

Nierfunctie: tobramycine parenteraal

205

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, ke = eliminatiesnelheidsconstante,
Scr = serumcreatinine, Vd = verdelingsvolume

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Nicolau DP ea. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650-5.	3	Klinisch effectieve spiegels en weinig toxiciteit waargenomen na 1x daagse i.v. toediening van 7 mg/kg (gentamicine en tobramycine) en 15 mg/kg (amikacine) aan 2184 patiënten. Bij Clcr $\geq$ 60 ml/min interval 24 uur, bij 59-40 ml/min 36 uur, en 39-20 ml/min 48 uur. Ontwikkeling ototoxiciteit bij 3 patiënten en nefrotoxiciteit bij 27 patiënten. Nefrotoxiciteit gecorreleerd met lengte therapie.	Auteurs concluderen dat 1x daagse toediening van toegepaste dosis een goede piek / MIC ratio geeft. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen heeft verlengen interval voorkeur boven verlagen dosering; hiermee wordt betere piek / MIC ratio verkregen.
ref. 2 Pechere JC ea. Pharmacokinetics of intravenously administered tobramycin in normal volunteers and in renal-impaired and hemodialyzed patients. J Infect Dis 1976; 134:suppl.S118-24.	3	Verlenging $t_{1/2}$ bij patiënten met Clcr 18-80 ml/min (n=4) en hemodialyse (n=6) in vergelijking met gezonde personen (n=16 met Clcr > 80 ml/min) 1-malig tobramycine 1 mg/kg i.v. Geen significante verandering Vd. $t_{1/2}$ (min): van 82 naar 254 resp. 2022. Gevonden relaties: $t_{1/2} = 2491 \cdot 1/\text{Clcr} + 84,37$ ($t_{1/2}$ in min, Clcr in ml/min) $t_{1/2} = 60,72 \text{ Scr} + 36,26$ ($t_{1/2}$ in min, Scr in mg/100ml)	'In a patient with renal insufficiency, the loading dose may be the same and the maintenance dose should be adjusted according to the value of the elimination rate constant in the patient. This value may be derived from the given equations. Substitution into the equation $K_0 \approx (7C_{\infty}) / t_{1/2}$ (K_0 = rate of infusion in mg/min, C_{∞} = steady state conc in mg/l, $t_{1/2}$ in min), after the desired equilibrium concentration is known, gives the infusion rate for the maintenance doses of drug.'
ref. 3 Jaffe G ea. Pharmacokinetics of tobramycin in patients with stable renal impairment, patients undergoing peritoneal dialysis, and patients on chronic hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 1974;5:611-16.	2	$t_{1/2}$ 7.7-70 uur en Vd 15l bij 5 patiënten met Scr 2-9.3 mg/100ml na 1-malig 1.5 mg/kg tobramycine i.m. Vd gezonde personen uit literatuur 23 l. Gevonden relatie: $\log t_{1/2} \text{ (h)} = 0.1303 \text{ Scr (mg/100ml)} + 0.649$	
ref. 4 Matzke GR ea. Variability in pharmacokinetic values for gentamicin, tobramycin and netilmicin in patients with renal insufficiency. Clin Pharm 1989;8:800-6.	2	Gevonden relatie in retrospectieve studie onder 48 patiënten met Clcr 10-72 ml/min na behandeling met tobramycine (oplaad 1.5-2.5 mg/kg, daarna a.h.v. bloedspiegels): $ke \text{ (h}^{-1}\text{)} = 0.00382 \text{ Clcr (ml/min)}$ ($r=0.68$, $p = 0.00001$). Gevonden waarden: $ke = 0.121 \text{ h}^{-1}$; $Vd = 0.275 \text{ ml/min}$; totale lichaamsklaring = 0.519 ml/min/kg .	Waarden bepaald met 1-compartiment model. Farmacokinetische waarden gentamicine en tobramycine gelijk bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Netilmicine heeft echter kleinere ke, groter Vd en afwijkende relatie ke / Clcr. Gebruik van één vergelijking voor alle aminoglycosiden daarom niet gewenst.

