



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neonatal pearls : safety and efficacy of medication use in fetus and neonate

Lugt, N.M. van der

Citation

Lugt, N. M. van der. (2013, November 26). *Neonatal pearls : safety and efficacy of medication use in fetus and neonate*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/22368>

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/1887/22368>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22368> holds various files of this Leiden University dissertation

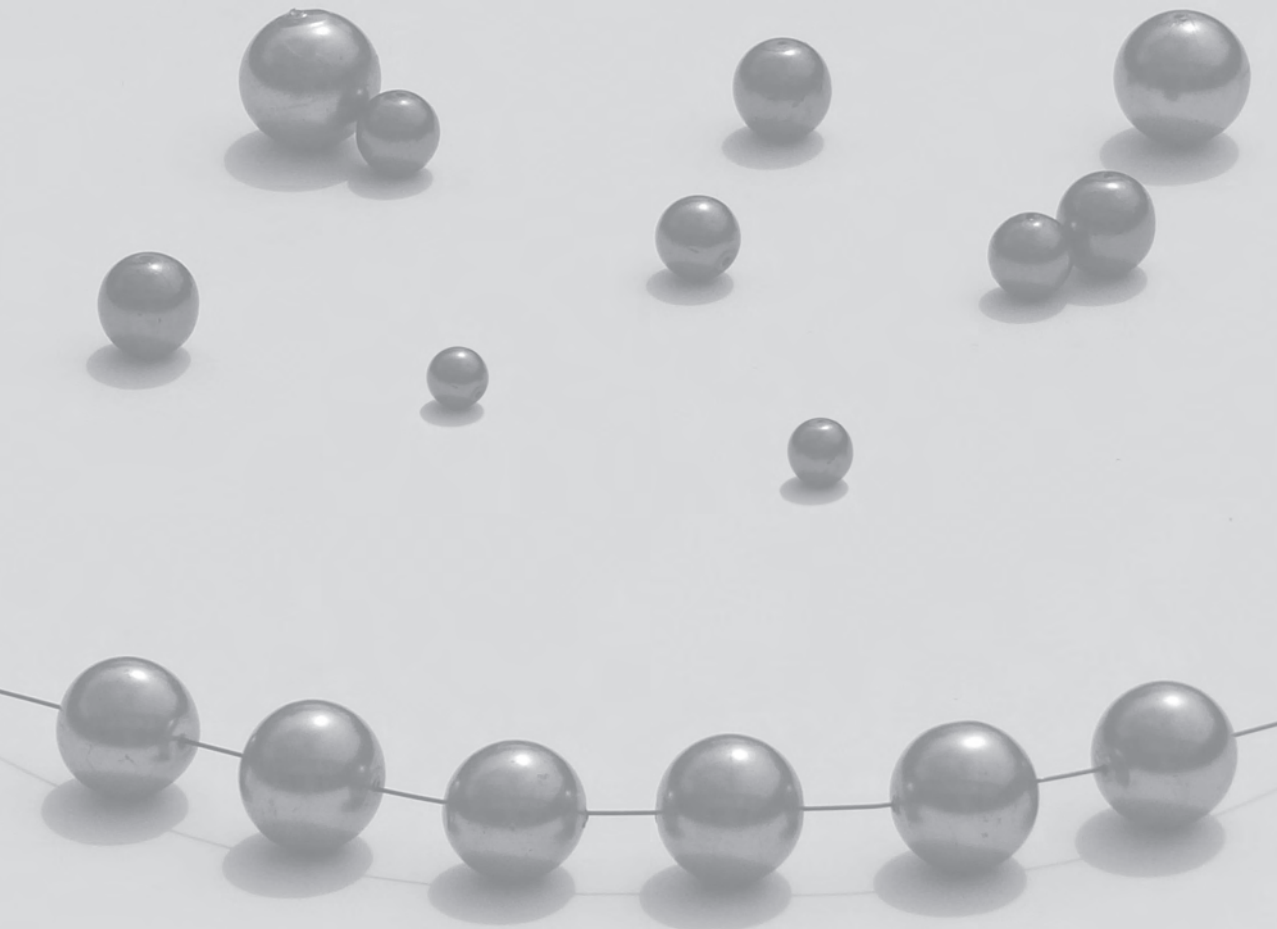
Author: Lugt, Neeltje Margaretha van der

Title: Neonatal pearls : safety and efficacy of medication use in fetus and neonate

Issue Date: 2013-11-26

Appendix

Nederlandse samenvatting
List of abbreviations
Authors and affiliations
Dankwoord (Acknowledgements)
Publications
Curriculum Vitae



Nederlandse Samenvatting

Hoofdstuk 1 – Algemene introductie.

