



Kliinilised uuringud lastel: Eesti Lasteuuringute Võrgustik (ELAV)

T. Metsvaht

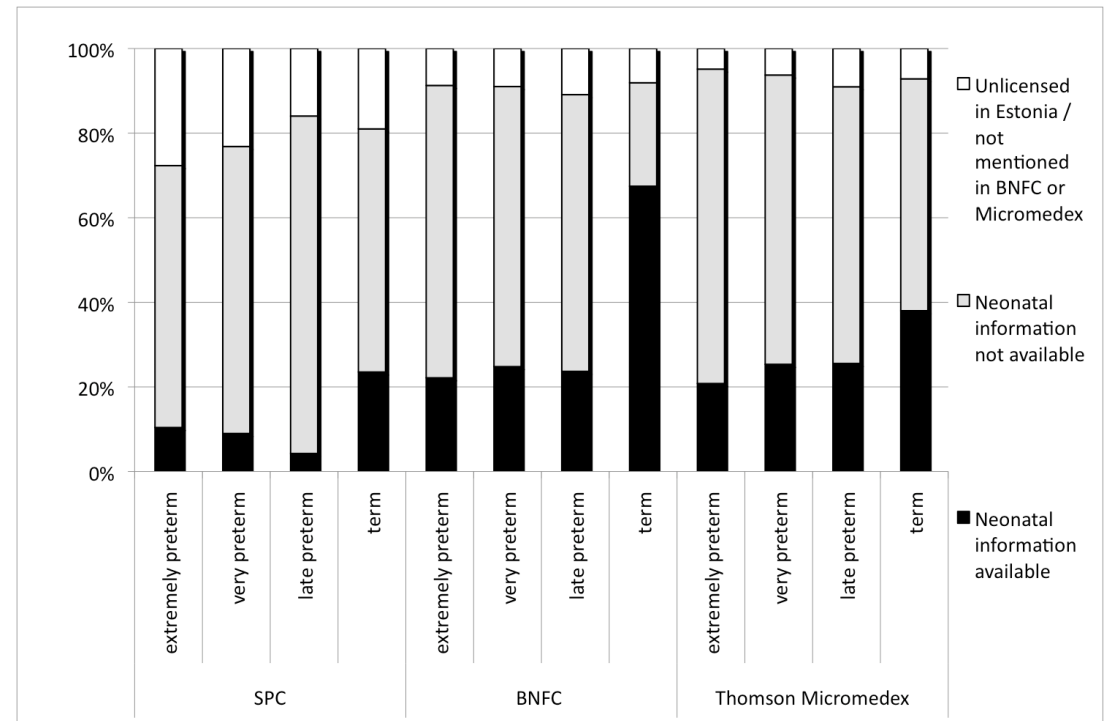
TÜ Lastekliinik,
lasteintensiivravi professor

12.12.2019

Ravimid lastel ja vastsündinutel

Lastel kasutatavatest ravimitest

- 9-78,7% *off-label*
- 0.3-35% registreerimata (*unlicensed*)

