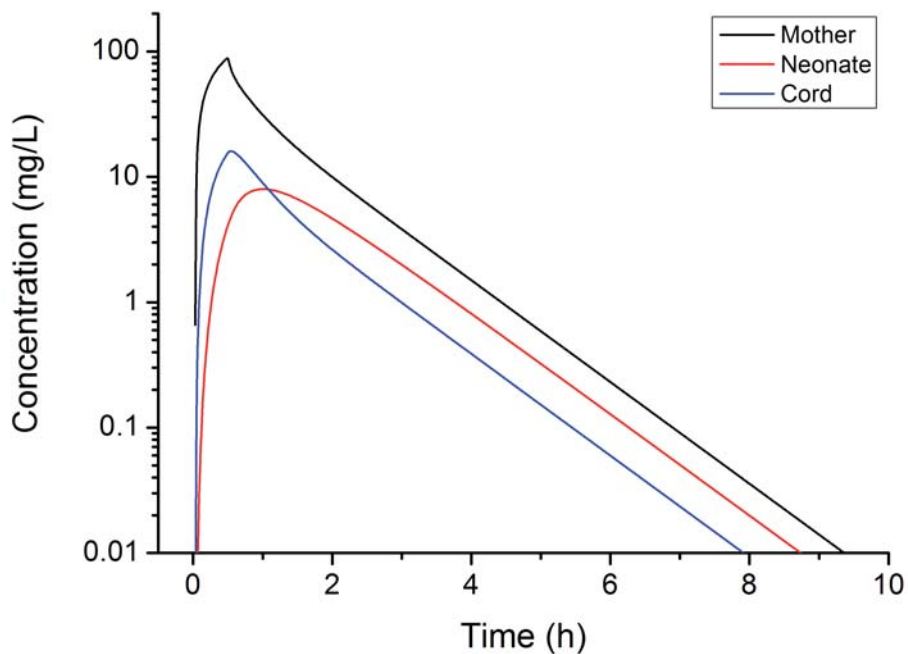


Chapter 4, Figure 1: Observed concentration-time profiles in patients with PPROM.

The superimposed bold line shows the predicted profile obtained with the final model. The blocks indicate the time at which the infusions of the amoxicillin was started and stopped. Because there was variation in the start-time of the second infusion due to the clinical situation, in this graph the data were adapted assuming that the second infusions started at $t=5.05h$ for all patients.

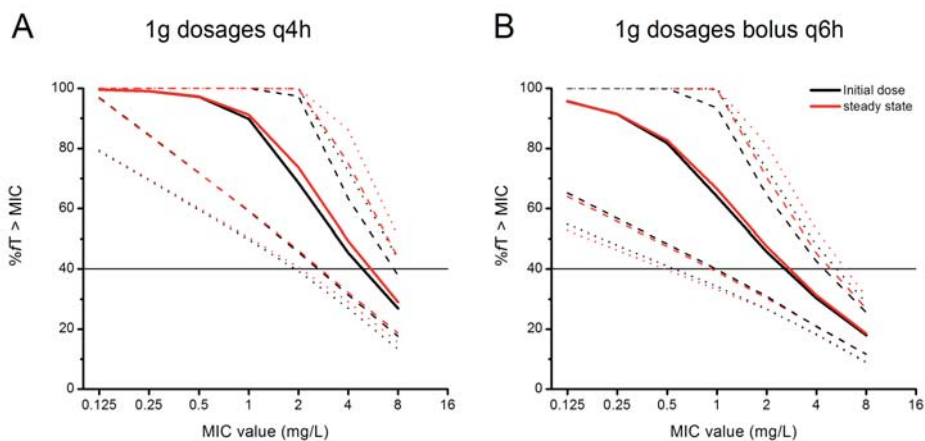


Chapter 5, Figure 3: Figure 3a shows the observed amoxicillin concentrations after a 2 gram dose and figure 3b after a 1 gram dose. Time of infusion is indicated by black bars. The blue squares represent all data points of the patients before the onset of labor; the red dots data points of patients during labor and data points of patients in the postpartum period are indicated by the green triangles. Because there was variation in the start-time of the second infusion, in figure 3b the data were adapted assuming that the 1 gram infusions started at $t=0$ for all patients.

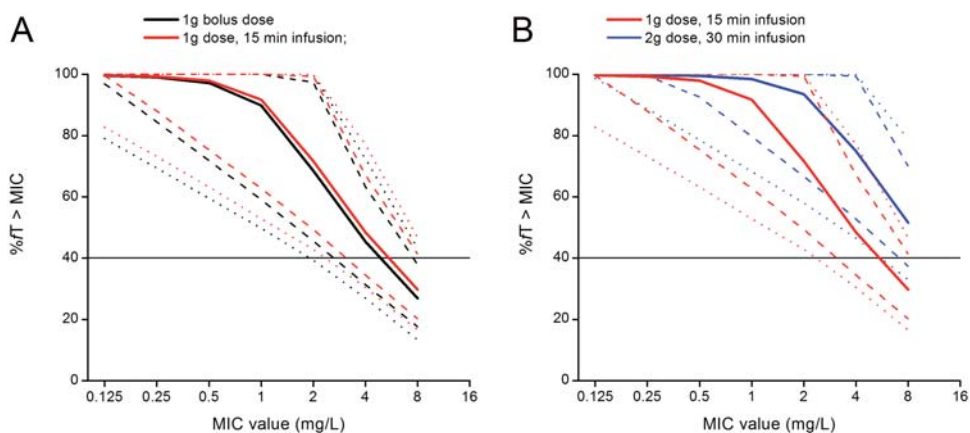


Chapter 7, Figure 4: Simulated concentration-time profiles for the mother, umbilical cord and neonate.

Concentration-time profile of amoxicillin in maternal, umbilical cord and neonatal serum simulated after a single dose of 2 gram amoxicillin infused over 30 minutes. The simulations were performed with PK parameter estimates based on the final 5-compartment model and carried out for 12 hours after a single antibiotic dose.



Chapter 8, Figure 2: Percent of time the unbound fraction of amoxicillin remained above the MIC ($\%fT > MIC$) as a function of the MIC for two dosing intervals, 4 hours (figure 2a) and 6 hours (figure 2b), in pregnant women with PPRM after the initial dose (black lines) and in steady state situation (red lines).



Chapter 8, Figure 3: Percent of time the unbound fraction of amoxicillin remained above the MIC ($\%fT > MIC$) as a function of the MIC for three different initial doses for a 4 hours dosing interval in pregnant women with PPRM. In figure 3A the $\%fT > MIC$ for a dose of 1 gram administered as bolus (black lines) and the 1 gram dose administered over 15 minutes (red lines) are shown. In figure 3B the $\%fT > MIC$ for the 1 gram dose administered over 15 minutes (red lines) and the 2 gram dose administered over 30 minutes (blue lines) are shown. The solid lines are the values for the average pregnant women; the interrupted lines represent the 95% confidence intervals and the dotted lines the 99% confidence intervals.