De neonatale gezondheidszorg is vandaag de dag voorzien van medicatie en protocollen voor bijna alle ziektes. Voordat deze medicijnen officieel gebruikt mogen worden, worden ze uitgebreid onderzocht op effectiviteit en veiligheid. Aangezien patiënt populaties en kennis over specifieke ziektes veranderen in de loop van de tijd, is het erg belangrijk effectiviteit en veiligheid te blijven evalueren. Een retrospectief overzicht is het meest geschikt voor zulke evaluaties, waardoor incidentie en co-morbiditeit duidelijk wordt. Uitkomsten kunnen daarna leidend zijn voor aanpassingen van bestaande protocollen of nieuwe gerandomiseerde trials. Deze gerandomiseerde trials zijn echter alleen ethisch verantwoord, als er voldoende retrospectieve aanwijzingen zijn om de voordelen van de nieuwe interventie te bewijzen.

Een ander groot voordeel van retrospectieve studies, is de bruikbaarheid voor het onderzoeken van zeldzame aandoeningen, die relatief veel voorkomen in de neonatologie. Voor deze aandoeningen is het heel moeilijk prospectieve studies uit te voeren, waardoor het extra belangrijk is alle aangedane cases te rapporteren.

Beide bovengenoemde toepassingen maken retrospectieve studies onmisbaar in de medische wetenschap. In dit proefschrift worden zes ‘Neonatale parels’ gepresenteerd: zes relatief zeldzame klinische condities, waarvan met behulp van een retrospectieve studie effectiviteit, veiligheid en/of lange termijn gevolgen van het huidige medicamenteuze protocol worden geëvalueerd. Ondanks hun retrospectieve karakter en de relatief kleine onderzoeksgroepen, zijn al deze zes parels van grote waarde als basis voor toekomstige protocolverbeteringen of grotere gerandomiseerde studies.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was het belang van retrospectieve studies en evaluatie van huidige gebruikte protocollen te benadrukken. Zes retrospectieve studies beschrijven de evaluatie van veiligheid, effectiviteit en/of lange termijn uitkomst van medicatie voor foetus en neonaat.

Hoofdstuk 2 – Korte en lange termijn uitkomsten van kinderen, blootgesteld aan lithium tijdens de zwangerschap.

Veel vrouwen met een bipolaire stoornis zijn in de vruchtbare periode van hun leven en moeten de behandeling met lithium continueren tijdens de zwangerschap, omdat het risico op een terugval direct na de zwangerschap bij staken erg groot is. De

teratogene en perinatale effecten van lithium op de foetus en neonat zijn enigszins bekend, in tegenstelling tot de lange termijn effecten van intra-uteriene lithium blootstelling. In hoofdstuk 2 onderzochten we de groei, neurologische, cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling van kinderen die tijdens de zwangerschap blootgesteld werden aan lithium, in een observationele retrospectieve cohort studie. Vijftien van de 30 (50%) kinderen, die blootgesteld werden aan lithium tijdens de zwangerschap, waren beschikbaar voor follow-up onderzoek op een leeftijd van 3-15 jaar. Slechts 1 kind had tekenen van milde neurologische afwijkingen, maar zonder verdere klinische gevolgen. Cognitieve testen waren binnen de normaalwaarden, wél hadden de meeste kinderen lagere scores op performance IQ testen. Groei, gedragsmatige- en algemene ontwikkeling waren binnen de normaalwaarden. Op basis van deze resultaten lijkt het continueren van lithium gedurende de zwangerschap geen duidelijke nadelige effecten te hebben op groei, neurologische, cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling van intra-uterien blootgestelde kinderen.

Hoofdstuk 3 – Goede neonatale uitkomst in allo-immune thrombocytopenie, behandeld met antenatale intraveneuze immunoglobulines.