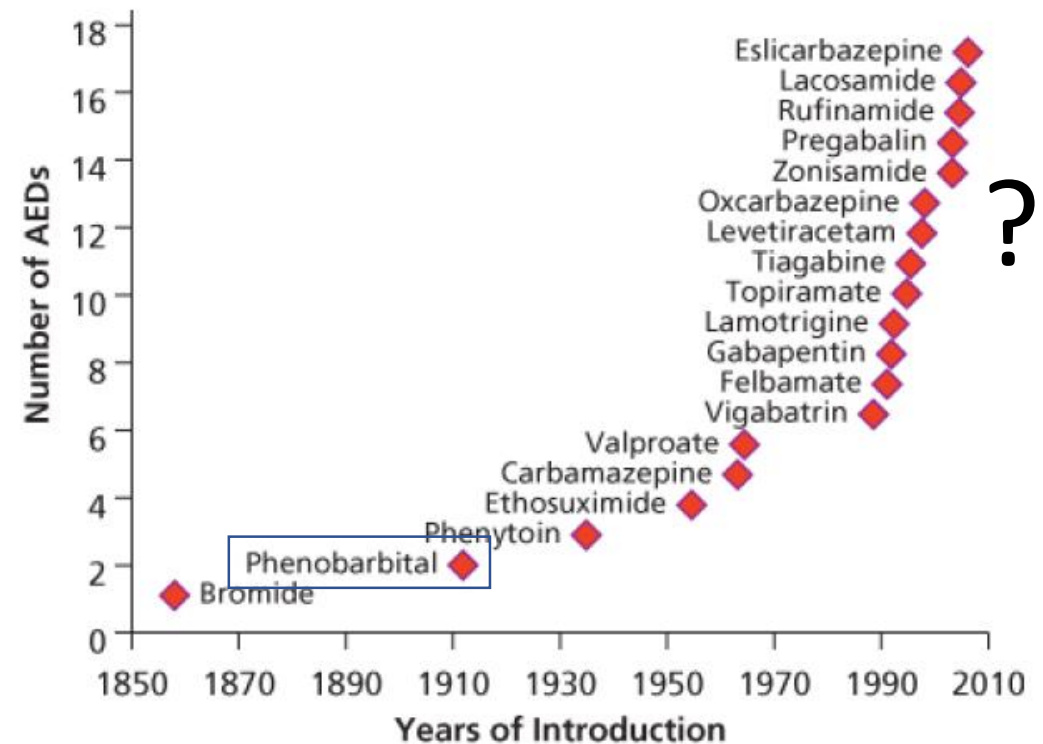


Extremely preterm: GA <28 wk; Very preterm: GA <32 wk;
Late preterm: GA 32-36 wk
SPC – summary product characteristics; BNFC – British National Formulary for Children

J Lass et al. Eur J Clin Pharmacol (2011) 67:1263–1271; [Gore R¹](#), [Chugh PK¹](#), [Tripathi CD¹](#), [Lhamo Y¹](#), [Gautam S¹](#). [Curr Clin Pharmacol](#). 2017 Mar 17. doi: 10.2174/1574884712666170317161935

Probleemid uuringutega vastsündinutel/ lastel – antiepileptilised ravimid

- Inhomogeenne populatsioon
 - Varieeruv farmakokineetika
 - Vanusest sõltuvad haiguse mehhanismid
- Eetilised probleemid
 - Haavatav vanusegrupp
 - Akuutne, kriitiline haigus, kaasuvad probleemid
- Logistilised küsimused
 - Diagnostika ja monitooring
 - väljakutsed AE & AR raporteerimisel
 - Uuringusse kaasamine
 - Seadusandlus (EMA/FDA, GCP)
- Kallis ja vähese majandusliku kasu ootusega



Dosing of Milrinone in Preterm Neonates to Prevent Postligation Cardiac Syndrome: Simulation Study Suggests Need for Bolus Infusion