ref. 5 Nayir A, et al. Pharmacokinetics of amikacin, netilmicin and tobramycin in children with chronic renal failure. Turk J Pediatr 1995;37:111-6.	3	Na éénmalig 3 mg/kg tobramycine i.m. bij kinderen met Scr <1 mg/dl (n=5, Clcr gem. 102,3 ml/min/1,73m ²), Scr 1-2 mg/dl (n=5, Clcr gem. 36) en Scr 2-3 mg/dl (n=5, Clcr gem. 23,6) volgende waarden gevonden: t _{1/2} (h): van 3,7 naar 6,6 resp. 8,1. Vd (l/kg): van 0,59 naar 0,39 resp. 0,3. AUC (µg.h/ml): van 25,3 naar 70,3 resp. 148,2. Cl (ml/kg.h): van 117,9 naar 42 resp. 20,2. Lineaire, significante correlatie tussen Scr en serum t _{1/2} (r=0,78; relatie niet gegeven). Bij patiënten met vergelijkbare Scr veel verschil in tobramycine serumspiegels.	'This study suggests that in patients with severe renal impairment, peak serum levels may be higher than those in the study group and reduction of the loading dose could be necessary. This result should be interpreted with care because our sample groups were small.' 'In conclusion, dose schedules suggested for adults can also be used for pediatric patients. But they should only serve as crude clinical guidelines and should be supplemented with serum concentration measurements whenever possible.'
---	---	--	---

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Opmerkingen projectgroep: de hoogte van de dosering wordt bepaald op basis van de indicatie. Volg verder het beleid gebaseerd op de Therapeutic Drug Monitoring monografie van tobramycine van de NVZA. NVZA-Commissie Analyse & Toxicologie. Tobramycine TDM. www.nvza.nl.
- SPC Obracin injectievloeistof 20-10-1993. Richtlijnen voor dosering patiënten met verminderde nierfunctie algemeen: startdosis 1 mg/kg, daarna dosering verlagen (normale dosis / Scr (mg/100 ml) elke 8 uur) of interval verlengen (interval (h) = 6 Scr (mg/100ml)). Het is belangrijk tijdens therapie serumspiegels nauwkeurig te controleren; eerst na 2-3 doses voor individuele aanpassing, daarna om de 3-4 dagen. Indien nierfunctie verandert, moeten spiegels frequenter worden bepaald en dosering worden aangepast.

Clcr < 10 ml/min

- Lockwood WR ea. Tobramycin and gentamicin concentrations in the serum of normal and anephric patients. Antimicrob Agents Chemother 1973;3:125-9. t_{1/2} tobramycine bij 3 patiënten met Clcr 2-9 ml/min 37,3 uur in vergelijking met 2 uur bij gezonde personen (n=10) na 1-malig 100 mg i.m. Bij 5 anephriche patiënten t_{1/2} 53,4 uur na 1-malig 50 mg i.m. Gedurende 12 uur hemodialyse met Kill kunstnier na 1-malig 50 mg i.m. vond 70% reductie serumconcentraties plaats.
- Matzke GR ea. Hemodialysis elimination rates and clearance of gentamicin and tobramycin. Antimicrob Agents Chemother 1984;25:128-130. Significant verschil tussen drie verschillende kunstnieren (snelheid dialysaat 500 ml/min) na herhaalde toediening tobramycine bij hemodialysepatiënten: CDAK 3500 (n=18): Kd (=verschil ke voor en tijdens dialyse, in h) 0,111; Cd (=Kd x Vd, in ml/min) 31,4. CF 1211 (n=8): Kd 0,158; Cd 39,0. CF1511 (n=8): Kd 0,147; Cd 45,1. 'These data demonstrate that commonly used hemodialyzers vary markedly with respect to their elimination and clearance characteristics of tobramycin.' 'Since dialyzer performance was not equalized, extrapolation of these results beyond the conditions of the study may not be valid.'
- Halstenson CE ea. Aminoglycoside redistribution phenomenon after hemodialysis: netilmicin and tobramycin. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1987;25:50-55. Gem. hemodialyse klaring tobramycine bij 5 patiënten 54,7 ml/min na 1-malig 2 mg/kg i.v. 40-44 uur voor hemodialyse met CF-1511 dialysefilter. Serumconcentratie steeg significant 10 minuten na staken hemodialyse; maximale stijging van 18,3% op 1,9 uur na staken.
- Bunke CM ea. Tobramycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Pharmacol Ther 1983;34:110-116. Kleine afname t_{1/2} en toename % geëlimineerd d.m.v. CAPD bij 1,5 mg/kg tobramycine i.p. (n=6) in vergelijking met 1,5 mg/kg i.v. (n=6) bij patiënten met CAPD. t_{1/2} (h): van 39,5 (i.v.) naar 35,1 (intraperitoneaal); % eliminatie met CAPD: van 15 (i.v.) naar 20 (i.p.). Geen significant verschil in Vd, totale lichaams Cl en peritoneale Cl.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	80 ml/min	20 september 2005