Foetale en neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT) is de meest voorkomende oorzaak van ernstige trombocytopenie bij neonaten. Wekelijkse maternale behandeling met intraveneuze immunoglobulines (IVIg) is de basis van de behandeling van bekende gevallen van FNAIT. De meeste centra prefereren een niet-invasieve benadering zonder foetale bloedafname en intra-uteriene trombocytentransfusies. In hoofdstuk 3 beschreven we een retrospectieve studie van 23 antenataal behandelde neonaten tussen januari 2006 en januari 2012. Twaalf neonaten (52%) hadden trombocyten van $<50 \times 10^9/L$ bij de geboorte, waarvan er 3 een spontane stijging hadden. Acht neonaten kregen 1 gematchte trombocytentransfusie, 1 neonat had 2 gematchte trombocytentransfusies nodig voor een adequate stijging in trombocytentetal. Drie neonaten hadden petechiën en hematomen, zonder klinische consequenties. Slechts 1 neonat, zonder broertje of zusje met een intracranieële bloeding (standaard risico zwangerschap), had een intracranieële bloeding vlak voor de start van antenatale IVIg bij een amenorroeduur van 28 weken. Follow-up op de leeftijd van 2 jaar was niet afwijkend. De resultaten van deze studie suggereren dat antenatale behandeling met wekelijks maternale IVIg en postnatale behandeling met gematchte trombocytentransfusies effectief en veilig zijn in de behandeling van FNAIT.

Hoofdstuk 4 – Meerdere ibuprofen kuren zijn effectief voor het sluiten van een persisterende ductus arteriosus.

Een persisterende ductus arteriosus (PDA) is een veel voorkomende complicatie bij prematuren. Ibuprofen en indomethacin (beiden COX-remmers) worden gebruikt voor farmacologische sluiting van de ductus arteriosus. In de meeste centra wordt een falende tweede kuur COX-remmers gevolgd door chirurgische sluiting, wat geassocieerd is met morbiditeit en een slechtere ontwikkeling. In hoofdstuk 4 beschreven we een retrospectieve studie die het sluitingspercentage van een tweede en derde ibuprofen kuur en de mogelijke bijwerkingen rapporteerde. In totaal waren er tussen november 2005 en september 2011 164 prematuren met een PDA opgenomen. Het sluitingspercentage was gelijk ($X^2=2.1$, $p=0.350$) voor de eerste (66%, 109/164), tweede (56%, 24/43) en derde (55%, 6/11) kuur ibuprofen. Laat starten met de eerste kuur ibuprofen was een voorspellende factor voor de behoefte aan een tweede kuur ($X^2=4.4$, $p=0.036$). Er werden geen extra bijwerkingen van meerdere ibuprofenkuren gerapporteerd. Op basis van deze studie wordt geconcludeerd dat meerdere kuren ibuprofen effectief en veilig lijken. Er wordt daarom geadviseerd een tweede of derde ibuprofenkuur te prefereren boven mogelijk schadelijke chirurgische sluiting, indien een eerste of tweede ibuprofenkuur gefaald heeft.

Hoofdstuk 5 – Gebruik van rifampicine voor persisterende coagulase negatieve staphylococce sepsis bij neonaten.

Coagulase negatieve staphylococce (CNS) zijn de meest voorkomende oorzaak van late sepsis in de Neonatale Intensive Care Unit (NICU). Slechts een klein deel van de neonaten reageert niet op vancomycine en ontwikkelt een persisterende bacteriëmie, die behandeld kan worden met rifampicine (van oorsprong een antimicrobieel middel tegen de tuberkel bacil). In hoofdstuk 5 evalueerden we het gebruik van rifampicine voor persisterende CNS bacteriëmie met een retrospectieve studie van 137 neonaten met CNS bacteriëmie. Achttien van deze kinderen werden behandeld met rifampicine voor een persisterende CNS bacteriëmie (3 positieve bloedkweken met 48 uur ertussen en klinische symptomen) of (een serieuze verdenking op) een intravasculaire trombus. De duur van de bacteriëmie voor de start van rifampicine (8.0 ± 3.6 dagen) was positief gecorreleerd aan de totale duur van de bacteriëmie (10.3 ± 3.7 dagen), dus hoe eerder rifampicine gestart werd, des te sneller de bloedkweek negatief werd. Na het starten van rifampicine daalden C-reactive protein (CRP) waarden snel en werden bloedkweken

negatief binnen 2.3 ± 1.6 dagen. Vancomycine spiegels werden niet structureel gemeten bij alle neonaten, waardoor in enkele gevallen subtherapeutische dalspiegels laat ontdekt werden. De resultaten van deze studie suggereren dat rifampicine effectief is in het behandelen van persisterende CNS bacteriëmie bij neonaten, waarbij de uitkomst nog verbeterd kan worden door vancomycine dalspiegels goed te monitoren.