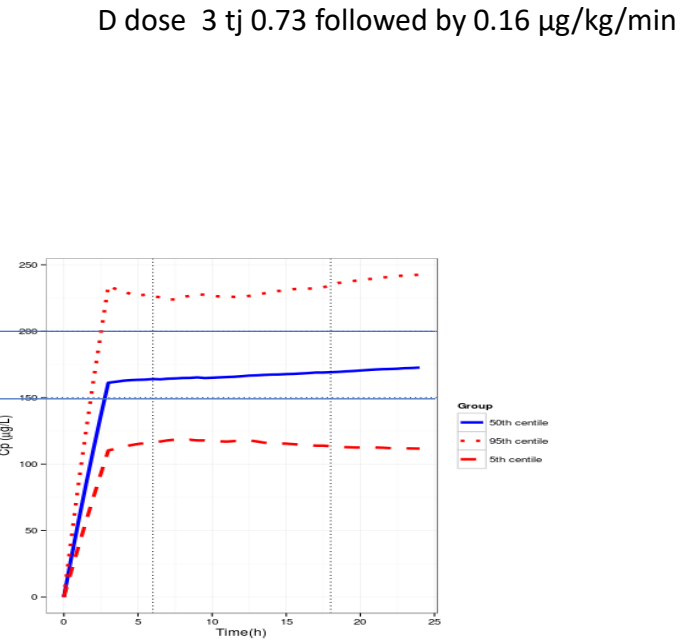
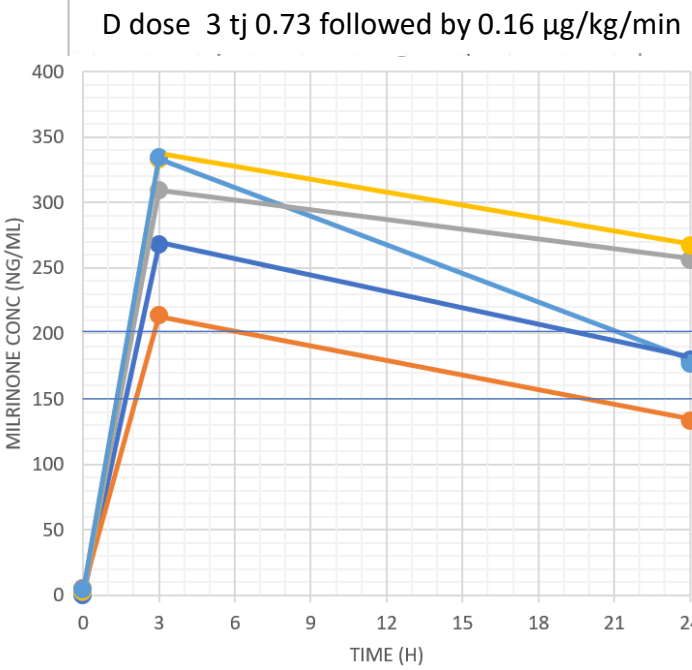
Maarja Hallik^{a,e} Tõnis Tasa^c Joel Starkopf^{a,d} Tuuli Metsvaht^{b,d}

^aDepartment of Anaesthesiology and Intensive Care, ^bDepartment of Paediatrics, and ^cInstitute of Mathematics and Statistics, University of Tartu, and ^dClinic of Anaesthesiology and Intensive Care, Tartu University Hospital, Tartu, and ^eDepartment of Anaesthesiology and Intensive Care, Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia

Objective: to model optimal dosing of milrinone in preterm infants after surgical closure of patent ductus arteriosus (PDA) to prevent post ligation cardiac syndrome.

Methods: Milrinone time-concentration profiles simulated for 1000 subjects, using the final parameters of the one compartmental population pharmacokinetic model by Paradisi (2006).

Dose optimisation based on retrospectively collected demographic data from neonates undergoing PDA ligation in Estonian PICUs in 2012–2014 and existing PD data. Target plasma concentration was set to 150–200 ng/ml.



Results: 31 neonates with median postnatal age of 13 days (range 3–29) and weight of 760 g (range 500–2351) underwent PDA ligation during the study period. Continuous infusion of milrinone 0.33 µg/kg/min: proportion of subjects within the desired concentration range was 0% by 3 h, 36% by 6 h and 61% by 8 h; 99% of subjects exceeded the range by 18 h.

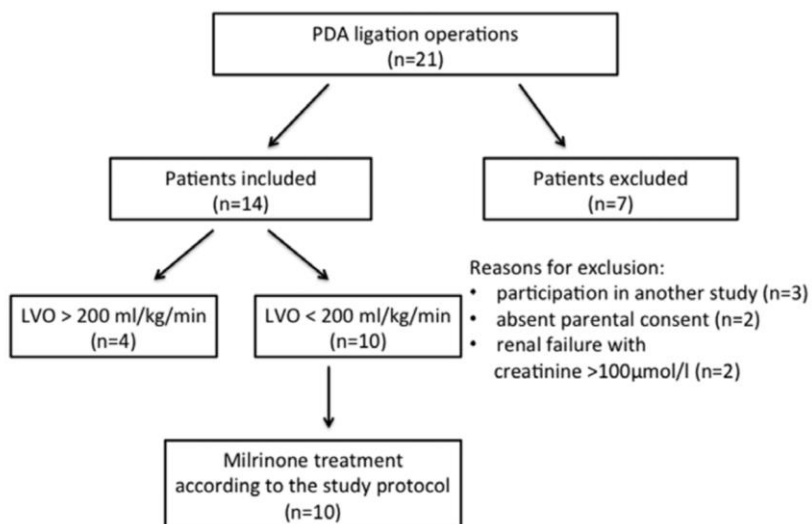
Maximum proportion of total simulated concentrations in target range was attained with bolus infusion of 0.73 µg/kg/min for 3 hours followed by 0.16 µg/kg/min.