Hoofdstuk 6 – Uitkomst en behandeling van neonatale trombocytopenie als gevolg van maternale ITP tijdens de zwangerschap.

Ernstigeneonataletrombocytopenie door maternale idiopathische trombocytopenische purpura is niet veel voorkomend, maar intracranieële bloedingen zijn zeer zeldzaam (<1%). Postnatale neonatale behandeling bestaat uit trombocytentransfusies, IVIG en/of prednison; maar bewijs over de postnatale behandeling van voorkeur is schaars. In hoofdstuk 6 rapporteerden we een retrospectieve analyse van 67 neonaten, geboren uit 41 moeders met ITP tijdens de zwangerschap. Ernstige neonatale trombocytopenie kwam voor bij 20/67 (29.9%) van de neonaten, bij één van hen werd unilaterale polymicrogyria waargenomen op een echo en MRI van het cerebrum. De ernstige trombocytopenie herstelde spontaan bij 3 neonaten; 18 neonaten werden behandeld met trombocytentransfusies, IVIG, prednison of combinaties daarvan (waarvan 1 neonaat met persisterende matige trombocytopenie). Het terugvallen van trombocytengetal $< 50 \times 10^9/L$ na trombocytentransfusies werd vaak gezien. Ernstige neonatale trombocytopenie in een vorige zwangerschap en een lage laagste maternale trombocytewaarde tijdens de zwangerschap leken risicofactoren voor het krijgen van een neonaat met ernstige trombocytopenie. De resultaten van deze studie laten zien dat het postnatale neonatale trombocytengetal een grillig beloop kan hebben, met meerdere terugvallen na trombocytentransfusies. Dit suggereert dat behandeling met IVIG niet te lang uitgesteld moet worden en gestart dient te worden na een terugval na de 1^e trombocytentransfusie.

Hoofdstuk 7 – Korte en lange termijn uitkomsten van neonatale hyperglycemie in extreme prematuren, behandeld met insuline.

Hyperglycemie bij prematuren is geassocieerd met een toename in morbiditeit en mortaliteit, maar data over de gevolgen op lange termijn zijn beperkt. In hoofdstuk

7 onderzochten we de effecten van neonatale hyperglycemie (bloed glucose > 10 mmol/l, behandeld met insuline > 12 uur) op groei, neurologische en gedragsmatige ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar in een retrospectieve follow-up studie. Tussen januari 2002 en december 2006 werden er 859 prematuren (< 32 weken) opgenomen, waarvan er 66 (8%) hyperglycemie ontwikkelden. Hyperglycemie was significant gerelateerd aan mortaliteit, met 27/66 (41%) in de hyperglycemische groep versus 62/793 (8%) in de groep zonder hyperglycemie. Mortaliteit werd vooral gezien in hyperglycemische kinderen met gemiddelde glucosewaarden van > 8.0 mmol/L of maximum glucosewaarden > 9.5 mmol/L op dag 3-4 na het begin van de episode. Morbiditeit werd voornamelijk gezien bij kinderen met hyperglycemie én een geboortegewicht van < 1000 gram of amenorroeduur onder de 28 weken. Drieëndertig overlevende kinderen met hyperglycemie, behandeld met insuline, en 63 controles (gematched voor amenorroeduur, geboortegewicht, geslacht en jaar van opname) zonder hyperglycemie werden geëvalueerd voor follow-up op de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar. Groei was vergelijkbaar, maar neurologische en gedragsmatige ontwikkeling waren significant vaker afwijkend bij kinderen met neonatale hyperglycemie in de voorgeschiedenis. We concludeerden dat, ondanks behandeling met insuline, hyperglycemie negatieve effecten op mortaliteit en neurologische en gedragsmatige ontwikkeling heeft. Meer onderzoek naar de pathofysiologie van hyperglycemie geïnduceerde breinschade zou waardevol zijn, naast verbetering van de huidige behandelingsstrategieën van neonatale hyperglycemie.

Hoofdstuk 8 – Algemene discussie.

In de algemene discussie werden de resultaten, beschreven in dit proefschrift, voor elk hoofdstuk apart besproken. Er werd een samenvatting gegeven van wat al bekend is over elk onderwerp, waarbij de zwaktepunten, tegenstellingen en vraagtekens in de huidige literatuur aangestipt werden. Suggesties voor toekomstig onderzoek werden gedaan, voor het verbeteren van onze kennis en het optimaliseren van huidige protocollen. Per hoofdstuk werd een praktische toepasbare aanbeveling gedaan, gebaseerd op het huidige bewijs en de resultaten van de studies, beschreven in dit proefschrift. De algemene discussie eindigt met de boodschap dat evaluatie van beleid en aanpassing van protocollen voor neonaten een continue proces is, wat een toegenomen bewustzijn van de medische wereld en goed ontworpen studies vereist.



List of abbreviations

ADH	Attention deficit/hyperactivity
BPD	Bronchopulmonary dysplasia
BSID	Bayley scales of infant development
CBCL	Child behaviour checklist
CoNS	Coagulase negative staphylococci
COX	Cyclo-oxygenase
CRP	C-reactive protein
CTG	Cardio tocography
CYP	Cytochrome P
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorder
ECG	Electric cardiogram
FBS	Fetal blood sampling
FNAIT	Fetal- and neonatal allo-immune thrombocytopenia
GA	Gestational age
HPA	Human platelet antigen
ICH	Intracranial haemorrhage
IgG	Immunoglobulin, subclass G
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura
IUGR	Intra uterine growth restriction
IUPT	Intra uterine platelet transfusion
IVH	Intraventricular haemorrhage
IVIG	Intravenous immunoglobulin
MND	Minor neurological dysfunction
MRI	Magnetic resonance imaging
NEC	Necrotizing enterocolitis
PDA	Patent ductus arteriosus
PEEP	Positive end expiratory pressure
PIQ	Performance intelligence quotient
PROM	Prolonged rupture of membranes
PVL	Periventricular leukomalacia
RDS	Respiratory distress syndrome.
SD	Standard deviation
TIQ	Total intelligence quotient
VIQ	Verbal intelligence quotient
WPPSI/WISC	Wechsler intelligence scale for children



Authors and affiliations

Leiden University Medical Center, Leiden

Division of Neonatology

Anouk Figee

Aukje van Kampen

Enrico Lopriore

N. Margreth van der Lugt

Josephine S. van de Maat

Vivianne E.H.J. Smits-Wintjens

Sylke J. Steggerda

Frans J. Walther

Division of Obstetrics and Gynecology

Inge L. van Kamp

Marije M. Kamphuis

Dick Oepkes

Noortje P.M. Paridaans

Division of Pediatric Cardiology

Regina Bökenkamp

Division of Psychiatry

Jacqueline G.F.M. Hovens

Division of Immunohematology

Anneke Brand

Juliana Children's Hospital, The Hague

Paul H.T. van Zwieten

GGZ Rijnstreek, Rivierduinen, Alphen aan de Rijn

Elise A.M. Knoppert-van der Klein

Dankwoord (acknowledgements)

In de zomer van 2009 maakte ik tijdens mijn wetenschapsstage kennis met wetenschappelijk onderzoek op de afdeling Neonatologie van het LUMC. Alle studenten schreven meteen een echt wetenschappelijk artikel in het Engels, waar ik dus ook een verwoede poging toe deed. Ruim vier jaar later ben ik nog geen twee jaar afgestudeerd én mag ik hier dit proefschrift verdedigen, iets wat ik in mijn stoutste dromen niet had durven dromen en waar ik veel mensen heel dankbaar voor ben.

Prof. F.J. Walther, beste Frans, heel erg bedankt voor de geboden mogelijkheid om het resultaat van mijn wetenschapsstage en aanvullende losse onderzoeken tot dit proefschrift te mogen vormen. Vanaf het begin maakten uw enthousiasme, opbouwende kritiek en laagdrempelige benaderbaarheid de samenwerking heel prettig, waardoor ik heel veel geleerd heb en ben aangestoken met het wetenschapsvirus.

Dr. E. Lopriore, beste Enrico, bedankt voor je vele kritische blikken en altijd enthousiaste en motiverende reacties. Het was ontzettend fijn om zo laagdrempelig vragen te kunnen stellen en daarop heel snel antwoorden terug te krijgen, ook op zon- en feestdagen.

Zonder vele co-auteurs hadden de artikelen in dit proefschrift niet tot stand kunnen komen, daarnaast hebben Anouk Figeo en Aukje van Kampen fantastisch geholpen met het verzamelen van de data: allemaal bedankt daarvoor!