Conclusion: Mathematical simulation suggests that in preterm neonates with low clearance and long half-life of milrinone, the serum time concentration profile of milrinone can be optimised with slow loading dose followed by maintenance infusion.

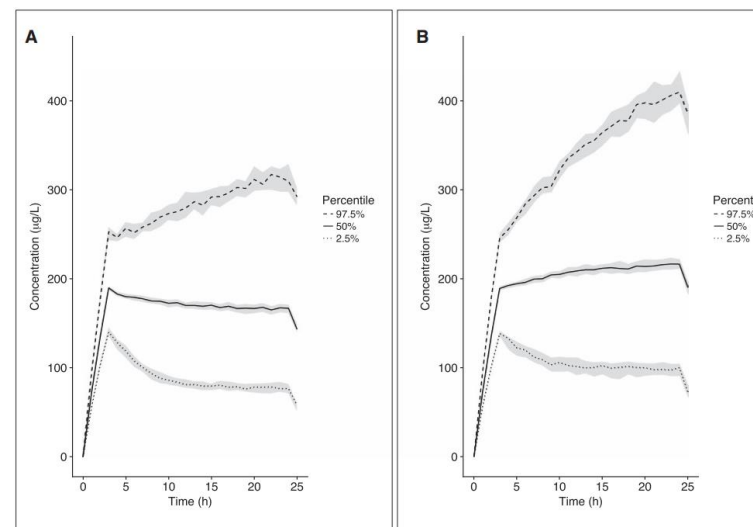
„All models are wrong, some are useful“

Population Pharmacokinetics and Dosing of Milrinone After Patent Ductus Arteriosus Ligation in Preterm Infants

Maarja Hallik, MD^{1,2}; Mari-Liis Ilmoja, MD²; Tõnis Tasa, MSc³; Joseph F. Standing, PhD⁴; Kalev Takkis, PhD⁵; Rūta Veigure, MSc⁶; Karin Kipper, PhD^{5,6}; Tiit Jalas, MD²; Maila Raidmäe, MD²; Karin Uibo, MD²; Joel Starkopf, MD, PhD^{1,7}; Tuuli Metsvaht, MD, PhD^{1,7}



ceeding 300 μg/L. According to the PTA simulation results, we would recommend the dosing regimen of 0.5 μg/kg/min 3 hours loading followed by 0.15 μg/kg/min maintenance infusion for infants PMA less than 27 weeks and 0.5 μg/kg/min 3 hours loading followed by 0.2 μg/kg/min for infants PMA greater than or equal to 27 weeks. The PD effect on blood flow



Eesti Lasteuuringute Võrgustik – ELAV

[Tartu Ülikool](#), [SA Tartu Ülikooli Kliinikum](#) ja [SA Tallinna Lastehaigla](#) allkirjastasid 28. märtsil 2018 [koostöökokkuleppe](#), mille põhjal ELAV tegutseb [Kliiniliste Uuringute Keskuse](#) raames.

Ekspertiisi

- Loomine: personal, dokumentatsioon, *modus operandi*
- Vahendamine

Koostöökokkulepe

Tartu Ülikool, mida esindab meditsiiniteaduste valdkonna dekaan Margus Lember, **Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum**, mida esindab põhikirja alusel Urmas Siigur, ja **Sihtasutus Tallinna Lastehaigla**, mida esindab põhikirja alusel Katrin Luts, edaspidi eraldi nimetatud „pool“ ja koos „pooled“,

võttes arvesse, ühelt poolt, et kliiniliste uuringute läbi viimine lastel nõuab spetsiifiliste teadmiste ja kogemuste olemasolu ning teisalt ka piisaval hulgal uuritavaid, otsustavad moodustada Eesti Lasteuuringute Võrgustiku (ELAV), edaspidi nimetatud „võrgustik“ või „ELAV“, mis tegutseb Kliiniliste teadusuuringute üksuse raames.

Poolte eesmärgiks on tuua kokku vastav ekspertiis, ühiselt osaleda laste kliinilistes teadusuuringutes, ühiselt läbi viia personali väljaõpet ja kvalifikatsiooni tõstmist, koostada kliiniliste uuringute läbiviimiseks vajalik dokumentatsioon, töötada välja *modus operandi*, vahendada kliiniliste uuringutega seonduvat informatsiooni omavahel ning lihtsustada juurdepääsu vastavale spetsiifilisele teadmisele/oskusele nii Eestist kui mujalt maailmast tulevatele uurijatele.

ELAV missioon

tuua kokku pediaatrid, lasteõed, proviisorid, keemikud, kliiniliste uuringute spetsialistid ja matemaatikud, et

- ühtsetel alustel teostada akadeemilisi head kliinilist tava järgivaid uuringuid lastel,
- ühendada valdkonna ekspertide teadmised ja
- pakkuda neid nii akadeemilistele uurijatele kui ka farmaatsiatööstusele laste kliiniliste uuringute läbiviimiseks ning
- teha koostööd sarnaste rahvusvaheliste võrgustikega.

ELAV töögrupp
(Irja Lutsar, Katrin Luts, Katrin Kaarna, Mari Laan, Tuuli Metsvaht, Piia Jõgi, Heli Rajasaar)

Asutused

Tallinna Lastehaigla (Mari Laan)

TÜK Lastekliinik (Piia Jõgi)

Ida-Tallinna Keskhaigla (Annika Tiit-Vesingi)

KUK

(Katrin Kaarna)

Tallinna Lastehaigla (Birgit Kiilaspää)

TÜK Lastekliinik (Hanna Helena Pärn)

KUK

(Riina Janno)

ELAV partnerid

Haiglad

Ülikoolid

Rahvusvahelised võrgustikud



Better medicines for babies, children
and young people through a pan-
European clinical trial network

- ESNEE consortium
- Eesti Lastearstide Selts
- Ida-Tallinna Keskhaigla Naistekliinik
- Neomero
- NeonIN
- PedCrin
- Põhja-Eesti Regionaalhaigla
- Ravimiamet
- Riiklik siirdemeditiini ja kliiniliste teadusuuringute keskus
- Tallinna Lastehaigla
- Tartu Ülikool
- Tartu Ülikooli Kliinikum
- Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituut
- Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee
- Université de Liège



Avalikkus

Akadeemilised organisatsioonid/asutused
ravimitööstus

Missioon:

Koordineeritud lähenemine kõrgekvaliteediliste (regulatory grade) kliiniliste uuringute läbi viimiseks erinevates riikides, uuringukeskustes ja kõigis laste vanusegruppides

Kuidas?

luues infrastruktuuri, mis hõlmab 19 riiklikku kontaktpunkti (National Hub, NH) ja enam kui 200 uuringukeskust