Ook gaat veel dank uit naar de vakgroep kindergeneeskunde en opleiders van het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. Bedankt voor jullie vertrouwen in mij als klinische dokter, voor het geboden voorstel om het schrijven van dit proefschrift eerst zo ver mogelijk af te maken, met een super leuke baan als ANIOS in het vooruitzicht. Natuurlijk mogen mijn assistentencollega's hier niet ontbreken: dank voor jullie roosterflexibiliteit voor deze week, promotie-tips & trucks, stelling-ideeën en veel gezelligheid op de assistentenkamer.

Blaaskwintet Kwintvlaag: Marijke, Maaïke, Léon en Jurjen, heel erg bedankt voor de vele gezellige avonden, lay-out technische adviezen, muzikaliteit en luisterende oren: naar muziek, naar proefschrift-gerelateerde en persoonlijke zaken. We zijn in drie jaar tijd een hecht vijftal geworden en ik hoop dat we nog heel veel jaar in deze samenstelling van ons kunnen laten horen.

Claire, Marleen, Ingrid en Joyce, bedankt voor jullie blijvende interesse in mijn onderzoek en alle gezellige 'oreo-avonden'. In het bijzonder wil ik daarbij Joyce en Ingrid bedanken, mijn paranimfen. Als drie naïeve meisjes van 20 vertrokken we in 2007 naar Nepal en nu, zes jaar later, zijn we alweer ruim een jaar echte dokters. Ontzettend bedankt voor onze vriendschap van de afgelopen 8 jaar en voor jullie inspanningen om deze dag tot een feestje te maken.

Lieve Marieke, mijn kleinste en tegelijkertijd ook grootste zus, na jouw middelbare school eindexamen in 2011 en mijn afstuderen in 2012 was jij eigenlijk weer aan de beurt om in het middelpunt van de belangstelling te staan. Ik ga nu voor m'n beurt en dat voelt oneerlijk, maar ondanks dat moet je weten dat ik echt super trots op je ben! Lieve pap en mam, bedankt voor jullie steun in mijn keuzes, jullie eeuwige interesse in alles waar ik mee bezig ben, de aaien over m'n bol (soms ook telefonisch) en de Naaldwijkse deur die altijd voor me open staat. Van jullie kreeg ik de Westlandse harde werkers mentaliteit met de paplepel ingegoten, iets waar ik heel blij mee ben, want we zijn liever moe dan lui. Op naar de volgende uitdaging, want stilzitten is best moeilijk!

 Publications

van der Lugt NM, Smits-Wintjens VEJ, van Zwieten PH, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatrics* 2010;10:52.

van der Lugt NM, Steggerda SJ, Walther FJ. Use of rifampin in persistent coagulase negative staphylococcal bacteremia in neonates. *BMC Pediatrics* 2010;10:84.

van der Lugt NM *, van de Maat JS *, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Human Development* 2012;88:375-78.

*Both authors contributed equally

van der Lugt NM, Lopriore E, Bökenkamp R, Smits-Wintjens VEJ, Steggerda SJ, Walther FJ. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. *European Journal of Pediatrics* 2012;171:1673-77.

van der Lugt NM, Kamphuis MM, Paridaans NPM, Figea A, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Favorable neonatal outcome in allo-immune thrombocytopenia treated with antenatal intravenous immunoglobulin. *Submitted to bloodtransfusion*.

van der Lugt NM, van Kampen A, Brand A, Walther FJ, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura.

Vox Sanguinis 2013;105:236-43.

Curriculum Vitae

Margreth van der Lugt was born on the 6th of December 1986 in Delft, the Netherlands. She grew up in Naaldwijk and went to Interconfessionele Scholengemeenschap Westland for secondary school, she graduated in 2005. In September of the same year she started to study Medicine at the Leiden University Medical Center. The optional study-space in the second year she filled with a clinical round in Scheer Memorial Hospital in Nepal, where she was for five weeks with her friends Joyce and Ingrid. For three years (from 2007 until 2009), Margreth combined her Medicine study with participating in a minor study flute at the Royal Conservatory in The Hague. She also joined the student orchestra 'Krashna Musika' in Delft, where she's still an active member in the orchestra and several committees. When lectures were finished, in the fourth year of Medical school, Margreth started doing research at the Neonatology department guided by dr. Enrico Lopriore and Prof. dr. Frans Walther. After the obligatory research practice of five months, she started with her clinical internships in February 2010, but continued doing research. In February 2012 she graduated cum laude as a Doctor of Medicine; afterwards she used half a year to almost finish this thesis. Since September 2012 Margreth is working as a pediatric registrar at the Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. In January 2014 she will start her clinical training in pediatrics at the LUMC.