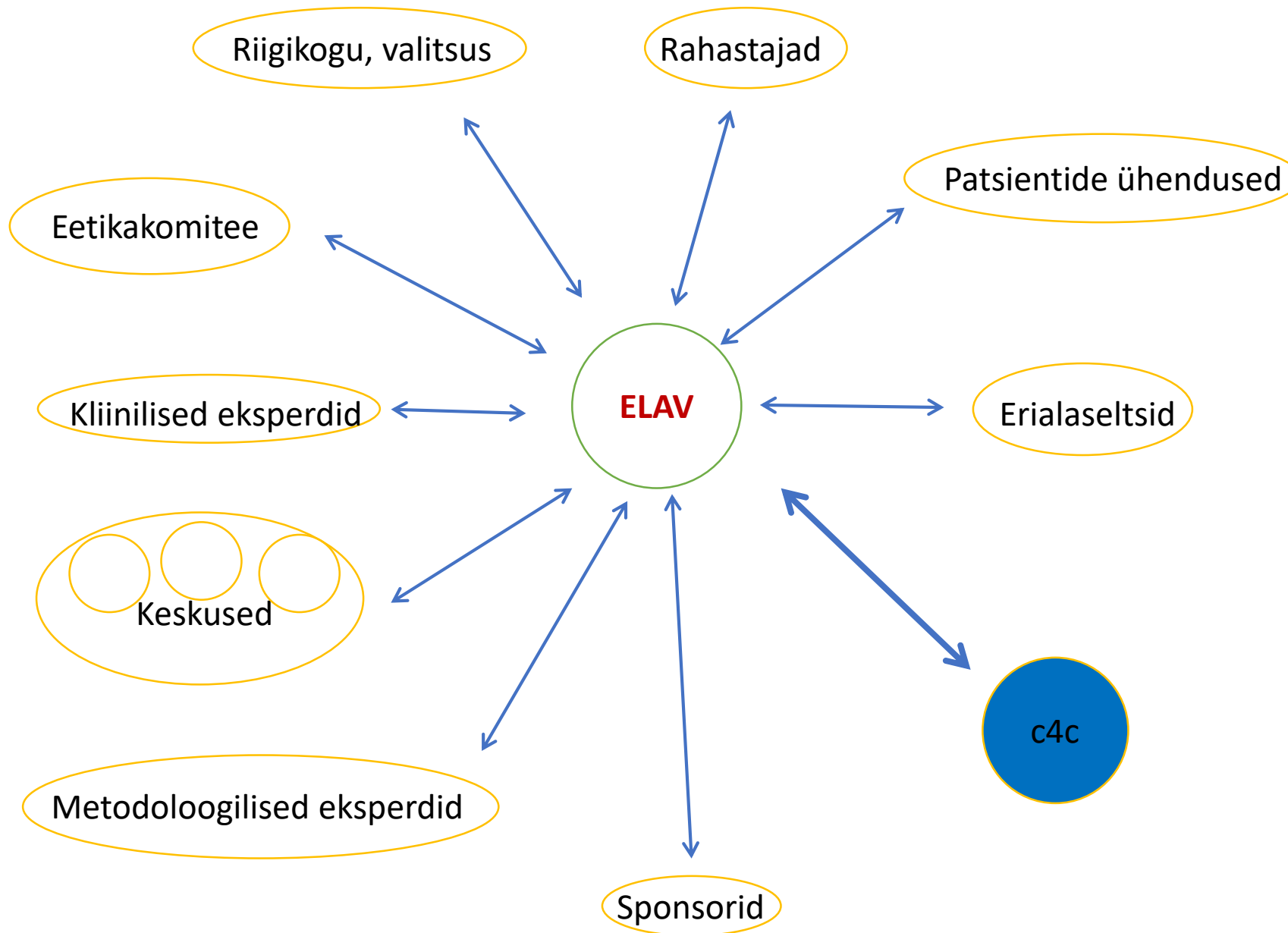
ELAV on riiklikuks kontaktpunktiks (national hub, NH) c4c projektis

Standardiseeritud protsessid

- Riiklikud kokkulepped ja regulatsioonid
- Uuringukeskuste ettevalmistus
- Kvalifikatsioon, väljaõpe
- Kogemuste vahetus
- Infon jagamine – võimalikud uuringud etc
- Info kogumine – uuringute teostatavus (feasibility), eelarve etc
- Ajapiirid, kvaliteet

Tegevuse monitooring

- Info kogumine ja edastamine andmebaasidesse
- Uuringukeskuste toimimine – mõõdikud
- NH toimimine – mõõdikud
- NH jätkusuutlikkus



SWOT analüüs

Tugevused • Eesti on väike – sama ala tegijad tunnevad üksteist, kokkuleppeid on lihtne saavutada, keskusi on vähe • Uurijad on kogemustega, täpsed, järjekindlad, entusiastlikud • Järjepidev koolitus (GCP) • Kliiniliste uuringute keskus toetab uurijaid • Meil on väga head oma ala spetsialistid • Lihtne protseduur ja lühikesed tähtajad uuringulubade taotlemisel	Nõrkused • Eesti on väike – patsientide hulk väike • Finantside nappus – puudub riiklik tugi • Rahvusvaheliselt nähtavate arvamusiidrite arv on piiratud • Ravimifirmad pöörduvad seni pigem otse uurijate poole – ELAV „track record“ veel piiratud • Raskused rahastuse leidmisega heade spetsialistide/ töötajate hoidmiseks
Ohud • Uurijate entusiasm võib väheneda • Rahastus on projektipõhine – puudub toetus kliiniliste uuringute infrastruktuurile	Võimalused • Olla rohkem maailmas pildil ja kaasatud • Kliiniliste (Laste)uuringute teema populariseerimine Eesti meedias, üliõpilaste seas • Teadlikkuse parandamine tõenduspõhise meditsiini alal • Rahastuse leidmine lasteuuringutele • Akadeemiliste uuringute koostöö ravimitööstusega

ELAV osalusega kliinilised uuringud

NeoMero

Mitmekeskuseline võrgustik Euroopas hindamaks meropeneemi farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust vastsündinute sepsise ja meningiidi ravis.

ESNEE

Vastsündinute ekspositsioon abiainetele Euroopas.

Ampi-penit...

Antimikroobsete ravimite farmakokineetika vastsündinul.

SPIROPK

Spironolaktooni farmakokineetika kuni 2 aasta vanustel lastel.

PAMPER

C14 paratsetamooli mikrodoosi farmakokineetika uuring imikutel kasutades aktseleeraator-massspektromeetri bioanalüüsi.

CLOSED

Klonidiini kasutamine sedatsiooniks laste intensiivravi osakondades.

Käimasolevad uuringud

NeoVanc

Vankomütsiinile tundlike bakterite põhjustatud hilise algusega bakteriaalse sepsisega alla kolme kuu vanuste imikute ravi.

ARC

Neerude hüperfiltratsiooni mõju valitud β -laktaam antibiootikumide farmakokineetilisele / farmakodünaamilisele profiilile pahaloomulise kasvajaga lastel ja noortel täiskasvanutel.

Milirnoon

Milirnooni toime tsentraalsele ja regionaalsele verevoolule enneaegsetel vastsündinutel peale avatud arterioosjuha ligeerimist.

NeonIN

Rahvusvaheline neonataalse sepsise epidemioloogiline uuring.

GARPEC

Rahvusvaheline vastsündinute ja laste antimikroobse ravi ja mikroobide resistentsuse seire.

Mon4strat

Beetalaktaam-antibiootikumide kontsentratsiooni jälgimine hilise algusega sepsisega vastsündinutel, vaatlusuuring.

KoNS

Koagulaas-negatiivsete stafülokokkide virulentsus ja resistentsus enneaegsete vastsündinute emade rinnapiimas.

NOPHO

NOPHO

ALBINO

Allopurinooli koosmõju hüpothermiaga neurokognitiivsele tulemusele hüpoksilis-isheemilise ajukahjustuse korral.

PED-MERMAIDS

Euroopa mitmekeskuseline uuring peamistest infektsioosetest sündroomidest (MERMAIDS) – keskkonna-tekkenne sepsise-laadne sündroom ja äge lapseea respiratoorne sündroom.

Health | Thu Apr 16, 2015 1:49pm EDT

Related: HEALTH

Europe's baby meds contain potentially harmful additives

BY KATHRYN DOYLE



(Reuters Health) - Two-thirds of newborns in Europe who received common medicines were exposed to a potentially dangerous substance in the medication, according a new study.

The study did not look at whether the babies were actually harmed, only if they had been exposed to excipients - inactive substances included in many products - that have been linked to toxic side effects in newborns.

"Many of these potentially harmful ingredients of medicines are essential for the stability and safety of the medicine, for example by making the drug dissolve or stopping bacteria from growing in the medicine," or they may extend a drug's shelf-life, said lead author Dr. Georgi Nellis of Tartu University Hospital in Estonia.


ERA-NET  PRIOMEDCHILD

TRENDING ON REUTERS

- Islamic State dead in U.S. Syria raid climbs to 32: monitoring group
- U.S. 'deeply concerned' over Mursi death sentence bid by Egyptian court
- Condemned Boston Marathon bomber may spend years in prison during appeal | VIDEO
- Special Report: The middle-class Islamists behind Tunisia's museum attack